

ЗАПИТ
на проведення наукової (науково-технічної) роботи

1. Назва роботи

Селективна протипухлинна дія нових напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-d]тіазолу з юглоном

2. Вид тематики

II. Програмно-цільова та конкурсна тематика НАН України

3. Назва цільової програми або цільового проєкту

Гранти НАН України дослідницьким лабораторіям/групам молодих вчених НАН України для проведення досліджень за пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки 2022-2023 рр.

4. Назва розділу програми або напрямку цільового проєкту

н е м а є

5. Строки виконання роботи

01 січня 2022 р. - 31 грудня 2023 р.

6. Код програмної класифікації видатків

6541230 (фундаментальні дослідження)

7. Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки

Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

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

Технології створення молекулярно-діагностичних систем та терапевтичних засобів, ферментних та бактеріальних препаратів

Конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та використання наноматеріалів

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

2.2.4.1. Вивчення механізмів регуляції функціональних систем організму за умов норми і патології

2.2.4.2. Дослідження процесів запалення та гіпоксії та їх участі в індукції та розвитку різних захворювань

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

2.2.4.5. Дослідження протеїнів крові з метою профілактики, діагностики та лікування патологій зв'язаних з тромбоеутворенням та (або) із загрозами кровотеч

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	
Манько Назар Олегович	д.філос., молодший науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: (032) 2612287, e-mail: mankonazar@nas.gov.ua	
Чень Олег Ігорович	к.б.н., молодший науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: (032) 2612146, e-mail: chen_oi@nas.gov.ua	
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

Протипухлинна активність, фероптоз, автофагія, юглон, тіазол, селективна дія, QSAR аналіз

14. Резюме

Біологічноактивні речовини природного походження знаходять все більше застосування як у традиційній, так і у нетрадиційній медицині, яка розвивається в різних країнах світу, включно з Україною. Багато природних похідних хінону, включно з юглоном, використовують як протипухлинні чинники. Попередні дослідження показали, що такі юглон викликає загибель пухлинних клітин не тільки шляхом індукції апоптозу і зупинкою клітинного циклу, але й регулюючи метаболізм заліза в пухлинних клітинах, викликаючи дисбаланс його гомеостазу. Фероптоз, як один із видів програмованої загибелі клітин (вперше згадується у 2012 році), був відкритий при дослідженні селективності дії хіміотерапевтичних агентів на клітини із мутантним *ras* геном. Він, як і автофагія, відрізняється специфічними біологічними мішенями та особливими патофізіологічними характеристиками. Зокрема, показано, що окиснювальний стрес був основним індуктором фероптозу (залізо залежний та ліпідно-активний тип накопичення активних форм кисню (АФК)). З іншого боку, автофагія - процес перетравлення лізосом клітини власних органел та частин цитоплазми. Автофагія потрібна для позбавлення від старих і пошкоджених частин, а також може активуватись за умов голодування, чи бути реакцією на стрес. Асоціація між автофагією та фероптозом може викликати комплекс взаємодій між метаболічною дисфункцією у клітинах та окиснювальним стресом. Згідно нових даних, надмірна автофагія та активність лізосом може сприяти залежному від заліза фероптозу через накопичення заліза або перекисне окислення ліпідів. Тому вкрай необхідно контролювати

активність автофагії під час фероптозу. Хоча молекулярні механізми фероптозу до кінця незрозумілі, все більше наукових праць присвячено його ролі під час терапії злоякісних новоутворень. З прогресом у дослідженнях повідомляється, що ряд природних сполук пригнічує або активує різні види загибелі клітин, що залежать від автофагії. Детальні знання про стадії прогресування та механізми фероптозу мають важливе значення для розробки інноваційних терапевтичних схем та стратегій для лікування захворювань різного генезу. Відомо, що глікозид юглон (5-гідрокси-1,4-нафтохінон), який виділений із шкірки грецького горіха (*C. cathayensis*) має сильну цитотоксичну дію й викликає загибель клітин шляхом фероптозу. Однак до цих пір молекулярні механізми автофагозалежного фероптозу під впливом юглону невідомі. Оскільки вільний юглон має виражену цитотоксичну дію, а тіопірано[2,3-*d*]тіазольний молекулярний каркас є передумовою для «консервативного центру» створення комплексу зв'язування ліганд-мішень, то їх кон'югація може сприяти потенційній селективності юглону до біомішеней.

