

УДК 616-022:615.015.4.032:616-092.9

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4  
И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НА ДИНАМИКУ ВЕСА  
И МАССОВЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ ОРГАНОВ КРЫС**

<sup>1</sup>А.В.Воронков, <sup>2</sup>С.А.Лужнова, <sup>1</sup>Суда Биллель, <sup>1</sup>С.А. Осыченко

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
Минздрава России, 357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры»  
Минздрава России, 414057, Россия, Астрахань, проезд Н. Островского, 3  
E-mail: prohor.77@mail.ru

**STUDY FOR THE INFLUENCE OF NEW DIAZINONE-4 DERIVATIVES  
AND THEIR ACYCLIC PREDECESSORS ON THE DYNAMICS OF WEIGHT  
AD MASS COEFFICIENTS OF RATS' ORGANS**

<sup>1</sup>A.V. Voronkov, <sup>2</sup>S.A. Luzhnova, <sup>1</sup>Suda Billel, <sup>1</sup>S.A. Osychenko

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University,  
357532, Pyatigorsk, Russia, Kalinina, 11

<sup>2</sup>Research Institute for Leprosy Studies,  
414057, Russia, Astrakhan, N. Ostrovsky draveway, 3  
E-mail: prohor.77@mail.ru

**Аннотация.** Проблема резистентности к противомикробным препаратам по данным как зарубежных, так и отечественных исследователей в настоящее время представляет собой серьезнейшую опасность, так как проявляется в каждом регионе мира и уже сейчас угрожает здоровью каждого человека, независимо от возраста и места проживания. Одним из путей решения данной проблемы является разработка эффективных и безопасных лекарственных препаратов с высокой антибактериальной активностью. Новые производные 1,3-диазинона-4 и их нециклические предшественники проявляют антибактериальную активность, что обуславливает их перспективность для дальнейшей разработки. Важным элементом оценки безопасности химиче-

**Abstract.** According to foreign and Russian researchers a problem of anti-microbial drugs resistance today is not a future forecast but is a serious threat, since it is encountered in every region of the world and is a risk of health for every person not depending on his age and place of living. Development of efficient and safe medicinal drugs with high antibacterial activity is one of the ways to solve the problem. New derivatives of 1,3-diazinone-4 and their acyclic predecessors exhibit antibacterial activity which conditions their perspective for further development. Toxicological studies are important element of the assessment of chemical compounds safety, considered as potentially perspective for the creation of new medicinal drugs. Particu-

ских соединений, рассматриваемых, в качестве потенциально перспективных для создания новых лекарственных препаратов, являются токсикологические исследования, в частности, важно изучение интегральных показателей, отражающих динамику обменных процессов в организме животных, таких, как вес животных и массовые коэффициенты их органов. **Целью** настоящей работы является оценка влияния 30-дневного введения соединений ПЯТd1, ПЯТs2, ПЯТs4, ПЯТd12, ПЯТs3, ПЯТd8 на общее состояние, динамику веса и массовые коэффициенты органов крыс. **Материалы и методы.** Исследования выполнены на 120 крысах линии Wistar обоего пола весом 190-210 г. Было сформировано 14 групп по 7-10 особей. Соединения вводили через зонд в желудок в дозе 50 мг/кг один раз в день в утренние часы. Ежедневно во время введения соединений проводили визуальный осмотр внешнего вида животных, отмечали особенности их поведения. На 31 день животных взвешивали, затем выводили из эксперимента путем декапитации с использованием наркоза (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг). Внутренние органы (сердце, лёгкие, желудок, селезёнку, почки, печень, надпочечники, мозг) извлекали, взвешивали, рассчитывали их массовые коэффициенты. **Результаты и обсуждение.** Проведённое исследование показало, что 30-дневное введение соединений не приводит к патологической потере веса и значимым изменениям массовых коэффициентов внутренних органов животных, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния соединений на организм.

