

ЗАПИТ
на проведення наукової (науково-технічної) роботи

1. Назва роботи

Вивчення потенціалу нових похідних тiazолу, 4-тіазолідинону та триазолу у боротьбі із раком молочної залози

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 2025-2026 рр.

4. Назва розділу програми або напрямку цільового проєкту

н е м а є

5. Строки виконання роботи

01 січня 2025 р. - 31 грудня 2026 р.

6. Код програмної класифікації видатків

6541230 (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

Розвиток фундаментальних основ молекулярно-генетичних, біофізичних і біохімічних механізмів регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів

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

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

2.2.2.5. Пошук шляхів і засобів подолання резистентності патогенів і злоякісних клітин до ліків

2.2.3.2. Вивчення генів, продукти яких регулюють чутливість до ліків

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

2.2.4.3. Вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболічних процесів за пухлинної хвороби та розробка метаболічних протипухлинних терапій

10. Науковий керівник роботи

Козак Юлія Сергіївна, к.б.н., молодший науковий співробітник, Інститут біології клітини НАН України

телефон: (032)2612287; факс: +38 032 261 2148; e-mail: juliana.kozzak@gmail.com

11. Відповідальні виконавці

Прізвище, ім'я та по батькові	Науковий ступінь, посада, місце роботи, телефон, електронна адреса	Підпис
Івасечко Ірина Ігорівна	д.філос., молодший науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: 0322612287, e-mail: irynagrytsyna@gmail.com	
Манько Назар Олегович	д.філос., молодший науковий співробітник, ІБК НАН України, тел.: (032) 2612287, e-mail: mankonazar@nas.gov.ua	

12. Установи - співвиконавці

н е м а є

13. Ключові слова

Карцинома молочної залози, тричі негативний рак молочної залози, рецептор людського епідермального фактору росту 2 (HER2), рецептор до естрогену (ER), рецептор до прогестерону (PR), похідні тіазолу, похідні 4-тіазолідинону, похідні триазолу.

14. Резюме

Рак молочної залози займає провідні позиції за рівнем захворюваності та смертності серед усіх злоякісних новоутворень у світі. За даними проекту GLOBOCAN, цей вид раку є найбільш розповсюдженим серед жінок і складає приблизно 25% від загальної кількості випадків онкологічних захворювань у жінок [doi: 10.3322/саас.21660].

Тричі негативний рак молочної залози становить 10–20% усіх випадків і є особливо агресивною формою. Він відзначається інтенсивною проліферативною активністю та швидким ростом пухлин, а також нечутливістю до гормональної терапії та препаратів, що діють на рецептори росту. Це робить його лікування одним з найскладніших викликів сучасної онкології [doi: 10.25122/jml-2021-0108]. Крім того, для пацієнтів із цим підтипом раку є характерним ранній рецидив (у середньому за 19-40 місяців) і високий рівень смертності після рецидиву, що досягає 75% протягом перших трьох місяців [doi: 10.1186/s13058-020-01296-5].

Приблизно 20–30% випадків раку молочної залози характеризуються позитивним HER2-статусом, що спричиняє агресивний, схильний до метастазування характер пухлини, яка здебільшого вражає жінок молодого віку [doi:10.1038/s41523-021-00265-1]. Лікування HER2-позитивних пухлин включає застосування моноклональних антитіл (трастузумаб, пертузумаб) та інгібіторів тирозинкінази (лапатиніб, нератиніб), хоча резистентність до антитіл розвивається досить швидко. До того ж, інгібітори тирозинкінази можуть спричинити гепатотоксичність через неселективний вплив на організм [doi: 10.20517/cdr.2019.92].

Отже, хіміотерапія залишається одним із основних системних методів лікування раку молочної залози, але її ефективність у багатьох випадках є низькою [doi: 10.1245/s10434-015-4921-5].

Сучасні препарати протипухлинної дії часто містять у своїх структурах різні гетероциклічні компоненти та інші фармакофорні групи. До них належать похідні тіазолу, піразолу, триазолу, пірану, піримідину та інші сполуки з широким спектром біологічної активності. Наприклад, молекули новітніх препаратів, таких як дабрафеніб та дазатеніб, поєднують тіазоловий,

піримідиновий та амідний (сульфамідний) скафолди, які були схвалені Управлінням з продовольства і медикаментів США. Також 1,2,3-триазолові сполуки демонструють різноманітну активність, зокрема, антибактеріальну (цефатризин), протигрибкову, гербіцидну, протипухлинну (наприклад, карбоксиамідотриазол) і протитуберкульозну [doi: 10.3389/fmolb.2022.864286].

