

**ЗАПИТ**  
**на проведення наукової (науково-технічної) роботи**

**1. Назва роботи**

Розробка та дослідження нових похідних тіазолу з піридиновим фрагментом як ефективних протипухлинних лікарських засобів

**2. Вид тематики**

II. Програмно-цільова та конкурсна тематика НАН України

**3. Назва цільової програми або цільового проєкту**

Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2021-2022 рр.

**4. Назва розділу програми або напряму цільового проєкту**

н е м а є

**5. Строки виконання роботи**

01 липня 2021 р. - 31 грудня 2022 р.

**6. Код програмної класифікації видатків**

6541030 (фундаментальні дослідження)

**7. Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки**

Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

**8. Пріоритетний тематичний напрям наукових досліджень і науково-технічних розробок**

Фундаментальні проблеми наук про життя та розвиток біотехнологій

**9. Код та назва наукового напряму (проблеми) з Основних наукових напрямів та найважливіших проблем фундаментальних досліджень у галузі природничих, технічних і гуманітарних наук**

2.2.1.2. Вивчення молекулярної організації метаболічних процесів та механізмів їх регуляції біологічно активними речовинами

2.2.2.3. Дослідження молекулярних механізмів регуляції проліферації, диференціації та апоптозу у нормальних та пухлинних клітин тварин і людини

2.2.3.2. Вивчення генів, продукти яких регулюють чутливість до ліків

2.2.4.3. Вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболічних процесів при пухлинній хворобі

2.2.4.4. Вивчення впливу наночастинок і нанокомпозитів на метаболізм нормальних і пухлинних клітин та розробка підходів до таргетної терапії

## 10. Науковий керівник роботи

Сеньків Юлія Василівна, к.б.н., молодший науковий співробітник, Інститут біології клітини НАН України

телефон: (032)-261-22-87; факс: (032)2612108; e-mail: ju.senkiv@gmail.com

## 11. Відповідальні виконавці

Прізвище, ім'я та по батькові	Науковий ступінь, посада, місце роботи, телефон, електронна адреса	Підпис
Фінюк Наталія Степанівна	к.б.н., науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: (032)-261-22-87, e-mail: nataliyafiniuk@gmail.com	
Івасечко Ірина Ігорівна	д.філос., молодший науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: 0322612287, e-mail: irynagrytsyna@gmail.com	

## 12. Установи - співвиконавці

н е м а є

## 13. Ключові слова

рак, протипухлинна терапія, тіазоли, апоптоз, клітинний цикл, пошкодження ДНК, алкілювання ДНК, репарація ДНК

## 14. Резюме

Станом на 2019 рік онкологічні захворювання людини займають провідне місце серед причин смертності у світі із тенденцією до погіршення цієї статистичної картини. Більшість хіміотерапевтичних препаратів, які на сьогодні використовуються для лікування онкохворих, попри свою високу ефективність щодо певних типів пухлин, мають ряд суттєвих недоліків, зокрема, високу токсичність для нормальних клітин організму і низьку вибірковість дії, що суттєво знижує ефективність їх терапевтичного ефекту. Тому, розробка і тестування нових протиракових ліків, які б володіли підвищеною селективністю, є актуальним завданням.

Похідні тіазолу, широко розповсюджені у природі (наприклад, вітамін В6, тіамін; блеоміцинові антибіотики, які проявляють протипухлинну активність. Тіазолідиновий цикл є структурним фрагментом молекули пеніциліну, що також належить до гетероциклічних сполук. Згідно із даними бази Comprehensive Medicinal Chemistry, топологічний молекулярний каркас тіазолів входить до групи привілейованих структур для відбору перспективних речовин, їх цілеспрямованого синтезу і біологічного скринінгу.

Попередньо було проаналізовано дію ряду похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на пухлинних та нормальних клітинних лініях. Вони проявляють високу здатність інгібувати ріст пухлинних клітин, водночас, є низькотоксичними для нормальних клітинних ліній, що дозволило виділити окремі сполуки для подальших поглиблених досліджень та модифікацій їх структури з метою дослідження механізму дії. Спільною ознакою у клітинах різних пухлинних ліній є модифікації промоторної ділянки гена MGMT, який кодує білок O(6)-метилгуанін-ДНК метилтрансферазу (MGMT), наслідком чого є його знижений синтез. Ця особливість пухлинних клітин є одним із механізмів, задіяних у виникненні резистентності клітин до хіміотерапії з однієї сторони, а з іншої – є визначальною для прогнозування чутливості пухлини до дії алкілюючих агентів, тобо рівень алкілювання промоторної або кодуючої ділянки гена зумовлює його надекспресію або пригнічення. Даний факт буде використаний у роботі при дослідженні механізму дії тестованих речовин.

