

14. Erdem B., Kariptas E., Cil E., Isik K. Biochemical identification and numerical taxonomy of *Aeromonas* spp. isolated from food samples in Turkey. *Turk. J. Biol.*, 2011. vol. 35, no. 1, pp. 463–472.
15. Janda J. M., Abbott S. L. The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 1, pp. 35–73.
16. Kaper J. B., Morris J. G., Levin M. M. Cholera. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, vol. 8, no. 1, pp. 48–86.
17. Kligler I. J. A simple medium for the differentiation of members of the typhoid-paratyphoid group. *Am. J. Public Health*, 1917, vol. 7, no. 12, pp. 1042–1044.
18. Pazzaglia G., Sack R. B., Salazar E., Yi A., Chea E., Leon-Barua R., Guerrero C. E., Palomino J. High Frequency of Coinfecting Enteropathogens in *Aeromonas*-Associated Diarrhea of Hospitalized Peruvian Infants. *J. of Clin. Microbiol.*, 1991, vol. 29, no. 6, pp. 1151–1156.
19. Russel F. F. The isolation of typhoid bacilli from urine and feces with the description of a new double sugar tube medium. *J. Med. Res.*, 1911, vol. 25, no. 1, pp. 217–229.
20. Thompson F. L., Iida T., Swings J. Biodiversity of *Vibrios*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2004, vol. 68, no. 3, pp. 403–431.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.17021/2021.16.1.82.87

© А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская,

А.А. Озеров, М.А. Самокруева, И.Н. Тюренков, 2021

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПИРИМИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО¹

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozegov@yahoo.com.

Самокруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Работа посвящена оценке острой токсичности пиримидинового соединения 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA–13–03) с целью определения возможности дальнейшего изучения его фармакологической активности. Исследование проводили на нелинейных крысах-самцах 3-месячного возраста. Животных разделили на группы: контрольная группа – особи, получавшие эквивалент дистиллированной воды; опытные группы – крысы, получавшие внутривенно изучаемое вещество в дозах 500, 1000, 2000

¹ Научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

и 4000 мг/кг. Возможные проявления острой токсичности определяли в течение 14 суток после введения соединения, оценивая общее состояние, массу тела, состояние волосяного и кожного покрова и слизистых оболочек. Кроме того, осуществлены гематологические и биохимические исследования крови. Оценка острой токсичности нового производного пиримидина показала, что это соединение можно отнести к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам. В то же время при введении производного пиримидина в дозе 4000 мг/кг трансформировались биохимические показатели, свидетельствующие о возможном развитии патологических изменений гепатобилиарной системы. Поэтому следует изучить хроническую токсичность обозначенного пиримидинового производного.

Ключевые слова: пиримидиновые производные, острая токсичность, гематологические показатели, биохимические показатели.

ACUTE TOXICITY ASSESSMENT A NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE

Tsibizova Aleksandra A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Yasenyavskaya Anna L., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen_9@mail.ru

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

This study is devoted to the assessment of the acute toxicity of the pyrimidine compound 3-(2-Benzoyloxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H) - one (VMA-13-03) in order to determine the possibility of further study of its pharmacological activity. The study was conducted on non-linear male rats of 3 months of age. The animals were divided into groups: the control group – animals that received an equiobject of distilled water; the experimental groups—animals that received an intragastric substance in doses of 500; 1000; 2000; 4000 mg/kg. Possible manifestations of acute toxicity were determined within 14 days after administration of the compound, assessing the general condition, body weight, condition of the hair and skin, and mucous membranes, and hematological and biochemical blood tests were performed. The assessment of the acute toxicity of the new pyrimidine derivative showed that this compound can be classified as class 4 toxicity or low toxic substances. However, due to the fact that when this compound was administered at a dose of 4000 mg/kg, changes in biochemical parameters were observed, indicating the possible development of pathological changes in the hepatobiliary system, it is necessary to study the chronic toxicity of the pyrimidine derivative under study.

Key words: pyrimidine derivatives, acute toxicity, hematological parameters, biochemical parameters.

