



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 615.212+616-085+547.785.51+615.015+57.087.1
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>

Сравнительная характеристика новых производных бензимидазола с потенциальными анальгетическими свойствами

Глеб Васильевич Придворов^{1,2}, Вячеслав Павлович Ганапольский^{2,3}, Александр Алексеевич Спасов¹¹ Волгоградский государственный медицинский университет, 400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж, Российская Федерация³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Для цитирования: Придворов Г.В., Ганапольский В.П., Спасов А.А. Сравнительная характеристика новых производных бензимидазола с потенциальными анальгетическими свойствами. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):84–92.
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>.

Поступила: 18.08.2025

Одобрена: 21.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Глеб Васильевич

Придворов

E-mail:

gleb.pridvorov@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Введение. Создание новых высокоэффективных анальгетиков представляется важной задачей в связи с распространенностью болевого синдрома как компонента различных патологий, значительно ухудшающего качество жизни пациентов. **Цель.** Изучить длительность действия двух новых опиоидных анальгетиков, определить значения их полулетальной (LD_{50}) и полуэффективной (ED_{50}), доз а также установить условный терапевтический индекс. **Материалы и методы.** Исследования анальгетической активности проводились на установке Tail Flick. Определение значения полуэффективной дозы проводилось на основании результатов дополнительного теста Tail Flick. Для расчета полулетальной дозы исследуемые вещества вводились в дозах, превышающих рассчитанную на предыдущем шаге полуэффективную более чем в 100 раз. На основании данных показателей рассчитывался интегральный терапевтический индекс. **Результаты.** Для соединения BIF-70 полуэффективная доза составила 0,7854 мг/кг, полулетальная — 304,3 мг/кг, условный терапевтический индекс — 387,45. Для BIF-72 полуэффективная доза составила 0,5852 мг/кг, полулетальная — 331,4 мг/кг, условный терапевтический индекс — 566,3. Длительность действия изученных соединений составляет не менее 150 минут при дозировках от 1 до 10 мг/кг. **Обсуждение.** Длительность действия незначительно отличается от классических опиоидных анальгетиков. Величина полулетальной дозы обоих соединений в целом соответствует классическим анальгетикам. Значение терапевтического индекса как BIF-70, так и BIF-72 заметно превосходит аналогичный параметр морфина, но уступает буторфанолу. **Выводы.** Оба соединения можно рассматривать в качестве перспективных кандидатов опиоидных анальгетиков и рекомендовать их к дальнейшему доклиническому изучению.

Ключевые слова: производные бензимидазола, опиоидные анальгетики, поведенческие тесты, анальгетическая активность, фармакокинетические показатели, терапевтический индекс

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования

© Коллектив авторов, 2025



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>

Comparative characteristics of new benzimidazole derivatives with potential analgesic properties

Gleb V. Pridvorov^{1,2}, Vyacheslav P. Ganapolsky^{2,3}, Aleksandr A. Spasov¹

¹ Volgograd State Medical University, 1 Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400066, Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

For citation: Pridvorov G.V., Ganapolsky V.P., Spasov A.A. Comparative characteristics of new benzimidazole derivatives with potential analgesic properties. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):84–92. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>.

Received: 18.08.2025

Revised: 21.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Gleb V. Pridvorov

E-mail:

gleb.pridvorov@gmail.com

ABSTRACT. Introduction. The development of novel highly effective analgesics represents a critical objective due to the high prevalence of pain syndrome as a component of various pathological conditions, which significantly impairs patients' quality of life. **Aim.** The study aimed to investigate the duration of action of two novel opioid analgesics, determine their median lethal (LD_{50}) and median effective (ED_{50}) doses, and calculate their therapeutic indices. **Materials and methods.** The analgesic activity was assessed using the Tail Flick test. The ED_{50} was determined based on the results of an additional Tail Flick assay. To estimate the LD_{50} , the test compounds were administered at doses exceeding the previously determined ED_{50} by more than 100-fold. The therapeutic index was calculated as the ratio of LD_{50} to ED_{50} . **Results.** For compound BIF-70, the ED_{50} was 0.7854 mg/kg, the LD_{50} was 304.3 mg/kg, and the therapeutic index was 387.45. For BIF-72, the ED_{50} was 0.5852 mg/kg, the LD_{50} was 331.4 mg/kg, and the therapeutic index was 566.3. The duration of analgesic action for both compounds was at least 150 minutes at doses ranging from 1 to 10 mg/kg. **Discussion.** The duration of action of the studied compounds was comparable to that of classical opioid analgesics. The LD_{50} values for both substances were consistent with those of conventional opioids. Notably, the therapeutic indices of BIF-70 and BIF-72 significantly exceeded that of morphine, though they remained lower than that of butorphanol. **Conclusions.** Both compounds demonstrate promising pharmacological profiles as potential opioid analgesics and warrant further preclinical investigation.

