

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО КОНДЕНСИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛДИОНА В ОТНОШЕНИИ ЛИНИЙ КЛЕТОК ОПУХОЛЕВОГО И НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Бегунов Р.С.^{1,3},
Александрова Ю.Р.^{1,2},
Шагина И.А.^{1,2},
Кучеренко М.В.³,
Пелевин П.С.³,
Хохлов А.Л.¹,
Неганова М.Е.^{1,2}**

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(150000, Ярославская область,
г. Ярославль, ул. Революционная, 5,
Россия)

² ФГБУН «Институт
элементоорганических соединений
имени А.Н. Несмеянова» Российской
академии наук (119334, Москва,
ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный университет им.
П.Г. Демидова» Минобрнауки России
(150003, Ярославская область,
г. Ярославль, ул. Советская, 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бегунов Роман Сергеевич,
e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Конденсированные производные бензимидазолдиона с узловым атомом азота могут стать основой для разработки эффективных клинических терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний. Для этого необходимо проведение исследований, включающих синтез и изучение противоопухолевой активности соединений данной группы.

Цель исследования. Поиск новых цитотоксических агентов из ряда конденсированных бензимидазолдионов с узловым атомом азота.

Методы. Цитотоксический профиль синтезированного соединения оценивали с использованием МТТ-теста, в основе которого лежит реакция восстановления соли тетразолия (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до нерастворимых в воде кристаллов формазана. В качестве показателей эффективности были определены величины IC₅₀ цитотоксического эффекта, представляющие собой концентрации соединения, приводящие к гибели 50 % клеток в пробе.

Результаты. Было продемонстрировано наличие цитотоксичности у нового производного бензимидазола – 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона в отношении клеток опухолевого происхождения: аденокарциномы легкого (A549) и аденокарциномы молочной железы (MCF-7). В свою очередь для нормальных клеток эмбриональной почки человека (Hek-293) данное соединение было примерно в 2,5 раза менее токсично.

Заключение. Полученные результаты показывают, что конденсированные производные бензимидазола с узловым атомом азота являются перспективным классом соединений для разработки новых противоопухолевых агентов с избирательной токсичностью.

Ключевые слова: конденсированный бензимидазолдион, 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион, цитотоксичность, пролиферативная активность клеточных линий опухолей, аденокарцинома легкого (A549), аденокарцинома молочной железы (MCF-7), нейробластома человека (SH-SY5Y), клетки эмбриональной почки человека (Hek-293)

Статья поступила: 14.08.2025
Статья принята: 20.11.2025
Статья опубликована: 25.12.2025

Для цитирования: Бегунов Р.С., Александрова Ю.Р., Шагина И.А., Кучеренко М.В., Пелевин П.С., Хохлов А.Л., Неганова М.Е. Цитотоксичность нового конденсированного производного бензимидазолдиона в отношении линий клеток опухолевого и нормального происхождения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.2

CYTOTOXICITY OF A NEW CONDENSED BENZIMIDAZOLEDIONE DERIVATIVE AGAINST TUMOR AND NORMAL CELL LINES

**Begunov R.S.^{1,3},
Aleksandrova Y.R.^{1,2},
Shagina I.A.^{1,2},
Kucherenko M.V.³,
Pelyovin P.S.³,
Khokhlov A.L.¹,
Neganova M.E.^{1,2}**

¹ Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Revolucionnaya Str., 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

² A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences (Vavilova Str., 28, Moscow 119334, Russian Federation)

³ P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Sovetskaya Str., 14, Yaroslavl 150003, Russian Federation)

Corresponding author:

Roman S. Begunov,

e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

RESUME

Condensed benzimidazoledione derivatives with a nodal nitrogen atom can become the basis for the development of clinical therapeutic agents for the effective treatment of oncological diseases. This requires research that includes the synthesis and study of the antitumor activity of compounds of this group.

The aim. Search for new cytotoxic agents from a series of condensed benzimidazole diones with a nodal nitrogen atom.

Materials and methods. The cytotoxic profile of the synthesized compound was evaluated using an MTT test based on the reduction reaction of tetrazolium salt (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) by mitochondrial dehydrogenases of living cells to formazan crystals insoluble in water. The IC₅₀ values of the cytotoxic effect, which are concentrations of a compound leading to the death of 50 % of cells in a sample, were determined as indicators of effectiveness.

