

Міністерство освіти і науки України
Львівський національний університет імені Івана Франка



ПРОТИПУХЛИННІ ПЕРСПЕКТИВИ СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Монографія

За редакцією професора *А. М. Бабського*

Львів
2022

УДК 615.277.3:547.8

П 83

Автори: А. М. Бабський, В. П. Гренюх, О. С. Заїченко, О. Ю. Ключівська, Л. І. Кобилінська, О. Р. Кулачківський, С. М. Мандзинець, Н. Є. Мігіна, М. Д. Обушак, Ю. В. Остап'юк, Р. Р. Панчук, М. В. Попович, Р. С. Стойка, Н. С. Фінюк, Я. Р. Шалай

Рецензенти: д. б. н., акад. НАН України, проф. С. О. Костерін
(Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Київ);
д. х. н., акад. НАН України, проф. В. І. Кальченко
(Інститут органічної хімії НАН України, Київ)

Друкується за ухвалою Вченої ради Львівського національного університету імені Івана Франка (протокол № 16/9 від 25 вересня 2021 р.)

П 83 **Противухлинні перспективи сульфуровмісних гетероциклів** : монографія [А. М. Бабський, В. П. Гренюх, О. С. Заїченко та ін.] ; за ред. проф. А. М. Бабського. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2022. – 112 с. – (Серія “Біологічні Студії”).

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0691-1

Монографія охоплює важливі аспекти досліджень потенційно противухлинної дії сульфуровмісних гетероциклів на молекулярному, субклітинному, клітинному та органному рівнях організації. Встановлено, що новосинтезовані похідні 2-аміно-5-бензилтіазолу є ефективними інгібіторами клітинного циклу у фазі G2/M ракових клітин ліній U251 і T98G гліобластоми людини та лінії MDA231 аденокарциноми молочної залози людини. Виявлено сполуку цитотоксичну щодо медикаментозно стійкої сублінії клітин HL-60/ADR гострого промієлоцитарного лейкозу людини. Поряд із тим, похідні тіазолу були малотоксичні щодо псевдонормальних ембріональних клітин нирки людини та клітин шкіри – кератиноцитів. Похідні 2-аміно-5-бензилтіазолу також індукують мітохондріальний механізм апоптозу в гліомних клітинах ліній U251 і T98G та лейкозних клітинах ліній HL-60 і K562. Дія досліджуваних похідних тіазолу важливим чином скерована також на активність ферментів антиоксидантної системи клітин лімфоми. Ці речовини призводять до підвищення активності супероксиддисмутази у клітинах лімфоми та знижують активність каталази і глутатіонпероксидази, що може зумовлювати токсичне накопичення H₂O₂ у пухлинних клітинах і спричиняти розриви ДНК, апоптоз і зниження інтенсивності гліколізу. Ці ключові ферменти антиоксидантного захисту можуть бути мішенями для противухлинних препаратів, оскільки зміни ферментативної активності впливатимуть на рівень вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ, які можуть бути токсичними для ракових клітин. З іншого боку похідні тіазолу в концентраціях рівновеликих значенню IC₅₀ для пухлинних клітин і навіть у десять разів вищих не проявляли цитотоксичної та генотоксичної активності в ана-телофазному тесті. Похідні на основі 4-тіазолідинону мають антинеопластичну активність *in vitro* та противухлинну активність *in vivo*. Окрім противухлинної активності, похідні 4-тіазолідинону здатні знижувати рівень вільних радикалів, який є важливим для інактивації шкідливих вільнорадикальних метаболітів у біологічних системах. Оскільки досліджувані похідні тіазолу виявляють високу селективну цитотоксичність стосовно пухлинних клітин і суттєво менше впливають на неракові клітини, то ці речовини є перспективними як противухлинні препарати і надалі можуть бути використані для доклінічних досліджень.

Для біологів, хіміків і медиків, яких цікавлять проблеми онкології та пошук нових противухлинних препаратів, а також для студентів і аспірантів медико-біологічного профілю.

