

31. Bagale K., Paudel S., Cagle H., Sigel E., Kulkarni R. Electronic cigarette (E-cigarette) vapor exposure alters the *Streptococcus pneumoniae* transcriptome in a nicotine-dependent manner without affecting pneumococcal virulence. *Appl. Environ. Microbiol.* 2020;86(3):e02125-19. <https://doi.org/10.1128/aem.02125-19>
32. Ganesan S. M., Dabdoub S. M., Nagaraja H. N., Scott M. L., Pamulapati S. [et al.]. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome. *Sci. Adv.* 2020;6(22):eaaz0108. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz0108>
33. Cichońska D., Kusiak A., Piechowicz L., Świetlik D. A pilot investigation into the influence of electronic cigarettes on oral bacteria. *Postępy Dermatol. Alergol.* 2021;38(6):1092-1098. <https://doi.org/10.5114/p2Fada.2020.100335>
34. Jeong W., Choi D. W., Kim Y. K., Lee H. J., Lee S. A. [et al.]. Associations of electronic and conventional cigarette use with periodontal disease in South Korean adults. *J. Periodontol.* 2020;91(1):55-64. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0060>
35. Kanmaz B., Lappin D. F., Nile C. J., Buduneli N. Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis stage III or IV, and grade C. *J. Periodontol.* 2020;91(4):442-453. <https://doi.org/10.1002/jper.19-0141>
36. Chigasaki O., Aoyama N., Sasaki Y., Takeuchi Y., Mizutani K. [et al.]. *Porphyromonas gingivalis*, the most influential pathogen in red-complex bacteria: A cross-sectional study on the relationship between bacterial count and clinical periodontal status in Japan. *J. Periodontol.* 2021;92(12):1719-1729. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0011>
37. Aldakheel F. M., Alduraywish S. A., Jhugroo P., Jhugroo C., Divakar D. D. Quantification of pathogenic bacteria in the subgingival oral biofilm samples collected from cigarette-smokers, individuals using electronic nicotine delivery systems and non-smokers with and without periodontitis. *Arch. Oral Biology.* 2020;117:104793. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104793>
38. Cichońska D., Kusiak A., Kochańska B., Ochocińska J., Świetlik D. Influence of electronic cigarettes on selected antibacterial properties of saliva. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(22):4433. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224433>
39. Cichońska D., Kusiak A., Kochańska B., Ochocińska J., Świetlik D. Influence of Electronic Cigarettes on Selected Physicochemical Properties of Saliva. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(6):3314. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063314>
40. Guo J., Hecht S. S. DNA damage in human oral cells induced by use of e-cigarettes. *Drug Test. Anal.* 2022;1-9. <https://doi.org/10.1002/dta.3375>
41. Wilson C., Tellez Freitas C. M., Awan K. H., Ajdaharian J., Geiler J., Thiruchenthilvelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. *J. Oral Pathol. Med.* 2022;51(2):113-125. <https://doi.org/10.1111/jop.13273>

Поступила 22.05.2023

Сведения об авторах:

Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии; тел.: +79788330643; e-mail: romanenko-inessa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

Горобец Ирина Валериевна, ординатор; тел.: +79788816900; e-mail: gorobets1910i@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5978-6488>

Горобец Светлана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент; тел.: +79788812515; e-mail: gorobets0869@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6838-2429>

Бобкова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент; тел.: +79883243307; e-mail: dantistbobbkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0051-7857>

Джерелей Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент; тел.: +79788264626; e-mail: andru26005@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4427-7904>

Горобец Ольга Валерьевна, ассистент; тел.: +79788812505; e-mail: gorobecolga21@gmail.com

© Коллектив авторов, 2023

УДК 615.21; 615.22; 615.21/26

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18102>

ISSN – 2073-8137

СПЕКТР НЕЙРО-КАРДИО-АНГИОТРОПНОЙ И ПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА И ХИНАЗОЛИНОНА

М. М. Манвелян^{1, 2}, Э. А. Манвелян¹, В. А. Батурин²

¹ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

SPECTRUM OF THE NEURO-CARDIO-ANGIOTROPIC AND PROTECTOR ACTIVITY OF THE QUINAZOLINE AND QUINAZOLINONE DERIVATIVES

Manvelyan M. M.^{1, 2}, Manvelyan E. A.¹, Baturin V. A.²

¹ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

Рассматриваются особенности влияния производных хиनाзолина и хиназолинона с различными заместителями на нервную и сердечно-сосудистую системы. Обсуждаются природные и синтезированные соединения с нейротропной активностью (гипнотическое, успокаивающее, противосудорожное, психотропное, обезболивающее действие),

антиоксидантным и антигипоксикантным влиянием, нейро- и кардиопротекторным, противоишемическим действием. Приводятся данные о других видах протекторной активности хиназолиновых и хиназолиноновых производных.

Ключевые слова: хиназолины, хиназолиноны, нейротропная, кардиотропная, ангиотропная, протекторная активность

The features of the effect of quinazoline and quinazolinone derivatives with various substituents on the nervous and cardiovascular systems are considered. Natural and synthesized compounds with neurotropic activity (hypnotic, sedative, anticonvulsant, psychotropic, analgesic effects), antioxidant and antihypoxant effects, neuro- and cardioprotective, anti-ischemic effects are discussed. Data analysis of the other types of protective activity of quinazoline and quinazolinone derivatives are presented.

Keywords: quinazolines, quinazolinones, neurotropic, cardiotropic, angiotropic, protective activity

Для цитирования: Манвелян М. М., Манвелян Э. А., Батурин В. А. СПЕКТР НЕЙРО-КАРДИО-АНГИОТРОПНОЙ И ПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА И ХИНАЗОЛИНОНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(4):428-435. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18102>

For citation: Manvelyan M. M., Manvelyan E. A., Baturin V. A. SPECTRUM OF THE NEURO-CARDIO-ANGIOTROPIC AND PROTECTOR ACTIVITY OF THE QUINAZOLINE AND QUINAZOLINONE DERIVATIVES. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(4):428-435. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18102> (In Russ.)

