

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.015.11

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА
ПО ОТНОШЕНИЮ К *ESCHERICHIA COLI* И *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

* Алла Андреевна Старикова¹, Нармина Муталлимага-кызы Габитова¹,
Александра Александровна Цибизова¹, Александр Александрович Озеров^{2,3},
Иван Николаевич Тюренков^{2,3}, Ольга Александровна Башкина¹,
Марина Александровна Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель: изучение антимикробной активности *in vitro* новых производных хиназолин-4(3H)-она по отношению к *Eshericia coli* и *Klebsiella pnevmoniae*, а также оценка перспективности их применения в соответствии с химическим строением молекул, обуславливающим степень адсорбции их клеткой и определяющим степень проникновения через мембрану. **Материалы и методы.** В качестве объектов исследования были выбраны новые производные хиназолин-4(3H)-она. Анализ веществ проводили *in vitro* с использованием культур *Eshericia coli* и *Klebsiella pnevmoniae*, предоставленных клинико-диагностической лабораторией ГКБ № 3 им. С.М. Кирова г. Астрахани, методом серийных разведений на среде мясопептонного бульона. **Результаты исследования.** Установлено, что новые производные хиназолин-4(3H)-она (VMA-13-05 и VMA-10-10), содержащие замещенную амидную группу, связанную с бензольным кольцом, в качестве заместителя третьего положения хиनाзолинонового ядра, проявляют по отношению к *Eshericia coli* и *Klebsiella pnevmoniae* бактериостатический эффект. Бактериостатическая активность исследуемых соединений хиназолин-4(3H)-она обусловлена их полярностью за счет присутствия в молекуле замещенной амидной группы, связанной с хиназолиноновой основой. **Заключение.** Среди синтезированных производных хиназолин-4(3H)-она были найдены вещества-лидеры, проявляющие антимикробную активность по отношению к *Eshericia coli* и *Klebsiella pnevmoniae*. Обоснование бактерицидного и бактериостатического действия соединений дано с точки зрения степени их гидрофобных свойств и обогащенности структуры центрами, способными к донорно-акцепторному взаимодействию и участию в образовании водородных связей.

Ключевые слова: эффлюксный насос, пептидогликан, транспептидация, субстрат-специфические каналы, нуклеотидсвязывающий белок, адсорбция, гидрофобное взаимодействие, липофильность, проницаемость клеточной мембраны

Для цитирования: Старикова А. А., Габитова Н. М., Цибизова А. А., Озеров А. А., Тюренков И. Н., Башкина О. А., Самотруева М. А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3H)-она по отношению к *Eshericia coli* и *Klebsiella pnevmoniae* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 60–71.

Финансирование: 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.

* © Старикова А. А., Габитова Н. М., Цибизова А. А., Озеров А. А.,
Тюренков И. Н., Башкина О. А., Самотруева М. А., 2022

Original article

**STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW
QUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES WITH RESPECT
TO *ESHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEVMONIAE***

Alla A. Starikova¹, Narmina M. Gabitova¹, Alexandra A. Tsibizova¹,
Alexandr A. Ozerov^{2,3}, Ivan N. Tyurenkov^{2,3}, Olga A. Bashkina¹,
Marina A. Samotrueva¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. The aim of the study: was to study the in vitro antimicrobial activity of new quinazolin-4(3H)-one derivatives against *Esheria coli* and *Klebsiella pnevmoniae*, as well as to assess the prospects for their use in accordance with the chemical structure of the molecules, which determines the degree of adsorption by their cell and determines the degree of penetration through membrane. **Materials and methods.** New derivatives of quinazolin-4(3H)-one were chosen as objects of study. The analysis of substances was carried out in vitro using cultures of *Esheria coli* and *Klebsiella pnevmoniae*, provided by the clinical diagnostic laboratory of the City Clinical Hospital № 3. S.M. Kirov, Astrakhan, by the method of serial dilutions on the medium of meat-peptone broth. **Research results.** According to the results obtained in the course of the study, it was found that new derivatives of quinazolin-4(3H)-one (VMA-13-05 and VMA-10-10) containing a substituted amide group associated with the benzene ring as a substituent of the third position quinazolinone core, exhibit a bacteriostatic effect against *Esheria coli* and *Klebsiella pnevmoniae*. The bacteriostatic activity of the studied compounds of quinazolin-4(3H)-one is due to their polarity due to the presence in the molecule of a substituted amide group associated with the quinazolinone base. **Conclusion.** Thus, among the synthesized derivatives of quinazolin-4(3H)-one, the leading substances exhibiting antimicrobial activity against *Esheria coli* and *Klebsiella pnevmoniae* were found. The substantiation of the bactericidal and bacteriostatic action of the compounds is given in terms of the degree of their hydrophobic properties and the enrichment of the structure with centers capable of donor-acceptor interaction and participation in the formation of hydrogen bonds.

Keywords: efflux pump, peptidoglycan, transpeptidation, substrate-specific channels, nucleotide-binding protein, adsorption, hydrophobic interaction, lipophilicity, cell membrane permeability

For citation: Starikova A. A., Gabitova N. M., Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Study of antimicrobial activity of new quinazolin-4(3H)-ones with respect to *Esheria coli* and *Klebsiella pnevmoniae*. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 60–71. (In Russ.).

Financial Support: scientific article was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation regarding the conduct of research and development on the topic «Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs» 48.2-2021.