Введение. Сегодня одним из приоритетных направлений современной медицины и фармакологии является поиск новых безопасных и высокоэффективных лекарственных средств [1, 5, 10, 14]. Особый интерес представляют пиримидиновые соединения, оказывающие разностороннее фармакологическое действие и активно применяющиеся в медицине в качестве психотропных, противовоспалительных, антиоксидантных, иммуностропных, противоопухолевых и других средств [3, 6, 7, 11, 12, 14]. В современных исследованиях доказано, что пиримидины, наряду с вышеперечисленным, обладают противомикробной, противовирусной, противогрибковой и противопротозойной активностью [8, 9, 13, 15, 16, 17]. Учеными Волгоградского государственного медицинского университета синтезированы новые соединения пиримидиновой природы, одним из которых является субстанция 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), имеющая бензильный радикал в 4 положении. Для дальнейшего изучения фармакологических свойств нового соединения и использования в качестве основы для создания лекарственного средства необходимо исследовать его токсичность [2, 4].

Цель: оценить острую токсичность пиримидинового соединения 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) при однократном внутрижелудочном введении лабораторным крысам.

Материалы и методы исследования. Работу проводили на 50 нелинейных крысах-самцах 3-месячного возраста массой от 180 до 210 г., при этом животные находились на стандартном режиме питания (ГОСТ Р 50258-92) при естественном освещении. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне +18–22°C. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на группы по 10 особей: контрольная группа – крысы, получавшие внутрижелудочно эквивалент дистиллированной воды; опытные группы – животные, получавшие изучаемую субстанцию в дозах 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг. Вследствие плохой растворимости в воде субстанцию вводили в виде суспензии.

Возможные проявления острой токсичности оценивали в течение 14 суток после введения соединения. В первые сутки вели непрерывное наблюдение за животными в течение 8 часов. В период наблюдения оценивали общее состояние, массу тела, состояние волосяного и кожного покрова и слизистых оболочек. Согласно методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ, были проведены гематологические и биохимические исследования крови после выведения животных из эксперимента. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), «BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1.» («Analyst-SoftInc.», США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке острой токсичности пиримидинового производного VMA–13–03 было установлено, что дозы изучаемого соединения от 500 до 2000 мг/кг не вызвали изменений в состоянии волосяного и кожного покрова и слизистых, а также общего состояния и поведения животных. При введении нового вещества в дозе 4000 мг/кг в течение первых суток было отмечено снижение двигательной активности крыс и отказ от пищи; через 48 часов все изменения в поведении животных нивелировались, гибель не наблюдалась.

При оценке острой токсичности не было отмечено ранней и отдаленной гибели экспериментальных животных, получавших новое соединение, поэтому определение уровня полужетальной дозы не представляется возможным. В связи с этим в качестве LD50 принята максимальная доза 4000 мг/кг, а новое производное VMA–13–03 отнесено к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам.

Изменения массы тела экспериментальных животных на фоне введения пиримидинового производного VMA–13–03 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика изменения массы тела крыс на фоне введения пиримидинового производного VMA–13–03

Доза соединения	Периоды наблюдения			
	24 часа	48 часов	7 сутки	14 сутки
Контроль	187,3 ± 9,2	186,5 ± 7,1	191,4 ± 11,3	190,1 ± 8,9
500 мг/кг	171,5 ± 6,7	169,9 ± 6,2	183,5 ± 7,9	184,9 ± 9,3
1000 мг/кг	169,3 ± 8,2	169,2 ± 7,3	171,9 ± 8,2	174,4 ± 8,5
2000 мг/кг	167,8 ± 7,8	168,8 ± 8,3	168,7 ± 6,4	171,5 ± 7,3
4000 мг/кг	159,3 ± 6,2*	158,3 ± 5,9*	163,8 ± 7,2*	162,7 ± 5,7*

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля

В первые сутки после введения нового соединения наблюдалось снижение массы тела животных практически на 10 % ($p > 0,05$), при этом доза 4000 мг/кг вызывала статистически значимое уменьшение показателя в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Через 48 часов было отмечено восстановление массы тела крыс в группах животных, которым вводили изучаемое соединение в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг, тогда как в группе крыс, которые получили новое соединение в дозе 4000 мг/кг, отмечалось замедление восстановления массы тела. На 7 и 14 сутки было отмечено полное восстановление массы тела крыс на фоне введения нового соединения в дозах от 500 до 2000 мг/кг. В группе животных, получавших его в дозе 4000 мг/кг, отмечали снижение массы тела в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными группами.

