

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

АНТИНЕОПЛАСТИЧНА АКТИВНІСТЬ *IN VITRO* ПОХІДНОГО БЕНЗИЛТІАЗОЛУ В КОМПЛЕКСІ З ПОЛІМЕРНИМИ НОСІЯМИ

За останні роки нанобіотехнології досягли істотних успіхів у дизайні та створенні систем доставки медикаментів. Використання нових наноматеріалів у фармакології дало змогу вирішити проблеми водорозчинності й біодоступності протипухлинних засобів і допомогло суттєво зменшити їхні негативні побічні ефекти в організмі [Monteiro *et al.*, 2021]. Фізико-хімічні властивості полімерних носіїв дають змогу з високою ефективністю транспортувати медикаменти в тілі пацієнтів, зокрема, націлювати їх на пухлинні клітини і контролювати вивільнення ліків у ділянці їхньої дії [Senapati *et al.*, 2018]. Розроблено т. зв. “розумні” наноплатформи, що включають амфіфільні блок-кополімери, кон’югати полімерів із лікарськими засобами, наноматеріали, які реагують на зміни рН та окислювально-відновний потенціал [Monteiro *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2019]. До носіїв медикаментів висувають вимоги: ефективно переносити речовину до клітин-, органел- чи тканин-мішеней, мати здатність зберігати стабільність медикаментозного препарату, циркулювати у крові протягом тривалого часу, вивільняти активну речовину, зменшувати негативні побічні ефекти в організмі й оптимізувати фармакокінетичні параметри дії медикаментів [Gagliardi *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2019; Monteiro *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2017].

Створено низку систем для цілеспрямованої доставки протипухлинних засобів, включаючи носії на основі ліпідів, синтетичних і природних полімерів, неорганічних наночастинок [Gagliardi *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2019; Monteiro *et al.*, 2021]. Серед полімерних систем виділяють природні, напівсинтетичні або синтетичні [Torres *et al.*, 2020]. Природні полімери включають різні класи полісахаридів і протеїнів, які завдяки своїй біосумісності мають широкий спектр медичного застосування [Fathi and Varar, 2017]. Відомий також потенціал синтетичних полімерів як носіїв ліків [Tran *et al.*, 2017]. Полімерні носії характеризуються низькою токсичністю й імуногенністю, стабільністю у кровообігу, забезпечують захист ліків від деградації. Найчастіше використовуваними

гідрофобними полімерами є полі(ϵ -капролактон) (PCL), полі(молочна кислота) (PLA), полі(молочна-ко-гліколева кислота) (PLGA), полі(пропіленоксид) (PPO) та полі(аспарагінова кислота) (PAsp). Серед гідрофільних полімерів найчастіше використовують полі(етиленгліколь) (ПЕГ), полі(глутамінову кислоту) (ПГА), полі(етиленімін) (ПЕІ), N-(2-гідроксипропіл)метакриламід (HPMA) [Avramović *et al.*, 2020; Senapati *et al.*, 2018; Knor *et al.*, 2010].

Полімерні ПЕГ-вмісні носії часто використовують для доставки протипухлинних чинників [Knor *et al.*, 2010; Suk *et al.*, 2016]. ПЕГ забезпечує стеричний бар'єр для носіїв з метою уникнення їхньої взаємодії з білками крові, продовжує таким чином час їхнього кровообігу і запобігає їхній агрегації [Pasut *et al.*, 2015; Hoang Thi *et al.*, 2020; Sanchez-Cano and Carril, 2020]. З цієї причини ПЕГілування носіїв є дуже бажаним для підвищення терапевтичної ефективності протипухлинних засобів і зменшення їхніх побічних ефектів [Gagliardi *et al.*, 2021]. Gref *et al.* [2000] встановили, що ПЕГіловані носії на основі PLGA значно довше перебувають у плазмі крові та менше накопичуються в печінці. Молекулярна маса, довжина ланцюга та кілька гілок ПЕГ можуть впливати на фізико-хімічні властивості й біологічну ефективність полімера [Gagliardi *et al.*, 2021]. ПЕГіловані полімери були синтезовані для доставки в організмі камптотецину [Cirpanli *et al.*, 2011], паклітакселу [Hu *et al.*, 2017], доксорубіцину [Hong *et al.*, 2008; Wen *et al.*, 2001], цисплатину [Matsumura, 2008; Plummer *et al.*, 2011], метформіну [Shafiei-Irannejad *et al.*, 2018], куркуміну [Yuan *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2013], а також низки гетероциклічних сполук, наприклад, похідних 4-тіазолідинону [Kobylynska *et al.*, 2018; 2019], дасатинібу [Yao *et al.*, 2017]. Доклінічне дослідження першої фази ПЕГілованих носіїв і цисплатину підтвердило нижчу токсичність комплексів, ніж вільного цисплатину [Wilson *et al.*, 2008; Plummer *et al.*, 2011; Avramović *et al.*, 2020].

