

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

Я. Р. Шалай, Н. С. Фінюк,
М. В. Попович, С. М. Мандзинець, А. М. Бабський

АНАЛІЗ ІМОВІРНИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ

Однією з найбільших проблем лікування раку є побічні ефекти хіміотерапевтичних препаратів, коли вони паралельно з цитотоксичністю стосовно ракових клітин пошкоджують неракові клітини. Беручи до уваги різноманітну дію на клітини новосинтезованих сполук на основі тіазолів, можна стверджувати, що у майбутньому зацікавленість до них лише зростатиме. Тому з'ясування механізмів дії різних похідних тіазолів на пухлинні клітини з невеликим негативним впливом на нормальні здорові клітини або без нього є актуальним і перспективним [Dos Santos *et al.*, 2016]. Ми дослідили цитотоксичність стосовно псевдоракових клітин, на про- й антиоксидантні процеси у печінці та на генотоксичність похідних тіазолу.

Цитотоксичність похідних тіазолів щодо неракових клітин. Для перевірки побічних ефектів похідних тіазолу досліджували цитотоксичність речовин *N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід (БФ1) і 7-бензил-8-метил-2-пропілпіразоло[4,3-*e*]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-4(2H)-он (ПП2) щодо псевдонормальних ембріональних клітин нирки людини та клітин шкіри – кератиноцитів. Щодо клітин лінії НЕК293 БФ1 за цитотоксичністю у 2,5 разу поступається доксорубіцину: $IC_{50} > 50$ мкМ (БФ1) і 20 мкМ (доксорубіцин). Подібну тенденцію (хоча й менше виражену) спостерігали і для ПП2, коли IC_{50} було ушестеро більше, ніж з доксорубіцином. Цитотоксичність досліджуваних похідних тіазолу щодо кератиноцитів (HaCaT) також була нижчою, ніж у доксорубіцину. Наприклад, IC_{50} для речовини БФ1 становив 16,3 мкМ, а для ПП2 цей показник становив 17,4 мкМ. Для доксорубіцину $IC_{50} = 1,7$ мкМ.

Велика кількість ефективних щодо пухлинних клітин лікарських препаратів виявляє також високу токсичність і до здорових клітин. Як наслідок виникають значні побічні ефекти, що ще більше ускладнює процес лікування хворого. Обидві досліджувані нами новосинтезовані речовини були менш токсичні щодо непухлинних ембріональних клітин нирки людини НЕК293 та кератиноцитів

НаСаТ порівняно з доксорубіцином. Беручи до уваги, що БФ1 і ПП2 були цитотоксичними щодо пухлинних клітин гліобластоми, меланоми та двох ліній мієлоїдної лейкемії, можна зробити висновок, що ці речовини є селективними, а це робить їх перспективними протипухлинними сполуками [Finiuk *et al.*, 2018].

Вплив похідних тіазолу на ліпопероксидазну активність у печінці. У ході розвитку пухлин спостерігають системне ураження організму продуктами розпаду пухлин і зміни окисно-відновної рівноваги у тканинах та органах, не уражених пухлиною. Наприклад, Демків і співавт. встановили, що за розвитку аденокарциноми товстої кишки у щурів достовірно зростає рівень продуктів ПОЛ у підшлунковій залозі [Демків *та ін.*, 2016].

У попередніх розділах цієї монографії та інших літературних джерелах продемонстровано вирішальну роль активних форм кисню (АФО) в реалізації цитотоксичних ефектів похідних тіазолу. Зокрема, встановлено, що блеоміцин, який містить два тіазолових кільця, спричиняє зростання АФО через активацію каспази-8, протікання мітохондріальних мембран (*mitochondrial leakage*) і активацію каспази-9 з подальшою індукцією апоптозу [Wallach-Dayan *et al.*, 2006]. Однак його застосування в антираковій терапії призводить до легеневого фіброзу та запальних процесів, і не останню роль у цьому відіграє його здатність підвищувати рівень АФО [Wallach-Dayan *et al.*, 2006]. Ще однією речовиною з потенційною антипухлинною дією є новосинтезоване тіазолове похідне на основі β -пінену [Wang *et al.*, 2019]. Встановлено, що ця сполука теж зумовлювала підвищення рівня АФО, індукуючи зниження мембранного потенціалу та підвищення вивільнення цитохрому с, змінюючи експресію білків Вах, Bcl-2, каспази-3 та каспази-9 [Wang *et al.*, 2019]. Ці й інші дані вказують на те, що АФО можуть генерувати неселективні цитотоксичні ефекти не тільки щодо пухлинних, але й щодо непухлинних клітин.