Таким образом, при введении пиримидинового производного VMA–13–03 было установлено, что выраженное снижение массы тела и замедленная динамика прироста массы фиксируется при дозе 4000 мг/кг по сравнению с дозами в диапазоне от 500 до 2000 мг/кг.

После выведения лабораторных животных из эксперимента был проведен макроскопический анализ внутренних органов (сердце, печень, желудок, головной мозг). Введение соединения VMA–13–03 в диапазоне доз от 500 до 4000 мг/кг не вызывало увеличения массы внутренних органов, гиперемии и кровоизлияний.

Результаты анализа изменений гематологических показателей на фоне введения VMA–13–03 представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Изменение гематологических показателей на фоне введения
пиримидинового производного VMA–13–03**

Доза соединения	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Тромбоциты, $10^9/л$
Контроль	$7,3 \pm 1,1$	$126,0 \pm 8,7$	$9,8 \pm 1,4$	$423,9 \pm 18,6$
500 мг/кг	$7,1 \pm 1,3$	$124,0 \pm 7,3$	$9,4 \pm 1,8$	$421,5 \pm 17,3$
1000 мг/кг	$7,2 \pm 1,5$	$121,0 \pm 6,5$	$9,6 \pm 1,9$	$422,8 \pm 18,7$
2000 мг/кг	$7,0 \pm 1,3$	$118,0 \pm 6,4$	$8,9 \pm 1,4$	$415,0 \pm 19,1$
4000 мг/кг	$5,3 \pm 1,2^*$	$108,0 \pm 5,7$	$8,8 \pm 1,5$	$413,9 \pm 18,8$

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля

Оценка результатов гематологических исследований показала, что введение изучаемого соединения в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг не привело к статистически значимым изменениям со стороны количества эритроцитов; в дозе 4000 мг/кг наблюдали снижение данного показателя практически на 30 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. В отношении уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов не было отмечено статистически значимых изменений.

Результаты анализа изменений биохимических показателей на фоне введения VMA–13–03 представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Изменение биохимических показателей на фоне введения
пиримидинового производного VMA–13–03**

Доза соединения	Общий белок, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контроль	$92,4 \pm 6,3$	$7,77 \pm 1,4$	$7,12 \pm 1,4$	$89,3 \pm 5,9$
500 мг/кг	$93,7 \pm 6,8$	$7,62 \pm 1,8$	$7,19 \pm 1,3$	$92,6 \pm 4,8$
1000 мг/кг	$92,8 \pm 6,7$	$7,88 \pm 1,8$	$7,85 \pm 1,4$	$92,9 \pm 5,6$
2000 мг/кг	$86,7 \pm 7,4$	$7,98 \pm 1,9$	$8,32 \pm 1,7$	$97,3 \pm 6,9$
4000 мг/кг	$73,8 \pm 5,9^*$	$9,48 \pm 1,7^*$	$11,30 \pm 1,8^{**}$	$104,7 \pm 7,3$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно контроля

При определении биохимических показателей установлено, что при введении пиримидинового производного в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг значительных изменений со стороны общего белка, общего билирубина, мочевины и креатинина не наблюдается, тогда как соединение в дозе 4000 мг/кг способствовало снижению общего белка на 20 % ($p < 0,05$), повышению уровня общего билирубина на 22 % ($p < 0,05$), мочевины и креатинина – на 59 % ($p < 0,01$) и 17 % ($p > 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Заключение. Оценка острой токсичности нового производного пиримидина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он(VMA–13–03) показала, что его можно отнести к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам. При введении данного соединения в дозе 4000 мг/кг наблюдались изменения биохимических показателей, свидетельствующие о возможном развитии патологических процессов со стороны гепатобилиарной системы, поэтому необходимым является изучение хронической токсичности исследуемого пиримидинового производного.