Создание безопасных и высокоэффективных лекарственных препаратов, в том числе с поливалентным действием, для рационализации фармакотерапии – актуальная задача фармакологии, медицины, и решить ее можно при синтезе и изучении новых соединений, проявляющих высокую биологическую активность. Производные хиназолина и хиназолинона – новый класс лекарственных веществ. В последние годы препараты широко исследуются, на их основе разрабатываются лекарственные средства с политаргетным действием, оказывающие влияние на разные системы организма. Хиназолиноны представляют собой соединения – производные окисленной формы хиназолина. С учетом положения оксогруппы (=O) в хиназолиновой системе различают хиназолин-2(1H)-оны (2-хиназолиноны), хиназолин-4(3H)-оны (4-хиназолиноны) и 2,4(1H,3H) хиназолиндионы [1]. Данные гетероциклы широко представлены в структурах большинства лекарственных средств с разнообразными спектрами фармакологического действия. Производные хиназолина и хиназолинона широко распространены в природе [2].

Природные соединения

Рутекарпин, дериват индолпиридохиназолина, алкалоид растений семейства *Rutaceae*, применявшихся в восточной медицине при болях в животе, кровотечениях после родов, при аменорее, головной боли. Показано лечебное действие алкалоида при различных заболеваниях сердца, сосудов, эндокринной системы, цереброваскулярных нарушениях, экспериментальном ишемическом повреждении головного мозга. Предполагается обезболивающее, гипотензивное, инотропное, хронотропное, сосудорасширяющее, антитромботическое, антифибротическое, жиросжигающее, антиоксидантное, гепато- и нейропротекторное влияние, участие в терморегуляции. Бромрутекарпин и фторрутекарпин обладают кардио- и сосудопротекторным действием, более безопасны [3, 4].

Алкалоид пеганин хиназолиновой структуры получен из семян *Peganum harmala* (сем. *Zygophyllaceae*) и ряда других растений. *P. harmala* используется в традиционной медицине Пакистана,

Китая, Марокко, Алжира, Испании при хронических заболеваниях (боли в сердце, лихорадке, коликах, астме, желтухе, раздражении гортани), как abortивное средство, для увеличения притока молока и в качестве стимулятора. Антиоксидантное действие экстракта доказано *in vitro* и *in vivo*. Пеганин гидрохлорид используется при миопатии, миастении, атонии кишечника разного генеза как антихолинэстеразное, а также как слабительное средство [5, 6].

Индолюхинолиновый алкалоид эводиамин из плодов *Evodia rutaecarpa* влияет на ванилоидные рецепторы, приводит к увеличению уровня холецистокинина, оказывает анорексигенное, антидиабетическое, антиатеросклеротическое, антигипоксикантное и нейропротекторное действие, ограничивает уровень подкожного жира, предотвращает катаболизм мышечных белков, усиливает термогенез и окисление липидов, снижает моторику желудочно-кишечного тракта. Применяется как жиросжигающее средство, в составе БАДов, в спортивном питании, при лечении нарушений обмена веществ, сердечно-сосудистых и неврологических расстройств, при эректильной дисфункции [7, 8].

Среди производных хиназолина и хиназолинона найдены соединения с высокой биологической активностью, малотоксичные, привлекательные для фармакологов [9–16].

Действие на нервную систему

Гипнотическая, успокаивающая активность

В ряду соединений, производных хиназолина-4, выявлены вещества со сходными эффектами, например метаквалон и родственные ему вещества. Метаквалон – модулятор рекомбинантных рецепторов ГАМК A_{Rs}, оказывает успокаивающее, седативное, снотворное, умеренное противосудорожное, противокашлевое действие [17]. Усиливает эффекты кодеина, анальгетиков и нейролептиков, барбитуратов, не уступая последним по снотворному действию. Применяют при нарушениях сна различной этиологии, в том числе связанных с острыми и хроническими болями.

Известны более действенные аналоги метаквалона – агонисты ГАМК-A рецепторов β-подтипа: меклоквиалон, меброквалон, клороквиалон (агонист σ-ма-1 рецепторов, с седативным и противокашлевым свойствами, применялся для монокомбинированной

терапии с другими лекарственными средствами при кашле), нитрометаквалон, ГАМК-ергическое производное афлоквалон (с седативным и миорелаксирующим действием, может вызвать фотосенсибилизацию и дерматит), метилметаквалон, этаквалон (со свойствами седативного, снотворного средства, миорелаксанта и депрессанта центральной нервной системы) [17–19].

Дипроквалон – ещё одно производное хиназолинона-4 с седативным, анксиолитическим, антигистаминным и анальгетическим свойствами, агонист подтипа β ГАМК-А рецептора, антагонист всех гистаминовых рецепторов, ингибитор фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и, возможно, агонист рецепторов сигма-1 и сигма-2 (рассматриваются в качестве белка-шаперона, связывают различные по структуре и фармакологическому действию лиганды и модулируют широкий спектр клеточных процессов в норме и патологии) [20]. Камфосульфонатная соль дипроквалона в смеси с другими лекарственными средствами (этензамид) используется при воспалительной боли, при остеоартрите и ревматоидном артрите, реже при бессоннице, беспокойстве и невралгии.

Противосудорожное действие

Противосудорожное действие характерно для природных и синтетических производных хиназолинона. Так, описаны *метаквалон* и ряд родственных ему синтезированных соединений, однако некоторые из них были нейротоксичны. Получены менее токсичные или нетоксичные ацетиленовые производные хиназолинона [21–23].

Дериваты хлорхиназолин-2,4-диона с различными заместителями, выступая антагонистами ионотропных глутаматных рецепторов, ограничивали повреждение нейронов, предотвращая нарушение нейротрансмиссии при лишении кислорода и глюкозы в органотипических срезах гиппокампа, оказывали противосудорожное действие при пентилентетразоловых судорогах [24].

Получены производные хиназолинона с оксазепиновым кольцом, обладающие противосудорожным эффектом, антагонисты NMDA-рецепторов глутаматергической системы мозга [25].