Result. The cytotoxicity of a new benzimidazole derivative, 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione, was demonstrated against two tumor cell lines: lung adenocarcinoma (A549) and breast adenocarcinoma (MCF-7). In turn, for normal human embryonic kidney cells (Hek-293), this compound was approximately 2.5 times less toxic.

Conclusions. The results indicate that fused benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom are a promising class of compounds for the development of new antitumor agents with selective toxicity.

Key words: fused benzimidazole dione, 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione, cytotoxicity, proliferative activity of tumor cell lines, lung adenocarcinoma (A549), breast adenocarcinoma (MCF-7), human neuroblastoma (SH-SY5Y), human embryonic kidney cells (Hek-293)

Received: 14.08.2025

Accepted: 20.11.2025

Published: 25.12.2025

For citation: Begunov R.S., Aleksandrova Y.R., Shagina I.A., Kucherenko M.V., Pelyovin P.S., Khokhlov A.L., Neganova M.E. Cytotoxicity of a new condensed benzimidazoledione derivative against tumor and normal cell lines. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.2

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине существует много вариантов лечения различных онкологических заболеваний в зависимости от стадий злокачественного процесса. Важнейшее значение среди них, несмотря на имеющиеся недостатки, имеет химиотерапия [1-3].

Главное преимущество данного вида лечения — доступность и высокая эффективность, обусловленная большим выбором лекарственных препаратов, применение которых дает возможность не только вылечить онкологическое заболевание, но и осуществлять его контроль, не давая раковым клеткам распространяться в организме, образуя метастазы. Химиотерапия основана на применении специальных медикаментов — цитостатиков, способных воздействовать на опухолевые клетки и препятствовать их росту и размножению. Обычно она используется в комплексе с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, но может применяться и как отдельный метод лечения онкологических заболеваний. Для многих пациентов химиотерапия становится ключевым этапом в борьбе с раком, помогая им повысить шансы на выздоровление.

На сегодняшний день не существует альтернативы химиотерапии при лечении многих видов злокачественных опухолей [4]. Например, при большой распространённости опухолевого процесса (невозможности его купировать хирургическим путем или лучевой терапией), системном характере опухолевого процесса (при гемобластозах), высокой вероятности метастазирования. Химиотерапевтические агенты играют важную роль на протяжении последних нескольких десятилетий и остаются выбором номер один для лечения злокачественных новообразований на поздних стадиях, когда хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия не могут быть назначены по определенным причинам [5-7].

Перспективным классом соединений, которые уже применяются в качестве противоопухолевых препаратов или находятся на стадии разработки, являются азаетероциклические хиноны, например, митомицин С (конденсированное полифункциональное производное индолдиона **A**) [8] и его бензимидазолные аналоги (**B**) [9-12] (рис. 1).

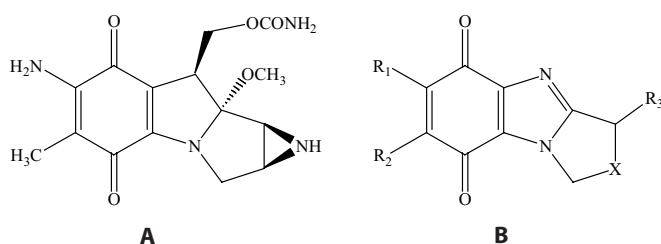


РИС. 1.

Структуры митомицина С (**A**) и конденсированных бензимидазолдионов (**B-D**), обладающих противоопухолевой активностью

Отмечается, что конденсированные алициклические бензимидазолдионы (рис. 1**B**) обладают более выраженным цитотоксическим действием по сравнению с коммерческим препаратом митомицином С (ММС) [13].