15. Обґрунтування доцільності виконання роботи

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

Ціллю роботи є посилити біологічну дію юглону шляхом його комплексування з тіопірано[2,3-*d*]тіазолом з наданням його гетероциклічним похідним селективного токсичного ефекту щодо злоякісних клітин ссавців. Як нещодавно стало відомо, юглон володіє сильним цитотоксичним ефектом та виступає індуктором фероптозу - програмованої загибелі клітин, викликаній порушенням метаболізму заліза і синтезу білка фериптину у клітинах ссавців. Ми припускаємо, що приєднання до юглону залишку тіопіранотіазолу дозволить підвищити його токсичну дію щодо злоякісних клітин і знизити чутливість псевдонормальних клітин до такого кон'юганту порівняно з чутливістю таких клітин до немодифікованого юглону.

Завдання роботи:

1. Провести структурно-функціональну модифікацію юглону для підвищення його терапевтичної ефективності та біодоступності, що буде здійснено шляхом поєднання юглону та тіопірано[2,3-*d*]тіазолу в одній молекулі;
2. Порівняти цитотоксичну дію *in vitro* вільного юглону і його кон'югатів із тіопіранотіазольнимизалишками щодо лейкозних і карциномних пухлинних клітин людини методом МТТ аналізу.
3. Провести дослідження біохімічних механізмів цитотоксичної дії досліджуваних сполук шляхом Вестерн-блот аналізу вмісту білків, задіяних у механізмах програмованої смерті клітин.
4. Провести дослідження змін у клітинному циклі карциномних та лейкозних клітин ссавців за дії досліджуваних речовин методом цитофлуориметричного аналізу та Вестерн-блот аналізом вмісту білків, асоційованих із змінами фаз клітинного циклу.
5. Провести спектроскопічний аналіз здатності речовин взаємодіяти із одно- чи двонитковою ДНК.
6. Визначити ДНК-пошкоджуючі властивості вільного юглону і його кон'югатів із тіопірано тіазолами методом аналізу ДНК-комет за лужних та нейтральних умов, а також методом електрофоретичного аналізу міжнуклеосомної фрагментації ДНК у клітинах ссавців.
7. Провести порівняння сили інгібування *in vitro* субстратнезалежного росту карциномних клітин людини у середовищі з напіврідким агаром (фенотипова ознака злоякісних клітин) за дії вільного юглону і його тіопіранотіазольних кон'югатів.
8. Для кон'югатів, що проявили себе найкраще, будуть проведені дослідження *in vivo* з визначення їх загальної та гострої токсичності на здорових дослідних мишах.
9. Для сполук-лідерів будуть проведені *in vivo* дослідження їхнього протипухлинного ефекту на мишах-пухлиноносцях, такі, як виживаність тварин, вплив сполук на формулу крові та різні біоімічні показники.

Актуальність роботи.

Знання про генетичні відмінності, які можуть виникати у пухлинних клітинах, порівняно із нормальними, є підґрунтям для дизайну нових класів хіміотерапевтичних агентів. Ідентифікація в останні роки великої групи молекулярних мішеней у комплексі з високоафінними до них

синтетичними сполуками сприяла глибшому розумінню деталей реалізації різних фармакологічних ефектів, включно з протипухлинними. Наведена тенденція стала ключовою і у вивченні поліфармакологічного ефекту нових класів нітроген- та сірковмісних гетероциклічних сполук, включно із похідними тiazолу/тiazолідинону та їх структурно-споріднених гетероциклічних систем. Відомо, що тіопірано[2,3-*d*]тiazолі є перспективними молекулярними каркасами для створення комплексу зв'язування ліганд-мішень і в даному випадку можуть сприяти потенційній селективності фрагментів юглону до біоцілей, зменшуючи його токсичний вплив.

З огляду на все вище сказане розробка нових лікоподібних молекул серед похідних тiazолу/тiazолідинону, що володіють протипухлинною активністю з детально встановленим механізмом реалізації фармакологічного ефекту, низьким рівнем побічних проявів є одним із шляхів у подоланні викликів сучасної онкології щодо розробки інноваційних високоефективних протипухлинних лікарських засобів.

Соціальна та економічна значимість.

