

МИШЕНИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Комарова Е.Ф.^{1,2}, Вереникина Е.В.¹, Гончарова А.С.¹, Шевченко Н.А.¹, Морковник А.С.³,
Жуковская О.Н.³, Лукбанова Е.А.¹, Ходакова Д.В.¹, Курбанова Л.З.¹, Миндарь М.В.¹,
Заикина Е.В.¹, Галина А.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: katitako@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону;

³НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону

Несмотря на значительные успехи в лекарственном лечении различных онкологических заболеваний, существует проблема резистентности к препаратам и неселективности их действия по отношению к мишеням. Бензимидазолы являются структурными изомерами нуклеиновых оснований из-за сплавленных ядер азота, они легко взаимодействуют с биомолекулярными мишенями и проявляют, в том числе, противоопухолевую активность. Создание дериватов бензимидазола не требует сложных синтетических стратегий, а возможность легкого замещения бензамидазольного ядра позволяет создать высокоселективные противоопухолевые средства. Представленный в статье обзор современных исследований показал, что существует большое разнообразие производных бензимидазола для противоопухолевой терапии различных типов рака, имеющих разнообразные механизмы действия. Среди последних показаны активность в отношении ДНК и белка тубулина, направленное действие на различные киназы клеточного метаболизма (циклинзависимые киназы, АМР-активируемая протеинкиназа и чекпойнт-киназы), в отношении ДНК-топоизомераз, направленное действие на апоптотические белки и ферменты окислительного стресса и т.д. Поскольку производные бензимидазола демонстрируют значительный противоопухолевый потенциал с универсальными механизмами ингибирования роста и развития опухолевых клеток, продолжаются поиск и разработка таргетных высокоэффективных противоопухолевых средств, позволяющих, в том числе, преодолеть неселективную токсичность и побочные эффекты для лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: производные бензимидазола, мишени противоопухолевого действия, тубулин, апоптоз, циклинзависимые киназы, АМР-активируемая протеинкиназа, чекпойнт-киназы, ДНК-топоизомеразы.

THE TARGETS OF THE BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ANTITUMOR ACTIVITY

Komarova E.F.^{1,2}, Verenikina E.V.¹, Goncharova A.S.¹, Shevchenko N.A.¹, Morkovnik A.S.³,
Zhukovskaya O.N.³, Lukbanova E.A.¹, Khodakova D.V.¹, Kurbanova L.Z.¹, Mindar M.V.¹,
Zaikina E.V.¹, Galina A.V.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: katitako@gmail.com;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don;

³Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don

Despite significant advances in the drug treatment of various oncological diseases, there is a problem of drug resistance and non-selectivity of their action in relation to targets. Benzimidazoles are structural isomers of nucleic bases due to fused nitrogen nuclei, and they easily interact with biomolecular targets and exhibit, among other things, antitumor activity. The creation of benzimidazole derivatives does not require complex synthetic strategies and the possibility of easy replacement of the benzimidazole core allows the creation of highly selective antitumor agents. The review of modern research presented in the article has shown that there is a wide variety of benzimidazole derivatives for antitumor therapy of various types of cancer with various mechanisms of action. Among the latter, activity against DNA and tubulin protein, directed action on various kinases (cyclin-dependent kinases, AMP-activated protein kinase and checkpoint kinases), against DNA topoisomerases, directed action on apoptotic proteins and oxidative stress enzymes, etc. are shown. Since benzimidazole derivatives demonstrate significant antitumor potential with universal mechanisms for inhibiting the growth and development of tumor cells, the search and development of targeted highly effective antitumor agents continues, including overcoming non-selective toxicity and side effects for the treatment of malignant neoplasms.

Keywords: benzimidazole derivatives, antitumor targets, tubulin, apoptosis, cyclin-dependent kinases, AMP-activated protein kinase, checkpoint kinases, DNA topoisomerases.