Печінка є головним детоксикуючим органом у ссавців, а також органом, де часто виникають метастази, оскільки одним із найнебезпечніших шляхів розповсюдження пухлинних клітин є портална циркуляція. Метастази також можуть виникати лімфогенним способом, коли ракові клітини, зокрема, карциноми, поширюються в організмі по лімфатичних судинах у регіонарні лімфовузли. З огляду на це, гіпотезу про ймовірну роль АФО у можливих побічних ефектах похідних тіазолу ми перевірили на клітинах печінки здорових мишей і мишей-пухлиноносіїв.

З усіх досліджуваних показників ПОЛ (рівні пероксидів, ТБК-позитивних продуктів, супероксидрадикалів, активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази) тільки рівень ТБК-позитивних продуктів достовірно змінювався за дії похідних тіазолу. За інкубації гомогенату печінки з ПП2 упродовж 15 хв у вищих концентраціях (10 і 50 мкМ) рівень вторинних продуктів достовірно знижувався відповідно на 39,3 і 41 % (у печінці здорової миші) та на 40,2 і 43,9 % (у печінці миші-пухлиноносія) (рис. 1). Натомість інше похідне тіазолу БФ1 не приводило до змін вмісту ТБК-позитивних продуктів у гомогенатах печінки як здорових мишей, так і мишей-пухлиноносіїв [Shalai *et al.*, 2017].

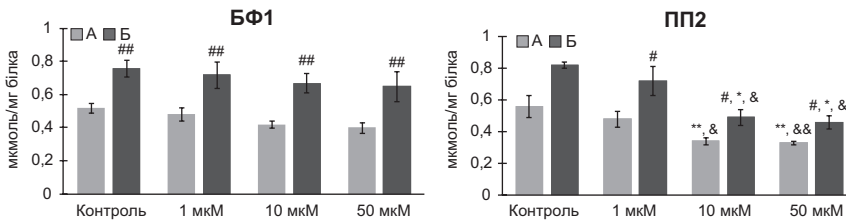


Рис. 1. Рівень ТБК-позитивних продуктів у печінці здорових мишей (А) та мишей-пухлиноносіїв (Б) за дії похідних тіазолу. * $P \leq 0,5$, ** $P \leq 0,01$ (vs Контроль), # $P \leq 0,5$, ## $P \leq 0,01$ (здорові vs миші-пухлиноносії), & $P \leq 0,5$, && $P \leq 0,01$ (vs 1 мкМ)

У процесі досліджень виявлено цікавий факт: у печінці мишей із лімфоною деякі показники ПОЛ є достовірно вищими, але похідні тіазолу на цю відмінність не впливають. Встановлено, що рівні ТБК-позитивних продуктів у печінці мишей-пухлиноносіїв були вищими на $\sim 46\%$ ($P < 0,01$), ніж у печінці здорових мишей [Shalai *et al.*, 2021]. Ні БФ1, ні ПП2 на цю різницю практично не впливали. Подібне співвідношення було встановлене і для базового рівня супероксид радикалів, який у печінці здорових тварин був $0,16\text{--}0,19$ нмоль/г \times с, а у мишей із модельною пухлиною – на $37\text{--}50\%$ вищим ($P < 0,01$). Рівні гідропероксидів у печінках здорових мишей і мишей-пухлиноносіїв не відрізнялись і не змінювались за дії БФ1 і ПП2 (Shalai *et al.*, 2021).

