



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-6

УДК 616.45-001.1/3:547.853.3:615.015

Влияние производного пиримидина на уровень цитокинов в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

А.Л. Ясенявская¹ , А.А. Цибизова¹ , И.Н. Тюренков² ,
А.А. Озеров² , О.А. Башкина¹ , М.А. Самотруева¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Л. Ясенявская (yasen_9@mail.ru)

Резюме

Актуальность: На сегодняшний день бактериальные инфекции, вызванные микроорганизмами характеризуются устойчивостью к антибиотикам, что является одной из ведущих причин затяжного течения инфекционно-воспалительных заболеваний или же генерализации процесса, протекающего с развитием системной воспалительной реакции Тяжесть инфекционной патологии обусловлена гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что может привести к развитию, так называемого, «цитокинового шторма» с последующим развитием полиорганной недостаточности. Для преодоления этой проблемы были приложены значительные усилия, в том числе и разработка новых эффективных антимикробных препаратов, способных оказывать иммунорегуляторный эффект. В настоящее время пиримидиновые гетероциклические соединения рассматриваются как перспективная группа веществ для использования их в качестве основы для лекарственных препаратов. **Цель исследования:** Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции под влиянием производного пиримидина – 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-она. **Материалы и методы:** Влияние производного пиримидина на уровень про- и противовоспалительных цитокинов оценивали на модели генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением мышам *Staphylococcus aureus*. Мыши 5-недельного возраста (самцы, 40 особей) были разделены на группы (n=10): контроль I – животные, получавшие внутрибрюшинно эквивалент воды для инъекций; контроль II – инфицированные стафилококком мыши, не получавшие лечения; две опытные группы – мыши, получавшие внутрибрюшинно цефтриаксон в средней терапевтической дозе – 50 мг/кг и 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-она в дозе 21 мг/кг в течение 7 дней. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** Введение производного пиримидина 3-(2-фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-он приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов. Данные изменения были менее выраженными по сравнению с группой животных, получавших препарат сравнения – цефтриаксон. Наряду с этим, введение

производного пиримидина способствовало повышению уровня противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10) по сравнению с контролем II. **Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о наличии у изучаемого соединения регуляторного влияния на цитокиновый профиль и возможной активации механизмов, способствующих подавлению инфекционного агента.

Ключевые слова: производные пиримидина; генерализованная инфекция; золотистый стафилококк; цитокины; интерлейкины; фактор некроза опухоли

Для цитирования: Ясенявская АЛ, Цибизова АА, Тюренков ИН, и др. Влияние производного пиримидина на уровень цитокинов в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(3): 357-365. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-6

Effect of pyrimidine derivative on cytokine levels in experimental generalized staphylococcal infection

Anna L. Yasenyavskaya¹ , Alexandra A. Tsibizova¹ , Ivan N. Tyurenkov² ,
Alexandr A. Ozerov² , Olga A. Bashkina¹ , Marina A. Samotrueva¹ 

¹ Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Corresponding author: Anna L. Yasenyavskaya (yasen_9@mail.ru)

Abstract

Background: To date, bacterial infections caused by microorganisms characterized by antibiotic resistance are one of the leading causes of the protracted course of infectious and inflammatory diseases that occur with the development of a systemic inflammatory reaction. It is proved that the severity of infectious pathology is caused by hyperproduction of proinflammatory cytokines, which can lead to the development of the so-called "cytokine storm" with the subsequent development of multiple organ failure. Considerable efforts have been made to overcome this problem, including the development of new effective antimicrobial drugs capable of having an immunoregulatory effect. Currently, pyrimidine heterocyclic compounds are considered as the main group of substances for their use as a basis for medicines. **The aim of the study:** Evaluation of the effect of pyrimidine derivative 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-quinazoline-4(3H)-one on the level of cytokines in experimental generalized staphylococcal infection. **Materials and methods:** The effect of pyrimidine derivative on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines was evaluated on a model of generalized infection caused by intraperitoneal administration of *Staphylococcus aureus* to mice at a dose of 10^8 microbial bodies. 5-week-old mice (40 individuals) were divided into the groups: control I – animals receiving intraperitoneal water for injection; control II – mice infected with staphylococcus who did not receive treatment; two experimental groups were mice that received intraperitoneal ceftriaxone at an average therapeutic dose of 50 mg/kg and pyrimidine compound at a dose of 21 mg/kg. The level of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood serum was determined by enzyme immunoassay. **Results:** Pyrimidine derivative 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-quinazoline-4(3H)-one on led to a decrease in the level