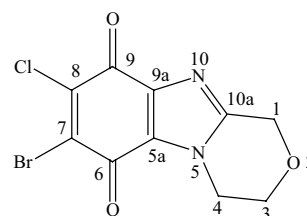
Ранее нами был осуществлен синтез двух новых веществ подобного строения 7,8-дигалогенпиридо[1,2-а]бензимидазол-6,8-диона (**C**) и 7,8-дигалоген-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазол-6,8-диона (**D**) (рис. 1), а также изучена их цитотоксичность в отношении нескольких клеточных линий опухолевого и нормального происхождения [14]. Данные вещества оказывали высокое цитотоксическое действие на все исследуемые линии клеток. Цитотоксический эффект синтезированных веществ был сравним или в несколько раз превышал таковой у коммерческих противоопухолевых препаратов Тамоксифен и Митомицин С. Соединение **D** с предельным гетероциклом было более токсично по отношению к раковым и менее токсично в отношении нормальных линий клеток по сравнению с непредельным аналогом **C**.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продолжение ранее проведенных работ по поиску новых цитотоксических агентов из ряда конденсированных бензимидазолдионов с узловым атомом азота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион.



Синтез данного соединения состоял из нескольких стадий (рис. 2).

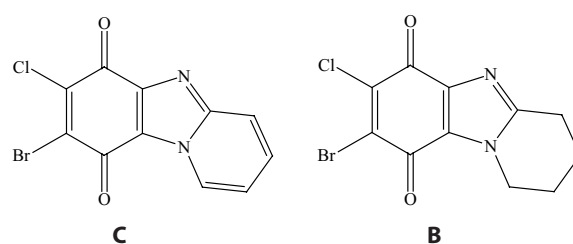


FIG. 1.

Structures of mitomycin C (**A**) and condensed benzimidazole diones (**B-D**) with antitumor activity

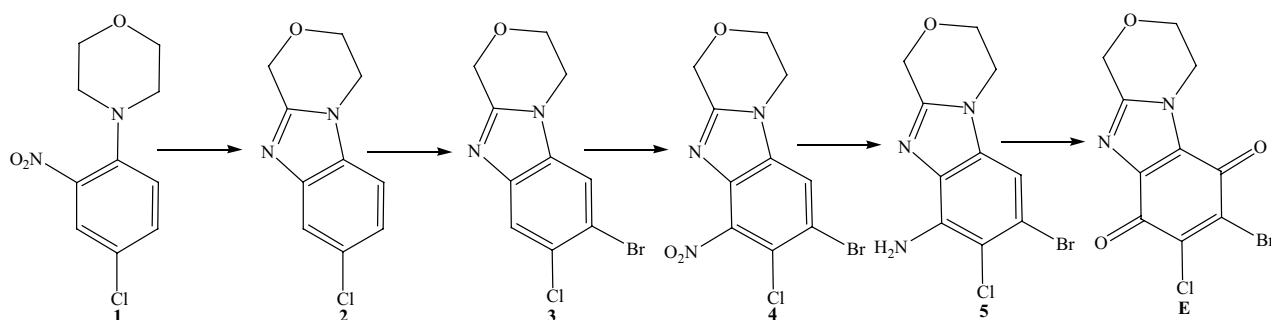


РИС. 2.

Схема синтеза 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (E)

Первоначально осуществляли формирование гетероциклического ядра – 8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (**2**) – в ходе реакции восстановительной внутримолекулярной циклизации 4-(2-нитро-4-хлорфенил)морфолина (**1**) хлоридом олова (II). Данный метод находит широкое применение при синтезе подобных структур, так как является наиболее эффективным [15, 16]. Дальнейшую функционализацию полученного конденсированного гетероцикла **2** проводили в ходе реакций бромирования N-бромсукцинимидом в концентрированной серной кислоте, нитрованием дигалогенпроизводного **3** смесью нитрата калия – концентрированная серная кислота и восстановлением полученного 8-бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (**4**) хлоридом титана (III) в кислой водно-спиртовой среде. Для окисления бензольного кольца в соединении **5** использовали смесь нитрата калия и концентрированной серной кислоты.

Структура всех промежуточных соединений **2-5** и конечного бензимидазолдиона **E** была доказана с помощью комплекса методов физико-химического анализа: ИК- и ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. На рис. 3 и 4 представлены ^1H и ^{13}C ЯМР спектры гетероциклического хинона **E**. Отнесение сигналов протонов сделано на основании данных ^1H - ^1H NOESY ЯМР спектроскопии.