Серед ферментів антиоксидантного захисту тільки активність каталази достовірно відрізнялась у печінці здорових тварин і тварин із лімфоною. Наприклад, у здорових мишей активність цього ферменту була у межах $7,21\text{--}7,33$ нмоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{хв} \times \text{мг білка}$, а у хворих – на $30\text{--}32\%$ вищою ($P < 0,01$) (рис. 2). Натомість, активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази у печінці здорових мишей і мишей із модельною пухлиною не відрізнялись і не змінювались за дії БФ1 і ПП2 (Шалай *ma in.*, 2017; Shalai *et al.*, 2021).

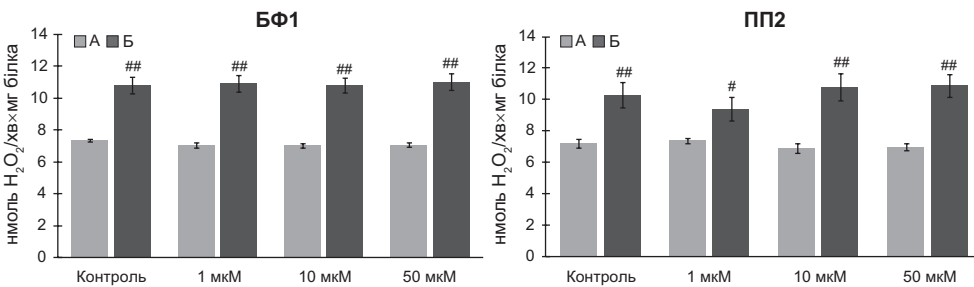


Рис. 2. Рівень активності каталази у печінці здорових мишей (А) та мишей-пухлиноносіїв (Б) за дії похідних тіазолу. # $P \leq 0,5$, ## $P \leq 0,01$ (здорові vs миші-пухлиноносії)

Отже, встановлено, що за дії речовин БФ1 і ПП2 вміст первинних продуктів ПОЛ, а також активність ферментів АОС не змінювались. Тільки вміст ТБК-позитивних продуктів достовірно знижувався за дії ПП2 у високих концентраціях 10 і 50 мкМ, що ще раз підтверджує гіпотезу про ймовірну взаємодію цієї

сполуки з АФО і можливу антиоксидантну властивість у печінці. Раніше було встановлено, що досліджувані нами похідні тіазолу не чинили достовірного впливу на параметри дихання й окисного фосфорилування у мітохондріях клітин печінки [Hreniukh *et al.*, 2020]. У разі додавання їх у полярографічну комірку ці параметри достовірно не змінювалися, що опосередковано свідчить про відносну стабільність окисно-відновних процесів у печінці за дії досліджуваних речовин.

Похідні тіазолу та генотоксичність. Відомо, що протиракові препарати пригнічують поділ клітин цибулі городньої (*Allium cepa*). Значні ефекти, зокрема, було виявлено під час застосування цисплатину (≥ 1 мкМ), іматинібу мезилату (≥ 10 мкМ), 5-фторурацилу й етопозиду (≥ 50 мкМ) [Misik *et al.*, 2014]. Інгібування мітотичної активності є одним із параметрів оцінювання генотоксичності різних сполук. Протипухлинні препарати часто проявляють свою антипроліферативну активність через пригнічення синтезу ДНК або зупинку клітинного циклу у фазі G2 [Shetty, 2017]. Генотоксичні властивості протипухлинних сполук також обумовлюють структурні або числові хромосомні аберації [Shetty, 2017; Attacha *et al.*, 2017].

