

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА КАК ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО В ЛЕЧЕНИИ СИНГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО И МЕЛАНОМЫ

Е. Ф. Комарова^{1,2✉}, А. С. Морковник³, О. Н. Жуковская³, Е. В. Вереникина¹, Н. А. Шевченко¹,
Д. В. Ходакова¹, Л. З. Курбанова¹, М. В. Миндарь¹, Е. В. Заикина¹, А. В. Галина¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ katitako@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния производного бензимидазола дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (РУ-185) на рост эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы В16-F10 при внутрижелудочном применении.

Материалы и методы. Для эксперимента использовали мышей линии C57Bl/6j самок, которым подкожно прививали сингенные опухоли: эпидермоидная карцинома легких Льюис (LLC) и меланома В16-F10. РУ-185 вводили внутрижелудочно животным в объеме 0,3 мл в течении 10 дней 1 раз в сутки. Для обеих опухолей в зависимости от разовых доз субстанции для введения выделены группы: 1-я и 4-я – 50 мг/кг, 2-я и 5-я – 220 и 3-я и 6-я – 500 мг/кг. Контрольным группам внутрижелудочно вводили физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме. Оценивали показатели: объем опухоли, увеличение продолжительности жизни (Т/С, %) и индекс торможения роста опухоли (ТРО, %). **Результаты.** Для животных с LLC во 2-й группе отмечается увеличение показателя продолжительности жизни (Т/С 162,3 %), а в 3-й показана тенденция к повышению показателя Т/С. В 1-е сутки после окончания лечения во 2-й и 3-й группах ТРО составил 73,0 % и 30,1 % соответственно ($p < 0,05$). На 7-е и 14-е сутки после окончания применения РУ-185 во 2-й и 3-ей группах объемы опухолей меньше в 3,5 и 1,4 раза (на 7-е сутки) и 2,3 и 1,3 раза (на 14-е сутки) соответственно, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В дозе 220 мг/кг показана полная регрессия опухолей LLC у 20 % животных.

При росте В16-F10 продолжительность жизни во всех группах не различалась. Показаны межгрупповые различия динамики роста опухоли. Выраженные изменения обнаружены в 5-й группе (на 14-е сутки после окончания введения РУ-185 ТРО составил 48,7 %).

Заключение. Исследованная химическая субстанция дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола показала противоопухолевую эффективность в отношении сингенных опухолей: эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы В16-F10 при внутрижелудочном введении, что обуславливает проведение дальнейших испытаний РУ-185 как потенциального препарата терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова:

дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола, эпидермоидная карцинома легких Льюиса, меланома В16-F10, противоопухолевая эффективность, внутрижелудочное введение

Для корреспонденции:

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

ResearcherID: T-4520-2019

Scopus AuthorID: 55890096600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Комарова Е. Ф., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В. Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 15-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-2>.

Статья поступила в редакцию 13.12.2021; одобрена после рецензирования 27.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Комарова Е. Ф., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В., 2022

A BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AS AN EFFECTIVE ANTITUMOR AGENT IN TERMS OF SYNGENEIC LUNG TUMORS AND MELANOMA TREATMENT

E. F. Komarova^{1,2✉}, A. S. Morkovnik³, O. N. Zhukovskaya³, E. V. Verenikina¹, N. A. Shevchenko¹, D. V. Khodakova¹, L. Z. Kurbanova¹, M. V. Mindar¹, E. V. Zaikina¹, A. V. Galina¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Institute of Physical and Organic Chemistry at Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ katitako@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. Evaluation of the effect of the benzimidazole derivative dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole (RU-185) on the growth of Lewis lung epidermoid carcinoma and B16-F10 melanoma when administered intragastrically.

Materials and methods. For the experiment, we used female C57Bl/6j mice, which were inoculated subcutaneously with syngeneic tumors: Lewis lung carcinoma (LLC) and B16-F10 melanoma. RU-185 was administered intragastrically to animals in a volume of 0.3 ml for 10 days, 1 time per day. For both tumors, depending on single doses of the substance for administration, groups were divided: 1st and 4th – 50 mg/kg, 2nd and 5th – 220 and 3rd and 6th – 500 mg/kg. The control groups were injected intragastrically with physiological saline in the same volumes and according to the same scheme. The following parameters were assessed: tumor volume, increase in life expectancy (T/S, %) and tumor growth inhibition index (TGI, %).