Метою нашої роботи є поглиблене вивчення впливу нових похідних тіазолу з піридиновим циклом на алкілювання молекули ДНК. Відповідно до цієї мети, планується класифікувати

пухлинні клітини за рівнем синтезу MGMT, дослідити цитотоксичну дію нових похідних тіазолу та їх модифікованих форм на ці пухлинні клітини, вивчити морфологічні зміни у структурі клітини за допомогою флуоресцентної мікроскопії, проаналізувати вплив сполук похідних тіазолу на структуру ДНК за допомогою модифікацій методу ДНК-комет, визначити рівень інтеркалювання досліджуваних речовин в молекулу ДНК, провести полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення рівня синтезу MGMT за дії нових похідних тіазолу, за допомогою Вестерн-блот аналізу вивчити зміни у вмісті білків-регуляторів апоптозу і білків, задіяних у процесах репарації клітин та ремоделювання хроматину, дослідити цитотоксичну дію сполук *in vivo*, зокрема гостру токсичність та вплив на мишей-пухлиноносіїв. Отримані результати слугуватимуть основою для проведення доклінічних і клінічних досліджень та впровадження даних речовин як ефективних протипухлинних препаратів у лікувальну практику.

## **15. Обґрунтування доцільності виконання роботи**

### **15.1. Цілі та завдання роботи, її актуальність, соціальна та економічна значимість.**

Ціллю проєкту є вивчити вплив нових похідних тіазолу на життєздатність нормальних і пухлинних клітин ссавців та встановити механізм їхньої дії.

Завдання: виявити селективну протипухлинну активність гетероциклічних сполук, похідних тіазолу, та особливості їх впливу на структурно-функціональний стан клітини, дослідити здатність похідних тіазолу модифікувати структуру ДНК.

Онкозахворювання є однією із найбільших проблем світової медицини. Кількість летальних захворювань на рак постійно зростає. За підрахунками фахівців, у 2020 році кількість людей в Україні, хворих на рак, становила близько 200 000. Загалом за прогнозами ВООЗ, у світі до 2025 року кількість нових випадків захворювання на рак перевищить 19 мільйонів щорічно. Вчені провідних країн світу активно працюють на протязі останніх 40 років над винаходом нових і вдосконаленням уже відомих методів боротьби з онкозахворюваннями, але ще досі не існує досконалого протипухлинного препарату. Крім великої кількості побічних ефектів хіміотерапії, варто також відзначити її високу вартість, і, як наслідок, фінансову недоступність для усіх верств населення, зокрема в Україні. У більшості країн з державного бюджету влада щороку виділяє величезні кошти для розробки нових й удосконалення вже існуючих препаратів для боротьби зі злоякісними новоутвореннями. На жаль, вони не показують високої ефективності, оскільки нищать не лише ракові, але й здорові клітини, та ослаблюють імунну систему пацієнтів. Тому, проблеми розробки та тестування нових протиракових ліків залишаються надзвичайно актуальним.

Фармакологічний скринінг нових похідних тіазолу на протипухлинну активність показав їх високу селективну дію на різних клітинних лініях пухлин ссавців, зокрема, клітин раку матки, прямої кишки та гліобластоми, які є одними із найпоширеніших видів раку людини і потребують більш досконалих засобів лікування. Їхньою особливістю також є відносно низька цитотоксична дія на нормальні клітини. Таким чином, ці сполуки є цікавими для подальших досліджень їх селективної протипухлинної дії *in vitro* та *in vivo* та потенційно можуть стати новими протипухлинними препаратами.

### **15.2. Стан розроблення проблеми.**

Протягом багатьох років хіміотерапія залишається одним із найбільш ефективних методів лікування онкохворих. Однак, сучасні хіміотерапевтичні засоби не є досконалими, побічні ефекти від них часто можуть важчими, ніж сам рак. Існує негативний вплив хіміотерапії на серце, нирки, втому, втрату волосся, кровотечі, анемію, нудоту і блювоту та ще 33 побічні ефекти, включно із виникненням нової пухлини. Тому, науковці активно працюють над розробками нових, або вдосконаленням вже існуючих засобів хіміотерапії, які б мали менший негативний вплив на організм. На сьогодні доступними є понад 100 різних хіміотерапевтичних препаратів із різними механізмами дії, серед яких важливе місце займають алкілюючі агенти. Вони використовуються для лікування лейкемії, лімфоми, хвороби Ходжкіна, множинної мієломи, саркоми, раку мозку, легені, молочної залози та яєчника.