В ^1H ЯМР спектре (рис. 3) в области 4–5 м.д. фиксировались три сигнала двойной интенсивности от 6 алифатических протонов $\text{H}^{1,1}$, $\text{H}^{3,3}$ и $\text{H}^{4,4}$ трех метиленовых групп морфолинового цикла и отсутствовали сигналы протонов аминогруппы при 5–6 м.д. и ароматических протонов при 6–9 м.д. Это означало, что окисление бензольного кольца в соединении **5**, содержащего аминогруппу, до бензохинового прошло успешно и полученный бензимидазолдион не содержал посторонних примесей. Материальный баланс по протонам соблюдался.

О наличии $\text{C}=\text{O}$ группы в соединении **E** свидетельствовали данные ИК-спектроскопии. В ИК-спектре данного вещества появлялась характерная для карбонильной группы 1,4-бензохинонов [17] полоса поглощения 1667 см^{-1} , отсутствующая в спектре аминосоединения **5**.

Материальный баланс по атомам углерода также соблюдался. В ^{13}C ЯМР спектре (рис. 4) фиксировались

FIG. 2.

Scheme for the synthesis of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (E)

7 сигналов от ароматических атомов углерода C^{5a} , C^6 , C^7 , C^8 , C^9 , C^{9a} и C^{10a} при 130–174 м.д., а также 3 сигнала от атомов углерода C^1 , C^3 и C^4 алкильных групп в области 44–70 м.д.

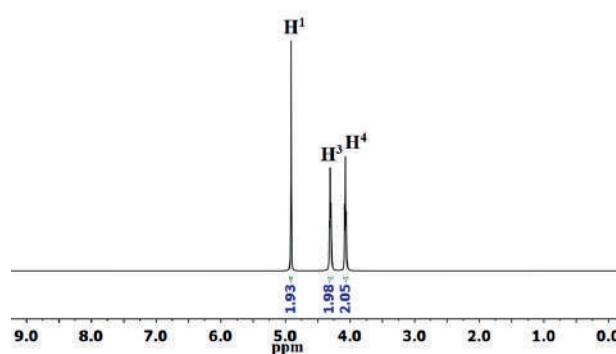


РИС. 3.

^1H ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (E) ($\text{DMSO}-d_6$)

FIG. 3.

^1H NMR spectra of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (E) ($\text{DMSO}-d_6$)

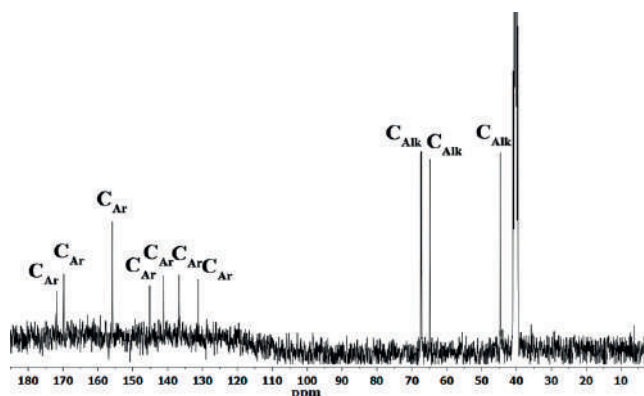


РИС. 4.

^{13}C ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-диона (E) ($\text{DMSO}-d_6$)

FIG. 4.

^{13}C NMR spectra of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole-6,9-dione (E) ($\text{DMSO}-d_6$)

С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения была определена молекулярная масса вещества **Е**. Значение m/z $[M+H]^+$ составило 318.5311 Да, что согласовывалось с брутто-формулой синтезированного соединения $C_{10}H_6BrClN_2O_3$.

Клеточные линии и условия культивирования

Клетки аденокарциномы легкого человека A549, карциномы молочной железы MCF-7, нейробластомы человека SH-SY5Y и нормальные клетки из эмбриональной почки человека Hek-293, были получены из коллекции Института цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Культивирование клеток осуществляли в полной питательной среде DMEM, содержащей глутамакс, с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки и 1 % пенициллина-стрептомицина. Инкубация клеток проводилась в CO_2 -инкубаторе (Binder CB150, США) с не плотно закрытыми крышками при температуре 37 °C, концентрации CO_2 5 % и относительной влажностью 98 % для роста и пролиферации клеток.

Оценка цитотоксичности

Для определения цитотоксического действия синтезированных молекул был использован МТТ-тест [18]. В основе данного метода лежит реакция восстановления соли тетразолия (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до нерастворимых в воде кристаллов формазана.

