

Скрининговое исследование / Screening

## Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного

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

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России  
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

### Резюме

Цель работы – скрининговое исследование противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он с лабораторным шифром VMA-13-06 в отношении патогенной и условно-патогенной флоры. **Материал и методы.** Противомикробная активность VMA-13-06 устанавливалась в условиях *in vitro* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* и *Citrobacter freundii* методом серийных разведений, путем формирования рядов различной концентрации исследуемого соединения. **Результаты.** Установлено, что VMA-13-06 в концентрациях 128 и 64 мкг/мл проявляет высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia*, сопоставимую с активностью препарата сравнения норфлоксацина. В концентрации 32 мкг/мл VMA-13-06 высоко активно в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*, в отношении *E. coli* и *K. pneumonia* показывая среднюю активность; в разведении от 16 до 4 мкг/мл VMA-13-06 средне активно в отношении данных микроорганизмов. В концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл производное пиримидина неактивно в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia*, во всех разведениях – в отношении *C. freundii* и *A. baumannii*. **Заключение.** Результаты скринингового исследования свидетельствуют о выраженном бактерицидном действии VMA-13-06 в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia*, сопоставимым с эффективностью препарата сравнения норфлоксацина.

**Ключевые слова:** производные пиримидина, противомикробная активность, бактерицидный эффект, бактериостатический эффект.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**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.

**Автор для переписки:** Ясенявская А.Л., e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Для цитирования:** Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):56–60. doi: 10.18699/SSMJ20210606

## Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative

А.А. Tsibizova<sup>1</sup>, А.Л. Yaseniyavskaya<sup>1</sup>, А.А. Ozerov<sup>2</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>2</sup>, О.А. Bashkina<sup>1</sup>,  
М.А. Samotrueva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia  
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia  
400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1

## Abstract

Aim of the study was to screen the antimicrobial activity of pyrimidine derivative 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-ol with laboratory cipher VMA-13-06 in relation to pathogenic and opportunistic flora. **Material and methods.** Antimicrobial activity of VMA-13-06 was established in vitro against strains of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* and *Citrobacter freundii* by the method of serial dilutions, by forming rows with different concentrations of the compound under study. **Results.** VMA-13-06 was found to exhibit high antibacterial activity against *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* and *K. pneumonia* at concentrations of 128 and 64 µg/ml comparable to the activity of the comparison drug norfloxacin. At a concentration of 32 µg/ml, the studied derivative is highly active against *S. aureus* and *S. pyogenes* and shows average activity against *E. coli* and *K. pneumonia*. The compound VMA-13-06 in dilution from 16 to 4 µg/ml is moderately active against the above-mentioned microorganisms. At concentrations from 2 to 0.25 µg/ml, the pyrimidine derivative is inactive against *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* and *K. pneumonia*, in all dilutions – against *C. freundii* and *A. baumannii*. **Conclusions.** The results of a screening study indicate a pronounced bactericidal effect of VMA-13-06 against *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia* comparable to the comparison drug norfloxacin.

**Key words:** pyrimidine derivatives, antimicrobial activity, bactericidal effect, bacteriostatic effect.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study was carried out within the framework of the state assignment of the Minzdrav of Russia in terms of conducting research on the topic «Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs» 48.2-2021.

**Correspondence author:** Yasenyavskaya A.L., e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Citation:** Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):56–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210606

## Введение

В настоящее время важной проблемой является разработка современных безопасных и эффективных противомикробных средств, что связано с развитием антибиотикорезистентности микроорганизмов, приводящей к появлению устойчивых форм возбудителей инфекционной патологии [1, 2]. Особый интерес для разработки в качестве основы лекарственных препаратов представляют пиримидиновые соединения. Будучи структурными единицами нуклеиновых кислот, они обеспечивают безопасность и широкую биологическую активность [3]. Установлено, что пиримидиновые производные оказывают метаболическое, противовоспалительное, иммуноотропное, регенераторное, противоопухолевое действие [4], обладают противомикробным, противогрибковым, противопаразитарным и противовирусным эффектом [5].

В настоящее время идет активное изучение фармакологической активности пиримидиновых соединений с доказанной иммуноотропностью, синтезированных учеными Волгоградского государственного медицинского университета. Целью настоящей работы послужило скрининговое исследование противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он с лабораторным шифром VMA-13-06 в отношении патогенной и условно-патогенной флоры.