Найбільшого використання набули бусульфан (Мілеран), циклофосфамід, темозоломід, що можуть спричиняти лейкемію, пошкодивши кістковий мозок. Клінічно цікавими особливостями алкілюючих речовин є те, що вони впливають на синтез ДНК, модифікуючи нуклеотиди, що в свою чергу може викликати епігенетичні ефекти. Важлива роль алкілюючих агентів може полягати в їх здатності впливати на унікальні генетичні особливості пухлинних клітин, таким

чином можна говорити про них, як про селективні агенти для хіміотерапії. Знання про генетичні відмінності, які можуть виникати в пухлинних клітинах, порівняно із нормальними, є підґрунтям для дизайну нових алкілюючих агентів. Попередньо нами встановлено, що сполуки, похідні тіазолів, чинять селективний вплив на пухлинні клітинні лінії із різним рівнем синтезу O(6)-метилгуанін-ДНК метилтрансферази, яка виконує роль репаративного ферменту у клітині, та бере участь у механізмах впливу алкілюючих агентів.

### 15.3. Досвід і доробок авторів.

Автори проєкту мають значний досвід роботи у напрямку доклінічних досліджень сполук, які володіють протипухлинною активністю, зокрема:

Юлія Сеньків, кандидат біологічних наук, що працює на посаді молодшого наукового співробітника Відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України. Вона є молодим і висококваліфікованим науковцем із десятирічним досвідом роботи. Наукові інтереси пов'язані з галуззю клітинної біології, а саме з дослідженням молекулярних механізмів дії нових синтетичних та природних чинників (у вільному та кон'югованому із наноносіями стані) на пухлинні клітини людини і тварин *in vitro* та *in vivo*. Юлія Сеньків вперше дослідила механізми біологічної дії протипухлинних чинників за умов їхньої доставки у ракові клітини *in vitro* новими нанорозмірними полімерними носіями та показала ефективність використання розроблених в університеті «Львівська Політехніка» наноносіїв ВЕП-ГМА-графт-ПЕГ. Розробила у співавторстві схему хіміотерапії мишей-пухлиноносіїв комплексом ВЕП-ГМА-графт-ПЕГ- Доксорубіцин, що привело до 10-кратного зниження діючої дози доксорубіцину та забезпечило ефективне виліковування усіх дослідних тварин, не спричиняючи у них кардіо-, гепато-, чи нефротоксичності. Юлія Сеньків тричі отримувала гранти уряду Республіки Австрія на проведення наукових досліджень у Інституті Ракових Досліджень, Медичного університету Відня, Австрія (11/2010-08/2011, 02-05/2012, 02/2016-01/2017). Окрім цього вона перебувала 2 місяці (07-08/2015) на стажуванні у Школі Біомедичних та Біомолекулярних досліджень Університетського Коледжу Дубліна (Ірландія), де навчилася виділяти і працювати із нейронами щурів (*ex vivo*) для проведення оцінки впливу та з'ясування молекулярних механізмів дії нових сполук на клітини (у тому числі злоякісні) головного мозку. Окрім того, Юлія Сеньків була лауреатом Премії Президента України для молодих вчених (2015 р.) за цикл наукових робіт «Доставка генетичного матеріалу та ліків до клітин еукаріотів за допомогою наноносіїв» (у співавторстві) та Премії Львівської обласної державної адміністрації та обласної ради для працівників наукових установ та вищих навчальних закладів Львівської області молодим ученим і дослідникам (2017 р.). Її наукові роботи не раз були переможцями чи відзначені на міжнародних наукових конференціях в Україні та за її межами. Особистий h-індекс (індекс Гірша) = 6 (база даних SCOPUS, квітень 2021 р.), сумарний імпаکت фактор опублікованих статей = 41,705.

Наталія Фінюк, кандидат біологічних наук, науковий співробітник Відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України. Вона має вагомий досвід у з'ясуванні молекулярних механізмів дії різних чинників, у тому числі протипухлинних препаратів, нових синтетичних речовин, на стан клітин тварин і людини, у першу чергу, на розвиток процесів запрограмованого відмирання клітин ссавців. Наталія Фінюк відвідала кафедру фармакодинаміки та біофармації фармацевтичного факультету Сегедського університету (Угорщина, 03-04/2017, 09-12/2017), кафедру імунології, Центру інноваційних досліджень в галузі природничих і медичних наук, медичного факультету Жешувського університету (Польща, 03/2019). Її роботи були переможцями на вітчизняних та закордонних міжнародних конференціях. Наталія Фінюк є лауреатом Премії Президента України для молодих вчених (2015 р.) за цикл наукових робіт «Доставка генетичного матеріалу та ліків до клітин еукаріотів за допомогою наноносіїв» (у співавторстві). Особистий h-індекс (індекс Гірша) = 8 (база даних SCOPUS, квітень 2021 р.), сумарний імпакт фактор опублікованих статей = 37,422

