

Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола

Г.В. Придворов^{1,2}, А.А. Спасов¹, В.П. Ганапольский^{2,3}, А.Д. Дулимова¹, О.Ю. Муха¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Разработка новых анальгетиков является приоритетной задачей в связи с распространенностью патологий, ассоциированных с болевым синдромом, а применяемые препараты обладают рядом нежелательных эффектов, что ограничивает их применение.

Цель — оценить анальгетические свойства новых производных имидазобензимидазола (BIF-70 и BIF-72) в тестах *in vivo*, сравнить их с ранее изученными соединениями и проверить наличие аверсивного действия.

Материалы и методы. Исследования проводили на половозрелых крысах массой 200–230 г из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Для оценки активности использованы методики, моделирующие развитие соматической, воспалительной и нейрогенной боли. Выраженность эффекта определялась в тестах, рекомендованных Руководством по доклиническим исследованиям. Животные были разделены на 3 группы: первую тестировали на установке «Плантарный тест», вторую подвергали моделированию острого воспаления методом формалиновой гипералгезии, третьей выполняли операцию по повреждению седалищного нерва. Изучение аверсивной активности проводилось на основании теста условного избегания места. Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. В модели соматической боли для соединений была показана высокая активность, сравнимая с морфином. В модели воспалительной боли BIF-70 проявил активность в обеих фазах воспаления, превзойдя буторфанол в первой фазе. BIF-72 в той же модели не проявил активности в первой фазе, однако заметно превзошел буторфанол во второй. В модели нейрогенной боли оба соединения заметно уступали габапентину, однако их эффект соответствовал морфину. Соединение BIF-70 вызвало формирование эйфорического эффекта, продлевая время нахождения животного в камере, ассоциированной с введением вещества. В свою очередь соединение BIF-72 не оказывало воздействия в данном тесте.

Заключение. Найдены новые анальгетики, сравнимые с классическими препаратами, для них было показано отсутствие характерного для класса каппа-опиоидных агонистов аверсивного действия.

Ключевые слова: имидазобензимидазолы; каппа-опиоидные агонисты; *in vivo*; анальгетическая активность.

Как цитировать

Придворов Г.В., Спасов А.А., Ганапольский В.П., Дулимова А.Д., Муха О.Ю. Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 59–68. DOI: 10.17816/PED16159-68 EDN: IDVZUA

Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives

Gleb V. Pridvorov^{1,2}, Alexander A. Spasov¹, Vyacheslav P. Ganapolsky^{2,3},
Anastasiya D. Dulimova¹, Olga Yu. Mukha¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The development of novel analgesics is a critical priority due to the high prevalence of pain-related pathologies and the limitations of current treatments, which are often associated with undesirable side effects.

AIM: This study aimed to evaluate the analgesic properties of new imidazobenzimidazole (BIF-70 and BIF-72) derivatives through *in vivo* testing, compare their efficacy with previously studied compounds, and assess potential aversive effects.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were conducted on mature rats sourced from the Rappolovo nursery (Leningrad Region). Analgesic activity was assessed using models of somatic, inflammatory, and neurogenic pain, following guidelines for preclinical studies. The animals were divided into 3 groups. Analgesic efficacy was tested using the Plantar Test. Acute inflammation was induced via the formalin hyperalgesia model. Neurogenic pain was modeled through sciatic nerve injury. Aversive effects were evaluated using the conditioned place avoidance test. Statistical analysis was performed using two-factor ANOVA.

RESULTS: The compounds demonstrated high analgesic activity, comparable to morphine. BIF-70 exhibited activity in both phases of inflammation, surpassing butorphanol in the first phase. BIF-72 showed no activity in the first phase but outperformed butorphanol in the second phase. In the neurogenic pain model Both compounds were less effective than gabapentin but comparable to morphine. In addition, BIF-70 induced a euphoric effect, increasing the time spent in the chamber associated with its administration. In contrast, BIF-72 showed no aversive or rewarding effects.

CONCLUSIONS: The study identified new analgesics with efficacy comparable to classical drugs in certain models. Notably, these compounds lacked the aversive effects typically associated with kappa-opioid agonists, highlighting their potential as promising therapeutic candidates.

Keywords: imidazobenzimidazoles; kappa-opioid agonists; *in vivo*; analgesic activity.

To cite this article

Pridvorov GV, Spasov AA, Ganapolsky VP, Dulimova AD, Mukha OYu. Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):59–68. DOI: 10.17816/PED16159-68 EDN: IDVZUA

ОБОСНОВАНИЕ

Создание новых безопасных и эффективных анальгетиков представляется перспективным [23] в связи с большим количеством патологий, которые сопровождаются болевым синдромом, а также резким ростом злоупотребления опиоидами и увеличением числа связанных с ними смертей от передозировки [1, 9, 16]. Исследование именно агонистов каппа-опиоидных рецепторов (КОР) связано с отсутствием у них ряда нежелательных эффектов — эйфории и, в некоторых случаях, дисфории, что позволяет расширить диапазон их потенциального терапевтического применения.