Нещодавно встановлено, що тривале введення ПЕГ-вмісних полімерів обмежує їхню ниркову екскрецію, сприяючи накопиченню їх у печінці та лізосомах клітин здорових тканин [Thomas and Weber, 2019]. Також повідомлено про виникнення гіперчутливості на введення ПЕГ-вмісних полімерів [Thomas and Weber, 2019]. Garay *et al.* [2012] повідомили про значну імуногенність ПЕГілованих полімерів і накопичення анти-ПЕГ антитіл у крові деяких пацієнтів. Це явище свідчить про те, що широке застосування похідних ПЕГу в різних виробках щоденного використання, особливо в косметичці та продуктах харчування, а також у фармацевтичних препаратах, сприяє появі відповідних антитіл [Gulati *et al.*, 2018]. Однак є потреба в додаткових дослідженнях імуногенності ПЕГ-вмісних носіїв [Gagliardi *et al.*, 2021].

Синтез використаних ПЕГ-вмісних нанорозмірних носіїв здійснено на кафедрі органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка". Для створення гребенеподібних ПЕГ-вмісних полімерних носіїв (ПН) використовували дві стратегії: 1) прищеплення монометилового етеру ПЕГ (мПЕГ) до епоксидовмісного полімеру (grafting to) [Mitina *et al.*, 2020] і 2) (ко)полімеризація макромерів ПЕГ-метакрилату (grafting through) [Paiuk *et al.*, 2018]. Гребенеподібний кополімер полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (3) синтезували за допомогою

методу радикальної кополімеризації мономерів ВЕП і ГМА в діоксані й очищували переосадженням [Voropov *et al.*, 1996]. Гребенеподібні полі(ПЕГМА475) (5) і полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (7) синтезували в діоксані, використовуючи метод радикальної (ко)полімеризації ПЕГ-вмісного макромеру після ініціації АІБН за наявності ПБ як регулятора довжини полімерного ланцюга (рис. 1) [Francuskiwicz, 1994].

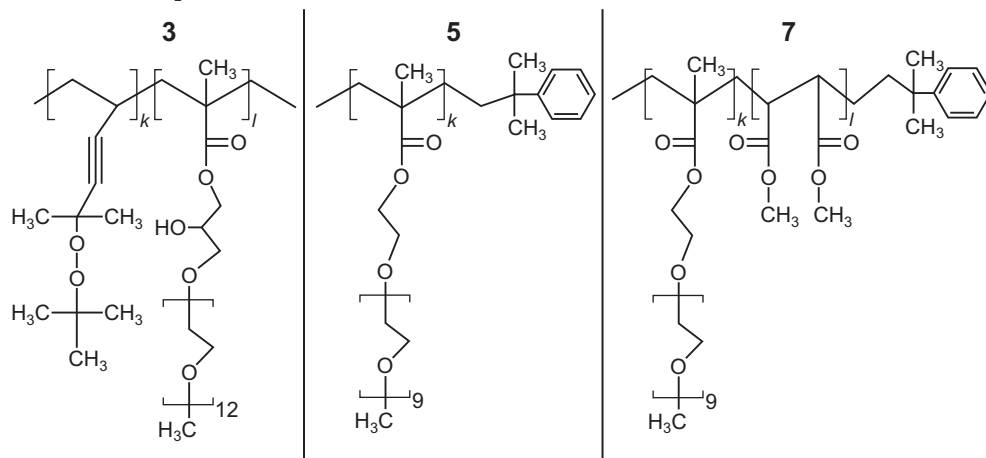


Рис. 1. Структура ПН: 3 – полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ ($k = 1,4\%$ мол., $l = 98,6\%$ мол., $M_n = 240$ кДа); 5 – полі(ПЕГМА475) ($k = 99,2\%$ мол., [ПБ.-фрагмент] = $0,8\%$ мол., $M_n = 55$ кДа); 7 – полі(ПЕГМА-ко-ДММ) ($k = 87,0\%$ мол., $l = 13,0\%$ мол., $M_n = 47$ кДа) [Фінюк *та ін.*, 2021]

Комплекси Т4, Т6 і Т8 отримували розчиненням речовини БФ1 і відповідного полімеру в диметилсульфоксиді (ДМСО) з подальшим розчиненням комплексу у воді. Комплекс Т2 – комплекс БФ1 з полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ, комплекс Т4 – комплекс БФ1 з полі(ПЕГМА475), Т8 – комплекс БФ1 з полі(ПЕГМА-ко-ДММ).