Введение. В настоящее время актуальной остается проблема роста числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Группа условно-патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, которые являются естественными представителями микробиома человека, обнаруживает способность продуцировать специфические факторы вирулентности, которые обеспечивают патогенные свойства, обуславливают взаимодействие с мембранами клеток хозяина и определяют способность их повреждения токсическими веществами, что приводит к развитию инфекционного патологического процесса. Наибольший интерес из них представляют *Esheria coli* (*E. coli*) и *Klebsiella pnevmoniae* (*K. Pneumoniae*), которые легко обмениваются кодирующими вирулентными факторами между собой и другими микроорганизмами с помощью мобильных генетических элементов, вследствие чего адаптируются к различным условиям обитания и порождают новые патогенные штаммы [1, 2, 3]. Антибиотикорезистентность бактерий, способствующая развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, бронхолегочной системы, часто с последующим

развитием бактериемии, ограничивает терапевтические возможности при выборе стратегии лечения [4, 5, 6]. Обоснованной является необходимость поиска новых лекарственных средств с усовершенствованным механизмом антибактериального действия.

Установлено, что основной механизм действия применяемых в настоящее время противомикробных препаратов сводится к подавлению биосинтеза клеточной стенки за счет адсорбции их на поверхности бактериальной клетки и ковалентного связывания с транспептидазой, эндопептидазой, D-аланинкарбоксипептидазой, контролирующими процесс сшивания цепей пептидогликана, который является основным компонентом мембраны [7, 8]. Показано, что антибиотики, проявляя поверхностную активность, могут нарушать осмотическое равновесие клеточной оболочки, вызывать диссоциацию структурных белков с отщеплением от них простетических групп, а также подавлять работу ферментативных систем, отвечающих за формирование ее структуры, оказывая при этом бактерицидный эффект. Нарушение репликации ДНК и синтеза белков обуславливает бактериостатическое действие веществ как следствие их необратимого взаимодействия с компонентами клетки, при котором происходит образование устойчивых комплексных соединений и блокируется работа некоторых звеньев в цепи биохимических процессов. Доказано, что в наибольшей степени противомикробный эффект выражен у орто-замещенных ароматических производных сметильной, хлорной, бромной, йодной, циано- и нитрогруппами [5, 9].

Различие в строении мембран грамотрицательных и грамположительных бактерий определяет большую устойчивость к антибиотикам патогенов первой группы. Наличие двухслойной оболочки, состоящей из внешнего бислоя липополисахаридов и фосфолипидов с неселективными поринами и субстрат-специфическими каналами, встроенными в него, а также цитоплазматической мембраны, представленной фосфолипидами, является отличительной особенностью патогенов данного вида. Белковые эффлюксные системы оттока лекарственных препаратов, встроенные в оболочку клетки бактерий, определяют резистентность к широкому спектру антимикробных агентов. Отсутствие сходства в структуре производных определяет их различную способность проникать через мембрану. Доказано, что слабая чувствительность к оттоку связана с высокой степенью липофильности молекулы антибактериального вещества [5, 10].

Описана способность грамотрицательных бактерий секретировать везикулы на внешней мембране, которые выполняют роль помощников в формировании биопленок, носителей вирулентности и сигнальных факторов, одним из которых является белок – омпин. Известно, что оно обуславливает патогенность бактериальных клеток, вступая во взаимодействие с веществом, проявляющим антимикробную активность, тем самым способствуя разложению или модификации его молекулы в присутствии ферментов и, как следствие, потере фармакологического эффекта соединением. Установлено, что дезактивация аминогликозидов может происходить вследствие АТФ-зависимого O-фосфорилирования, O-аденилирования и ацетил-КоА-зависимого N-ацетилирования, катализируемых фосфотрансферазой, аденилитрансферазой и нуклеотидилтрансферазой. Устойчивость патогена к действию левомицетина определяется работой хлорамфениколацетилтрансферазы в реакции ацетил-S-CoA-зависимого ацетилирования лекарственного вещества. Гидролиз лактонного кольца макролидов в присутствии эстераз приводит к подавлению действия антибиотиков данной группы.

Доказано, что функционирование эффлюксной системы оттока у *E. coli* также создает барьер для антимикробных агентов: дифлоксацина, сарафлоксацина, моксифлоксацина и др. [5, 11, 12].

Показано, что в основе лекарственной терапии, направленной на лечение заболеваний, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae*, лежит способность противомикробных средств предотвращать связывание нуклеотидсвязывающего белка (FtsZ) с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), нарушать процесс образования протофиламентов, участвующих в образовании протофиламентных колец, которые играют важную роль в процессе деления клетки. Следовательно, FtsZ можно рассматривать в качестве мишени для веществ, проявляющих антимикробный эффект по отношению к *E. coli* и *K. pneumoniae*. Лекарственными веществами природного происхождения, оказывающими ингибирующее действие на нуклеотидсвязывающий белок, являются: куркумин, виридитоксин, сангвинарин, тотарол, дихаманетин, коричный альдегид и берберин. Доказано, что под действием коричневого альдегида происходит конформационное изменение FtsZ, приводящее к блокированию процесса полимеризации белка. Берберин дестабилизирует протофиламенты FtsZ и не позволяет сформировать функциональное Z-кольцо, при сокращении которого образуется перетяжка между двумя новыми дочерними клетками, возникающими при делении материнской. Фармакологический эффект куркумина реализуется за счет увеличения ГТФазной активности FtsZ, что препятствует его сборке и нарушению его вторичной структуры. Однако низкая биодоступность веществ, отсутствие у них избирательности действия на

FtsZ, возможность влияния на микротрубочки являются основными недостатками, ограничивающими их применение в медицинской практике. Низкая степень фармакологического эффекта синтетических производных–3-метоксибензамида, 2-карбамоилптеридина, бензил-3-сульфонамидопирролидина, амикацина, не всегда может компенсировать доступность сырья и малую энергозатратность их получения [13].

