

sonization of group B streptococci / A.O. Shigeoka, R.T. Hall, V.G. Hemming [et al.] // Infect. Immun. – 1978. – V. 21(1). – P. 34-40. DOI: 10.1128/IAI.21.1.34-40.1978

28. Schiffmann E. N-formylmethionyl peptides as chemoattractants for leukocytes / E. Schiffmann, B.A. Corcoran, S.M. Wahl // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – V. 72(3). – P. 1059-1062. DOI:10.1073/pnas.72.3.1059

29. Soothill J.F. Defective opsonization. A common immunity deficiency / J.F. Soothill, B.A. Harvey // Arch. Dis. Child. – 1976. – V. 51(2). – P. 91-99. DOI: 10.1136/adc.51.2.91

30. Stossel T.P. Contractile proteins in phagocytosis: an example of cell surface-to-cytoplasm

communication / T.P. Stossel // Fed. Proc. – 1977. – V. 36(8). – P. 2181-2184.

31. Stossel T.P. Phagocytosis: recognition and ingestion / T.P. Stossel // Semin. Hematol. – 1975. – V. 12(1). – P. 83-116.

32. Verhoef J. Human polymorphonuclear leukocytes receptors for staphylococcal opsonins / J. Verhoef, P.K. Peterson, P.G. Quie // Immunology. – 1977. – V. 33(2). – P. 231-239.

33. Winkelstein J.A. The role of immunoglobulin in the interaction of pneumococci and the properdin pathway: evidence for its specificity and lack of requirement for the Fc portion of the molecule / J.A. Winkelstein, H.S. Shin // J. Immunol. – 1974. – V. 112(5). – P. 1635-1642.

34. Wright A.E. An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis / A.E. Wright, S.R. Douglas // Proceedings of the Royal Society of London. – 1903. – V. 72. – P. 357-370.

35. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

36. Zigmond S.H. Ability of polymorphonuclear leukocytes to orient in gradients of chemotactic factors / S.H. Zigmond // J. Cell. Biol. – 1977. – V. 75(2). – P. 606-616. DOI: 10.1083/jcb.75.2.606

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.06

УДК 616.24-006.25:615.277.3:615.011.5

О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, Е.В. Вереникина,
А.Ю. Максимов, А.С. Морковник, О.Н. Жуковская,
А.С. Гончарова, Н.А. Шевченко, С.Н. Власов,
Е.В. Заикина, Л.З. Курбанова, Д.В. Ходакова,
О.В. Пандова

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону: **КИТ Олег Иванович** – д.м.н., проф., член-кор. РАН, ген. директор, onko-sekretar@mail.ru, **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – д.м.н., зав. отделением, ekat.veren@yandex.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора по перспективным научным разработкам, onko-sekretar@mail.ru, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. Испытательным лабораторным центром, fateyeva_a_s@list.ru, **КУРБАНОВА Луиза Зулкаидовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, luizacurbanova@mail.ru, **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, coctail.moxuto@yandex.ru, **ПАНДОВА Ольга Витальевна** – к.м.н., врач-невролог, onko-sekretar@mail.ru, **ЗАИКИНА Екатерина Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, katherine_bio@mail.ru.

КОМАРОВА Екатерина Федоровна – в.н.с., д.б.н., зав. кафедрой Ростовского ГМУ МЗ РФ, в.н.с. НМИЦ онкологии МЗ РФ, katitako@gmail.com; **МОРКОВНИК Анатолий Савельевич** – д.х.н., гл.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, asmorkovnik@sfedu.ru; **ЖУКОВСКАЯ Ольга Николаевна** – к.х.н., с.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, onzhukovskaya@sfedu.ru; **ШЕВЧЕНКО Наталья Алексеевна** – аспирант Ростовского ГМУ МЗ РФ, natastern@mail.ru; **ВЛАСОВ Сергей Николаевич** – студент Ростовского ГМУ МЗ РФ, ser.vl4s0v02@yandex.ru.

Исследовано влияние дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола на рост и метастазирование перевиваемых аллогraftов меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Льюиса при внутрибрюшинном введении. Установлен противоопухолевый эффект в отношении первичной эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и ее метастазов в легкие, а также в отношении метастатического поражения легких для меланомы B16 мышей.

Ключевые слова: экспериментальная меланома B16, эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола, противоопухолевая активность, антиметастатическая активность, внутрибрюшинное введение.