Исследованы производные хиназолин-4(3H)-она с противосудорожной активностью (на моделях пентилентетразоловых судорог, индуцированных максимальным электрошоком) и угнетающих центральную нервную систему. Некоторые соединения по противосудорожной активности превосходили фенитоин и ламотриджин, а в тесте с пентилентетразолом – натрия вальпроат. По данным SAR-исследования, производные, содержащие атом брома, лучше защищали от припадков, нежели аналогичные производные без атома брома [26].

Ацетамидные производные хиназолинона (*in silico*, *in vivo*) проявили антиконвульсантное действие при судорожном синдроме у мышей без нарушения координации движений [27]. В противосудорожном действии ацетамидных дериватов показано участие ГАМК-ергической (эффективность при пентилентетразоловых и пикротоксиновых судорогах), глицинергической (при стрихниновых пароксизмах) и аденозинергической систем (при кофеиновых судорогах) [28].

Нейропсихотропные свойства

Актопротекторную активность продемонстрировали N-амидопроизводные хиназолинона-4 [10].

Ацетамидные производные хиназолинона и изохинолинона возможно использовать для лечения/предупреждения нарушений, вызванных стрессом или депрессией. Для 2-замещенных производных хиназолинона-4 показано противотревожное, антикаталептическое действие [13, 14], 3-замещенные дериваты с различными заместителями оказывали угнетающее действие на центральную нервную систему, соединения с фрагментами арилсульфамидов проявляли аналептическую активность [9, 15].

Производные хиназолинона рекомендованы в качестве ингибиторов танкираз, которые могут быть применены для терапии и/либо профилактики заболеваний сердца, сосудов, центральной нервной системы, рассеянного склероза, заболеваний, опосредованных активностью танкираз [29].

Неконтролируемая активность или повышенная продукция фактора некроза опухоли- α (TNF- α), цитокина, играющего важную роль в иммунном гомеостазе и иммунной защите организма, ассоциируется с различными заболеваниями. Дисрегуляция TNF- α может приводить к заболеваниям периферической и центральной нервной системы, застойной сердечной недостаточности. Представлены соединения хиназолинона, регулирующие уровень фактора некроза опухоли- α . Снижение уровня или регулирование активности TNF- α – многообещающая стратегия при терапии многих иммунологических заболеваний [30].

Обезболивающее действие

Многие производные хиназолинона были синтезированы и оценены на предмет анальгетической активности [31]. Производные хиназолинона-4 с различными заместителями проявляли выраженное обезболивающее действие, сопоставимое с эффектом диклофенака [1]. 5-замещенные хиназолиноны были рекомендованы как анальгетики нецентрального действия при ревматических заболеваниях [32].

Описаны соединения хиназолинона, антагонисты ванилоидного рецептора, которые могут быть рекомендованы для лечения или профилактики боли [33]. Анальгетическое действие было установлено для соединения хиназолинона 5g [11, 34]. Для ряда производных хиназолинона-4 показано анальгетическое действие [9], 2-замещенные дериваты с различными заместителями демонстрировали обезболивающую активность *in vivo* в тестах с химическими раздражителями [12]. Гибридные производные хиназолинона проявляли анальгетическое действие в тесте отдергивания хвоста с использованием диклофенака натрия в качестве эталона [35].

Антиоксидантная

и антигипоксанта́ная активность

Показана антиоксидантная и антигипоксанта́ная активность (на моделях *in vitro* и *in vivo*) тиохинолинов, относящихся к малотоксичным либо нетоксичным веществам. На моделях индуцированного свободнорадикального окисления (*in vitro*) выявлена антиоксидантная активность у алкоксипроизводных хиназолинона (по генерации супероксид-аниона, монооксида азота и ингибированию окислительной модификации протеинов) [36].

Как известно, клетки реагируют на гипоксию активацией транскрипции генов, участвующих в выживании клетки, доставке и использовании кислорода, ангиогенезе, клеточном метаболизме, регулировании кровяного давления, гомеостазе и сохранении тканей. Индуцированные гипоксией факторы – ключевые

транскрипционные регуляторы данных генов. Семейство высококонсервативных кислород-, железо- и 2-оксоглутарат-зависимых энзимов пролилгидроксилазы является промежуточным звеном реакции клеточек на гипоксию посредством посттрансляционной модификации индуцированных гипоксией факторов. Предложено использовать хиназолины как ингибиторы пролилгидроксилазы в качестве антигипоксических веществ. Предполагается, что ингибиторы пролилгидроксилазы эффективны для защиты тканей от локальной ишемии и (или) гипоксии [37].

Антиоксидантную активность проявили содержащие сульфонамид хиназолины, оказавшие потенциальное радиомодулирующее действие на ткани печени через путь NF- κ B/PON1 [38]. Антигипоксическое [39] и антиоксидантное [40] действие показано для 2-замещенных, N-амидопроизводных и содержащих фрагменты арилсульфамидов дериватов хиназолина-4 [10, 15].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Нейро-, кардиопротекторное и противоишемическое влияние

Установлено влияние на сердечно-сосудистую систему различных по химической структуре производных хиназолина и хиназолинона.

Представлены производные хиназолинона, являющиеся антагонистами AMPA-рецептора. AMPA-рецепторы – подкласс глутаматных рецепторов, идентифицируемых по способности связывать α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA), которые выступают в качестве постсинаптических нейротрансмиссивных рецепторов для возбуждающих аминокислот. Возбуждающие аминокислоты, такие как глутаминовая и аспарагиновая, являются преобладающими медиаторами возбуждающей синаптической передачи в ЦНС. Антагонисты AMPA-рецептора могут оказать нейропротекторное действие и улучшить неврологические последствия церебральной ишемии у людей [41].

Для хиназолиновых ингибиторов фосфодиэстеразы нейропротекторное действие было установлено в исследованиях на первичных культурах нервных клеток головного мозга, при его повреждении (модель инсульта с постоянной окклюзией средней мозговой артерии), при моделировании травмы спинного мозга, болезни Паркинсона [42, 43].

