

## Производные бензимидазола с противосудорожной активностью и их фармакологические мишени

А.Д. Матвеев<sup>1</sup>, А.М. Ширшина<sup>1</sup>, Г.В. Придворов<sup>1,2</sup>, О.Ю. Муха<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Волгоградский медицинский научный центр  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>3</sup> Научный центр инновационных лекарственных средств  
Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России  
400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39

### Резюме

Рассмотрены ключевые биомолекулярные мишени, принимающие участие в контроле нейрональной возбудимости, представлены актуальные данные о соединениях ряда бензимидазолов. Особое внимание уделено анализу зависимости между их структурой и противосудорожной активностью. Обзор литературы показал, что производные бензимидазола способны осуществлять модуляцию ионных каналов, рецепторов и других мишеней, вовлеченных в эпилептогенез, что делает их перспективной основой для разработки новых противоэпилептических препаратов; способны усиливать ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, демонстрируя выраженные противосудорожные свойства на различных экспериментальных моделях эпилепсии; обладают антагонистическим действием в отношении NMDA-рецепторов, что способствует снижению гипервозбудимости нейронов и нейропротекторному эффекту; оказывают влияние на кальциевые T-каналы и каналы TRPM7, которые являются важными мишенями для лечения абсанс-эпилепсии и предотвращения рецидивов эпилептического статуса. Селективные агонисты каппа-опиоидных рецепторов также обладают антиконвульсивным действием и способностью блокировать эксайтотоксичность. Рассмотрены лиганды, которые воздействуют на рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором гамма, KV7-каналы, пуриновые P2X3-рецепторы. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к созданию более эффективных и безопасных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** эпилепсия, противоэпилептические препараты, бензимидазолы, противосудорожная активность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Муха О.Ю., e-mail: olay.myha14@gmail.com

**Для цитирования.** Матвеев А.Д., Ширшина А.М., Придворов Г.В., Муха О.Ю. Производные бензимидазола с противосудорожной активностью и их фармакологические мишени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):15–33. doi: 10.18699/SSMJ20250102

## Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity and their pharmacological targets

A.D. Matveev<sup>1</sup>, A.M. Shirshina<sup>1</sup>, G.V. Pridvorov<sup>1,2</sup>, O.Yu. Mukha<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia  
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

<sup>2</sup> Volgograd Medical Research Center  
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

<sup>3</sup> Scientific Center for Innovative Drugs of Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia  
400087, Volgograd, Novorossiyskaya st., 39

## Abstract

Key biomolecular targets involved in regulating neuronal excitability are discussed, and recent findings on benzimidazole derivatives exhibiting anticonvulsant activity are presented. The relationship between their structure and anticonvulsant activity is closely analyzed. The literature review revealed that benzimidazoles possess diverse biological activities and significant potential for modulating ion channels, receptors, and other targets implicated in epileptogenesis, making them a promising scaffold for the development of novel antiepileptic drugs; can enhance GABAergic neurotransmission, showing strong anticonvulsant properties in various experimental models of epilepsy; antagonize NMDA receptors, which helps reduce neuronal hyperexcitability and provides neuroprotective effects; modulate T-type calcium channels and TRPM7 channels, which are important targets for treating absence epilepsy and preventing relapses of status epilepticus. Selective kappa opioid receptor agonists also demonstrate anticonvulsant effects and the ability to block excitotoxicity. Ligands that act on peroxisome proliferator-activated receptors gamma, KV7 channels, and purine P2X3 receptors are also considered. Continued research in this field may lead to the discovery of effective and well-tolerated medications for managing epilepsy.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, benzimidazoles, anticonvulsant activity.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Mukha O.Yu., e-mail: olay.myha14@gmail.com

**Citation.** Matveev A.D., Shirshina A.M., Pridvorov G.V., Mukha O.Yu. Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity and their pharmacological targets. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):15–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250102

## Введение

Эпилепсия представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся аномальной электрической активностью нервных клеток головного мозга, которое проявляется в виде припадков или необычных форм поведения, ощущений, а иногда потери сознания, и влечет за собой неврологические, когнитивные, психологические и социальные последствия [1]. Эпилепсия является одним из самых часто встречающихся неврологических расстройств, от него страдает до 50 млн человек вне зависимости от возраста и места проживания. Риск преждевременной смерти у пациентов с эпилепсией в 3 раза выше, чем у здоровых людей [2].

Фармакотерапия эпилепсии берет свое начало с открытия противосудорожных свойств бромида калия в 1857 г., при этом на сегодняшний день для использования в клинической практике доступны 23 противоэпилептических препарата [3]. Кроме того, остается актуальной проблема недостаточной эффективности применяемых препаратов. Отмечаются значительные различия терапевтических эффектов среди пациентов [4]. Исследования показывают, что значительная доля пациентов (около 20 %) невосприимчива к применяемым противосудорожным средствам. Многие из доступных в настоящее время противоэпилептических препаратов оказывают побочные эффекты, вызывая сонливость, атаксию, желудочно-кишечные расстройства, мегалобластную анемию и проявляя гепатотоксичность, а также иные состояния,

опасные для жизни [5]. Таким образом, существует значительная потребность в разработке новых, более эффективных и менее токсичных противоэпилептических препаратов [6].

Синтез бензимидазолов и их производных с целью получения фармакологически активных соединений представляет собой важное направление исследований в органической химии. Бензимидазолы и их производные находят широкое применение в качестве антибактериальных [7], анальгезирующих [8] и противогельминтных [9] средств. Многие соединения данного класса проявляют психотропную активность, включая антидепрессантную, анксиолитическую [10], гипнотическую [11] и другие. Скаффолд бензимидазола относится к «привилегированной» структуре, широко используемой в дизайне новых молекул, поскольку из-за сходства с естественными метаболитами (пуриновыми основаниями) обладает способностью взаимодействовать с различными биомолекулами, при этом предоставляя широкие возможности для химической модификации [12, 13].

В настоящее время накоплен большой массив данных о противосудорожных свойствах различных производных бензимидазола, который нуждается в систематизации и обобщении с фокусом на отдельные молекулярные мишени. Настоящий литературный обзор интегрирует знания из области химии и фармакологии бензимидазолов, устанавливая важные ориентиры для дальнейших исследований и позволяя ускорить разработку новых, более эффективных противосудорожных агентов. Целью данного исследования послужит

ли сбор, обобщение и анализ данных литературы о производных бензимидазола, проявляющих противосудорожную активность, их потенциальных механизмах действия (как новых, так и классических), а также взаимосвязи «структура–активность» для облегчения поиска перспективных направлений в ходе создания новых противосудорожных средств.

### Методы сбора и анализа информации

Поиск информации осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, eLibrary и CyberLeninka, охватывающих период с 2000 по 2024 г. Для обеспечения полноты и актуальности собранных данных использовались различные комбинации ключевых слов и фраз на русском и английском языках: «бензимидазол», «противосудорожная активность», «механизм действия», «benzimidazole», «anticonvulsant activity», «mechanism of action». Особое внимание уделялось публикациям, в которых изучались синтез новых производных бензимидазола, их фармакологическая активность и исследования механизмов действия.

Контент-анализ проводился на основании критериев включения и исключения публикаций. В обзор включались работы, обладающие релевантностью (исследования, посвященные бензимидазольным производным с доказанной или потенциальной противосудорожной активностью), научной новизной (публикации, содержащие новые данные о синтезе, механизмах действия или фармакологических эффектах) и адекватным ка-

чеством (работы, прошедшие рецензирование и опубликованные в авторитетных научных журналах). Исключались публикации с недостаточной методологической базой, дублирующие данные или содержащие противоречивую информацию без должного обоснования.

Собранная информация была структурирована по потенциальным механизмам действия производных бензимидазола, включая взаимодействие с ГАМК-рецепторами, глутаматными рецепторами, ионными каналами и другими биологическими мишенями. Для обеспечения объективности анализа и минимизации предвзятости проводилось сопоставление данных из различных источников, а также сравнение результатов исследований, выполненных разными научными группами. Особое внимание уделялось исследованиям с подтвержденными экспериментальными данными *in vitro* и *in vivo*. В результате проведенного поиска и анализа отобрана 31 публикация, которая легла в основу данного обзора.

### ГАМК-рецепторы

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в мозге человека и других млекопитающих. Она воздействует на ионотропные ГАМК<sub>A</sub>-, а также на метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы. В настоящее время семейство рецепторов ГАМК<sub>A</sub> наиболее изучено, и они являются молекулярными мишенями для многих лекарственных препаратов [14, 15].

Ряд новых производных бензимидазола (1a–1d) (рис. 1) [16] оценивался на моделях судоро-