Івасечко Ірина Ігорівна, аспірант 2 курсу Інституту біології клітини, спеціальності 091 Біологія, співавтор 12 статей у міжнародних та вітчизняних журналах, 6 статей у видання 1 та 2 квартиля, науковий стаж 1 рік і 5 місяців (аспірантура) Особистий h-індекс (індекс Гірша) = 2 (база даних SCOPUS, квітень 2021 р.) та 3 за прізвищем Грицина (аспірантка змінила прізвище після одруження), сумарний імпакт фактор опублікованих статей = 19,425. Учасник 3 міжнародних конференцій проведених в Україні. Володіє сучасними методами досліджень у клітинній та молекулярній біології.



Про належний рівень кваліфікації науковців також свідчить список їх вибраних публікацій у цитованих вітчизняних та закордонних наукових виданнях, зокрема 10 статей у виданнях Q1, 4 статті у виданнях Q2, 3 статті у виданнях Q3, 7 статей у виданнях Q4.

1. Englinger, B. et al. Lipid droplet-mediated scavenging as novel intrinsic and adaptive resistance factor against the multikinase inhibitor ponatinib. *Int. J. Cancer* 147, 1680–1693 (2020). <https://doi.org/10.1002/ijc.32924> (IF=7,360, Q1)
2. Lozynskiy, A. et al. Synthesis and cytotoxicity of new 2-oxo-7-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[4,5-b]pyridine-5-carboxylic acid amides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 194, 1149–1157 (2019). <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633318> (IF- 0,781, Q4)
3. Englinger, B. et al. Lysosomal Sequestration Impairs the Activity of the Preclinical FGFR Inhibitor PD173074. *Cells* 7, 259 (2018). <https://doi.org/10.3390/cells7120259> (IF- 4,829, Q1)
4. Kallus, S. et al. Nanoformulations of anticancer FGFR inhibitors with improved therapeutic index. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 14, 2632–2643 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.08.001> (IF- 5,005, Q1)
5. Englinger, B. et al. Intrinsic fluorescence of the clinically approved multikinase inhibitor nintedanib reveals lysosomal sequestration as resistance mechanism in FGFR-driven lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 36, (2017). <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0592-3> (IF- 5,182, Q1)
6. Senkiv, J. et al. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* 117, 33–46 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.089> (IF- 4,2, Q2)
7. Finiuk, N. S. et al. Modulation of temozolomide action towards rat and human glioblastoma cells in vitro by its combination with doxorubicin and immobilization with nanoscale polymeric carrier. *Ukr.Biochem.J.* 88, 87–98 (2016). <https://doi.org/10.15407/ubj88.si01.087> (Q4)
8. Senkiv, Y. et al. Enhanced Anticancer Activity and Circumvention of Resistance Mechanisms by Novel Polymeric/Phospholipidic Nanocarriers of Doxorubicin. *Journal of Biomedical Nanotechnology* 10, 1369–1381 (2014). <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1864> (IF- 7,58, Q1)
9. Heffeter, P. et al. Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019. *J Biomed Nanotechnol* 10, 877–884 (2014). <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1763> (IF- 7,58, Q1)
10. Stoika, R. et al. Enhanced cytotoxicity of anticancer drug delivered by novel nanoscale polymeric carrier. *J. Phys.: Conf. Ser.* 429, 012038 (2013). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/429/1/012038>
11. Senkiv, Yu. V. Action of free and polymer carrier encapsulated doxorubicin towards HCT116 cells of human colorectal carcinoma. *Ukr.Biochem.J.* 85, 33–44 (2013). <https://doi.org/10.15407/ubj85.02.033> (Q4)
12. Kobylinska, L. et al. Enhanced Proapoptotic Effects of Water Dispersed Complexes of 4-Thiazolidinone-Based Chemotherapeutics with a PEG-Containing Polymeric Nanocarrier. *Nanoscale Res Lett* 14, (2019). <https://doi.org/10.1186/s11671-019-2945-7> (IF- 3,581, Q2)
13. Finiuk, N. S. et al. Cytotoxic action of maleimide derivative 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF(3)-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione toward mammalian tumor cells and its capability to interact with DNA. *Ukr.Biochem.J* 92, 55–62 (2020). <https://doi.org/10.15407/ubj92.04.055> (Q4)
14. Horák, D., Hlídková, H., Klyuchivska, O., Grytsyna, I. & Stoika, R. PEGylation controls attachment and engulfment of monodisperse magnetic poly(2-hydroxyethyl methacrylate) microspheres by murine J774.2 macrophages. *Applied Surface Science* 426, 315–324 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.07.148> (IF- 6,182, Q1)
15. Riabtseva, A. et al. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: Synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers. *European Polymer Journal* 75, 406–422 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.006> (IF- 3,862, Q1)
16. Kobylinska, L. I. et al. Putative anticancer potential of novel 4-thiazolidinone derivatives: cytotoxicity toward rat C6 glioma in vitro and correlation of general toxicity with the balance of free radical oxidation in rats. *Croat Med J* 57, 151–163 (2016). <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.151> (IF- 3,581, Q3)
17. Kobylinska, L. I. et al. Differential pro-apoptotic effects of synthetic 4-thiazolidinone derivative Les-3288, doxorubicin and temozolomide in human glioma U251 cells. *Croat Med J* 58, 150–159 (2017). <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.150> (IF- 1,247, Q)
18. Finiuk, N. S. et al. Apoptosis induction in human leukemia cells by novel 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. *Ukr.Biochem.J* 91, 29–39 (2019).