УДК 615.277.3:547.8

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0691-1

© А. М. Бабський, В. П. Гренюх,
О. С. Заїченко та ін., 2022

© Львівський національний
університет імені Івана Франка, 2022

ЗМІСТ

Від редактора	4
Список прийнятих скорочень	6
<i>Ю. В. Остап'юк, М. Д. Обушак</i> Синтез похідних 2-амінотіазолу	7
<i>Н. С. Фінюк, Р. Р. Панчук, Р. С. Стойка</i> Вплив сульфуровмісних сполук на клітинний цикл пухлинних клітин	21
<i>Н. С. Фінюк, О. Ю. Ключівська, Р. С. Стойка</i> Індукція апоптозу сульфуровмісними сполуками в пухлинних клітинах	27
<i>Я. Р. Шалай, М. В. Попович, С. М. Мандзинець, А. М. Бабський</i> Роль вільнорадикальних процесів у антинеопластичній активності похідних тіазолу	41
<i>Я. Р. Шалай, Н. С. Фінюк, М. В. Попович, С. М. Мандзинець, А. М. Бабський</i> Аналіз імовірних побічних ефектів похідних тіазолу	49
<i>В. П. Гренюх, А. М. Бабський</i> Біоенергетичні процеси у мітохондріях ракових клітин	57
<i>Н. С. Фінюк, Н. Є. Мітіна, О. С. Заїченко, Р. С. Стойка</i> Антинеопластична активність <i>in vitro</i> похідного бензилтіазолу в комплексі з полімерними носіями	71
<i>Я. Р. Шалай, С. М. Мандзинець, М. В. Попович, В. П. Гренюх, О. Р. Кулачковський, А. М. Бабський</i> Вплив похідного тіазолу на ультраструктуру клітин лімфоми Немет–Келнера	81
<i>Л. І. Кобилінська</i> Характеристика похідних 4-тіазолідинону й аналіз їхньої протипухлинної активності	85
<i>Р. С. Стойка</i> Гетероциклічні сполуки: підсумки і перспективи	101

ВПЛИВ СУЛЬФУРОВМІСНИХ СПОЛУК НА КЛІТИННИЙ ЦИКЛ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

Клітинний цикл – це строго визначена послідовність біохімічних процесів і морфологічних змін протягом існування клітини від одного мітотичного поділу до іншого. Коли клітина завершує мітоз і на неї діють мітогени (як правило, спеціальні поліпептидні фактори росту), то ініціюється новий клітинний цикл, який розпочинається зі стадії G1, під час якої найінтенсивніше відбувається синтез матричної РНК і білків. Опісля настає стадія S із максимальним синтезом ДНК, далі – стадія G2 (синтез білків, необхідних для мітотичного поділу клітини), після чого настає мітоз (стадія М), коли синтетичні процеси різко сповільнюються, але відбувається структурна реорганізація ядерного хроматину. Якщо на клітину не діють мітогени (фактори росту), то вона може певний час перебувати у стані спокою – G0. Нормальні (соматичні) клітини тканин та органів тварин і людини здатні здійснити 50–100 клітинних циклів, тоді як стовбурові й пухлинні клітини мають теоретично необмежену кількість клітинних циклів. Більшість протипухлинних чинників блокують окремі процеси клітинного циклу, що призводить до загибелі клітин, як правило, через механізм апоптозу [Wang *et al.*, 2018; Otto & Sicinski, 2017; Aarts *et al.*, 2013].

Перехід клітин від однієї до іншої стадії (G1, S, G2, M), який ще називають прогресуванням клітини, регулюється спеціальними ензимами – циклін-залежними протеїнкіназами (Cdk), які активуються короткоживучими білками циклінами. Активність Cdk може пригнічуватися інгібіторами циклін-залежних протеїнкіназ, і це відбувається не будь-коли, а в певні періоди клітинного циклу. Упродовж клітинного циклу функціонують часові контрольні точки (checkpoints), наприклад, наприкінці стадій G1 і G2, а також за переходу з метафази в анафазу на стадії мітозу [Roskoski, 2019; Malumbres & Barbacid, 2009]. Окремі протипухлинні чинники здатні зупиняти розвиток клітини саме в цих контрольних точках [Ding *et al.*, 2020].