Нейропротекторная активность хиназолиновых производных алкалоидов морского происхождения показана на клетках нейробластомы человека SH-SY5y, обработанных ротеноном – токсином, который воспроизводит признаки болезни Паркинсона, включая селективную нигростриарную дофаминергическую дегенерацию и альфа-синуклеин-положительные цитоплазматические включения, митохондриальное нарушение, окислительное повреждение и гибель клеток в культуре нейронов при нейродегенеративных заболеваниях [44].

Производные хиназолинонов (3g, f, 5a, f, h) стимулировали экспрессию гена Rab9, который кодирует белок, отвечающий за везикулярный транспорт в аппарат Гольджи от эндосом. Активность указанного белка, вероятно, повышает скорость распространения низкомолекулярных соединений (и лекарств, в том числе) в клетке. Хиназолины с кодами 3g, 5f, 5h способствовали разным вариантам сплайсинга мРНК гена SMN2, который кодирует белок, управляющий стабильностью моторных нейронов. Расстройства сплайсинга, его мРНК способны привести к

синтезу дефектного белка [45]. В итоге развивается фатальная для пациента мышечная атрофия. Улучшение сплайсинга способно нормализовать функциональные способности мотонейронов. Соединение тетрациклической структуры 7f разрушало белок TDP-43, который формирует скопления в цитоплазме нейронов и является одной из причин развития неизлечимого нейродегенеративного заболевания – бокового амиотрофического склероза. Вещество с кодом 7e повышало активность белка-транспортера холина СНТ, что потенциально способно усилить работу нервной системы [11, 34].

Хиназолинон, хинолон и родственные аналоги описаны в качестве модуляторов сиртуина, для получения новых веществ и лекарственных средств на их основе с целью терапии инсулинорезистентности, метаболического синдрома, диабета или их осложнений. Модулирующие сиртуин соединения, повышающие уровень и/или активность белка сиртуина, могут быть использованы: для увеличения времени жизни клетки; терапии и/или для профилактики заболеваний и нарушений, вызванных старением, стрессом, нейродегенеративных заболеваний; при невропатии после химиотерапии ишемии; при терапии заболеваний глаз, сердца, сосудов, нарушений свертываемости крови; для лечения заболеваний либо расстройств с повышенной активностью митохондрий; для усиления работы мышц, повышения уровня АТФ в мышцах, терапии либо профилактики повреждения ткани мышц после гипоксии либо ишемии. Ряд других модулирующих сиртуин веществ, ограничивающих уровень и/или активность белка сиртуина, могут быть применены с целью, напротив, повышения чувствительности к стрессу клеток, повышения аппетита и/или массы тела [46].

Замещенные хиназолины с немедленным высвобождением рекомендованы для лечения или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, болезни Альцгеймера, диабета [47]. Церебропротективное действие, сопоставимое с эффектом мексидола, проявляли 6,7-диметоксипроизводные хиназолин-4(3H)-она с остатками нейроактивных аминокислот и дипептидов на модели церебральной ишемии у крыс (правосторонняя окклюзия средней мозговой артерии с оценкой площади некроза головного мозга) при оценке когнитивных функций в тесте Y-образный лабиринт [48]. Церебропротекторная активность показана для производных хиназолин-4(3H)-она с гуанидиновым заместителем [49].

Антагонист хемокинового рецептора типа 4 хиназолиновое производное CX549 эффективно снижало активацию микроглии и улучшало выживаемость нейронов после повреждения в кокультурах нейронов/микроглии. Раннее постинсультное лечение с помощью CX549 значительно улучшило поведенческую функцию, уменьшило риск инфаркта головного мозга. CX549 оказывал нейропротекторное действие при ишемическом повреждении головного мозга, что может иметь клиническое значение для лечения инсульта [50].

Производные хиназолина-4 (3a-t) ингибировали растворимую эпоксидгидролазу [51], метаболизирующую эпоксиэйкозатриеновые кислоты, которые регулируют тонус эндотелия, улучшают функцию митохондрий и уменьшают окислительный стресс. Ингибирование эпоксидгидролазы для поддержания высоких уровней эпоксиэйкозатриеновых кислот

рассматривается как новый терапевтический метод при сердечно-сосудистых, метаболических и почечных нарушениях, раке, для снижения артериального давления, улучшения чувствительности к инсулину, для модуляции активности нейронов, регуляции мозгового кровотока и улучшения выживания нейронов и глиальных клеток [52].

Хиназолиновое производное MDIVI-1, селективный ингибитор митохондриального деления, избирательно подавляя расщепление белка Drp1, обеспечивало нейропротекцию *in vitro* и *in vivo*, ослабляло гибель нейронов в гиппокампе, вызванную судорогами; оказывало дозозависимое протекторное действие при экспериментальных ишемических реперфузионных повреждениях головного мозга и сердца, блокировало апоптоз клеток, заметно ограничивало экспрессию Drp1 и цитохрома C. Ингибирование MDIVI-1 чрезмерного деления митохондрий проявляло цитопротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), изменяло экспрессию мРНК цепи переноса электронов, уменьшало перегрузку нейронов Ca^{2+} [53, 54].

Альфа1-адреноблокатор празозин с циклом хиназолина в структуре используется при лечении гипертензии, а также посттравматического стрессового расстройства с ночными кошмарами и/или расстройством сна, в том числе в педиатрической практике, оказывая антидепрессивное действие при резистентной к терапии депрессии, устраняя суицидальные мысли [55].

Другие виды активности

В ряду хиназолиновых производных многие соединения оказывают выраженное мочегонное влияние, в том числе *хинетазон*, *метолазон*, используемые при артериальной гипертензии, отеках при сердечной недостаточности, состояниях с пониженной функцией почек, нефротическом синдроме [56]. Метолазон также активировал митохондриальный шаперон hsp-6::GFP, который помогает вернуться свернувшимся белкам митохондрий к нормальной

пространственной структуре; специфически индуцировал экспрессию митохондриальных шаперонов в клеточной линии HeLa посредством ионного котранспортера NKCC-1. Реакция митохондриального развернутого белка на стресс способствует долголетию клетки, отсрочивает клеточное старение, приводящее к изнашиванию тканей и общему старению организма [57].