Несмотря на значительные успехи в лекарственном лечении различных онкологических заболеваний, существует проблема резистентности к препаратам и неселективности их действия по отношению к мишеням. В связи с этим продолжают поиск и разработка таргетных высокоэффективных противоопухолевых средств.

Бензимидазол рассматривается как важный фармакофор, поскольку демонстрирует значительный противоопухолевый потенциал с универсальными механизмами ингибирования роста и развития опухолевых клеток. Кроме того, создание дериватов бензимидазола не требует сложных синтетических стратегий, а возможность легкого замещения бензамидазольного ядра позволяет создать высокоселективные противоопухолевые средства.

Бензимидазолы являются структурными изостерами нуклеиновых оснований из-за сплавленных ядер азота, они легко взаимодействуют с биомолекулярными мишенями и проявляют множество биологических активностей, в том числе и противоопухолевую [1], противовоспалительную [2]. Например, бендамустин относится к алкилирующим агентам, классу химиотерапевтических средств и используется при лечении хронических лимфом [3]. Довотининб – активное бензимидазолхинолиновое соединение с потенциальной противоопухолевой активностью, прочно связывается с рецептором фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и ингибирует его фосфорилирование, индуцируя гибель опухолевых клеток [4].

Цель исследования

В связи с вышесказанным целью статьи явился обзор исследований, посвященных изучению механизмов противоопухолевого действия различных синтетических производных бензимидазола.

Материал и методы исследования

ДНК является основной мишенью для воздействия различных противоопухолевых препаратов и классифицируется как неспецифическая мишень. Нацеленный на ДНК противоопухолевый препарат может опосредовать свое действие через взаимодействие с белками, которые связываются с ДНК и модулируют транскрипцию, через гибридизацию РНК с ДНК с образованием тройной спирали, препятствующей транскрипционной активности, а также путем связывания низших ароматических лигандов с молекулой ДНК посредством нековалентных взаимодействий, таких как интеркаляция ДНК и связывание малой бороздки [5, 6].

Среди синтезированных производных бензимидазола показана активность в отношении ДНК. Так, индуцировал гидролитическое расщепление ДНК и усиливал активную фрагментацию ДНК в опухолевых клетках линий молочной железы MDA-MB-231 и колоректальной аденокарциномы Сасо-2 комплекс никеля (II) с 2-[2-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)

этилсульфанил]этил]-1H-бензимидазолом [7]. Для другого производного бензимидазола продемонстрирована способность ингибировать клеточный цикл в фазе G2 / M и межклеточное сшивание ДНК в клетках лимфобластного лейкоза и различных солидных опухолевых клетках человека [8, 9].

Другой важной мишенью для противоопухолевых агентов является основной белок деления клеток – тубулин. Некоторые из противоопухолевых препаратов влияют на динамику формирования микротрубочек – вызывают полимеризацию либо деполимеризацию и таким способом изменяют клеточную репликацию. Y. Zhang и иные синтезировали ряд производных 1,2-диарилбензимидазола и показали значительную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека A549 (рак легкого), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), HeLa (рак шейки матки) и MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) за счет высокой степени связывания с тубулином и, как следствие, значительного ингибирования полимеризации микротрубочек [10]. Подобную селективность к белку тубулину, основанную на сильных электронных взаимодействиях с ним, показали новые соединения на основе 2-арилбензимидазола. Значительное ингибирование полимеризации тубулина выявили при оценке цитотоксического действия против MDA-MB-231, HeLa и рака толстой кишки CT-26 [11]. Производные бензимидазолов, содержащих бензсульфамидпиразольное кольцо, продемонстрировали себя в качестве потенциальных ингибиторов полимеризации тубулина в отношении A549 [12]. Антипролиферативное действие относительно клеточной линии рака легкого A549 путем ингибирования сборки микротрубочек было выявлено для производного имидазо [2,1-b] тиазол-бензимидазола [13].