- <https://doi.org/10.15407/ubj91.02.029> (Q4)
19. Świętek, M. et al. Magnetic Temperature-Sensitive Solid-Lipid Particles for Targeting and Killing Tumor Cells. *Front. Chem.* 8, (2020). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00205> (IF- 3,944, Q1)
  20. Pokhodylo, N. et al. Selected 5-amino-1-aryl-1H-1,2,3-triazole scaffolds as promising antiproliferative agents. *Ukr.Biochem.J* 92, 23–32 (2020). <https://doi.org/10.15407/ubj92.05.023> (Q4)
  21. Finiuk, N. S. et al. Cytotoxic action of maleimide derivative 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF(3)-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione toward mammalian tumor cells and its capability to interact with DNA. *Ukr.Biochem.J* 92, 55–62 (2020). <https://doi.org/10.15407/ubj92.04.055> (Q4)
  22. Olha, M. et al. In vitro anticancer activity screening of Iridaceae plant extracts. *J App Pharm Sci* (2020) doi:10.7324/japs.2020.10708. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.10708> (IF- 0,620, Q2)
  23. Shyyka, O. Ya. et al. Cage-Like Amines in the Green Protocol of Transannular Thieno[2,3-d]Pyrimidinone Formation as Promising Anticancer Agents. *Chem Heterocycl Comp* 56, 793–799 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02732-2> (IF- 1,519, Q3)
  24. Finiuk, N. et al. Proapoptotic effects of novel thiazole derivative on human glioma cells. *Anti-Cancer Drugs* 30, 27–37 (2019). <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000686> (IF- 2,393, Q2)
  25. Finiuk, N. S. et al. Apoptosis induction in human leukemia cells by novel 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. *Ukr.Biochem.J* 91, 29–39 (2019). <https://doi.org/10.15407/ubj91.02.029> (Q4)
  26. Kobylinska, L. et al. Comb-like PEG-containing polymeric composition as low toxic drug nanocarrier. *Cancer Nano* 9, (2018). <https://doi.org/10.1186/s12645-018-0045-5> (IF- 6,390, Q1)
  27. Finiuk, N. et al. 4-Thiazolidinone derivative Les-3833 effectively inhibits viability of human melanoma cells through activating apoptotic mechanisms. *Croat Med J* 58, 129–139 (2017). <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.129> (IF- 1,619, Q2)

#### 15.4. Структура досліджень.

1. Дослідження впливу нових похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на клітинні лінії із нормальним та зміненим рівнем синтезу MGMT буде здійснено шляхом:

- виявлення цитотоксичної дії похідних тіазолу на клітини ссавців за допомогою МТТ тесту, підрахунку клітин з трипановим синім, тесту у напіврідкому агарі;
- вивчення розподілу клітин за фазами клітинного циклу та визначення частки апоптичних клітин цитофлуориметричним методом;
- аналіз цитоморфологічних змін у структурі ядра, цитоскелету, мембрани та інших органел клітини за допомогою флуоресцентної мікроскопії та імунофлуоресценції;
- вивчення впливу похідних тіазолу на структуру ДНК та її можливу модифікацію ними за допомогою різновидів методу ДНК-комет, визначено здатність сполук інтеркалювати в ДНК, визначення кількості фрагментованої ДНК за методом Бартонна.