Протягом багатьох років хіміотерапія раку залишається найбільш розповсюдженим методом лікування онкологічної патології, що дозволила врятувати сотні тисяч людських життів. Станом на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку є доступними понад 100 різних хіміотерапевтичних препаратів із різними механізмами дії. Вони широко використовуються для лікування лейкемії, лімфоми, хвороби Ходжкіна, множинної мієломи, саркоми, раку мозку, легень, молочної залози та яєчника та десятків інших видів раку. Проте незважаючи на значний позитивний терапевтичний ефект хіміотерапевтичних препаратів у сучасній онкології вони володіють численними побічними ефектами клінічна картина, яких іноді буває важчою за саме прогресування раку. Так, згідно із щорічної доповіді американського онкологічного товариства було ідентифіковано десятки побічних ефектів, включно із виникненням нових пухлин. За даними (Morgan G. et al, 2004), 5-річна виживаність онкохворих в Австралії (за умов ранньої діагностики) при хіміотерапії становить близько 60%. Окрім того, пацієнти, які поборолі рак шляхом хіміотерапії у високих дозах у комбінації з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, мали смертність у 4-9 разів вище, ніж очікувалось в загальній популяції протягом щонайменше 30 років після трансплантації та на 30% нижчу тривалість життя, незалежно від віку (Mohty B. et al, 2011). Тому створення в рамках запланованого проекту нових форм юглону хімічно модифікованих залишками тіопіранотiazолу із зниженою загальною токсичністю і можливістю забезпечення адресної дії шляхом спрямованого впливу на білки-мішені має соціальну та економічну значимість.

15.2. Стан розроблення проблеми.

Всесвітня організація охорони здоров'я вважає, що у найближчі 20 років число випадків захворювання на рак зросте на 70%. Кількість онкохворих в Україні становить 800 000 чоловік із щорічним приростом 150 000 чоловік і смертністю 90 000 чоловік за рік (<http://www.unn.com.ua/uk/news/1652701>). 30% нових випадків онкологічних захворювань діагностується на пізніх стадіях хвороби і тому обов'язково потребують хіміотерапевтичного лікування. Тому, численні наукові групи активно працюють в галузі розробки нових або вдосконаленням вже існуючих засобів хіміотерапії, які б мали менший негативний вплив на людський організм.

Речовини природного походження складають приблизно 50% від усіх існуючих фармацевтичних продуктів, причому у 17% вони містяться в ліках у незміненому (природному) виді. 80% світової популяції людства користуються рослинами, як основним джерелом лікувальних засобів (Cordell et al. 2001). Відомо приблизно 27 тисяч алкалоїдних структур (21120 мають рослинне походження) із приблизно 150 тисяч охарактеризованих природних продуктів.

Станом на 14.10.2021 р. в інформаційній системі PubMed зареєстровано біля 2500 тисяч статей із ключовим словом "ferroptosis", 165 статей з ключовими словами "juglone cancer", а з ключовими словами "ferroptosis juglone cancer" всього 2 статті.

У запланованому проєкті запропоновано здійснити хімічну модифікацію природнього глікозиду юглону та кон'югувати його із залишками тіопіранотiazолів. Вивчити їх роль у індукції фероптозу та автофагозалежного фероптозу у пухлинних клітинах *in vitro* та з'ясувати протипухлинну ефективність та загальну токсичність такої хімічної модифікації похідних юглону *in vivo*. Такі підходи для впливу на біологічну дію і фізико-хімічні властивості одержаних кон'югатів в літературі не описані.

15.3. Досвід і доробок авторів.

Юлія Сеньків є молодим і кваліфікованим науковцем із десятирічним досвідом роботи. Наукові інтереси пов'язані з клітинною біологією, а саме з дослідженням молекулярних механізмів дії нових синтетичних та природних чинників на пухлинні клітини людини і тварин *in vitro* та *in vivo*. Результати її наукової роботи є важливими для покращення терапевтичних схем лікування онкохворих, а також для налагодження співпраці між науковими установами у Львівській області та в Україні. Отримувала тричі гранти уряду Республіки Австрія на проведення наукових досліджень у Інституті Ракових Досліджень, Медичному університеті Відня (Австрія) та у Школі Біомедичних та Біомолекулярних досліджень Університетського Коледжу Дубліна (Ірландія). Лауреат Премії Президента України для молодих вчених (2015 р.) та Премії Львівської обласної ради та Львівської обласної адміністрації для молодих вчених. Сеньків Ю.В. володіє сучасними методами клітинної, молекулярної біології та біохімії. Результати дослідницької роботи Сеньків Ю. В. опубліковано 46 наукових публікаціях. Вона є співавтором 3-ох розділів у 2-х монографіях, 30 тез доповідей, 4 статей у вітчизняних друкованих виданнях, 9 статей у закордонних фахових періодичних виданнях (з них 8 у виданнях Q1 та 1 у виданні Q4). Загальний IF публікацій становить 45,68. Загальна кількість цитувань згідно Scopus – 112. Індекс Гірша (Scopus) h=5, а згідно баз даних Google Scholar h=6 (не включаючи самоцитувань).