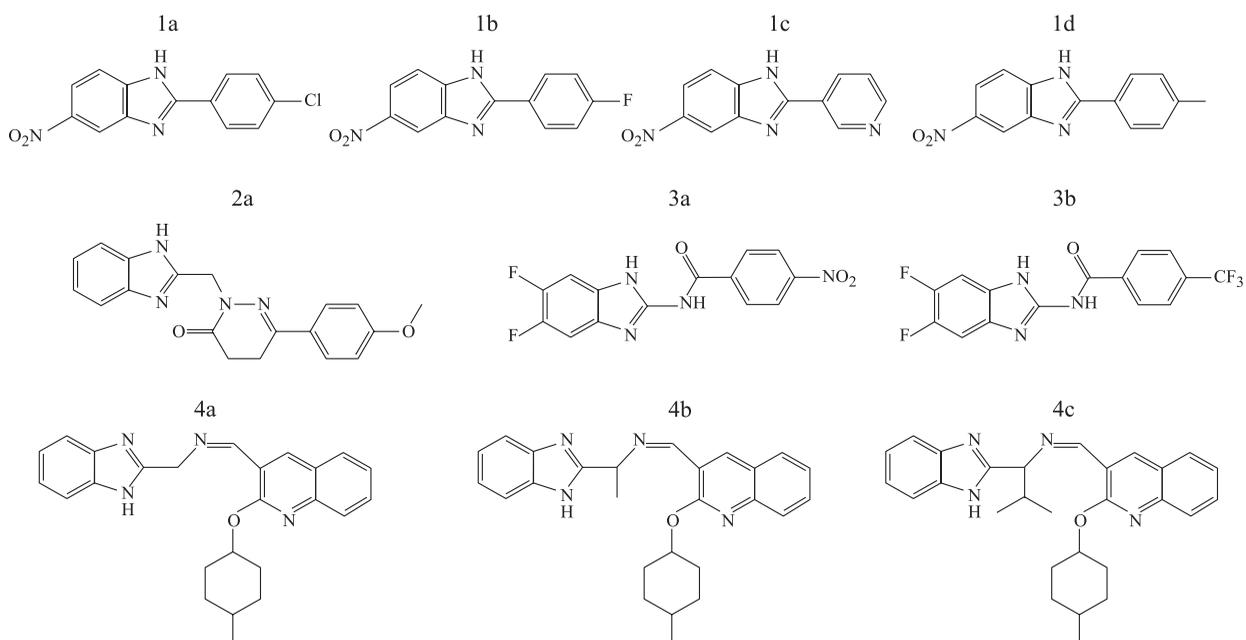


Рис. 1. Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с рецепторами ГАМК

Fig. 1. Structure of benzimidazole derivatives interacting with GABA receptors

рог у грызунов (препараты сравнения диазепам (1 мг/кг) и фенитоин (30 мг/кг)). Результаты, полученные в тесте коразол-индуцированных судорог, показали, что соединение 1a (2-(4-хлорфенил)-5-нитро-1H-бензо[d]имидазол) обладает максимальной эффективностью. Соединение 1b (2-(4-фторфенил)-5-нитро-1H-бензо[d]имидазол) демонстрирует наибольшую активность в моделях тонических судорог (тест максимального электрошока, МЭШ). Некоторые синтезированные нитробензимидазолы оказывали противосудорожный эффект, предположительно за счет связывания с рецепторным комплексом ГАМК<sub>A</sub>/VZd, однако механизм их действия до конца не ясен [16]. Среди исследованных производных бензимидазола более липофильные соединения обладали максимальной активностью и продолжительностью противосудорожного действия [16].

Исследование 19 гибридных бензимидазол-содержащих производных пиридазинов на белых мышах в тестах МЭШ и коразол-индуцированных судорог [17] показало, что соединение 2a обладает значительной противосудорожной активностью с полуэффективной дозой (ЭД<sub>50</sub>), равной 25,10 и 85,33 мг/кг в тестах МЭШ и коразоловых судорог соответственно. При изучении гепатотоксичности соединение 2a не показало значительных изменений в биохимических параметрах печени (активность АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, содержание общего альбумина и общего белка) при хроническом введении животным в течение 15 дней в дозе 30 мг/кг. Гистопатологическая оценка ткани печени также не выявила отклонений от нормы. Установлено, что соединение 2a значительно (в 1,7 раза) увеличивает уровень ГАМК в мозге мышей, свидетельствуя о возможности реализации его противосудорожной активности через усиление ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Выполненный с целью подтверждения этой гипотезы молекулярный докинг соединения 2a с рецептором ГАМК<sub>A</sub> и Na<sup>+</sup>-каналом показал, что оно образует четыре водородные связи с рецептором ГАМК<sub>A</sub>, демонстрируя высокое сродство к мишени (энергия связывания -7,419 кДж/моль), в то время как связывание с рецептором Na<sup>+</sup>-канала было менее выраженным, с образованием двух водородных связей и более низким значением энергии связывания (-5,580 кДж/моль) [17].

M.S. Raghu et al. синтезировали агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, проявившие противосудорожные свойства. Наиболее активные соединения 3a (N-(5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-нитробензамид) и 3b (N-(5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензамид) (см. рис. 1), обладающие наибольшим сродством к

ГАМК<sub>A</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования (ИК<sub>50</sub>) 0,74 и 0,18 мкМ соответственно), имеют нитро- и трифторметильные группы в фенильном кольце. Тестируемые соединения (включая наиболее активные агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов 3a и 3b) не обладали нейротоксичностью в исследованных дозах [18].

S.S. Tyagi et al. представили новый ряд хинолинсодержащих бензимидазолов, их активность оценивали с использованием модели коразол-индуцированных судорог. Наиболее эффективными оказались производные 4a ((1H-бензоимидазол-2-илметил)-(2-n-толилокси-хинолин-3-илметил)-амин), 4b ([1-(1H-бензоимидазол-2-ил)-этил]-(2-n-толилокси-хинолин-3-ил метил)-амин) и 4c ([1-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-метилпропил]-(2-n-толилокси-хинолин-3-илметил)-амин) (см. рис. 1) в дозе 30 мг/кг при подкожном введении. Молекулярный докинг также показал, что указанные соединения-лидеры могут взаимодействовать с сайтами связывания ГАМК<sub>A</sub> (энергия связывания от -5,31 до -7,03 кДж/моль). В тесте с вращающимся стержнем соединения не приводили к нарушению координации у мышей, что свидетельствует об отсутствии нейротоксических эффектов в исследованных дозах [19].

Таким образом, текущие исследования указывают на то, что бензимидазолное ядро является перспективной платформой для разработки новых противосудорожных средств с ГАМК-ергическим механизмом действия. Введение липофильных и электронно-акцепторных групп, а также гибридизация с другими активными фрагментами могут повысить эффективность новых соединений. Будущие исследования могут быть направлены на оптимизацию структуры производных бензимидазола как для повышения их селективности, так и для получения препаратов с двойным механизмом действия. Все еще сохраняется потенциал для улучшения фармакокинетических свойств соединений и минимизации побочных эффектов.

### Глутаматные рецепторы

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к семейству iGluRs (ионотропные глутаматные рецепторы). В физиологических условиях активация NMDA-рецепторов приводит к направленному току ионов кальция. Рецепторы играют решающую роль во многих процессах, таких как развитие нервной системы, обучение и память [20]. В патологических условиях чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов приводит к эксайтотоксической гибели нейронов, опосредованной запуском кальций-зависимых эндонуклеаз, фосфолипаз и протеаз, что может быть

связано с разнообразными заболеваниями ЦНС [21, 22]. В том числе рецепторы NMDA играют центральную роль в эпилептогенезе [23].

R.V. Baudy et al. исследовали конкурентные антагонисты с обобщенной формулой AP-6 (R-бензиловый эфир N-Вос-аспарагиновой кислоты). Авторы работы выяснили, что 2-амино-(фосфоноалкил)-1H-бензимидазол-2-алкановые кислоты имеют высокое сродство к глутаматным рецепторам, в частности, несколько соединений типа AP-6 продемонстрировали высокую селективность и значительную антагонистическую активность в отношении NMDA в тестах как *in vitro*, так и *in vivo*. Соединение 5 ([R(-)]-2-амино-3-(5-хлор-1-фосфонометил-1H-бензоимидазол-2-ил)-пропионовая кислота) (рис. 2) имело значение ИК<sub>50</sub>, равное 0,0071 мкМ, в ингибировании связывания [<sup>3</sup>H]CPP (антагонист NMDA). Исследование *in vivo* проводилось с использованием модели судорог, индуцированных NMDA, ЭД50 для соединения 5 составила 0,13 мг/кг (при введении крысам внутривенно). Кроме того, при однократном внутривенном введении оно оказывало выраженное нейропротективное действие у крыс в модели фокальной ишемии, что может иметь значение при повреждениях мозга в результате судорог [24].

Таким образом, производные бензимидазола, модулирующие активность глутаматных рецепторов, в частности NMDA-рецепторов, перспективны при разработке противосудорожных препаратов с высоким нейропротекторным потенциалом. Их активность обусловлена способностью блокировать ионный канал NMDA-рецептора, предотвращая избыточный ток ионов кальция и, следовательно, уменьшая риск эксайтотоксичности – одного из ключевых механизмов нейрональной гибели при эпилептических приступах.

### Цитозольная минотрансфераза с разветвленной цепью

Цитозольная аминотрансфераза с разветвленной цепью (cytosolic branched-chain aminotransferase, BCATc) экспрессируется в аксонах и нервных окончаниях глутаматергических нейронов, а в ГАМК-ергических нейронах, таких как клетки Пуркинью мозжечка и пирамидные корзинчатые клетки гиппокампа, – в телах клеток [25]. Фермент катализирует перенос аминогруппы от аминокислот с разветвленной цепью к α-кетоглутарату [26]. Ингибирование BCATc представляется целесообразным в терапии эпилепсии, так как это может уменьшить синтез глутамата в ЦНС.

N. Siddiqui et al. обнаружили, что антагонисты BCATc способны снижать количество и продолжительность судорог в тесте МЭШ и в модели коразол-индуцированных судорог. Наиболее активными оказались соединения 6a (2-[(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил]-N-(*n*-толил)гидразин-1-карботиоамид) и 6b (2-[(1-(2-хлорбензил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил]-N-(4-метоксифенил)гидразин-1-карботиоамид) (см. рис. 2), взаимодействие которых с рецептором подтверждено с помощью молекулярного докинга (энергия связывания –66,226 и –60,438 ккал/моль соответственно). Исследование острой токсичности на мышах показало, что соединение 6a не вызывало летальных исходов при дозах до 400 мг/кг, в то время как соединение 6b вызывало гибель в меньших дозах. Таким образом, соединение 6a обладает более благоприятным профилем токсичности по сравнению с веществом 6b [27].

Разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензимидазола, ингибирующих цитозольную аминотрансферазу с разветвленной цепью, является перспективным направлением, что продемонстрировано отдельными исследованиями *in vivo*. Кроме того, валид-

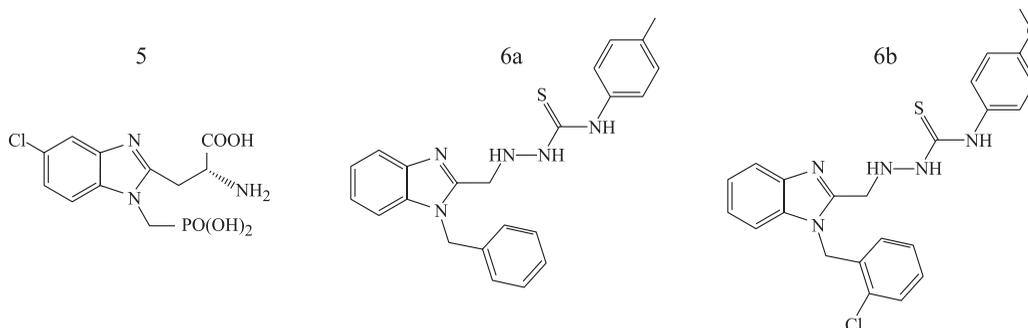


Рис. 2. Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с глутаматными рецепторами  
 Fig. 2. Structures of benzimidazole derivatives interacting with glutamate receptors

ность мишени подтверждается опытом применения габапентина, который ингибирует ВСАТс в головном мозге [28]. Таким образом, дальнейшая оптимизация структуры производных бензимидазола и исследование их фармакологических свойств могут привести к созданию высокоэффективных противосудорожных препаратов с новым механизмом действия, направленным на снижение синтеза глутамата в ЦНС.