Клетки, находящиеся в фазе экспоненциального роста, были высеяны в 96-луночные культуральные планшеты (10.000 клеток/200 мкл на лунку). Спустя 24 часа вносили растворённые в ДМСО исследуемые соединения (в диапазоне концентраций 0.01 до 100 мкМ) в объёме 2 мкл в трех повторностях. К клеткам контрольной группы добавляли 1 % ДМСО.

По истечении 24 часов или 72 часов инкубации с веществами в каждую лунку добавляли раствор МТТ в концентрации 5 мг/мл и инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Затем аккуратно удаляли МТТ-реагент и вносили по 200 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. Значения оптической плотности регистрировали при длине волны 540 нм.

В качестве показателей эффективности были определены величины IC_{50} цитотоксического эффекта, представляющие собой концентрации соединения, приводящие к гибели 50 % клеток в пробе.

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили методами описательной и математической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA) и GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследований использовали новый конденсированный бензимидазолдион **Е**, содержащий

в качестве заместителей два атома галогена. Полигалогенпроизводные гетероциклических хинонов могут представлять особый интерес, поскольку присутствие атомов галогенов способствует значительному повышению биологической активности [19]. Отличие в строении данного соединения от ранее изученного бензимидазолдиона **Д** (табл. 1) заключалось в наличии еще одного гетероатома (атома кислорода) в аннелированном к имидазолу гетероцикле.

При оценке цитотоксического профиля нового бензимидазолдиона (табл. 1, соедин. **Е**) в отношении клеток опухолевого происхождения – аденокарциномы легкого (**A549**), аденокарциномы молочной железы (**MCF-7**), нейробластомы человека (**SH-SY5Y**) и нормального происхождения – клеток эмбриональной почки человека (**Hek-293**) было выявлено, что данное соединение обладало выраженной цитотоксичностью в отношении клеточных культур именно опухолевого происхождения (табл. 1). Для сравнения в таблице приводятся данные по цитотоксичности ранее полученных структур **С** и **Д** схожего строения.

Сравнивая активность нового гетероциклического хинона **Е** с цитотоксичностью коммерческого противоопухолевого препарата Митомицина **С** можно отметить, что данное вещество было более эффективно, чем референсная молекула в отношении линий клеток A549 и MCF-7. В тоже время Митомицин **С** был более цитотоксичен в отношении SH-SY5Y. Следует отметить, у данного соединения также сохранилась способность оказывать менее выраженное токсическое действие в отношении клеток нормального происхождения аналогично ранее синтезированным бензимидазолдионам **С** и **Д**, содержащим пиридиновый или пиперидиновый цикл, соответственно. При этом значения IC_{50} для синтезированного бензохинона **Е** было значительно выше, чем у ранее полученных соединений. Это, очевидно, указывает на перспективность конденсированных производных бензимидазолдиона в качестве цитотоксических молекул с избирательным типом действия именно в отношении клеток опухолевого происхождения.

Дополнительно, с целью выявления возможных антипролиферативных свойств нового гетероциклического хинона **Е**, нами были проведены исследования, нацеленные на определение значений IC_{50} при различных временных точках экспозиции данного соединения с клетками опухолевого происхождения. В частности, мы увеличили время воздействия соединения с 24 часов до продолжительной экспозиции в течение 72 часов, что соответствует времени протекания нескольких клеточных циклов.

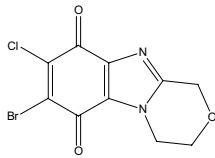
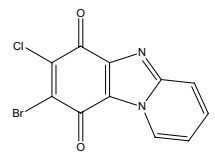
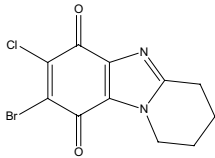
Оказалось, что спустя 72 часа инкубации клетки опухолевого происхождения демонстрировали 50%-ю гибель при более низких концентрациях бензимидазолдиона **Е** (значение IC_{50} для клеточной линии **A549** составило 6.34 ± 0.43 мкМ, для **MCF-7** – 6.70 ± 0.06 мкМ и 5.98 ± 0.24 для **SH-SY5Y**) по сравнению с более коротким 24-х часовым временным интервалом. Так, в случае клеточной линии аденокарциномы лёгкого значение IC_{50} при 72-часовой