Реакція клітин на пошкодження ДНК (DNA damage response, DDR) визначається спеціальними регуляторними білками, які виявляють таке пошкодження і сигналізують про нього за допомогою ефекторних чинників, здатних зупиняти прогресування клітинного циклу, даючи клітині час, необхідний для відновлення пошкодженої ДНК, або запускаючи механізми самознищення клітини

(апоптозу), коли таке відновлення недоцільне через надмірне пошкодження ДНК [Visconti *et al.*, 2016]. Таким ефекторним чинником можна вважати білок p53.

Чек-пойнт G1/G0 запобігає переходу клітин з пошкодженою ДНК в S фазу. Під час чек-пойнту S затримується запуск реплікації ДНК, щоб мінімізувати помилки реплікації. Чек-пойнт G2/M запобігає передчасному вступу клітин у мітоз, а отже, мінімізує помилкове розходження хромосом. Чек-пойнт збору веретена (spindle assembly checkpoint), також відомий як мітотична контрольна точка, і є основним механізмом контролю клітинного циклу під час мітозу. Він відповідальний за виробництво генетично ідентичних дочірніх клітин, забезпечуючи правильну сегрегацію хромосом. Пост-мітотичний чек-пойнт запобігає потраплянню дочірніх клітин з аномальним мітозом у наступну інтерфазу. Усі ці чек-пойнти необхідні для зменшення геномної нестабільності під час прогресування клітинного циклу [Dominguez-Brauer *et al.*, 2015].

Варто відзначити, що пухлинні клітини мають дефектні чек-пойнти у клітинному циклі. Ці дефекти сприяють закріпленню трансформацій у генетичному апараті клітини та їхньому прогресуванню, що збільшує генетичну нестабільність клітини. Тому таку стратегію використовують у лікуванні онкологічних захворювань [Waldman *et al.*, 1997; Visconti *et al.*, 2016].

Отже, регулятори клітинного циклу є перспективними молекулярними мішенями в хіміотерапії раку [Aarts *et al.*, 2013; Dominguez-Brauer *et al.*, 2015; Visconti *et al.*, 2016].

На кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка синтезовано серію похідних тiazолу, які було досліджено нами в рамках співпраці зі співробітниками цієї кафедри під час виконання спільних науково-дослідних проєктів. У цьому розділі наведено результати вивчення впливу похідного *N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (БФ1) на перебіг клітинного циклу *in vitro* в клітинах пухлини людини, а саме в клітинах ліній U251 і T98G гліобластоми людини та MDA231 аденокарциноми молочної залози людини.

Встановлено, що речовина БФ1 індукувала значне збільшення кількості клітин T98G у пре-G1 фазі (апоптотичні клітини) та клітин у фазі G2 порівняно з контролем (рис. 1). За дії цієї сполуки в клітинах лінії T98G спостерігали [Finiuk *et al.*, 2019] значне зменшення кількості клітин у фазі G1 (рис. 1). Подібний характер змін кількості клітин у пре-G1, G1 і G2 фазах виявлено у клітинах лінії U251 гліобластоми людини (рис. 2) [Finiuk *et al.*, 2019].

Нами також було досліджено вплив сполуки БФ1 на кількість білків, задіяних у регуляції клітинного циклу в клітинах лінії MDA231 аденокарциноми молочної залози людини. За дії БФ1 спостерігали зростання кількості циклін-залежної кінази 1 (Cdk1) у клітинах MDA231 (рис. 3). При цьому не виявлено змін у кількості циклін-залежної кінази 2 (Cdk2) у клітинах MDA231. Виявлено зростання кількості фосфорильованої форми чек-пойнт-кінази 1 (Chk1) і зменшення кількості чек-пойнт-кінази 2 (Chk2) за дії речовини БФ1. За дії БФ1 також спостерігали зниження рівня цикліну В у клітинах MDA231 (рис. 3).