Поєднання різних гетероциклічних фрагментів та фармакофорних груп у новосинтезованих сполуках може призвести до підвищення біологічної активності та селективності. З урахуванням генетичних та молекулярних аспектів раку молочної залози можна ідентифікувати специфічні молекулярні мішені та розробити сполуки, які будуть особливо ефективними для пацієнтів з певними імуногістохімічними підтипами цього захворювання.

Основна ідея проєкту полягає у пошуку та вивченні ефективних похідних триазолу, тіазолу і 4-тіазолідинону з високою протипухлинною активністю щодо різних імуногістохімічних підтипів клітин раку молочної залози *in vitro* та *in vivo*, низькою токсичністю для псевдонормальних та імунокомпетентних клітин, а також мінімальним ризиком важких побічних ефектів у експериментальних тварин.

Метою проєкту є вивчити механізми дії нових похідних тіазолу/4-тіазолідинону і триазолу щодо різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози, а саме: тричі негативних, гормон-рецептор і HER2 позитивних клітинних ліній. А також оцінити терапевтичну ефективність найбільш активних сполук щодо раку молочної залози на ортотопічній моделі 4T1 у мишей.

Синтез сполук для досліджень буде виконано під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Р. Б. Лесика (кафедра фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) та доктора хімічних наук Н. Т. Походило (кафедра органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка), які люб'язно нададуть ці сполуки для проведення досліджень.

У ході **першого етапу (2025 р.)** буде проведено тестування впливу гетероциклічних похідних тіазолу, 4-тіазолідинону, триазолу на **2D/3D клітинні культури** тричі негативного, гормон-рецептор позитивного і/або HER2 позитивного раку молочної залози. У дослідженні буде використано клітинні лінії раку молочної залози MDA-MB-231 та 4T1, які не експресують рецептори ER, PR та HER2, лінії MCF-7 та T47D з експресією ER та PR, але без HER2, а також лінію HCC1954, яка експресує HER2, але не має ER та PR. Додатково будуть залучені псевдонормальні клітини молочної залози людини лінії MCF-10A. Оскільки лінії MDA-MB-231, MCF-7, HCC1954 та MCF-10A за своїм типом є епітеліальними клітинами, то у дослідження будуть включені нормальні епідермальні кератиноцити людини лінії HaCaT. Додатково буде проведено аналіз токсичності досліджуваних сполук щодо лімфоцитів/нейтрофілів, ізольованих з крові клінічно здорових донорів. Порівняльний аналіз цитотоксичної активності досліджуваних гетероциклічних похідних буде здійснено для злоякісних, псевдонормальних та імунокомпетентних клітин ссавців.

Для з'ясування клітинних та молекулярних механізмів дії нових гетероциклічних сполук на різні підтипи клітин раку молочної залози буде проаналізовано зміни рівня активних форм оксигену, про- та антиапоптичних білків, білків-регуляторів клітинного циклу, аутофагії, стресу ендоплазматичного ретикулуму в клітинах-мішенях; вивчено здатність досліджуваних речовин взаємодіяти із ДНК і впливати на її нативність та індукувати морфологічні зміни в клітинах-мішенях. Вплив новосинтезованих сполук на здатність клітин раку молочної залози до міграції та інвазії будуть досліджені з використанням методу “шкребка” та “transwell” тесту. Крім того, антиангіогенезний потенціал похідних триазолу, тіазолу і 4-тіазолідинону буде вивчено, базуючись на здатності ендотеліальних клітин утворювати тривимірні трубчасті структури (метод “tube formation assay”).

На **другому етапі (2026 р.)** роботи протипухлинна активність найбільш перспективних похідних буде досліджена на ортотопічній моделі раку молочної залози 4T1 *in vivo*. Додатково буде оцінено їхню токсичність на інтактних мишах для виявлення можливих побічних ефектів. Буде вивчено вплив досліджуваних сполук на тривалість життя, зміну маси тіла та гематологічні показники мишей з пухлиною і без неї.

Це дослідження закладе наукову основу для більш цілеспрямованого доклінічного тестування похідних триазолу, тіазолу та 4-тіазолідинону як перспективних протипухлинних агентів. Проєкт має як фундаментальне, так і практичне значення, сприяючи пошуку високоефективних, селективних препаратів для протипухлинної терапії та розробці нових підходів до хіміотерапії.