### Каппа-опиоидные рецепторы (КОР)

КОР экспрессируются главным образом в нервной системе. Их активация влечет за собой множество эффектов, таких как снижение болевых ощущений, угнетение выработки антидиуретического гормона, седация. Рецепторы принимают участие в нейроэндокринной регуляции, обучении и памяти [29].

Собранные к настоящему времени данные подтверждают противосудорожное действие агонистов КОР в субхронической и хронической фазе эпилепсии. Эффекты, оказываемые агонистами КОР, включают в себя не только снижение судорожной активности, но и нейропротекторное действие [30]. Это особенно значимо, учитывая, что одной из основных причин повреждения нейронов является эксайтотоксичность, вызванная избыточным высвобождением глутамата во время судорожных приступов и сопутствующей им гипоксии [31]. Селективные агонисты КОР препятствуют развитию эксайтотоксичности через активацию сигнальных путей PI3K/Akt и Nrf2/NO-1 [32]. Путь PI3K/Akt является ключевым регулятором процессов выживания и пролиферации клеток, в то время как активация пути Nrf2/NO-1 направлена на борьбу с окислительным стрессом и индуцирует синтез антиоксидантных ферментов. Многочисленные исследования показали, что стимулирование этих сигнальных путей способствует выживанию нейронов [33–37].

Перспективные соединения 7a (2-(4-фторфенил)-9-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол) и 7b (2-(4-фторфенил)-9-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол) (рис. 3) проявили выраженную противосудорожную активность, уровень кото-

рой не уступал эффективности препарата сравнения (вальпроевая кислота) по способности предотвращать коразол-индуцированные клонические судороги [38]. Агонистическая активность соединений 7a и 7b в отношении КОР подтверждена на тромбоцитах кролика с использованием техники малоуглового светорассеяния. Активация тромбоцитов составила 80,4 и 87,6 % для соединений 7a и 7b соответственно.

Новое производное бензимидазола, соединение 7c (9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-a]бензимидазол) (см. рис. 3) [39], обладает высокой противосудорожной активностью, выявленной в различных моделях эпилептогенеза. В экспериментах на мышях 7c увеличивает латентный период судорог, вызванных коразолом, бикуккуллином и пикротоксином [40, 41], а также снижает судорожную активность при отмене алкоголя [42]. По уровню антиконвульсивной активности и терапевтическому индексу 7d превосходит вальпроат натрия [40, 43].

Механизмы противосудорожного действия соединения 7c связаны с активацией КОР [41] и взаимодействием с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами [44]. Каппа-опиоидная активность соединения 7c верифицирована с помощью блокатора КОР норбиналторфимина. Действие на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы подтверждается способностью устранять эпилептиформную активность на фоне действия пикротоксина, неконкурентного блокатора рецепторов ГАМК<sub>A</sub>, предположительно посредством аллостерического взаимодействия с ионофорным рецепторным комплексом ГАМК<sub>A</sub>. Соединение подавляет натриевые и кальциевые ионные токи в нейронах [45], но не влияет на адренергические, серотонинергические и холинергические нейромедиаторные системы [46]. При хроническом введении 7c не вызывает развития толерантности к противосудорожному эффекту и синдрома «рикошета» после отмены, в отличие от диазепама [40]. Исходя из величин острой токсичности при энтеральном введении, соединение 7c отнесено к классу малотоксичных [47]. Таким образом, оно обладает высоким терапевтическим потенциалом в качестве противосудорожного средства.

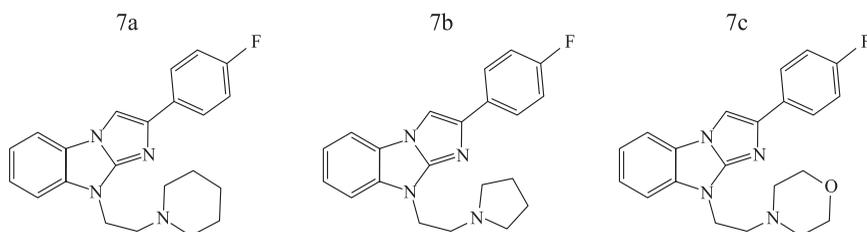


Рис. 3. Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с КОР

Fig. 3. Structures of benzimidazole derivatives interacting with kappa opioid receptors

Таким образом, соединения демонстрируют значительные антиконвульсивные и нейропротекторные эффекты, что обусловлено их способностью модулировать как нейромедиаторные системы (включая глутаматергическую и ГАМКергическую), так и важные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt и Nrf2/НО-1. Ключевым недостатком веществ является риск развития побочных эффектов, таких как седативное действие и дисфория, ассоциированные с активацией КОР. Кроме того, длительное применение таких препаратов нередко сопровождается развитием толерантности и синдрома отмены. Тем не менее селективная модификация структуры производных бензимидазола может минимизировать эти риски путем получения молекул, смещающих пострецепторный сигналинг в сторону G-белок-опосредованного каскада.

### Кальциевые каналы Т-типа

Кальциевые каналы Т-типа открываются в ответ на незначительную деполяризацию плазматической мембраны. Вход положительных зарядов с каждым ионом кальция приводит к дальнейшей деполяризации мембраны и открытию каналов, имеющих более высокий порог [48]. Т-каналы выполняют роль водителя ритма в регуляции активности  $\text{Na}^+$ -каналов и высокопороговых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Т-каналы преимущественно экспрессируются в дендритах и участвуют в синаптической интеграции [48].

Исследования на трансгенных мышах доказали, что Т-каналы являются важными мишенями для лечения абсанс-эпилепсии. Установлено, что кальциевые каналы Т-типа регулируют возбудимость нейронов и тесно вовлечены в эпилептогенный механизм в моделях височной эпилепсии [49–51], применение их селективных антагонистов может оказывать положительное модифицирующее действие [52].

Среди производных бензимидазола можно выделить соединение 8 ([[(1S,2S)-2-[2-[3-(1H-бензимидазол-2-ил)пропил-метиламино]этил]-6-фтор-1-пропан-2-ил-3,4-дигидро-1H-нафтален-2-ил]циклопропанкарбоксилат) (рис. 4), селективное в отношении  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов Т-типа и проявляющее значительную антагонистическую активность со значением  $\text{IC}_{50}$  8 мкМ [53]. Оно характеризуется низкой токсичностью *in vivo* и хорошей переносимостью, демонстрируя незначительное седативное воздействие в поведенческих тестах на животных [54].

Известно, что в нейронах ретикулярного ядра таламуса экспрессируются подтипы кальциевых каналов Т-типа Cav3.3, которые ответственны за развитие абсансной эпилепсии [55]. Поэтому предпринимаются попытки синтеза высокоселек-

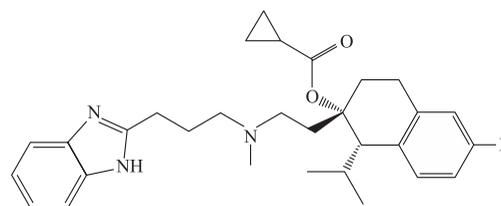


Рис. 4. Структура производного бензимидазола, взаимодействующего с кальциевыми каналами Т-типа

Fig. 4. Structures of benzimidazole derivatives affecting T-type calcium channels

тивных производных бензимидазолов [56], однако в связи с высокой степенью гомологии с созданием селективного антагониста Cav3.3 имеются затруднения.

Таким образом, производные бензимидазола, селективно влияющие на кальциевые каналы Т-типа, представляют интерес особенно в аспекте лечения абсанс-эпилепсии и височной эпилепсии, однако высокая гомология подтипов этих каналов создает трудности в создании высокоселективных и эффективных антагонистов.

### Каналы TRPM7

TRPM7 (канал переходного рецепторного потенциала, подсемейство М, член 7) представляет собой белок, состоящий из двух функциональных фрагментов: ионного канала кальция и одновалентных катионов и протеинкиназного домена [57]. Он играет роль в гибели клеток, опосредованной  $\text{Ca}^{2+}$  токами: активация TRPM7 вызывает чрезмерный ток кальция, нарушение функционирования митохондрий и последующее развитие окислительного стресса и нейродегенерации, что провоцирует более тяжелое течение эпилепсии [58, 59]. Блокирование каналов TRPM7 *in vivo* предотвращало возникновение рецидивов эпилептического статуса и ранних судорог после индуцированного эпилептического статуса. Соединением с наиболее выраженным эффектом оказалось производное бензимидазола 9 (N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин) (рис. 5), которое се-

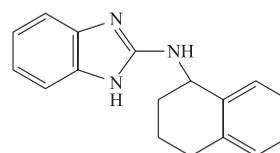


Рис. 5. Структура производного бензимидазола, взаимодействующего с TRPM7

Fig. 5. Structure of a benzimidazole derivative interacting with the transient receptor potential channel, subfamily M, member 7

ллективно и обратимо блокировало TRPM7 [60]. Оценка проводилась методом локальной фиксации потенциала (patch clamp),  $IC_{50} = 1,6$  мкМ.

Предварительные исследования демонстрируют эффективность ингибиторов TRPM7 в предотвращении эпилептических приступов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности, фармакокинетики и долгосрочных эффектов таких веществ, а также для определения их эффективности при разных типах эпилепсии. Потенциальными недостатками могут быть побочные эффекты, связанные с влиянием на другие физиологические процессы, в которых участвует TRPM7.

### Каналы KV7

Нейрональные потенциалзависимые калиевые каналы, KV7, являются молекулярными медиаторами М-тока и регулируют возбудимость мембран в центральной и периферической нервной системе. Выделяют пять подтипов каналов, причем белковая последовательность первого заметно отличается от остальных. Четвертый подтип локализован преимущественно в слуховой системе головного мозга, и его функции связаны со способностью воспринимать аудиосигналы. Второй, третий и пятый подтипы при активации формируют М-ток, который вызывает гиперполяризацию и оказывает тормозное действие при повторяющихся разрядах потенциала действия, тем самым обеспечивая тормозной контроль над возбудимостью нейронов. Таким образом, исследование агонистов KV7-каналов, в особенности второго, третьего и пятого подтипов, является перспективным направлением в терапии эпилепсии [61].