Подавление взаимодействия FtsZ с белками-партнерами, регулирующими сборку FtsZ, за счет стабилизации процесса связывания протофиламентов, контроля образования полимера, и, как следствие, блокирование бактериального цитокинеза, также может рассматриваться в качестве еще одной стратегии разработки антибактериальных препаратов [1, 2, 10, 11, 12].

Уникальность структуры производных хиназолинона и широкий спектр проявляемой ими активности позволяют рассматривать возможность их использования в качестве противомикробных агентов, а также исходных веществ для синтеза новых соединений [14, 15]. Описана способность хиназолинонов нарушать целостность клеточной мембраны *E.coli* вследствие образующегося синглетного кислорода, оказывающего воздействие на липополисахарид клеточной стенки, а также способного взаимодействовать с ненасыщенными жирными кислотами и белками, входящими в ее состав [13, 16]. Доказана возможность использования производных хиназолин-4(3H)-она в качестве компонентов конъюгатов с лизином, мочевиной, тиомочевиной, сульфонамидом, проявляющих выраженную активность в отношении грамотрицательных бактерий в соответствии с представлением о возможности реализации аддитивного эффекта при наличии двух биоактивных частей в одной молекуле [3, 17, 18, 19].

Цель: изучить антимикробную активность *in vitro* новых производных хиназолин-4(3H)-она по отношению к *E. coli* и *K. pneumoniae*, а также оценить перспективность их применения в соответствии с химическим строением молекул, обуславливающим степень адсорбции их клеткой и определяющим степень проникновения через мембрану.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были выбраны новые производные хиназолин-4(3H)-она, синтезированные учеными Волгоградского государственного медицинского университета (рис. 1, табл. 1).

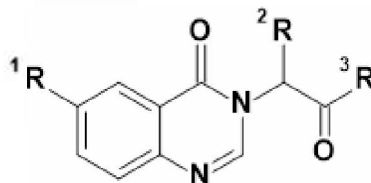


Рис. 1. Общая формула производных хиназолин-4(3H)-она

Таблица 1

Химическое строение новых производных хиназолин-4(3H)-она

Соединение	R ¹	R ²	R ³
VMA-10-10	H	H	4-диметиламинофенил
VMA-10-18	H	H	4-метоксифенил
VMA-10-21	H	H	4-фенилпиперазин-1-ил
VMA-13-05	H	H	β-нафтил
VMA-17-01	H	H	фениламино
VMA-17-04	H	CH ₃	фениламино
VMA-13-17	Br	H	NHC(NH)NH ₂

Для проведения первичного микробиологического скрининга противомикробной активности веществ с целью выделения соединения-лидера использовали культуры *E.coli* и *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов и предоставленные клинико-диагностической лабораторией ГКБ № 3 им. С.М. Кирова г. Астрахани на основании разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 27.11.2018 г.).

Анализ веществ проводили *in vitro* методом серийных разведений согласно требованиям международного стандарта ISO 20776-1:2006[20] и Национального Стандарта ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [21]. Чувствительность микроорганизмов к производным хиназолинона определяли макрометодом (пробирочным) в среде мясопептонного бульона приготовленного в соответствии с ГОСТ 20729-75.

При приготовлении рабочего раствора навеску исследуемого вещества массой 4 мг растворяли

в 0,5 мл диметилсульфоксида, добавляя 4,5 мл физиологического раствора. Выбор растворителя диметилсульфоксида был обоснован Методическими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [22]. Из полученного раствора с концентрацией 800 мкг/мл готовили разведения с убывающими в геометрической прогрессии с коэффициентом 2 концентрациями от 128 до 0,25 мкг/мл. Препаратом сравнения служил раствор цефтриаксона (ОАО «Синтез», г. Курган, Р N000750/01), проявляющий широкий спектр действия, сходный по химической структуре с исследуемыми веществами, имеющий эквивалентную рабочему раствору концентрацию.

Суспензию живых клеток патогена готовили методом прямого суспендирования в стерильном физиологическом растворе. Суспензии *E. coli* и *K. pneumoniae* вносили по 1 мл в пробирки с растворами исследуемых веществ. Для оценки роста микроорганизмов с помощью центрифугирования содержимого каждой пробирки серии при 1500 об/мин в течение 10 мин и отделении супернатанта получали осадок, который в объеме 0,05 мл был использован для посева на мясопептонный агар (МПА) в чашках Петри. После инкубации в течение суток при температуре 37° С устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию как величину наименьшей концентрации исследуемого вещества, предотвращающей видимый рост бактерий.

Вывод об антимикробной активности испытуемых веществ делали после шестикратного воспроизведения выбранной методики анализа.

При статистическом анализе полученных результатов применяли программу Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США) с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка антимикробной активности исследуемых новых производных хиназолов-4(3H)-она с присвоенными шифрами: VMA-10-10, VMA-10-18, VMA-10-21, VMA-13-05, VMA-17-01, VMA-17-04, VMA-13-17 показала ее зависимость от кратности разведения и вида патогена.