Авторами вивчено цитотоксичну дію похідного тіазолу (N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід, БФ1), який отримували за синтезу солей діазонію й акролеїну [Finiuk *et al.*, 2017]. Встановлено, що похідне тіазолу БФ1 та його комплекси з полімерними носіями полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ, полі(ПЕГМА), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) відрізняються за антипроліферативною дією на пухлинні клітини. Серед досліджуваних пухлинних клітин клітини лінії HL-60 промієлоцитарного лейкозу людини були найбільш чутливими до дії речовини БФ1 (IC_{50} становив $0,64 \pm 0,07$ мкМ, рис. 2, таблиця). Доксорубіцин продемонстрував вищу токсичність щодо клітин лінії HL-60 ($IC_{50} = 0,16 \pm 0,01$ мкМ, *** – $P < 0,001$ порівняно з токсичністю речовини БФ1). Комплекси Т4 і Т6 проявили більшу токсичність щодо клітин лінії HL-60. IC_{50} становив $0,53 \pm 0,04$ мкМ для комплексу Т4 (***) – $P < 0,001$ порівняно з речовиною БФ1) та $0,61 \pm 0,02$ мкМ – для комплексу Т6 (** – $P < 0,01$ порівняно з речовиною БФ1). Цитотоксичність комплексу Т8 щодо клітин лінії HL-60 була нижчою, ніж цитотоксичність вільного БФ1 і доксорубіцину. Показник IC_{50} становив $0,71 \pm 0,05$ мкМ для комплексу Т8 (рис. 2, таблиця) [Фінюк *та ін.*, 2021].

Показник IC_{50} досліджуваних речовин для клітин різних ліній

Лінії клітин	Речовини							
	БФ1	П3	T4	П5	T6	П7	T8	Докс
HL-60	0,64 ± 0,07	>10	0,53 ± 0,04	>10	0,61 ± 0,02	>10	0,71 ± 0,05	0,16 ± 0,01
НерG2	0,77 ± 0,04	>10	0,62 ± 0,02	>10	>10	>10	0,41 ± 0,02	0,91 ± 0,05
C6	2,10 ± 0,14	>10	1,03 ± 0,06	>10	7,94 ± 0,03	>10	0,36 ± 0,02	2,20 ± 0,14
MDA-MB-231	26,50 ± 2,90	>50	8,90 ± 0,70	>50	6,20 ± 0,50	>50	6,90 ± 0,40	0,63 ± 0,05
MCF-7	15,80 ± 0,90	>50	9,80 ± 0,60	>50	10,00 ± 0,60	>50	9,60 ± 0,80	0,62 ± 0,04
НЕК293	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0,58 ± 0,03
НІН3Т3	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0,31 ± 0,01
HaCaT	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0,78 ± 0,04

Примітки: похідне тіазолу БФ1 (N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід); полімери П3 полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ, П5 (поліПЕГМА475 контроль), П7 (полі(ПЕГМА-ко-ДММ)); комплекси Т4 (БФ1 + полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ), Т6 (БФ1 + поліПЕГМА475), Т8 (БФ1 + полі(ПЕГМА-ко-ДММ)). Клітини ліній: HL-60 промієлоцитарного лейкозу людини, НерG2 гепатокарциноми людини, С6 гліоми щура, MCF-7 і MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини, НЕК293 нирки ембріона людини, фібробласти НІН3Т3 миші, кератиноцити HaCaT людини

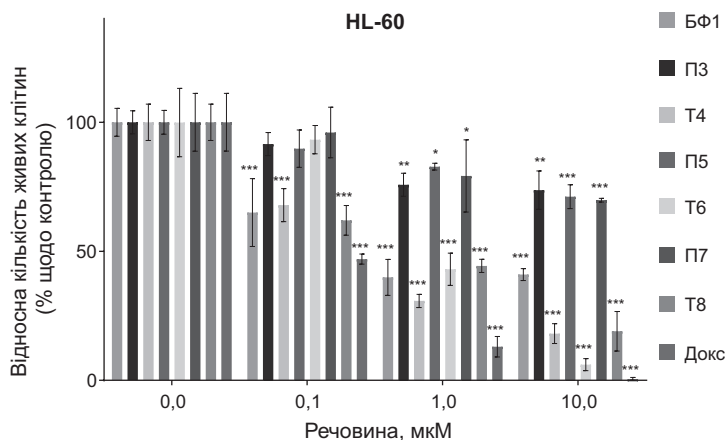


Рис. 2. Цитотоксична дія похідного тіазолу (БФ1), вільних полімерних носіїв полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (П3), полі(ПЕГМА475) (П5), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (П7) та комплексів БФ1 з ПН (Т4, Т6, Т8), доксорубіцину (Докс) щодо клітин лінії HL-60 гострого промієлоцитарного лейкозу людини

