

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-092.9

doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.36.43

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
5-(АРИЛМЕТИЛЕН)ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНОВ**

\*Нармина Муталлимага-кызы Габитова<sup>1</sup>, Гузель Наилевна Генатуллина<sup>1</sup>,  
Алексей Георгиевич Тырков<sup>2</sup>, Марина Александровна Самотруева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Рост и широкое распространение микроорганизмов с множественной устойчивостью остается важной медико-биологической и социально-экономической проблемой глобального уровня, которая является значимым препятствием для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации. Актуальным стал поиск потенциальных лекарственных средств с антибактериальной активностью, характеризующихся высокой степенью безопасности. Приведены данные, раскрывающие информацию о токсикометрической характеристике четырех новых субстанций производных 5-(арилметилена)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов, обладающих избирательной бактерицидной и высокой антимикобактериальной активностью. Эксперимент проводили на нелинейных белых половозрелых мышах при интрагастральном введении производных 5-(арилметилена)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов. Проведенные испытания показали, что соединения обладают низкой токсичностью и могут рассматриваться как перспективные вещества для дальнейших исследований по поиску противомикробных препаратов.

*Ключевые слова:* 5-(арилметилена) гексагидропиримидин-2,4,6-трионы, пиримидины, острая токсичность, антимикробные препараты, ЛД50, безопасность лекарственных препаратов

*Для цитирования:* Габитова Н. М.-кызы, Генатуллина Г. Н., Тырков А. Г., Самотруева М. А. Изучение острой токсичности 5-(арилметилена)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 36–43. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.36.43.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**STUDY OF ACUTE TOXICITY OF  
5-(ARYLMETHYLENE)HEXAHYDROPYRIMIDINE-2,4,6-TRIONES**

Narmina M.-kyzy Gabitova<sup>1</sup>, Guzel N. Genatullina<sup>1</sup>,  
Alexey G. Tyrkov<sup>2</sup>, Marina A. Samotrueva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The growth and widespread of microorganisms with multiple resistance remain one of the most acute health problems, affecting the effectiveness of the therapy and gaining more and more medical and social significance every day. The search for potential drugs with antibacterial activity, characterized by a high degree of safety, has become relevant. This article provides data that discloses information on the toxicometric characteristics of four new substances derived from 5-(arylmethylene) hexahydropyrimidine-2,4,6-triones with selective bactericidal and high antimycobacterial activity. The experiment was performed on non-linear white mature mice with intragastric administration of 5-(arylmethylene) derivatives) hexahydropyrimidine-2,4,6-triones. The conducted studies have shown that the compounds have low toxicity and

\*© Габитова Н. М., Генатуллина Г. Н., Тырков А. Г., Самотруева М. А., 2022

can be considered promising substances for further research in the search for antimicrobial drugs.

**Keywords:** 5-(arylmethylene) hexahydropyrimidine-2,4,6-triones, pyrimidines, acute toxicity, antimicrobials, LD50, drug safety

**For citation:** Gabitova N. M.-kyzy, Genatullina G. N., Tyrkov A. G., Samotrueva M. A. Study of acute toxicity of 5-(arylmethylene)hexahydropyrimidine-2,4,6-triones. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (2): 36–43. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.36.43 (In Russ.).

**Введение.** Несмотря на достижения в медицинской науке, проблема роста нозокомиальных инфекций, распространение микроорганизмов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в отношении антибиотиков продолжает оставаться важной медико-биологической и социально-экономической проблемой глобального уровня [1, 2]. Многочисленные десятилетние исследования за рубежом и в России, в том числе в рамках деятельности Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, отмечают значимость и актуальность проблемы здравоохранения, в связи с распространенностью устойчивых микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам, что несомненно влияет на рост смертности от инфекционных болезней и эффективность проводимой терапии [3, 4, 5, 6]. Вышесказанное подчеркивает необходимость поиска и разработки новых соединений с антибактериальной активностью, что представляет собой актуальную задачу и является одним из востребованных направлений в поиске отечественных антибактериальных препаратов.