## Материал и методы

Противомикробная активность пиримидинового соединения VMA-13-06 устанавливалась в условиях *in vitro* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* и *Citrobacter freundii*, которые были получены от пациентов с инфекционной патологией мочевыделительной системы, находящихся на стационарном лечении в урологическом отделении ГБУЗ АО Городская клиническая больница г. Астрахань. С целью идентификации рода и видов штаммов микроорганизмов использовали программно-аппаратный комплекс микробиологического анализатора BIOMIC V3 (Giles Scientific, США). Противомикробную активность определяли с помощью метода серийных разведений путем формирования рядов различной концентрации исследуемого соединения, мкг/мл: 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25. Культуры микроорганизмов засеивали в пробирки и инкубировали при 37 °C в течение 24 ч, после чего центрифугировали и осадок пересевали на ГМФ-агар. Затем оценивали наличие характерного роста и устанавливали минимальную подавляющую концентрацию VMA-13-06.

В качестве контроля использовали пробирки с бактериями, внесенными в мясопептонный бульон, и ряды с разведениями препарата сравнения норфлоксацина, который активен в отношении

всех используемых штаммов микроорганизмов. Препарат сравнения выбран с учетом схожести химической структуры с исследуемым соединением, а также спектром противомикробной активности в отношении широкого круга микроорганизмов. Вид противомикробного действия производного пириимидина устанавливался на основании оценки подавления роста микробной культуры относительно положительного контроля: на 50 % – бактериостатический, на 90–100 % – бактерицидный эффект.

### Результаты

Для сравнения выраженности противомикробного эффекта пириимидинового соединения VMA–13–06 использовано разведение норфлоксацина 64 мкг/мл. Установлено, что VMA–13–06 в концентрациях 128 и 64 мкг/мл проявляет высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia*, сопоставимую с активностью препарата сравнения норфлоксацина (таблица). В концентрации 32 мкг/мл изучаемое производное высоко активно только в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*, а

в отношении *E. coli* и *K. pneumonia* показывает среднюю активность. Соединение VMA–13–06 в разведении от 16 до 4 мкг/мл является среднеактивным в отношении данных четырех микроорганизмов. В концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл производное пириимидина неактивно в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia*, во всех разведениях – в отношении *C. freundii* и *A. baumannii*.

При определении минимальных подавляющих концентраций установлено, что норфлоксацин проявляет бактериостатическую активность (подавление роста микроорганизмов по сравнению с контролем на 50 %) в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes* в разведении 2 мкг/мл, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в разведении 4 мкг/мл, в отношении *C. freundii* и *A. baumannii* – в разведении 32 мкг/мл. Бактерицидная активность (подавление роста микроорганизмов по сравнению с контролем на 90–100 %) норфлоксацина отмечена в концентрации 16 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes*, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в разведении 32 мкг/мл, в отношении *C. freundii* и *A. baumannii* – в разведении 64 мкг/мл. Бактериостатическая активность VMA–13–06 в отноше-

#### Противомикробная активность соединения VMA–13–06

#### Antimicrobial activity of VMA–13–06

Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>C. freundii</i>	<i>A. baumannii</i>
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Норфлоксацин, мкг/мл						
128	–	–	–	–	–	–
64	–	–	–	–	–	–
32	–	–	–	–	++	++
16	–	–	++	++	++	+++
8	++	++	++	++	+++	+++
4	++	++	++	++	+++	+++
2	++	++	+++	+++	+++	+++
1	+++	+++	++++	++++	++++	++++
0,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,25	++++	++++	++++	++++	++++	++++
VMA–13–06, мкг/мл						
128	–	–	–	–	++++	++++
64	–	–	–	–	++++	++++
32	–	–	++	++	++++	++++
16	++	++	++	++	++++	++++
8	++	++	++	++	++++	++++
4	++	++	++	++	++++	++++
2	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,25	++++	++++	++++	++++	++++	++++

**Примечание.** «–» – разведения высокой активности (отсутствие характерного роста); «+» – разведения активные (наличие характерного роста менее 25 %); «++» разведения средней активности (наличие характерного роста от 25 до 50 %); «+++» – разведения малоактивные (наличие характерного роста от 50 до 75 %); «++++» – разведения неактивные (наличие характерного роста более 75 %).