The effect of dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole on the growth and metastasis of transplanted allografts of melanoma B16 and epidermoid lung carcinoma Lewis with intraperitoneal administration was investigated. The antitumor effect was established in relation to primary epidermoid lung carcinoma by Lewis and its metastases to the lungs, as well as in relation to metastatic lung damage for melanoma B16 mice.

Keywords: experimental B16 melanoma, epidermoid Lewis lung carcinoma, dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole, anticancer activity, antimetastatic activity, intraperitoneal administration.

Введение. Несмотря на широкий спектр современных препаратов для лекарственной терапии рака, до настоящего времени существует проблема их высокой токсичности, что обуславливает поиск противоопухолевых агентов, которые избирательно подавляют или ингибируют рост неопластических клеток [2, 7, 16].

В течение последних десятилетий сообщалось о многих дериватах бензимидазола с выраженной противоопухолевой активностью из-за его

структурного сходства с встречающимися в природе нуклеотидами [9]. Для химиотерапии злокачественных новообразований разработаны и введены в клиническую практику препараты на основе бензимидазола. Так, препарату на основе бензимидазола Veliparib (ABT-888) в 2016 г. FDA присвоило статус орфанного препарата для немелкоклеточного рака легкого. Механизм его действия заключается в ингибировании поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) -1 и -2, что подавля-

ет восстановление ДНК и потенцирует цитотоксичность повреждающих ДНК агентов [8].

В последних исследованиях показана активность различных замещенных производных бензимидазола с их антипролиферативным значением по отношению к различным линиям раковых клеток, таким как HCT116, MCF7, HeLa, HepG2, A549 и A431 [6]. Показан противоопухолевый эффект дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при применении внутрибрюшинно мышам в виде торможения роста подкожно перевитой меланомы B16 мышей. При этом в данном исследовании было показано выраженное воздействие на метастазы меланомы в легком примененного производного бензимидазола, проявляющееся в снижении количества метастазов и уменьшении их частоты [4, 5].

В связи с этим **целью** исследования явилось исследование влияния дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола (ПУ-185) на рост и метастазирование сингенных опухолей легкого и меланомы при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали 96 мышей-самок линии C57Bl6j на основании разрешения биоэтической комиссии (ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ №18 от 10.09.2015). Животные были получены из вивария филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область) с ветеринарными свидетельствами. Вес животных при введении в эксперимент составил 18-20 г. Проведение экспериментального исследования было осуществлено согласно этическим принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

В эксперименте были использованы два штамма перевиваемых опухолей мышей: меланома B16 (ЭГ1) и эпидермоидная карцинома легкого Льюис LLC (ЭГII). Изучаемые опухоли прививали подкожно в правую лопатку в объеме 50 мг в 0,2 мл бессывороточной питательной среды 199 и поддерживали на мышах линии C57Bl6j. Для опыта использовали такую же линию мышей, 2-6 пассажей и лечение начинали при достижении объема опухоли 500 мм³. Исследуемое соединение растворяли в физиологическом растворе и его темпоре вводили внутрибрюшинно 1 раз в течение 10 дней, через 48 ч после подкожной перевивки опухоли животным в разовых дозах – 6,15 (1-я группа), 30,75 (2-я группа)

и 61,5 (3-я группа) мг/кг. Контрольные группы (К1 для меланомы B16 и КII для LLC) составляли животные-опухоленосители, которым вместо раствора исследуемого объекта вводили внутрибрюшинно физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме.

Согласно руководствам по изучению противоопухолевой и антиметастической активности фармакологических веществ [3] оценивали следующие стандартные параметры: 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, %). Объем опухоли рассчитывали как произведение высоты, длины и ширины опухолевого узла (мм³). Степень торможения роста опухоли рассчитывали по формуле $TPO\% = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100$, где V – средний объем опухоли (мм³) в опытной и контрольной группах. Также рассчитывали показатель увеличения продолжительности жизни по формуле: $T/C\% = \text{СПЖ}_{\text{опыта}} / \text{СПЖ}_{\text{контроля}} \times 100$, где СПЖ – средняя продолжительность жизни в днях. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) рассчитывали по формуле: $((A_k \times B_k) - (A_o \times B_o)) / A_k \times B_k \times 100$, где A – частота метастазов в опытной и контрольной группах, рассчитанная как отношение числа жи-