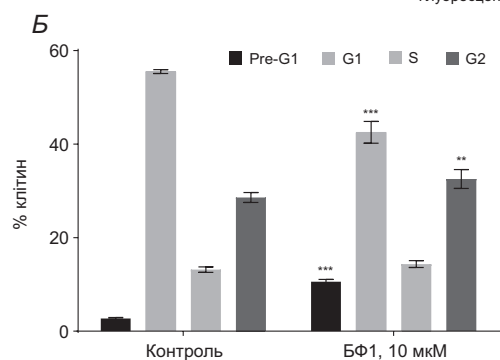
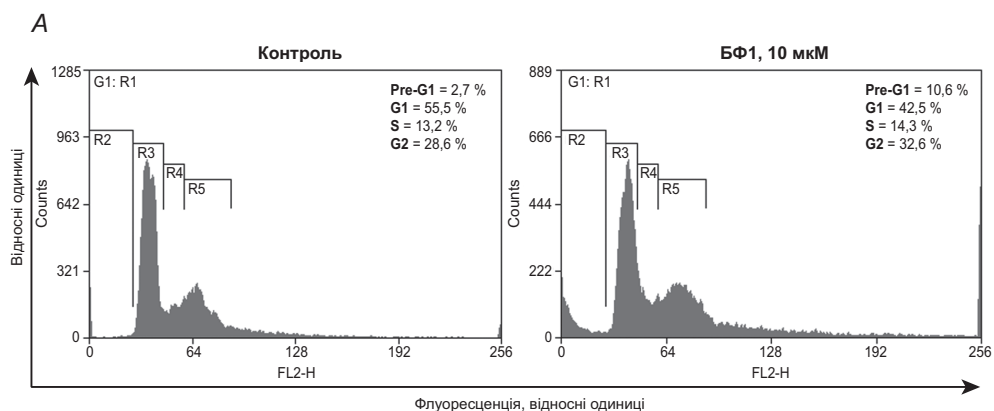


Рис. 1. Зміни розподілу фаз клітинного циклу в клітинах T98G гліобластоми людини за дії похідного *N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (БФ1): **А** – гістограми фаз клітинного циклу; **Б** – кількісні зміни розподілу фаз клітинного циклу. ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ щодо контролю (необроблених клітин) [Finiuk *et al.*, 2019]

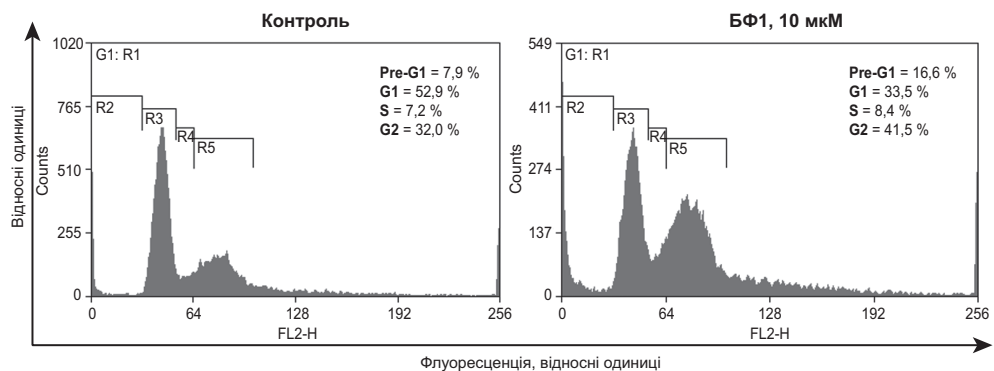


Рис. 2. Зміни розподілу фаз клітинного циклу в клітинах U251 гліобластоми людини за дії похідного БФ1 [Finiuk *et al.*, 2019]

Сигнальний механізм за участю Cdk2 регулює перехід клітин із G1 фази клітинного циклу до S фази [Abd El-Karim *et al.*, 2019]. Оскільки БФ1 не спричиняла зменшення кількості Cdk2, вона не зупиняє клітинний цикл лінії MDA231 у фазі G0/G1. Вплив БФ1 на кількість білків Cdk1, цикліну Б і фосфорильованих Chk1 і Chk2 свідчать про блок клітин лінії MDA231 у G2/M фазі

клітинного циклу. Відомо, що Chk1 і Chk2 беруть участь у регуляції клітинного циклу за реакції клітин на пошкодження ДНК (DNA damage response (DDR)) [Dai and Grant, 2010; Al-kaabi *et al.*, 2015].