Анализ структур известных лигандов КОР показал, что многие из них являются производными азотсодержащих гетероциклов, в частности, неконденсированных и конденсированных бензимидазолов (БИ) [11]. Примерами агонистов из числа БИ первого типа может служить фенотиазинилбензимидазол RP-61127 и бензимидазолон SR-14136 [24]. Разработка высокоселективных каппа-агонистов ведется при этом на основе биоизостерных по отношению к БИ скаффолов, один из которых, бентиазолиновый, присутствует в таком лиганде, как 2-арилбентиазолин SA14867.

Поиску агонистов КОР в ряду конденсированных БИ способствовали результаты анализа баз данных, полученных *in silico*, для содержащих специфические для рассматриваемого вида активности фармакофоры. Это позволило идентифицировать как высокоселективные агонисты КОР некоторые структурные типы такого рода БИ, содержащие 2-аминобензимидазольный скаффолд [20]. Проведенные на базе кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) предварительные исследования *in vitro* ряда таких типов структур, в частности с 2-аминобензимидазольным скаффолдом, включенным в состав трициклических систем, синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону), позволили выявить ряд соединений с высокой селективностью по отношению к КОР, с выраженным и налоксонобратимым анальгетическим действием в экспериментах *in vivo* на стандартной модели поведенческих ноцицептивных реакций в teste «отдергивание хвоста» [4]. Это стимулировало дальнейший поиск и исследование веществ с каппа-рецепторным профилем фармакологической активности среди указанного класса производных БИ.

В ходе ранее проведенных исследований соединения под лабораторными шифрами BIF-70 и BIF-72 проявили нейротропные свойства, сходные с ранее изученным производным бензимидазола РУ-1205 [5], для которого была показана выраженная агонистическая активность в отношении каппа-опиоидных рецепторов [3], а также высокая анальгетическая активность [25]. На основании данных результатов было принято решение оценить

обезболивающие свойства новых соединений и установить степень выраженности дисфории как побочного эффекта, характерного для соединений с подобным механизмом действия [13].

Цель — оценить выраженность анальгетической активности соединений BIF-70 и BIF-72 в моделях:

- термической соматической боли «Плантарный тест» по методике [14];
- воспалительной боли, вызванной подкожным введением формалина [6];
- нейрогенной боли, вызванной повреждением седалищного нерва [8, 10] с последующим проведением тестов тактильной аллодинии и термической гипералгезии.

Установить уровень выраженности аверсивного действия соединений BIF-70 и BIF-72 в teste «условное избегание места» по методике [2] в модификации [22].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах, массой 200–230 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Крысы до начала эксперимента подверглись адаптационному карантину в течение 14 дней в виварии кафедры фармакологии и биоинформатики ВО ВолгГМУ, с последующей визуальной оценкой состояния и выбраковыванием особей с отклонениями. Животные имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum* и содержались в стандартизованных условиях вивария*. Крыс содержали группами по 5 особей, при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22°C. За 12 ч до эксперимента животных лишали еды при свободном доступе к воде. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области.

Соединение BIF-70 представляет собой 2-(2'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-9Н-бензо[5]имидаzo[1,2-*a*]имидаzo. В свою очередь соединение BIF-72 является 4-(2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9Н-бензо[*d*]имидаzo[1,2-*a*]имидаzo-9-ил)этил)морфолином. Оба вещества использованы в виде субстанции, синтезированной в НИИ ФОХ ЮФУ.

Соматическая боль

Исследования выполнены на установке 37370 «Плантарный тест» при мощности излучения 40% на 20 беспородных белых-крысах, рандомизированных на 2 группы (*n*=10). Оценка анальгетической активности осуществляется на основании увеличения продолжительности латентного периода ноцицептивного ответа на болевой раздражитель (инфракрасное излучение). Ноцицептивной

* Постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 „Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (виварии)“, директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EC от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, использующихся для научных целей».

реакцией считается облизывание подошвы лапы, подверженной излучению, или ее отдергивание. Для каждого животного болевое воздействие повторяется дважды для каждой задней лапы. Регистрация времени отдергивания осуществляется встроенным ПО установки.

Крысу помещают в установку для привыкания к новой обстановке за 5 мин до тестирования, после чего проводят контрольный замер времени реакции. После этого внутрибрюшинно вводят соединения в дозе 10 мг/кг и объемом 0,3 мл, и через 30 мин тестирование повторяют. Доза выбрана на основании предыдущих исследований, посвященных изучению соединения РУ-1205 в аналогичной дозировке [25].

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPad Prism 8.

Воспалительная боль

Эксперименты выполняли на 15 самцах нелинейных белых крыс массой 250–300 г, рандомизированных на 3 группы ($n=5$) и содержащихся в условиях вивария (температура 22–24°C, относительная влажность воздуха 40–50%) с естественным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92.