Наталія Фінюк 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 Степанівна є керівником Гранту НАН України дослідницькими лабораторіями/групами молодих учених НАН України для проведення досліджень за пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки на 2020-2021 рр., та є/була виконавцем 10 НДР. У 2018-2019 рр. Фінюк Н.С. стала Лауреатом Стипендії Президента України для молодих вчених, у 2016 – Лауреатом Премії Львівської обласної державної адміністрації та обласної ради для працівників наукових установ НАН України та вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації Львівської області, у 2015 - Лауреатом Премії Президента для молодих учених за цикл наукових праць. Науковий доробок Фінюк Н.С. викладено у 44 фахових публікаціях, 35 з яких включені до наукометричної бази даних Scopus, 20 – до наукометричної бази даних Web of Science Core Collection з сумарним імпаکت-фактором 40,036. Фінюк Н.С. є співавтором 5 розділів у монографіях (з них 2 видані у закордонних виданнях). Кількість публікацій у виданнях 1-го - 2-го кuartилів за останні 5 років = 13. Персональний Індекс Гірша = 9 (Scopus), Web of Science – 7, Google Scholar – 10.

Назар Манько – доктор філософії за напрямом «біологія». Має досвід роботи з первинними культурами евкаріотичних клітин, виділених із здорових тканин та донорів із певними патологіями, а також у роботі з піддослідними тваринами-пухлиноносіями. Назар Манько є виконавцем гранту НФДУ "Нові азолові та каркасні агенти проти раку та патогенних мікроорганізмів" (2020.01/0166). Та був виконавцем гранту фірми Фольксваген (Німеччина) «Щодо розуміння сигнальних мереж, залучених у загибель клітин за дії лактаптину» (2016-2019 р.р.).

Олег Чень є молодим і кваліфікованим науковцем із десятирічним досвідом експериментальної роботи. Основний напрям досліджень – біохімія, клітинна біологія, молекулярна онкологія, дослідження молекулярних механізмів та функціональних змін у пухлинних клітинах за умов різних типів метаболічного стресу та розробка нових методів протипухлинної терапії *in vitro* та *in vivo*. У останні роки отримував та був виконавцем закордонних грантів федеративної республіки Німеччина – DAAD, BMBF. Двічі лауреат Премії Львівської обласної ради та Львівської обласної адміністрації для молодих вчених.

Чень О.І володіє цілим рядом сучасних методів молекулярної, клітинної біології та біохімії, необхідними для успішного виконання запропонованого проєкту. Результати дослідницької роботи Чень О.І опубліковано у 52 наукових публікаціях. З них 10 статей у закордонних фахових періодичних виданнях (6 у Q1 кuartилі, 3 у Q2 кuartилі та 1 у Q4 кuartилі), 1 патент України на винахід, 5 статей у фахових виданнях України та 36 тез доповідей. Загальний IF публікацій становить 59,62. Загальна кількість цитувань згідно Scopus – 66. Індекс Гірша (Scopus) h=4, а згідно баз даних Google Scholar h=5.

Ірина Івасечко, аспірантка 2 курсу Інституту біології клітини НАН України, відділу Регуляції проліферації клітини та апоптозу. Наукові інтереси пов'язані з клітинною та молекулярною біологією, зокрема з дослідженням антинеопластичної дії «малих молекул» *in*

in vitro та *in vivo*. Співавтор 12 статей у міжнародних та вітчизняних журналах (сумарний IF=19,425), 6 статей у виданнях Q1 та Q2.

Загалом за останні 5 років (2016-2021р.р.) за тематикою пропонованого проєкту керівник і виконавців опублікували 46 статей у вітчизняних та закордонних виданнях, з них 40 міжнародних, зокрема, у виданнях Q1 – 15, Q2 – 10, Q3 – 1, Q4 – 14. Окрім того опубліковано 3 глави у монографіях та 48 тез доповідей наукових конференцій. Нижче подасмо перелік деяких з них:

1.Englinger, B. et al. Lipid droplet-mediated scavenging as novel intrinsic and adaptive resistance factor against the multikinase inhibitor ponatinib. *International Journal of Cancer* vol. 147 1680–1693 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.32924>