Отримані результати підтримають розвиток онкологічних і молекулярно-біологічних досліджень в Україні, особливо у складний воєнний і повоєнний періоди, зміцнюючи науковий потенціал країни та стимулюючи відновлення держави. Продовження досліджень у цьому напрямі також відкриє можливості для залучення інвестицій, розвитку дослідницької інфраструктури та підвищення кваліфікації українських науковців.

15. Обґрунтування доцільності виконання роботи

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

Актуальність проекту. Станом на 2024 рік рак молочної залози залишається найпоширенішою формою онкозахворювань у Європейському Союзі, з реєстрацією приблизно 380 000 нових випадків, що становить близько 13,8% від усіх онкологічних діагнозів. Цей тип раку, поряд з раком легенів та колоректальним раком, входить у трійку найбільш смертельних захворювань в ЄС [https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/cancer-cases-and-deaths-rise-eu-2023-10-02_en].

Згідно з даними European Breast Cancer Coalition, рак молочної залози забирає життя найбільшій кількості жінок в Європі, причому одна зі шести смертей від раку обумовлена саме цим захворюванням. В Україні ситуація є тривожною: у 2020 році було зареєстровано 18 263 нових випадків на 100 000 жінок, а рівень смертності сягнув 7 032 на 100 000 жінок. [<https://www.europadonna.org/breast-cancer/>].

Окрім статистичних даних, існує зростаючий інтерес до вивчення взаємозв'язку між хронічним стресом і ризиком розвитку раку, особливо в умовах сучасних викликів, таких як пандемії та війни. Кагортне дослідження, проведене з участю 10 808 фінських жінок віком ≥ 24 років, підтверджує, що стрес через несприятливі життєві події (наприклад, смерть близької людини) за 5 років до діагностики новоутворення був достовірно пов'язаним із підвищеним ризиком раку молочної залози [doi: 10.1093/aje/kwg002]. Дані проспективного дослідження за участю 1 462 шведських жінок (середнього віку), вказують на те, що захворюваність на рак молочної залози у жінок які повідомляли про будь-який тип стресу зростає вдвічі порівняно з жінками, які не повідомляли про стрес [doi: 10.1097/00008469-200310000-00006]. Ще одне дослідження типу «випадок-контроль» за участю 858 пацієнтів з інвазивним раком молочної залози та відповідних контрольних груп у Польщі виявило, що хворі на рак жінки мали більше стресових життєвих подій порівняно із жінками контрольної групи [doi: 10.3109/10253890.2011.606340].

Враховуючи нинішні реалії (пандемії, війни, стрес, соціальна ізоляція, втрата роботи та інше) і те, що кількість онкохворих невідомо зростає, розробка та вивчення нових ефективних протипухлинних сполук для моно- чи комбодотерапії є особливо актуальною темою. В подальшому це не лише відкриває можливості для покращення лікування злоякісних новоутворень, але й може суттєво вплинути на вдосконалення існуючих протоколів терапії [doi:10.3109/10253890.2011.606340].

Запропонований проект спрямований на пошук та вивчення ефективних похідних тіазолу, 4-тіазолідинону і триазолу, які матимуть високу цитотоксичну активність щодо різних імуногістохімічних підтипів клітин раку молочної залози (потрійно негативного / гормон-рецептор і/або HER2 позитивного) *in vitro* та вираженою терапевтичною дією щодо мишей-носіїв ортотопічної моделі 4T1 *in vivo*.

У ході *першого етапу* (2025 р.) буде проведено тестування впливу гетероциклічних похідних тіазолу, 4-тіазолідинону та триазолу на 2D/3D клітинних культурах тричі негативного, гормон-рецептор-позитивного та HER2-позитивного раку молочної залози, а також на епідермальних псевдонормальних клітинах людини і на імунокомпетентних клітинах периферичної крові.

На *другому етапі* (2026 р.) роботи протипухлинна активність найбільш перспективних сполук (визначених на основі попередніх результатів) буде досліджена на ортотопічній експериментальній моделі раку молочної залози 4T1 *in vivo*. Додатково буде вивчено токсичність цих сполук щодо інтактних мишей з метою визначення потенційних побічних ефектів.