Таблица 1

Дизайн эксперимента

Основные показатели	Группа животных							
	ЭГ1			ЭГП			К1	КП
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я		
Число животных в группе, шт.	12	12	12	12	12	12	12	12
Вводимые вещества	Дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола						физиологический раствор	
Разовые дозы, мг/кг	6,15	30,75	61,5	6,15	30,75	61,5		
Вводимые объемы	0,3 мл/сут							
Длительность введения	10 дней							
Способ введения веществ	Внутрибрюшинно							

Примечание. ЭГ1 – экспериментальная группа с перевитой меланомой B16, ЭГII – экспериментальная группа с перевитой эпидермоидной карциномой легкого Льюис, К1 и КII – контрольные группы животных с перевитой меланомой B16 и эпидермоидной карциномой легкого Льюис соответственно.

Таблица 2

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на динамику роста меланомы B16

Разовая доза, мг/кг	Т/С, %	Объем опухоли (мм ³), Ме [25-75] (ТРО, %)		
		Сутки после окончания лечения		
		1	7	14
6,15	126,9	4,3 [3,1-5,1]	26,9 [16,3-37,5] (15,9)	51,3 [50,5-60,9]
30,75	151,3 ^{1,2}	3,8 [2,6-6,0] (7,3)	26,1 [15,7-37,2] (16,1)	35,9 [35,2-46,5] (23,6)
61,5	84,7	3,9 [1,4-5,3] (4,9)	29,9 [18,9-34,1] (3,5)	43,1 [35,3-54,1] (4,5)
Контроль	0	4,1 [1,5-5,6]	31,1 [20,9-37,6]	47,1 [34,9-55,2]

Примечание. В табл. 2-3: 1 - различия статистически значимы относительно контроля (p < 0,05); 2 - различия статистически значимы между группами (p < 0,05). Различия определены по критерию Манна-Уитни.

вотных с метастазами к общему числу животных в группе, В – среднее количество метастазов у животных опытной и контрольной групп.

На 25-е сут после перевивки опухоли всех выживших животных подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков и проводили некропсию.

Дизайн эксперимента представлен в табл. 1.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании влияния РУ-185 при внутрибрюшинном введении на рост и метастазирование экспериментальной меланомы В16 обнаружено, что применение субстанции оказывало влияние на продолжительность жизни животных в зависимости от применяемой дозы (табл. 2). Согласно количественным критериям активности вещества применение дозы 30,75 мг/кг внутрибрюшинно увеличивало продолжительность жизни животных с меланомой В16 (Т/С=151,3%), а другие дозы существенно не влияли на данный показатель.

При внутрибрюшинном РУ-185 не было выявлено выраженного ингибирующего эффекта на рост подкожной меланомы В16 (табл. 2). На 7-е сут после окончания лечения в 1-й (6,15 мг/кг) и 2-й группах (30,75 мг/кг) ЭГ было обнаружено незначительное уменьшение объема первичного опухолевого узла, сохранившееся к 14-м сут только во 2-й группе (ТРО=23,6%).

При внутрибрюшинном применении РУ-185 оцениваемые показатели противоопухолевого действия в отношении экспериментальной карциномы легких изменялись в зависимости от вводимой дозы субстанции (табл. 3). Значимое увеличение продолжительности жизни животных и выраженное снижение размеров опухолевого узла обнаружены во 2-й группе ЭГII. Индекс Т/С составил в этой группе 171,6%. Объем первичного подкожного опухолевого узла был меньше уже в 1-е сут после окончания лечения в 2,3 раза по сравнению

с контролем ($p < 0,05$), и такой эффект сохранялся вплоть до 14-х сут (объем опухоли был снижен в 2,1 и 1,9 раза на 7-е и 14-е сут соответственно при $p < 0,05$).

На следующем этапе эксперимента были проанализированы полученные результаты антиметастатического действия дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении в отношении исследуемых экспериментальных опухолей (табл. 4).

В ЭГI применение субстанции снижало число метастазов в 1-й и 2-й группах в 2,5 и 3,0 раза соответственно ($p < 0,05$) относительно контрольной группы и не влияло на число метастазов в 3-й группе. Частота метастазирования в этих группах также была высокой и составила в 1-й группе ЭГI 60,4%, а во 2-й – 74,5%. Аналогичные результаты антиметастатической активности были показаны для

ЭГII. В ЭГII количество метастазов в 1-й и 2-й группах было снижено в 2,1 и 2,6 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом в 3-й группе не отличалось от контроля. ИИМ был выше в ЭГII по сравнению с ЭГI и составил 63,1 и 79,6 для 1-й и 2-й групп соответственно.