Для оценки влияния соединения на острое воспаление использовали метод формалиновой гипералгезии. Данное состояние моделировали подкожным введением 50 мкл 2% водного раствора формалина в тыльную поверхность правой задней лапы. Исследуемые соединения BIF-70 и BIF-72 (НИИ ФОХ ЮФУ) вводили в дозе 1 мг/кг за 60 мин до тестирования [3]. Группе контроля вводили аналогичный объем растворителя (дистиллированная вода). Регистрировалось число болевых реакций «flinches» (поднятие лапки, облизывание, покусывание места инъекции) с момента введения формалина и на протяжении всего периода наблюдения с учетом острой (первые 10 мин) и воспалительной (с 10 по 60 мин) фаз ноцицептивного ответа. Аналгетическую активность соединений оценивали отдельно для I и II фаз ноцицептивного ответа по уменьшению числа болевых реакций относительно таковых у контрольных животных.

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPad Prism 8.

По истечении срока эксперимента лабораторные животные подвергались эвтаназии методом цервикальной дислокации [7].

Нейропатическая боль

Эксперименты выполняли на 10 самцах нелинейных белых крыс массой 250–300 г, рандомизированных

на 2 группы ($n=5$) и содержащихся в условиях вивария (температура 22–24°C, относительная влажность воздуха 40–50%) с естественным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92.

В качестве наркоза при хирургических манипуляциях использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг внутрибрюшинно (в/б). Перед моделированием патологии операционное поле обрабатывали спиртовым раствором йода. Крыс разделили на 2 группы: 1-я группа — «нейропатия + BIF-70» ($n=5$) — крысам с правосторонним повреждением седалищного нерва вводили изучаемое соединение (в дозе 1 мг/кг); 2-я группа — «нейропатия + BIF-72» ($n=5$) — животным с правосторонним повреждением седалищного нерва вводили изучаемое соединение (в дозе 1 мг/кг).

После моделирования патологии в течении 7 дней крысам ежедневно в/б вводили 5 мл раствора ципрофлоксацина (по 2 мг/мл). Изучаемые соединения вводили в/б дважды в сутки, начиная со дня операции и последующие 14 дней. Данные для препаратов сравнения (морфина в дозе 1 мг/кг в/б и габапентина в дозе 10 мг/кг в/б), а также соединения-лидера (РУ-1205 в дозе 1 мг/кг в/б) получены в ходе предыдущих исследований [25]. По истечении срока эксперимента лабораторные животные подвергались эвтаназии методом цервикальной дислокации.

Эксперименты проводились с использованием методик, рекомендованных при изучении нейропатической боли [12], в следующей последовательности:

1. Тест тактильной аллодинии.
2. Тест термической гипералгезии («горячая пластина»).

Оценка тактильной аллодинии

Тактильную аллодинию у крыс оценивали регистрацией давления, при котором крысы отдергивают правую заднюю лапу, избегая воздействия нарастающих по степени стимулов. Крысе снизу через сетку к правой задней лапе (оперированной) по очереди прикладывают волоски VonFrey, представляющие собой 20 монофиламентов из нейлоновых нитей различного диаметра, закрепленные на пластиковых ручках. Эксперимент начинали с монофиламента с маркировкой 4.31. В случае если после 5-кратного прикосновения нет ответа, последовательно переходили к следующему монофиламенту с большей силой. Тест заканчивали при достижении филамента с маркировкой 5.18 либо через 4 тестирования после первого положительного ответа. Определяли 50% порог отдергивания лапы при последовательном увеличении и уменьшении силы стимула с использованием метода UP-AND-DOWN [15].

Рассчитывали показатель 50% порога болевой реакции по формуле:

$$A_{50\%} = \frac{10^{(X_f + K)}}{10\ 000},$$

где X_f — значение величины финального волоска Фрея (в \log единицах); K — стандартное значение

коэффициента; δ — среднее значение разницы между стимулами (в \log единицах).

Оценка термической аллодинии

Изучение термической (холодовой) аллодинии проводили с помощью прибора Hot/Cold-plate при охлаждении пластины до 5°C . В данном тесте в течение всего времени наблюдения учитывали период (2 мин), в который животные выдерживают холодную температуру, опираясь всеми конечностями на охлажденный пол [18].

Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое увеличение времени удержания конечности на пластине под влиянием исследуемых веществ в сравнении с группой контроля. Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2 way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPadPrism 8.

Изучение аверсивной активности

Эксперимент выполняли на 20 белых мышах-самцах по следующей схеме.

В 1-й день — экспериментальные животные помещаются в установку, разделенную на две камеры, отличные по визуальным и тактильным признакам, на 20 мин каждое без ограничений на перемещение. Фиксируется длительность нахождения в каждой области. Рассчитывается процент времени нахождения в каждой области.

Со 2-го по 9-й дни — животному проводится в/б инъекция исследуемого соединения (в дозе 5 мг/кг) или растворителя в равновероятной последовательности, после чего оно помещается в соответствующую камеру, выход в другую при этом ограничивается. Животное находится в установке в течение 30 мин, после чего возвращается в клетку.

На 10-й день — действия аналогичны дню 1. Соединения, обладающие аверсивной активностью, должны снижать процент времени нахождения в выбранной области на 10-й день эксперимента в сравнении с процентом на 1-й день.