**Ключевые слова:** соединения ПЯТd1, ПЯТs2, ПЯТs4, ПЯТd12, ПЯТs3, ПЯТd8, вес, массовые коэффициенты, токсичность

larly, the studies of integral indexes which reflect a dynamics of metabolism process in animal organism, such as their weight and mass coefficients of their organs. **The purpose** of the work is an estimation of the influence of 30-day administration course of PYATd1, PYATs2, PYATs4, PYATd12, PYATs3, PYATd8 on a general condition, weight dynamics and mass coefficients of the rats' organs. **Materials and methods.** The studies used 120 both gender Wistar rats weighed 190-210 g. Fourteen groups by 7-10 animals were formed. The compounds were injected through a probe into a stomach at dose 50 mg/kg once a day in the morning. Every day visual examination of animals was carried out during the compounds injection, and peculiarities of their actions were noted. On the 31st day, the animals were weighed, and then removed from the experiment by decapitation using anesthesia (intraabdominal injection of hydrochloride at dose 350 mg/kg). Internals (heart, lungs, stomach, spleen, kidneys, liver, adrenals, brain) were extracted, weighed, and their mass coefficients were calculated. **Results and discussion.** The study conducted showed that 30-day administration of the compounds does not lead to pathologic weight loss and significant changes of mass coefficients of the animals' internals, which gives evidence about the absence of compounds' toxic influence on the organism.

**Keywords:** PYATd1, PYATs2, PYATs4, PYATd12, PYATs3, PYATd8 compounds, weight, mass coefficients, toxicity

Проблема резистентности к противомикробным препаратам по данным как зарубежных, так и отечественных исследователей является на сегодняшний день не прогнозом на будущее, а представляет собой серьезнейшую опасность уже в настоящее время, так как проявляется в каждом регионе мира и уже сейчас угрожает здоровью для каждого человека, независимо от возраста и места проживания. Пациенты, страдающие инфекциями, вызванными резистентными к антибиотикам микроорганизмами, подвергаются повышенному риску неблагоприятного разрешения заболевания и смерти. Кроме того, для их лечения используются большие ресурсы здравоохранения, чем для пациентов с теми же заболеваниями, но вызванными бактериями, не являющимися устойчивыми [1, 2].

Одним из путей решения проблемы резистентности является разработка эффективных и безопасных лекарственных препаратов с высокой антибактериальной активностью. Новые производные 1,3-дiazинона-4 и их нециклические предшественники, синтезированные сотрудниками органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института [3], проявляют антибактериальную активность, что обуславливает их перспективность для дальнейшей разработки [4-8]. Важным элементом оценки безопасности химических соединений, рассматриваемых, в качестве потенциально перспективных для создания новых лекарственных препаратов, являются токсикологические исследования, в частности, важно изучение интегральных показателей, отражающих динамику обменных процессов в организме животных, таких, как вес животных и массовые коэффициенты их органов [9, 10].

**Цель работы.** Оценка влияния 30-дневного введения соединений ПЯТd1, ПЯTs2, ПЯTs4, ПЯTd12, ПЯTs3 ПЯTd8

According to foreign and Russian researchers a problem of anti-microbial drugs resistance today is not a future forecast but is a serious threat, since it is encountered in every region of the world and is a risk of health for every person not depending on his age and place of living. Patients who suffer from infections provoked by the antibiotics resistant microorganisms are in high danger of serious complications or death. Apart from that, these patients require more healthcare resources than patients with the same diseases provoked by non-resistant bacteria [1, 2].

Development of efficient and safe medicinal drugs with high anti-bacterial activity is one of the ways to solve the problem. New derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors, synthesized by the workers of the chair of organic chemistry at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute [3], exhibit antibacterial activity which conditions their perspective for further development [4-8]. Toxicological studies are important element of the assessment of chemical compounds safety, considered as potentially perspective for the creation of new medicinal drugs. Particularly, the study of integral indexes which reflect a dynamics of metabolism process in animal organism, such as their weight and mass coefficients of their organs [9, 10].