Полученные экспериментальные данные обобщены в таблицах 2–3.

Таблица 2

Визуальная оценка активности субстанций в отношении роста *E.coli* (среда МПА)

Серии (соединения, препараты)	Концентрация, мкг/мл									
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Цефтриаксон	–	–	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++
VMA-10-10	–	–	–	++	++	++	+++	+++	+++	+++
VMA-10-18	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	++++
VMA-10-21	++	++	++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++++
VMA-13-05	–	–	–	–	++	++	+++	+++	+++	++++
VMA-13-17	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	++++	++++
VMA-17-01	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++
VMA-17-04	+	+	+	+	++	++	++	+++	+++	+++

Примечание: «–» – отсутствие колоний; «+» – рост колоний ≤ 25 %, единичные колонии; «++» – ≤ 50 %; «+++» – ≤ 75 %; «++++» – ≤ 100 % заселения площади чашки Петри

Таблица 3

Визуальная оценка активности субстанций в отношении роста *K. pneumoniae* (среда МПА)

Серии (соединения, препараты)	Концентрация, мкг/мл									
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Цефтриаксон	–	–	–	+	+	+	++	++	++	++

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VMA-10-10	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
VMA-10-18	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	++++
VMA-10-21	+	+	++	++	++	++	+++	+++	++++	++++
VMA-13-05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VMA-13-17	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	++++	++++
VMA-17-01	+	+	+	+	++	++	++	+++	+++	+++
VMA-17-04	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++

Примечания: «-» – отсутствие колоний; «+» – рост колоний ≤ 25 %, единичные колонии; «++» – ≤ 50 %; «+++» – ≤ 75 %; «++++» – ≤ 100 % заселения площади чашки Петри

Оценка противомикробной активности препарата сравнения – цефтриаксона, показала следующие результаты: по отношению к *E. coli* в разведении 128 и 64 мкг/мл рост колоний не наблюдался; в концентрациях от 32 до 4 мкг/мл было отмечено наличие единичных колоний; в разведениях от 2 до 0,25 мкг/мл – рост колоний занимал практически 75 %; по отношению к *K. pneumoniae* в концентрациях от 128 до 32 мкг/мл – колонии отсутствовали; в разведении от 16 до 4 мкг/мл наблюдались единичные колонии; в оставшихся образцах рост колоний занимал до 50 % площади чашки Петри.

Наибольшую активность по отношению к *E. coli* показали соединения VMA-10-10 в разведениях от 128 до 32 мкг/мл; в присутствии в питательной среде VMA-13-05 в концентрациях от 128 до 16 мкг/мл также наблюдалось отсутствие колоний; при введении в агар VMA-17-04 в концентрации от 128 до 16 мкг/мл и VMA-13-17 в разведениях от 128 до 64 мкг/мл отмечено наличие единичных колоний. Наиболее активными соединениями в отношении к *K. pneumoniae* являлись VMA-13-05 в разведениях от 128 до 0,25 мкг/мл (отсутствие колоний); VMA-10-21 и VMA-13-17 в концентрациях от 128 и 64 мкг/мл, VMA-17-01 в разведениях от 128 до 16 мкг/мл (единичные колонии).

В таблице 4 показаны минимальные подавляющие концентрации (МПК) соединений в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*.

Таблица 4

**Минимальные подавляющие концентрации соединений
в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, мкг/мл**

Соединение	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	МПК 90–100	МПК 50	МПК 90–100	МПК 50
Цефтриаксон	64	4	32	4
VMA-10-10	32	4	–	4
VMA-10-18	–	4	–	4
VMA-10-21	–	32	–	4
VMA-13-05	16	4	0,25	–
VMA-13-17	–	8	–	8
VMA-17-01	–	32	–	2
VMA-17-04	–	–	–	2

Примечание: МПК50 (бактериостатическая активность) – подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 50 %; МПК90–100 (бактерицидная активность) – подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 90–100 %

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать следующие выводы: бактерицидную активность по отношению к *E. coli* оказывают цефтриаксон в концентрации 64 мкг/мл, VMA-10-10 – 32 мкг/мл, VMA-13-05 – 16 мкг/мл; по отношению к *K. pneumoniae* – цефтриаксон в концентрации 32 мкг/мл и VMA-13-05 – 0,25 мкг/мл. Бактериостатическую активность в отношении *E. coli* в концентрации 4 мкг/мл оказывают цефтриаксон, VMA-10-10, VMA-10-18 и VMA-13-05, в концентрации 32 мкг/мл – VMA-10-21 и VMA-17-01; в разведении 8 мкг/мл – VMA-13-17. В отношении *K. pneumoniae* – в разведении 4 мкг/мл цефтриаксон, VMA-10-10, VMA-10-18, VMA-10-21; в концентрации 8 мкг/мл – VMA-13-17; в разведении 2 мкг/мл – VMA-17-01 и VMA-17-04.

В таблице 5 показаны среднестатистические результаты оценки антимикробных свойств наиболее перспективных производных хиназолинон-4(3H)-она и их активных концентраций в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*.