Завдання проекту:

1. Вивчити антинеопластичну дію новосинтезованих похідних триазолу, тіазолу і 4-тіазолідинону на клітини тричі негативного (ліній MDA-MB-231, 4T1), гормон-рецептор

- позитивного (ліній MCF-7, T47D) та HER2 позитивного (лінії HCC1954) раку молочної залози на моделі 2D/3D культур.
2. Визначити цитотоксичну дію досліджуваних сполук щодо псевдонормальних епідермальних клітин молочної залози людини (лінії MCF-10A) та кератиноцитів людини (лінії HaCaT), а також імунокомпетентних клітин таких як лімфоцити і/або нейтрофіли, виділених з периферичної крові клінічно-здорових донорів.
 3. Вивчити проліферативну активність досліджуваних клітин за дії похідних триазолу, тіазолу і 4-тіазолідинону, а також проаналізувати їх вплив на здатність клітин раку молочної залози до міграції, інвазії і/або здатність ендотеліальних клітин до ангиогенезу.
 4. Визначити клітинні/молекулярні аспекти дії нових гетероциклічних сполук на імуногістохімічно різні клітин раку молочної залози (тричі негативні, PR+ ER+ і/або HER2+) та псевдонормальні епідермальні клітини людини.
 5. Оцінити потенційний токсичний вплив досліджуваних речовин щодо інтактних лабораторних мишей *in vivo*, з метою виявити можливі побічні ефекти цих сполук на організм тварин.
 6. Вивчити терапевтичну ефективність новосинтезованих похідних, які виявилися найдієвішими *in vitro*, щодо мишей-носіїв ортотопічної експериментальної моделі раку молочної залози 4T1 *in vivo*.

Новизна проекту полягає у комплексному дослідженні новосинтезованих похідних триазолу, тіазолу і/або 4-тіазолідинону, які високоефективно та селективно діятимуть на злякисні клітини *in vitro* та *in vivo*.

Соціальна та економічна значимість проекту. В умовах збройних конфліктів, які викликають хронічний стрес серед населення, спостерігається зростання ризику пухлиноутворення та швидкого прогресування ракових захворювань. Війна має катастрофічні наслідки не лише для діагностики та лікування раку, але й для наукових досліджень у цій критично важливій сфері. Досвід країн, таких як Ліван, Ірак, Сирія, і В'єтнам, свідчить про зростання нових випадків та смертей від раку шийки матки під час і після воєнних конфліктів, в той час як країни колишньої Югославії зазнали підвищення захворюваності на рак грудей, яєчок та шлунка [doi: 10.1200/GO.22.00123, doi: 10.3332/ecancer.2020.1153]. Мінімальні відтермінування в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань можуть призводити до значного збільшення смертності. Наприклад, 12-тижнева затримка в оперативному лікуванні раку молочної залози може підвищити ризик смерті на 26% [doi: 10.1136/bmj.m4087]. Крім того, Caglevic, Rolfo, Gil-Vazo та ін., прогнозують, що затримка лікування на всього 4 місяці може призвести до понад 3600 смертей від раку у наступні роки [doi: 10.1136/bmj.m4087].

Сьогоднішні реалії в Україні обмежують можливості для розвитку досліджень у галузі онкології. Багато наукових проектів паралізовані через війну, що призводить до втрати важливих клітинних та тваринних моделей, переривання експериментів та аналізів, а також збільшення відтоку кваліфікованих кадрів за кордон. У заяві Американської асоціації дослідження раку щодо війни в Україні, зробленій 4 березня 2022 року, зазначено, прогрес у боротьбі з раком залежить від наукового та клінічного внеску експертів з усього світу. Війна ізолює та перериває рятувальну роботу науковців і клініцистів в Україні, а обмеження обміну інноваційними ідеями, даними та науковою практикою між державами значно сповільнить дослідження раку та матиме негативний вплив на громадське здоров'я (AACR Statement on the Russian Invasion of Ukraine and the Threat to Cancer Patients and Research, <https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/aacr-statement-on-the-russian-invasion-of-ukraine-and-the-threat-to-cancer-patients-and-research/>).

Тому забезпечення належного фінансування для галузей, що займаються боротьбою з онкозахворюваннями в Україні, зокрема для досліджень, які фокусуються на пошуку нових протипухлинних агентів, методів та стратегій лікування раку, має велике соціальне та економічне значення. Реалізація цього проекту сприятиме збереженню інфраструктури, клітинних ліній та зразків, що є критично важливими для проведення експериментів, діагностики та розробки нових лікувальних підходів у онкології.