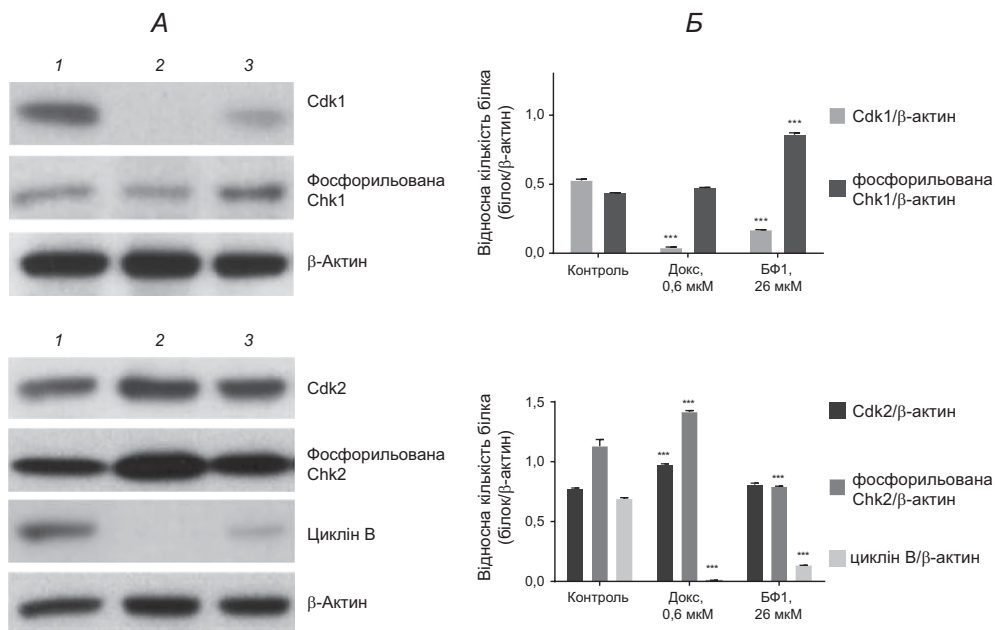


Рис. 3. Результати Вестерн-блот аналізу (А) та денситометрії (Б) білків, задіяних у регуляції клітинного циклу в клітинах MDA231 аденокарциноми молочної залози людини за дії досліджуваних речовин: 1 – контроль; 2 – доксорубіцин (Докс, 0,6 мкМ); 3 – БФ1 (26 мкМ) на 48 год дії речовин. *** – $P < 0,001$ щодо контролю (необроблених клітин)

Kamal *et al.* [2014] розробили серію гібридних похідних імідазолу, злитих із тіазолом, що мали протипухлинну активність. Одна зі сполук, що мала піридинове кільце, була найактивнішою. Вона порушувала динаміку мікротрубочок, викликала зупинку клітинного циклу у фазі G2/M і, зрештою, індукувала апоптоз у пухлинних клітинах *in vitro*.

Shaik *et al.* [2017] синтезували серію похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу із протипухлинною активністю, які індукують зупинку клітинного циклу у фазі G2/M і апоптоз клітин лінії A549 раку легені людини.

Nagireddy *et al.* [2019] за допомогою протокової цитофлуориметрії з'ясували, що похідні імідазо[2,1-*b*]тіазолу, кон'юговані з природними похідними носкапіну, спричиняли зупинку клітинного циклу у G2/M фазі в клітинах лінії MIA PaCa-2 раку підшлункової залози людини. Ці автори також виявили підвищений рівень експресії білка цикліну B1 у клітинах лінії MIA PaCa-2.

Oliva *et al.* [2020] з Temple University (Philadelphia, PA, USA) повідомила про синтез нових 2-арил/алкіламіно-4-аміно-5-аролтіазолів як інгібіторів Cdk, вибраних із серії речовин за допомогою високопродуктивного біоінформаційного

скринінгу (HTS). Група дослідників із цього ж університету під керівництвом професора Jean-Pierre J. Issa синтезувала похідне 2-(екзо-2'-амінонорборнан)-4-аміно-5-(2'-нітробензоїл)-тіазолу (7, MC180295), яке є селективним інгібітором Cdk9 [Zhang *et al.*, 2018].