Оскільки було з'ясовано, що БФ1 та ПП2 індують апоптоз і пошкодження ДНК і впливають на перехід фази G2/M клітинного циклу в ракових клітинах [Finiuk *et al.*, 2018] треба було з'ясувати питання генотоксичності цих речовин. Окрім того, вивільнення хіміотерапевтичних препаратів у навколишнє середовище може спричинити несприятливий вплив на екосистеми. Для подальшого впровадження цих похідних як потенційних протипухлинних агентів необхідно з'ясувати питання їхнього цитотоксичного впливу на рослини, які виконують важливу трофічну функцію в екосистемах. У роботі використовували *A. cepa* анателофазний тест для визначення генотоксичності досліджуваних речовин. Також оцінювали гострі токсичні ефекти за показниками інгібування поділу клітин, проростання насіння та росту коренів *A. cepa*.

БФ1 (10 мкМ) і ПП2 (1 і 10 мкМ) не спричиняли цитотоксичного ефекту щодо *A. cepa*. БФ1 тільки у значно вищій концентрації (100 мкМ), яка в 10 разів перевищує значення IC_{50} для пухлинних клітин, зумовлювала достовірне інгібування росту коренів і пригнічення проростання насіння цибулі.

Генотоксичні властивості деяких протипухлинних сполук часто обумовлюють структурні та числові хромосомні аберації [Shetty *et al.*, 2017, Attacha *et al.*, 2017]. Результати нашого анателофазного аналізу вказують на відсутність генотоксичної дії БФ1. Рівень хромосомних аберацій у контролі становив близько $2,3 \pm 0,9$ %. Ми виявили незначну зміну рівня аберації до $2,8 \pm 1,2$ % для БФ1 у концентрації 10 мкМ, до $2,6 \pm 1,2$ % для ПП2 за концентрації 1 мкМ та $2,9 \pm 1,2$ % для ПП2 за концентрації 10 мкМ. Також не було виявлено значних змін значень хромосомних аберацій до $3,1 \pm 1,5$ % за дії БФ1 (100 мкМ) порівняно з контролем (рис. 3). Варто зазначити, що азид натрію та доксорубіцин чинили набагато більші й достовірні зміни величини мітотичного індексу і хромосомних аберацій (рис. 3).