Результати, отримані в ході виконання цього проекту, дозволять дослідити механізми дії похідних тіазолу, триазолу та 4-тіазолідинону, а також розробити нові методологічні підходи до лікування злякисних новоутворень. Найбільш перспективні похідні цих сполук можуть стати основою для хіміотерапевтичних засобів, які виявляють виражену селективність і протипухлинну активність щодо злякисних клітин. Проведення широкого спектру доклінічних

випробувань у рамках цього проекту стане першим кроком до можливого впровадження нових ефективних сполук у клінічну практику. Це, безумовно, вимагатиме подальших досліджень, зокрема вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик аналізованих сполук. В зв'язку з цим, автори проекту планують встановити партнерські контакти з організаціями, які можуть сприяти проведенню глибших міжлабораторних досліджень протипухлинної активності похідних тiazолу, триазолу та 4-тіазолідинону.

15.2. Стан розроблення проблеми.

Довгий час для лікування раку молочної залози використовували гормональну терапію, хірургію, хіміотерапію, променеви терапію. Однак ці підходи поступово стають неефективними через розвиток резистентності до багатьох лікарських засобів і серйозні побічні ефекти. Існує потреба в розробці більш ефективних і безпечних ліків, які можуть боротися з раком молочної залози та пригнічувати проліферацію ракових клітин, інвазію та метастазування.

Для лікування потрійно негативного раку молочної залози основним терапевтичним підходом все ще залишається традиційна хіміотерапія без використання біомаркерів. Однак, порівняно з іншими підтипами раку молочної залози, у жінок із потрійно негативним раком молочної залози є більш висока (приблизно 11–31%) поширеність мутацій у одному із ключових генів репарації ДНК *BRCA*. У 2014 році FDA було затверджено перший PARP1 інгібітор (інгібітор полі (АДФ-рибозо) полімерази) Олапаріб для лікування потрійно негативного та HER2-негативного метастатичного раку молочної залози з мутаціями у гені *BRCA*. Але результати клінічних випробувань показують, що інгібітори PARP не завжди збільшують загальну виживаність пацієнтів (клінічні дослідження III фази OlympiAD, EMBRACA та BROCADE 3). Більшість із них мають дуже подібний мотив зв'язування із мішенню, а саме, вони імітують структуру нікотинаміду і конкурентно з ним зв'язують NAD⁺ у нікотинамід-рибозозв'язуючому домені PARP1, що робить їх малоефективними при наявності мутацій в гені полімерази. Дослідження нових інгібіторів, які мають кращу специфічність та нові механізми взаємодії з мутованим ензимом можуть покращити їх ефективність. Наприклад, нові препарати можуть бути розроблені для специфічного інгібування окремих мутантних форм полімерази PARP1 [doi: 10.3390/ijms21134579; doi: 10.3389/fonc.2015.00222; doi: 10.5582/ddt.2021.01100]. Крім того, прототипи інгібіторів PARP для розробки протипухлинних терапевтичних засобів для лікування раку молочної залози на триазол-тіоновому та алкілсульфанілтриазоловому каркасі були запропоновані Boraei та ін. [doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111621].

Багато досліджень виявили схильність до раку молочної залози у пацієнтів із мутаціями у інших генах, пов'язаних із репарацією ДНК, зокрема ATM, ATR, DNA-PKcs, BRIP1, CHK1 та RAD51. Таким чином, системи репарації пошкоджень ДНК стала новою мішенню для лікування раку. Повідомляється, що такі мутовані клітини є особливо чутливими до ДНК пошкоджуючих препаратів [doi: 10.3390/ijms24054741; doi: 10.1007/s12282-019-01038-2]. Новими агентами що зв'язують ДНК є гібриди тiazолу та конденсованих 1,2,4-тріазинів [doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103089]. 6-гідроксиметил-1H,3H-піроло[1,2-c]тіазоли описані як моно алкілюючі агенти [doi: 10.1016/J.EJMECH.2010.07.029].

У роботі Aladdin M. Srour [doi: 10.1016/j.bmc.2020.115657] нові тiazол-бензімідазоли представлені як інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR). Надекспресія цього ензиму асоціюється із підвищеним ризиком метастазування та зниженням виживаності у деяких пацієнтів з раком молочної залози, тому EGFR може бути потенційною раціональною мішенню для лікування конкретних випадків раку молочної залози.