Цитотоксичність речовини БФ1 щодо клітин лінії НерG2 гепатокарциноми людини була достовірно ($P \leq 0,05$) вищою ($IC_{50} = 0,77 \pm 0,04$ мкМ), ніж доксорубіцину ($IC_{50} = 0,91 \pm 0,05$ мкМ). Цитотоксичність комплексу Т4 була вищою, ніж доксорубіцину та вільного БФ1 ($IC_{50} = 0,62 \pm 0,02$ мкМ) щодо клітин лінії НерG2. Показник цитотоксичності (IC_{50}) комплексу Т8 становив $0,41 \pm 0,02$ мкМ, що свідчить про вищу токсичність даних комплексів порівняно з дією вільної

речовини БФ1 і доксорубіцину (рис. 3, таблиця). Вільні полімери П3 (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ) і П7 (полі(ПЕГМА-ко-ДММ)) проявили значно меншу токсичну дію ($IC_{50} > 10$ мкМ) щодо клітин лінії НерG2 гепатокарциноми людини, ніж БФ1, комплекси Т4, Т8 та доксорубіцин (рис. 3, таблиця). Натомість, комплекс Т6 був значно менш токсичним щодо клітин лінії НерG2. Показник IC_{50} комплексу Т6 був >10 мкМ (рис. 3, таблиця) [Фінюк *та ін.*, 2021].

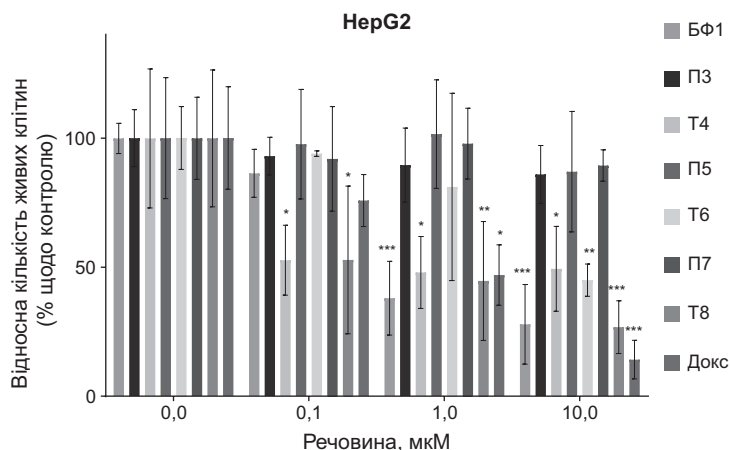


Рис. 3. Цитотоксична дія похідного тіазолу (БФ1), вільних полімерних носіїв полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (П3), полі(ПЕГМА475) (П5), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (П7) та комплексів БФ1 з ПН (Т4, Т6, Т8), доксорубіцину (Докс) щодо клітин лінії НерG2 гепатокарциноми людини

Встановлено, що токсичність похідного тіазолу БФ1 була рівновеликою цитотоксичності доксорубіцину ($IC_{50} = 2,10 \pm 0,14$ мкМ та $2,20 \pm 0,16$ мкМ, відповідно) щодо клітин С6 гліоми щура. Комплекси Т4 і Т8 проявили більш виражену токсичність щодо клітин лінії С6. Показник IC_{50} для комплексу Т4 становив $1,03 \pm 0,06$ мкМ (***) – $P < 0,001$ порівняно з речовиною БФ1), для комплексу Т8 $IC_{50} = 0,36 \pm 0,02$ мкМ (***) – $P < 0,001$ порівняно з речовиною БФ1) (рис. 4, таблиця). Комплекс Т6 проявив значно меншу токсичність щодо клітин С6 гліоми щура (рис. 4, таблиця). Отже, токсичність доксорубіцину та БФ1 була у 3,6–3,7 разу вищою ніж токсичність Т6 (** – $P < 0,01$ порівняно з комплексом Т6), а стосовно комплексу Т8 – у 22 разів вищою, ніж токсичність Т6 (***) – $P < 0,001$ порівняно з комплексом Т6) щодо клітин С6 гліоми щура [Фінюк *та ін.*, 2021].

Встановлено, що клітини ліній MCF-7 і MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини були більш стійкими до дії БФ1 та його комплексів Т4, Т6, Т8, ніж доксорубіцин (рис. 5, таблиця). Усі комплекси були більш токсичними, ніж вільний BF-1, для клітин лінії MDA231. Похідне тіазолу БФ1 досягло показника цитотоксичності IC_{50} в концентрації $26,5 \pm 2,9$ мкМ для клітин MDA-MB-231, тоді як IC_{50} для комплексу Т4 становив $8,9 \pm 0,7$ мкМ, для Т6 – $6,2 \pm 0,5$ мкМ, для Т8 – $6,9 \pm 0,4$ мкМ. Полімер П3 полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ), П5 (поліПЕГМА475 контроль) і П7 (полі(ПЕГМА-ко-ДММ)) не досягають рівня IC_{50} за 50 мкМ у разі дії на клітини лінії MDA-MB-231 (рис. 5, таблиця) [Finiuk *et al.*, 2021].