Соединение 10a (5-хлор-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (рис. 6), представитель ряда бензимидазолов, является активатором второго подтипа каналов KV7, демонстрируя восьмикратную стимуляцию тока катионов со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (до 30 мкМ) в микромолярном диапазоне для каждого подтипа. Оно проявляет минимальную активность по отношению к другим подтипам KV7-каналов в концентрациях до 30 М. Два других соединения серии – 10b (2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол) и 10c

(6-хлор-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол) (см. рис. 6) также демонстрируют сопоставимую активность в отношении каналов второго и третьего подтипа, но неактивны в отношении других подтипов [61].

Таким образом, высокоселективные активаторы KV7 на основе бензимидазола являются потенциальными соединениями для создания веществ с противоэпилептической активностью.

### Пуриновые рецепторы

Пуриновые P2-рецепторы в организме активируются пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами. На основании фармакологического анализа и молекулярного клонирования рецепторы P2 были разделены на P2X и P2Y. Подтип P2X является лиганд-управляемым ионным каналом, а P2Y связан с G-белками. [62]. Рецепторы P2 участвуют в физиологических и патологических реакциях, в частности, опосредуют ноцицепцию, модулируют высвобождение нейромедиаторов. Результаты, полученные в модели эпилептического статуса, вызванного пилокарпином, и у пациентов с височной эпилепсией, свидетельствуют о том, что пуринергическая передача сигналов, опосредованная различными подтипами рецепторов P2X и P2Y, играет важную роль на разных стадиях эпилептогенеза, особенно в отношении тока кальция, высвобождения глутамата и ГАМК, гипервозбудимости, воспаления и гибели клеток [63]. На модели киндлинг-эпилепсии, индуцированной коразолом у крыс, продемонстрировано противосудорожное действие антагонистов P2X3- [64] и P2Y1-рецепторов [65, 66].

Получен ряд производных бензимидазола с антагонистической активностью в отношении P2X3-рецептора, выявлено наиболее перспективное вещество 11a (6-хлоро-5-((1-(3,4-дифторбензоил)пиперидин-4-ил)амино)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-4,7-дион) ( $IC_{50} = 375$  нМ), которое также продемонстрировало анальгезирующий эффект в модели нейропатической боли [67]. Чуть позже разработаны и синтезированы антагонисты P2X3, производные 5-метил-1H-бензо[d]имидазола под шифрами 11b (метил4-((2-(4-хлорбензил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат) и 11c

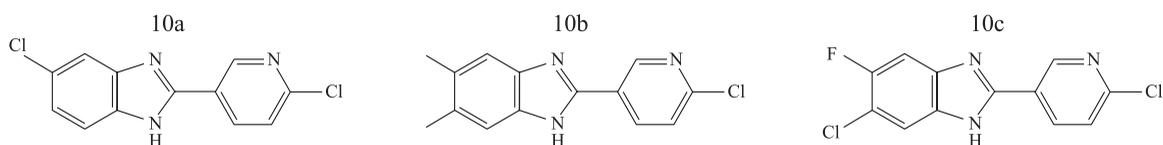
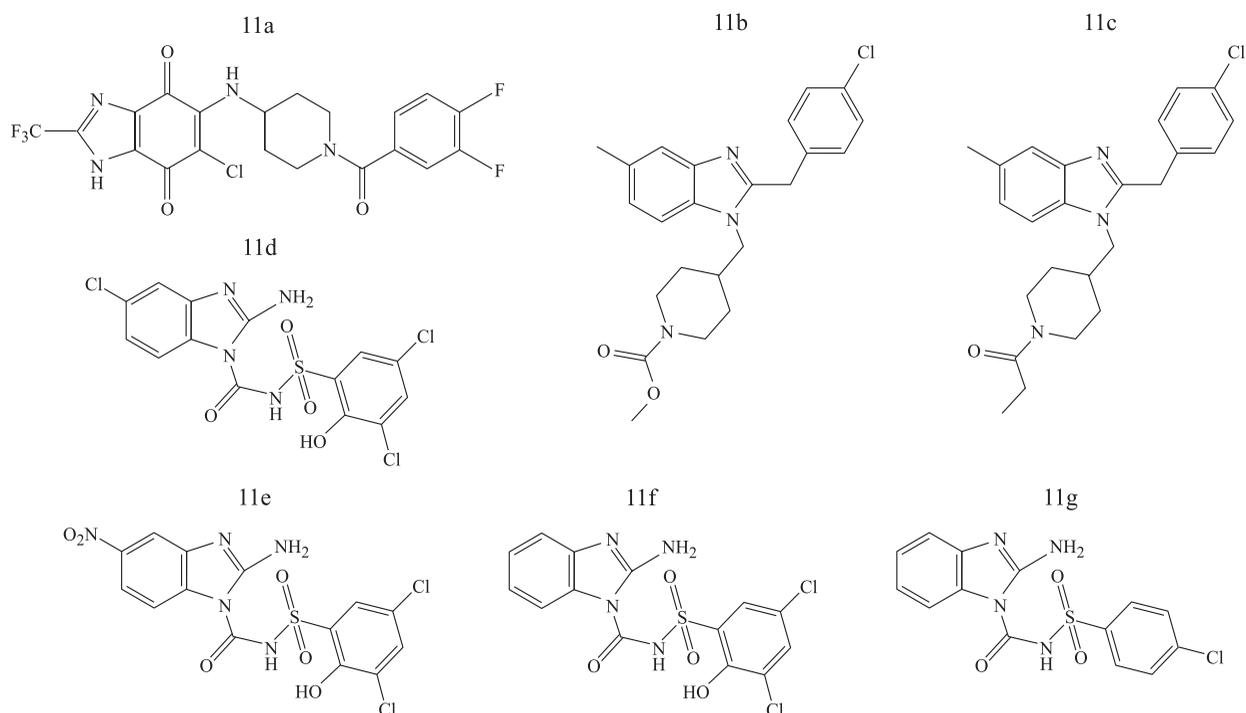


Рис. 6. Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с каналами KV7

Fig. 6. Structures of benzimidazole derivatives interacting with neuronal voltage-gated potassium channels, KV7



**Рис. 7.** Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с пуриновыми рецепторами  
**Fig. 7.** Structures of benzimidazole derivatives interacting with purine receptors

(1-(4-((2-(4-хлорбензил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) (рис. 7), которые также показали высокую связывающую способность ( $IK_{50} = 145$  нМ и  $IK_{50} = 206$  нМ соответственно) и селективность (индекс селективности 60 и 41 соответственно) [68].

На основе бензимидазола и сульфонилмочевины получены антагонисты P2Y1-рецепторов. Соединение 11d (2-амино-5-хлор-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксамид) показало наибольшую эффективность со значением  $IK_{50}$  0,19 мкМ в отношении рецептора P2Y1, что сравнимо с эффективностью неселективного ингибитора сурамина. Вещества 11e (2-амино-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил)сульфонил)-5-нитро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксамид), 11f (2-амино-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксамид) и 11g (2-амино-N-((4-хлорфенил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксамид) (см. рис. 7) также ингибировали рецептор P2Y1 ( $IK_{50} = 0,37$  мкМ,  $IK_{50} = 0,46$  мкМ,  $IK_{50} = 0,94$  мкМ соответственно) [69]. Важно отметить, что все вышеописанные соединения (11a–11g) продемонстрировали низкую цитотоксичность *in vitro* при сохранении значительной ингибирующей активности в отношении целевых рецепторов.

Таким образом, разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензими-

дазола, влияющих на пуринергические рецепторы P2 (в частности, подтипы P2X и P2Y), является перспективным направлением, учитывая их значительную роль в регуляции кальциевого тока, высвобождении нейромедиаторов и модуляции воспалительных процессов, ассоциированных с эпилептогенезом.

### Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs)

PPARs представляют собой транскрипционные факторы и подразделяются на три типа: альфа ( $\alpha$ ), гамма ( $\gamma$ ) и дельта/бета ( $\delta/\beta$ ). PPARs играют значительную роль в метаболизме глюкозы и липидов, пролиферации и дифференцировке клеток, их агонисты оказывают антиконвульсивное действие при острых судорогах [70]. Соединения 12a ((E)-2-(3-(3-(2-(4-метилбензоил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)фенокси)уксусная кислота) и 12b ((E)-2-метил-2-(3-(3-(2-(4-метилбензоил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)фенокси)пропановая кислота) (рис. 8) являются частичными агонистами PPAR $\gamma$ , проявляя 15–51 % от агонистической активности пиоглитазона, принятой за 100 %. При проведении диметилзамещения в альфа-положении карбоксильной группы активность в отношении PPAR $\gamma$  возрастает [71]. Можно заключить, что отдельные агонисты PPAR $\gamma$  проявляют способность снижать судорожную активность, что делает их

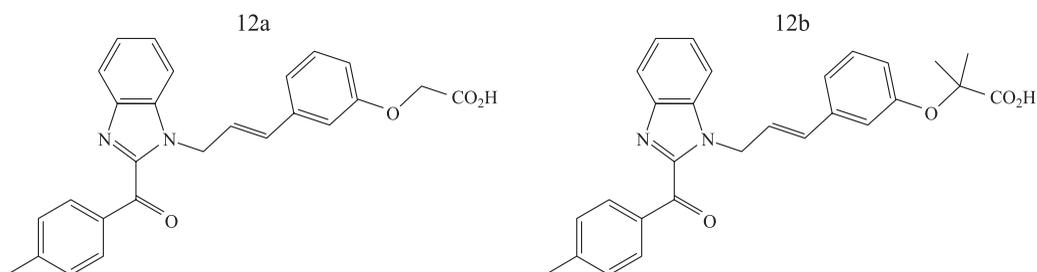


Рис. 8. Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с рецептором, активируемым пероксисомным пролифератором гамма (PPAR $\gamma$ )

Fig. 8. Structures of benzimidazole derivatives targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )

потенциальными кандидатами для дальнейших исследований. Однако агонистическая активность производных бензимидазола не изучена в достаточной мере на моделях судорог *in vivo*.

## Ангиотензин II

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) классически рассматривается как гуморальная, ответственная за регуляцию артериального давления и водно-электролитного баланса, при этом ангиотензин II является одним из основных эффекторов данной системы. Дальнейшие исследования подтвердили наличие компонентов РАС в различных отделах головного мозга, в том числе в гиппокампе, что было продемонстрировано с помощью иммуногистохимических методов [72–74]. Кроме того, электрофизиологические исследования, включающие внутри- и внеклеточные записи, показали, что ангиотензины II и III способны модулировать активность пирамидных клеток области CA1 гиппокампа [75]. Установлено противосудорожное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II на крысах с аудиогенными судорогами, более того, они усиливали эффекты известных противосудорожных средств в моделях МЭШ [76].