Гетероциклічні сполуки – група молекул із широким спектром біологічних активностей, зокрема антинеопластичною. Більше 70% ліків (або) препаратів, що використовуються сьогодні, є гетероциклічними сполуками [doi: 10.1007/s41061-020-0298-4]. Все більше уваги дослідники зосереджують на розробленні гібридних молекул, наприклад гібридизації каркасу тiazолу, 1,2,3-триазолу з іншими протипухлинними фармакофорами.

Похідні тiazоло[5,4-d]піримідину, аміно-заміщені похідні тiazоло-піримідину показали антипроліферативну активність щодо клітин лінії HGC-27 раку шлунку. Показник IC₅₀ досліджуваних речовин щодо клітин HGC-27 раку шлунка людини становив 1,2-20 μM [doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.039]. Похідні піридин-тіазолідинону [doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.049], тіазолідин-2,4-діону (4-((2,4-діоксотіазолідин-5-ілден)метил)бензогідразиду) [doi: 10.1016/j.molstruc.2017.10.077], 4-гідрокси-тіазолідин-2-тіону [doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.023], гібриди тіазолідиндіону, пов'язані з ядром бензімідазолу [doi: 10.1016/j.ejmech.2016.08.029], [4-(імідазол/бензімідазол-1-іл)тіазол-2-іл]феніламінів, 2-арил/гетероарил-4-аміно-5-(3,4,5-

триметоксибензоїл)тіазоли [doi: 10.1021/jm300388h], 2-(3-індоліл)-N-арилтіазол-4-карбоксаміди [doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.105], (E)-1-(4-аміно-2-(піролідин-1-іл)тіазол-5-іл)-3-(2,4-дихлорфеніл)проп-2-ен-1-он [doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.015] та інші похідні тіазолу, тіазолідинону [doi: 10.2174/1871520620666200728133017; doi: 10.4155/fmc-2018-0416] проявили анти-проліферативні властивості щодо пухлинних клітин *in vitro*.

Протипухлинну дію виявляють також похідні триазолу. Так, відомий лікарський засіб Летрозол (Фемара) 4,4'-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метилен)добензонітрил використовують як протипухлинний гормональний засіб та антагоніст гормонів за злоякісних новоутворювань молочної залози. Ряд похідних халкон-кумарину з 1,2,3-триазоловим кільцем було показали цитотоксичну дію проти клітин HuCCA-1 раку жовчних проток печінки людини, HepG2 гепатокарциноми людини, A549 аденокарциноми людини легені, MOLT-3 T-лімфобластного раку людини [doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.087]. Narsimha et al. синтезував різні гібридні молекули з використанням 3-фтор-4-морфолінофеніл-1,2,3-триазолільного фрагмента. Серед них гібрид, що містить 7-гідрокси-4-метилкумарин у четвертій позиції 1,2,3-триазолу, виявляв високу токсичність для клітин ліній MCF-7 і HeLa [doi: 10.1002/jhet.3890]. Похідні 1,2,3-триазолу, долеанолова кислота/дитіокарбамат/піридо[2,3-d] піримідину, гібриди піримідину/1,4-нафтохінону, пов'язані 1,2,3-триазолом, похідні 1,2,4-триазолу на основі акридину, 1,2,4-тіадіазол у поєднанні з 1,2,4-триазолом і 5-ен-тіазоло[3,2-b][1,2,4] похідні триазол-6(5H)-ону володіють протипухлинною активністю [doi: 10.1002/ardp.202100158; doi: 10.3389/fphar.2021.661173].

Українські науковці також проводять дослідження гетероциклічних сполук як протипухлинних речовин. Команда професора Лесика Р.Б., а саме Субтельна І. та співавтори (Львівський медичний національний університет ім. Д. Галицького) в рамках міжнародної наукової програми Національного Інституту Раку США (National Cancer Institute of Health (NCI)) дослідили протипухлинну активність 5-заміщені похідні 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів [Subtelna I.Yu., et al., *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*, 2010:8(3),58-64]. Середня напів інгібувальна концентрація $\log GI_{50}$ становила -5.1 найбільш активного похідного ариламід-5-карбоксамід 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-ону. Демченко та Бобкова (ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України») досліджували цитотоксичність 2,5,7-заміщених[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів на пухлинні клітини, використовуючи барвник сульфородамін Б в рамках «Development Therapeutic Program» з Національним Інститутом раку. Сполуки в концентрації 10^{-5} моль/л виявили здатність пригнічувати ріст клітин раку різного тканинного походження (діапазон мітотичної активності клітин становив 16,59-85,63%) [Демченко, А. М. та Бобкова, Л. С. *Фармацевтичний журнал*, 2012:(1), 34-41]. Остап'юк Ю.В. та співавтори (Львівський національний університет ім. І.Франка) досліджували протипухлинну активність 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів в рамках міжнародної наукової програми Національного Інституту Раку США (NCI). Середній рівень інгібування росту клітин ($\log GI_{50}$) для досліджуваних речовин становив -4,4 -5,9 [doi: 10.11603/2312-0967.2017.2.7912].