Keywords: benzimidazole derivatives, opioid analgesics, behavioral tests, analgesic activity, pharmacokinetic parameters, therapeutic index

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых безопасных и эффективных обезболивающих средств — приоритетная задача для экспериментальной фармакологии [1] в связи с большим количеством патологий, сопровождающихся болевым синдромом, а также резким ростом злоупотребления опиоидами и увеличением числа связанных с ними смертей от передозировки, которые привели к опиоидному кризису [2]. Именно угроза продолжения и развития опиоидной эпидемии делает актуальным изменение стратегии и существенный пересмотр структуры медицинского потребления сильнотенезующих опиоидных анальгетиков, таких как морфин, которые обладают неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами, низким терапевтическим индексом, что требует значительно более высоких терапевтических доз (относительно их высокой аффинности к опиатным рецепторам центральной нервной системы (ЦНС)), наркотическим потенциалом и приводит к выраженным побочным эффектам, включая угрожающие жизни и здоровью пациента [3].

Для преодоления проблемы наркотичности новых анальгетиков актуальным представляется поиск их среди селективных агонистов опиоидных рецепторов, в частности среди каппа-агонистов, которые давно признаны анальгетиками с низким потенциалом злоупотребления [4]. Однако их применение может быть связано с развитием серьезных каппа-опосредованных психотропных побочных эффектов, включая дисфорию, ангедонию и галлюцинации, механизм формирования которых обеспечивается передачей сигнала по β -аррестин-2 внутриклеточному сигнальному каскаду с активацией митогенактивируемой протеинкиназы — р38-МАРК, в противовес анальгезии при активации $G_{i/o}$ белка [5]. Данный факт позволяет рассматривать терапевтический потенциал лигандов каппа-опиоидных рецепторов, смещенных на G-белок, в качестве анальгетиков без дисфорических побочных эффектов.

В ходе предыдущих исследований, проведенных на кафедре фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ), и целенаправленного скрининга *in vitro* производных полициклических систем на основе бензимидазола, синтезированных в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону) [6], был выявлен ряд соединений с высокой селективностью по отношению к каппа-опиоидным рецепторам [7]. Анализ базовых структур экспериментально протестированных субстанций показал, что 2,9-дизамещенные имидазо[1,2- π]бензимидазолы являются перспек-

тивным классом химических соединений для поиска структурно новых каппа-агонистов с потенциально высоким уровнем каппа-рецепторной селективности. При этом проявление каппа-агонистических свойств у производных этого класса в значительной мере зависит от природы заместителя у ключевого атома азота в положении 9 и строения радикала во втором положении гетероциклического ядра. В последнем случае определяющим является наличие фенильного радикала в положении C^2 трициклической системы, а введение атомов галогена, особенно фтора, в фенильный радикал статистически значительно повышает эффективность исследуемых веществ [8]. Наиболее перспективное соединение — фторфенилпроизводное [1,2- α]-имидазобензимидазола [9] обладает выраженной анальгетической активностью (превосходящей буторфанол и морфин в экспериментах *in vivo*), а в докинг-анализе было установлено, что энергия взаимодействия данного вещества с каталитическим доменом р38-МАРК-киназы является высокой и соответствует референтному препарату, ингибитору р38-МАРК-киназы — SB203580, а способность изучаемого вещества ингибировать р38-МАРК-киназу была исследована в тесте выработки условно-рефлекторной реакции избегания места при системном введении [10].

Принадлежность избирательных ингибиторов р38-МАРК к фторфенилпроизводным имидазольных систем [11, 12] может служить предпосылкой для включения указанных фрагментов в состав новых молекул с целью создания структурно новых каппа-рецепторных агонистов со свойствами ингибиторов р38-МАРК. Данные факты стали основанием для дальнейшего поиска веществ с заданным профилем фармакологической активности, в результате которого были обнаружены [13] два соединения-лидера с наиболее выраженными анальгетическими свойствами, для которых было предложено оценить некоторые фармакокинетические и токсикологические параметры.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить длительность действия новых опиоидных анальгетиков под лабораторными шифрами BIF-70 и BIF-72, определить значения их полуживотной (LD_{50}) и полуживотной (ED_{50}) доз, а также установить условный терапевтический индекс (ТИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на половозрелых и неинбредных мышах-самцах массой 23–28 г, получен-



ных из питомника лабораторных животных «Рапполово» ПАМН (Санкт-Петербург, Россия). В период проведения экспериментальных работ мышей содержали группами по 10 особей при неограниченном доступе к воде и пище, при регулируемом световом режиме (12/12 часов, включение света в 8 часов утра) и температуре 20–22 °С. Манипуляции над животными проводили с соблюдением правовых и этических норм (Постановление от 29.08.2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”»; директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

Соединения BIF-70 и BIF-72 представляют собой 2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-9Н-бензо[d]имидазо[1,2-а]имидазол и 4-(2-(2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9Н-бензо[d]имидазо[1,2-а]имидазол-9-ил)этил)морфолин соответственно. Использованы в виде субстанции, синтезированной в НИИ ФОХ «Южный федеральный университет» г. Ростова-на-Дону.