Results. For animals with LLC in the 2nd group there is an increase in the indicator of life expectancy (T/S 162.3 %), and in the 3rd group there is a tendency to an increase in the T/S indicator. On the 1st day after the end of treatment in the 2nd and 3rd groups TGI was 73.0 % and 30.1 %, respectively ($p < 0.05$). On the 7th and 14th days after the end of the use of RU-185 in the 2nd and 3rd groups the volume of tumors is 3.5 and 1.4 times less (on the 7th day) and 2.3 and 1.3 times (on the 14th day), respectively than in the control group ($p < 0.05$). At a dose of 220 mg/kg, complete regression of LLC tumors was shown in 20 % of animals.

With the growth of B16-F10, the life expectancy of all groups did not differ. Intergroup differences in the dynamics of tumor growth are provided. Highlighted changes were found in the 5th group (on the 14th day after the end of the administration of RU-185, TGI was 48.7 %).

Conclusion. The investigated chemical substance dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole showed antitumor efficacy against syngeneic tumors: Lewis lung epidermoid carcinoma and B16-F10 melanoma when administered intragastrically which leads to further testing of RU-185 as a potential drug for the treatment of malignant neoplasms.

Keywords:

dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo-[1,2-a] benzimidazole, Lewis lung carcinoma, melanoma B16-F10, antitumor efficacy, intragastric administration

For correspondence:

Ekaterina F. Komarova – Dr. Sci. (Biol.), Professor of the RAS, Head of the Biomedicine Department (and Psychophysiology) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; leading research fellow, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

ResearcherID: T-4520-2019

Scopus AuthorID: 55890096600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Komarova E. F., Morkovnik A. S., Zhukovskaya O. N., Verenikina E. V., Shevchenko N. A., Khodakova D. V., Kurbanova L. Z., Mindar M. V., Zaikina E. V., Galina A. V. A benzimidazole derivative as an effective antitumor agent in terms of syngeneic lung tumors and melanoma treatment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-2>.

The article was submitted 13.12.2021; approved after reviewing 27.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск мишеней для терапии злокачественных новообразований, несмотря на многочисленные разработки современной онкологии, по-прежнему остается актуальным [1–3]. Выявленные мишени требуют исследования различных средств воздействия на них. Химические субстанции, в частности производные бензимидазола, могут быть полезны и эффективны в терапевтических целях в практической онкологии.

По своей структуре бензимидазол является гетероциклическим соединением, в котором соединены бензольное и имидазольное кольца. Давно известна противоопухолевая эффективность имидазолов, часть из которых, например, дакарбазин, темозоломид, золедроновая кислота, меркаптопурин, нилотиниб, типифарниб и др., используется в онкологической практике при лечении различных онкологических заболеваний [4]. Это противоопухолевое действие имидазолов обусловлено их способностью легко связываться с молекулами белков и разрушать их, а в высоких концентрациях напрямую ингибировать синтез основных компонентов клеточной мембраны [5].

Потенциальное противоопухолевое действие бензимидазола также обусловлено сходством его структуры с природными нуклеотидами, в связи с чем важной мишенью для них является ДНК клеток. Так, триазолобензимидазол способен ингибировать check point kinase 2, играющую важнейшую роль в ответе клетки на повреждение ДНК, и в связи с этим ока-

зывать противоопухолевое действие [6]. Производное бензимидазола 2-[(R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide может подавлять репарацию ДНК путем ингибирования поли (ADP-рибоза) полимеразы (PARP)-1 и -2 [7].

Показано воздействие производных бензимидазола на белок микротрубочек тубулин, при котором происходит нарушение его полимеризации и деполимеризации [8]. Ингибитором β -тубулина является бензимидазола-2-мочевина – было показано ее цитотоксическое действие в отношении обширной панели опухолевых клеток [9; 10]. Обнаружено участие некоторых производных бензимидазола benzimidazole-4,7-diones в активации каспаза-зависимого апоптоза на клеточной линии аденокарциномы легких [11].