Полученные результаты позволяют заключить, что внутрибрюшинное применение дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо [1,2-а] бензимидазола в разовой дозе 30,75 мг/кг имеет ингибирующее действие на рост первичной опухоли в отношении эпидермоидной карциномы легких Льюиса и не влияет на рост первичного опухолевого узла в отношении меланомы В16 мышей. Однако значительное противоопухолевое действие дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола при внутрибрюшин-

Таблица 3

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на динамику роста LLC

Разовая доза, мг/кг	Т/С, %	Объем опухоли (мм ³), Ме [25-75] (ТРО, %)		
		сутки после окончания лечения		
		1	7	14
6,15	83,3	26,4 [21,9-34,6]	66,9 [53,9-71,1] (12,8)	91,1 [85,6-95,2] (12,1)
30,75	171,6 ^{1,2}	8,1 [6,9-9,1] ^{1,2} (56,2)	37,1 [31,7-45,6] ^{1,2} (51,8)	56,1 [51,2-60,3] ^{1,2} (45,9)
61,5	110,7	15,6 [11,3-19,9] (14,8)	51,4 [46,8-57,1] ² (32,9)	82,1 [73,8-90,6] (20,8)
Контроль	0	18,3 [13,9-24,2]	76,7 [73,1-84,2]	103,6 [90,5-121,4]

Таблица 4

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на метастазирование меланом В16 и LLC

Показатель		ЭГI	ЭГII
Количество метастазов на 1 жив.	6,15	5,6±1,0 ¹	13,1±1,0 ¹
	30,75	4,6±0,6 ^{1,2}	10,6±0,6 ^{1,2}
	61,5	12,7±2,9	23,7±0,9
	Контроль	14,2±6,2	27,6±1,2
ИИМ, %	6,15	60,2±4,3 ²	63,1±5,1 ²
	30,75	74,5±4,8 ²	79,6±5,6 ²
	61,5	15,8±4,1	16,9±3,9

Примечание. 1 - различия статистически значимы относительно контроля ($p < 0,05$); 2 - различия статистически значимы между группами в каждой экспериментальной группе ($p < 0,05$). Различия определены по критерию Стьюдента.

ном введении в разовых дозах 6,15 и 30,75 мг/кг выявлено относительно метастазирования обоих исследуемых штаммов.

Ранее было выявлено, что РУ-185 при внутрижелудочном введении имеет выраженный ингибирующий эффект в отношении метастазов в легкие меланомы B16, при этом не влияет на рост первичной подкожной меланомы B16, а также подавляет рост подкожно перевитой эпидермоидной карциномы легкого Льюиса [4, 5, 12]. Результаты настоящего исследования по изучению противоопухолевой активности дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола позволяют предполагать, что механизм его противоопухолевого действия связан с метаболическими изменениями в легочной ткани.

Метаболизм опухолевой ткани при различных по локализации новообразованиях играет важную роль для роста и развития неоплазм [1, 2, 16]. В эксперименте было показано, что в динамике роста в легких крыс метастатической опухоли наблюдается нарастающий дисбаланс основных метаболических систем: свободнорадикальной, гидролитической, калликреин-кининовой, а также изменение гормонального тканевого статуса, что способствует прогрессированию злокачественного процесса в ткани легкого [7, 10].

Кроме того, различные действия на рост и прогрессирование меланомы и карциномы легкого Льюиса при применении изученной субстанции можно объяснить различием их биологической природы и поведения. В частности, для метаболизма меланомы характерно «переключение» с гликолитического фенотипа на окислительный, что важно для высокой степени ее прогрессирования и формирования устойчивости к химиотерапии [13, 14]. Особенностью метаболизма опухоли легкого является преобладание гликолитического фенотипа над метаболическими фенотипами, что и отличает ее от меланомы [17].

Еще одним моментом, требующим объяснения, является выраженное

антиметастатическое действие изученной субстанции для обеих сингенных опухолевых моделей независимо от их биологического происхождения. Поскольку изученные опухоли обе метастазируют в легкое, можно предполагать общие патогенетические факторы, возможно, общий метаболический фон метастатической ниши, который и регулирует процесс приспособления и прогрессирования различных опухолей [15]. Метаболиты метастатической среды активируют различные сигнальные пути и способствуют изменению протеома и транскриптома опухоли [11].