2. Вивчення впливу похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на експресію білків, задіяних у процесах репарації клітин, ремоделювання хроматину та апоптозу за допомогою Вестерн-блот аналізу, визначення загального рівня метилування ДНК у клітинах та синтезу MGMT за дії нових похідних тіазолу за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції.

3. Дослідження цитотоксичної та протипухлинної дії сполук *in vivo* буде здійснено шляхом:

- вивчення біомаркерів токсичної дії похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на здорових мишах;
- дослідження їх протипухлинної активності на мишах-пухлиноносіях.

В Інституті біології клітини НАН України наявна експериментальна база і працюють досвідчені працівники, необхідні для успішного виконання запланованих досліджень з вивчення впливу похідних тіазолу на структуру нормальних та пухлинних клітин і визначення механізмів їхньої дії.

#### 15.5. Наявність матеріально-технічної бази для виконання роботи.

У відділі регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України наявна матеріально-технічна база, необхідна для виконання запланованих досліджень. Тут є 3 бокси для проведення робіт із культурами клітин тварин і людини, в яких розміщені 4 ламінарні шафи для робіт в стерильних умовах, 2 CO<sub>2</sub>-інкубатори, 2 інвертовані мікроскопи, 2 флуоресцентні мікроскопи. У відділі є кілька систем для проведення електрофоретичних

досліджень, включно із Вестерн-блот аналізом. У спільному користуванні є прилад для високоефективної рідинної хроматографії, а також сучасний флуоресцентний мікроскоп фірми Carl Zeiss. У 2015 р. у відділі з'явилася можливість проводити дослідження з використанням проточного цитофлуориметра. В Інституті є 2 кімнати, пристосовані для утримання лабораторних мишей. Крім того, за Угодою про співпрацю із Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького співробітники відділу мають доступ до віварію цього університету. У відділі є лабораторні центрифуги, у тому числі з охолодженням, а також прилади для спектрофотометрії. Кожне робоче місце обладнане персональним комп'ютером із виходом в Інтернет.

## 16. Техніко-економічне обґрунтування

інформація відсутня

## 17. Власна оцінка науково-технічного рівня розробки, що пропонується, яка очікується за результатами наукової, науково-технічної роботи

- немає аналогів у світі або краща за існуючі у світі аналоги  
 немає аналогів в Україні  
 краща за існуючі в Україні аналоги за всіма основними показниками  
 перевищує існуючі в Україні аналогічні розробки за окремими показниками

## 18. Використання результатів роботи

### 18.1. Очікувані наукові та науково-практичні результати, об'єкти права інтелектуальної власності (ОІВ), які плануються до впровадження після завершення роботи

Найменування результатів, ОІВ	Назва підприємства, організації, де передбачається використовувати результати, ОІВ	Заплановані обсяги впровадження
Наукові публікації у провідних фахових вітчизняних та закордонних виданнях	ІБК НАН України, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львівський національний університет імені Івана Франка	3
Патент України на винахід	ІБК НАН України і установи медико-біологічного профілю України	1

### 18.2. Шляхи та способи подальшого використання в суспільній практиці результатів виконання роботи

Передбачається, що у випадку успішного виконання проекту, новосинтезовані речовини будуть проходити наступні етапи клінічних досліджень, та, за їх позитивними результатами, можуть бути введені на український фармацевтичний ринок, як протипухлинні лікарські засоби за рахунок вищої ефективності та меншої токсичності на організм онкохворого пацієнта. Окрім того, реалізація проекту сприятиме поглибленню партнерських відносин між науковими установами, також очікуються публікації результатів наукових досліджень у високореєтингових журналах.

### 18.3. Потенційні споживачі наукових та науково-технічних результатів, об'єктів права інтелектуальної власності (ОІВ)

Країна	Назва підприємства, організації	Найменування результатів, ОІВ	Можливі обсяги споживання
Україна	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	Похідні тiazолу з протипухлинною активністю, дані аналізу цитотоксичного впливу сполук на нормальні та пухлинні клітини ссавців	Міждисциплінарні дослідження
Україна	Національний університет "Львівська політехніка"	Дані аналізу здатності сполук алкілювати ДНК	Міждисциплінарні дослідження
Україна	Львівський національний університет імені Івана Франка	Дані аналізу цитотоксичного впливу похідних тiazолів на нормальні та пухлинні клітини ссавців	Міждисциплінарні дослідження

### 19. Об'єкти права інтелектуальної власності (ОІВ), використання яких передбачається під час проведення досліджень (для прикладних досліджень та фундаментальних, де використовуються ОІВ)

н е м а є

### 20. Фінансові аспекти роботи

#### 20.1. Загальна вартість роботи 195,000 тис. грн.

словами: сто дев'яносто п'ять тисяч грн.