Исследования анальгетической активности проводились на установке Tail Flick (Ugo Basile S.r.l., Varese, Италия) при мощности излучения 55% на мышам-самцах, количество и разделение на группы которых определялось в соответствии с условиями эксперимента. Распределение проводилось рандомизированно, контрольные значения регистрировались до введения веществ для каждого животного.

Оценка уровня активности веществ осуществлялась на основании увеличения продолжительности латентного периода ноцицептивного ответа на болевой раздражитель (инфракрасное излучение) [14]. Животные помещались в фиксирующую клетку для привыкания к новой обстановке за 5 минут до тестирования. Ноцицептивной реакцией считалось отдергивание хвоста от источника раздражения. Для каждого животного болевое воздействие повторялось четыре раза. Регистрация времени отдергивания осуществлялась встроенным программным обеспечением установки. Максимальное время экспозиции инфракрасного излучения составляло 15 с [15].

Вещества растворялись в дистиллированной воде и вводились внутривенно.

Для изучения продолжительности действия соединения эксперимент проводился на 40 животных, разделенных на 4 группы, в соответствии с дозировкой

исследуемого соединения. Измерения проводились через 30 минут после введения вещества, после чего повторялись в течение 3 часов каждые 30 минут на каждом животном. Затем для каждого животного рассчитывалось среднее значение продолжительности латентного периода $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Для построения графиков, отражающих изменение эффекта во времени, рассчитывалось относительное изменение скорости реакции ($\Delta\%$). Для изучения степени выраженности эффекта сравнивалось абсолютное время реакции животных до введения веществ и на стадии «плато», которая определялась на основании предыдущих расчетов.

Для определения ED_{50} был проведен дополнительный тест Tail flick по аналогичной методике на группе из 40 мышей-самцов, разделенной на 4 подгруппы в соответствии с дозой вводимого вещества. Степень выраженности эффекта также определялась на стадии «плато», определенной ранее.

Для расчета LD_{50} каждого соединения были задействованы 40 животных, рандомизированных на четыре группы, которым вводились исследуемые соединения в дозах 100, 250, 350 и 500 мг/кг. Смертность измерялась через 24 часа от момента введения.

На основании данных показателей рассчитывался терапевтический индекс по формуле:

$$\text{Терапевтический индекс} = \frac{LD_{50}}{EC_{50}}.$$

Для оценки полученных результатов проводился анализ методом two-way ANOVA с оценкой наименьшей значимой разницы Фишера. Построение графиков и математические расчеты, в том числе расчеты ED_{50} и LD_{50} , были выполнены в комплексе ПО GraphPad Prism 8 с использованием встроенного инструментария.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе изучения продолжительности эффекта было установлено, что выраженный эффект наступает через 30 минут, формируя плато, длящееся в среднем с 60-й до 90-й минуты, после чего наступает устойчивое снижение выраженности анальгетического эффекта. На рисунках 1 и 2 представлены индивидуальные кривые изменения эффекта исследуемых соединений в зависимости от времени. На рисунке 3 представлены совокупности индивидуальных значений эффекта веществ в фазе «плато».

Стоит отметить, что статистически значимое отличие от группы контроля сохранялось:

- для BIF-70 в дозе 1 мг/кг — вплоть до окончания наблюдений;

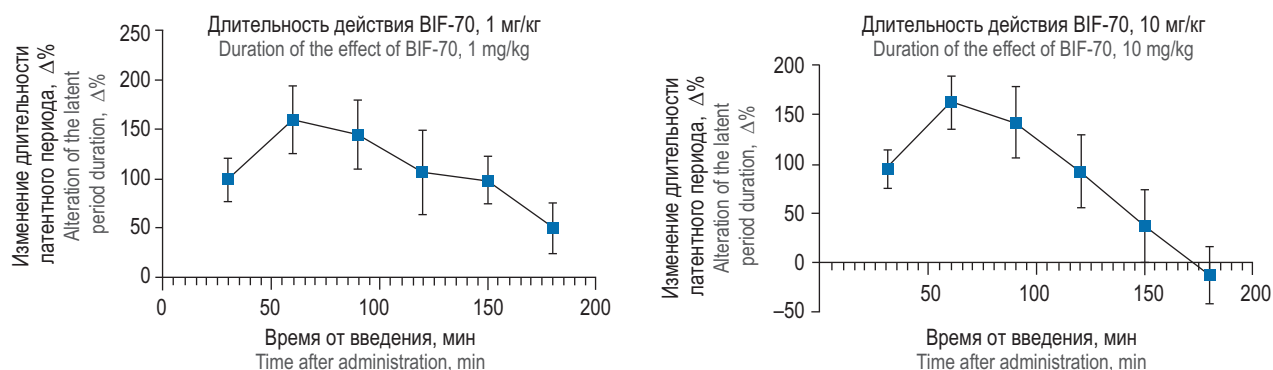


Рис. 1. Изменение выраженности эффекта соединения BIF-70 (1 и 10 мг/кг, внутривенно) во времени (рисунок авторов)