Цель исследования: оценка влияния производного бензимидазола дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (PY-185) на рост эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16-F10 при внутрижелудочном применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для эксперимента использовали мышей линии C57Bl/6j самок весом 20–22 грамм. Животные получены из вивария «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область) с ветеринарным свидетельством. Исследование было проведено согласно принципам гуманного отношения

Таблица 1. Дизайн эксперимента

	Группы / Количество животных	Вещество для введения	Дозы, мг/кг	V, мл	Способ введе- ния	Продолжи- тельность введения
LLC	1-я 12 мышей	Дигидробромид-2-(3,4-дигидрокси- фенил)-9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазола	50	0,3 мл	в/ж	10 дней
	2-я 12 мышей		220			
	3-я 12 мышей		500			
	Контроль 12 мышей	Физиологический раствор	-			
B16-F10	4-я 12 мышей	Дигидробромид-2-(3,4-дигидрокси- фенил)-9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазола	50	0,3 мл	в/ж	10 дней
	5-я 12 мышей		220			
	6-я 12 мышей		500			
	Контроль 1 12 мышей	Физиологический раствор	-			

Примечание: LLC – эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, B16-F10 – меланома, в/ж – внутрижелудочно.

к животным при научных исследованиях согласно Европейской конвенции.

Использовали сингенные опухоли: эпидермоидная карцинома легких Льюис (LLC) и меланома B16-F10. Опухоли были привиты мышам подкожно стандартным способом.

Дизайн эксперимента представлен в таблице 1. Исследуемую химическую субстанцию дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (PY-185) (патент РФ № 2391979) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентрикулярно животным с помощью назогастрального зонда в объеме 0,3 мл. Режим введения составлял 10 дней ежедневно 1 раз в сутки.

Выбор доз для изучения противоопухолевого действия обусловлен значением полулетальной токсичности ЛД₅₀, которое определяли при однократном внутривентрикулярном введении аутбредным мышам (ЛД₅₀ составил 1860,4 мг/кг) [12]. В связи с этим, для обеих опухолей в зависимости от разовых доз субстанции для введения выделены группы: 1-я и 4-я – 50 мг/кг, 2-я и 5-я – 220 и 3-я и 6-я – 500 мг/кг. Контрольным группам, которые составили животные с перевитыми опухолями B16-F10 и LLC, внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме. Как

выжившим, так и павшим животным проводили necropsy в течение 2 часов после смерти.

Изучение противоопухолевой активности вещества проводили в соответствии с нормативными документами [13; 14] Оценивали следующие показатели: объем опухоли, увеличение продолжительности жизни (Т/С, %), рассчитанное как соотношение средней продолжительности жизни животных, подвергнутых терапии, к контрольным показателям; и рассчитывали индекс торможения роста опухоли (ТРО, %).

Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных вычисляли медиану и межквартильный диапазон. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, а в динамике с помощью критерия Вилкоксона. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение PY-185 у животных-опухоленосителей с LLC вызывало изменение продолжитель-

Таблица 2. Влияние PY-185 на динамику роста LLC и B16-F10

Номер группы (Разовая доза, мг/кг)	Т/С, %	Объем опухоли (см³), Ме [25-75] (ТРО, %) Сутки после окончания лечения		
		1	7	14
		Опухоль LLC		
1-я (50)	94,3	2,3 [1,9–2,7] ²	8,6 [7,8–9,2] ^{1,2}	10,3 [9,9–10,9] ² (14,8)
2-я (220)	162,3	0,4 [0,2–0,7] ^{1,2} (73,0)	2,1 [1,9–2,3] ^{1,2} (70,0)	4,5 [4,1–5,0] ^{1,2} (55,0) – 80 % живот 0 (100) – 20 % живот
3-я (500)	112,9	1,1 [0,8–1,4] ^{1,2} (30,1)	5,2 [4,8–5,5] ^{1,2} (22,1)	7,4 [6,9–8,0] ^{1,2} (28,6)
Контроль	0	1,6 [1,1–2,1]	6,7 [6,3–7,1]	9,8 [9,3–10,2]
Опухоль меланома B16-F10				
4-я (50)	96, 2	0,4 [0,1–0,9]	2,7 [2,3–3,1]	5,9 [5,3–6,1]
5-я (220)	131,1	0,4 [0,2–0,7]	2,6 [2,3–2,9] (4)	2,4 [1,9–2,7] ^{1,2} (48,7)
6-я (500)	103,1	0,4 [0,1–0,9]	2,1 [1,8–2,4] ² (20,4)	4,5 [3,9–4,9] ² (4,5)
Контроль		0,3 [0,1–0,7]	2,7 [2,1–3,4]	4,7 [3,9–5,1]

Примечание: 1 – различия достоверны относительно контроля ($p < 0,05$); 2 – различия достоверны относительно подгрупп экспериментальной группы ($p < 0,05$).