Таблица 5

Среднестатистические результаты оценки антибактериальной активности наиболее активных субстанций в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*

Соединения, препараты	Концентрация, мкг/мл						
	128	64	32	16	8	4	2
<i>E. coli</i>							
Цефтриаксон	0	0	10,8±1,1	11,5±1,0	11,9±1,2	12,4±1,2	64,8±5,6
VMA-10-10	0	0	0 ***	18,9±1,3 **	19,4±2,1 **	19,9±2,2 **	65,8±5,7
VMA-13-05	0	0	0 ***	0 ***	17,6±1,8 *	18,7±2,0 *	68,6±4,8
VMA-13-17	12,3±0,9 ***	12,9±1,1 ***	19,6±2,0 **	21,4±2,0 **	22,3±1,8 ***	58,5±4,5 ***	61,2±5,8
VMA-17-01	11,8±1,0 ***	12,1±1,1 ***	12,4±1,3	13,1±1,2	26,3±1,9 ***	27,1±2,4 **	28,6±2,0 ***
<i>K. pneumoniae</i>							
Цефтриаксон	0	0	0	9,8±0,7	10,5±0,8	11,1±0,9	19,6±2,0
VMA-10-21	11,5±1,0 ***	14,3±1,2 ***	23,8±2,0 ***	24,1±2,1	24,2±2,1	26,8±1,9	52,3±4,6
VMA-13-05	0	0	0	0 ***	0 ***	0 ***	0 ***
VMA-13-17	13,6±1,0 ***	14,5±1,3 ***	26,8±2,0 ***	28,4±2,1 ***	28,9±2,8 ***	50,3±4,2 ***	54,6±5,1 ***
VMA-17-01	12,3±1,2 ***	12,9±1,2 ***	13,5±1,3 ***	14,1±1,3 *	28,6±1,9 ***	31,8±2,8 ***	32,0±2,7 **

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ – по отношению к показателям антибактериальной активности цефтриаксона

Среднестатистические результаты оценки антибактериальной активности наиболее активных субстанций в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* свидетельствуют о достоверности результатов оценки противомикробного действия в сопоставлении с препаратом сравнения – цефтриаксоном. Установлено, что противомикробная активность VMA-10-10 и VMA-13-05 в отношении *E. coli* сопоставима с цефтриаксоном в концентрациях 128 и 64 мкг/мл; в концентрации 32 мкг/мл указанные соединения угнетают рост кишечной палочки в 10,8 раз ($p \leq 0,001$) активнее, чем препарат сравнения. Субстанция VMA-13-05 в разведении 16 мкг/мл приводит к уменьшению площади роста колоний в 11,5 раз ($p \leq 0,001$) активнее, чем цефтриаксон; в оставшихся разведениях указанное соединение показало меньшую активность практически на 65% ($p \leq 0,01$) по отношению к антимикробному препарату. Такая же тенденция наблюдалась и у соединения с лабораторным шифром VMA-10-10 в разведениях от 16 до 4 мкг/мл. Субстанции VMA-13-17 и VMA-17-01 показали менее выраженное противомикробное действие во всех разведениях в отношении кишечной палочки.

Исследования показали, что антибактериальная активность VMA-13-05 в отношении *K. pneumoniae* в концентрациях 128–32 мкг/мл сопоставима с препаратом сравнения, который в разведениях 16, 8, 4 и 2 мкг/мл угнетает рост клебсиеллы в 9,8 ($p \leq 0,001$); 10,5 ($p \leq 0,001$); 11,1 ($p \leq 0,001$) и 19,6 ($p \leq 0,001$) раз, соответственно. Субстанции VMA-10-21, VMA-13-17 и VMA-17-01 во всех разведениях показали менее выраженную статистически значимую антибактериальную активность по сравнению с цефтриаксоном.

Таким образом, соединением-лидером, проявляющим противомикробное действие в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, является субстанция с лабораторным шифром VMA-13-05. Бактерицидная активность производных VMA-13-05 и VMA-10-10, вероятно, связана с наличием нафтенового цикла, связанного кетонной группой с хиназолиновым ядром, обуславливающим повышение липофильности соединения и способствующим увеличению степени адсорбции его клеткой за счет возникновения прочных гидрофобных взаимодействий, образование которых приводит к снижению барьера проницаемости мембраны клетки [23, 24, 25]. Очевидно, механизм действия новых соединений хиназолин-4(3*H*)-она сводится к нарушению работы ферментативных систем, отвечающих за сохранность клеточной стенки патогена. Объемность структуры, затрудняющая прохождение вещества через пориновый канал, позволяет исключить проявление ими бактериостатического эффекта [12, 26]. Повышенная липофильность веществ VMA-13-05 и VMA-10-10, вероятно, увеличивает степень связывания с эффлюксной системой оттока бактерии и, как следствие, понижает вероятность возникновения резистентности при условии, что микроорганизм склонен приобретать устойчивость такого вида. Однако использование только физической характеристики производных не может обеспечить объективность выводов [27, 28, 29].

Бактериостатическая активность исследуемых соединений хиназолин-4(3*H*)-она обусловлена их полярностью за счет присутствия в молекуле замещенной амидной группы, связанной с хиназолиновой основой. Наличие электронодонорного центра в их молекуле в виде атомов азота может способствовать повышению степени связывания с активными сайтами ферментов, принимающих участие в процессах репликации ДНК и синтеза белков [9, 30].