Родственный празозину по химической структуре селективный α 1-адреноблокатор *доксазозин* применяют при посттравматическом стрессовом расстройстве и/или пограничном расстройстве личности [58]. Он оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое, гипотензивное, гиполипидемическое, дезагрегантное действие, снижает потребность сердечной мышцы в кислороде, ограничивает пред- и постнагрузку, не вызывает рефлекторной тахикардии [59], угнетает синтез коллагена в стенке сосудов.

Еще один представитель группы хиназолиновых производных – *кетансерин* с α 1-адреноблокирующим эффектом, выступая умеренным антагонистом 5-HT₂-рецепторов, приводит к расширению кровеносных сосудов; применяется при артериальной гипертензии, гипертонических кризах, расстройствах периферического кровообращения, тромбозах, тромбозах, тромбозах [60].

Закключение. Большое число публикаций о производных хиназолина и хиназолинона свидетельствует о многообразии спектра их активности. Исследование новых производных как соединений с полифармакологическим действием перспективно и целесообразно, может способствовать повышению эффективности лекарственного лечения больных с заболеваниями нервной системы, сердца и сосудов и, с учетом вероятного широкого спектра эффектов, позволит уменьшить число назначаемых лекарственных средств, частоту и выраженность их нежелательных реакций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Alagarsamy V., Chitra K., Saravanan G., Viswas R., Sulthana M. T., Narendhar B. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;151:628-685. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
2. Gheidari D., Mehrdad M., Maleki S. The quinazoline-2,4(1H,3H)-dione skeleton: A key intermediate in drug synthesis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2022;27:100696. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100696>
3. Huang C. J., Huang W. C., Lin W. T., Shu L. H., Sheu J. R. [et al.]. Rutaecarpine, an Alkaloid from *Evodia rutaecarpa*, Can Prevent Platelet Activation in Humans and Reduce Microvascular Thrombosis in Mice: Crucial Role of the PI3K/Akt/GSK3 β . Signal Axis through a Cyclic Nucleotides/VASP-Independent Mechanism. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(20):11109. <https://doi.org/10.3390/ijms222011109>
4. Tian K. M., Li J. J., Xu S. W. Rutaecarpine: A promising cardiovascular protective alkaloid from *Evodia rutaecarpa* (Wu Zhu Yu). *Pharmacol. Res.* 2019;141:541-550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.019>
5. Abbas M. W., Hussain M., Qamar M., Ali S., Shafiq Z. [et al.]. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Peganum harmala Extracts: An In Vitro and In Vivo Study. *Molecules*. 2021;26(19):6084. <https://doi.org/10.3390/molecules26196084>
6. Herrera T., Guillén H., Arán V. J., Salgado A. Identification, occurrence and activity of quinazoline alkaloids in *Peganum harmala*. *Food. Chem. Toxicol.* 2017;103:261-269. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.010>
7. Gavaraskar K., Dhulap S., Hirwani R. R. Therapeutic and cosmetic applications of Evodiamine and its derivatives – A patent review. *Fitoterapia*. 2015;106:22-35. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.07.019>
8. Guo W., Wang X., Zhang J., Zhang T., Lv H., Zhao C. Synthesis of ring opening of evodiamine derivatives and evaluation on their biological activity. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2022;99(4):535-546. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13996>
9. Оганесян Э. Т., Золотых Д. С., Кодониди И. П., Лысенко Т. А. Количественные соотношения структура – активность в ряду производных хиназолинона-4, проявляющих противовоспалительную, анальгетическую и жаропонижающую активность. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013;1:24-29. [Oganessian Je. T., Zolotykh D. S., Kodonidi I. P., Lysenko T. A. Quantitative relations structure – activity in a series of derivatives of quinazolinone-4, showing anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii*. – Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2013;1:24-29. (In Russ.)].
10. Арчинова Т. Ю., Кодониди И. П., Кулешова С. А., Гюльбякова Х. Н., Масловская Е. А. Синтез, изучение некоторых физико-химических и фармакологических свойств N-амидопроизводных хиназолинона-4. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1-1:1851. Режим доступа: www.science-education.ru/ru/article/view?id=18199. Ссылка активна на 09.03.2023. [Archi-