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2 way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPadPrism 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соматическая боль

На рис. 1 представлено относительное изменение длительности латентного периода реакции, вызванное введением исследуемых соединений. За начало отсчета принимались результаты контрольной группы. Данные для препарата сравнения получены из публикации [14]. Представляется необходимым отметить, что полученные

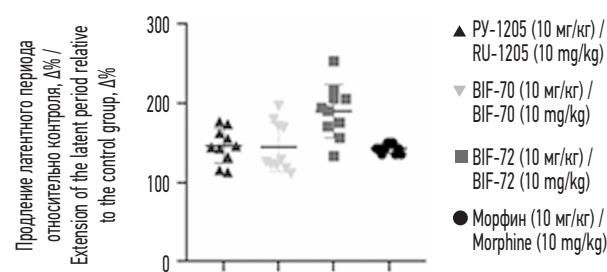


Рис. 1. Сравнение относительного изменения длительности латентного периода исследуемых соединений с препаратом сравнения. Все исследуемые соединения статистически значимо отличались от группы контроля.

Fig. 1. Comparison of relative changes in latency period for test compounds and reference drug. All test compounds showed statistically significant differences compared to the control group.

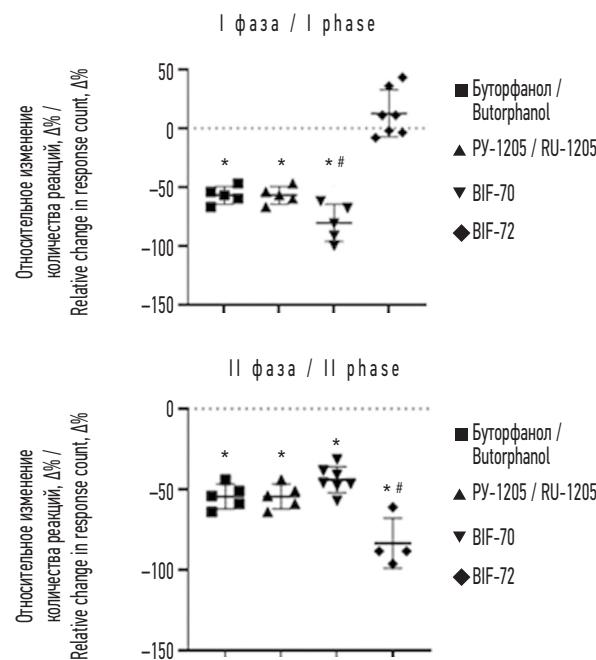


Рис. 2. Изменение количества болевых реакций в I и II фазе. Относительные значения: *различия статистически значимы относительно группы контроля; #различия статистически значимы относительно препарата сравнения. Данные для препарата сравнения и РУ-1205 взяты из источника [3].

Fig. 2. Changes in pain response counts in phase I and phase II. Relative values are shown: *statistically significant differences compared to the control group; #statistically significant differences compared to the reference drug. Data for the reference drug and RU-1205 were obtained from [3].

результаты статистически значимо отличались от группы контроля, однако статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Воспалительная боль

На рис. 2 представлено относительное изменение ($\Delta\%$) количества болевых реакций в I и II фазе, вызванное введением исследуемых соединений. За начало отсчета принимались результаты контрольной группы. Согласно литературным данным, в данной модели снижение количества

реакций в I фазе характерно для анестезирующих соединений, снижение количества реакций во II фазе — для противовоспалительных средств, в то время как опиоидные анальгетики должны оказывать влияние на обе фазы [17].

Нейрогенная боль

Исследования проводили в 2 этапа: через 7 и через 14 дней после моделирования патологии для оценки прогрессирования. На рис. 3 представлены графики, отражающие изменения порога болевой реакции и латентного периода удержания поврежденной конечности на холодной пластине в зависимости от времени и введенных соединений.

Изучение аверсивной активности

С целью изучения выраженности аверсивного эффекта оценивалась длительность нахождения животного в той или иной камере, которая затем в ходе обучения была случайным образом выбрана как ассоциированная с введением растворителя, причем различия в длительности периода были статистически значимы (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проведенные исследования [5] показали, что соединения BIF-70 и BIF-72 проявляют свойства, характерные для опиоидных анальгетиков. Все исследованные соединения проявили высокую анальгетическую активность, сравнимую с морфином и РУ-1205 (в равных дозировках) в модели термической соматической боли, статистически значимо увеличивая длительность латентного периода, что характерно для опиоидных анальгетиков.