Перспективной группой с противомикробным действием являются соединения, относящиеся к производным 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов. Данные субстанции проявляют противомикробную активность в отношении *St. aureus*, *St. epidermididis* и *St. pyogenes*, где продемонстрирована их избирательная бактерицидная активность [7]. При исследовании антимикробактериального действия изучаемые субстанции показали высокую активность в отношении микобактерий *M. lufu* (тестовой культуры для определения активности противолепрозных препаратов) и *M. tuberculosis*.

На основании выполненного большого комплекса исследований в отношении соединений из группы 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов [7, 8, 9], предложения о внедрении в качестве противомикробных веществ, а также в соответствии с современными требованиями высокой степени эффективности и безопасности применения новых лекарственных средств [10, 11, 12] возникает необходимость изучения острой токсичности для выявления переносимых и токсических доз фармакологического вещества.

**Цель:** изучить острую токсичность новых соединений 5-гетарилметиленипиримидин-2,4,6-трионов и определить диапазон токсичности доз.

**Материалы и методы исследования.** В работе были изучены соединения из группы 5-(арилметил) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов. Растворение всех соединений проводили в диметилсульфоксиде (ДМСО) («Димексид», фирма-производитель ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика», Россия) из расчета 1:1. Экспериментальные исследования острой токсичности, объектом которого явились нелинейные мыши обоего пола 3–3,5-месячного возраста проводили в соответствии правилами лабораторной практики (GLP) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [13].

В эксперименте для изучения симптомов токсического воздействия соединений 5-гетарилметиленипиримидин-2,4,6-трионов формировали следующие группы животных:

- 1) контрольная группа № 1 – животные, получавшие дистиллированную воду в объеме 5мл/кг.
- 2) контрольная группа животных № 2 получала ДМСО в объеме 5мл/кг.

3) контрольная группа животных № 3 получала противолепрозный препарат сравнения – дапсон(4,4'-сульфонилбис [бензоламин]) (фирма-производитель «Novartis», Швейцария), растворенный в ДМСО в объеме:

- 3.1) 200 мл/кг;
- 3.2) 400мл/кг;
- 3.3) 600 мл/кг;
- 3.4) 1000 мл/кг;
- 3.5) 2000 мл/кг.

4) Испытуемой группе № 1 вводили внутривентрикулярно соединение 5-(Фенилметил)-2,4,6-пиримидинтрион (VIII), растворенное в ДМСО в объеме:

- 4.1) 2000 мл/кг;
- 4.2) 2500 мл/кг;
- 4.3) 3000 мл/кг;
- 4.4) 4000 мл/кг;
- 4.5) 5000 мл/кг.

5) Испытуемая группа № 2 получала внутрижелудочно субстанцию 5-[(4-Метоксифенил)метилен]-2,4,6-пиримидинтрион (IX), растворенную в ДМСО в объеме:

- 5.1) 2000 мл/кг;
- 5.2) 2500 мл/кг;
- 5.3) 3000 мл/кг;
- 5.4) 4000 мл/кг;
- 5.5) 5000 мл/кг.

6) Испытуемой группе № 3 вводили внутрижелудочно соединение 5-[(4-Диметиламинофенил)метилен]-2,4,6-пиримидинтрион (X), растворенное в ДМСО в объеме:

- 6.1) 2000 мл/кг;
- 6.2) 2500 мл/кг;
- 6.3) 3000 мл/кг;
- 6.4) 4000 мл/кг;
- 6.5) 5000 мл/кг.

7) Испытуемая группа № 4 получала внутрижелудочно субстанцию 5-[(4-Хлорфенил)метилен]-2,4,6-пиримидинтрион (XI), растворенную в ДМСО в объеме:

- 7.1) 2000 мл/кг;
- 7.2) 2500 мл/кг;
- 7.3) 3000 мл/кг;
- 7.4) 4000 мл/кг;
- 7.5) 5000 мл/кг.

Исследуемые соединения животные получали через зонд в желудок. Эксперимент проводили в течение 2 недель.