T. Roy et al. синтезировали и изучили 2-алкиламещенные бензимидазолы в качестве нового класса селективных антагонистов рецептора ангиотензина II. Производные бензимидазола, замещенные во втором положении разветвленной липофильной группой (изопропильное или третбутильное кольцо), демонстрировали как высокое сродство, так и селективность по отношению к данным рецепторам [77]. Н. Iqbal et al. исследовали 2-(4'-фторфенил)-1H-бензимидазол под шифром 13 (рис. 9), который блокирует рецепторы ангиотензина II, что подтверждается значительным снижением сократительного ответа сосудов на ангиотензин II и дополнительно усиливает калиевые токи, о чем свидетельствует снижение релаксационного ответа в присутствии блокаторов Ca<sup>2+</sup>-активируемых калиевых каналов большой

проводимости (BKCa) тетраэтиламмония и ибериотоксина [78], что может служить дополнительным фактором реализации противосудорожного эффекта. Необходимо отметить, что вещества не оценивались на моделях судорог у животных.

Разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензимидазола, влияющих на РАС, представляется перспективным направлением исследований. Основными преимуществами данного подхода являются потенциальная эффективность при резистентных формах эпилепсии и возможность воздействия на несколько мишеней одновременно (антагонизм к рецепторам ангиотензина II и модуляция калиевых каналов). Однако существуют и некоторые ограничения: необходимость тщательного изучения долгосрочных эффектов на сердечно-сосудистую систему и возможные взаимодействия с другими препаратами, влияющими на РАС.

## Прочие производные бензимидазола, проявляющие противосудорожную активность, с неустановленным механизмом действия

В.М. Sahoo et al. синтезировали новые производные бензимидазола и изучили их противосудорожную активность в тесте МЭШ. Исследуемые вещества 14a (N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)циннамамид), 14b ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(2-хлорфенил)акриламид), 14c ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(4-хлорфенил)акриламид), 14d ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-

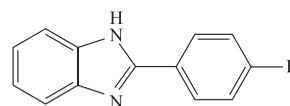


Рис. 9. Структура производного бензимидазола, проявляющего антагонизм к рецепторам ангиотензина II

Fig. 9. Structure of a benzimidazole derivative blocking angiotensin II receptors

2-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)акриламид) и 14e ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(4-гидроксифенил)акриламид) (рис. 10) проявили более высокую активность по сравнению с контрольным препаратом (фенитоином). Нейротоксичность соединений была изучена в тесте с вращающимся стержнем через 0,5 и 4 часа после введения веществ в дозе 300 мг/кг. Нарушение

координации возникало через 30 мин после инъекции соединения 14b, но не наблюдалось через 4 ч. Назначение соединений 14с–14е приводило к нарушению координации через 4 ч. Авторы полагают, что среди протестированных соединений вещество 14а с замещенной электроноакцепторной группой в фенильном кольце имеет наибольший потенциал для дальнейшего изучения [79].

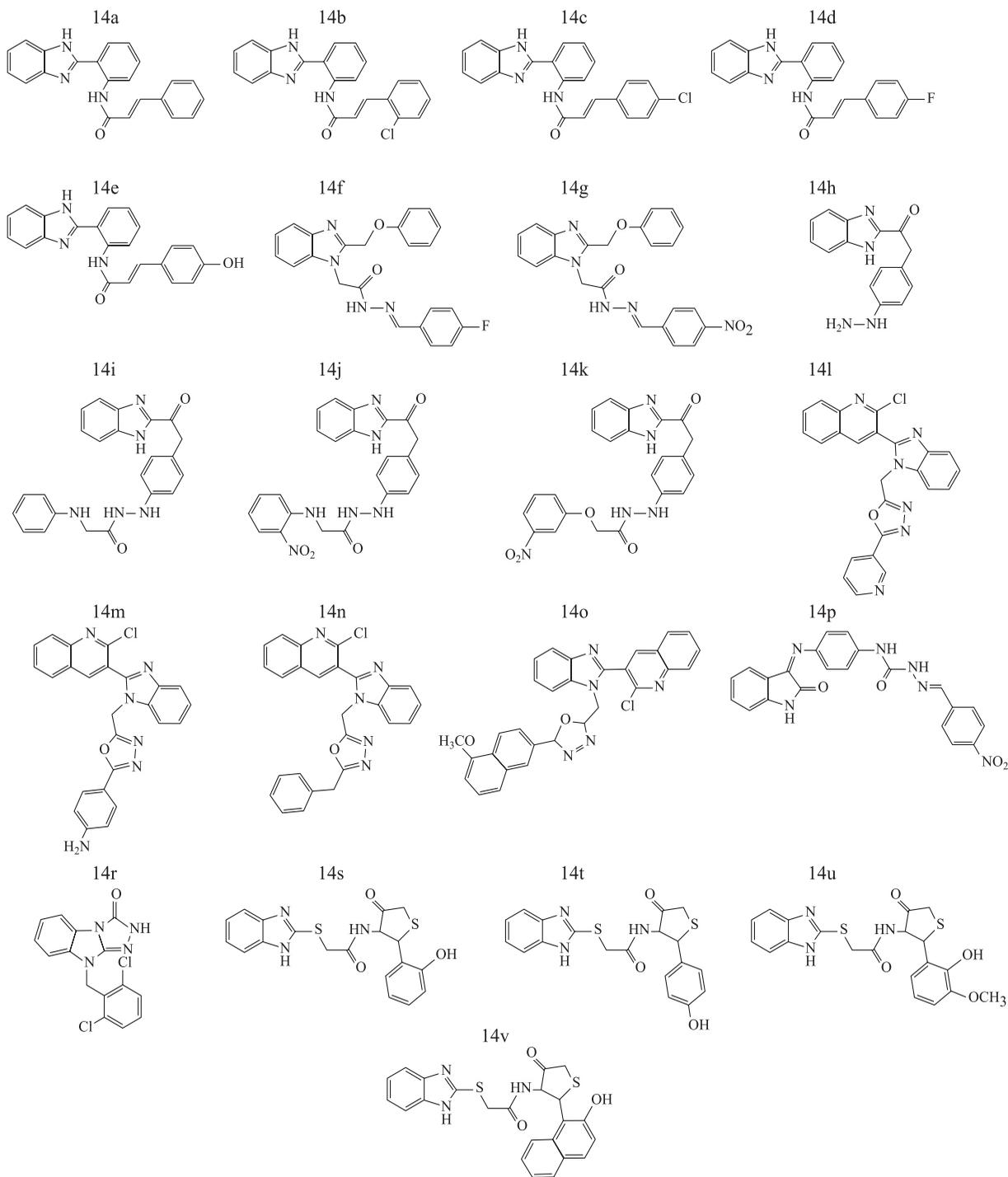


Рис. 10. Структура производных бензимидазола, противосудорожный механизм действия которых не установлен  
 Fig. 10. Structures of benzimidazole derivatives, the mechanism of anticonvulsant action of which has not been established

Производные бензимидазола под шифрами 14f (N'-[(Z)-(4-фторфенил)метилен]-2-[2-(феноксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]ацетогидразид) и 14g (N'-[(Z)-(4-нитрофенил)метилен]-2-[2-(феноксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]ацетогидразид) (см. рис. 10) обладают выраженной противосудорожной активностью; значительно более высокие значения полутоксической дозы, полученные для этих соединений, указывают на то, что они проявляют меньшую нейротоксичность по сравнению со стандартными лекарственными препаратами. [80]. Отмечается, что соединения, в структуру которых входят электроноакцепторные группы, такие как NO<sub>2</sub> (у соединения 14g) и фтор (у соединения 14f), обладали более высокой биологической активностью [81].

R.J. Bhor et al. синтезировали 10 новых производных бензимидазола и оценили противосудорожную активность на модели коразол-индуцированных судорог на крысах линии Wistar [82]. Соединения 14h (1-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-(4-гидразинилфенил)этанон), 14i (N'-{4-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-фенилацетамид), 14j (N'-{4[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-(2-нитрофенил)ацетамид), 14k (N'-{4-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-(3-нитрофенил)ацетамид) (см. рис. 10) оказались наиболее эффективными по сравнению с фенитоином.

Соединения 14l (2-хлор-3-(1-((5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)хинолин), 14m (4-(5-(2-(2-хлорохинолин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензенамин), 14n (3-(5-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-хлорохинолин), 14o (2-хлор-3-(1-((5-(нафталин-2-ил)оксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)хинолин) (см. рис. 10) имеют высокий потенциал применения, поскольку блокируют тонические судороги в тесте МЭШ, а также увеличивают время до начала клонуса и тонических судорог в тесте коразол-индуцированных судорог [83]. В отличие от стандартных препаратов, данные соединения не приводили к гибели животных в дозах 20, 50 и 100 мг/кг, тем не менее у мышей проявлялись некоторые признаки токсичности, такие как грызение, облизывание и слюнотечение после короткого периода седации.

Вещество под шифром 14p (2-((E)-4-нитробензилиден)-N-(4-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)гидразин-1-карбоксамид) (см. рис. 10) проявило высокую активность в модели МЭШ, при этом отличалось минимальной нейротоксичностью [84]. Выраженная про-

тивосудорожная активность отмечена в ряду синтезированных производных 5-метокси-2-меркаптобензимидазола, что было продемонстрировано на модели судорог, вызванных гидрохлоридом иохимбина [85]. Синтезирован ряд новых триазолонов, содержащих бензимидазол, исследована их противосудорожная активность и нейротоксичность *in vivo* с помощью МЭШ, теста с вращающимся стержнем и модели коразол-индуцированных судорог; наиболее активным было вещество 14r (9-(2,6-дихлорбензил)-2,9-дигидро-3H-1,2,4-триазоло[4,3-a]бензимидазол-3-он) (см. рис. 10) [86].

R.V. Shingalapur et al. синтезировали производные 4-тиазолидинонов и 1,3,4-оксадиазолов, содержащие бензимидазольный фрагмент. Противосудорожная активность данных соединений оценивалась на модели МЭШ. Соединения 14s (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(2-гидроксифенил)-тиазолидин-4-он), 14t (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(4-гидроксифенил)-тиазолидин-4-он), 14u (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(2-гидрокси-3-метокси-фенил)-тиазолидин-4-он), 14v (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(3-гидроксинафталин-2-ил)-тиазолидин-4-он) (см. рис. 10) продемонстрировали выраженные противосудорожные свойства [87]. Исследования SAR (анализ зависимости «структура-активность») показали, что соединения, содержащие гидроксильную группу, проявляют наиболее выраженную противосудорожную активность [87].