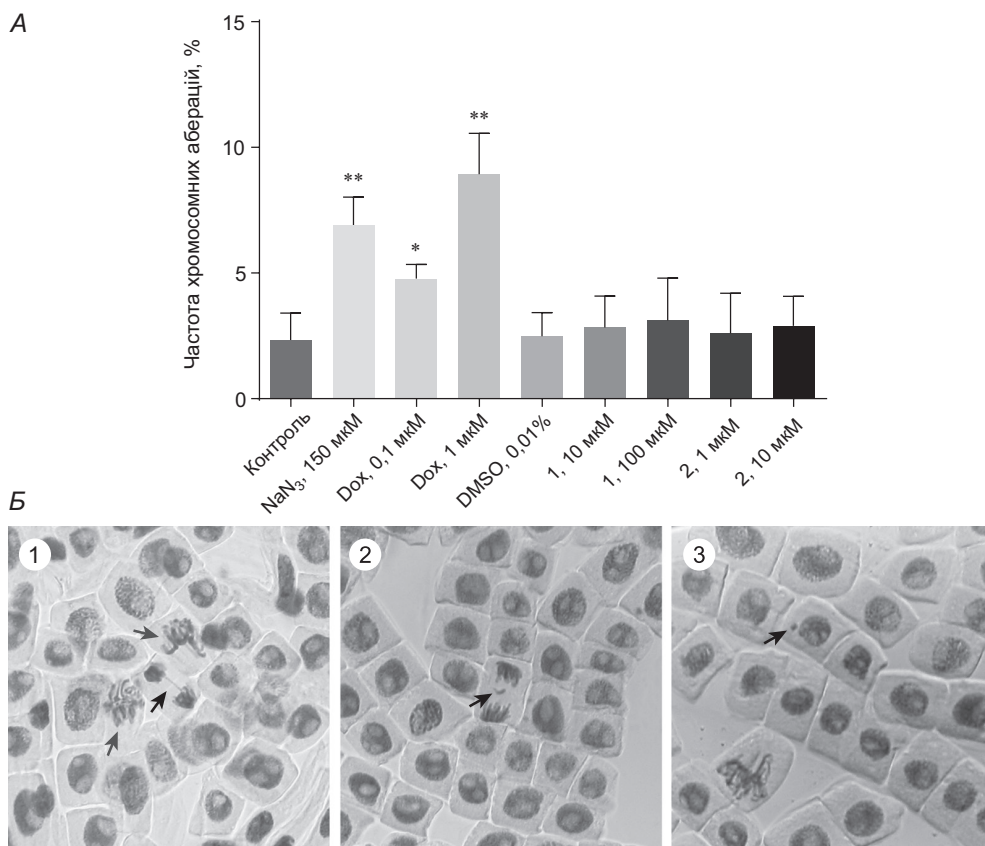


Рис. 3. Частота хромосомних аберацій (А) і аномалії розходження хромосом (Б) у клітинах меристеми корінців *Allium сера* за дії похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу: 1 – міст (чорна стрілка) і аномальна метафаза (сірі стрілки); 2 – фрагмент (чорна стрілка); 3 – мікроядро за дії NaNO₃ (чорна стрілка) за збільшення 10×10. ** – P < 0,01

Отже, БФ1 і ПП2 у концентраціях, рівновеликих значенню IC₅₀ для пухлинних клітин і навіть у 10 разів вищих, не проявляли цитотоксичну (інгібування поділу клітин, проростання насіння і росту коренів *A. сера*) та генотоксичну активності (підвищення рівня хромосомних аберацій) в *A. сера* анателофазному тесті. Оскільки досліджувані похідні тіазолу виявляють селективну цитотоксичність стосовно пухлинних клітин і не впливають на неракові клітини та рослини, ці речовини є перспективними як протипухлинні препарати і надалі можуть бути використані для доклінічних досліджень із розробки ефективних протипухлинних препаратів, які не мають шкідливих побічних ефектів.

Демків ІЯ, Лісничук НЄ, Сорока ЮВ, Чихира ОВ. Окисно-відновна рівновага в селезінці білих щурів за умов індукованого канцерогенезу [Інтернет]. Медична та клінічна хімія. 2016;18(3):38–42. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/download/6942/6430/24020>