- nova T. Ju., Kodonidi I. P., Kuleshova S. A., Gjul'bjakova H. N., Maslovskaja E. A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – Modern problems of science and education. 2015;1-1:1851. Available at: www.science-education.ru/ru/article/view?id=18199. Accessed March 09, 2023. (In Russ.).
11. Хачатрян Д. С., Мисюрин В. А., Барышников М. А., Голубцова Н. В., Колотаев А. В., Матевосян К. Р. Производные хиначолина для терапии опухолевых, паразитарных и нейродегенеративных заболеваний. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(3):32-42. [Hachatrjan D. S., Misjurin V. A., Baryshnikov M. A., Golubcova N. V., Kolotaev A. V., Matvosjan K. R. Quinazolinone derivatives for the treatment of neoplastic, parasitic and neurodegenerative diseases. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal. – Russian biotherapeutic journal*. 2017;16(3):32-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-32-42>
12. Manvelyan E. A., Manvelyan M. M., Codonidi I. P., Oganessian E. T. Analgesic activity of new derivatives of quinazolinone-4. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(3):307-311. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12089>
13. Manvelyan M. M., Manvelyan E. A., Baturin V. A., Shamik P. V. Anticatalytic activity of 2-substituted derivatives of 3(H)-quinazolin-4-one. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(2):191-193. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16044>
14. Манвелян Э. А., Манвелян М. М., Оганесян Э. Т., Кодониди И. П., Чагарова С. А. [и др.]. Исследование спектра нейротропной активности синтезированных соединений – производных хиначолина-4. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(5):151-152. [Manveljan Je. A., Manveljan M. M., Oganessian Je. T., Kodonidi I. P., Chagarova S. A. [et al.]. Investigation of the spectrum of neurotropic activity of synthesized compounds – derivatives of quinazolinone-4. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and clinical pharmacology*. 2018;81(5):151-152. (In Russ.)].
15. Кодониди И. П., Ларский М. В., Кодониди М. И., Чирякин А. С. Целенаправленный синтез производных хиначолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами. Москва: Русайнс, 2022. [Kodonidi I. P., Larskij M. V., Kodonidi M. I., Chirjapkin A. S. Celenapravlenyj sintez proizvodnyh hinazolin-4(3H)-ona i ih aciklicheskih predshestvennikov s zadannymi farmakologicheskimi svojstvami. Moskva: «Rusajns», 2022. (In Russ.)].
16. Badolato M., Aiello F., Neamati N. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one as a privileged scaffold in drug design. *RSC Adv*. 2018;8(37):20894-20921. <https://doi.org/10.1039/c8ra02827c>
17. Hammer H., Bader B. M., Ehnert C., Bundgaard C., Bunch L. [et al.]. A Multifaceted GABAA Receptor Modulator: Functional Properties and Mechanism of Action of the Sedative-Hypnotic and Recreational Drug Methaqualone (Quaalude). *Mol. Pharmacol.* 2015;88(2):401-420. <https://doi.org/10.1124/mol.115.099291>
18. Kitami Y., Takei H., Nagai Y., Fujita K., Miyama S. Coma and seizure caused by an alfoqualone overdose. *Pediatrics International*. 2019;61:212-213. <https://doi.org/10.1111/ped.13777>
19. Wang P. F., Jensen A. A., Bunch L. From Methaqualone and Beyond: Structure-Activity Relationship of 6-, 7-, and 8-Substituted 2,3-Diphenyl-quinazolin-4(3H)-ones and in Silico Prediction of Putative Binding Modes of Quinazolin-4(3H)-ones as Positive Allosteric Modulators of GABAA Receptors. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(24):4362-4375. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00600>
20. Voronin M. V., Abramova E. V., Verbovaya E. R., Vakhitova Y. V., Seredenin S. B. Chaperone-Dependent Mechanisms as a Pharmacological Target for Neuroprotection. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(1):823. <https://doi.org/10.3390/ijms24010823>
21. Ugale V. G., Bari S. B. Structural Exploration of Quinazolin-4(3H)-ones as Anticonvulsants: Rational Design, Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Molecular Docking Studies. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2016;349(11):864-880. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600218>
22. Kothayer H., Ibrahim S. M., Soltan M. K., Rezaq S., Mahmoud S. S. Synthesis, in vivo and in silico evaluation of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as potential anticonvulsant agents. *Drug Dev. Res.* 2019;80(3):343-352. <https://doi.org/10.1002/ddr.21506>
23. Abuelizz H. A., Al-Salahi R. An overview of triazoloquinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Bioorg. Chem.* 2021;115:105263. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105263>
24. Colotta V., Lenzi O., Catarzi D., Varano F., Squarzialupi L. [et al.]. 3-Hydroxy-1H-quinazolin-2,4-dione derivatives as new antagonists at ionotropic glutamate receptors: molecular modeling and pharmacological studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2012;54:470-482. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.036>
25. Sahu M., Nerkar A., Chikhale H. U., Sawant S. In Silica Screening, Synthesis and Pharmacological Screening of Quinazolinones Containing Oxazepinone Ring as NMDA Receptor Antagonists for Anticonvulsant Activity: Part – I. *J. Young Pharm.* 2014;7:21-27. <https://doi.org/10.5530/JYP.2015.1.5>
26. Al Salem H. S., Mirgany T. O. Epilepsy and Quinazolinones: The Renewable Relationship. *Open Access J. Pharm. Res.* 2019;3(4):125. <https://doi.org/10.23880/oajpr-16000188>
27. El Kayal W. M., Shtrygol S. Y., Zalevskiy S. V., Shark A. A., Tsyvunin V. V. [et al.]. Synthesis, in vivo and in silico anticonvulsant activity studies of new derivatives of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetamide. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;180:134-142. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.085>
28. Shtrygol S., Zalevskiy S., Mishchenko M., Shtrygol D., Severina H. [et al.]. Promising anticonvulsant N-[(2,4-dichlorophenyl) methyl]-2-(2,4-dioxo-1H-quinazolin-3-yl)acetamide: dose-dependent study and evaluation of anticonvulsant action spectrum in vivo and in silico. *Ceska Slov. Farm.* 2022;71(5):224-233. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253554>
29. Дорш Д., Бухштальер Х.-П. Производные хиначолина в качестве ингибиторов PARP // Патент на изобретение RU 2650107 C2. 09.04.2018. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41029985>. Ссылка активна на 14.03.2023. [Dorsh D., Buhstaller H.-P. Proizvodnye hinazolinona v kachestve ingibitorov PARP // Patent na izobretenie RU 2650107 C2. 09.04.2018. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41029985>. Accessed March 14, 2023. (In Russ.)].
30. Ли В.-Ч., Ляо Б. Производное хиначолина, способ его получения, фармацевтическая композиция и применение // Патент на изобретение RU 2730500 C2. 24.08.2020. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43916393>. Ссылка активна на 15.03.2023. [Li V.-Ch., Liao B. Proizvodnoe hinazolinona, sposob ego polucheniya, farmacevricheskaja kompozicija i primenenie // Patent na izobretenie RU 2730500 C2. 24.08.2020. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43916393>. Accessed March 15, 2023. (In Russ.)].
31. Zayed M. F. Medicinal Chemistry of Quinazolines as Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Chem. Engineering*. 2022;6:94. <https://doi.org/10.3390/chemengineering6060094>
32. Мюллер Д. В., Мэн Х. В. Производные 5-замещенного хиначолина, содержащие их композиции и способы их применения // Патент на изобретение RU 2617989. 02.05.2018. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=3828105>. Ссылка активна на 15.03.2023. [Mjuller D. V., Mjen H. V. Proizvodnye 5-zameshennogo hinazolinona, soderzhashhie ih kompozicii i sposoby ih primeneniya // Patent na izobretenie RU 2617989. 02.05.2018. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=3828105>. Accessed March 15, 2023. (In Russ.)].
33. Ритчи Т. Д., Калшо Э. Д., Брейн К. Т., Дзядулевич Э. К., Харт Т. Производные хиначолина, полезные в качестве ванилоидных антагонистов // Патент на изобретение RU 2449995 C2. 10.05.2012. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37764094>. Ссылка активна на 14.03.2023. [Ritchi T. D., Kalsho Je. D., Brejn K. T., Dzjadulevich Je. K., Hart T. Proizvodnye hinazolinona, poleznye v kachestve vaniloidnyh antagonistov // Patent na izobretenie RU 2449995 C2. 10.05.2012. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37764094>. Accessed March 14, 2023. (In Russ.)].