В первый день исследования за экспериментальными животными велось непрерывное видеонаблюдение [13], доступ к корму и воде был ограничен. Затем мышей, получавших в достаточном количестве корм и воду, наблюдали 2 раза в сутки. Ежедневно животных взвешивали и оценивали общее состояние, нервно-мышечную возбудимость и вегетативные реакции. Общее состояние определяли по изменению окраски шерстного покрова, окраски и отечности слизистых оболочек, наличию и характеру выделений, а также оценивали двигательную активность животных при воздействии исследуемых веществ. По характеру рефлекторных реакций на внешние раздражители оценивали действие опытных образцов на нервно-мышечную возбудимость. А по реакции зрачка, цвету кожи, наличию уриаций, дефекаций, саливаций устанавливали влияние субстанций на вегетативные реакции.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием программы Microsoft Excel (2010) и применением t-критерия Стьюдента, полулетальную дозу (LD<sub>50</sub>) субстанций рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате наблюдений за испытуемыми группами животных, получавшими полулетальные дозы экспериментальных образцов 5-(арилметилен)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов, и при сравнении их состояния с интактным контролем установлено снижение реакций на болевые раздражители с сохранением реакций на тактильные и звуковые раздражители, данная интоксикация сопоставима с воздействием производных пиримидина [14, 15]. Судорог, тремора у мышей в исследуемых группах не наблюдалось. Имеются данные о том, что структурные аналоги примидинов обладают способностью подавлять судороги, снижая степень торможения активности глутаматдекарбоксилазы [15, 16]. У мышей контрольной группы, получавших высокие дозы препарата сравнения – дапсона, наблюдалось ухудшение состояния до полной обездвиженности, бокового положения и угасания рефлексов, арефлексия, акроцианоз, изменение ритма дыхания до полной его остановки. Под действием дапсона у мышей отмечались судороги и тремор. Начало развития интоксикации и прогрессирование процесса до гибели животных зависели от вводимого вещества. Особо следует отметить действие 5-[(4-Метоксифенил)метилен]-2,4,6-пиримидинтриона, для которого наблюдалась самая ранняя картина развивающихся признаков в интервале 40–90 мин после введения вещества, что указывает на высокую скорость его абсорбции в сравнении с другими субстанциями данного ряда, у которых похожей симптоматики не установлено [17, 18].

У оставшихся в живых экспериментальных животных наблюдалось постепенное угасание негативных эффектов от воздействия исследуемых веществ. По литературным данным производные аналогичной природы не способны долго накапливаться в организме и обладают высокой скоростью выведения [19]. К окончанию первого дня испытаний у животных практически всех опытных групп, получавших опытные образцы в дозе 2000 мг/кг, симптомы интоксикации снижались. У животных этих групп со второго по 14 день эксперимента не отмечалось отличий от показателей контрольной группы, их шерстный покров был гладким и лоснящимся, слизистые чистые и блестящие, кожные покровы розовые. Динамика гибели животных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика гибели мышей при внутрижелудочном введении 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов (%)  
Table 1. Dynamics of death of mice after intragastric administration of 5-(arylmethylene)hexahydropyrimidine-2,4,6-triones (%)

Исследуемые соединения и дозы, мг	Этапы наблюдений			
	1 день	2 день	7 день	14 день
<b>дапсон</b>				
200	0	0	0	0
400	0	20	20	20
600	40	40	40	60
1000	60	80	80	80
2000	80	100	100	100
<b>5-(Фенилметил)-2,4,6-пиримидинтрион</b>				
2000	0	0	0	0
2500	0	0	20	20
3000	20	20	40	40
4000	40	60	60	60
5000	60	60	80	80
<b>5-[(4-Метоксифенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион</b>				
2000	0	0	0	0
2500	0	0	0	20
3000	0	0	0	20
4000	0	20	20	20
5000	20	20	40	40
<b>5-[(4-Диметиламинофенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион</b>				
2000	0	0	0	0
2500	0	0	0	20
3000	0	0	0	20
4000	0	0	0	20
5000	0	0	20	20
<b>5-[(4-Хлорфенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион</b>				
2000	0	0	0	0
2500	0	0	0	20
3000	20	20	20	20
4000	20	20	40	40
5000	40	40	60	60