В модели воспалительной боли BIF-70 статистически значимо подавляет болевые реакции в I фазе воспалительного ответа, превосходя по уровню активности буторфанол и РУ-1205. Во II фазе соединение статистически значимо снижало количество болевых реакций в сравнении с группой контроля на уровне препарата сравнения и РУ-1205. Подобное сочетание эффектов характерно для веществ с опиоидергической анальгетической активностью. Соединение BIF-72 в модели воспалительной боли не проявило статистически значимого эффекта в I фазе болевого ответа, однако статистически значимо снижало количество болевых реакций во II фазе, превосходя остальные группы. Подобный эффект характерен скорее

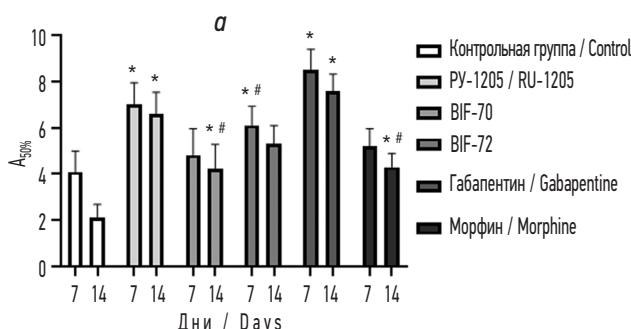


Рис. 3. Изменение болевой (a) и температурной (b) чувствительности на разных этапах исследования под действием изучаемых соединений.

*Различия статистически значимы относительно показателей группы контроля в соответствующий день; #различия статистически значимы относительно показателей препарата сравнения в соответствующий день.

Fig. 3. Changes in pain (a) and thermal (b) sensitivity at different stages of the study under the influence of test compounds. *Statistically significant differences compared to the control group on the corresponding day; #statistically significant differences compared to the reference drug on the corresponding day.

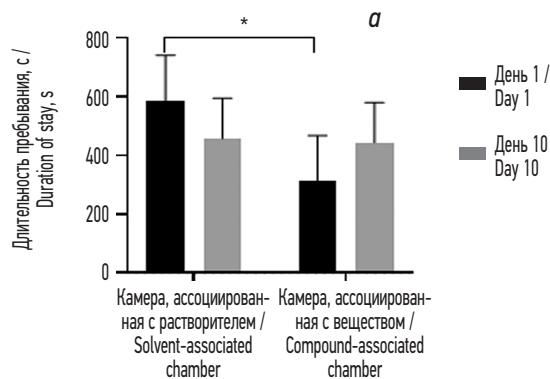
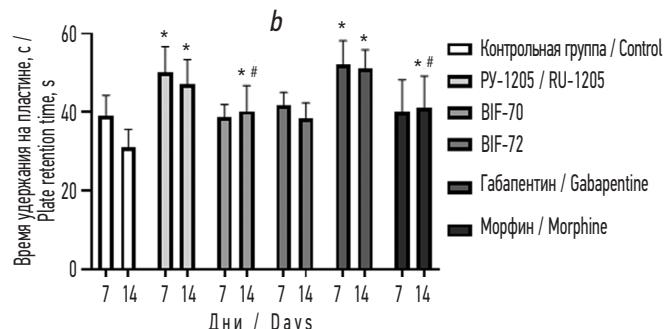
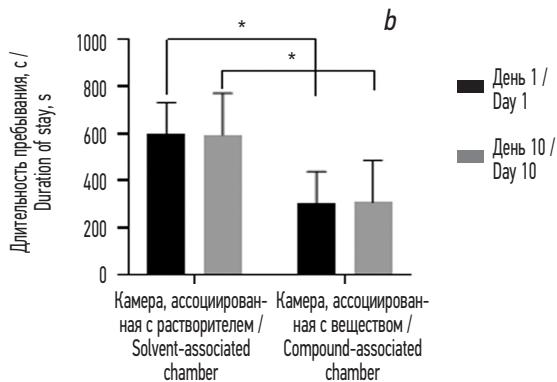


Рис. 4. Изменения длительности пребывания животного в различных камерах установки на 1-й и на 10-й день обучения на фоне введения соединения BIF-70 (a) или соединения BIF-72 (b). *Различия указанных групп статистически значимы (Two-way ANOVA, $p < 0,05$).

Fig. 4. Changes in duration of animal presence in different chambers of the apparatus on day 1 and day 10 of training following administration of compound BIF-70 (a) or of compound BIF-72 (b). *Statistically significant differences between the indicated groups (Two-way ANOVA, $p < 0.05$).



для нестероидных противовоспалительных средств, чем для опиоидных анальгетиков.

В модели нейропатической боли соединение BIF-70 статистически значимо увеличивает латентный период реакции в тесте термической гипералгезии, а также показатель $A_{50\%}$ через 14 дней после моделирования патологии, причем эффект проявляется на уровне препарата сравнения морфина в аналогичной дозировке. Отсутствие выраженных эффектов на 7-й день после операции характерно и для морфина, и для BIF-70. Кроме того, BIF-70, как и морфин, статистически значимо уступает по уровню активности габапентину и РУ-1205. Соединение BIF-72 в этой модели проявило свой эффект только в teste тактильной аллодинии, однако, во-первых, статистически значимо превосходило морфин, а во-вторых, эффект проявлялся и на 7-й, и на 14-й день после операции. Тем не менее по уровню активности соединение уступало габапентину и РУ-1205.

Анальгетическая активность исследуемых соединений по своему профилю соответствует опиоидным анальгетикам, сравнимым по уровню активности с морфином или даже превосходящим его в некоторых случаях.