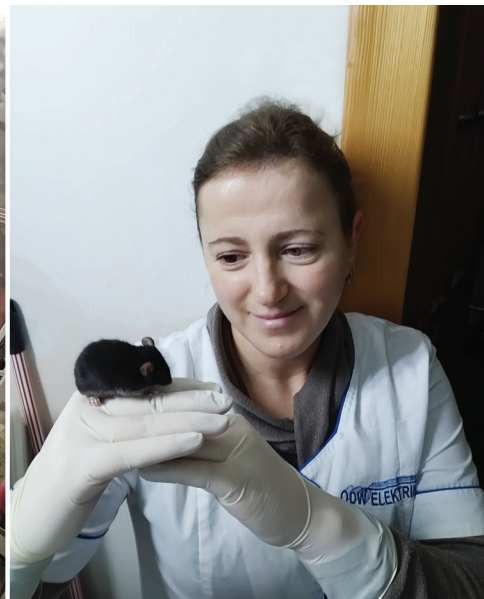
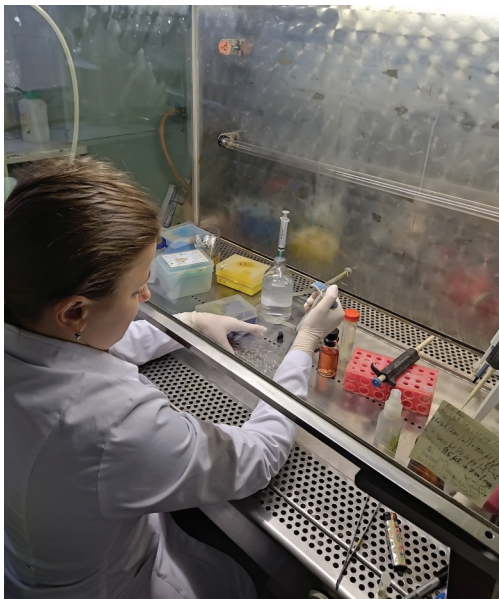
- Мітек ДВ, Кузьма МВ, Шалай ЯР, Мандзинець СМ, Попович МВ, Гренюх ВП, Бабський АМ. Вплив ловців активних форм Оксигену на супероксиддисмутазну активність клітин лімфоми за дії похідного тiazолу. XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів “Молодь і поступ біології” [Інтернет]; 9–11 квіт. 2019; Львів; 2019; 41. Доступно на: https://bioweb.lnu.edu.ua/wp-content/uploads/2019/04/Conf_YPB_tezy_2019.pdf
- Шалай Я, Мушкета П, Мандзинець С, Гренюх В, Бабський А. Зміни вмісту супероксидного радикала у лімфомі NK/Ly та печінці мишей за дії похідного тiazолу. XIV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів “Молодь і поступ біології” [Інтернет]; 10–12 квіт. 2018; Львів; 2018; 33. Доступно на: <https://bioweb.lnu.edu.ua/research/conferences>
- Шалай ЯР, Мушкета ПГ, Мандзинець СМ, Гренюх ВП, Бабський АМ. Рівень активності ключових ферментів антиоксидантного захисту у клітинах печінки та лімфоми мишей за дії нового похідного тiazолу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія [Інтернет]. 2018;2(82):38–42. Доступно: <https://doi.org/10.25040/ecpb2018.02.038>
- Attacha S, Solbach D, Bela K, Moseler A, Wagner S, Schwarzländer M, et al. Glutathione peroxidase-like enzymes cover five distinct cell compartments and membrane surfaces in *Arabidopsis thaliana*. *Plant, Cell & Environment* [Internet]. Wiley; 2017 Mar 27;40(8):1281–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pce.12919>
- Burhans WC, Weinberger M. DNA replication stress, genome instability and aging. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2007 Nov 30; 35(22): 7545–56. Available from: 10.1093/nar/gkm1059
- Damiano S, Montagnaro S, Puzio MV, Severino L, Pagnini U, Barbarino M, et al. Effects of antioxidants on apoptosis induced by dasatinib and nilotinib in K562 cells. *Journal of Cellular Biochemistry* [Internet]. Wiley; 2018 Mar;119(6):4845–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.26686>
- Dos Santos TAR, da Silva AC, Silva EB, Gomes PAT de M, Espindola JWP, Cardoso MV de O, et al. Antitumor and immunomodulatory activities of thiosemicarbazones and 1,3-Thiazoles in Jurkat and HT-29 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Aug;82:555–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.038>
- Epe B. Role of Endogenous Oxidative DNA Damage in Carcinogenesis: What Can We Learn from Repair-Deficient Mice? *Biological Chemistry* [Internet]. Walter de Gruyter GmbH; 2002 Jan 12;383(3-4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/bc.2002.049>
- 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>
- Finiuk NS, Hreniukh VP, Ostapiuk YV, Matiychuk VS, Obushak MD, Stoika RS, et al. Effects of new derivatives of 2-amino-5-benzylthiazole of genotoxicity and acute toxicity in *Allium* bioassays. *Studia Biologica* [Internet]. Ivan Franko National University of Lviv; 2018;12(2):25–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1202.568>
- Finiuk NS, Ostapiuk YV, Hreniukh VP, Shalai YR, Matiychuk VS, Obushak MD, et al. Evaluation of antiproliferative activity of pyrazolothiazolopyrimidine derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2018 Apr 23;90(2):25–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj90.02.025>
- Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Letters* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jul;266(1):6–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026>

- Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Mar;8(3):193–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2342>
- Hreniukh VP, Finiuk NS, Shalai YaR, Manko BO, Manko BV, Ostapiuk YuV, Kulachkovskyy OR, Obushak MD, Stoika RS, Babsky AM. Effects of thiazole derivatives on intracellular structure and functions in murine lymphoma cells. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2020;92(2): 121–30. Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj91.02.121>
- Gümüş M, Yakan M, Koca İ. Recent advances of thiazole hybrids in biological applications. *Future Medicinal Chemistry* [Internet]. Future Science Ltd; 2019 Aug;11(15):1979–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2018-0196>
- Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease^{2,3} Guest Editor: Earl Stadtman ³This article is part of a series of reviews on “Oxidatively Modified Proteins in Aging and Disease.” The full list of papers may be found on the homepage of the journal. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. Elsevier BV; 2002 May;32(9):790–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00765-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00765-7)
- Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research* [Internet]. Informa UK Limited; 2010 Jan;44(5):479–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10715761003667554>
- Malothu N, Veldandi UK, Yellu NR. Population pharmacokinetics of 5-fluoro uracil in Indian cancer patient population. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [Internet]. 2010;3(3): 197–200. Available from: <http://www.ajpcr.com/Vol3Issue3/14.pdf>
- Mansouri A, Gaou I, de Kerguenec C, Amsellem S, Haouzi D, Berson A, et al. An alcoholic binge causes massive degradation of hepatic mitochondrial DNA in mice. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier BV; 1999 Jul;117(1):181–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70566-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70566-4)
- Mello T, Zanieri F, Ceni E, Galli A. Oxidative stress in the healthy and wounded hepatocyte: A cellular organelles perspective. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. Hindawi Limited; 2016;2016:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8327410>
- Meng T-C, Fukada T, Tonks NK. Reversible oxidation and inactivation of protein tyrosine phosphatases *in vivo*. *Molecular Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Feb;9(2):387–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00445-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00445-8)
- Mišík M, Pichler C, Rainer B, Filipic M, Nersesyan A, Knasmueller S. Acute toxic and genotoxic activities of widely used cytostatic drugs in higher plants: Possible impact on the environment. *Environmental Research* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Nov;135:196–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.012>
- Ricci C, Pastukh V, Leonard J, Turrens J, Wilson G, Schaffer D, et al. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. American Physiological Society; 2008 Feb;294(2):C413–C422. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00362.2007>
- Rouf A, Tanyeli C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Jun;97:911–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.058>
- Sadashiva R, Naral D, Kudva J, Madan Kumar S, Byrappa K, Mohammed Shafeeulla R, et al. Synthesis, structure characterization, *in vitro* and *in silico* biological evaluation of a new series of thiazole nucleus integrated with pyrazoline scaffolds. *Journal of Molecular*