Противоопухолевая эффективность производных бензимидазола может быть обусловлена направленным влиянием на различные киназы, причастные к клеточному метаболизму, такие как циклинзависимые киназы (CDK), АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) и киназы контрольной точки клеточного цикла, или чекпоинт-киназы (CHK).

Известно, что гиперэкспрессия и aberrантная экспрессия циклинзависимых киназ отвечают за инициацию и прогрессирования рака. В исследовании Zhu et al. [14] синтезировали серию биотинзамещенных В-нор-холестерилбензимидазольных соединений и оценили их антипролиферативную активность против различных клеточных линий человека, таких как HeLa, SKOV3 (рак яичника), T-47D (рак молочной железы), MCF-7 и HEK293T 9 (клеточная линия эмбриональных почек). Было показано, что эти соединения стимулировали апоптоз в клетках SKOV3 путем ингибирования роста клеток в S-фазе, а вестерн-блот выявил, что индукция апоптоза происходит за счет увеличения экспрессии ингибитора CDK белка p21. I.F. Nassar et al. [15] синтезировали производные из 2-[(4-тиазолилметил)тио]-1H-бензимидазола. Эти синтезированные соединения имели более высокую противоопухолевую активность в

отношении клеточных линий MCF-7, чем химиотерапевтический препарат доксорубицин, за счет активного ингибирования фермента CDK-2.

Ингибирование роста опухолевых клеток с помощью АМРК наблюдается при различных гематологических злокачественных новообразованиях [16]. АМРК снижает потребление энергии в опухолевых клетках и, следовательно, ингибирует опухолевый рост и размножение. Кроме того, сообщается, что АМРК ингибирует mTOR, путь cdk и активирует p53, а также вызывает аутофагию. Тетрациклические производные 1H-бензимидазола показали значительную противоопухолевую активность в отношении линий опухолевых клеток человека T47D, NCI H-522 (рак легкого), HCT-15 (рак толстой кишки), PA-1 (рак яичников) и Her G2 за счет активации АМРК [17]. S.A. Galal et al. в 2017 г. синтезировали ингибитор фермента СНК-2 на основе 1H-бензимидазола и показали противоопухолевую активность в отношении клеток MCF-7 [18].

Различные производные бензимидазола были рассмотрены как противоопухолевые агенты с ДНК-топоизомеразы в качестве мишени. Была продемонстрирована более выраженная цитотоксическая активность производных 1H-бензимидазола по сравнению с подофиллотоксином против клеточной линии HCT-116 (рак толстой кишки) за счет ингибирования фермента топоизомеразы I-β [19]. Ингибирующую активность в отношении топоизомеразы I проявлял и комплекс соединения рутения (III) с 2-аминометилбензимидазолом, что отразилось на цитотоксичности опухолевых клеточных линий человека MCF-7 и HCT-116 [18]. Подобная активность была продемонстрирована для производных 1H-бензимидазол-оксадиазола на клеточных линиях опухолей человека HeLa, MCF-7, A549, HerG2 и C6 (глиома) [20, 21].

Поли-АДФ-рибоза полимеразы (PARP) является одним из широко изученных ферментов, играющих решающую роль в механизме репарации ДНК, и ее повышенная экспрессия способствует выживанию малигнизированных клеток, а ингибирование данного фермента рассматривается как терапевтический подход к лечению различных типов рака [22, 23, 24]. Производное бензимидазола (пиперазин-1-карбонил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид проявлял цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток линий рака молочной железы MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-468 посредством ингибирования активности поли[АДФ-рибозо]полимеразы 1 (PARP-1) оказывая [25].

Один из фармакологических подходов в терапии рака заключается в активации апоптоза, для чего необходимо индуцировать различные проапоптотические или ингибировать антиапоптотические гены и белки. С этой целью оценивали цитотоксические эффекты производных 1H-бензимидазола и обнаружили, что синтезированные соединения приводили к остановке клеточного цикла в фазе G2/M посредством модулирования пути p53 относительно

культуры опухолевых клеточных линий MCF-7 ($IC_{50} = 17,8 \pm 0,24$ мкг/мл), рака предстательной железы DU145 ($IC_{50} = 10,2 \pm 1,4$ мкг/мл) и мелкоклеточного рака легкого H69AR ($IC_{50} = 49,9$). $\pm 0,22$ мкг/мл), что сопровождалось повышением процента апоптотических клеток дозозависимым образом [26].