ТАБЛИЦА 1

ЗНАЧЕНИЯ IC_{50} (МКМ) ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СОЕДИНЕНИЙ РЯДА БЕНЗИМИДАЗОЛДИОНА

TABLE 1

IC_{50} VALUES (μM) OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF BENZIMIDAZOLEDIONE SERIES COMPOUNDS

№	Соединение	A549	MCF-7	SH-SY5Y	Hek-293
1	 <p>(E)</p>	$11,86 \pm 0,19$	$8,90 \pm 0,19$	$10,75 \pm 0,93$	$25,38 \pm 0,02$
2	 <p>(C)</p>	$12,38 \pm 0,21$	$9,02 \pm 0,17$	$9,76 \pm 0,47$	$16,78 \pm 0,39$
3	 <p>(D)</p>	$7,81 \pm 0,64$	$8,35 \pm 0,32$	$9,49 \pm 0,80$	$16,01 \pm 0,18$
4	Митомицин С	$18,09 \pm 1,80$	$20,37 \pm 1,74$	$7,04 \pm 0,02$	$6,59 \pm 1,46$

инкубации клеток с бензохиноном **E** было снижено почти в 2 раза по сравнению с 24-х часовой обработкой клеток веществом.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что новый бензимидазолдион **E** обладает способностью не только вызывать острое цитотоксическое действие, приводящее к быстрой гибели опухолевых клеток, но и эффективно подавлять их пролиферативный потенциал. Это указывает на перспективы использования данного соединения в качестве основы для создания терапевтических агентов, способных оказывать влияние на пролиферативный потенциал опухолевых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое конденсированное производное бензимидазолдиона – 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол-6,9-дион (**E**) обладал более сильной цитотоксичностью по сравнению с коммерческим противоопухолевым препаратом митомицином С в отношении клеточных линий опухолевого происхождения – аденокарциномы легкого (**A549**) и аденокарциномы молочной железы (**MCF-7**). При этом данное соединение было значительно менее токсично для клеток нормального происхождения. Эти данные, а также

ранее полученные результаты по изучению цитотоксического профиля соединений схожего строения, свидетельствуют о перспективности поиска селективных цитотоксических агентов среди конденсированных производных бензимидазолдиона для разработки новых химиотерапевтических препаратов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».

Конфликт интересов

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

Благодарности

Коллектив авторов благодарит Центр коллективного пользования ИНЭОС РАН (№ 075-00276-25-00)