На основании представленных данных можно полагать, что будущие исследования должны сосредоточиться на молекулярных механизмах действия наиболее перспективных соединений, чтобы уточнить их взаимодействие с ионными каналами и рецепторами, а также определить ключевые структурные элементы, вовлеченные в противосудорожную активность.

## Заключение

Исследования, проведенные различными группами ученых, демонстрируют значительный прогресс в поиске и разработке новых противосудорожных агентов на основе бензимидазола и его производных. Эти соединения обладают широким спектром действия, включая активность в отношении ГАМК<sub>A</sub>-, NMDA-, пуриновых рецепторов, PPAR<sub>γ</sub>, KOP, кальциевых каналов T-типа, TRPM7- и KV7-каналов, а также P2X<sub>3</sub> рецепторов (таблица). Молекула бензимидазола легко поддается модификации, что позволяет создавать соединения с заданными фармакологическими свойствами, поэтому многие современные исследования направлены на усовершенствование

Производные бензимидазола с противосудорожной активностью  
Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity

Соединение	Класс соединения	Механизм действия	Противосудорожная активность	Источник
1a–1d	2-замещенные-5-нитробензимидазолы	Частичное взаимодействие с ГАМК <sub>A</sub> /BZd-рецепторным комплексом	Эффективны в тестах коразоловых судорог и МЭШ	[16]
2a	Бензимидазолсодержащие производные пиридазинонов	Взаимодействие с ГАМК <sub>A</sub> -рецептором и Na <sup>+</sup> -каналами	Значительная активность в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[17]
3a, 3b	Производные 5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазола	Агонисты ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов	Продемонстрировали противосудорожные свойства в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[18]
4a–4c	Хинолинсодержащие бензимидазолы	Взаимодействие с сайтами связывания ГАМК <sub>A</sub>	Активны в модели коразол-индуцированных судорог	[19]
5	2-амино-(фосфоноалкил)-1H-бензимидазол-2-алкановые кислоты	Антагонист NMDA-рецепторов	Эффективен в моделях NMDA-индуцированных судорог; демонстрирует нейропротективные свойства на модели фокальной церебральной ишемии	[24]
6a, 6b	2-[(1-(2-замещенный бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил]-N-замещенный фенилгидразинкарботиоамиды	Ингибиторы VCATс	Снижение судорог в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[27]
7a–7c	Конденсированные производные имидазо[1,2-a]бензимидазола	Агонисты KOP	Значительная активность при моделировании судорог, индуцированных коразолом, бикукулином и покروتоксином	[38–46]
8	(1S,2S)-2-(2-(N-[(3-бензоимидазол-2-ил)пропил]-N-метиламино)этил)-6-фтор 1,2,3,4-тетрагидро-1-изопропил-2-нафтил циклопропанкарбоксилат	Антагонист кальциевых каналов T-типа	Требуется подтверждение в моделях <i>in vivo</i>	[53]
9	N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	Блокатор TRPM7-каналов	Предотвращает возникновение рецидивов эпилептического статуса и ранних судорог после индуцированного эпилептического статуса	[60]
10a–10c	Производные 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1H-бензимидазола	Активаторы калиевых каналов KV7.2 и KV7.3	Требуется подтверждение в моделях <i>in vivo</i>	[61]
11a–11c	Производные бензимидазол-4,7-дион	Антагонист P2X3-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях <i>in vivo</i>	[67]
11b, 11c	Производные 5-метил-1H-бензо[d]имидазола	Антагонисты P2X3-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях <i>in vivo</i>	[68]
11d–11g	Производные бензимидазола сульфонилмочевины	Антагонисты P2Y1-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях <i>in vivo</i>	[69]

структуры, например введение липофильных и электронно-акцепторных групп, гибридизацию с другими активными фрагментами. Это способствует улучшению связывания с мишенями, повышению проницаемости через гематоэнцефалический барьер и увеличению продолжительности действия. Бензимидазольный скаффолд оптимален для разработки препаратов с комбинированным механизмом действия, что может быть особенно востребовано при резистентных формах эпилепсии. Многие производные бензимидазола в качестве дополнительного эффекта оказывали защитное действие на нейроны, снижая риск эксцитотоксичности и гибели клеток при судорожных приступах.

Дальнейшие перспективы и направления исследований включают оптимизацию структуры производных бензимидазола для повышения селективности, улучшения фармакокинетических свойств и минимизации побочных эффектов. Необходимо более детально изучить молекулярные механизмы действия наиболее перспективных соединений. Многие вещества демонстрируют высокую активность *in vitro*, но не изучены в достаточной мере на моделях судорог *in vivo*, поэтому требуются дополнительные исследования, направленные на подтверждение эффективности и безопасности в условиях целого организма.

Таким образом, можно заключить, что производные бензимидазола обладают значительным потенциалом для разработки новых противосудорожных препаратов. Однако для достижения клинического успеха необходимо более глубокое изучение антиконвульсивных эффектов и безопасности веществ.

## Список литературы / References

1. Азизова Р.Б., Абдуллаева Н.Н., Усмоналиев И.И. Изменение высших когнитивных функций у больных с эпилепсией. *Вопр. науки и образ.* 2019;28(77):87–96.  
Azizova R.B., Abdullaeva N.N., Usmonaliev I.I. Changes in higher cognitive functions in patients with epilepsy. *Voprosy nauki i obrazovaniya = Science and Education Issues.* 2019;28(77):87–96. [In Russian].
2. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>.
3. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1)  
Clinical guidelines. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1). [In Russian].
4. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., Шнайдер Н.А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сиб. мед. обозрение.* 2017;(1):17–25. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25  
Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V., Sosina K.A., Drovkov A.P., Shneider N.A. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2017;(1):17–25. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25
5. Петрухин А.С., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А., Ахмедов Т.М. Principals of rational therapy for epilepsy. *Лечеб. дело.* 2010;(2):10–17.  
Petrukhin A.S., Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kholin A.A., Akhmedov T.M. Principals of rational therapy for epilepsy. *Lechebnoye delo = Medical Care.* 2010;(2):10–17. [In Russian].
6. Hamer H.M., Holtkamp M., Kaiser T., Fey S., Rozinat K., Mayer T., Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. *Seizure.* 2020;78:53–56. doi: 10.1016/j.seizure.2020.03.004
7. Jardosh H.H., Sangani C.B., Patel M.P., Patel R.G. One step synthesis of pyrido [1, 2-a] benzimidazole derivatives of aryloxypyrazole and their antimicrobial evaluation. *Chin. Chem. Lett.* 2013;24(2):123–126. doi: 10.1016/j.ccl.2013.01.021
8. Спасов А.А., Смирнова Л.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Лифанова Ю.В., Ращенко А.В., Жуковская О.Н., Морковник А.С., Анисимова В.А. Фармакокинетические свойства нового каптапиоидного анальгетика – соединения RU-1205 при однократном пероральном введении. *Фармация и фармакол.* 2021;9(2):149–160.  
Spasov A.A., Smirnova L.A., Grechko O.Yu., Eliseeva N.V., Lifanova Yu.V., Rashchenko A.V., Zhukovskaya O.N., Morkovnik A.S., Anisimova V.A. Pharmacokinetic properties of a new kappa-opioid analgesic RU-1205 compound at a single peroral administration. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2021;9(2):149–160. [In Russian].
9. Horton J. Albendazole for the treatment of echinococcosis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003;17(2):205–212. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00171.x
10. Maltsev D.V., Spasov A.A., Miroshnikov M.V., Skripka M.O., Divaeva L.N. Influence of Diazepino [1, 2-a] benzimidazole derivative (DAB-19) on behavioral aspects of animals. *Research Results in Pharmacology.* 2020;6(3):9–14. doi: 10.3897/rpharmacology.6.55142
11. Mathew B., Suresh J., Anbazhagan S., Devaraji V. Hypnotic profile of imines from benzimidazole chalcones: mechanism of synthesis, DFT studies and *in silico* screening. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med.*