Fig. 1. Time-dependent changes in the effect intensity of BIF-70 (1 and 10 mg/kg, intraperitoneal) (drawing by the authors)

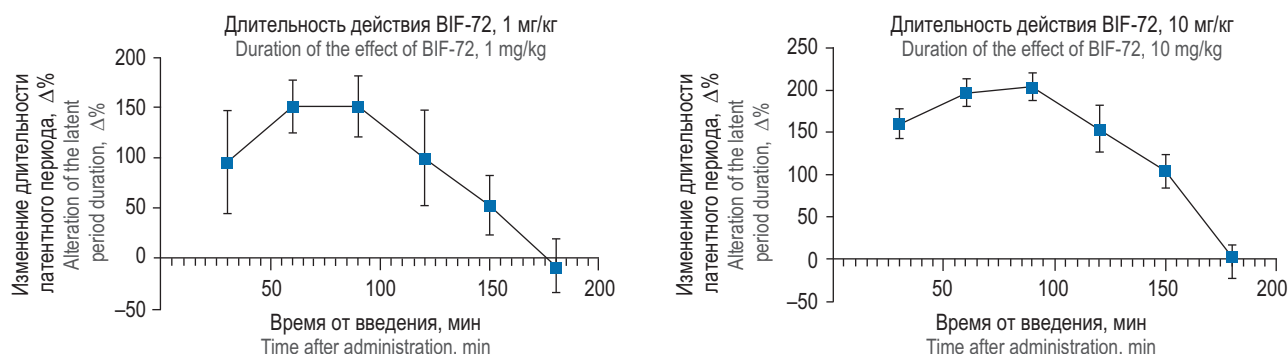


Рис. 2. Изменение выраженности эффекта соединения BIF-72 (1 и 10 мг/кг, внутривенно) во времени (рисунок авторов)

Fig. 2. Time-dependent changes in the effect intensity of BIF-72 (1 and 10 mg/kg, intraperitoneal) (drawing by the authors)

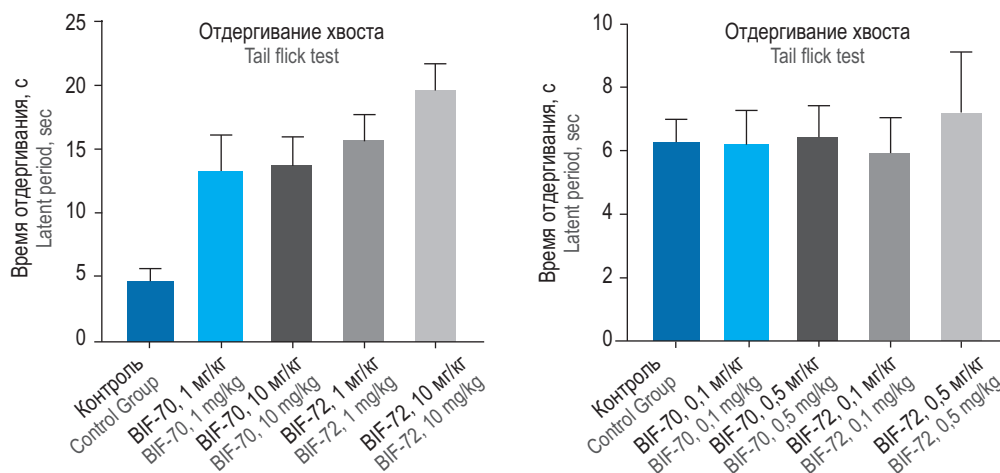


Рис. 3. Сравнение выраженности эффекта изучаемых соединений в различных концентрациях в фазе «плато» (60–90 минут от введения) (рисунок авторов)

Fig. 3. Comparison of the effect magnitude of the studied compounds at different concentrations during the plateau phase (60–90 min post-administration) (drawing by the authors)

- для BIF-70 в дозе 10 мг/кг — до 150-й минуты;
- для BIF-72 в дозе 1 мг/кг — до 150-й минуты;
- для BIF-72 в дозе 10 мг/кг — до 150-й минуты.

Далее была проведена оценка анальгетической активности исследуемых соединений в фазе «плато» в различных дозировках. Полученные результаты отражены на графиках, представленных на рисунке 3 (слева).