of proinflammatory cytokines; it was found that the data the changes were less pronounced in comparison with the group of animals receiving the comparison drug – ceftriaxone. The introduction of a pyrimidine derivative led to an increase in the level of anti-inflammatory interleukins (IL-4, IL-10) compared with control II. **Conclusion:** The results obtained indicate that the studied compound has a regulatory effect on the cytokine profile and possible activation of mechanisms that contribute to the suppression of the infectious agent.

Keywords: pyrimidine derivatives; generalized infection; *Staphylococcus aureus*; cytokines; interleukins; tumor necrosis factor

For citation: Yasenyavskaya AL, Tsibizova AA, Tyurenkov IN, et al. Effect of pyrimidine derivative on cytokine levels in experimental generalized staphylococcal infection. Research Results in Biomedicine. 2023;9(3):357-365. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-6

Введение. На сегодняшний день бактериальные инфекции, вызванные микроорганизмами, как патогенными, так и условно-патогенными, характеризующимися устойчивостью к антибиотикам, являются одной из ведущих причин затяжного течения инфекционно-воспалительных заболеваний или же генерализации процесса, протекающего с развитием системной воспалительной реакции [1, 2]. Выраженность воспалительной реакции находится в зависимости от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, наиболее значимые из которых соответственно IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10, IL-4 [3, 4]. Тяжесть инфекционной патологии обусловлена гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что может привести к развитию, так называемого, «цитокинового шторма» с последующим развитием полиорганной недостаточности [5, 6]. Для преодоления этой проблемы были приложены значительные усилия, в том числе и разработка новых эффективных антимикробных препаратов, способных оказывать иммунорегуляторный эффект [7].

В настоящее время пиримидиновые гетероциклические соединения рассматриваются как перспективная группа веществ для использования их в качестве основы для лекарственных препаратов [8, 9]. Доказано, что производные пиримидина способны оказывать широкое фармакологическое действие, а именно психотропное, нейротропное, противовоспалительное, антиоксидантное, иммуностропное, противо-

опухолевое, регенераторное, противомикробное и др. [10-13] На сегодняшний день пиримидинсодержащие субстанции рассматриваются в качестве основы для разработки новых антибактериальных препаратов [14]. Интерес к указанным гетероциклическим субстанциям связан с их функциональными свойствами, а именно сходством биологической активности с многими эндогенными веществами, что является преимуществом, позволяющим производным пиримидина взаимодействовать с ферментами, коферментами и другими веществами в клетке [15, 16]. Установлено, что наряду с указанными свойствами, еще одним преимуществом пиримидиновых соединений является их химическая структура и сравнительная простота синтеза, позволяющего получать большое количество фармакологического вещества.

На сегодняшний день учеными Волгоградского государственного медицинского университета синтезирован ряд соединений пиримидиновой структуры, фармакологическая активность которых, в том числе противомикробная и иммуностропная, активно изучаются [10, 13].

Цель исследования. Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции под влиянием производного пиримидина – 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-она.

Материалы и методы исследования. Влияние производного пиримидина на уровень про- и противовоспалительных ци-

токинов оценивали на модели генерализованной инфекции, сформированной введением мышам внутрибрюшинно *Staphylococcus aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел [17].

Животные получены из экспериментально-биологической клиники (виварий) Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Животные во время эксперимента находились на стандартном режиме питания (ГОСТ Р 50258-92) при естественном освещении. Содержание мышей соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96). Исследования проводились на основании протокола Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 6 от 27 ноября 2018 г.

Мыши 5-недельного возраста (самцы, 40 особей) были разделены на следующие группы (n=10): контроль I – животные, получавшие внутрибрюшинно эквивалент воды для инъекций (Новосибхимфарм ОАО (Россия)); контроль II – инфицированные стафилококком мыши, не получавшие лечения; две опытные группы – мыши, получавшие внутрибрюшинно препарат сравнения – цефтриаксон (Биосинтез ОАО (Россия) в средней терапевтической дозе – 50 мг/кг и 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-она в дозе 21 мг/кг (1/10 от молекулярной массы) в течение 7 дней.

С помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови. Для этого использовали наборы ELISA Kit соответствующих реагентов (Cloud-Clone Corp., США).

С помощью пакетов программ BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. («AnalystSoft Inc.», США) осуществляли статистическую обработку результатов ис-

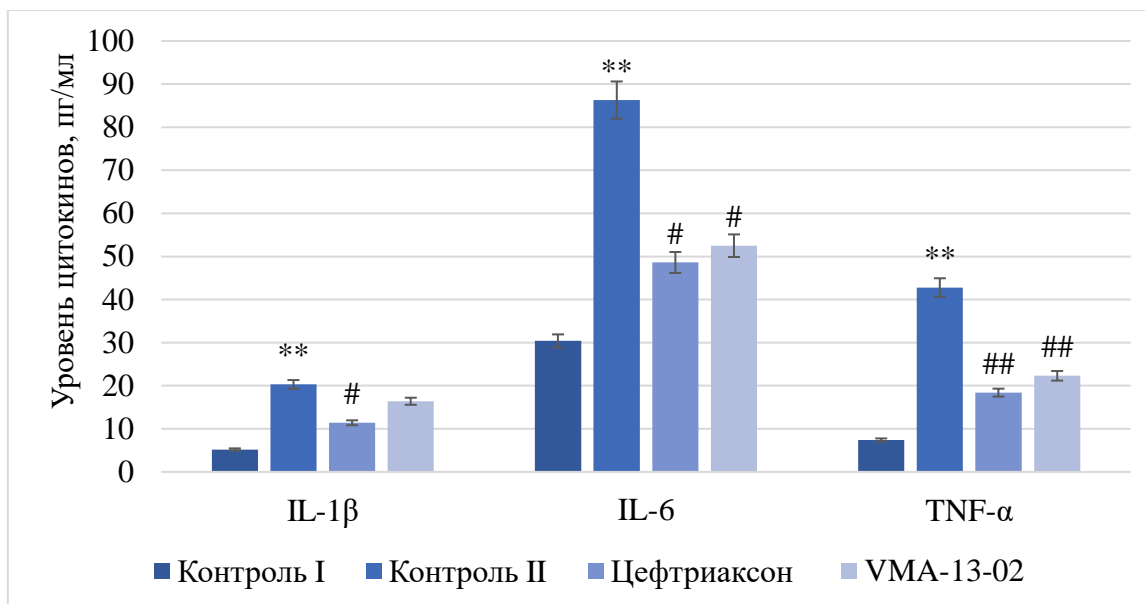
следования. В группах сравнения использовали критерий Манна-Уитни, оценивая различия при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выраженность антистафилококковой активности пиримидинового производного 3-(2-оксопропил)-хиназолин-4(3H)-он оценивали на основании определения выживаемости лабораторных животных в условиях генерализованной инфекции. В результате было установлено, что в группе нелеченых животных на 7 сутки наблюдалась 70% гибель; при введении препарата сравнения и пиримидиновой субстанции – 20% гибель мышей.

Результаты влияния пиримидинового производного на уровень провоспалительных цитокинов в условиях генерализованной стафилококковой инфекции представлены на рисунке 1.

В процессе развития стафилококковой инфекции было установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов в сравнении с интактным контролем: IL-1 β – практически в 4 ($p \leq 0,01$) раза, IL-6 – в 2,8 ($p \leq 0,01$) раза, TNF- α – в 5,8 ($p \leq 0,01$) раза. Введение цефтриаксона привело к снижению указанных показателей по отношению к группе инфицированных животных: IL-1 β и IL-6 – в 1,8 ($p \leq 0,01$) раза, TNF- α – в 2,3 ($p \leq 0,01$) раза. Производное пиримидина также привело к снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β – практически в 1,2 ($p \geq 0,05$) раза, IL-6 – в 1,6 ($p \leq 0,05$) раза, TNF- α – практически в 2 ($p \leq 0,01$) раза. Установлено, что данные изменения были менее выражены в сравнении с группой животных, получавших препарат сравнения.