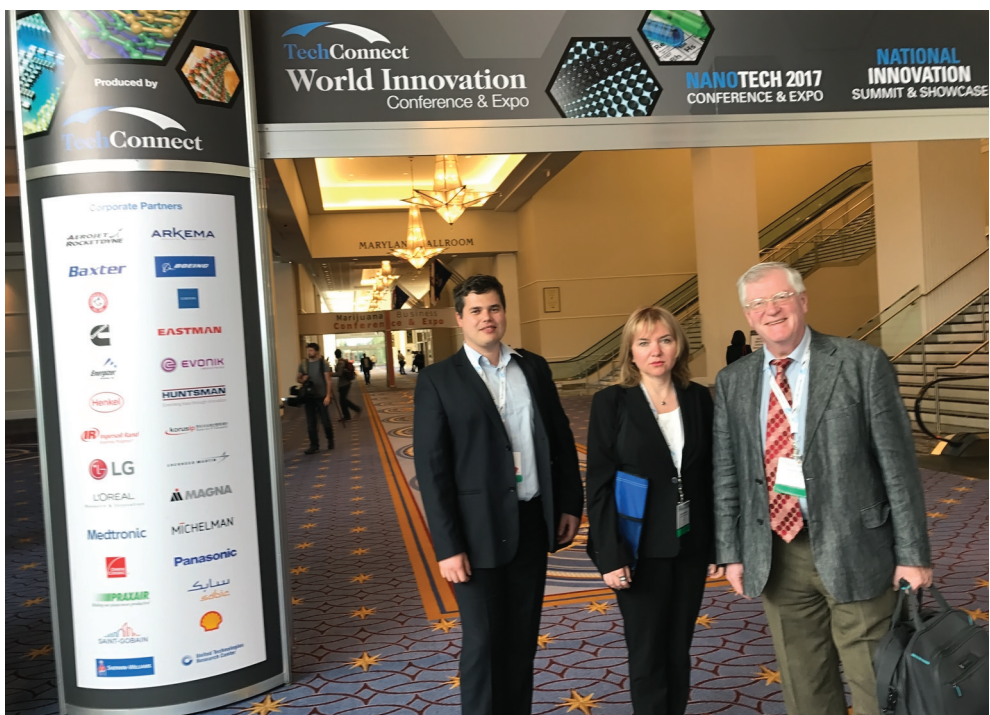
- Structure [Internet]. Elsevier BV; 2017 Oct;1145:18–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.066>
- Sahin Z, Ertas M, Berk B, Biltekin SN, Yurttas L, Demirayak S. Studies on non-steroidal inhibitors of aromatase enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2018 May;26(8):1986–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.048>
- Shetty A, Venkatesh T, Suresh PS, Tsutsumi R. Exploration of acute genotoxic effects and antigenotoxic potential of gambogic acid using *Allium cepa* assay. *Plant Physiology and Biochemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Sep;118:643–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.08.005>
- Shalai Ya, Mandzynets S, Hreniukh V, Babsky A. Effect of the thiazole derivative on the content of TBA-positive products in liver cells. 3rd Kyiv International Symposium on Smooth Muscle Physiology, Biophysics and Pharmacology. Kyiv–Lutsk, 2017; 66
- Shalai YR, Popovych MV, Kulachkovskyy OR, Hreniukh VP, Mandzynets SM, Finiuk NS, et al. Effect of novel 2-amino-5-benzylthiazole derivative on cellular ultrastructure and activity of antioxidant system in murine lymphoma cells. *Studia Biologica* [Internet]. Ivan Franko National University of Lviv; 2019;13(1):51–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1301.591>
- Shalai YR, Popovych MV, Mandzynets SM, Hreniukh VP, Finiuk NS, Babsky AM. Prooxidant and antioxidant processes in the liver homogenate of healthy and tumor-bearing mice under the action of thiazole derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2021 Jul 8;93(3):61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj93.03.061>
- Squier T C. Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. Bioscience Research Institute Pte. Ltd.; 2000;5(1):d504. Available from: <http://dx.doi.org/10.2741/squier>
- Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. Bioscience Research Institute Pte. Ltd.; 2005;10(1-3):1881. Available from: <http://dx.doi.org/10.2741/1667>
- Swift L, Golsteyn R. Genotoxic anti-cancer agents and their relationship to DNA damage, mitosis, and checkpoint adaptation in proliferating cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. MDPI AG; 2014 Feb 25;15(3):3403–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms15033403>
- Wallach-Dayana SB, Izbicki G, Cohen PY, Gerstl-Golan R, Fine A, Breuer R. Bleomycin initiates apoptosis of lung epithelial cells by ROS but not by Fas/FasL pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* [Internet]. American Physiological Society; 2006 Apr;290(4):L790–L796. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00300.2004>
- Wang Y, Wu C, Zhang Q, Shan Y, Gu W, Wang S. Design, synthesis and biological evaluation of novel β -pinene-based thiazole derivatives as potential anticancer agents via mitochondrial-mediated apoptosis pathway. *Bioorganic Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Mar;84:468–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.12.010>
- Wells-Knecht MC, Lyons TJ, McCance DR, Thorpe SR, Baynes JW. Age-dependent increase in ortho-tyrosine and methionine sulfoxide in human skin collagen is not accelerated in diabetes. Evidence against a generalized increase in oxidative stress in diabetes. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1997 Aug 15;100(4):839–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/jci119599>



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 Старуцько*
Комп'ютерна графіка та верстання *Ігор Старуцько*
Дизайн обкладинки *Андрій Бабський, Ігор Старуцько*

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 №