Отметим, что различия между BIF-70 (дозы 1 и 10 мг/кг) и BIF-72 (доза 1 мг/кг) статистически незначимы. В то же время BIF-72 (доза 10 мг/кг) незначительно, но статистически значимо превосходит остальные группы.

Таким образом, продление времени реакции в фазе «плато» для данных дозировок составило:

- для BIF-70 в дозе 1 мг/кг — $162 \pm 38,58\%$;
- для BIF-70 в дозе 10 мг/кг — $153,75 \pm 27,69\%$;

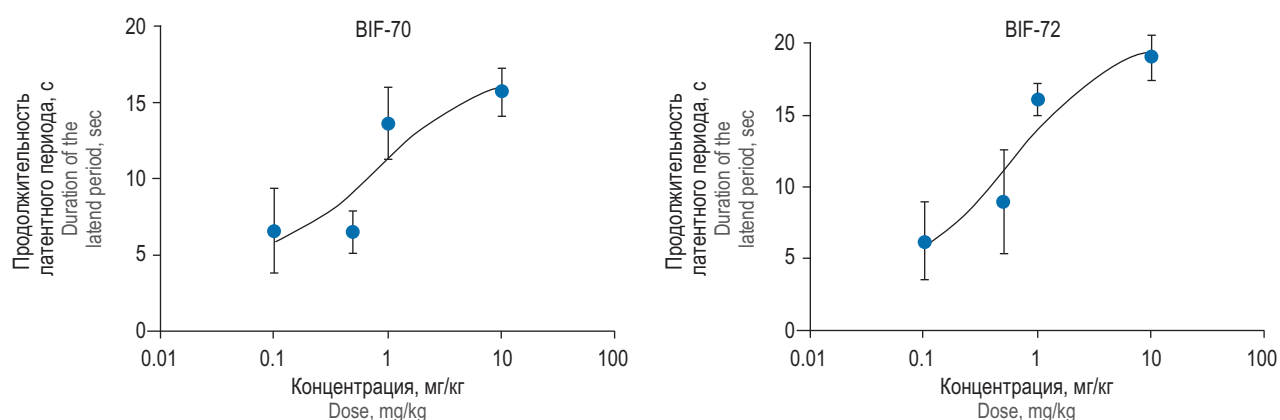


Рис. 4. График эффективности соединений BIF-70 (слева; $ED_{50}=0,7854$ (95% ДИ 0,4544–1,383) мг/кг, $R^2=0,64$) и BIF-72 (справа; $ED_{50}=0,5852$ (95% ДИ 0,3793–0,8878) мг/кг, $R^2=0,77$): ДИ — доверительный интервал; ED_{50} — полуэффективная доза, R^2 — коэффициент детерминации (рисунок авторов)

Fig. 4. Dose-response curves for compounds BIF-70 (left; $ED_{50}=0.7854$ mg/kg, 95% CI 0.4544–1.383, $R^2=0.64$) and BIF-72 (right; $ED_{50}=0.5852$ mg/kg, 95% CI 0.3793–0.8878, $R^2=0.77$): CI — Confidence interval; ED_{50} — median effective dose; R^2 — coefficient of determination (drawing by the authors)

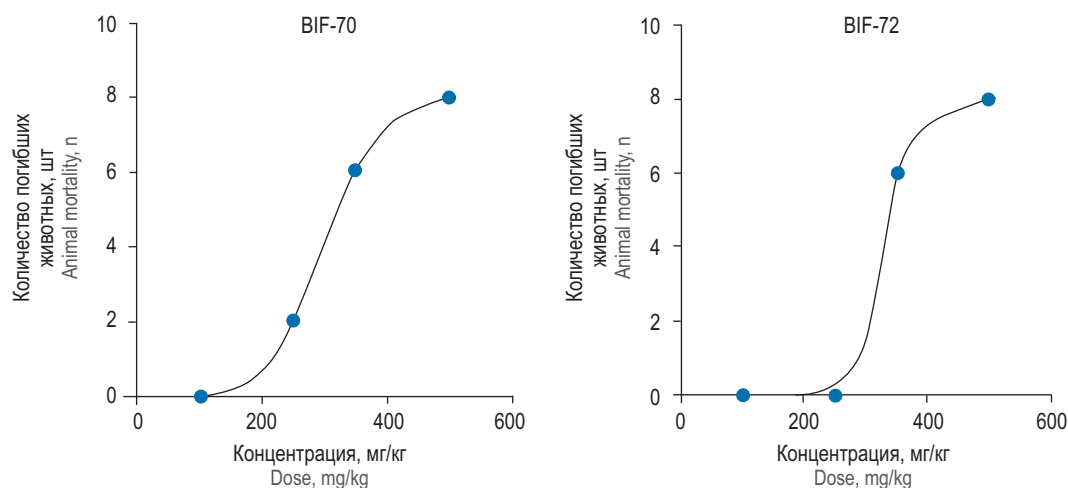


Рис. 5. Токсичность соединений BIF-70 ($LD_{50}=304,3$ мг/кг, $R^2=0,86$, ТИ=387,45) и BIF-72 ($LD_{50}=331,4$ мг/кг, $R^2=0,76$, ТИ=566,3): ТИ — терапевтический индекс, LD_{50} — полулетальная доза; R^2 — коэффициент детерминации (рисунок авторов)