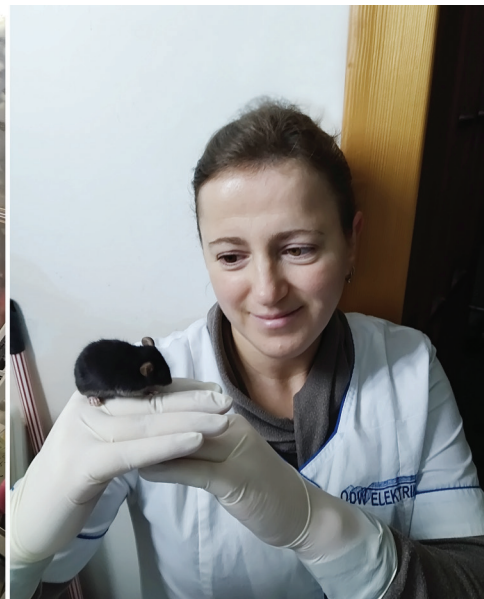
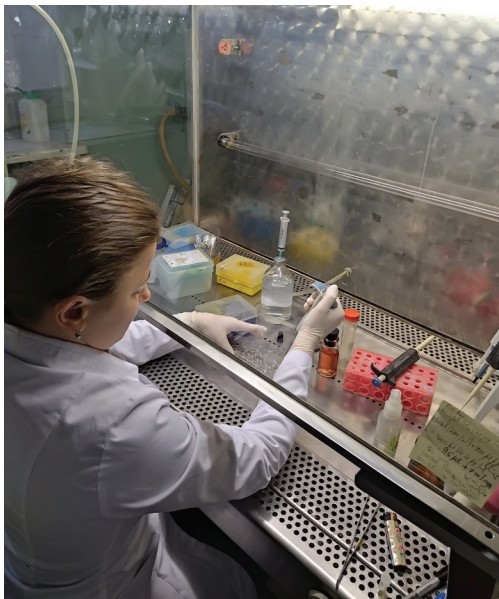
Отже, синтезоване вітчизняне тіазольне похідне БФ1 є ефективним інгібітором клітинного циклу клітин лінії U251 і T98G гліобластоми людини та лінії MDA231 аденокарциноми молочної залози людини. Воно зупиняє пухлинні клітини у фазі G2/M, діючи подібно до інших похідних тіазолу, синтезованих за кордоном, що також зупиняли клітини в цій фазі клітинного циклу.

- Aarts M, Linardopoulos S, Turner NC. Tumour selective targeting of cell cycle kinases for cancer treatment. *Current Opinion in Pharmacology* [Internet]. Elsevier BV; 2013 Aug;13(4):529–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.03.012>
- Abd El-Karim SS, Syam YM, El Kerdawy AM, Abdelghany TM. New thiazol-hydrazono-coumarin hybrids targeting human cervical cancer cells: Synthesis, CDK2 inhibition, QSAR and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2019 May;86:80–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.026>
- Al-kaabi MM, Alshareeda AT, Jerjees DA, Muftah AA, Green AR, Alsubhi NH, et al. Checkpoint kinase1 (CHK1) is an important biomarker in breast cancer having a role in chemotherapy response. *British Journal of Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2015 Feb 17;112(5):901–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.576>
- Dai Y, Grant S. New insights into checkpoint kinase 1 in the DNA damage response signaling network. *Clinical Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2010 Jan 12;16(2):376–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1029>
- Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao H, et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. MDPI AG; 2020 Mar 13;21(6):1960. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21061960>
- Dominguez-Brauer C, Thu KL, Mason JM, Blaser H, Bray MR, Mak TW. Targeting Mitosis in Cancer: Emerging Strategies. *Molecular Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Nov;60(4):524–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.11.006>
- Finiuk N, Klyuchivska O, Ivasechko I, Hreniukh V, Ostapiuk Y, Shalai Y, et al. Proapoptotic effects of novel thiazole derivative on human glioma cells. *Anti-Cancer Drugs* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2019 Jan;30(1):27–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cad.0000000000000686>
- Kamal A, Balakrishna M, Nayak VL, Shaik TB, Faazil S, Nimbarte VD. Design and Synthesis of Imidazo[2,1-b]thiazole-Chalcone Conjugates: Microtubule-Destabilizing Agents. *ChemMedChem* [Internet]. Wiley; 2014 Oct 14;9(12):2766–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201402310>
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2009 Mar;9(3):153–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2602>