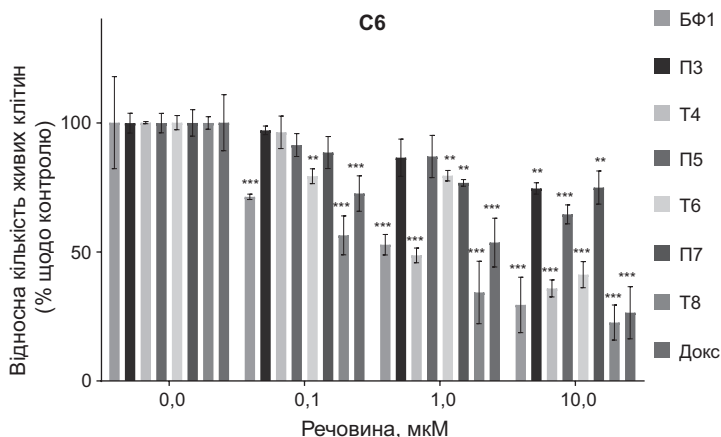


Рис. 4. Цитотоксична дія похідного тіазолу (БФ1), вільних полімерних носіїв полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (P3), полі(ПЕГМА475) (P5), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (P7) та комплексів БФ1 з ПН (T4, T6, T8), доксорубіцину (Докс) щодо клітин лінії С6 гліоми щура

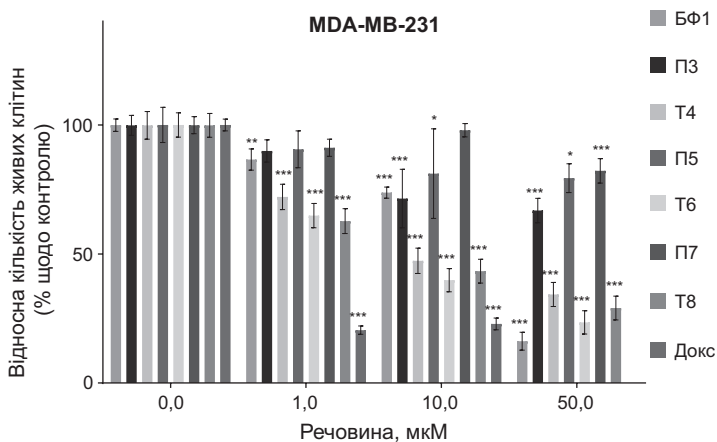


Рис. 5. Цитотоксична дія похідного тіазолу (БФ1), вільних полімерних носіїв полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (P3), полі(ПЕГМА475) (P5), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (P7) та комплексів БФ1 з ПН (T4, T6, T8), доксорубіцину (Докс) щодо клітин лінії MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини

Показник IC_{50} БФ1 становив $15,8 \pm 0,9$ мкМ для клітин лінії MCF-7, тоді як IC_{50} для комплексу T4 (БФ1 + полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ) становив $9,8 \pm 0,6$ мкМ, для T6 (БФ1 + поліПЕГМА475) – $10,0 \pm 0,6$ мкМ, для T8 (БФ1 + полі(ПЕГМА-ко-ДММ)) – $9,6 \pm 0,8$ мкМ. Полімери P3 полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ), P5 (поліПЕГМА475 контроль) і P7 (полі(ПЕГМА-ко-ДММ)) не досягають рівня IC_{50} до 50 мкМ у разі дії на клітини лінії MCF-7 (рис. 6, таблиця). Показник цитотоксичності IC_{50} доксорубіцину становив $0,63 \pm 0,05$ мкМ для клітин лінії MDA-MB-231 та $0,62 \pm 0,04$ мкМ – для клітин лінії MCF-7 (рис. 5, 6).

Також досліджено дію сполук на псевдонормальні клітини ліній HEK293 (клітини нирки ембріона людини), NIH3T3 (фібробласти миші) та HaCaT (кера-

тиоцити людини). Встановлено, що клітини ліній НЕК293, НІН3Т3 і НаСаТ були стійкими до дії похідного тіазолу БФ1 та його комплексів Т4, Т6, Т8 у концентрації до 50 мкМ, тоді як доксорубіцин виявив значну цитотоксичність ($IC_{50} = 0,58 \pm 0,03$ мкМ для клітин лінії НЕК293 та $IC_{50} = 0,31 \pm 0,01$ мкМ для клітин лінії НІН3Т3 [Фінюк *та ін.*, 2021], $IC_{50} = 0,78 \pm 0,04$ мкМ для клітин лінії НаСаТ (таблиця). Полімери П3, П5, П7 проявили незначну токсичність для клітин ліній НЕК293, НІН3Т3, НаСаТ (див. таблицю).