**Purpose of the work.** Estimation of the influence of 30-day injection of PYATd1, PYATs2, PYATs4, PYATd12, PYATs3, PYATd8 compounds on a general condition,

на общее состояние, динамику веса и массовые коэффициенты органов крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на 120 крысах линии Wistar обоего пола весом 190-210 г (на момент начала эксперимента). Животные были получены из питомника ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область).

Во время эксперимента животные находились в контролируемых условиях вивария: при температуре окружающего воздуха  $22\pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $65\pm 5\%$ . Крыс содержали на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде при естественном освещении. Подстил, клетки и аксессуары, поилки для питья менялись не реже одного раза в неделю. Экспериментальные группы формировались методом случайной выборки с учётом пола и массы тела в качестве ведущих показателей. В новых условиях до начала эксперимента животные проходили адаптацию не менее 14 дней.

Было сформировано 14 групп (7–10 особей): нечётные – самцы, чётные – самки. Группа №1 и №2 являлись контрольными и получали в качестве плацебо дистиллированную воду (1 мл/100г веса); №3 и №4 – соединение ПЯТs4; №5 и №6 – ПЯТd12; №7 и №8 – ПЯТs3; №9 и №10 – ПЯТd8; №11 и №12 – ПЯТd1; №13 и №14 – ПЯТs2. Соединения вводили через зонд в желудок в дозе 50 мг/кг один раз в день в утренние часы.

Ежедневно во время введения соединений проводили визуальный осмотр внешнего вида животных, отмечали особенности их поведения. На 31 день животных взвешивали, затем выводили из эксперимента путем декапитации с использованием наркоза (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг). Внутренние органы (сердце, лёгкие, желудок, селезёнку, почки, печень,

weight dynamics, and mass coefficients of the rats' organs.

**Materials and methods of the study.**

The studies used 120 both gender Wistar rats weighed 190-210 g (at the baseline). The animals were obtained from Rappolovo nursery of the Russian Academy of Medical Sciences (Leningrad Oblast).

During the experiment, the animals were kept in the controlled conditions of vivarium: at the ambient temperature of  $22\pm 2^\circ\text{C}$  and humidity of  $65\pm 5\%$ . The rats were fed with a standard diet with a free access to water and food, illumination was natural. Flooring, cells, and accessories, drinking-bowls were changed once a week. Experimental groups were formed randomly considering gender and body weight as the basic indexes. In new conditions before the experiments animals was adapting for at least 14 days.

Fourteen groups were formed: odd – males, even – females. Groups no. 1 and no. 2 were control groups and received distilled water as placebo (1 ml/100g of weight); no.3 and no.4 groups received PYATs4 compound; no.5 and no.6 received PYATd12; no. 7 and no. 8 received PYATs3; no.9 and no.10 received PYATd8; no.11 and no.12 – PYATd1; no.13 and no.14 – PYATs2. The compounds were injected through a probe into a stomach at dose 50 mg/kg once a day in the morning.

Every day visual examination of animals was carried out during the compounds injection, and peculiarities of their actions were noted. On the 31st day, the animals

надпочечники, мозг) извлекали, взвешивали, рассчитывали их массовые коэффициенты.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «*BIOSTAT 2009*» (Analist Soft Ins., США). Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех групп вычисляли среднее значение ( $M$ ) и стандартную ошибку среднего значения ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента.

Все манипуляции с животными осуществляли, руководствуясь принципами гуманности [11, 12].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Наблюдение за животными показало, что все крысы в течение 30 дней эксперимента не меняли привычного поведения: заторможенности, пассивности, асинхронных движений не наблюдалось. Шерсть животных во всех группах оставалась без изъянов, была блестящей, гладкой. Реакция крыс на манипуляции экспериментаторов была адекватной.