1.Englinger, B. et al. Lipid droplet-mediated scavenging as novel intrinsic and adaptive resistance factor against the multikinase inhibitor ponatinib. *International Journal of Cancer* vol. 147 1680–1693 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.32924>

1.Buzun, K. et al. Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of 5-[2-Chloro-3-(4-nitrophenyl)-2-propenylidene]-4-thiazolidinones. *Molecules* vol. 26 3057 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules26103057>

1.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* vol. 194 1149–1157 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633318>

DOI not found <https://doi.org/b.https://doi.org/10.3390/cells7120259>

1.Kallus, S. et al. Nanoformulations of anticancer FGFR inhibitors with improved therapeutic index. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* vol. 14 2632–2643 (2018). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.08.001>

1.Englinger, B. et al. Intrinsic fluorescence of the clinically approved multikinase inhibitor nintedanib reveals lysosomal sequestration as resistance mechanism in FGFR-driven lung cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* vol. 36 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13046-017-0592-3>

1.Senkiv, J. et al. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* vol. 117 33–46 (2016). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.089>

1.Kuznietsova, H. et al. Suppression of systemic inflammation and signs of acute and chronic cholangitis by multi-kinase inhibitor 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione. *Molecular and Cellular Biochemistry* (2021) doi:10.1007/s11010-021-04144-y. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11010-021-04144-y>

1.Finiuk, N. S. et al. Antineoplastic Activity In Vitro of 2-amino-5-benzylthiazol Derivative in the Complex with Nanoscale Polymeric Carriers. *Cytology and Genetics* vol. 55 19–27 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.3103/S0095452721010084>

1.Shalai, Ya. R. et al. Prooxidant and antioxidant processes in the liver homogenate of healthy and tumor-bearing mice under the action of thiazole derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 93 61–67 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj93.03.061>

1.Finiuk, N. S. 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* vol. 93 39–51 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj93.02.039>

1.Finiuk, N. S. et al. Inhibitor of protein kinases 1-(4-chlorobenzyl)-3-chloro-4-(3-trifluoromethylphenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione induces DNA damage and apoptosis in human colon carcinoma cells. *Studia Biologica* vol. 14 3–14 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.30970/sbi.1404.636>

1.Shalai, Ya. R. et al. Prooxidant and antioxidant processes in lymphoma cells under the action of pyrazolopyrimidine derivative. *Studia Biologica* vol. 14 15–22 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.30970/sbi.1404.635>

1.Pokhodylo, N. et al. Selected 5-amino-1-aryl-1H-1,2,3-triazole scaffolds as promising antiproliferative agents. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 92 23–32 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj92.05.023>

1.Finiuk, N. S. et al. Cytotoxic action of maleimide derivative 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione toward mammalian tumor cells and its capability to interact with DNA. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 92 55–62 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj92.04.055>