- Chem.* 2013;13(3):207–216. doi: 10.2174/1871524914666140406135930
12. Monga J., Ghosh N.S., Rani I., Singh R., Deswal G., Dhingra A.K., Grewal A.S. Unlocking the pharmacological potential of benzimidazole derivatives: a pathway to drug development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2024;24(5):437–485. doi: 10.2174/0115680266283641240109080047
13. Bhrigu B., Siddiqui N., Pathak D., Alam M.S., Ali R., Azad B. Anticonvulsant evaluation of some newer benzimidazole derivatives: design and synthesis. *Acta Pol. Pharm.* 2012;69(1):53–62.
14. Bouayyadi A., Aliani A.E., Kasmi Y., Mousaif A., Abbadi N.E., Mesfioui A., Essassi E.M., Mzibri M.E. Molecular docking analysis of  $\alpha$ -containing GABAA receptors with benzimidazoles derivatives. *Bioinformation.* 2020;16(8):611. doi: 10.6026/97320630016611
15. Korpi E.R., Gründer G., Lüddens H. Drug interactions at GABAA receptors. *Prog. Neurobiol.* 2002;67(2):113–159.
16. Jain P., Sharma P.K., Rajak H., Pawar R.S., Patil U.K., Singour P.K. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzimidazole derivatives for their potential anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Res.* 2010;33(7):971–980. doi: 10.1007/s12272-010-0701-8
17. Partap S., Yar M.S., Hassan M.Z., Akhtar M.J., Siddiqui A.A. Design, synthesis, and pharmacological screening of pyridazinone hybrids as anticonvulsant agents *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2017;350(10):1700135.
18. Raghu M.S., Swarup H.A., Prathibha B.S., Yogesh Kumar K., Pradeep Kumar C.B., Alharti F.A., Prashanth M.K., Jeon B.H. Design, synthesis and molecular docking studies of 5, 6-difluoro-1H-benzo [d]imidazole derivatives as effective binders to GABAA receptor with potent anticonvulsant activity. *Journal of Molecular Structure.* 2023;1285:135502. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135502
19. Sonakshi Tyagi S., Mazumder A., Kumar R., Datt V., Shabana K., Sharma A.S., Ahsan M.J., Yar M.S. Synthesis, characterization, *in silico* and *in vivo* evaluation of amino acid derived schiff bases of quinoline-benzimidazole hybrids as anti-epileptic agents. *Ind. J. Pharm. Edu. Res.* 2024;58(1s):80–92. doi:10.5530/ijper.58.1s.8
20. Salpietro V., Dixon C.L., Guo H., Bello O.D., Vandrovцова J., Efthymiou S., Maroofian R., Heimer G., Burglen L., Valence S., ... Houlden H. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3094. doi: 10.1038/s41467-019-10910-w
21. Quan J., Yang H., Qin F., He Y., Liu J., Zhao Y., Ma C., Cheng M. Discovery of novel tryptamine derivatives as GluN2B subunit-containing NMDA receptor antagonists via pharmacophore-merging strategy with orally available therapeutic effect of cerebral ischemia. *Eur. J. Med. Chem.* 2023;253:115318. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115318
22. Gulcan H.O., Mavideniz A., Sahin M.F., Orhan I E. Benzimidazole-derived compounds designed for different targets of Alzheimer’s disease. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(18):3260–3278. doi: 10.2174/0929867326666190124123208
23. Chen S., Xu D., Fan L., Fang Z., Wang X., Li M. Roles of N-Methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;14:797253. doi: 10.3389/fnmol.2021.797253
24. Baudy R.B., Yardley J.P., Zaleska M.M., Bramlett D.R., Tasse R.P., Kowal D.M., Katz A.H., Moyer J.A., Abou-Gharbia M. Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of highly potent benzimidazole-spaced phosphono- $\alpha$ -amino acid competitive NMDA antagonists of the AP-6 type. *J. Med. Chem.* 2001;44(10):1516–1529. doi: 10.1021/jm000385w
25. Sweatt A.J., Garcia-Espinosa M.A., Wallin R., Hutson S.M. Branched-chain amino acids and neurotransmitter metabolism: Expression of cytosolic branched-chain aminotransferase (BCATc) in the cerebellum and hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 2004;477(4):360–370. doi: 10.1002/cne.20200
26. Hu L.Y., Boxer P.A., Kesten S.R., Lei H.J., Wustrow D.J., Moreland D.W., Zhang L., Ahn K., Ryder T.R., Liu X., ... Ohren J. The design and synthesis of human branched-chain amino acid aminotransferase inhibitors for treatment of neurodegenerative diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(9):2337–2340. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.07.058
27. Siddiqui N., Alam M.S., Ali R., Yar M.S., Alam O. Synthesis of new benzimidazole and phenylhydrazinecarbothiomide hybrids and their anticonvulsant activity. *Med. Chem. Res.* 2016;25(7):1390–1402. doi: 10.1007/s00044-016-1570-6
28. Goto M., Miyahara I., Hirotsu K., Conway M., Yennawar N., Islam M.M., Hutson S.M. Structural determinants for branched-chain aminotransferase isozyme-specific inhibition by the anticonvulsant drug gabapentin. *J. Biol. Chem.* 2005;280(44):37246–37256. doi: 10.1074/jbc.M506486200
29. Agostinho A.S., Mietzsch M., Zangrandi L., Kmiec I., Mutti A., Kraus L., Fidzinski P., Schneider U.C., Holtkamp M., Heilbronn R., Schwarzer C. Dynorphin-based “release on demand” gene therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *EMBO Mol. Med.* 2019;11(10):e9963. doi: 10.15252/emmm.201809963
30. Tortella F.C., Long J.B. Characterization of opioid peptide-like anticonvulsant activity in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res.* 1988;456(1):139–146. doi: 10.1016/0006-8993(88)90355-1
31. Dai H., Wang P., Mao H., Mao X., Tan S., Chen Z. Dynorphin activation of kappa opioid receptor protects against epilepsy and seizure-induced brain injury via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathway. *Cell. Cycle.* 2019;18(2):226–237. doi: 10.1080/15384101.2018.1562286

32. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y., Pei J., Zhang W. Kappa-opioid agonist U50,488H-mediated protection against heart failure following myocardial ischemia/reperfusion: dual roles of heme oxygenase-1. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(6):2158–2172. doi: 10.1159/000447911
33. Singh N., Vijayanti S., Saha L., Bhatia A., Banerjee D., Chakrabarti A. Neuroprotective effect of Nrf2 activator dimethyl fumarate, on the hippocampal neurons in chemical kindling model in rat. *Epilepsy Res.* 2018;143:98–104. doi: 10.1016/j.eplesyres.2018.02.011
34. Shi Y., Mia W., Teng J., Zhang L. Ginsenoside Rb1 protects the brain from damage induced by epileptic seizure via Nrf2/ARE signaling. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;45(1):212–225. doi: 10.1159/000486768
35. Guo X.Q., Cao Y.L., Hao F., Yan Z.R., Wang M.L., Liu X.W. Tangeretin alters neuronal apoptosis and ameliorates the severity of seizures in experimental epilepsy-induced rats by modulating apoptotic protein expressions, regulating matrix metalloproteinases, and activating the PI3K/Akt cell survival pathway. *Adv. Med. Sci.* 2017;62(2):246–253. doi: 10.1016/j.advms.2016.11.011
36. Wei H., Duan G., He J., Meng Q., Liu Y., Chen W., Meng Y. Geniposide attenuates epilepsy symptoms in a mouse model through the PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(1):1136–1142. doi: 10.3892/etm.2017.5512
37. Wu Q., Yi X. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy. *J. Mol. Neurosci.* 2018;65(2):234–245. doi: 10.1007/s12031-018-1093-3
38. Vasil'ev P.M., Kalitin K.Y., Spasov A.A., Grechko O.Y., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Anisimova V.A. Prediction and study of anticonvulsant properties of benzimidazole derivatives. *Pharmac. Chem. J.* 2017;50:775–780. doi: 10.1007/s11094-017-1530-6
39. Васильев П.М., Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Пороиков В.В., Филимонов Д.А., Анисимова В.А. Направленный поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду производных бензимидазола. *Хим.-фармац. ж.* 2016;50(12):3–8. doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-12-3-8
- Vasil'ev P.M., Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Grechko O.Yu., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Anisimova V.A. Prediction and study of anticonvulsant properties of benzimidazole derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(12):3–8. [In Russian]. doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-12-3-8
40. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепам. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2016;79(12):3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
- Grechko O.Yu., Spasov A.A., Kalitin K.Yu., Zhukovskaya O.N., Anisimova V.A. Comparative study of the influence of benzimidazole derivative RU-1205, diazepam, and sodium valproate on the seizure threshold, anticonvulsant tolerance, and rebound effects. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016;79(12):3–6. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
41. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Калитин К.Ю., Анисимова В.А. Рецептор-зависимые механизмы противосудорожного действия производного бензимидазола РУ-1205 в сравнении с диазепамом и U-50,488H. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2018;81(2):3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-2-3-6
- Spasov A.A., Grechko O.Yu., Kalitin K.Yu., Anisimova V.A. Receptor-dependent mechanisms of anticonvulsant activity of benzimidazole derivative RU-1205 compared to diazepam and U-50,488 H. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(2):3–6. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-2-3-6
42. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Анисимова В.А. Противосудорожная активность соединения РУ-1205 на киндлинг-модели интермиттирующих ингаляций паров алкоголя. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2015;78(4):3–5. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-3-5
- Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Spasov A.A., Anisimova V.A. Anticonvulsant effect of novel benzimidazole derivative (RU-1205) in chronic intermittent ethanol vapor exposure model in mice. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(4):3–5. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-3-5
43. Спасов А.А., Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Анисимова В.А. Противоэпилептическая активность нового производного бензимидазола РУ-1205. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015;160(9):320–323.
- Spasov A.A., Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Anisimova V.A. Antiepileptic activity of a new derivative of benzimidazole RU-1205. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;160(3):336–339. doi: 10.1007/s10517-016-3164-1
44. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Сухов А.Г., Анисимова В.А., Матухно А.Е. ГАМКергический механизм противосудорожного эффекта соединения РУ-1205. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;164(11):582–588.
- Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Spasov A.A., Sukhov A.G., Anisimova V.A., Matukhno A.E. GABAergic mechanism of anticonvulsive effect of chemical agent RU-1205. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164(151):629–635. doi: 10.1007/s10517-018-4047-4
45. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Сухов А.Г., Вислобоков А.И., Анисимо-