Вес крыс-самцов к завершению эксперимента, как в контрольной, так и во всех экспериментальных группах увеличился на 20–31%. Статистически достоверной разницы между показателями не наблюдалось (таблица 1).

were weighed, and then removed from the experiment by decapitation using anesthesia (intraabdominal injection of hydrochloride at dose 350 mg/kg). Internals (heart, lungs, stomach, spleen, kidneys, liver, adrenals, brain) were extracted, weighed, and their mass coefficients were calculated.

Statistic processing of the results was done using *BIOSTAT 2009* program (Analist Soft Ins., USA). Variational raw were checked on the distribution norms using Kolmogorov-Smirnov test. For all the groups average value ( $M$ ) and standard mistake of an average value ( $m$ ) was calculated. Student  $t$ -test was applied for the estimation of intergroup differences.

All manipulations with animals were done according to humanity principles [11, 12].

**Study results and their discussion.** Animal experiments showed that all rats did not change their general way of life during 30 days of tests. There was no restraint, passiveness, asynchronous movements. Animals' fur in all groups had no defects, it was shiny and smooth. Rats' reaction on the researchers' manipulations was adequate.

Weight of male rats in control and in other groups increased 20-31% by the end of experiment. There was no statistic difference between the indices noticed (table 1).

**Таблица 1 – Динамика веса (г) крыс при 30-дневном введении соединений /  
Table 1 – Weight dynamics (g) of rats at 30-day injection of compounds**

Группы / Groups	Исходная/ Initial	Через 30 дней / After 30 days	Прирост, % / Augmentation, %
САМЦЫ / MALES			
ПЯТs2, n=8 / PYATs2, n=8	198,6±4,1	258,3±6,9	30,3±2,1
ПЯТs3, n=10 / PYATs3, n=10	199,9±2,8	248,5±4,5	24,5±2,8
ПЯТs4, n=7 / PYATs4, n=7	196,4±3,0	254,4±7,9	29,4±3,0
ПЯТd1, n=8 / PYATd1, n=8	200,9±3,7	259,6±6,9	29,6±3,2
ПЯТd8, n=10 / PYATd8, n=10	201,7±2,4	264,5±8,7	31,0±3,5
ПЯТd12, n=7 / PYATd12, n=7	202,2±3,0	243,0±3,6	20,3±2,5
Контроль, n=10 / Control, n=10	196,1±2,4	245,4±6,6	25,3±3,8
САМКИ / FEMALES			
ПЯТs2, n=8 / PYATs2, n=8	200,2±1,9	210,4±4,7	5,3±1,9
ПЯТs3, n=10 / PYATs3, n=10	191,8±1,8	198,1±4,9	3,3±2,0
ПЯТs4, n=7 / PYATs4, n=7	198,4±2,5	209,8±4,4	4,4±1,8
ПЯТd1, n=8 / PYATd1, n=	210,4±1,7	219,2±3,2	4,3±1,7
ПЯТd8, n=10 / PYATd8, n=10	199,5±2,5	200,5±3,7	0,6±2,1
ПЯТd12, n=7 / PYATd12, n=7	192,5±2,5	207,8±6,9	7,8±2,5*
Контроль, n=10 / Control, n=10	199,2±2,0	199,8±2,4	0,3±1,6

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля /

Note: \* –  $p \leq 0.05$  in relation to control

Вес крыс-самок к концу эксперимента во всех группах также увеличился, в контрольной и группе, получавшей ПЯТd8, очень незначительно (таблица 1). У крыс, получавших соединение ПЯТd12, увеличение веса было статистически достоверным.

О функциональной нагрузке на организм можно судить по массовым коэффициентам внутренних органов. Как видно из таблицы 2 большая часть из них у крыс-самцов оставалась сопоставимой с контрольными показателями. Под действием 30-и дневного курса соединений ПЯТs2, ПЯТd1, ПЯТd8 значимых изменений этих показателей не выявлено. При введении соединения ПЯТs4 и ПЯТd12 отмечалось увеличение массового коэффициента сердца и левого надпочечника, в условиях применения ПЯТs3 наблюдали статистически достоверное, но по величине небольшое (на 6%) повышение массового коэффициента мозга.