Что касается выраженности побочного эффекта, то введение соединения BIF-70 в течение 8 дней приводило к исчезновению различий в длительности пребывания в разных камерах установки — на 10-й день эксперимента длительность нахождения животных в обеих камерах практически не различалась, что может свидетельствовать о подкрепляющем или эйфорическом действии исследуемого соединения. Для поведения животных, входивших в группу BIF-72, в первый день эксперимента были характерны схожие тенденции, которые сохранялись и на 10-й день. То есть введение соединения в течение 8 дней не вызывало статистически значимых изменений в предпочтении места, на основании чего можно выдвинуть предположение об отсутствии у данного вещества аверсивного или эйфорического действия.

Данные результаты можно сравнить с результатами, полученными для специфического каппа-опиоидного агониста U-50,488 в публикации [22]. На рис. 5 можно видеть, что на 10-й день препарат сравнения формирует статистически значимые различия, причем в сторону увеличения количества времени, проведенного в камере, ассоциированной с введением растворителя, что связывают с формированием у животных аверсивного эффекта.

С большей долей вероятности BIF-70 представляется классическим опиоидным анальгетиком, сходным по уровню активности с морфином и/или буторфанолом, что подтверждается не только его анальгетическим профилем, но и подкрепляющим действием в teste предпочтения места. В то же время профиль активности BIF-72 ближе к противовоспалительным препаратам, хотя и не соответствует им в полной мере. Это может быть связано с тем, что для некоторых агонистов каппа-опиоидных

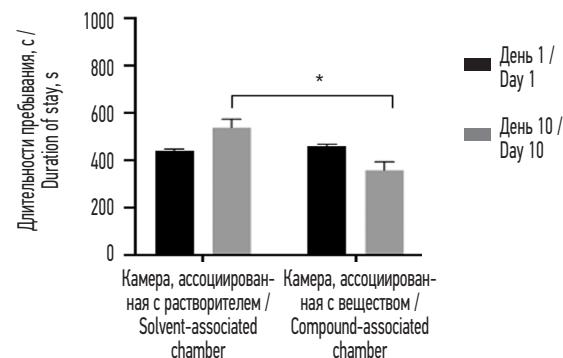


Рис. 5. Изменения длительности пребывания животного в различных камерах установки на 1-й и 10-й день обучения на фоне введения классического агониста каппа-опиоидных рецепторов с выраженным аверсивным эффектом — соединения U-50,488 [22]. *Различия указанных групп статистически значимы (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Fig. 5. Changes in duration of animal presence in different chambers of the apparatus on day 1 and day 10 of training following administration of U-50,488, a classic kappa-opioid receptor agonist with pronounced aversive effects [22]. *Statistically significant differences between the indicated groups (Mann–Whitney U test, $p < 0.05$).

рецепторов было показано периферическое противовоспалительное действие [21], связанное с активацией MyD88-зависимого сигнального пути, который способствует ядерной транслокации субъединицы p65 [19], ингибированием аденилаткиназы и, следовательно, снижением выработки циклического аденоцимофосфата и инактивации протеинкиназы А [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В модели термической соматической боли для соединений BIF-70 и BIF-72 показана анальгетическая активность, сравнимая с классическим препаратом и ранее исследованным высокоактивным соединением.

В модели воспалительной боли активность, характерную для опиоидных анальгетиков, проявило только соединение BIF-70, причем степень выраженности эффекта соответствовала классическому анальгетику буторфанолу или превосходила его. В то же время BIF-72 не оказывал выраженного воздействия в первой фазе воспаления, несмотря на высокую активность во второй фазе.

В модели нейропатической боли для обоих соединений были получены неоднозначные результаты — несмотря на некоторые отличия от группы контроля, и BIF-70, и BIF-72 заметно уступали по уровню активности как препарату сравнения, так и ранее исследованному соединению РУ-1205. Тем не менее подобные свойства характерны и для классического опиоидного анальгетика морфина.

Изучение аверсивного действия соединений показало, что BIF-70 увеличивало длительность нахождения животного в камере, ассоциированной с введением вещества. В то же время BIF-72 не оказывал статистически значимого влияния на регистрируемый параметр.