- 1.Olha, M. et al. In vitro anticancer activity screening of Iridaceae plant extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* (2020) doi:10.7324/japs.2020.10708. <https://doi.org/https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.10708>
- 1.Shyyka, O. Ya. et al. Cage-Like Amines in the Green Protocol of Transannular Thieno[2,3-d]Pyrimidinone Formation as Promising Anticancer Agents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* vol. 56 793–799 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10593-020-02732-2>
DOI not found <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00205>
- 1.Hreniukh, V. P. et al. Effects of thiazole derivatives on intracellular structure and functions in murine lymphoma cells. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 92 121–130 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj92.02.121>
- 1.Finiuk, N. et al. Proapoptotic effects of novel thiazole derivative on human glioma cells. *Anti-Cancer Drugs* vol. 30 27–37 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000686>
- 1.Finiuk, N. S. et al. Apoptosis induction in human leukemia cells by novel 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 91 29–39 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj91.02.029>
- 1.Kobylinska, L. et al. Comb-like PEG-containing polymeric composition as low toxic drug nanocarrier. *Cancer Nanotechnology* vol. 9 (2018). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12645-018-0045-5>
- 1.Shyyka, O. et al. Anticancer Activity Evaluation of New Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and Thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one Derivatives. *Scientia Pharmaceutica* vol. 86 28 (2018). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/scipharm86030028>
- 1.Finiuk, N. S. et al. Evaluation of antiproliferative activity of pyrazolothiazolopyrimidine derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal* vol. 90 25–32 (2018). <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj90.02.025>
- 1.Zelisko, N. I. et al. Screening of spiro-substituted thiopyrano[2,3-d]thiazoles for their cytotoxic action on tumor cells. *Biopolymers and Cell* vol. 33 282–290 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.7124/bc.00095A>
- 1.Finiuk, N. S. et al. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives. *Biopolymers and Cell* vol. 33 135–146 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.7124/bc.00094B>
- 1.Finiuk, N. et al. 4-Thiazolidinone derivative Les-3833 effectively inhibits viability of human melanoma cells through activating apoptotic mechanisms. *Croatian Medical Journal* vol. 58 129–139 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.129>
- 1.Kobylinska, L. I. et al. Differential pro-apoptotic effects of synthetic 4-thiazolidinone derivative Les-3288, doxorubicin and temozolomide in human glioma U251 cells. *Croatian Medical Journal* vol. 58 150–159 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.150>
- 1.Chen, O. I., Bobak, Y. P., Stasyk, O. V. & Kunz-Schughart, L. A. A Complex Scenario and Underestimated Challenge: The Tumor Microenvironment, ER Stress, and Cancer Treatment. *Current Medicinal Chemistry* vol. 25 2465–2502 (2018). <https://doi.org/https://doi.org/10.2174/0929867325666180117110259>
- 1.Digomann, D. et al. The CD98 Heavy Chain Is a Marker and Regulator of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Radiosensitivity. *Clinical Cancer Research* vol. 25 3152–3163 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2951>
- 1.Chen, O. et al. Dual role of ER stress in response to metabolic co-targeting and radiosensitivity in head and neck cancer cells. *Cellular and Molecular Life Sciences* vol. 78 3021–3044 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00018-020-03704-7>
- 1.Chen, O. et al. Efficient Heat Shock Response Affects Hyperthermia-Induced Radiosensitization in a Tumor Spheroid Control Probability Assay. *Cancers* vol. 13 3168 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers13133168>
- 1.Mukha, A. et al. GLS-driven glutamine catabolism contributes to prostate cancer radiosensitivity by regulating the redox state, stemness and ATG5-mediated autophagy. *Theranostics* vol. 11 7844–7868 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.7150/thno.58655>
- 1.Manko, N. et al. The purification and identification of human blood serum proteins with affinity to the antitumor active RL2 lactaptin using magnetic microparticles. *Biomedical Chromatography* (2019) doi:10.1002/bmc.4647. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bmc.4647>
- 1.Vasylechko, V. O. et al. Novel nanocomposite materials of silver-exchanged clinoptilolite with pre-concentration of Ag(NH₃)₂⁺ in water possess enhanced anticancer action. *Applied Nanoscience* vol. 10 4869–4878 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s13204-020-01353-7>

1.Kobylynska, L. et al. Enhanced Proapoptotic Effects of Water Dispersed Complexes of 4-Thiazolidinone-Based Chemotherapeutics with a PEG-Containing Polymeric Nanocarrier. *Nanoscale Research Letters* vol. 14 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s11671-019-2945-7>

1.Riabtseva, A. et al. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: Synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers. *European Polymer Journal* vol. 75 406–422 (2016). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.006>

1.Kobylynska, 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. *Croatian Medical Journal* vol. 57 151–163 (2016). <https://doi.org/https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.151>

1.Kobylynska, L. I. et al. Differential pro-apoptotic effects of synthetic 4-thiazolidinone derivative Les-3288, doxorubicin and temozolomide in human glioma U251 cells. *Croatian Medical Journal* vol. 58 150–159 (2017). <https://doi.org/https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.150>

15.4. Структура досліджень.

Дослідження в рамках даного проєкту будуть розділені на два етапи. Це дослідження *in vitro* у перший рік та *in vivo* – у другий рік виконання проєкту. На першому етапі буде проведений скринінг досліджуваних сполук *in vitro* на 10-15 клітинних лініях ссавців різного походження (у тому числі з різними видами резистентності до хіміотерапевтичних препаратів) для виявлення найчутливіших типів клітин. Буде з'ясовано відмінності/подібності у механізмах реалізації цитотоксичного ефекту юглону та його кон'югатів із тіопіранотіазолом на пухлинні та нормальні клітини ссавців, використовуючи різні біохімічні підходи, методи клітинної та молекулярної біології. Зокрема, будуть досліджені показники апоптозу, некрозу, фероптозу, автофагії, стресу ендоплазматичного ретикулуму, змін у клітинному циклі у лейкозних клітинах і карциномних клітинах людини, а також, для порівняння, у псевдо-нормальних клітинах ссавців й активованих лімфоцитах крові клінічно здорових донорів.