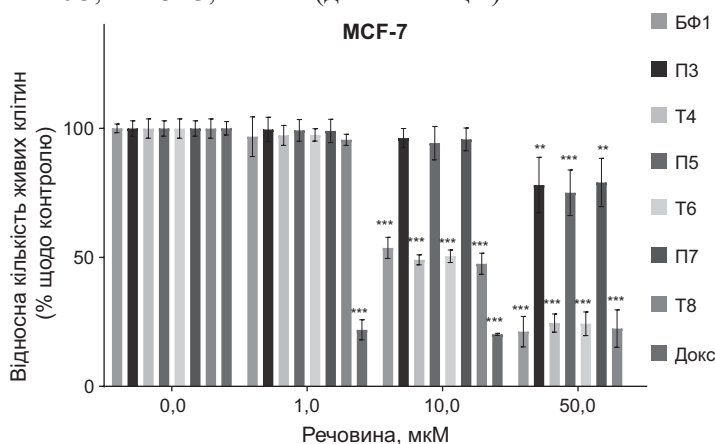


Рис. 6. Цитотоксична дія похідного тіазолу (БФ1), вільних полімерних носіїв полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-мПЕГ (П3), полі(ПЕГМА475) (П5), полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (П7) та комплексів БФ1 з ПН (Т4, Т6, Т8), доксорубіцину (Докс) щодо клітин MCF-7 аденокарциноми молочної залози людини

Досліджувані комплекси БФ1 із полімерними носіями вибірково інгібують ріст пухлинних клітин пухлин тканинного походження. Комплекси Т4 і Т8 були найбільш токсичними для клітин ліній НерG2 гепатокарциноми людини, С6 гліоми щура, клітин ліній MCF-7 і MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини. Комплекс Т6 проявив високу токсичність щодо клітин лінії HL-60 промієлоцитарного лейкозу людини. Комплекси Т4, Т6, Т8 виявили вищу активність пригнічення росту пухлинних клітин ліній MDA-MB-231 і MCF-7. Цитотоксична дія комплексу Т4 на клітини С6 гліоми щура була приблизно удвічі ($P < 0,001$) вищою порівняно з дією вільного БФ1, а комплексу Т8 – ушестеро ($P < 0,001$) вищою. Цитотоксична дія комплексів БФ1 з полімерами була приблизно учетверо ($P < 0,001$) вищою порівняно з дією вільного БФ1 на клітини MDA-MB-231 та приблизно в 1,6 разу ($P < 0,001$) вищою порівняно з дією БФ1 на клітини лінії MCF-7. Отже, комплекс Т4, створений на основі полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-мПЕГ, комплекс Т6 на основі полі(ПЕГМА475) і комплекс Т8 на основі полі(ПЕГМА-ко-ДММ) вибірково підвищують токсичну дію похідного тіазолу БФ1 щодо пухлинних клітин.

Паюк ОЛ, Мігіна НС, Рябцева АО, Гарамус ВМ, Долинська ЛВ, Надашкевич ЗЯ, та ін.
Структура та колоїдно-хімічні властивості полімерних поверхнево-активних речовин на основі полістиленгліколь-вмісних макромерів. *Voprosy khimii i khimicheskoi*