Female rats weight had increased by the end of experiments in all the groups but in very insignificantly in the control group, which received PYATd8 (table 1). Rats which obtained PYATd12 compound, weight gain was statistically relevant.

Functional body burden can be judged by mass coefficients of the internals. As we can see from the table 2, the bigger part remained practically unchanged comparing with the group indices. There were no significant changes of these indices under the influence of 30-day course of PYATs2, PYATd1, PYATd8 compounds. After administration of PYATs4 and PYATd12 compounds there was an increase of mass coefficient of heart and left adrenal, after application of PYATs3 statistically relevant but small (6%) increase of a mass coefficient of brain.

**Таблица 2 – Массовые коэффициенты органов крыс-самцов при 30-дневном введении соединений ( $M \pm m, \times 10^{-2}$ ) /**

**Table 2 – Mass coefficients of male rats organs in 30-day course of compounds administration ( $M \pm m, \times 10^{-2}$ )**

Органы / Organs	Контроль, n=10 / Control, n=10	ПЯТs2, n=8 / РYATs2, n=8	ПЯТs3, n=10 / РYATs3, n=10	ПЯТs4, n=7 / РYATs4, n=7
Сердце / Heart	0,322±0,013	0,319±0,010	0,318±0,007	0,406±0,022*
Легкие / Lungs	0,665±0,040	0,664±0,048	0,638±0,032	0,662±0,066
Желудка / Stomach	0,584±0,041	0,563±0,031	0,554±0,029	0,531±0,022
Печень / Liver	3,000±0,112	3,090±0,086	2,877±0,064	2,814±0,066
Селезенка / Spleen	0,558±0,040	0,548±0,071	0,483±0,034	0,448±0,042
Левая почка / Left kidney	0,338±0,006	0,341±0,086	0,332±0,008	0,360±0,008
Правая почка / Right kidney	0,345±0,007	0,339±0,009	0,331±0,006	0,340±0,006
Левый надпочечник / Left adrenal	0,010±0,001	0,011±0,001	0,010±0,001	0,015±0,002*
Правый надпочечник / Right adrenal	0,011±0,003	0,010±0,003	0,011±0,001	0,015±0,002
Мозг / Brain	0,675±0,015	0,680±0,016	0,717±0,008*	0,645±0,019
	<b>Контроль, n=10 / Control, n=10</b>	<b>ПЯТ d1, n=8 / РYATd1, n=8</b>	<b>ПЯТd8, n=10 / РYATd8, n=10</b>	<b>ПЯТd12, n=7 / РYATd12, n=7</b>
Сердце / Heart	0,322±0,013	0,323±0,014	0,319±0,015	0,370±0,017*
Легкие / Lungs	0,665±0,040	0,652±0,038	0,672±0,029	0,647±0,052
Желудка / Stomach	0,584±0,041	0,539±0,052	0,459±0,012	0,559±0,018
Печень / Liver	3,000±0,112	3,025±0,102	3,166±0,104	3,032±0,083
Селезенка / Spleen	0,558±0,040	0,561±0,062	0,432±0,050	0,553±0,030
Левая почка / Left kidney	0,338±0,006	0,338±0,009	0,328±0,011	0,343±0,012
Правая почка / Right kidney	0,345±0,007	0,343±0,004	0,321±0,011	0,327±0,020
Левый надпочечник / Left adrenal	0,010±0,001	0,010±0,001	0,010±0,0004	0,013±0,001*
Правый надпочечник / Right adrenal	0,011±0,003	0,011±0,003	0,011±0,003	0,013±0,001
Мозг / Brain	0,675±0,015	0,679±0,013	0,663±0,038	0,712±0,024

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля /

Note: \* -  $p \leq 0.05$  in relation to control

У самок из статистически значимых изменений можно отметить увеличение массового коэффициента левой почки под действием соединения ПЯТs4 (таблица 3). При курсовом введении остальных веществ значимых изменений не выявлено.