За результатами першого етапу будуть відібрані найефективніші сполуки-лідери для їхнього тестування *in vivo*. Вивчення біологічної дії таких на пухлинні клітини *in vivo* кон'югатів юглону та тіопіранотіазолу з використанням мишей із прищепленими їм модельними пухлинами.

15.5. Наявність матеріально-технічної бази для виконання роботи.

У відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини Національної академії наук України наявна наступна матеріально-технічна база, необхідна для реалізації запланованого проєкту:

- CO₂-інкубатор (New Brunswick, USA) для культивування клітин;
- Ламінарні бокси для робіт з клітинами у стерильних умовах (Електроніка);
- Апаратура (камера і блок живлення) для електрофоретичного аналізу білків і ДНК (BioRad, США);
- Флуоресцентний мікроскоп (Carl Zeiss Jena, Germany);
- Інвертований мікроскоп (БіоЛам, Російська Федерація);
- Цитофлуориметр (Becton Dickinson);
- Апаратура для перемішування: вортекс-мішалка (Biosan), струшувач (Biosan);
- магнітні мішалки (Biosan);
- Високошвидкісна центрифуга (до 18 000 об/хв) типу Еппендорф з охолодженням (MPW320-R, Польща);
- Мікроспектрофотометр (NanoDrop, США);
- Прилад для високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, BioRad);
- Віварій (розрахований приблизно на 400 мишей).

16. Техніко-економічне обґрунтування

н е м а є

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

н е м а є

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

Передбачається, що у випадку успішного виконання проєкту, 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 онкохворих. Окрім того, реалізація проєкту сприятиме поглибленню партнерських відносин між науковими установами, також очікуються публікації результатів наукових досліджень у високореєтингових міжнародних фахових журналах.

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

н е м а є

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

Реєстраційний номер патенту, свідоцтва, країна (для ОІВ, набуття прав на які засвідчується охоронним документом)	Назва необхідного патенту, ноу-хау, об'єкта авторського права та інших ОІВ	Творець ОІВ	Вид наявних прав (виключні майнові права, виключна, невиключна, проста ліцензія) чи є потреба в одержанні прав на використання
109177, Україна	5-[2-хлоро-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-4-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-5н-тіазол-2-они, що виявляють протипухлинну активність in vitro та in vivo, та спосіб їх солюбілізації.	Лесик Р. Б., Гаврилюк Д. Я., Панчук Р. Р., Стойка Р. С., Зіменковський Б. С., Чумак В. В., Луцик М. Д.	проста ліцензія

20. Фінансові аспекти роботи

20.1. Загальна вартість роботи 2000,000 тис. грн.

словами: два мільйони грн.

20.2. Вартість роботи:

Роки виконання роботи	2022 р.	2023 р.
Вартість виконання робіт (тис. грн.)	1000,000	1000,000

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
Костерін Сергій Олексійович	академік НАН України, д.б.н., проф., заступник директора з наукової роботи	Ін-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України
Риндич Алла Володимирівна	член-кореспондент НАН України, д.б.н., проф., завідувач відділу	Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України
Рибальченко Володимир Корнійович	д.б.н., проф., завідувач сектору	НДС мембранології і цитології ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Матишевська Ольга Павлівна	д.б.н., проф.,	ННЦ "Інститут Біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедра біохімії

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

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

26.10.21

дата

Директор
Інституту біології клітини НАН України
академік НАН України



Андрій СИБІРНИЙ

(підпис)

М.П.

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

252557 (підпис)

« 26 » травня 20 21 р.
М.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Віцепрезидент НАН України
академік НАН України

_____ Вячеслав КОШЕЧКО
(підпис)

« _____ » _____ 20__ р.
М.П.

ТЕХНІЧНЕ ЗАВДАННЯ
на виконання наукової (науково-технічної) роботи

«Селективна протипухлинна дія нових напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-d]тіазолу з юглоном»

Гранти НАН України дослідницьким лабораторіям/групам молодих вчених НАН України для проведення досліджень за пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки 2022-2023 рр.

Інститут біології клітини НАН України

1. Рішення про затвердження роботи

2. Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки

Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

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

Технології створення молекулярно-діагностичних систем та терапевтичних засобів, ферментних та бактеріальних препаратів

Конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та використання наноматеріалів

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)

2.2.4.1. Вивчення механізмів регуляції функціональних систем організму за умов норми і патології

2.2.4.2. Дослідження процесів запалення та гіпоксії та їх участі в індукції та розвитку різних захворювань

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

2.2.4.5. Дослідження протеїнів крові з метою профілактики, діагностики та лікування патологій зв'язаних з тромбоутворенням та (або) із загрозами кровотеч

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

Мета роботи - 1) провести структурно-функціональну модифікацію юглону для підвищення його терапевтичної ефективності та біодоступності, що буде здійснено шляхом поєднання юглону та тіопірано[2,3-d]тіазолу в одній молекулі; 2) дослідити біологічну активність юглону в комплексі з тіопірано[2,3-d]тіазолом щодо пухлинних клітин людини, зокрема клітин із множинною медикаментозною резистентністю.