Поскольку каспаза-3 в нормальных клетках регулирует баланс между выживаемостью клеток и апоптозом, а при канцерогенезе ее ингибирование ведет к непрерывной пролиферации клеток, то индукторы каспазы-3 могут быть использованы в качестве противоопухолевых агентов, и они были разработаны на основе бензимидазолов. Так, комплексы бензимидазола с золотом оказывали угнетающее влияние на образование каспазы-3 в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y [27]. Цитотоксическую активность в клеточных опухолевых линиях A2780 (рак яичника), A2780cisR (цисплатинрезистентный рак яичника), A427 (рак легкого), LCLC (рак легкого), 5637 (рак мочевого пузыря), SISO (рак шейки матки) и HT29 (колоректальный рак) путем индукции апоптоза за счет потенцирования активности каспазы-3 проявляли бензимидазолные комплексы рутения (II) и иридия (III) [28].

В качестве индукторов апоптоза показали себя в исследованиях *in vitro* на опухолевых клеточных линиях производное хризина 1H-бензимидазола против клеточных линий MFC (рак желудка) [29], комплексы меди (II) на основе 1H-бензимидазола, проявившие проапоптотические потенциалы против HeLa, MCF-7, A549 [30], и конъюгаты фенантрен 9-бензимидазола в отношении линий раковых клеток предстательной железы PC-3 [31].

Индукция окислительного стресса в опухолевом микроокружении приводит к гибели опухоли и ингибирует прогрессирование клеточного цикла и пролиферацию [32, 33]. Поддержание оптимального уровня фермента окислительного стресса глутатион-S-трансферазы (GST) предотвращает повреждение ДНК и активацию онкогенных сигнальных путей, а в случае сверхэкспрессии может приводить к прогрессированию опухоли [34]. Были синтезированы потенциальные ингибиторы GST на основе 1H-бензимидазола, они показали противоопухолевую активность в отношении клеточных линий рака толстой кишки и молочной железы [35, 36]

Другой мишенью для поиска противоопухолевых агентов выступает фермент окислительного стресса тиоредоксин-редуктаза, сверхэкспрессируемый в большинстве видов опухолей [37]. Замещенные бензил- и метил-конъюгаты бензимидазола явились мощными ингибиторами тиоредоксин-редуктазы и показали значительный цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеточных культур в HCT116 (колоректальный рак), SiHa (рак шейки матки) и NCI-H460 (рак молочной железы) [38].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) вызывает пролиферацию и инвазию опухоли при своей сверхэкспрессии, и ингибирование PDGF является важной мишенью при лечении

различных злокачественных новообразований [39]. В качестве ингибитора PGDF (5-(1H-бенз[d]имидазол-2-ил)-N-(1-циклогексилэтил)-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид) проявлял выраженное противоопухолевое действие против клеточной культуры MDA-MB-435 (ингибирование роста 62,46%) и MDA-MB468 (ингибирование роста 40,24%) [40].

Регуляция белков HER2 рассматривается как потенциальная мишень для лечения рака, поскольку известно, что его гиперэкспрессия приводит к неконтролируемому клеточному росту и делению. (2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразинилиден]-2,3-дигидро1H-бензимидазол) проявляет многообещающие противоопухолевые свойства с результатами лучше, чем у обычного ингибитора HER2 — лапатиниба [41]. Ряд производных 6-бензоил-1H-бензимидазола из 1-(6-бензоил-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропан-2-он тестировали на клеточных линиях опухоли HeLa с доксорубицином в качестве препарата сравнения и показали ингибирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора васкулоэндотелиального фактора роста 2 (VEGFR2), HER2, PDGFR- β без влияния на нормальные клетки [42]. Было установлено взаимодействие полученных соединений с аминокислотными остатками в сайте связывания киназы HER2.