#### 20.2. Вартість роботи:

Роки виконання роботи	2021 р.	2022 р.
Вартість виконання робіт (тис. грн.)	65,000	130,000

### 21. Наукові ради (комітети, комісії) НАН України, ради регіональних наукових центрів НАН і МОН України, яких доцільно залучити до експертної оцінки запиту

н е м а є

### 22. Кандидатури можливих експертів у галузі, до якої відноситься робота, що пропонується

Прізвище, ім'я, по батькові	Науковий ступінь, посада	Місце роботи
Колибо Денис Володимирович	д.б.н., проф., головний науковий співробітник	Ін-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України
Прилуцький Юрій Іванович	д.ф.-м.н., проф., професор	ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка
Божков Анатолій Іванович	д.б.н., проф., директор	Директор НДІ біології ХНУ ім. Каразина.
Матишевська Ольга Павлівна	д.б.н., проф., професор	ННЦ "Інститут Біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедра біохімії
Федоренко Віктор Олександрович	д.б.н., проф., завідувач кафедри	Львівський національний університет ім. І.Франка



**23. Додатки, що є невід'ємною частиною запиту:**

1. Технічне завдання на виконання роботи (Додаток А).
2. Планова калькуляція кошторисної вартості роботи (Додаток Б).

02.05.2021

дата

Директор  
Інституту біології клітини НАН України  
академік НАН України



Андрій СИБІРНИЙ

(підпис)

Науковий керівник роботи

Молодший науковий співробітник  
Інституту біології клітини НАН України  
к.б.н.

Юлія СЕНЬКІВ

(підпис)

**ПОГОДЖЕНО**

Директор  
Інституту біології клітини НАН України  
академік НАН України

  
\_\_\_\_\_ Андрій СИБІРНИЙ  
(підпис)  
« 01 » травня 2021 р.  
25255750  
М.П.



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

В.о. академіка-секретаря Відділення біохімії,  
фізіології і молекулярної біології НАН України  
академік НАН України

\_\_\_\_\_ Сергій КОМІСАРЕНКО  
(підпис)  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.  
М.П.

**ТЕХНІЧНЕ ЗАВДАННЯ**

на виконання наукової (науково-технічної) роботи

**«Розробка та дослідження нових похідних тіазолу з піридиновим фрагментом як  
ефективних протипухлинних лікарських засобів»  
Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2021-2022 рр.**

Інститут біології клітини НАН України

## **1. Рішення про затвердження роботи**

---

### **2. Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки**

Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

### **3. Пріоритетний тематичний напрям наукових досліджень і науково-технічних розробок**

Фундаментальні проблеми наук про життя та розвиток біотехнологій

#### **4. Код та назва наукового напрямку або проблеми з Основних наукових напрямів та найважливіших проблем фундаментальних досліджень у галузі природничих, технічних і гуманітарних наук (для фундаментальних досліджень)**

2.2.1.2. Вивчення молекулярної організації метаболічних процесів та механізмів їх регуляції біологічно активними речовинами

2.2.2.3. Дослідження молекулярних механізмів регуляції проліферації, диференціації та апоптозу у нормальних та пухлинних клітин тварин і людини

2.2.3.2. Вивчення генів, продукти яких регулюють чутливість до ліків

2.2.4.3. Вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболічних процесів при пухлинній хворобі

2.2.4.4. Вивчення впливу наночастинок і нанокompatитів на метаболізм нормальних і пухлинних клітин та розробка підходів до таргетної терапії

### **5. Основний напрям наукової діяльності установи, за яким проводяться роботи**

Дослідження молекулярних механізмів регуляції проліферації, диференціації та апоптозу у нормальних та пухлинних клітинах тварин і людини.

### **6. Мета роботи**

Метою даного проєкту є виявити селективну протипухлинну активність гетероциклічних сполук, похідних тіазолу та особливості їх впливу на структурно-функціональний стан клітини за умови їхньої здатності модифікувати структуру ДНК.

### **7. Термін проведення роботи:**

початок — 01 липня 2021 р. ; закінчення — 31 грудня 2022 р.

Орієнтовний обсяг коштів на виконання роботи в цілому **195,000** тис. грн.  
та по роках

2021 р. — 65,000 тис. грн.