Among significant changes in female rate there is an increase of left kidney mass coefficient influenced by РYATs4 (table 3). There were no significant changes during course administration of other substances.

**Таблица 3 – Массовые коэффициенты органов крыс-самок при 30-дневном введении соединений ( $M \pm m, \times 10^{-2}$ ) /**  
**Table 3 – Mass coefficients of female rats organs in 30-day course of compounds administration ( $M \pm m, \times 10^{-2}$ )**

Органы / Organs	Контроль, n=10 / Control, n=10	ПЯТs2, n=8 / PYATs2, n=8	ПЯТs3, n=10 / PYATs3, n=10	ПЯТs4, n=7 / PYATs4, n=7
Сердце / Heart	0,316±0,007	0,325±0,008	0,335±0,007	0,353±0,015
Легкие / Lungs	0,616±0,023	0,624±0,021	0,670±0,033	0,622±0,027
Желудка / Stomach	0,513±0,051	0,564±0,061	0,632±0,025	0,603±0,015
Печень / Liver	3,130±0,067	3,233±0,075	3,229±0,064	3,209±0,097
Селезенка / Spleen	0,440±0,037	0,481±0,040	0,596±0,058	0,548±0,045
Левая почка / Left kidney	0,307±0,007	0,301±0,006	0,310±0,007	0,364±0,008*
Правая почка / Right kidney	0,319±0,008	0,323±0,011	0,317±0,008	0,365±0,019
Левый надпочечник / Left adrenal	0,013±0,001	0,014±0,001	0,014±0,001	0,018±0,001
Правый надпочечник / Right adrenal	0,013±0,001	0,015±0,001	0,014±0,001	0,018±0,001
Мозг / Brain	0,870±0,014	0,870±0,014	0,914±0,024	0,835±0,022
	Контроль, n=10 / Control, n=10	ПЯТ d1, n=8 / PYATd1, n=8	ПЯТd8, n=10 / PYATd8, n=10	ПЯТd12, n=7 / PYATd12, n=7
Сердце / Heart	0,316±0,007	0,314±0,006	0,329±0,008	0,363±0,012
Легкие / Lungs	0,616±0,023	0,614±0,020	0,575±0,067	0,700±0,044
Желудка / Stomach	0,513±0,051	0,515±0,062	0,559±0,014	0,635±0,027
Печень / Liver	3,130±0,067	3,170±0,057	3,114±0,143	3,209±0,097
Селезенка / Spleen	0,440±0,037	0,451±0,031	0,418±0,024	0,483±0,050
Левая почка / Left kidney	0,307±0,007	0,309±0,002	0,311±0,012	0,345±0,022
Правая почка / Right kidney	0,319±0,008	0,321±0,006	0,309±0,014	0,351±0,016
Левый надпочечник / Left adrenal	0,013±0,001	0,012±0,001	0,016±0,001	0,015±0,001
Правый надпочечник / Right adrenal	0,013±0,001	0,013±0,001	0,014±0,002	0,016±0,001
Мозг / Brain	0,870±0,014	0,890±0,012	0,770±0,056	0,835±0,022

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Note: \* –  $p \leq 0.05$  in relation to control

**Заключение.** Таким образом, проведённое исследование показало, что 30-дневное введение соединений не приводит к патологической потере веса и значимым изменениям массовых коэффициентов внутренних органов животных, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния соединений на организм.

**Conclusion.** Thus, the study conducted showed that 30-day administration of the compounds does not lead to pathologic weight loss and significant changes of mass coefficients of the animals' internals, which gives evidence about the absence of compounds' toxic influence on the organism.