- ва В.А., Матухно А.Е. Противосудорожная и мембранотропная активность соединения РУ-1205. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017;80(9):28–34. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34
- Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Grechko O.Yu., Sukhov A.G., Vislobokov A.I., Anisimova V.A., Matukhno A.E. Anticonvulsant and membranotropic activity of RU-1205 compound. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(9):28–34. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34
46. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Штарева Д.М., Ращенко А.И., Калитин К.Ю., Литвинов Р.А. Изучение взаимодействия соединения РУ-1205 с анализаторами нейромедиаторных систем. *Вестн. ВолгГМУ*. 2014;(2):120–122.
- Spasov A.A., Grechko O.Yu., Shtareva D.M., Rashchenko A.I., Kalitin K.Yu., Litvinov R.A. Study of the interaction of RU-1205 with neurotransmitter analyzers. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University*. 2014;(2):120–122. [In Russian].
47. Семенова Ю.В., Елисеева Н.В., Мазанова Л.С., Гречко О.Ю., Анисимова В.А., Спасов А.А. Острая токсичность каппа-опиоидного агониста-соединения РУ-1205 при пероральном введении. *Волгогр. науч.-мед. ж.* 2019;(2):44–47.
- Semenova Yu.V., Eliseeva N.V., Mazanova L.S., Grechko O.Yu., Anisimova V.A., Spasov A.A. Acute toxicity of new kappa-opioid antagonist-compound RU-1205 administrated intragastrically. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2019;(2):44–47. [In Russian].
48. Nelson M.T., Todorovic S.M., Perez-Reyes E. The role of T-type calcium channels in epilepsy and pain. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12(18):2189–2197. doi: 10.2174/138161206777585184
49. Iftinca R., McKay B.E., Snutch T.P., McRory J.E., Turner R.W., Zamponi G.W. Temperature dependence of T-type calcium channel gating. *Neuroscience*. 2006;142(4):1031–1042. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.07.010
50. Yaari Y., Yue C., Su H. Recruitment of apical dendritic T-type  $Ca^{2+}$  channels by backpropagating spikes underlies de novo intrinsic bursting in hippocampal epileptogenesis. *J. Physiol.* 2007;580(Pt. 2):435–450. doi: 10.1113/jphysiol.2007.127670
51. David L.S., Garcia E., Cain S.M., Thau E., Tyson J.R., Snutch T.P. Splice-variant changes of the CaV3.2 T-type calcium channel mediate voltage-dependent facilitation and associate with cardiac hypertrophy and development. *Channels (Austin)*. 2010;4(5):375–389. doi: 10.4161/chan.4.5.12874
52. Casillas-Espinosa P.M., Shultz S.R., Braine E.L., Jones N.C., Snutch T.P., Powell K.L., O'Brien T.J. Disease-modifying effects of a novel T-type calcium channel antagonist, Z944, in a model of temporal lobe epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 2019;182:101677. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101677
53. Lu Y., Li M., Lee G.Y., Zhao N., Chen Z., Edwards A., Zhang K. Seeking the exclusive binding region of phenylalkylamine derivatives on human T-type calcium channels via homology modeling and molecular dynamics simulation approach. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(3):e00783. doi: 10.1002/prp2.783
54. Quesada A., Bui P.H., Homanics G.E., Hankinson O., Handforth A. Comparison of mibefradil and derivative NNC 55-0396 effects on behavior, cytochrome P450 activity, and tremor in mouse models of essential tremor. *Eur. J. Pharmacol.* 2011;659(1):30–36. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.004
55. Weiss N., Zamponi G.W. T-type calcium channels: from molecule to therapeutic opportunities. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2019;108:34–39. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.008
56. Funel J.-A., Brodbeck S., Guggisberg Y., Litjens R., Seidel T., Struijk M., Abele S. Diastereospecific enolate addition and atom-efficient benzimidazole synthesis for the production of L/T calcium channel blocker ACT-280778. *Organic Process Research & Development*. 2014;18(12):1674–1685. doi: 10.1021/op400269b
57. Chubanov V., Mederos y Schnitzler M., Wäring J., Plank A., Gudermann T. Emerging roles of TRPM6/TRPM7 channel kinase signal transduction complexes. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2005;371(4):334–341. doi: 10.1007/s00210-005-1056-4
58. Aarts M.M., Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Pflugers Arch.* 2005;451(1):243–249. doi: 10.1007/s00424-005-1439-x
59. Jeong J.H., Lee S.H., Kho A.R., Hong D.K., Kang D.H., Kang B.S., Park M.K., Choi B.Y., Choi H.C., Lim M.-S., Suh S.W. The transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) inhibitors suppress seizure-induced neuron death by inhibiting zinc neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):7897. doi: 10.3390/ijms21217897
60. Chubanov V., Mederos y Schnitzler M., Meißner M., Schäfer S., Abstiens K., Hofmann T., Gudermann T. Natural and synthetic modulators of SK (Kca2) potassium channels inhibit magnesium-dependent activity of the kinase-coupled cation channel TRPM7. *Br. J. Pharmacol.* 2012;166(4):1357–1376. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01855.x
61. Zhang D., Thimmapaya R., Zhang X.F., Anderson D.J., Baranowski J.L., Scanio M., Perez-Medrano A., Peddi S., Wang Z., Patel J.R. ... Surowy C.S. KCNQ2/3 openers show differential selectivity and site of action across multiple KCNQ channels. *J. Neurosci. Methods*. 2011;200(1):54–62. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.06.014
62. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 1998;50(3):413–492.
63. da Silva Fernandes M.J., Naffah Mazzacoratti M.D.G., Cavalheiro E.A. Pathophysiological aspects

- of temporal lobe epilepsy and the role of P2X receptors. *The Open Neuroscience Journal*. 2010;4(1):35–43. doi: 10.2174/1874082001004010035
64. Xia J., Wang H., Zhang Q., Han Z. Modulation of P2X purinoceptor 3 (P2X3) in pentylenetetrazole-induced kindling epilepsy in rats. *Med. Sci. Monit*. 2018;24:6165. doi: 10.12659/MSM.910352
65. Alves M., Beamer E., Engel T. The metabotropic purinergic P2Y receptor family as novel drug target in epilepsy. *Front. Pharmacol*. 2018;9:193. doi: 10.3389/fphar.2018.00193
66. Alves M., Garcia L.D.D., Conte G., Jimenez-Mateos E.M., D'Orsi B., Sanz-Rodriguez A., Prehn J.H.M., Henshall D.S., Engel T. Context-specific switch from anti-to pro-epileptogenic function of P2Y1 receptor in experimental epilepsy. *J. Neurosci*. 2019;39(27):5377–5392. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0089-19.2019
67. Bae J., Kim Y.O., Han X., Yoon M.H., Kim W.M., Kim Y.C. Synthesis and structure–activity relationship studies of benzimidazole-4, 7-dione-Based P2X3 receptor antagonists as novel anti-nociceptive agents. *Molecules*. 2022;27(4):1337. doi: 10.3390/molecules27041337
68. Bae J., Kang K.M., Kim Y.C. Discovery of 5-methyl-1H-benzo [d] imidazole derivatives as novel P2X3 Receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2022;72:128820. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128820
69. Bano S., Hussain Z., Langer P., Weisman G.A., Iqba J. Synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation of benzimidazole derived sulfonyleurea analogues as a new class of antagonists of P2Y1 receptor. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1217315. doi: 10.3389/fphar.2023.1217315
70. Mohazab R.A., Javadi-Paydar M., Delfan B., Dehpour A.R. Possible involvement of PPAR-gamma receptor and nitric oxide pathway in the anticonvulsant effect of acute pioglitazone on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res*. 2012;101(1-2):28–35. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.02.015
71. Ushiroda K., Maruta K., Takazawa T., Nagano T., Taiji M., Kohno T., Sato Y., Horai S., Yanagi K., Nagata R. Synthesis and pharmacological evaluation of novel benzoylazole-based PPAR  $\alpha/\gamma$  activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011;21(7):1978–1982. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.02.032
72. Lenkei Z., Palkovits M., Corvol P., Llorens-Cortes C. Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: a functional neuroanatomical review. *Front. Neuroendocrinol*. 1997;18(4):383–439. doi: 10.1006/frne.1997.0155
73. Whiting P., Nava S., Mozley L., Eastham H., Poat J. Expression of angiotensin converting enzyme mRNA in rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 1991;11(1):93–96. doi: 10.1016/0169-328X(91)90026-T
74. Sirett N.E., Bray J.J., Hubbard J.I. Localization of immunoreactive angiotensin II in the hippocampus and striatum of rat brain. *Brain. Res*. 1981;217(2):405–411. doi: 10.1016/0006-8993(81)90019-6
75. Haas H.L., Felix D., Celio M.R., Inagami T. Angiotensin II in the hippocampus. A histochemical and electrophysiological study. *Experientia*. 1980;36(12):1394–1395. doi: 10.1007/BF01960117
76. Wright J.W., Harding J.W. Brain renin-angiotensin—a new look at an old system. *Prog. Neurobiol*. 2011;95(1):49–67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.07.001
77. Roy T., Petersen N.N., Gopalan G., Gising J., Hallberg M., Larhed M. 2-Alkyl substituted benzimidazoles as a new class of selective AT2 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem*. 2022;66:116804. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116804
78. Iqbal H., Verma A.K., Yadav P., Alam S., Shafiq M., Mishra D., Khan F., Hanif K., Negi A.S., Chanda D. Antihypertensive effect of a novel angiotensin II receptor blocker fluorophenyl benzimidazole: contribution of cGMP, voltage-dependent calcium channels, and BKCa channels to vasorelaxant mechanisms. *Front. Pharmacol*. 2021;12:611109. doi: 10.3389/fphar.2021.611109
79. Sahoo B.M., Banik B.K., Rao N.S., Raju B. Microwave assisted green synthesis of benzimidazole derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Curr. Microwave Chem*. 2019;6(1):23–29. doi: 10.2174/2213335606666190429124745
80. Shaharyar M., Mazumder A., Garg R., Pandey R.D. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. *Arabian J. Chem*. 2016;9(S1):342–347. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.04.013
81. Partap S., Yar M.S., Hassan M.Z., Akhtar M.J., Siddiqui A.A. Design, synthesis, and pharmacological screening of pyridazinone hybrids as anticonvulsant agents. *Archiv der Pharmazie*. 2017;350(10):1700135. doi: 10.1002/ardp.201700135
82. Bhor R.J., Sable K.S., Bhosale M.S., Dighe S.B. Synthesis and anti convulsant activity of “N’-{4-[2-(1h-Benzimidazol-2-Yl)-2-Oxoethyl] Phenyl}-2-Hydroxyacetohydrazide and its derivatives”. *Adv. Pharmacol. Pharm*. 2023;11(1):46–56. doi: 10.13189/app.2023.110105
83. Kumar R., Abdullah M.M. Synthesis, characterization and anticonvulsant potential of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole analogues. *Asian J. Chem*. 2019;31(6):1389–1397. doi: 10.14233/ajchem.2019.22061
84. Rajak H. Synthesis and evaluation of some novel semicarbazones based benzimidazole derivatives as anticonvulsant agent. *Int. J. Chem. Eng. Appl*. 2015;6(2):142. doi: 10.7763/IJCEA.2015.V6.469
85. Al-Karagully H.J., Mahmood A.A.R., Al-Shawi N.N., Fadhil A.A. Synthesis, characterization and anticonvulsant evaluation of new derivatives derived from 5-methoxy-2-mercapto benzimidazole. *Der Pharm. Lett*. 2016;8(18):96–101.

86. Li H., Kang D.Z., Wang S.B., Gong G.H., Quan Z.S. Synthesis and evaluation of the anticonvulsant activity of 9-alkyl-2,9-dihydro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]benzimidazole-3-one derivatives. *Lat. Am. J. Pharm.* 2015;34(1):5–12.

87. Shingalapur R.V., Hosamani K.M., Keri R.S., Hugar M.H. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45(5):1753–1759. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.007

**Сведения об авторах:**

**Матвеев Александр Дмитриевич**, ORCID: 0009-0008-8669-677X, e-mail: alexandr0909m@gmail.com

**Ширшина Анастасия Максимовна**, ORCID: 0009-0007-7494-5460, e-mail: Anastasia.shirshina.99@yandex.ru

**Придворов Глеб Васильевич**, ORCID: 0000-0002-8070-693X, e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

**Муха Ольга Юрьевна**, ORCID: 0000-0002-0429-905X, e-mail: olay.myha14@gmail.com

**Information about the authors:**

**Alexandr D. Matveev**, ORCID: 0009-0008-8669-677X, e-mail: alexandr0909m@gmail.com

**Anastasiya M. Shirshina**, ORCID: 0009-0007-7494-5460, e-mail: Anastasia.shirshina.99@yandex.ru

**Gleb V. Pridvorov**, ORCID: 0000-0002-8070-693X, e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

**Olga Yu. Mukha**, ORCID: 0000-0002-0429-905X, e-mail: olay.myha14@gmail.com

*Поступила в редакцию 06.04.2024*

*После доработки 06.11.2024*

*Принята к публикации 03.12.2024*

*Received 06.04.2024*

*Revision received 06.11.2024*

*Accepted 03.12.2024*