- Nagireddy PKR, Kommalapati VK, Siva Krishna V, Sriram D, Tangutur AD, Kantevari S. Imidazo[2,1-b]thiazole-coupled natural nospapine derivatives as anticancer agents. *ACS Omega* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2019 Nov 5;4(21):19382–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.9b02789>
- Oliva P, Onnis V, Balboni E, Hamel E, Estévez-Sarmiento F, Quintana J, et al. Synthesis and biological evaluation of 2-substituted benzyl-/phenylethylamino-4-amino-5-arylthiazoles as apoptosis-inducing anticancer agents. *Molecules* [Internet]. MDPI AG; 2020 May 6;25(9):2177. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25092177>
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2017 Jan 27;17(2):93–115. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2016.138>
- Roskoski R. Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs. *Pharmacological Research* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Jan;139:471–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.035>
- Shaik SP, Nayak VL, Sultana F, Rao AVS, Shaik AB, Babu KS, et al. Design and synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole linked triazole conjugates: Microtubule-destabilizing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Jan;126:36–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.060>
- Visconti R, Della Monica R, Grieco D. Cell cycle checkpoint in cancer: a therapeutically targetable double-edged sword. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2016 Sep 27;35(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-016-0433-9>
- Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2018 June 19;22(12):3855–64. Available from: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270
- Waldman T, Zhang Y, Dillehay L, Yu J, Kinzler K, Vogelstein B, et al. Cell-cycle arrest versus cell death in cancer therapy. *Nature Medicine* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1997 Sep;3(9):1034–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0997-1034>
- Zhang H, Pandey S, Travers M, Sun H, Morton G, Madzo J, et al. Targeting CDK9 reactivates epigenetically silenced genes in cancer. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Nov;175(5):1244–58.e26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.051>



XII Український біохімічний конгрес (Тернопіль, 2019). Зліва направо: М. Григор'єва (редактор Українського біохімічного журналу), G. Vari Sandor (Director International Research and Innovation in Medicine Program Cedars – Sinai Medical Center & RECOOP HST Association, Los Angeles, CA, USA), Л. І. Кобилінська, Р. С. Стойка



К. б. н. Н. С. Фінюк (Інститут біології клітини НАН України, Львів)



Світова конференція TechConnect World Innovation and NanoTech 2017 (Вашингтон, США, 2017). Зліва направо: д. б. н. Р. Р. Панчук, доц. Л. І. Кобилінська, проф., член-кор. Р. С. Стойка



К. б. н., доц. Я. Р. Шалай (Львівський національний університет імені Івана Франка)





К. б. н. В. П. Гренюх у Міжнародній школі з клітинної біоенергетики у Львівському національному університеті імені Івана Франка, 2018



Автори монографії серед учасників III Міжнародної школи з клітинної біоенергетики у Львівському національному університеті імені Івана Франка, 2019

Наукове видання

Серія “Біологічні Студії”

ПРОТИПУХЛИННІ ПЕРСПЕКТИВИ СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Монографія

За редакцією професора *А. М. Бабського*

Редактор *Лариса Сідлович*
Технічний редактор *Ігор Старунько*
Комп'ютерна графіка та верстання *Ігор Старунько*
Дизайн обкладинки *Андрій Бабський, Ігор Старунько*

Формат 70×100/16. Умовн. друк. арк. 9,03. Тираж 150 прим.

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Університетська, 1, Львів 79000, Україна

Свідоцтво
про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія ДК № 3059 від 13.12.2007 р.

Видруковано з готових діапозитивів у книжковій друкарні “Коло”
(Свідоцтво серії ДК № 498 від 20.06.2001 року)
вул. Бориславська, 8, м. Дрогобич 82100, Україна
тел. +380 3244 29060; ел. пошта: kolodruk@gmail.com
Замовлення №