Fig. 5. Dose-response toxicity curves for compounds BIF-70 ($LD_{50}=304.3$ mg/kg, $R^2=0.86$, TI=387.45) and BIF-72 ($LD_{50}=331.4$ mg/kg, $R^2=0.76$, TI=566.3): TI — therapeutic index; LD_{50} — median lethal dose; R^2 — coefficient of determination (drawing by the authors)

- для BIF-72 в дозе 1 мг/кг — $159,45 \pm 23,8\%$;
- для BIF-72 в дозе 10 мг/кг — $206,02 \pm 16,67\%$.

Что касается активности BIF-70 и BIF-72 в меньших концентрациях (0,1 и 0,5 мг/кг), то статистически значимых различий между группами, в том числе группой контроля, обнаружено не было (рис. 3, справа).

На основании полученных данных были построены графики, представленные на рисунке 4, отражающие зависимость выраженности активности от концентрации веществ, а также проведен расчет ED_{50} .

Затем для соединений был произведен расчет LD_{50} и терапевтического индекса. Были получены результаты, представленные на рисунке 5. Используемые дозировки ни в одной группе не вызвали гибель всех подопытных животных, однако была до-

стигнута LD_{80} , что было интерпретировано как удовлетворительный уровень летальности.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований было установлено, что длительность действия изученных соединений составляет порядка 150 минут при дозировках от 1 до 10 мг/кг, при том что буторфанол в схожих дозировках проявляет наиболее выраженный эффект в диапазоне от 60 до 120 минут [16], что примерно соответствует временным границам фазы «плато» для BIF-70 и BIF-72. Степень выраженности анальгетического эффекта в данном обсуждении



целенаправленно не упоминается, поскольку являлась предметом отдельной публикации [13].

Что касается полуэффетивной и полулетальной дозировок, то по данным предыдущих исследований LD_{50} для классических анальгетиков у мышей при внутривентральном введении составляет 192 мг/кг (терапевтический индекс 192 000 в тесте «Отдергивание хвоста») для буторфанола [17] и 400 мг/кг [18] (терапевтический индекс 100) [19] для морфина.

Таким образом, можно заключить, что величина полулетальной дозы обоих соединений в целом соответствует классическим анальгетикам. Однако значение терапевтического индекса как BIF-70, так и BIF-72 заметно уступает аналогичному показателю буторфанола, что может вызвать сомнения относительно дальнейших перспектив их клинического применения. Тем не менее представляется необходимым отметить, что терапевтический индекс исследованных веществ в 4–5 раз превосходит ТИ морфина — препарата, сохраняющего свое практическое значение.

Кроме того, стоит учитывать полученные ранее результаты [13], согласно которым анальгетическая активность BIF-70 и BIF-72 в различных экспериментальных моделях сравнима с буторфанолом, причем BIF-72 не проявил ни подкрепляющего, ни дисфорического действия. Более того, данное вещество выражено подавляло болевые реакции, связанные с воспалением в специфических тестах.

В свою очередь, различия в свойствах исследованных соединений, равно как и их отличия в уровне анальгетической активности, могут быть следствием отличающейся степени сродства к каппа-опиоидным рецепторам и возможным отличием во влиянии на пострецепторные сигнальные пути. Так, ранее было показано [20], что BIF-72 проявляет более выраженную агонистическую активность в отношении каппа-опиоидных рецепторов, которая устранялась специфическим антагонистом. Данный механизм действия, предположительно, может быть связан с наличием в структуре соединения гидрированного шестичленного гетерокольца, связанного с атомом N^9 . В рамках процитированной выше публикации специалистами НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета с целью создания более эффективных анальгетиков предлагается дальнейшее изучение свойств 2-арилимидазо[1,2-а]бензимидазолов.

ВЫВОДЫ

Подводя итог, можно отметить, что совокупность полученных данных позволяет рассматривать BIF-70 и BIF-72 в качестве перспективных опиоидных анальгетиков и рекомендовать их к дальнейшему доклини-

ческому изучению, в рамках которого предлагается проведение докинг-анализа с целью уточнения механизма действия, изучение метаболизма и хронической (в том числе органоспецифической) токсичности для более тонкой оценки безопасности соединений.