2022 р. — 130,000 тис. грн.

## 8. Календарний план роботи

№ з/п	Найменування основного етапу роботи	Термін виконання	Відповідальний виконавець
1	Дослідження впливу нових похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на клітинні лінії із нормальним та зміненим рівнем синтезу MGMT.	01 липня 2021 р. - 31 грудня 2021 р.	к.б.н., Н.С. Фінюк; к.б.н., Ю.В. Сеньків; д.філос., І.І. Івасечко.
2	Вплив сполук, похідних тіазолу з піридиновим фрагментом на експресію білків та генів, задіяних у процесах репарації клітин, ремоделювання хроматину та апоптозу. Дослідження токсичної та протипухлинної дії сполук <i>in vivo</i> .	01 січня 2022 р. - 31 грудня 2022 р.	к.б.н., Ю.В. Сеньків; к.б.н., Н.С. Фінюк; д.філос., І.І. Івасечко.

## 9. Зміст, основні вимоги до виконання роботи, рівня і способів її виконання

У ході виконання проєкту буде вивчено цитотоксичність та механізми *in vitro* та *in vivo* дії похідних тіазолу з піридиновим фрагментом. У роботі будуть використані МТТ-тест, тест з барвником трипановим синім, тест у напіврідкому агарі, ДНК-комет аналіз та його модифікації, електрофоретичний аналіз фрагментації ДНК, аналіз інтеркаляції в структуру ДНК, Вестерн-блот аналіз білків задіяних у репарації клітини, ремоделюванні хроматину та апоптозі, цитофлуориметричний аналіз клітинного циклу і поверхневих маркерів апоптозу, світлова мікроскопія, флуоресцентна мікроскопія клітин після їх подвійного забарвлення із Hoechst 33342 і пропідій йодидом а також імуофлуоресценція. Буде вивчено маркери біотоксичності *in vivo* на експериментальних тваринах (миші). При виконанні запланованої науково-дослідної роботи дослідники зобов'язуються дотримуватись правил техніки безпеки у хімічних лабораторіях. Дослідження з використанням лабораторних мишей будуть проведені з дотриманням біоетичних норм, прийнятих в Україні і країнах Європейського Союзу. Під час аналізу отриманих результатів дослідники зобов'язуються проводити статистичну оцінку достовірності різниці або кореляції отриманих числових даних.

## 10. Наукові (науково-технічні) результати, що очікуються за основними етапами та роботою в цілому

**Наукові результати:** встановлені механізми дії синтезованих похідних тіазолу з піридиновим фрагментом, які володіють високою цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітин ссавців *in vitro*, *in vivo* та є відносно нетоксичними для нормальних клітин (псевдо-нормальних клітинних ліній та нормальних клітин здорових донорів). Таким чином, за результатами даного проєкту будуть проведені доклінічні дослідження похідних тіазолу, які мають потенціал для подальшого розвитку, як нового протипухлинного препарату.

**11. Перелік науково-технічної та іншої документації, що надається по завершенню роботи**

Звіт про виконання наукової роботи, публікації у міжнародних та вітчизняних реферованих журналах по темі проекту, кошторис фактичних витрат із розрахунками за статтями.

Науковий керівник роботи

Молодший науковий співробітник  
Інституту біології клітини НАН України  
к.б.н.



(підпис)

Юлія СЕНЬКІВ



**Планова калькуляція кошторисної вартості наукової (науково-технічної) роботи**

**«Розробка та дослідження нових похідних тіазолу з піридиновим фрагментом як ефективних протипухлинних лікарських засобів»**

**на 2021 рік**

Термін виконання роботи: початок — 01.07.2021 р., закінчення — 31.12.2022 р.

№ з/п	Найменування статей витрат	КЕКВ	Сума, тис. грн.
1	Заробітна плата	2111	37,625
2	Нарахування на оплату праці	2120	8,278
3	Предмети, матеріали, обладнання та інвентар	2210	18,800
4	Оплата електроенергії	2273	0,297
<b>Разом:</b>			<b>65,000</b>
в т.ч. накладні витрати			3500,000
% їх до основної заробітної плати			10,0%

**УСТАНОВА-ВИКОНАВЕЦЬ:**

Директор  
Інституту біології клітини НАН України  
академік НАН України

Андрій СИВІРНИЙ

(підпис)

М.П.

Науковий керівник роботи  
Молодший науковий співробітник  
Інституту біології клітини НАН України  
к.б.н.

Юлія СЕНЬКІВ

(підпис)