Белок галектин-1 участвует в организме в реакциях, связанных с прогрессированием рака, и его гиперэкспрессия обнаружена при опухолях головного мозга, молочной железы, остеосаркоме, раке легких, предстательной железы, меланоме и т.д. [43]. Показано, что галектин-1 может опосредовать неопластическую трансформацию, взаимодействуя с онкогенами, такими как H-Ras, и активировать Ras-сигнальный путь, а с участием RAF1 и ERK его ингибирование рассматривается как один из потенциальных терапевтических подходов для лечения рака. Производные 1-бензил-1H-бензимидазола продемонстрировали свою противоопухолевую активность путем галектин-1-опосредованного апоптоза в отношении MCF-7, HCT-116, MDA-MB-231, A-549 и DU-145 (рака предстательной железы) [44]. Ингибитор галектина-1 производное бензимидазола LLS2 в исследованиях *in vitro* избирательно ингибировал мембраноспецифические пути H-Ras и K-Ras, приводящие к вовлечению в процесс апоптоза опухолевых клеток, при этом LLS2 проявлял синергический эффект в комбинации с паклитакселом против многих линий раковых клеток человека, таких как рак поджелудочной железы, рак яичников, рак и клетки рака молочной железы [45]. Комбинация паклитаксела с LLS2 эффективно уменьшала также рост ксенотрансплантатов рака яичников у бестимусных мышей *in vivo*. Та же группа ученых синтезировала еще более мощный ингибитор галектина-1 на основе бензимидазола — LLS3, который замедлял прогрессирование и инвазию рака предстательной железы, устойчивого к кастрации [46]

Карбоангидразы человека (CA) представляют собой α -семейство класса карбоангидраз, а изоформы IX и XII CA сверхэкспрессируются во многих типах рака, что дополнительно

способствует прогрессированию опухоли, ангиогенезу, метастазированию и пролиферации различных опухолевых клеток [44]. Для проявления потенциальной цитотоксичности без побочных эффектов противоопухолевое средство должно избирательно ингибировать ассоциированные с опухолью СА IX и XII по сравнению с другими СА, в связи с чем современные исследования направлены на разработку таких таргетных гетероциклов [47].

Тестирование новых сульфаниламидных производных на основе четырех физиологически значимых СА, таких как СА I, СА II, СА IX и СА XII, показало селективное ингибирование в отношении ассоциированных с опухолью изоформ СА IX и СА XII [46, 47].

Заключение

Таким образом, обзор современных исследований показал, что существует большое разнообразие производных бензимидазола для противоопухолевой терапии различных типов рака, имеющих разнообразные механизмы действия. Несмотря на то что бензимидазол является широко используемым фармакофором, все еще недостаточно его высокоселективных производных в отношении опухолей, в связи с чем необходима разработка новых специфически направленных производных бензимидазола, позволяющих преодолеть неселективную токсичность и побочные эффекты для лечения злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Akhtar M.J., Shahar Yar M., Sharma V.K., Khan A.A., Ali Z., Haider M.R. Recent progress of Benzimidazole hybrids for anticancer potential. *Current Medicinal Chemistry*. 2020. vol. 27. no 35. P. 5970-6014(45). DOI: 10.2174/0929867326666190808122929.
2. Kamanna K. Synthesis and pharmacological profile of Benzimidazoles. In: Marinescu M, editor. *Chemistry and Applications of Benzimidazole and its Derivatives*. IntechOpen, 2019. 54 p.
3. Cheson B.D., Leoni L. Bendamustine: Mechanism of action and clinical data. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2011. vol. 9. no. 8. P. 1-11.
4. Hasinoff B.B., Wu X., Nitiss J.L., Kanagasabai R., Yalowich J.C. The anticancer multi-kinase inhibitor Dovitinib also targets topoisomerase I and topoisomerase II. *Biochemical Pharmacology*. 2012. vol. 84. no. 12. P. 1617-1626. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.09.023.
5. Hurley L.H. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2002. vol. 2. no. 3. P. 188. DOI: 10.1038/nrc749.
6. Masaryk L., Tesarova B., Choquesillo-Lazarte D, Milosavljevic V., Heger Z., Kopel P. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021. vol. 217. P. 111395. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111395.