Различия в химической структуре производных хиназолинона определяет разную степень связывания с фимбриями (пилями), белками и липополисахаридами наружной мембраны, которые выполняют роль адгезивов. Нарушение гидрофобных, Ван-дер-Ваальсовых и электростатических взаимодействий микроорганизмов с различными поверхностями, а также молекулярного связывания бактерий с рецепторами клетки хозяина вследствие воздействия на них хиназолинонов также может приводить к подавлению различных стадий процесса формирования биопленки [31, 32].

Заключение. Среди синтезированных производных хиназолин-4(3*H*)-она были найдены вещества-лидеры, проявляющие антимикробную активность по отношению к *E. coli* и *K. pneumoniae*. Обоснование бактерицидного и бактериостатического действия соединений дано с точки зрения степени их гидрофобных свойств и обогащенности структуры центрами, способными к донорно-акцепторному взаимодействию и участию в образовании водородных связей.

Список источников

1. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiellapneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 79–84.
2. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 4. С. 83–89.
3. Самогтруева М. А., Цибизова А. А., Габитова Н. М., Озеров А. А., Тюренков И. Н. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 8. С. 24–28. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28.
4. Смольянинова О. Л., Лисицына Т. В. Сравнительная характеристика частоты встречаемости и антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiellapneumoniae* и *Escherichiacoli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра в детском стационаре // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 5. С. 52–56.
5. Mahato A., Shrivastava B., Shanthi N. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of substituted quinazolinones as antibacterial agents // Chemical Science Transactions. 2015. Vol. 4, no. 2. P. 595–603. doi: 10.7598/cst2015.995.
6. Ibrahim M. A. A., Abdeljawaad K. A. A., Abdelrahman A. H. M., Alzahrani O. R., Alshabrmi F. M., Khalaf E., Moustafa M. F., Alrumaihi F., Allemailem K. S., Soliman M. E. S., Paré P. W., Hegazy M.-E. F., Atia M. A. M. Non-β-Lactam allosteric inhibitors target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in silico drug discovery study // Antibiotics. 2021. Vol. 10. P. 934. doi: 10.3390/antibiotics10080934.
7. Khan I., Zaib S., Batool S., Abbas N., Ashraf Z., Iqbal J., Saeed A. Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016. Vol. 24. P. 2361–2381. doi: 10.1016/j.bmc.2016.03.031.
8. Nandwana N. K., Singh R. P., Patel O. P. S., Dhiman S., Saini H. K., Jha P. N., Kumar A. Design and synthesis of Imidazo/Benzimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial activity // ACS Omega. 2018, no. 3. P. 16338–16346. doi: 10.1021/acsomega.8b01592.

9. Hassan K. A., Liu Q., Elbourne L. D. H., Ahmad I., Sharples D., Naidu V., Chan C. L., Li L., Harborne S. P. D., Pokhrel A., Postis V. L. G., Goldman A., Henderson P. J. F., Paulsen I. T. Pacing across the membrane: the novel PACE family of efflux pumps is widespread in gram-negative pathogens // *Research in Microbiology*. 2018. Vol. 169. P. 450–454. doi: 10.1016/j.resmic.2018.01.001.
10. Kahlmeter G., Brown D. F. J., Goldstein F. W., MacGowan A. P., Mouton J. W., Odenholt I., Rodloff A., Soussy C.-J., Steinbakk M., Soriano F., Stetsiouk O. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing // *Clinical Microbiology and Infection*. 2006. Vol. 12, no. 6. P. 501–503. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01454.x.
11. Yang B., Liang J., Liu L., Li X., Wang Q., Ren Y. Overview of antibiotic resistance genes database // *Chinese Journal of Biotechnology*. 2020. Vol. 36, no. 12. P. 2582–2597. doi: 10.13345/j.cjb.200375.
12. Qiao Y., Srisuknimit V., Rubino F., Schaefer K., Ruiz N., Walker S., Kahne D. Lipid II overproduction allows direct assay of transpeptidase inhibition by β -lactams // *Nature Chemical Biology*. 2017. Vol. 13, no. 7. P. 793–798. doi: 10.1038/nchembio.2388.
13. Bouley R., Ding D., Peng Z., Bastian M., Lastochkin E., Song W., Suckow M. A., Schroeder V. A., Wolter W. R., Mobashery S., Chang M. Structure-activity relationship for the 4(3H)-quinazolinoneantibacterials // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59. P. 5011–5021. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00372.
14. Jampilek J. Heterocycles in Medicinal Chemistry// *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. 3839. doi: 10.3390/molecules24213839.
15. Etebu E., Ariekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives // *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*. 2016. Vol. 4. P. 90–101.
16. Janardhanan J., Bouley R., Martínez-Caballero S., Peng Z., Batuecas-Mordillo M., Meisel J. E., Ding D., Schroeder V. A., Wolter W. R., Mahasenan K. V., Hermoso J. A., Mobashery S., Chang M. The quinazolinone allosteric inhibitor of PBP 2a synergizes with piperacillin and tazobactam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, no. 5. P. 1–12. doi: 10.1128/AAC.02637-18.
17. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H.-G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall // *Annals of the New York Academy of Science*. 2013. Vol. 1277, no. 1. P. 139–158. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06819.x.
18. Qian Y., Allegretta G., Janardhanan J., Peng Z., Mahasenan K. V., Lastochkin E., Gozun M. M. N., Tejera S., Schroeder V. A., Wolter W. R., Feltzer R., Mobashery S., Chang M. Exploration of the structural space in 4(3H)-quinazolinoneantibacterials // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 63, no. 10. P. 5287–5296. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00153.
19. Maruthamuthu D., Rajam S., Stella P., Ruby C., Dileepan A. G. B., Ranjith R. The chemistry and biological significance of imidazole, benzimidazole, benzoxazole, tetrazole and quinazolinone nucleus // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 8, no. 5. P. 505–526.
20. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. USA: Copyright, 2015. 240 с.
21. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. М.: Стандартинформ, 2011. 23 с.
22. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. М.: Федеральный центр государственного эпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.
23. Abrusán, G., Marsh J. A. Ligands and receptors with broad binding capabilities have common structural characteristics: An antibiotic design perspective // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 62. P. 9357–9374. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00220.
24. Turnidge J., Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values // *Clinical Microbiology and Infection*. 2006. Vol. 12, no. 5. P. 418–425. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x.
25. Higgins D. L., Chang R., Debatov D. V., Leung J., Wu T., Krause K. M., Sandvik E., Hubbard J. M., Kaniga K., Schmidt D. E., Gao Jr. Q., Cass R. T., Karr D. E., Benton B. M., Humphrey P. P. Telavancin, a multifunctional lipopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005. Vol. 49, no. 3. P. 1127–1134. doi: 10.1128/AAC.49.3.1127-1134.2005.
26. Masri A., Anwar A., Khan N. A., Shahbaz M. S., Khan K. M., Shahabuddin S., Siddiqui R. Antibacterial effects of quinazolin-4(3H)-one functionalized-conjugated silver nanoparticles // *Antibiotics*. 2019. Vol. 8. P. 179. doi: 10.3390/antibiotics8040179.
27. Смольянинова Д. С., Батищева Г. А., Габбасова Н. В., Гончарова Н. Ю. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с мочекаменной болезнью // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. С. 78.