34. Хачатрян Д. С., Белусь С. К., Мисюрин В. А., Барышникова М. А., Колотаев А. В., Матевосян К. Р. Синтез и свойства 1,2-дигидро-4(3H)-хиназолинонов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2017;6:1044-1058. [Hachatrjan D. S., Belus' S. K., Misjurin V. A., Baryshnikova M. A., Kolotaev A. V., Matevosjan K. R. Synthesis and properties of 1,2-dihydro-4(3H)-quinazolinones. *Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja. – Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series*. 2017;6:1044-1058. (In Russ.).]
35. Saravanan G., Alagarsamy V., Dineshkumar P. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and in vitro antimicrobial activities of some novel isoxazole coupled quinazolin-4(3H)-one derivatives. *Arch. Pharm. Res.* 2021;44:1-11. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0262-8>
36. Бражко Е. А. Биологическая активность диалкокси-замещенных (хинолин-4-илсульфанил)карбоновых кислот. *Вестник Белорусского государственного университета. Серия 2, Химия. Биология. География*. 2015;3:26-29. [Brazhko E. A. Biological activity of dialkoxy-substituted (quinolin-4-ylsulfanyl) carboxylic acids. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija 2, Himija. Biologija. Geografija. – Bulletin of the Belarusian State University. Series 2, Chemistry. Biology. Geography*. 2015;3:26-29. (In Russ.).]
37. Бембенек С. Д., Хоукатт Ф. М., Леонард Б. И. мл., Роузен М. Д., Тарантино К. Т. [и др.]. Хиназолиноны как ингибиторы пролилгидроксилазы // Патент на изобретение RU 2528412 C2. 20.09.2014. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37804358>. Ссылка активна на 14.03.2023. [Bembenek S. D., Houkatt F. M., Leonard B. I. ml., Rouzen M. D., Tarantino K. T. [et al.]. Hinazolinony kak ingibitory prolilgidroksilazy // Patent na izobretenie RU 2528412 C2. 20.09.2014. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37804358>. Accessed March 14, 2023. (In Russ.).]
38. Soliman A. M., Karam H. M., Mekawy M. H., Ghorab M. M. Antioxidant activity of novel quinazolinones bearing sulfonamide: Potential radiomodulatory effects on liver tissues via NF- κ B/ PON1 pathway. *Eur. J. Med. Chem.* 2020;197:112333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112333>
39. Манвелян Э. А., Манвелян М. М., Оганесян Э. Т., Кодониди И. П. Антигипоксантное действие гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолин-4(3H)-она. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(4):16-19. [Manveljan Je. A., Manveljan M. M., Oganessian Je. T., Kodonidi I. P. Antihypoxant action of hydroxy- and methoxyphenyl derivatives of quinazolin-4(3H)-one. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(4):16-19. (In Russ.).] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-4-16-19>
40. Mravljak J., Slavec L., Hrast M., Sova M. Synthesis and Evaluation of Antioxidant Properties of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-ones. *Molecules*. 2021;26(21):6585. <https://doi.org/10.3390/molecules26216585>
41. Радченко Е. В., Тараканова А. С., Карлов Д. С., Лавров М. И., Палюлин В. А. Лиганды глутаматных AMPA-рецепторов: механизмы действия и новые хемотипы. *Биомедицинская химия*. 2021;67(3):187-200. [Radchenko E. V., Tarakanova A. S., Karlov D. S., Lavrov M. I., Paljulin V. Glutamate AMPA receptor ligands: mechanisms of action and new chemotypes. *Biomedicinskaja himija. – Biomedical Chemistry*. 2021;67(3):187-200. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18097/PBMC20216703187>
42. Ponsaerts L., Alders L., Schepers M., de Oliveira R. M. W., Prickaerts J. [et al.]. Neuroinflammation in Ischemic Stroke: Inhibition of cAMP-Specific Phosphodiesterases (PDEs) to the Rescue. *Biomedicines*. 2021;9(7):703. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070703>
43. Khan H., Tiwari C., Grewal A. K., Singh T. G., Chauhan S., Bathia G. E. Pharmacological modulation of phosphodiesterase-7 as a novel strategy for neurodegenerative disorders. *Inflammopharmacol.* 2022;30:2051-2061. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01072-1>
44. Long S., Resende D., Kijjoa A., Silva A. M. S., Fernandes R. [et al.]. Synthesis of new proteomimetic quinazolinone alkaloids and evaluation of their neuroprotective and antitumor effects. *Molecules*. 2019;24(3):534. <https://doi.org/10.3390/molecules24030534>
45. Singh R. N., Singh N. N. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes. *Adv. Neurobiol.* 2018;20:31-61. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89689-2_2
46. Ву Чи Б., Оулманн К., Перни Р. Б., Уайт Б. Хиназолинон, хинолон и родственные аналоги в качестве модуляторов сиртуина // Патент на изобретение RU 2519779 C2. 20.06.2014. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37800228>. Ссылка активна на 14.03.2023. [Vu Chi B., Oulmann K., Perni R. B., Uajt B. Hinazolinon, hino-lon i rodstvennye analogi v kachestve moduljatorov sirtuina // Patent na izobretenie RU 2519779 C2. 20.06.2014. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37800228>. Accessed March 14, 2023. (In Russ.).]
47. Шиной Н. Р. Фармацевтические композиции замещенных хиназолинонов // Патент на изобретение RU № 2640115. 26.12.2017. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38291730>. Ссылка активна на 14.03.2023. [Shinoy N. R. Farmaceuticheskie kompozicii zameshennyh hinazolinonov // Patent na izobretenie RU № 2640115. 26.12.2017. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38291730>. Accessed March 14, 2023. (In Russ.).]
48. Chiriapkin A. S., Kodonidi I. P., Pozdnyakov D. I. Synthesis and evaluation of cerebroprotective activity of novel 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one derivatives containing residues of amino acids and dipeptides. *Chimica Techno. Acta*. 2022;9(2):20229212. <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.12>
49. Борисов А. В., Волотова Е. В., Озеров А. А., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. [и др.]. Церебропротекторная активность производных хиназолин-4(3H)-она с гуанидиновым заместителем у крыс с окклюзией общих сонных артерий. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;79(3):97-102. [Borisov A. V., Volotova E. V., Ozerov A. A., Kurkin D. V., Bakulin D. A. [et al.]. Cerebroprotective activity of quinazolin-4(3n)-one derivatives with a guanidine substituent in rats with occlusion of the common carotid arteries. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021;79(3):97-102. (In Russ.).] [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3\(79\)-97-102](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3(79)-97-102)
50. Wu K. J., Yu S. J., Shia K. S., Wu C. H., Song J. S. [и др.]. A novel CXCR4 antagonist CX549 induces neuroprotection in stroke brain. *Cell. Transplant.* 2017;26(4):571-583. <https://doi.org/10.3727/096368916X693563>
51. Hejazi L., Rezaee E., Tabatabai S. A. Quinazoline-4(3H)-one derivatives as novel and potent inhibitors of soluble epoxide hydrolase: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Chem.* 2020;99:103736. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103736>
52. Kuo Y. M., Lee Y. H. Epoxyeicosatrienoic acids and soluble epoxide hydrolase in physiology and diseases of the central nervous system. *Chin. J. Physiol.* 2022;65(1):1-11. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_80_21
53. Nhu N. T., Li Q., Liu Y., Xu J., Xiao S. Y., Lee S. D. Effects of Mdivi-1 on Neural Mitochondrial Dysfunction and Mitochondria-Mediated Apoptosis in Ischemia-Reperfusion Injury After Stroke: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Front. Mol. Neurosci.* 2021;14:778569. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.778569>
54. Liu X., Song L., Yu J., Huang F., Li Y., Ma C. Mdivi-1: a promising drug and its underlying mechanisms in the treatment of neurodegenerative diseases. *Histol. Histopathol.* 2022;37(6):505-512. <https://doi.org/10.14670/HH-18-443>
55. Guo P., Fang Y., Feng M., Zhao X., Wang S. [и др.]. Case report: Prazosin augmentation for treating comorbid treatment-resistant depression and chronic post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:803220. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.803220>
56. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors and their potential in a range of therapeutic areas. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018;28(10):709-712. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1523897>
57. Ito A., Zhao Q., Tanaka Y., Yasui M., Katayama R. [и др.]. Metolazone upregulates mitochondrial chaperones and extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Biogerontology*. 2021;22:119-131. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09907-6>