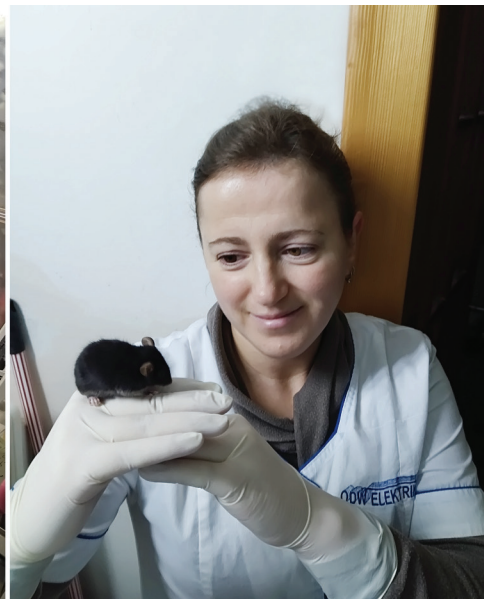
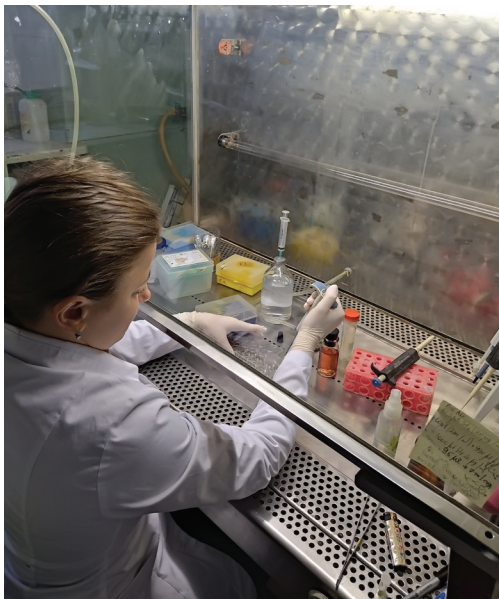
- tekhnologii [Інтернет]. 2018;6:63–71. Доступно на: <http://chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfdmadadm/http://oaji.net/articles/2019/1954-1546426935.pdf>
- Фінюк НС, Попович МВ, Шалай ЯР, Мандзинець СМ, Гренюх ВП, Остап'юк ЮВ, та ін. Антинеопластична активність *in vitro* похідного 2-аміно-5-бензилтіазолу в комплексі з нанорозмірними полімерними носіями. Цитологія і генетика [Інтернет]. 2021;55(1):23–32. Доступно на: <https://cytgen.com/ru/2021/23-32N1V55.htm>
- Avramović N, Mandić B, Savić-Radojević A, Simić T. Polymeric nanocarriers of drug delivery systems in cancer therapy. *Pharmaceutics* [Internet]. MDPI AG; 2020 Mar 25;12(4):298. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12040298>
- Çırpanlı Y, Allard E, Passirani C, Bilensoy E, Lemaire L, Çalış S, et al. Antitumoral activity of camptothecin-loaded nanoparticles in 9L rat glioma model. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Jan;403(1-2):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.015>
- Fathi M, Barar J. Perspective highlights on biodegradable polymeric nanosystems for targeted therapy of solid tumors. *BioImpacts* [Internet]. Maad Rayan Publishing Company; 2017 Feb 20;7(1):49–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2017.07>
- Francuskiewicz F. *Polymer Fractionation*. Berlin: Springer; 1994.
- Finiuk NS, Hreniuh VP, Ostapiuk YV, Matiychuk VS, Frolov DA, Obushak MD, et al. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives. *Biopolymers and Cell* [Internet]. Institute of Molecular Biology and Genetics (NAS Ukraine); 2017 Apr 30;33(2):135–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00094b>
- Finiuk NS, Klyuchivska OY, Ivasechko II, Mitina NE, Ostapiuk YV, Obushak MD, et al. Effect of a novel thiazole derivative and its complex with a polymeric carrier on stability of DNA in human breast cancer cells. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2021 May 20;93(2):39–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj93.02.039>
- Gagliardi A, Giuliano E, Venkateswararao E, Fresta M, Bulotta S, Awasthi V, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. Frontiers Media SA; 2021 Feb 3;12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>
- Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. *Expert Opinion on Drug Delivery* [Internet]. Informa Healthcare; 2012 Aug 30;9(11):1319–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2012.720969>
- Gref R, Lück M, Quellec P, Marchand M, Dellacherie E, Harnisch S, et al. “Stealth” corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [Internet]. Elsevier BV; 2000 Oct;18(3-4):301–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7765\(99\)00156-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7765(99)00156-3)
- Gulati NM, Stewart PL, Steinmetz NF. Bioinspired shielding strategies for nanoparticle drug delivery applications. *Molecular Pharmaceutics* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2018 May 7;15(8):2900–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00292>
- Hoang Thi TT, Pilkington EH, Nguyen DH, Lee JS, Park KD, Truong NP. The importance of poly(ethylene glycol) alternatives for overcoming PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation. *Polymers* [Internet]. MDPI AG; 2020 Feb 2;12(2):298. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/polym12020298>