Серед 1,2,3-триазолу командою Обушак М.Д., Походило Н.Т. (Львівський національний університет ім. І.Франка) описано низку потенційних протипухлинних сполук, що діють у наномольних концентраціях щодо різних пухлинних клітин. Похідне 1-арил-1H-1, 2, 3-триазол-4-карбоксамід пригнічує ріст клітин лейкозу (SR, MOLT-4; CCRF-CEM; HL-60 (TB); K-562; RPMI-8226, Jurkat), знижував потенціал мітохондріальної мембрани та індукував пошкодження ДНК у клітинах Jurkat [doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114633]. Похідні 1,2,3-триазол-4-карбоксаміду ((2,5-дихлорфеніл)-амід 5-аміно-1-п-толіл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти) проявляли значну активність щодо клітин лейкемії, меланоми, недрібноклітинного раку легенів, ЦНС, яєчників, нирок і молочної залози [doi: 10.1007/s00044-013-0841-8]. Дослідники проводять синтез та дослідження протипухлинних властивостей нових 1H-1,2,3-триазолів з конденсованими 1,2,4-триазолоазиновими фрагментами [doi: 10.1080/00397911.2021.1966041].

Незважаючи на прогрес у розробці протипухлинних препаратів, більш ефективні, селективні та безпечніші протипухлинні препарати для лікування раку молочної залози все ще потребують розробки.

15.3. Досвід і доробок авторів.

Керівник проекту, м.н.с., к.б.н. **Козак Юлія Сергіївна** у 2019 році захистила дисертацію «Механізми дії антиоксидантів у модуляції терапевтичного ефекту протипухлинних препаратів на моделях експериментальних пухлин у миші» за спеціальністю 03.00.04 – біохімія та на підставі рішення Атестаційної колегії здобула науковий ступінь кандидата біологічних наук.

Наукові інтереси Козак Ю. С. пов'язані з дослідженням нових перспективних схем лікування раку, застосування яких дозволить збільшити терапевтичну ефективність хіміотерапевтичних сполук та зменшити індукований ними розвиток важких побічних ефектів у організмі онкохворих.

За час своєї науково-дослідницької роботи Козак Ю.С. була відповідальним виконавцем державних, відомчих, договірних, програмно-цільових конкурсних тематик НАН України. У 2017 році вона виграла грант стипендіальної програми імені Леонарда Ейлера, у рамках якої пройшла стажування в лабораторії проф. Маттіаса Еппле (Університет Дуйсбург-Ессен, Німеччина). У 2019 році в рамках українсько-австрійського білатерального проекту № М/104-2019 вона проводила спільні наукові дослідження на базі Інституту ракових досліджень при Медичному університеті м. Відня (Австрія). З 02.03.2023 по 30.04.2023, з 01.09.2023 по 31.10.2023, з 13.05.2024 по 28.06.2024 Козак Ю.С. проходила стажування в Медичному університеті у Білостоці на факультеті фармації та лабораторної медицини в лабораторії біотехнології (м. Білосток, Польща). Це шестимісячне наукове стажування було частиною проекту «Моноклональні антитіла в комбінації з аналогами тіазолідинону як сучасна протиракова стратегія» в рамках програми Національного агентства академічних обмінів Польщі (NAWA) «Стратегічне партнерство». Крім того, з 15.09.2024 по 15.11.2024 (2 місяці) Козак Ю.С. проводила наукові дослідження в Інституті Гюстава Русі (Вільжуїф, Франція) в рамках гранту ANRS "SARSTUBVAR". Загальна тривалість міжнародних стажувань за останні два роки (2022-2024) становить 7,5 місяців, за весь період роботи - 9 місяців.