7. Detroja D., Chen T.L., Lin Y.W., Yen T.Y., Wu M.H., Tsai T.H., Mehariya K., Kakadiya R., Lee T.C., Shah A., Su T.L. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017. vol. 17. no. 13. P. 1741. DOI: 10.2174/1871520617666170522120200.
8. Кит О.И., Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Дмитриева В.В., Новикова И.А., Торпуджян И.С., Захарченко В.Р. Особенности дифференциальной диагностики острого моноцитарного лейкоза (ОМЛ-М5а) у детей на примере клинического случая // *Южно-российский онкологический журнал*. 2020. № 1. С. 76-83.
9. Zhang Y., Yang R., Xia L., Mana R., Chu Y., Jiang A., Wang Z., Zhu H., *Bioorganic Chemistry*. 2019. vol. 92. P. 103219. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103219.
10. Miao T.T., Tao X.B., Li D.D., Chen H., Jin X.Y., Geng Y. Synthesis and biological evaluation of 2-aryl-Benzimidazole derivatives of Dehydroabiatic acid as novel tubulin polymerization inhibitors. *RSC Advances*. 2018. vol. 8. no. 31. P. 17511-17526. DOI: 10.1039/C8RA02078G.
11. Wang Y.T., Shi T.Q., Zhu H.L., Liu C.H. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of Benzimidazole grafted Benz sulfamide containing Pyrazole ring derivatives as novel tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. vol. 27. no. 3. P. 502-515. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.12.031.
12. Baig M.F., Nayak V.L., Prasad B., Mullagiri K., Sunkari S., Gour J., Kamal A. *Bioorganic Chemistry*. 2018. vol. 77. P. 515. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.02.005.
13. Zhu Z., Liu Z., Cui J., Huang Y., Chen H., Wu Y., Huang X., Gan C. *Steroids*. 2021. vol. 169. P. 108822. DOI: 10.1016/j.steroids.2021.108822.
14. Nassar I.F., El Kady D.S., Awad H.M., El-Sayed W.A., *Heterocycl J. Chemistry*. 2019. vol. 56. no. 3. P. 1086. DOI: 10.1002/jhet.3496.
15. Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *The Journal Clinical Investigation*. 2006. vol. 116. no. 7. P. 1776. DOI: 10.1172/JCI29044.
16. Kumar A., Banerjee S., Roy P., M. Sondhi S., Sharma A. *Molecular Diversity*. 2017. vol. 22. no. 1. P. 113. DOI: 10.1007/s11030-017-9790-3.
17. Noha R.M., Abdelhameid M.K., Ismail M.M., Mohammed M.R., Salwa E. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. vol. 209. P. 112870. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112870.
18. Galal S.A., Abdelsamie A.S., Shouman S.A., Attia Y.M., Ali H.I., Tabll A., El-Shenawy R., El Abd Y.S., Ali M.M., Mahmoud A.E., Abdel-Halim A.H., Fyiad A.A., Girgis A.S., El-Diwani H.I. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. vol. 134. P. 392. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.090.
19. Sahyon H.A., El-Bindary A.A., Shoair A.F., Abdellatif A.A. *Journal of Molecular Liquids*. 2018. vol. 255. P. 122. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.01.140.