Что касается дальнейшего изучения собственно анальгетических свойств, то в этом случае наиболее перспективными представляются исследования, направленные на оценку влияния соединений на выраженность соматической боли, эффективное устранение которой характерно для опиоидергических соединений. Кроме того, как было отмечено в ранее опубликованной работе [13], BIF-72 оказывал выраженное воздействие во второй фазе модели формалиновой боли, что может быть интерпретировано как наличие противовоспалительной активности, однако нуждается в более детальном изучении и дополнительном подтверждении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Манипуляции над животными проводили с соблюдением правовых и этических норм (Постановление от 29.08.2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”»; директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Animal manipulations were carried out in compliance with legal and ethical standards (Resolution of 29.08.2014 No. 51 “On approval of SP 2.2.1.3218-14



“Sanitary and epidemiological requirements for the design, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)”; Directive of the European

Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EU of 22 September 2010 “On the protection of animals used for scientific purposes”).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Supportive Palliat Care*. 2020;14(2):112–117. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000495>.
2. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev*. 2022;34(1):43–70.
3. Соснов А.В., Семченко Ф.М., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А., Власов М.И., Радилов А.С., Криворотов Д.В. Критерии выбора соединений для разработки сильнодействующих анальгетиков и других лекарств центрального действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):114–128.
4. Matthew F. Lazenka antinociceptive effects of kappa-opioid receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:293–313. https://doi.org/10.1007/164_2020_430.
5. Tarsis F. Brust biased ligands at the kappa opioid receptor: fine-tuning receptor pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:115–135. https://doi.org/10.1007/164_2020_395.
6. Жуковская О.Н., Спасов А.А., Кузьменко Т.А. и др. Синтез и фармакологическая активность трифторметилсодержащих имидазо[1,2-а]бензимидазолов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(5):3–9. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-5-3-9>.
7. Спасов А.А., Жуковская О.Н., Гурова Н.А. и др. Фармакологические свойства галогенидов 2-аминобензимидазолия и производных имидазо[1,2-а]бензимидазола. *Биоорганическая химия*. 2022;48(3):328–339. <https://doi.org/10.31857/S0132342322020233>.
8. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Анисимова В.А. Фторфенилпроизводные конденсированных бензимидазолов, селективные каппа-агонисты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(S):83.
9. Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Спасов А.А., Муха О.Ю. Влияние каппа-опиоидных агонистов буторфанол и соединения РУ-1205 на биоэлектрическую активность мозга при глобальной ишемии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):128–133. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-128-133>.
10. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., Eliseeva N.V., Semenova Yu.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.54558>.
11. Seerden J.-P.G., Leusink-Ionescu G., Woudenberg-Vrenken T., Dros B., Molema G., Kamps J.A.M., Kellogg R.M. Synthesis and structure-activity relationships of 4-fluorophenyl-imidazole p38 α MAPK, CK1 δ and JAK2 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(15):3412–3418. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.080>.
12. Kong T.-T., Zhang C.-M., Liu Z.-P. Recent Developments of p38 α MAP kinase inhibitors as antiinflammatory agents based on the imidazole scaffolds. *Curr Med Chem*. 2013;20(15):1997–2016. <https://doi.org/10.2174/0929867311320150006>.
13. Придворов Г.В., Спасов А.А., Ганапольский В.П., Дулимова А.Д., Муха О.Ю. Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола. *Педиатр*. 2025;16(1):59–68. <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>.
14. Milind P., Yadav M. Laboratory methods for screening analgesics. *Int Res J Pharmacy*. 2013;4(1):15–19.
15. Allen J.W., Yaksh T.L. Assessment of acute thermal nociception in laboratory animals. *Methods Mol Med*. 2004;99:11–23. <https://doi.org/10.1385/1-59259-770-x:139>.
16. Gades N.M., Danneman P.J., Wixson S.K., Tolley E.A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2000;39(2):8–13.
17. Штарёва Д.М. Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола. Дис. ... канд. фарм. наук. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2014.
18. Grant G.J., Vermeulen K., Zakowski M.I., Stenner M., Turnford H., Langerman L. Prolonged analgesia and decreased toxicity with liposomal morphine in a mouse model. *Anesth Analg*. 1994;79(4):706–709. <https://doi.org/10.1213/0000539-199410000-00015>.
19. Pantouli F., Grim T.W., Schmid C.L. et al. Comparison of morphine, oxycodone and the biased MOR agonist SR-17018 for tolerance and efficacy in mouse models of pain. *Neuropharmacology*. 2021;185:108439. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108439>.
20. Жуковская О.Н., Морковник А.С., Елисеева Н.В. и др. Синтез, каппа-опиоидная и анальгетическая активность in vivo новых бифенилзамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазолов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2025;(6):1804–1814.