Результаты влияния пиримидинового производного на уровень противовоспалительных цитокинов в условиях генерализованной стафилококковой инфекции представлены на рисунке 2.

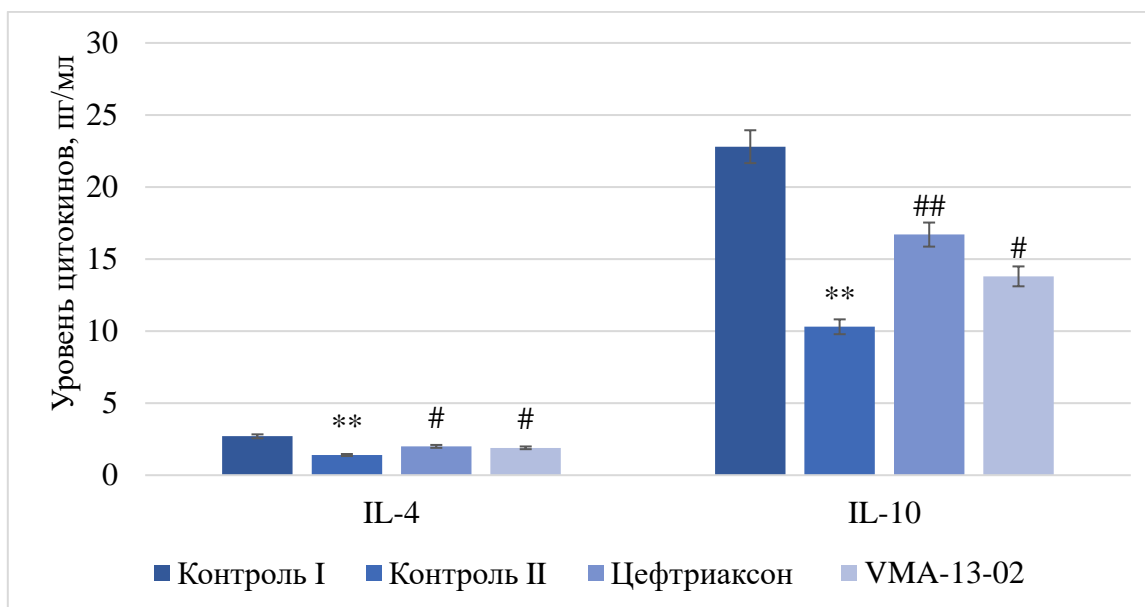


Примечание: # – $p \leq 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля II; ** и ## – $p \leq 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II соответственно.

Рис. 1. Влияние производного пиримидина и цефтриаксона на уровень провоспалительных цитокинов в условиях экспериментальной стафилококковой инфекции у мышей

Note: # – $p \leq 0,05$ – in relation to the indicators of control group II; ** and ## – $p \leq 0,01$ – in relation to the indicators of control group I and control II, respectively.

Fig. 1. Effect of pyrimidine derivative and ceftriaxone on the level of proinflammatory cytokines in experimental staphylococcal infection in mice



Примечание: # – $p \leq 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля II; ** и ## – $p \leq 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II соответственно.

Рис. 2. Влияние производного пиримидина и цефтриаксона на уровень противовоспалительных цитокинов в условиях экспериментальной стафилококковой инфекции у мышей

Note: # – $p \leq 0,05$ – in relation to the indicators of control group II; ** and ## – $p \leq 0,01$ – in relation to the indicators of control group I and control II, respectively.

Fig. 2. Effect of pyrimidine derivative and ceftriaxone on the level of anti-inflammatory cytokines in experimental staphylococcal infection in mice

Генерализованная инфекция способствовала снижению противовоспалительных IL-4 и IL-10 по отношению к контролю в 1,9 ($p \leq 0,01$) и 2,2 ($p \leq 0,01$) раза соответственно. При введении препарата сравнения отмечалось повышение цитокинов: IL-4 – в 1,4 ($p \leq 0,05$) и IL-10 – в 1,6 ($p \leq 0,05$) раза по отношению к инфицированной группе мышей. Введение пиримидинового производного привело также к повышению уровня исследуемых интерлейкинов в среднем в 1,3 ($p \leq 0,05$) раза в сравнении с контролем II.