**Библиографический список**

1. Жукова Э.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности и эпидемиологический надзор за устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Э.В. Жукова // Инфекционные болезни. – 2015. – Спецвыпуск №1. – С.44–47.
2. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 322–334.
3. Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-дiazинона-4 / И.П. Кодониди // Фармация. – 2010. – №1. – С. 36–40.
4. Лужнова, С.А. Активность новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Streptococcus pyogenes* / С.А. Лужнова, А.В. Воронков, Н.М. Габитова, С. Биллель // Современные тенденции развития науки и технологий: сб. ст. XX Междунар. заочн. научно-практ. конф. (31 янв. 2017, г. Белгород). – Белгород, 2017. – №11 (Ч. 5). – С.65–66.
5. Лужнова С.А. Изучение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к новым производным 1,3-дiazинона-4 и их нециклическим предшественникам / С.А. Лужнова, А.В. Воронков, Н.М. Габитова, С. Биллель // Наука сегодня: теоретические и практические аспекты: сб. ст. Междунар. научно-практ. конф. (28 декабря 2016, г. Вологда). – Вологда, 2017. – С.97–98.
6. Лужнова, С.А. Изучение чувствительности *Staphylococcus aureus* к новым производным 1,3-дiazинона-4 и их нециклическим предшественникам / С.А. Лужнова, А.В. Воронков, Н.М. Габитова, С. Биллель // Научный диалог: вопросы медицины: сб. ст. III Междунар. научно-практ. конф. (15

**References**

1. Zhukova E.V. Contemporary state of the antibiotic resistance problem and epidemiologic supervision of the microorganisms' resistance to antibacterial drugs. Infection diseases, 2015, Special issue no, 1, P. 44–47. (in Russ.)
2. Kozlov R.S., Golub A.V. Strategy of antimicrobial drugs usage as a try of antibiotics renaissance. Clinical microbiological antimicrobial chemical therapy. 2011, vol. 13, no. 4, P. 322–334. (in Russ.)
3. Kodonidi I.P. Molecular constructing of N-displaced derivatives of 1,3-diazinon-4. Pharmacy, 2010, no. 1, P. 36–40. (in Russ.)
4. Luzhnova S.A., Voronkov A.V., Gabitova N.M., Billel S. Activity of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors against *Streptococcus pyogenes*. Contemporary trends of Science and technologies development, collected papers of XX International Scientific and Practice Conference (January 31, 2017), Belgorod, 2017, no. 11 (pt.5), P. 65–66. (in Russ.)
5. Luzhnova S.A., Voronkov A.V., Gabitova N.M., Billel S. Study for sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors. Science Today: theoretic and practice aspects: collected papers of International Scientific and Practice Conference (January 28, 2016, Vologda), Vologda, 2017, P. 97–98. (in Russ.)
6. Luzhnova S.A., Voronkov A.V., Gabitova N.M., Billel S. Study for sensitivity of *Staphylococcus aureus* to new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors. Scientific Dialogue: problems of medicine: collected papers of