Таким образом, профиль обезболивающей активности позволяет в дальнейших исследованиях позиционировать BIF-70 как новый наркотический анальгетик, в ряде случаев превосходящий существующие препараты по уровню активности. В свою очередь активность BIF-72 требует более детального исследования, поскольку полученные данные позволяют предположить наличие у него выраженной противовоспалительной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. All authors made a substantial equal contribution.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Volgograd Regional Research Ethics Committee (IRB registration number 000005839 IORG 0004900 (OHRP), Minutes No. 2077-2018 dated 2018 October 30).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В., и др. Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 965 с. EDN: QLSRON
2. Воронина Т.А., Гузеватых Л.С. Руководство по исследованию анальгетической активности соединений. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. С. 197–218.
3. Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Спасов А.А., Литвинов Р.А. Аналгетическая активность производного бензимидазола на моделях воспалительной боли // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 2. С. 101–103. EDN: WBLSDJ
4. Гречко О.Ю., Черников М.В., Спасов А.А., Анисимова В.А. Влияние новых производных бензимидазола на уровни болевых порогов в teste электрического раздражения корня хвоста крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 4–1. С. 1666–1667. EDN: SMXAGP
5. Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Муха О.Ю., и др. Противоэпилептическая активность фторбифенилзамещенных имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2025. Т. 88, № 1. С. 3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-1-3-7 EDN: VTMTFK
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К. 2012.
7. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с Европейской директивой 2010/63 // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 2. С. 96–107. EDN: ULCMCH
8. Торопкина Ю.Е., Романенко Ю.В., и др. Лабораторные модели нейропатической боли: обзор и практические рекомендации // Российский журнал боли. 2023. Т. 21, № 2. С. 38–49. doi: 10.17116/pain20232102138 EDN: MREOUP
9. Шолин И.Ю., Корячкин В.А., Эзугбая Б.С., и др. Мультимодальная анальгезия у пациента с тяжелой сочетанной травмой с преимущественным повреждением грудной клетки // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 4. С. 236–240. EDN: VWJYIY
10. Bouali-Benazzouz R., Landry M., Benazzouz A., Fossat P. Neuropathic pain modeling: Focus on synaptic and ion channel mechanisms // Progr Neurobiol. 2021. Vol. 201. ID102030. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102030
11. Carlezon W.A. Jr., Béguin C., Knoll A.T., Cohen B.M. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders // Pharmacol Ther. 2009. Vol. 123, N 3. P. 334–343. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008
12. Chapman S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw // J Neurosci Methods. 1994. Vol. 53, N 1. P. 55–63. doi: 10.1016/0165-0270(94)90144-9
13. Dalefield M.L., Scouller B., Bibi R., Kivell B.M. The kappa opioid receptor: a promising therapeutic target for multiple pathologies // Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. ID837671. doi: 10.3389/fphar.2022.837671
14. Di Cesare Mannelli L., Corti F., Micheli L., et al. Delay of morphine tolerance by palmitoylethanolamide // BioMed Res Int. 2015. Vol. 2015, N 1. ID 894732. doi: 10.1155/2015/894732
15. Dixon W.J. Efficient analysis of experimental observations // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980. Vol. 20, N 1. P. 441–462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301
16. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids // Forensic Sci Rev. 2022. Vol. 34, N 1. P. 43–70.
17. Hunskaar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain // Pain. 1987. Vol. 30, N 1. P. 103–114. doi: 10.1016/0304-3959(87)90088-1
18. Jasmin L., Kohan L., Franssen M., et al. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models // Pain. 1998. Vol. 75, N 2. P. 367–382. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00017-7
19. Jiao Y., Li F., Chen M., et al. Pre-treatment with morphine prevents lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats via

- activation of opioid receptors // *Exp Cell Res.* 2022. Vol. 418, N 1. ID 113224. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113224
- 20.** Sasmal P.K., Krishna C.V., Adabala S.S., et al. Optimisation of *in silico* derived 2-aminobenzimidazole hits as unprecedented selective kappa opioid receptor agonists // *Bioorg Med Chem Lett.* 2015. Vol. 25, N 4. P. 887–892. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.12.064
- 21.** Shokirova H., Inomata T., Saitoh T., et al. Topical administration of the kappa opioid receptor agonist nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. ID 8647. doi: 10.1038/s41598-021-88118-6
- 22.** Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205 // *Research Results in Pharmacology.* 2020. Vol. 6, N 3. P. 59–65. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.54558
- 23.** Stein C. Opioid analgesia: recent developments // *Curr Opin Support Palliat Care.* 2020. Vol. 14, N 2. P. 112–117. doi: 10.1097/SPC.0000000000000495
- 24.** Tsukahara-Ohsumi Y., Tsuji F., Niwa M., et al. The kappa opioid receptor agonist SA14867 has antinociceptive and weak sedative effects in models of acute and chronic pain // *Eur J Pharmacol.* 2011. Vol. 671, N 1–3. P. 53–60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.169
- 25.** Zhukovskaya O.N., Eliseeva N.V., Vassiliev P.M., et al. Synthesis and pharmacological activity of various organic and inorganic salts of phenyl derivatives of imidazobenzimidazole // *Research Results in Pharmacology.* 2024. Vol. 10, N 2. P. 119–133. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.465