7. Термін проведення роботи:

початок — 01 січня 2022 р. ; закінчення — 31 грудня 2023 р.

Орієнтовний обсяг коштів на виконання роботи в цілому **2000,000** тис. грн.

та по роках

2022 р. — 1000,000 тис. грн.

2023 р. — 1000,000 тис. грн.

8. Календарний план роботи

№ з/п	Найменування основного етапу роботи	Термін виконання	Відповідальний виконавець
1	Скринінг токсичності нових напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-d]тіазолу з юглоном <i>in vitro</i> на клітинних лініях ссавців різного походження	01 січня 2022 р. - 31 грудня 2022 р.	к.б.н., Ю.В. Сеньків; к.б.н., Н.С. Фінюк; д.філос., Н.О. Манько; д.філос., І.І. Івасечко; к.б.н., О.І. Чень.
2	Вивчення терапевтичної дії нових напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-d]тіазолу з юглоном на пухлинні клітини <i>in vivo</i> .	01 січня 2023 р. - 31 грудня 2023 р.	к.б.н., Ю.В. Сеньків; к.б.н., Н.С. Фінюк; д.філос., Н.О. Манько; к.б.н., О.І. Чень; д.філос., І.І. Івасечко.

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

В Інституті біології клітини НАН України наявна експериментальна база і працюють досвідчені працівники, необхідні для успішного виконання запланованих досліджень з вивчення впливу нових напівсинтетичних кон'югатів юглону з похідними тіопіранотіазолу на структурно-функціональні зміни нормальних та пухлинних клітин і визначення механізмів їхньої дії.

Важливою є співпраця молодих учених - співавторів проєкту із колективом кафедри фармацевтичної фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського медичного університету імені Данила Галицького (під керівництвом проф. Романа Богдановича Лесика). Спільно з ними розробляються скафолди та модифікації біологічно-активних сполук, що вивчаються. Також керівник та виконавці проєкту мають тісні наукові зв'язки та співпрацю із провідними науковими установами Республіки Австрія, Республіки Польща, Федеративної республіки Німеччина, на базі яких можливе часткове виконання завдань проєкту.

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

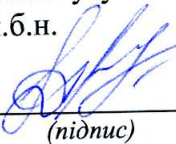
Отримані дані щодо терапевтичної активності та механізмів дії напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-d]тіазолу з юглоном, дані щодо залежності активності речовин від їх структури дозволить запропонувати підходи щодо синтезу та дослідження протипухлинних сполук, а також допоможе детальніше зрозуміти особливості протікання фероптозу.

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

Документи, які надаються по завершенню проекту: звіт про виконання наукового проекту; кошторис фактичних витрат із розрахунками за статтями; перелік статей накладних витрат. На підставі отриманих результатів будуть опубліковані тези та зроблені доповіді на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях, будуть опубліковані статті в журналах, що входять до наукометричної бази даних Scopus та/чи Web of Science, до переліку фахових видань України.

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

«Селективна протипухлинна дія нових напівсинтетичних кон'югатів тіопірано[2,3-
d]тіазолу з юглоном»
на 2022 рік

Термін виконання роботи: початок — 01.01.2022 р., закінчення — 31.12.2023 р.

№ з/п	Найменування статей витрат	КЕКВ	Сума, тис. грн.
1	Заробітна плата	2111	580,000
2	Нарахування на оплату праці	2120	127,600
3	Предмети, матеріали, обладнання та інвентар	2210	214,400
4	Видатки на відрядження	2250	20,000
5	Оплата електроенергії	2273	8,000
6	Оплата природного газу	2274	50,000
Разом:			1000,000
в т.ч. накладні витрати			58,000
% їх до основної заробітної плати			10,0%

УСТАНОВА-ВИКОНАВЕЦЬ:



Директор
Інституту біології клітини НАН України
академік НАН України

Андрій СИБІРНИЙ

(підпис)

М.П.

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

Юлія СЕНЬКІВ

(підпис)