Примечание: 0 – отсутствие гибели

Воздействие исследуемых производных пиримидина при дозировках от 3000 мг/кг до 6000 мг/кг в интервале от 3 до 7 суток способствовало гибели незначительного количества животных. (табл. 1). В сравнении с группой мышей, которым вводили изучаемые вещества в дозе 3000 мг/кг, у мышей при воздействии высоких доз (4000–6000 мг/кг) наблюдалось сохранение вялости, заторможенности, снижение локомоторной активности вплоть до окончания первого дня исследований. На второй день симптомы интоксикации уменьшились, состояние животных нормализовалось и было сопоставимо с состоянием интактных контрольных групп. При воздействии препарата сравнения – дапсона на животных в течение всего времени наблюдения отмечалось повышение интоксикации и помимо перечисленных симптомов, наблюдался частый генерализованный мелко размашистый тремор, состояние сохранялось вплоть до гибели животных.

При исследовании всех групп мышей, получавших вещества на протяжении всего времени наблюдения, особенностей дефекации и мочеиспускания не отмечалось. По состоянию шерстного и

кожного покрова, слизистых оболочек на протяжении 14 дней отличий от контрольных групп не обнаружено.

При анализе полученных результатов гибели экспериментальных мышей установлены значения LD<sub>50</sub> субстанций 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2. LD<sub>50</sub> субстанций 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов  
Table 2. LD<sub>50</sub> substances of 5-(arylmethylene)hexahydropyrimidine-2,4,6-triones

Исследуемые соединения	LD <sub>50</sub> (мг/кг)
Дапсон	646,05; (430,48–969,58)
5-(Фенилметил)-2,4,6-пиримидинтрион	3575,02; (2276,72–4614,88)
5-[(4-Метоксифенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	5434,67; (4117,64–7184,13)
5-[(4-Диметиламинофенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	6521,07; (5131,92–8286,25)
5-[(4-Хлорфенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	4454,06; (3446,81–5732,46)

Полученные результаты измерений массы тела у экспериментальных мышей (табл. 3) свидетельствуют о положительной динамике изменений как в контрольных, так и в опытных группах животных. По сравнению с контрольными группами животных, у мышей, подвергшихся воздействию испытуемых веществ статистически значимых различий в приросте массы тела не выявлено.

Таблица 3. Влияние субстанций 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов на динамику массы тела мышей (г, M+m)  
Table 3. Influence of substances 5-(arylmethylene)hexahydropyrimidine-2,4,6-triones on the dynamics of body weight in mice (г, M+m)

Исследуемые соединения	Исходные данные	Периодичность измерений		
		1сутки	7 дней	14 дней
Контроль – 1	19,6 ± 0,83	20,2 ± 0,78	25,2 ± 0,51	26,2 ± 1,16
Контроль – 2; ДМСО	29,2 ± 0,71	30,2 ± 1,02	30,0 ± 1,15	29,2 ± 0,49
Контроль – 3; дапсон	22,8 ± 0,69	21,5 ± 1,13	24,4 ± 0,59	26,0 ± 0,95
Опыт – 1; 5-(Фенилметил)-2,4,6-пиримидинтрион	19,5 ± 0,81	19,3 ± 0,47	19,8 ± 0,08	21,2 ± 0,43
Опыт – 2; 5-[(4-Метоксифенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	22,4 ± 0,75	22,2 ± 1,56	23,8 ± 0,75	24,4 ± 1,31
Опыт – 3; 5-[(4-Диметиламинофенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	20,3 ± 0,73	20,2 ± 1,12	21,2 ± 0,79	22,0 ± 1,25
Опыт – 4; субстанции 5-[(4-Хлорфенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион	24,4 ± 0,63	24,1 ± 1,27	26,6 ± 1,31	26,2 ± 0,72

Анализ данных, полученных при вскрытии животных, получавших исследуемые вещества и погибших в первые часы наблюдений, показал отсутствие производных пиримидина в желудке и в петлях тонкого кишечника. Кроме того, у животных не выявлено отека, гиперемии и структурных нарушений в прилегающих тканях.