ности жизни и размеров опухолей у экспериментальных групп (табл. 2). Так, было обнаружено, что при введении разовой дозы 220 мг/кг (2-я группа) отмечается увеличение показателя продолжительности жизни (Т/С 162,3 %). В группе животных, которым вводили дозу 500 мг/кг (3-я группа), была показана тенденция к повышению показателя Т/С, имеющая незначимые различия с животными группы контроля. В 1-й группе показатель продолжительности жизни был снижен в сравнении с контролем.

Исследование динамики роста подкожного опухолевого узла LLC при применении РУ-185 выявило различия в исследуемых группах. В 1-е сутки после окончания лечения во 2-й и 3-й группах показатель торможения роста опухоли свидетельствовал о снижении размера первичного очага и составил 73,0 % и 30,1 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2). На 7-е и 14-е сутки после окончания применения РУ-185 во 2-й и 3-ей группах объемы опухолей были статистически значимо меньше в 3,5 и 1,4 раза (на 7-е сутки) и 2,3 и 1,3 раза (на 14-е сутки) соответственно, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При применении дозы 220 мг/кг показана полная регрессия опухолей LLC у 20 % животных, что подтвердили результаты некропсии. При этом, в 1-й группе отмечалась тенденция к росту опухоли, однако статистически значимых различий в сравнении контрольной группой выявлено не было.

При анализе результатов исследования роста подкожной меланомы B16-F10 мы показали, что продолжительность жизни всех экспериментальных групп не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 2). Показатель Т/С у животных-опухоленосителей с меланомой B16-F10 при применении РУ-185 составил в 4-й, 5-й и 6-й группах соответственно 96,2; 131,1 и 103,1 %.

Анализ динамики роста опухоли B16-F10 показал межгрупповые различия. В группе с разовой дозой РУ-185 50 мг/кг введение вещества не влияло на рост подкожного узла, показатели размеров опухоли на всех этапах были подобны контрольной группе. Наиболее выраженные изменения были показаны в группе с разовой дозой 220 мг/кг (5-я). Так, на 14-е сутки после окончания введения РУ-185 показатель ТРО составил 48,7 %, что говорит о снижении размеров опухоли в сравнении с контрольной группой (в 2 раза при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованная химическая субстанция дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (РУ-185) показала противоопухолевую эффективность в отношении сингенных перевиваемых опухолей: эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16-F10. Показано, что при внутрижелудочном введении субстанции в разовой дозе 220 мг/кг в течении 10 дней отмечено достоверное уменьшение размеров опухолей. У животных с меланомой B16-F10 достоверное снижение объемов опухоли происходит на 14-е сутки после окончания введения субстанции. В отличие от меланомы, у животных с эпидермоидной карциномой легкого в дозе 220 мг/кг РУ-185 оказывает выраженное торможение роста подкожного опухолевого узла уже в первые сутки после окончания применения субстанции.

Различия в эффективности исследуемой субстанции мы объясняем особенностями метаболических фенотипов опухолей. Метаболические фенотипы меланомы демонстрируют динамизм между гликолизом и окислительным фосфорилированием, что дает преимущество в выживании опухолевых клеток и в формировании химиорезистентности [15; 16]. Более того, одновременная активация как окислительного фосфорилирования, так и гликолиза (метаболический симбиоз) жизненно важна для прогрессирования меланомы [15; 16]. При этом, метаболизм клеток рака легкого характеризуется активацией ферментов окисления глюкозы, что свидетельствует о его гликолитическом фенотипе [17]. Наряду с активацией гликолиза для рака легкого показано повышение интенсивности других процессов, связанных с глюкозой, таких как глюконеогенез, цикл трикарбоновых кислот [17].

Таким образом, выявленная противоопухолевая эффективность дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламино-этилимидазо-[1,2-а] бензимидазола обуславливает проведение дальнейших испытаний РУ-185 как потенциального препарата терапии злокачественных новообразований. Однако, для выявления механизма его противоопухолевого действия необходимы дальнейшие исследования.