REFERENCES

1. Astakhova AV, Afanasiev VV, Babak SV, et al. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 965 p. EDN: QLSRN (In Russ.)
2. Voronina TA, Guzeyatkyh LS. Guidelines for the study of analgesic activity of compounds. In: Mironov AN, editor. *Guidelines for preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif and K; 2012. P. 197–218. (In Russ.)
3. Grechko OYu, Eliseeva NV, Spasov AA, et al. Analgetic activity of a benzimidazole derivative on models of inflammatory pain. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2016;(2):101–103. EDN: WBLSDJ
4. Grechko OY, Chernikov MV, Spasov AA, Anisimova VA. Effect of new benzimidazole derivatives on the levels of pain thresholds in the test of electrical irritation of the root of the tail of rats. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2007;7(4–1):1666–1667. EDN: SMXAGP (In Russ.)
5. Kalitin KYu, Pridvorov GV, Mukha OYu, et al. Antiepileptic activity of fluorobiphenyl-substituted imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles. *Experimental and clinical pharmacology.* 2025;88(1):3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-1-3-7 EDN: VTMTFK
6. Mironov AN, editor. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif and K; 2012. (In Russ.)
7. Rybakova AV, Makarova MN. Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European directive 2010/63. *International bulletin of veterinary medicine.* 2015;(2):96–107. EDN: ULGMCH
8. Toropkina YuE, Romanenko YuV, Naletova DA, et al. Laboratory models of neuropathic pain: review and practical recommendations. *Russian Journal of Pain.* 2023;21(2):3849. doi: 10.17116/pain20232102138 EDN: MREOPU
9. Sholin IYu, Koriachkin VA, Ezugbaia BS, et al. Multimodal analgesia in patients with severe injury with a primary injury of the chest. *Medicine: theory and practice.* 2018;3(4):236–240. EDN: VWJYIY
10. Bouali-Benazzouz R, Landry M, Benazzouz A, Fossat P. Neuropathic pain modeling: Focus on synaptic and ion channel mechanisms. *Progr Neurobiol.* 2021;201:102030. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102030
11. Carlezon WA Jr, Béguin C, Knoll AT, Cohen BM. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol Ther.* 2009;123(3):334–343. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008
12. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* 1994;53(1):55–63. doi: 10.1016/0165-0270(94)90144-9
13. Dalefield ML, Scouller B, Bibi R, Kivell BM. The kappa opioid receptor: a promising therapeutic target for multiple pathologies. *Front Pharmacol.* 2022;13:837671. doi: 10.3389/fphar.2022.837671
14. Di Cesare Mannelli L, Corti F, Micheli L, et al. Delay of morphine tolerance by palmitoylethanolamide. *BioMed Res Int.* 2015;2015(1):894732. doi: 10.1155/2015/894732
15. Dixon W.J. Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1980;20(1):441–462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301
16. Gardner EA, McGrath SA, Dowling D, Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev.* 2022;34(1):43–70.
17. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain.* 1987;30(1):103–114. doi: 10.1016/0304-3959(87)90088-1
18. Jasmin L, Kohan L, Franssen M, et al. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. *Pain.* 1998;75(2):367–382. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00017-7
19. Jiao Y, Li F, Chen M, et al. Pre-treatment with morphine prevents lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats via activation of opioid receptors. *Exp Cell Res.* 2022;418(1):113224. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113224
20. Sasmal PK, Krishna CV, Adabala SS, et al. Optimisation of *in silico* derived 2-aminobenzimidazole hits as unprecedented selective kappa opioid receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(4):887–892. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.12.064
21. Shokirova H, Inomata T, Saitoh T, et al. Topical administration of the kappa opioid receptor agonist nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation. *Sci Rep.* 2021;11(1):8647. doi: 10.1038/s41598-021-88118-6
22. Spasov AA, Zvartau E.E., Grechko O.Iu., et al. 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. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.54558
23. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2020;14(2):112–117. doi: 10.1097/SPC.0000000000000495
24. Tsukahara-Ohsumi Y., Tsuji F., Niwa M., et al. The kappa opioid receptor agonist SA14867 has antinociceptive and weak sedative effects in models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol.* 2011;671(1–3):53–60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.169
25. Zhukovskaya ON, Eliseeva NV, Vassiliev PM, et al. Synthesis and pharmacological activity of various organic and inorganic salts of phenyl derivatives of imidazobenzimidazole. *Research Results in Pharmacology.* 2024;10(2):119–133. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.465

ОБ АВТОРАХ

Глеб Васильевич Придворов, преподаватель кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-8070-693X; eLibrary SPIN: 7998-0743; e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

Александр Алексеевич Спасов, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-7185-4826; eLibrary SPIN: 8777-1303; e-mail: aspasov@mail.ru

***Вячеслав Павлович Ганапольский**, д-р мед наук, доцент, врио заведующего кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; профессор кафедры фармакологии и фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

Анастасия Дмитриевна Дулимова, студентка, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; e-mail: bellochka0805@mail.ru

Ольга Юрьевна Муха, лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-0429-905X; eLibrary SPIN: 2610-9280; e-mail: olay.myha14@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Gleb V. Pridvorov, Lecturer of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; assistant of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-8070-693X; eLibrary SPIN: 7998-0743; e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

Alexander A. Spasov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-7185-4826; eLibrary SPIN: 8777-1303; e-mail: aspasov@mail.ru

***Vyacheslav P. Ganapolsky**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Acting Head of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; address: 6G Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

Anastasiya D. Dulimova, student, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; e-mail: bellochka0805@mail.ru

Olga Yu. Mukha, Laboratory Technician of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-0429-905X; eLibrary SPIN: 2610-9280; e-mail: olay.myha14@gmail.com