20. Çevik U.A., Osmaniye D., Çavusglu B.K., Saglik B.N., Levent S., Ilgin S., Can N. Ö., Özkay Y., Kaplancikli Z. A. Medicinal Chemistry Research. 2019. vol. 28. P. 2252. DOI: 10.1007/S00044-019-02451.
21. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы // Рак Молочной Железы. 2017. № 16. С. 1172-1174.
22. Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1/2. Опыт применения талазопарита в клинической практике // Медицинский совет. 2020. № 9. С. 57–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61.
23. Грицкевич А.А., Русаков И.Г., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Новые подходы к лечению кастрационнорезистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP // Медицинский совет. 2021 № 4S. С. 44–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50.
24. Selen Gurkan-Alp A., Alp M., Karabay A.Z., Koc A., Buyukbingo E. Anticancer Agents Med. Chem. 2020. № 20. P. 14. DOI: 10.2174/1871520620666200502001953.
25. Atmaca H., İlhan SI, Batır B., Pulat ÇÇ., Güner A., Bektas, H., Synthesis of Some Benzimidazole-derived Molecules and their Effects on PARP-1 Activity and MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-468 Breast Cancer Cell Viability. Chemico-Biological Interactions. 2020. vol. 20. no. 14. P. 109163. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109163.
26. Rouco L., Anchez-Gonzalez A.S, Alvariño R., Alfonso A., Vazquez-Lopez E.M., García-Martínez E., Maneiro M. Combined Effect of Caspase-Dependent and Caspase-Independent Apoptosis in the Anticancer Activity of Gold Complexes with Phosphine and Benzimidazole Derivatives. Pharmaceuticals. 2020. vol. 14. no. 1. P. 10. DOI: 10.3390/PH140100109.
27. Wang Z., Deng X., Xiong S., Xiong R., Liu J., Zou L., Lei X., Cao X., Xie Z., Chen Y., Liu Y., Zheng X., Tang G. Design, synthesis and biological evaluation of chrysin benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. Natural Product Research. 2018. vol. 32. no. 24. P. 2900. DOI: 10.1080/14786419.2017.1389940.
28. Sabithakala T., Chittireddy V.R.R. DNA binding and in vitro anticancer activity of 2-((1H - benzimidazol-2-yl)methylamino)acetic acid and its copper(II) mixed-polypyridyl complexes: Synthesis and crystal structure. Applied Organometallic Chemistry. 2018, vol. 32. no.12. P. e4550. DOI: 10.1002/aoc.4550.
29. Kumar P., Sharma P., Kumari S.S., Brahma U., Nekkanti S., Shankaraiah N., Kamal A. Benzimidazole based Derivatives as Anticancer agents: SAR Analysis for Various Targets. Journal of Heterocyclic Chemistry. 2017. vol. 140. P. 128. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.09.006.

30. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Free B.B. *Radical Biology & Medicine*. 2010. vol. 49. no. 11. P. 1603. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.00610.
31. Townsend D.M., Tew K.D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*. 2003. vol. 22. no. 47. P. 7369. DOI: 10.1038/sj.onc.1206940.
32. El-Karim S.S.A., Anwar M.M., Zaki E.R., Elseginy S.A., Nofal Z.M. *Future Medicinal Chemistry*. 2018. vol. 10. no. 2. P. 157. DOI: 10.4155/fmc-2017-0137.
33. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф., Козлова Л.С., Таварян И.С., Аверкин М.А., Черярина Н.Д. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. № 2. С. 40-45.
34. Jia J.J., Geng W.S., Wang Z.Q., Chen L., Zeng X.S. Role of Thioredoxin-Interacting Protein in Diseases and Its Therapeutic Outlook. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019. vol. 84. no. 3. P. 453. DOI: 10.1007/s00280-019-03869-4.
35. Lam N.Y.S., Truong D., Burmeister H., Babak M.V., Holtkamp H.U., Movassaghi S., Ayine-Tora D.M., Zafar A., Kubanik M., Oehninger L., Söhnel T., Reynisson J., Jamieson S.M.F., Gaiddon C., Ott I., Hartinger C.G. Heptadentate, Octadentate, Or Even Nonadentate? Denticity in the Unexpected Formation of an All-Carbon Donor-Atom Ligand in RhIII(Cp*)(Anthracenyl-NHC) Complexes. *Inorganic Chemistry*. 2018. vol. 57. no. 22. P. 14427. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02634.
36. Arshad F., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S.K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzzaman M. Occurrence of Morpholine in Central Nervous System Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. vol. 167. P. 324. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015.
37. Rasal N.K., Sonawane R.B., Jagtap S.V. Potential 2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide bearing benzimidazole template: Design, synthesis, in vitro anticancer and in silico ADME study. *Bioorganic Chemistry*. 2020. vol. 97. P. 103660. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103660.
38. Jubie S., Durai U., Latha S., Ayyamperumal S., Wadhvani A., Prabha T. Repurposing of Benzimidazole Scaffolds for HER2 Positive Breast Cancer Therapy: An In-Silico Approach. *Current Drug Research Reviews*. 2021. vol. 13. no. 1. P. 73. DOI: 10.2174/2589977512999200821170221.
39. El-Meguid E.A.A., El-Deen E.M.M., Nael M.A., Anwar M.M. Novel benzimidazole derivatives as anti-cervical cancer agents of potential multi-targeting kinase inhibitory activity. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020. vol. 13. no. 12. P. 9179. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.10.041.
40. Astorgues-Xerri L., Riveiro M.E., Tijeras-Raballand A., Serova M., Neuzillet C., Albert S., et al. Unraveling Galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2014. vol. 40. no. 2. P. 307-319. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.07.007.

41. Goud N.S., Soukya P.S.L., Ghouse M., Komal D., Alvala R., Alvala M. Human Galectin-1 and its inhibitors: Privileged target for cancer and HIV. *Mini- Reviews in Medicinal Chemistry*. 2019. vol. 19. no. 16. P. 1369-1378. DOI: 10.2174/138955751916190925111010.
42. Shih T.-C., Liu R., Fung G., Bhardwaj G., Ghosh P.M., Lam K.S. A novel Galectin-1 inhibitor discovered through one-bead two-compound library potentiates the antitumor effects of paclitaxel in vivo. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2017. vol. 16. no. 7. P. 1212-1223.
43. Shih T.-C., Liu R., Wu C.-T., Li X., Xiao W., Deng X. Targeting Galectin-1 impairs castration-resistant prostate cancer progression and invasion. *Clinical Cancer Research*. 2018. vol. 24. no. 17. P. 4319-4331. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0157.
44. Supuran C.T., Alterio V., Di Fiore A., D'Ambrosio K., Carta F., Monti S.M. Inhibition of carbonic anhydrase IX targets primary tumors, metastases, and cancer stem cells: Three for the Price of one. *Medicinal Research Reviews*. 2018. vol. 38. no. 6. P. 1799-1836. DOI: 10.1002/med.21497.
45. Peng X.-M., Damu G.L., Zhou C. Current developments of Coumarin compounds in medicinal chemistry. *Current Pharmaceutical Design*. 2013. vol. 19. no. 21. P. 3884-3930. DOI: 10.2174/1381612811319210013.
46. Milite C., Amendola G., Nocentini A., Bua S., Cipriano A., Barresi E. Novel 2-substituted-Benzimidazole6-sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, biological evaluation against isoforms I, II, IX and XII and molecular docking studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019. vol. 34. no. 1. P. 1697-1710. Doi: 10.1080/14756366.2019.1666836.
47. Zubrienė A., Čapkauskaitė E., Gylytė J., Kišonaitė M., Tumkevičius S., Matulis D. Benzene sulfonamides with Benzimidazole moieties as inhibitors of carbonic anhydrases I, II, VII, XII and XIII. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2014. vol. 29. no. 1. P. 124-131. DOI: 10.3109/14756366.2012.757223.