Список литературы

1. Генатуллина, Г. Н. Оценка прогномикобактериального и сенсibiliзирующего действия биологически активных веществ экстрактов тысячелистника обыкновенного и тысячелистника мелкоцветкового / Г. Н. Генатуллина, О. В. Астафьева, З. В. Жаркова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 26–31.
2. Дербисбекова, У. Б. Морфологическое изучение почек животных при изучении острой и подострой токсичности субстанции производного пиримидина / У. Б. Дербисбекова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 5–3 (25). – С. 25–29.

3. Мышкин, В. А. Антитоксическая активность пиримидинов (структура – активность) / В. А. Мышкин, Э. Ф. Репина, Н. Ю. Хуснутдинова, Г. В. Тимашева, Д. А. Смолянкин, С. С. Байгильдин, Д. О. Каримов // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4 (16). – С. 117–123.
4. Мышкин, В. А. Антитоксические свойства производных пиримидина / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, Р. К. Игбаев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–5. – С. 945–950.
5. Пароникян, Р. Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами / Р. Г. Пароникян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 40–46.
6. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 12–29.
7. Цибизова, А. А. Влияние новых хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов / А. А. Цибизова, И. Н. Тюренков, А. А. Озеров // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 51–56.
8. Abdelgawad, M. A. Novel pyrimidine-pyridine hybrids: Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory activity and ulcerogenic liability / M. A. Abdelgawad, R. B. Bakr, A. A. Azouz // Bioorganic Chemistry. – 2018. – Vol. 77. – P. 339–348. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.028.
9. Cieplik, J. Synthesis and antibacterial properties of pyrimidine derivatives / J. Cieplik, M. Stolarczyk, J. Pluta, O. Gubrynowicz, I. Bryndal, T. Lis, M. Mikulewicz // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 53–64.
10. Deng, Y. Antibacterial activity evaluation of synthetic novel pleuromutilin derivatives in vitro and in experimental infection mice / Y. Deng, X. Z. Wang, S. H. Huang, C. H. Li // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 162. – P. 194–202. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.006.
11. Fang, Z. Design, synthesis and antibacterial evaluation of 2,4-disubstituted-6-thiophenyl-pyrimidines / Z. Fang, S. Zheng, K. F. Chan, W. Yuan, Q. Guo, W. Wu, H. K. Lui, Y. Lu, Y. C. Leung, T. H. Chan, K. Y. Wong, N. Sun // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 161. – P. 141–153. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.039.
12. Joshi, G. Pyrimidine-fused Derivatives: Synthetic Strategies and Medicinal Attributes / G. Joshi, H. Nayyar, J. M. Alex, G. S. Vishwakarma, S. Mittal, R. Kumar // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 16, № 28. – P. 3175–3210. doi: 10.2174/1568026616666160506145046.
13. Kilic-Kurt, Z. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Novel Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine Derivatives Containing Urea Moieties on Cancer Cell Lines / Z. Kilic-Kurt, F. Bakar-Ates, B. Karakas, Ö. Kütük // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 1303–1312. doi: 10.2174/1871520618666180605082026.
14. Kumar, S. Pyrimidine derivatives as potential agents acting on central nervous system / S. Kumar, A. Deep, B. Narasimhan // Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 5–10. doi: 10.2174/1871524914666140923130138.
15. Martins, F. J. In Vitro Antifungal Activity of Hexahydropyrimidine Derivatives against the Causative Agents of Dermatomycesis / F. J. Martins, C. A. Caneschi, M. P. Senra, G. S. G. Carvalho, A. D. da Silva, N. R. B. Raposo // Scientific World Journal. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1207061. doi: 10.1155/2017/1207061.
16. Matos, L. H. S. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review / L. H. S. Matos, F. T. Masson, L. A. Simeoni, M. Homem-de-Mello // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 143. – P. 1779–1789. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
17. Wu, W. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai, G. Jiang, G. Ouyang // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 25, № 10. – P. 2243–2246. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.02.069.