REFERENCES

1. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Supportive Palliat Care*. 2020;14(2):112–117. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000495>.
2. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev*. 2022;34(1):43–70.
3. Sosnov A.V., Semchenko F.M., Tohmahchi V.N., Sosnova A.A., Vlasov M.I., Radilov A.S., Krivorotov D.V. Selection criteria of



- compounds for development of high-potent analgesics and other CNS drugs. *Drug development & registration*. 2018;(3):114–128. (In Russian).
4. Matthew F. Lazenka antinociceptive effects of kappa-opioid receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:293–313. https://doi.org/10.1007/164_2020_430.
 5. Tarsis F. Brust biased ligands at the kappa opioid receptor: fine-tuning receptor pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:115–135. https://doi.org/10.1007/164_2020_395.
 6. Zhukovskaya O.N., Spasov A.A., Kuzmenko T.A. et al. Synthesis and pharmacological activity of trifluoromethyl-containing imidazo[1, 2-a] benzimidazoles. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(5):3–9. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-5-3-9>.
 7. Spasov A.A., Zhukovskaya O.N., Gurova N.A. et al. Pharmacological properties of 2-aminobenzimidazolium halides and imidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2022;4(3):328–339. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0132342322020233>.
 8. Spasov A.A., Grechko O.Yu., Eliseeva N.V., Anisimova V.A. Fluorophenyl derivatives of condensed benzimidazoles, selective kappa agonists. *Experimental and clinical pharmacology*. 2010;73(S):83. (In Russian).
 9. Kalitin K.Y., Pridvorov G.V., Spasov A.A., Mukha O.Y. Neuroprotective action of butorphanol and ru-1205 with evaluation of their effect on the bioelectrical activity of the brain in the global ischemia model. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):128–133. (In Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-128-133>.
 10. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., Eliseeva N.V., Semenova Yu.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.54558>.
 11. Seerden J.-P.G., Leusink-Ionescu G., Woudenberg-Vrenken T., Dros B., Molema G., Kamps J.A.M., Kellogg R.M. Synthesis and structure-activity relationships of 4-fluorophenyl-imidazole p38α MAPK, CK1δ and JAK2 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(15):3412–3418. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.080>.
 12. Kong T.-T., Zhang C.-M., Liu Z.-P. Recent Developments of p38α MAP kinase inhibitors as antiinflammatory agents based on the imidazole scaffolds. *Curr Med Chem*. 2013;20(15):1997–2016. <https://doi.org/10.2174/0929867311320150006>.
 13. Pridvorov G.V., Spasov A.A., Ganapolsky V.P., Dulimova A.D., Mukha O.Y. Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):59–68. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>.
 14. Milind P., Yadav M. Laboratory methods for screening analgesics. *Int Res J Pharmacy*. 2013;4(1):15–19.
 15. Allen J.W., Yaksh T.L. Assessment of acute thermal nociception in laboratory animals. *Methods Mol Med*. 2004;99:11–23. <https://doi.org/10.1385/1-59259-770-x:139>.
 16. Gades N.M., Danneman P.J., Wixson S.K., Tolley E.A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2000;39(2):8–13.
 17. Shtareva D.M. Analgesic properties of a condensed benzimidazole derivative. PhD dissertation. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2014.
 18. Grant G.J., Vermeulen K., Zakowski M.I., Stenner M., Turndorf H., Langerman L. Prolonged analgesia and decreased toxicity with liposomal morphine in a mouse model. *Anesth Analg*. 1994;79(4):706–709. <https://doi.org/10.1213/00000539-199410000-00015>.
 19. Pantouli F., Grim T.W., Schmid C.L. et al. Comparison of morphine, oxycodone and the biased MOR agonist SR-17018 for tolerance and efficacy in mouse models of pain. *Neuropharmacology*. 2021;185:108439. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108439>.
 20. Zhukovskaya O.N., Morkovnik A.S., Eliseeva N.V. et al. Synthesis, kappa-opioid and analgesic activity in vivo of new biphenyl-substituted imidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Russian Chemical Bulletin*. 2025;(6):1804–1814. (In Russian).

Об авторах

* **Глеб Васильевич Придворов** — преподаватель кафедры фармакологии. E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>; SPIN: 7998-0743

Вячеслав Павлович Ганапольский — д.м.н., доцент, ВРИО заведующего кафедрой фармакологии. E-mail: ganvp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; SPIN: 9872-8841

Александр Алексеевич Спасов — д.м.н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики. E-mail: aspasov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; SPIN: 8777-1303

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Gleb V. Pridvorov** — Lecturer of the Department of Pharmacology. E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>; SPIN: 7998-0743

Vyacheslav P. Ganapolsky — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Acting Head of the Department of Pharmacology. E-mail: ganvp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; SPIN: 9872-8841

Alexander A. Spasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics. E-mail: aspasov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; SPIN: 8777-1303