58. Geldenhuys C., van den Heuvel L. L., Steyn P., Seedat S. Pharmacological Management of Nightmares Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *CNS Drugs*. 2022;36(7):721-737.
<https://doi.org/10.1007/s40263-022-00929-x>
59. Patanè S. Insights into cardio-oncology: Polypharmacology of quinazoline-based α 1-adrenoceptor antagonists. *World J. Cardiol*. 2015;7(5):238-242.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i5.238>
60. Пан Э. С., Пахомова А. В., Ермакова Н. Н., Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю. [и др.]. Возрастные особен-

ности эффектов кетансерина при экспериментальном циррозе печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;174(8):166-171. [Pan Je. S., Pahomova A. V., Ermakova N. N., Afanas'ev S. A., Rebrova T. Ju. [et al.]. Age features of the effects of ketanserine in experimental liver cirrhosis. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. – *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2022;174(8):166-171. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-8-166-171>

Поступила 04.07.2023

Сведения об авторах:

Манвелян Микаэль Михайлович, аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО, лаборант кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств химико-фармацевтического факультета; тел.: +79682778125; e-mail: mik.manvelyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0650-4093>

Манвелян Элеонора Аслибековна, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств химико-фармацевтического факультета; тел.: +7(8652)330854; e-mail: manveljan@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6936-0192>

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: +7(8652)71-34-66; e-mail: stav.clin.pharm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

© И. В. Карташев, 2023
УДК 94(47).084.8:616.89
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18103>
ISSN – 2073-8137

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ НА СТАВРОПОЛЬЕ В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

И. В. Карташев^{1, 2}

¹ Музейно-выставочный комплекс «Моя страна. Моя история», Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

ORGANIZATION OF THE PSYCHIATRIC CARE FOR THE POPULATION IN THE STAVROPOL REGION DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

Kartashev I. V.^{1, 2}

¹ The museum and exhibition complex «My country. My story», Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

На основе новых архивных документов проанализирована организация работы по оказанию психоневрологической помощи населению в Ставропольском крае накануне и в первый год Великой Отечественной войны, ее состояние в условиях немецко-фашистской оккупации. Оценен ущерб, причиненный жизни и здоровью пациентов, а также соответствующим медицинским учреждениям региона. Исследован процесс восстановления их работоспособности после освобождения края от оккупантов, выявлены сложности, препятствовавшие быстрому налаживанию работы Ставропольской психиатрической больницы и подчиненных ей подразделений. Проанализирован половой и возрастной состав больных, рассмотрены основные заболевания, методы их лечения и реабилитации пациентов в рассматриваемый период времени.

Ключевые слова: психоневрологическая помощь, Ставропольская психиатрическая больница, Великая Отечественная война

On the basis of new archival documents, the work of the system, provided the psychoneurological assistance to the population in the Stavropol Territory on the eve and in the first year of the Great Patriotic War, its condition under the conditions of the Nazi occupation, the damage caused to the life and health of patients, as well as to the relevant medical institutions of