Список источников

1. Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Никипелова Е. А., Новикова И. А. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах толстой кишки. Сибирское медицинское обозрение. 2012;(4(76)):11–16.
2. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И.С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(2(114)):40–45.
3. Шатова О. П., Комарова Е. Ф., Ищенко Р. В., Комарова Е. Ю. Особенности метаболизма глюкозы в опухолевой ткани и сыворотке крови при раке молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2020;(2):117. <https://doi.org/10.17513/spno.29634>
4. Ali I, Lone MN, Aboul-Enein HY. Imidazoles as potential anticancer agents. Medchemcomm. 2017 Sep 1;8(9):1742–1773. <https://doi.org/10.1039/c7md00067g>
5. Shalini K, Sharma PK, Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review. Chem. Sin. 2010;1:36–47.
6. Silva-Santisteban MC, Westwood IM, Boxall K, Brown N, Peacock S, McAndrew C, et al. Fragment-based screening maps inhibitor interactions in the ATP-binding site of checkpoint kinase 2. PLoS One. 2013;8(6):e65689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065689>
7. Penning TD, Zhu G-D, Gandhi VB, Gong J, Liu X, Shi Y, et al. Discovery of the Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 2-[(R)-2-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) for the treatment of cancer. J Med Chem. 2009 Jan 22;52(2):514–523. <https://doi.org/10.1021/jm801171j>
8. Torres FC, García-Rubiño ME, Lozano-López C, Kawano DF, Eifler-Lima VL, von Poser GL, et al. Imidazoles and benzimidazoles as tubulin-modulators for anti-cancer therapy. Curr Med Chem. 2015;22(11):1312–1323. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150114164032>
9. Wang W, Kong D, Cheng H, Tan L, Zhang Z, Zhuang X, et al. New benzimidazole-2-urea derivatives as tubulin inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2014 Sep 1;24(17):4250–4253. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.035>
10. Khattab M. Theoretical study of the geometric and electronic characterization of carbendazim-based drug (Nocodazole). Heliyon. 2020 Jun;6(6):e04055. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04055>
11. Błaszczak-Świątkiewicz K, Olszewska P, Mikiciuk-Olasik E. Biological approach of anticancer activity of new benzimidazole derivatives. Pharmacol Rep. 2014 Feb;66(1):100–106. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.01.001>
12. ГОСТ 32296-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. М., 2014
13. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М., 2015.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013, 944 с.
15. Kumar PR, Moore JA, Bowles KM, Rushworth SA, Moncrieff MD. Mitochondrial oxidative phosphorylation in cutaneous melanoma. Br J Cancer. 2021 Jan;124(1):115–123. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01159-y>
16. Neagu M. Metabolic Traits in Cutaneous Melanoma. Front Oncol. 2020 May 19;10:851. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00851>
17. Vanhove K, Graulus G-J, Mesotten L, Thomeer M, Derveaux E, Noben J-P, et al. The Metabolic Landscape of Lung Cancer: New Insights in a Disturbed Glucose Metabolism. Front Oncol. 2019 Nov 15;9:1215. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01215>

Информация об авторах:

Комарова Екатерина Федоровна ✉ – д.б.н., профессор РАН, заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019, Scopus AuthorID: 55890096600

Морковник Анатолий Савельевич – д.х.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией органического синтеза НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-6101>, SPIN: 5481-1540, AuthorID: 147421, ResearcherID: A-6380-2016, Scopus Author ID: 6507212943

Жуковская Ольга Николаевна – к.х.м., старший научный сотрудник НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2139>, SPIN: 1923-4580, AuthorID: 1057560, ResearcherID: R-3988-2016, Scopus Author ID: 16485855000

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269, Scopus AuthorID: 57194271506

Комарова Е. Ф.[✉], Морковник А. С., Жуковская О. Н., Вереникина Е. В., Шевченко Н. А., Ходакова Д. В., Курбанова Л. З., Миндарь М. В., Заикина Е. В., Галина А. В. / Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы

Шевченко Наталья Алексеевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2616-0953>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

Курбанова Луиза Зулкаидовна – младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-1325>, SPIN: 9060-4853, AuthorID: 1020533

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933

Вклад авторов:

Комарова Е. Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование, обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Морковник А. С. – синтез субстанции, написание текста, научное редактирование, обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Жуковская О. Н. – синтез субстанции, анализ и интерпретация данных;

Вереникина Е. В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование;

Шевченко Н. А. – статистическая обработка результатов, подготовка статьи;

Ходакова Д. В. – работа с животными, обработка материала;

Курбанова Л. З. – работа с животными, работа с литературой;

Миндарь М. В. – работа с животными, обработка материала;

Заикина Е. В. – работа с литературой, подготовка статьи;

Галина А. В. – работа с животными, техническое редактирование.