нии *S. aureus*, *St. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumoniae* показана в разведении 4 мкг/мл, бактерицидная активность отмечена в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes* в концентрации 32 мкг/мл, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в концентрации 64 мкг/мл. В отношении *C. freundii* и *A. baumannii* минимальные подавляющие концентрации VMA–13–06 не достигнуты.

### Обсуждение

Установлено, что пиримидиновое производное 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он оказывает противомикробное действие в отношении *S. aureus*, *St. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumoniae*, которое, вероятно, реализуется за счет ингибирования ферментов, участвующих в синтезе фолиевой кислоты в бактериальной клетке, или же за счет подавления бактериальной ДНК-топоизомеразы II, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот [6]. Полученный результат сопоставим с противомикробной активностью препарата сравнения – норфлоксацина. Установленное антимикробное действие нового производного пиримидина в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры сопоставимо с эффектом других пиримидиновых соединений. Доказано, что соединения 2,4-диоксо-1,4-дигидротieno[3,2]пиримидин-3-карбоновых кислот активны в отношении штаммов *S. aureus* и *B. subtilis*, 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трионов – в отношении бактерий рода *Staphylococcus* и *Streptococcus* [7, 8].

### Заключение

Результаты скринингового исследования противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он свидетельствуют о его выраженном бактерицидном действии в отношении *S. aureus*, *St. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumoniae*, что актуализирует проведение более детальных исследований антибактериальной активности, в том числе и в условиях *in vivo*.

### Список литературы

1. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(2):95–102.
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатр. фармакол.* 2017;14(5):341–355. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782

3. Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П. Биологическая активность новых 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиримидино[3,4-d] пиримидинов. *Асп. вестн. Поволжья*. 2020;(1-2): 146–151. [In Russian]. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151

4. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астрах. мед. ж.* 2015;10(1):12–29

5. Самотруева М.А., Озеров А.А., Старикова А.А., Габитова Н.М., Мережкина Д.В., Цибизова А.А., Тюренков И.Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3Н)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакол.* 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329

6. Торопыно А.В., Шевченко А.А. Биохимические свойства выделенных из фекальных культур *E. coli* и чувствительность эшерихий к антибиотикам. *Вет. патол.* 2020;(1):32–40.

7. Лужнова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. Синтез и противомикробная активность 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трионов. *Хим.-фармац. ж.* 2018;52(6):18–21.

8. Ткаченко Е.В., Губарь С.Н., Журавель И.А., Датхаев У.М., Жакипбеков К.С. Синтез и противомикробная активность амидов 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-тиено[3,2-d]пиримидин-3-ил)карбоновых кислот. *Вестн. КазНМУ*. 2018;(1):347–350.

### References

1. Gusarov V.G., Karpov O.E., Zamyatin M.N. Antibiotic resistance of surgical infections: current state of the problem. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2017;12(2):95–102. [In Russian].
2. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):341–355. [In Russian]. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782
3. Ofitserova E.S., Alekseeva L.N., Shklyarenko A.A., Yakovlev I.P. Biological activity of new 6-[(1-naphthylmethyl) thio]-4-chloropyrazolo[3,4-d] pyrimidines. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2020;(1-2):146–151. [In Russian]. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151
4. Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Yaseniyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12–29. [In Russian].

5. 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*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.

6. Toropyno A.V., Shevchenko A.A. Biochemical properties of *E. coli* cultures isolated from feces and sensitivity of *Escherichia* to antibiotics. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology*. 2020;(1):32–40. [In Russian].

7. Luzhnova S.A., Tyrkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52:506–509.

8. Tkachenko E.V., Gubar' S.N., Zhuravel' I.A., Datkhaev U.M., Zhakipbekov K.S. Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-thieno [3,2-d] pyrimidin-3-yl) carboxylic acid amides. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;(1):347–350. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Александра Александровна Цибизова**, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

**Анна Леонидовна Ясенявская**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Александр Александрович Озеров**, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

**Иван Николаевич Тюренков**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

**Ольга Александровна Башкина**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru

**Марина Александровна Самогруева**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

#### Information about the authors:

**Alexandra A. Tsibizova**, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

**Anna L. Yasyavskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Alexander A. Ozerov**, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

**Ivan N. Tyurenkov**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

**Olga A. Bashkina**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru

**Marina A. Samotrueva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

*Поступила в редакцию 01.10.2021*

*После доработки 18.10.2021*

*Принята к публикации 03.11.2021*

*Received 01.10.2021*

*Revision received 18.10.2021*

*Accepted 03.11.2021*