При этом визуальный осмотр внутренних органов мышей, подвергшихся воздействию токсических доз изучаемых веществ, показал, что подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы имели характерную форму, нормальный цвет и умеренно плотную консистенцию. Щитовидная железа была нормальной величины и формы, имела красноватую окраску. Тимус имел свойственную ему форму, цвет и консистенцию. Размеры и форма сердца не изменены. Мышца сердца была умеренно плотной, коричневатой цвета. При вскрытии грудной клетки легкие легко спадались, поверхность их была однородной бледно-розовой окраски.

У мышей, принимавших высокие дозы изучаемых веществ, брюшная полость была чистой, в ней отсутствовали выпот или экссудат. Слизистая желудка была складчатой, однородного характерного цвета без очагов раздражения. Слизистая оболочка кишки была гладкой, слегка сероватого цвета. Форма и величина печени не изменены. Ткань печени умеренно полнокровна. Селезенка была типичного цвета, по размеру и форме не отличалась от селезенки мышей интактных контрольных групп.

Данные экспериментальных исследований демонстрируют отсутствие токсического влияния однократного введения исследуемых веществ на внутренние органы [20]. У животных, погибших в первый час после введения токсических доз исследуемого вещества, перед гибелью нарушались глубина, частота и ритм дыхания, это, по-видимому, способствовало остановке дыхания и последующей гибели.

Следует отметить, что признаков раздражения ни на кожных покровах, ни в слизистых слоях у мышей, погибших в отдаленные сроки, не наблюдалось. Также и при визуальном осмотре внутренних органов у животных не выявлено патологических изменений легких, желудка, печени, кишечника, почек, надпочечников, селезенки, тимуса и головного мозга. При этом обращает на себя внимание то, что у немногих групп экспериментальных животных, погибших в отдаленные сроки, наблюдалось гиперемированное и увеличенное в размерах сердце, стенки которого были дряблыми. Это позволяет предположить, что исследуемые вещества в высоких концентрациях могут вызывать развитие сердечной недостаточности и последующей гибели.

Таким образом, проведенные исследования показали, что большинство из рассмотренных соединений 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионы обладают низкой токсичностью [20, 21] и могут рассматриваться как перспективные вещества для дальнейших исследований по поиску противомикробных препаратов.

#### **Заключение.**

1. Среди симптомов интоксикации мышей, при внутрижелудочном введении исследуемых производных пиримидина преобладают вялость и заторможенность, снижение локомоторной активности, угнетение дыхания, а также боковое положение в первый день эксперимента.

2. ЛД<sub>50</sub> субстанции 5-(Фенилметил)-2,4,6-пиримидинтрион (VIII) при внутрижелудочном введении половозрелым мышам составляет 3575,02 мг/кг.

3. ЛД<sub>50</sub> субстанции 5-[(4-Метоксифенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион (IX) при внутрижелудочном введении половозрелым мышам составляет 5434,67 мг/кг.

4. ЛД<sub>50</sub> субстанции 5-[(4-Диметиламинофенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион (X) при внутрижелудочном введении половозрелым мышам составляет 6521,07 мг/кг.

5. ЛД<sub>50</sub> субстанции 5-[(4-Хлорфенил)метил]-2,4,6-пиримидинтрион (XI) при внутрижелудочном введении половозрелым мышам составляет 4454,06 мг/кг.

6. Согласно классификации токсичности веществ по И.В. Саноцкому [22] исследуемые субстанции 5-(арилметил)гексагидропиримидин-2,4,6-трионы могут быть отнесены к классу малотоксичных веществ.

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

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### **Список источников**

1. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Милукова И. А., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б., Попов Т. В. Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях. Современные возможности антимикробной терапии // *Анналы хирургии*. 2015. № 4. С. 12–26.

2. Миронова А. В. Медико-социальные аспекты внутрибольничных инфекций // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2018. № 5. С. 30–37.