Результаты настоящего исследования сопоставимы с результатами ранее проведенных экспериментов по изучению влияния производных пиримидина на уровень про- и противовоспалительных интерлейкинов, где было установлено, что пиримидиновые соединения играют роль иммунорегулятора при поддержании механизмов цитокинового равновесия [18]. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании провоспалительных цитокинов у лабораторных животных с нелеченой генерализованной стафилококковой инфекцией и, напротив, превалирование противовоспалительных в результате применения цефтриаксона и производного пиримидина в качестве средств лечения экспериментальной инфекции [19, 20, 21]. В связи с чем, можно сделать вывод, что коррекция баланса про- и противовоспалительных цитокинов, наблюдаемая под влиянием 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-она и препарата сравнения цефтриаксон, способствует поддержанию гомеостаза и дополнительных предпосылок подавления инфекционного агента.

Заключение. Проведенное исследование влияния пиримидинового производного 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-хиназолин-4(3H)-он на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях генерализованной стафилококковой инфекции свидетельствует о наличии у данного соединения регуляторного влияния на цитокиновый профиль и активации механизмов, способствующих подавлению инфекционного агента.

Информация о финансировании

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.

Financial support

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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infection and Drug Resistance. 2018;11:1645-1658. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
2. Yelin I, Kishony R. Antibiotic resistance. Cell. 2018;172(5):1136-1136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.018>
3. Straub RH, Cutolo M. Psychoneuroimmunology-developments in stress research. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2018;168(3-4):76-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0574-2>
4. Pondeljак N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. Clinical Therapeutics. 2020;42(5):757-770. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>
5. Bohmwald K, Galvez NMS, Canedo-Marroquín G, et al. Contribution of cytokines to tissue damage during human respiratory syncytial virus infection. Frontiers in Immunology. 2019;10:452. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00452>
6. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls

[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

7. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, et al. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *General Physiology and Biophysics*. 2020;39(1):13-26. DOI: https://doi.org/10.4149/gpb_2019043

8. Dofe VS, Sarkate AP, Shaikh ZM, et al. Ultrasound-assisted synthesis of novel pyrazole and pyrimidine derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018;55(3):756-762. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.3105>

9. Мартинкевич ДС, Чернявская ЕФ, Тарасевич ВА. Синтез пиримидиновых производных на основе халконов и их противомикробная активность. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук*. 2021;57(4):431-437. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-431-437>

10. Цибизова АА, Озеров АА, Новиков МС, и др. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(10):26-29. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29>

11. Aparna EP, Devaky KS. Advances in the solid-phase synthesis of pyrimidine derivatives. *ACS Combinatorial Science*. 2019;21(2):35-68. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscmbosci.8b00172>

12. Liu P, Yang Y, Tang Y, et al. Design and synthesis of novel pyrimidine derivatives as potent antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;163:169-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.054>

13. Самотруева МА, Озеров АА, Старикова АА, и др. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3H)-онов по отношению к *staphylococcus aureus* и *streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакология*. 2021;9(4):318-329. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329>

14. Sirakanyan SN, Kartsev VG, Geronikaki A, et al. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity and Molecular Docking of New N-1,3-thiazol-2-ylacetamides of Condensed Pyrido[3',2':4,5]furo(thieno)[3,2-d]pyrimidines. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020;20(24):2192-2209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026620666200628145308>

15. Chiacchio MA, Iannazzo D, Romeo R, et al. Pyridine and pyrimidine derivatives as privileged scaffolds in biologically active agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(40):7166-7195. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180904125400>

16. Tolba M, El-Dean A, Ahmed M, et al. Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters*. 2022;11(1):121-138. DOI: <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2021.008.002>

17. Самотруева МА, Цибизова АА, Габитова НМ, и др. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(8):24-28. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28>

18. 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: <https://doi.org/10.2174/1573407214666180124160405>

19. Коваленко ЛП, Никитин СВ, Кузнецова ОС, и др. Изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств СНК-41. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(S):115. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-5s-115-115a>

20. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, et al. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;37(4):317-324. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>

21. Morelli M, Scarponi C, Mercurio L, et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:7897263. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7897263>

References

1. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:1645-1658. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>

2. Yelin I, Kishony R. Antibiotic resistance. *Cell*. 2018;172(5):1136-1136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.018>
3. Straub RH, Cutolo M. Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2018;168(3-4):76-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0574-2>
4. Pondeljак N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(5):757-770. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>
5. Bohmwald K, Galvez NMS, Canedo-Marroquín G, et al. Contribution of cytokines to tissue damage during human respiratory syncytial virus infection. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:452. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00452>
6. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, et al. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *General Physiology and Biophysics*. 2020;39(1):13-26. DOI: https://doi.org/10.4149/gpb_2019043
8. Dofe VS, Sarkate AP, Shaikh ZM, et al. Ultrasound-assisted synthesis of novel pyrazole and pyrimidine derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018;55(3):756-762. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.3105>
9. Martsinkevich DS, Chernyavskaya KF, Tarasevich VA. Synthesis of chalcone-based pyrimidine derivatives and their antimicrobial activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical Series*. 2021;57(4):431-437. Russian. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-431-437>
10. Tsibizova AA, Ozerov AA, Novikov MS, et al. Synthesis and Immunotropic Activity of New Quinazoline Derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2020;54(10):26-29. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29>
11. Aparna EP, Devaky KS. Advances in the solid-phase synthesis of pyrimidine derivatives. *ACS Combinatorial Science*. 2019;21(2):35-68. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscmbosci.8b00172>
12. Liu P, Yang Y, Tang Y, et al. Design and synthesis of novel pyrimidine derivatives as potent antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;163:169-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.054>
13. Samotrueva MA, Ozerov AA, Starikova AA, et al. Antimicrobial activity study of new quinazolin-4(3h)-ones against staphylococcus aureus and streptococcus pneumoniae. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(4):318-329. Russian. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329>
14. Sirakanyan SN, Kartsev VG, Geronikaki A, et al. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity and Molecular Docking of New N-1,3-thiazol-2-ylacetamides of Condensed Pyrido[3',2':4,5] furo(thieno)[3,2-d]pyrimidines. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020;20(24):2192-2209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026620666200628145308>
15. Chiacchio MA, Iannazzo D, Romeo R, et al. Pyridine and pyrimidine derivatives as privileged scaffolds in biologically active agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(40):7166-7195. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180904125400>
16. Tolba M, El-Dean A, Ahmed M, et al. Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters*. 2022;11(1):121-138. DOI: <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2021.008.002>
17. Samotrueva MA, Tsibizova AA, Gabitova NM, et al. Antimicrobial Activity of New Quinazoline Derivative VMA-13-03. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;83(8):24-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28>
18. 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: <https://doi.org/10.2174/1573407214666180124160405>
19. Kovalenko LP, Nikitin SV, Kuznetsova OS, et al. Study of anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor properties of SNK-41. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(S):115. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-5s-115-115a>
20. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, et al. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and*

Therapeutics. 2014;37(4):317–324. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>

21. Morelli M, Scarponi C, Mercurio L, et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:7897263. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7897263>

Статья поступила в редакцию 18 мая 2022 г.
Поступила после доработки 17 октября 2022 г.
Принята к печати 15 декабря 2022 г.

Received 18 May 2022

Revised 17 October 2022

Accepted 15 December 2022

Информация об авторах

Анна Леонидовна Ясенявская, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: yasen_9@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>.

Александра Александровна Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: sasha3633@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>.

Иван Николаевич Тюренков, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: fibfuv@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>.

Александр Александрович Озеров, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: prof_ozеров@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>.

Ольга Александровна Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: bashkina1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>.

Марина Александровна Сомотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: ms1506@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.

Information about the authors

Anna L. Yasenyavskaya, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor at the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: yasen_9@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>.

Alexandra A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: sasha3633@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>.

Ivan N. Tyurenkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, E-mail: fibfuv@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>.

Alexandr A. Ozerov, Doct. Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, E-mail: prof_ozеров@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>.

Olga A. Bashkina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: bashkina1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>.

Marina A. Samotrueva, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: ms1506@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.