за возможность использования приборной базы для выполнения работ в рамках данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 2023; 10(4): 1367-1401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007
2. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3233. doi: 10.3390/ijms21093233
3. Perez-Herrero E, Fernandez-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018
4. Masood I, Kiani MH, Ahmad M, Masood MI, Sadaquat H. Major Contributions towards Finding a Cure for Cancer through Chemotherapy: A Historical Review. *Tumori Journal.* 2015; 102(1): 6-17. doi: 10.5301/tj.5000387
5. Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: a critical analysis of its 60 years of history. *Critical reviews in oncology/hematology* 2012; 84(2): 181-199. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.03.002
6. Tilsed CM, Fisher SA, Nowak AK, Lake RA, Lesterhuis WJ. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Frontiers in oncology.* 2022; 12: 960317. doi: 10.3389/fonc.2022.960317
7. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. *Cancer Chemotherapy*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025.
8. Alkhatib MH, Al-Otaibi WA, Wali AN. Antineoplastic activity of mitomycin C formulated in nanoemulsions-based essential oils on HeLa cervical cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2018, 291: 72-80. doi: 10.1016/j.cbi.2018.06.009
9. Wang H, Meng Y, Yang J, Huang H, Zhao Y, Zhu C, et al. Design, synthesis and antitumour activity of novel 5(6)-amino-benzimidazolequinones containing a fused morpholine. *Eur J Med Chem.* 2022; 238: 114420. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114420
10. Fagan V, Bonham S, Carty MP, Saenz-Méndez P, Eriksson LA, Aldabbagh F. COMPARE analysis of the toxicity of an iminoquinone derivative of the imidazo[5,4-f]benzimidazoles with NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) activity and computational docking of quinones as NQO1 substrates. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; 20(10): 3223-3232. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.063
11. Darwish SAZ, Elbayaa RY, Ashour HMA, Khalil MA, Badawey EAM. Potential anticancer agents: Design, synthesis of new pyrido[1,2-a]benzimidazoles and related derivatives linked to alkylating fragments. *Med. Chem.* 2018; 8(4): 86-95. doi: 10.4172/2161-0444.1000498
12. Sweeney M, Conboy D, Mirallai SI, Aldabbagh F. Advances in the synthesis of ring-fused benzimidazoles and imidazobenzimidazoles. *Molecules.* 2021; 26(9): 2684. doi: 10.3390/molecules26092684
13. Lynch M, Hehir S, Kavanagh P, Leech D, O'Shaughnessy J, Carty MP, et al. Synthesis by radical cyclization and cytotoxicity of highly potent bioelectrocyclic ring fused [1,2-a]benzimidazolequinones. *Chemistry.* 2007; 13(11): 3218-26. doi: 10.1002/chem.200601450
14. Begunov RS, Aleksandrova YR, Yandulova EYu, Nikolaeva NS, Neganova ME. Synthesis and cytotoxicity of 7,8-dihaloxyrido[1,2-a]benzimidazole-6,9-dione and its 1,2,3,4-tetrahydro analogue. *Mendeleev commun.* 2023; 33(2): 237-239. doi: 10.1016/j.mencom.2023.02.028
15. Nguyen TB, Ermolenko L, Al-Mourabit A. Formic acid as a sustainable and complementary reductant: an approach to fused benzimidazoles by molecular iodine-catalyzed reductive redox cyclization of o-nitro-t-anilines. *Green Chemistry* 2016; 18: 2966-2970. doi: 10.1039/C6GC00902F
16. Zou D, Wang W, Hua Y, Jia T. Nitroarenes and nitroalkenes as potential amino sources for the synthesis of N-heterocycles *Org. Biomol. Chem.* 2023; 21: 2254-2271. doi: 10.1039/D3OB00064H
17. Vinícius de Faria L, Matos R, Enes K, Costa Couri MR, de Oliveira M. Determination of hydroquinone and benzoquinone in pharmaceutical formulations: critical considerations on quantitative analysis of easily oxidized compounds. *Anal. Methods.* 2022; 14(46): 4784-4794. doi: 10.1039/d2ay01631a
18. Präbst K, Engelhardt H, Ringgeler S, Hübner H. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. In: Gilbert D, Friedrich O. (eds) *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology* 2017; 1601: 1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-6960-9_1
19. Andrzejewska M, Yopez-Mulia L, Cedillo-Rivera R, Tapia A, Vilpo L, Vilpo J. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2002; 37(12): 973-978. doi: 10.1016/S0223-5234(02)01421-6

Сведения об авторах

Бегунов Роман Сергеевич – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: begunov@uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

Александрова Юлия Романовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений ФГБН «Институт

элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>
Шагина Инна Александровна – младший научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший лаборант лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

Кучеренко Мария Викторовна – студентка ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: mariaku1505@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6168-6918>

Пелевин Павел Сергеевич – аспирант ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки России; e-mail: pashapelyovinm@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4420-5829>

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Неганова Маргарита Евгеньевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научного отдела института Фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук; e-mail: neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>

Information about the author

Roman S. Begunov – Cand. Sc. (Biol.), Leading Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; associate professor P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: begunov@uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

Yulia A. Romanova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; researcher at the Laboratory of Organophosphorus Compounds, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: yulia.aleks.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5370-3370>

Inna A. Shagina – Cand. Sc. (Biol.), Junior Researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; senior laboratory assistant of the organophosphorus compounds laboratory, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: schagina.in@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7086-6563>

Maria V. Kucherenko – student P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: mariaku1505@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6168-6918>

Pavel S. Pelyovin – graduate student P.G. Demidov Yaroslavl State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; e-mail: pashapelyovinm@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4420-5829>

Alexander L. Khokhlov – Dr. Sc. (Med), member of the Russian Academy of Sciences, President of the Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Margarita E. Neganova – Dr. Sc. (Biol.), leading researcher at the Scientific Department of the Institute of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; leading researcher at the Laboratory of Organophosphorus Compounds, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences; e-mail: neganova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9346-5920>