28. Ясенявская А. Л., Цибизова А. А., Озеров А. А., Тюренков И. Н., Самогруева М. А. Определение острой токсичности пиримидинового соединения 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 4. С. 61.
29. Ankireddy A. R., Rambabu G., Balaraju T., Banothu V., Gundla P. L., Addepally U., Mantipally M. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel C-7-Substituted-2-morpholino-N-(pyridin-2-ylmethyl)quinazolin-4-amine derivatives // *Der PharmaChemica*. 2018. Vol. 10, no. 11. P.40–48.
30. Самогруева 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(3H)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 4. С. 318–329. doi:10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.
31. Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Самогруева М. А., Тюренков И. Н. Оценка острой токсичности нового пиримидинового производного // *Астраханский медицинский журнал*. 2021. Т. 16, № 1. С. 82–87.
32. Patel P. R., Joshi H., Shah U., Vapna M., Patel B. New generation of quinazolinone derivatives as potent antimicrobial agents // *Asian Pacific Journal of Health Science*. 2021. Vol. 8, no. 2. P. 61–66. doi: 10.21276/apjhs.2021.8.2.12.

References

- Kozlova N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P. Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital. *Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity*. 2018; 8 (1): 79–84. (In Russ.).
- Kozlova N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P. Sensitivity to antibiotics of *Escherichia coli* isolated in a multidisciplinary hospital. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016; 65 (4): 83–89. (In Russ.).
- Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Gabitova N. M., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Antimicrobial activity of a new quinazoline derivative VMA-13-03. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 83 (8): 24–28. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28. (In Russ.).
- Smolyaninova O. L., Lisitsyna T. V. Comparative characteristics of the frequency of occurrence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended spectrum beta-lactamase in a pediatric hospital. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskienauki = Scientific Review. Medical sciences*. 2020; 5: 52–56. (In Russ.).
- Mahato A., Shrivastava B., Shanthi N. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of substituted quinazolinones as antibacterial agents. *Chemical Science Transactions*. 2015; 4 (2): 595–603. doi: 10.7598/cst2015.995.
- Ibrahim M. A. A., Abdeljawaad K. A. A., Abdelrahman A. H. M., Alzahrani O. R., Alshabmi F. M., Khalaf E., Moustafa M. F., Alrumailhi F., Allemailem K. S., Soliman M. E. S., Paré P. W., Hegazy M.-E. F., Atia M. A. M. Non-β-Lactam allosteric inhibitors target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in silico drug discovery study. *Antibiotics*. 2021; 10: 934. doi: 10.3390/antibiotics10080934.
- Khan I., Zaib S., Batool S., Abbas N., Ashraf Z., Iqbal J., Saeed A. Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016; 24: 2361–2381. doi: 10.1016/j.bmc.2016.03.031.
- Nandwana N. K., Singh R. P., Patel O. P. S., Dhiman S., Saini H. K., Jha P. N., Kumar A. Design and synthesis of Imidazo/Benzimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. *ACS Omega*. 2018; 3: 16338–16346. doi: 10.1021/acsomega.8b01592.
- Hassan K. A., Liu Q., Elbourne L. D. H., Ahmad I., Sharples D., Naidu V., Chan C. L., Li L., Harborne S. P. D., Pokhrel A., Postis V. L. G., Goldman A., Henderson P. J. F., Paulsen I. T. Pacing across the membrane: the novel PACE family of efflux pumps is widespread in gram-negative pathogens. *Research in Microbiology*. 2018; 169: 450–454. doi: 10.1016/j.resmic.2018.01.001.
- Kahlmeter G., Brown D. F. J., Goldstein F. W., MacGowan A. P., Mouton R. P., Odenholt I., Rodloff A., Soussy C.-J., Steinbakk M., Soriano F., Stetsiouk O. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12 (6): 501–503. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01454.x.
- Yang B., Liang J., Liu L., Li X., Wang Q., Ren Y. Overview of antibiotic resistance genes database. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2020; 36 (12): 2582–2597. doi: 10.13345/j.cjb.200375.
- Qiao Y., Srisuknimit V., Rubino F., Schaefer K., Ruiz N., Walker S., Kahne D. Lipid II overproduction allows direct assay of transpeptidase inhibition by β-lactams. *Nature Chemical Biology*. 2017; 13 (7): 793–798. doi: 10.1038/nchembio.2388.
- Bouley R., Ding D., Peng Z., Bastian M., Lastochkin E., Song W., Suckow M. A., Schroeder V. A., Wolter W. R., Mobashery S., Chang M. Structure-activity relationship for the 4(3H)-quinazolinone antibacterials. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016; 59: 5011–5021. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00372.
- Jampilek J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*. 2019; 24: 3839. doi: 10.3390/molecules24213839.
- Etebu. E., Arikekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*. 2016; 4: 90–101.