Заключение. При внутрибрюшинном применении дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо [1,2-а] бензимидазола показан противоопухолевый эффект в отношении первичной эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и ее метастазов в легкие, а также в отношении метастатического поражения легких для меланомы B16 мышей. Проведение дальнейших исследований дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола позволит выявить патогенетические факторы, участвующие в реализации его противоопухолевого действия, что позволит объяснить механизмы и определить мишени для разработки данной фармакологической субстанции как препарата для онкологической практики.

Литература

1. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет/ Т.В. Шамова [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал – 2020. – Т.1, №1. – С. 43-59
2. Adoptive cell therapy: current advances / Shamova T.V. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):43-59. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
3. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка / О.И. Кит. - Новочеркасск, 2014.
4. Кит О.И. Neuroendocrine, clinical and morphological aspects of gastric cancer. Novocherkassk, 2014.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. – М., 2012.
6. Mironov A.N. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicines. – 2012.
7. Оценка противоопухолевой активности

антиоксиданта эноксифола на модели меланомы B16 в эксперименте / Е.Ф. Комарова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2017. – №. 3-2 (195-2).

Assessment of antitumor activity of enoxifol antioxidant on B16 melanoma model in experiment/ E.F. Komarova [et al.]. // Proceedings of universities. North Caucasian region. Natural Sciences. – 2017. - №. 3-2 (195-2).

5. Производное бензимидазола как противоопухолевое средство в отношении экспериментальной злокачественной опухоли легкого / Е.Ф. Комарова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2021. - №3. – С. 49-53.

Benzimidazole derivative as antitumor drug against experimentally induced lung carcinoma/ E.F. Komarova [et al.]. DOI: 10.24075/brsmu.2021.031

6. Benzimidazole scaffolds as promising antiproliferative agents: a review/ Tahlan S. [et al.]. // BMC chemistry. – 2019. – V. 13, №. 1. – P. 1-16. DOI:10.1186/s13065-019-0579-6

7. Common pathogenic mechanisms between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer/ Tzouvelekis A. [et al.]. //Chest. – 2019. – V. 156, № 2. – P. 383-391.

8. Discovery of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 2-[(R)-2-methylpyrrolidin-2-yl]-1 H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) for the treatment of cancer/ Penning T.D. [et al.] //Journal of medicinal chemistry. – 2009. – V. 52, №. 2. – P. 514-523.

9. El Rashedy A.A., Aboul-Enein H. Y. Benzimidazole derivatives as potential anticancer agents //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2013. – V. 13, №. 3. – P. 399-407. DOI: 10.2174/138955713804999847

10. Evaluation of the anticancer activities of novel transition metal complexes with berenil and nitroimidazole/ Czarnomys R. [et al.]. //Molecules. – 2020. – V. 25, №. 12. – P. 2860. DOI: 10.3390/molecules25122860.

11. Metabolic rewiring in the promotion of cancer metastasis: mechanisms and therapeutic implications/ Wei Q. [et al.] // Oncogene. 2020; 39 (39): 6139–56.

12. Mierke C.T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells //Reports on Progress in Physics. – 2019. – V. 82, №. 6. – P. 064602.

13. Mitochondrial oxidative phosphorylation in cutaneous melanoma/ Kumar P.R. [et al.] // Br J Cancer. 2021 Jan;124(1):115-123. doi: 10.1038/s41416-020-01159-y.

14. Neagu M. Metabolic Traits in Cutaneous Melanoma // Front Oncol. 2020 May 19;10:851. doi: 10.3389/fonc.2020.00851.

15. Ohshima K, Morii E. Metabolic Reprogramming of Cancer Cells during Tumor Progression and Metastasis // Metabolites. 2021; 11 (1): 28.

16. Runx2 stimulates neoangiogenesis through the Runt domain in melanoma/ Ceccconi D. [et al.] //Scientific reports. – 2019. – V. 9, №. 1. – С. 1-12.

17. The Metabolic Landscape of Lung Cancer: New Insights in a Disturbed Glucose Metabolism / Vanhove K. [et al.] // Front Oncol. 2019 Nov 15;9:1215. doi: 10.3389/fonc.2019.01215.