References

1. Genatullina G. N., Astafeva O. V., Zharkova Z. V. Otsenka protivomikobakterial'nogo i sensibiliziruyushchego deystviya biologicheskii aktivnykh veshchestv ekstraktov tsysachelistnika obyknovennogo i tsysachelistnika melkotsvetkovogo [Evaluation of the antimicrobial and sensitizing effects of biologically active substances of extracts of common yarrow and small-flowered yarrow]. Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii [Caspian Journal of Medicine and Pharmacy], 2020, vol. 1, no. 2, pp. 26–31.
2. Derbisbekova U. B. Morfologicheskoe izuchenie pochek zhivotnykh pri izuchenii ostroy i podostroy toksichnosti substantsii proizvodnogo pirimidina [Morphological study of animal kidneys in the study of acute and subacute toxicity of a substance derived from pyrimidine]. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire [Current scientific research in the modern world], 2017, no. 5-3 (25), pp. 25–29.
3. Myshkin V. A., Repina E. F., Khusnutdinova N. Yu., Timasheva G. V., Smolyankin D. A., Baygil'din S. S., Karimov D. O. Antitoksicheskaya aktivnost' pirimidinonov (struktura - aktivnost') [Antitoxic activity of pyrimidines (structure-activity)]. Meditsina truda i ekologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology], 2018, no. 4 (16), pp. 117–123.
4. Myshkin V. A., Enikeev D. A., Igbaev R. K. Antitoksicheskie svoystva proizvodnykh pirimidina [Antitoxic characteristics of pyrimidine derivatives]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2014, no. 10-5, pp. 945–950.

5. Paronikyan R. G. Novye proizvodnye pirimidina s protivosudorozhnymi i psikhotropnymi svoystvami [Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsy and paroxysmal conditions], 2017, vol. 9, no. 3, pp. 40–46.
6. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.
7. Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A. Vliyanie novykh khinazolinovykh proizvodnykh na fagotsitarnuyu aktivnost' neytrofilov [Effect of new quinazoline derivatives on the phagocytic activity of neutrophils]. *Priskaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii* [Caspian Journal of Medicine and Pharmacy], 2020, vol. 1, no. 1, pp. 51–56.
8. Abdelgawad M. A., Bakr R. B., Azouz A. A. Novel pyrimidine-pyridine hybrids: Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory activity and ulcerogenic liability. *Bioorganic Chemistry*, 2018, vol. 77, pp. 339–348. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.028.
9. Cieplik J., Stolarczyk M., Pluta J., Gubrynowicz O., Bryndal I., Lis T., Mikulewicz M. Synthesis and antibacterial properties of pyrimidine derivatives. *ActaPoloniaePharmaceutica*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 53–64.
10. Deng Y., Wang X. Z., Huang S. H., Li C. H. Antibacterial activity evaluation of synthetic novel pleuromutilin derivatives in vitro and in experimental infection mice. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 162, pp. 194–202. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.006.
11. Fang Z., Zheng S., Chan K. F., Yuan W., Guo Q., Wu W., Lui H. K., Lu Y., Leung Y. C., Chan T. H., Wong K. Y., Sun N. Design, synthesis and antibacterial evaluation of 2,4-disubstituted-6-thiophenyl-pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 161, pp. 141–153. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.039.
12. Joshi G., Nayyar H., Alex J. M., Vishwakarma G. S., Mittal S., Kumar R. Pyrimidine-fused Derivatives: Synthetic Strategies and Medicinal Attributes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 16, no. 28, pp. 3175–3210. doi: 10.2174/15680266166666160506145046.
13. Kilic-Kurt Z., Bakar-Ates F., Karakas B., Kütük Ö. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Novel Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine Derivatives Containing Urea Moieties on Cancer Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 1303–1312. doi: 10.2174/1871520618666180605082026.
14. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. Pyrimidine derivatives as potential agents acting on central nervous system. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 5–10. doi: 10.2174/1871524914666140923130138.
15. Martins F. J., Caneschi C. A., Senra M. P., Carvalho G. S. G., da Silva A. D., Raposo N. R. B. In Vitro Antifungal Activity of Hexahydropyrimidine Derivatives against the Causative Agents of Dermatomycosis. *Scientific World Journal*, 2017, vol. 2017, pp. 1207061. doi: 10.1155/2017/1207061.
16. Matos L. H. S., Masson F. T., Simeoni L. A., Homem-de-Mello M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, Vol. 143, pp. 1779–1789. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
17. Wu W. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai, G. Jiang, G. Ouyang // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – vol. 25, no. 10. – P. 2243–2246. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.02.069.