- января 2017, г. Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2017. – С. 31–33.
7. Лужнова, С. А. Оценка антимикобактериальной активности некоторых новых производных диазинона / С. А. Лужнова, Н. М. Габитова, А. В. Воронков, И. П. Кадониди, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2 (часть 11). – С. 2377–2380.
  8. Лужнова, С.А. Поиск эффективных синтетических соединений с высокой антимикробной активностью/ С.А. Лужнова, А.В. Воронков, Н.М. Габитова, С. Биллель // «Фармацевтические науки: от теории к практике: сб. ст. заочн. научно-практ. конф. с междунар. участ. (25 ноября 2016, г. Астрахань). – Астрахань, 2016. – С.60–61.
  9. Астахова А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств / А. В. Андронов, В. К. Лепяхин. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
  10. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И.В. Березовская // *Токсикологический вестник*. – 2010. – №5(104). – С. 17–22.
  11. Об утверждении Правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708-н. – Режим доступа: <https://rg.ru/2010/10/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 03.05.2016.
  12. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) // *Official Journal of the European Union* 20.02.2004. – P. 29–43.
  - III International Scientific and Practice Conference (January 15, 2017), Saint Petersburg, 2017. P. 31–33. (in Russ.)
  7. Luzhnova S.A., Gabitova N.M., Voronkov A.V., Kadonidi I.P., Lovyagina S.A., Sochnev V.S. Estimation of antimicrobial activity of some new derivatives of diazinon. *Fundamental studies*, 2015, no. 2 (pt. 11). P. 2377–2380. (in Russ.)
  8. Luzhnova S.A., Voronkov A.V., Gabitova N.M., Billel S. Search for effective synthetic compounds with high antimicrobial activity. *Pharmaceutic sciences: from theory to practice: collected paper of extra-mural Scientific and Practice conference with international participation (November 25, 2016, Astrakhan)*, Astrakhan, 2016, P. 60–61. (in Russ.)
  9. Astakhova A.V., Andronov A.V., Lepakhin V.K. Negative side reactions and control of drugs safety. *Moscow, Kogito-Center*, 2004, P. 200. (in Russ.)
  10. Berezovskaya I.V. Forecast of drugs safety in pre-clinical and toxicological studies. *Toxicologic Reporter*, 2010, no.5 (104), P. 17–22. (in Russ.)
  11. On the ratification of Rules for laboratory practice: Order of the Ministry of Healthcare and Social development of the Russian Federation from August 23, 2010, no. 708. Access mode: <https://rg.ru/2010/10/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>, free. Russian language. Access date: 05/03/2016. (in Russ.)
  12. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal of the European Union* 20.02.2004, P. 29–43.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

\* \* \*

**Андрей Владиславович Воронков** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Области научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. E-mail: prohor.77@mail.ru

**Светлана Алексеевна Лужнова** – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, г. Астрахань. Области научных интересов: поиск и разработка субстанций синтетического, растительного, животного, минерального происхождения, обладающих антибактериальной активностью; поиск корректоров дапсон-индуцированных нарушений; оптимизация схем противолепрозной терапии. E-mail: s.luzhnova@yandex.ru

**Биллель Суда** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Области научных интересов: поиск веществ, обладающих антибактериальной активностью; изучение острой и хронической токсичности соединений. E-mail: prochor.77@mail.ru

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

\* \* \*

**Andrey Vladislavovich Voronkov** – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk. Areas of expertise: Search for the substances with endothelium protective activity; Working out of ways for pharmacological correction of conditions of persons with constant extremal physical and psychoemotional stresses, including the sport of records; Legal aspects of sport medicine; Innovative approaches in the field of post-diploma education of experts. E-mail: prohor.77@mail.ru

**Svetlana Alekseevna Luzhnova** – Candidate of Science (Biology), senior scientific worker at Research Institute of Leprosy Study, Astrakhan. Areas of expertise: Searching and working out of substances of synthetic, plant, animal, mineral origin with antibacterial activity; Search for correctors of dapson-induced defects. Optimization of anti-leprosy therapy. E-mail: s.luzhnova@yandex.ru

**Billel Suda** – Postgraduate student of the Chair of Pharmacology with a course of clinical pharmacology at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk. Areas of expertise: search for the substances with antibacterial activity; Study for acute and chronic toxicity of compounds. E-mail: prochor.77@mail.ru

---

**Светлана Александровна Осыченко** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Области научных интересов: поиск веществ, обладающих противолепрозной активностью; изучение острой и хронической токсичности соединений; изучение противовоспалительных свойств соединений. E-mail: svetlov91@mail.ru

Поступила в редакцию 14.11.2016  
Принята к печати 26.01.2017

**Svetlana Aleksandrovna Osychenko** – Postgraduate student of the Chair of Pharmacology with a course of clinical pharmacology at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk. Areas of expertise: Search for the substances with antibacterial activity; Study for acute and chronic toxicity of compounds; Study for the antibacterial properties of compounds. E-mail: svetlov91@mail.ru

Received 14.11.2016  
Accepted for publication 26.01.2017