- Hong G, Yuan R, Liang B, Shen J, Yang X, Shuai X. Folate-functionalized polymeric micelle as hepatic carcinoma-targeted, MRI-ultrasensitive delivery system of antitumor drugs. *Biomedical Microdevices* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Mar 19;10(5):693–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10544-008-9180-9>
- Hu J, Fu S, Peng Q, Han Y, Xie J, Zan N, et al. Paclitaxel-loaded polymeric nanoparticles combined with chronomodulated chemotherapy on lung cancer: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Jan;516(1-2):313–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.047>
- Кноп K, Hoogenboom R, Fischer D, Schubert US. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie International Edition* [Internet]. Wiley; 2010 Jul 20;49(36):6288–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200902672>
- Kobylinska L, Ivasechko I, Skorokhyd N, Panchuk R, Riabtseva A, Mitina N, et al. Enhanced proapoptotic effects of water dispersed complexes of 4-thiazolidinone-based chemotherapeutics with a PEG-containing polymeric nanocarrier. *Nanoscale Research Letters* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2019 Apr 23;14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s11671-019-2945-7>
- Kobylinska L, Patereha I, Finiuk N, Mitina N, Riabtseva A, Kotsyumbas I, et al. Comb-like PEG-containing polymeric composition as low toxic drug nanocarrier. *Cancer Nanotechnology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2018 Dec;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12645-018-0045-5>
- Li Z, Tan S, Li S, Shen Q, Wang K. Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives. *Oncology Reports* [Internet]. Spandidos Publications; 2017 Feb;38(2):611–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2017.5718>
- Matsumura Y. Polymeric micellar delivery systems in oncology. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2008 Oct 19;38(12):793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyn116>
- Mitina NY, Riabtseva AO, Garamus VM, Lesyk RB, Volyanyuk KA, Izhyk OM, et al. Morphology of the Micelles Formed by a Comb-Like PEG-Containing Copolymer Loaded with Antitumor Substances with Different Water Solubilities. *Ukrainian Journal of Physics* [Internet]. National Academy of Sciences of Ukraine (Co. LTD Ukrinformnauka); 2020 Jul 30;65(8):670. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/ujpe65.8.670>
- Monteiro PF, Travanut A, Conte C, Alexander C. Reduction-responsive polymers for drug delivery in cancer therapy – Is there anything new to discover? *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology* [Internet]. Wiley; 2020 Nov 5;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/wnan.1678>
- Pasut G, Paolino D, Celia C, Mero A, Joseph AS, Wolfram J, et al. Polyethylene glycol (PEG)-dendron phospholipids as innovative constructs for the preparation of super stealth liposomes for anticancer therapy. *Journal of Controlled Release* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Feb;199:106–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.008>
- Plummer R, Wilson RH, Calvert H, Boddy AV, Griffin M, Sludden J, et al. A Phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. *British Journal of Cancer* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Feb;104(4):593–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.6>
- Sanchez-Cano C, Carril M. Recent developments in the design of non-biofouling coatings for nanoparticles and surfaces. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. MDPI AG; 2020 Feb 3;21(3):1007. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21031007>

- Senapati S, Mahanta AK, Kumar S, Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2018 Mar 16;3(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-017-0004-3>
- Shafiei-Irannejad V, Samadi N, Salehi R, Yousefi B, Rahimi M, Akbarzadeh A, et al. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and metformin in poly(lactide-co-glycolide)-D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles. *Pharmaceutical Research* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2018 Apr 18;35(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-018-2404-7>
- Suk JS, Xu Q, Kim N, Hanes J, Ensign LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Apr;99:28–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>
- Thomas OS, Weber W. Overcoming physiological barriers to nanoparticle delivery – are we there yet? *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. Frontiers Media SA; 2019 Dec 17;7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2019.00415>
- Tran S, DeGiovanni P, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine* [Internet]. Wiley; 2017 Dec;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0>
- Voronov SA, Kiselyov EM, Minko SS, Budishevska OG, Roiter YuV. Structure and reactivity of peroxide monomers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* [Internet]. Wiley; 1996 Sep 15;34(12):2507–11. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19960915\)34:12<2507::AID-POLA24>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19960915)34:12<2507::AID-POLA24>3.0.CO;2-B)
- Gao X, Luo, Wang, Li, Zhang, Qian, et al. Codelivery of curcumin and doxorubicin by MPEG-PCL results in improved efficacy of systemically administered chemotherapy in mice with lung cancer. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. Informa UK Limited; 2013 Sep;3521. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s45250>
- Wen R, Umeano AC, Kou Y, Xu J, Farooqi AA. Nanoparticle systems for cancer vaccine. *Nanomedicine* [Internet]. Future Medicine Ltd; 2019 Mar;14(5):627–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/nnm-2018-0147>
- Wen X, Wu QP, Ke S, Ellis L, Chansangavej C, Delpassand AS, et al. Conjugation with ¹¹¹In-DTPA-poly(ethylene glycol) improves imaging of anti-EGF receptor antibody C225. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2001 Oct;42(10):1530–37. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/42/10/1530.long>
- Wilson RH, Plummer R, Adam J, Eatock MM, Boddy AV, Griffin M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of NC-6004, a new platinum entity of cisplatin-conjugated polymer forming micelles. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2008 May 20;26(15_suppl):2573–2573. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.2573
- Yao Q, Choi JH, Dai Z, Wang J, Kim D, Tang X, et al. Improving Tumor Specificity and Anticancer Activity of Dasatinib by Dual-Targeted Polymeric Micelles. *ACS Applied Materials & Interfaces* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2017 Oct 10;9(42):36642–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.7b12233>
- Yuan J-D, ZhuGe D-L, Tong M-Q, Lin M-T, Xu X-F, Tang X, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles of mPEG-PLGA-PGlu with hybrid core for simultaneous encapsulation of curcumin and doxorubicin to kill the heterogeneous tumour cells in breast cancer. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* [Internet]. Informa UK Limited; 2018 Jan 4;46(sup1):302–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21691401.2017.1423495>



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 №