16. Janardhanan J., Bouley R., Martínez-Caballero S., Peng Z., Batuecas-Mordillo M., Meisel J. E., Ding D., Schroeder V. A., Wolter W. R., Mahasen K. V., Hermoso J. A., Mobashery S., Chang M. The quinazolinone allosteric inhibitor of PBP 2a synergizes with piperacillin and tazobactam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63 (5): 1–12. doi: 10.1128/AAC.02637-18.
17. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H.-G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Annals of the New York Academy of Science*. 2013; 1277 (1): 139–158. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06819.x.
18. Qian Y., Allegretta G., Janardhanan J., Peng Z., Mahasen K. V., Lastochkin E., Gozun M. M. N., Tejera S., Schroeder V. A., Wolter W. R., Feltzer R., Mobashery S., Chang M. Exploration of the structural space in 4(3H)-quinazolinoneantibacterials. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020; 63 (10): 5287–5296. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00153.
19. Maruthamuthu D., Rajam S., Stella P., Ruby C., Dilepan A. G. B., Ranjith R. The chemistry and biological significance of imidazole, benzimidazole, benzoxazole, tetrazole and quinazolinone nucleus // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016; 8 (5): 505–526.
20. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. USA : Copyright;2015. 240 p.
21. National Standard GOST PISO 20776-1:2010 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Moscow : Standartinform; 2011. 23 p. (In Russ.).
22. MUK 4.2.1890-04. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Guidelines. Moscow : Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2004. 91 p. (In Russ.).
23. Abrusán, G., Marsh J. A. Ligands and receptors with broad binding capabilities have common structural characteristics: An antibiotic design perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 62: 9357–9374. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00220.
24. Turnidge J., Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12 (5): 418–425. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x.
25. Higgins D. L., Chang R., Debarov D. V., Leung J., Wu T., Krause K. M., Sandvik E., Hubbard J. M., Kaniga K., Schmidt D. E., Gao Jr. Q., Cass R. T., Karr D. E., Benton B. M., Humphrey P. P. Telavancin, a multifunctional lipopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49 (3): 1127–1134. doi: 10.1128/AAC.49.3.1127-1134.2005.
26. Masri A., Anwar A., Khan N. A., Shahbaz M. S., Khan K. M., Shahabuddin S., Siddiqui R. Antibacterial effects of quinazolin-4(3H)-one functionalized-conjugated silver nanoparticles. *Antibiotics*. 2019; 8: 179. doi: 10.3390/antibiotics8040179.
27. Smolyaninova D. S., Batishcheva G. A., Gabbasova N. V., Goncharova N. Yu. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from patients with urolithiasis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2020; 5: 78. (In Russ.).
28. Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A. Determination of acute toxicity of the pyrimidine compound 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2021; 4: 61. (In Russ.).
29. Ankireddy A. R., Rambabu G., Balaraju T., Banothu V., Gundla P. L., Addepally U., Mantipally M. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel C-7-Substituted-2-morpholino-N-(pyridin-2-ylmethyl)quinazolin-4-amine derivatives // *Der PharmaChemica*. 2018; 10 (11): 40–48.
30. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N. Study of the antimicrobial activity of new quinazolin-4(3H)-ones in relation to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021; 9 (4): 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329. (In Russ.).
31. Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N. Evaluation of acute toxicity of a new pyrimidine derivative. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2021; 16 (1): 82–87. (In Russ.).
32. Patel P. R., Joshi H., Shah U., Vapna M., Patel B. New generation of quinazolinone derivatives as potent antimicrobial agents. *Asian Pacific Journal of Health Science*. 2021; 8 (2): 61–66. doi: 10.21276/apjhs.2021.8.2.12.

Информация об авторах

А.А. Старикова, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

М.Н. Габитова, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: narmina85@inbox.ru.

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

А.А. Озеров, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

И.Н. Тюренок, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: fibfuv@mail.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

М.А. Самотруева, 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

А.А. Starikova, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

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

А.А. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

А.А. Ozerov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

I.N. Tyurenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: fibfuv@mail.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

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

*Статья поступила в редакцию 18.10.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022; принята к публикации 23.03.2022.

The article was submitted 18.10.2021; approved after reviewing 01.02.2022; accepted for publication 23.03.2022.