3. Гординская Н. А., Беляева Е. В., Борискина Е. В., Кряжев Д. В. Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 4. С. 272–275.

4. Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Замятин М. Н., Орлова О. А., Петрова Л. В., Камышова Д. А., Дементенко М. В., Габоян Я. С., Пивкина А. И., Гриценко Е. А. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 4. С. 277–286.

5. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998. 352 с.

6. Pilmis B., Le Monnier A., Zahar J. R. Gut Microbiota, Antibiotic Therapy and Antimicrobial Resistance: A Narrative Review // *Microorganisms*. 2020, Vol. 8, no. 2. p. 269.

7. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 736 с.
8. Лужнова С. А., Тырков А. Г., Габитова Н. М., Юртаева Е. А. Синтез и антимикобактериальная активность 5-(арилметилиден)гексагидропиримидин-2,4,6-трионов // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 12. С. 12–14.
9. Лужнова С. А., Тырков А. Г., Габитова Н. М., Юртаева Е. А. Синтез и противомикробная активность 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52, № 6. С. 18–21.
10. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств: руководство по фармаконадзору. М.: Когито-Центр, 2004. 200 с.
11. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Рахматулина Р. Ш. Авторско-правовая охрана результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов // Образование и право. 2016. № 5. С. 55–59.
13. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
14. Кильметова И. Р. Фармакология и применение новых производных пиримидина: автореф. дис. ... д-ра вет. наук. Краснодар, 2008. 18 с.
15. Мышкин В. А., Репина Э. Ф., Хуснутдинова Н. Ю., Тимашева Г. В., Смолянкин Д. А., Байгильдин С. С., Каримов Д. О. Антитоксическая активность пиримидинов (структура – активность) // Медицина труда и экология человека. 2018. № 4 (16). С. 117–123.
16. Мышкин В. А., Еникеев Д. А., Игбаев Р. К. Антитоксические свойства производных пиримидина // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-5. С. 945–950.
17. Березовская И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 17–22.
18. Тырков А. Г., Юртаева Е. А. Пат. 2598607 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ получения 5-гептарилметиленипиримидин-2,4,6-трионов. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет». № 2015129321/04; заявл. 16.07.2015; опубл. 02.09.2016. Бюл. № 27.
19. Петрова И. В., Катаев В. А., Баймурзина Ю. Л., Мочалов К. С., Фархутдинов Р. Р. Влияние производных пиримидина и тиапурацила на оксидативный и психоэмоциональный стресс у лабораторных животных // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 111.
20. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при перентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 7, № 3. С. 32–34.
21. Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств. М.: Русский врач, 2003. 154 с.
22. Санецкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия). М.: Медицина, 1970. 343 с.

### References

1. Gel'fand B. R., Belotserkovskiy B. Z., Milyukova I. A., Protsenko D. N., Gel'fand E. B., Popov T. V. The significance of enterobacteria in the etiology of nosocomial infections in patients in critical conditions. Modern possibilities of Antimicrobial therapy. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*. 2015; (4): 12–26. (In Russ.).
2. Mironova A. V. Medico-social aspects of nosocomial infections. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo institute obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko = Bulletin of the National research Institute of public health named after N. A. Semashko*. 2018; (5): 30–37. (In Russ.).
3. Gordinskaya N. A., Belyaeva E. V., Boriskina E. V., Kryazhev D. V. The problem of antibiotic resistance of staphylococci in pediatric hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020; 22 (4): 272–275. (In Russ.).
4. Karpov O. E., Gusarov V. G., Zamyatin M. N., Orlova O. A., Petrova L. V., Kamyshova D. A., Dementienko M. V., Gaboyan Ya. S., Pivkina A. I., Gritsenko E. A. Management of antibiotic resistance in the hospital: modern realities and prospects. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020; 22 (4): 277–286. (In Russ.).
5. Padeyskaya E. N., Yakovlev V. P. Antimicrobial preparations of the fluoroquinolone group in clinical practice. Moscow: Logata; 1998. 352 p. (In Russ.).
6. Pilmis B., Le Monnier A., Zahar J. R. Gut Microbiota, Antibiotic Therapy and Antimicrobial Resistance: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2020; 8 (2): 269.
7. Kharkevich D. A. Pharmacology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 736 p. (In Russ.).
8. Luzhnova S. A., Tyrkov A. G., Gabitova N. M., Yurtaeva E. A. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(arylmethylidene)hexahydropyrimidine-2,4,6-trionov. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemico-pharmaceutical Journal*. 2015; 49 (12): 12–14. (In Russ.).
9. 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) - trionov], *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemico-pharmaceutical Journal*. 2018; 52 (6): 18–21. (In Russ.).

10. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Adverse drug reactions and monitoring the safety of medicines: a guide to pharmacovigilance. Moscow : Kogito-Tsentr; 2004. 200 p. (In Russ.).
11. Mironov A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Moscow : Grif and K; 2012. 944 p. (In Russ.).
12. Rahmatulina R. Sh. Copyright and legal protection of the results of preclinical studies of medicines and clinical studies of medicines. *Obrazovanie i pravo = Education and Law*. 2016; (5): 55–59. (In Russ.).
13. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Medicine; 2005. 832 p. (In Russ.).
14. Kil'metova I. R. Pharmacology and application of new pyrimidine derivatives. Abstract of thesis of Doctor of Veterinary Sciences. Krasnodar; 2008. 18 p. (In Russ.).
15. Myshkin V. A., Repina E. F., Khusnutdinova N. Yu., Timasheva G. V., Smolyankin D. A., Baygil'din S. S., Karimov D. O. Antitoxic activity of pyrimidines (structure – activity)]. *Meditina truda i ekologiya cheloveka = Labor medicine and Human Ecology*. 2018; (4(16)): 117–123. (In Russ.).
16. Myshkin V. A., Enikeev D. A., Igbaev R. K. Antitoxic characteristics of pyrimidine derivatives. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2014; (10-5): 945–950. (In Russ.).
17. Berezovskaya I. V. Forecasting of medicinal products safety in preclinical toxicological studies. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Bulletin*. 2010; (5 (104)): 17–22. (In Russ.).
18. Tyrkov A. G., Yurtaeva E. A Method for the preparation of 5-heptyl-methylenpyrimidine-2,4,6-triones. Patent RF, no. 2598607. 2015. (In Russ.).
19. Petrova I. V., Kataev V. A., Baymurzina Yu. L., Mochalov K. S., Farkhutdinov R. R. [Influence of pyrimidine derivatives and uracil thiethanes on oxidative and psycho-emotional stress in laboratory animals]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2. P. 111. (In Russ.).
20. Berezovskaya I. V. Classification of chemicals on the parameters of acute toxicity when administered parenterally methods of introduction. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and pharmaceutical magazine*. 2003; 7 (3): 32–34. (In Russ.).
21. Gus'kova T. A. Toxicology of medicinal products. Moscow: Russkiy vrach; 2003. 154 p. (In Russ.).
22. Sanotskiy I. V. Methods for determining the toxicity and danger of chemical substances. (Toxicometry). Moscow: Medicine; 1970. 343 p. (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**Н.М.-кызы Габитова**, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: narmina85@inbox.ru.

**Г. Н. Генатуллина**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, заместитель руководителя научно-исследовательского центра, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: genatullina@mail.ru.

**А. Г. Тирков**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: tyrkov@rambler.ru.

**М. А. Самокруева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

### **Information about the authors**

**N. M.-kyzy Gabitova**, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: narmina85@inbox.ru.

**G. N. Genatullina**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: genatullina@mail.ru.

**A. G. Tyrkov**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State University named after V.N. Tatischev, Astrakhan, Russia, e-mail: tyrkov@rambler.ru.

**M. A. Samotruyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru. \*

---

\*Статья поступила в редакцию 18.03.2022; одобрена после рецензирования 07.06.2022; принята к публикации 23.06.2022.

The article was submitted 18.03.2022; approved after reviewing 07.06.2022; accepted for publication 23.06.2022.