Козак Юлія зайняла 1-ше місце у конкурсі на кращу стендову доповідь молодих вчених на XI-й Парнасівській конференції (Форум молодих учених) «Біохімія та молекулярна біологія для інноваційної медицини» (Київ, 2018 рік) та 2-ге місце за кращу усну доповідь на конференції молодих вчених Інституту біології клітини НАН України (Львів, 2019 рік). З листопада 2020 по 2022 рік вона отримувала стипендію НАН України для молодих вчених. У цьому ж році (2020 рік) Козак Ю.С. стала лауреатом премії Львівської обласної держадміністрації для працівників наукових установ та закладів вищої освіти. У 2021 році Козак Юлія отримала нагороду за 2 місце за кращу усну доповідь на першій міжнародній конференції молодих вчених Інституту біології клітини і Жешувського університету «Актуальні проблеми клітинної біології та біотехнології». З 2024 року отримуватиме стипендію президента України для молодих вчених.

За результатами науково-дослідної роботи Козак Ю.С. опубліковано 9 статей (7 у наукометричних базах даних Scopus та Web of Science Core Collection, 2 – у наукових виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України), а також 36 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, в яких вона брала участь. Сумарний імпаکت-фактор опублікованих статей (IF) = 21.7. Індекс Гірша (Scopus) = 4. Індекс Гірша (Google Scholar) = 4.

Івасечко Ірина Ігорівна – молодший науковий співробітник відділу регуляції проліферації клітини та апоптозу Інституту біології клітини НАН України. У вересні 2023 року успішно захистила дисертацію за темою «Антинеопластична дія нових похідних тіазолу і тіазолідинону та їх водорозчинних форм» й отримала ступінь доктора філософії за спеціальністю 091-Біологія. Основні наукові дослідження пов'язані із вивченням антинеопластичного впливу нових сполук природного та синтетичного походження на пухлинні клітини ссавців, дослідження механізмів їх селективної дії; вивчення структурно-функціональних змін у організації нормальних та пухлинних клітин; взаємодія сполук із ДНК, їх вплив на систему репарації клітини та можливість застосування у концепції синтетичної летальності для підсилення ефекту вже існуючих ліків, або комбінації нових. Персональний IF становить 51,6 (Scopus), персональний Індекс Гірша (Scopus) = 8. Індекс Гірша (Google Scholar) = 10, індекс цитувань згідно бази даних Scopus – 170.

За результатами науково-дослідної роботи Ірини опубліковано 35 наукових праць з них у виданнях що входять до МНБД - 19, тому числі 5 у наукових фахових виданнях України, Q1 - 4, Q2 - 8, Q4 - 6.

Ірина є виконавцем відомчої тематики відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу ІБК НАН України: «Роль імунomodуляції у протипухлинній дії традиційних та експериментальних медикаментозних препаратів за їх доставки полімерними наноносіями до різних клітин-мішеней *in vitro* та *in vivo*». № державної реєстрації: 0122U002240 (Строки виконання: 2022-2026 р.р.) та нагороджена Премією видатних вчених і фахівців Львівщини від ЛЮДА у 2021 р., Стипендією Президента України для молодих учених у 2022 р., є Лауреатом конкурсу «Молодий вчений року 2021» у номінації «Аспірант року в галузі хімічних та біологічних наук». Проходила стажування

з 1.05.2024 по 31.05.2024 у Бялостоцькому медичному університеті (Польща) за темою «Моноклональні антитіла в поєднанні з аналогами тiazолідинону як сучасна протиракова стратегія» в рамках програми Національного агентства академічних обмінів Польщі «Стратегічне партнерство. Виконавець проекту «Протизапальний і ранозагоювальний засіб, що містить композицію каннабіміметика N-сторойлетаноламіну із хітозановим гідрогелем») 2022.01/0207 Грант НФД України (наука для відновлення України у воєнний та післявоєнний періоди)). У 2021 році її робота отримала 3 місце на X Konwersatorium Chemii Medycznej у Любліні (Польща), у 2024 році отримала 3 місце на 7 Всеукраїнському конгресі товариства клітинної біології у Львові (Україна).

Манько Назар Олегович завершив навчання на кафедрі генетики та біотехнології Львівського національного університету імені Івана Франка у 2017 році та отримав диплом магістра з відзнакою. Свою наукову роботу у відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України Назар розпочав у 2013 році, ще будучи студентом кафедри генетики університету. Він продовжив наукову діяльність у 2017 році, як аспірант відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу. У 2021 році Манько Н.О. достроково захистив дисертацію й отримав ступінь кандидата біологічних наук (за новими нормами PhD). З 2021 року працює на посаді молодшого наукового співробітника відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу. Манько Н.О. є виконавцем проекту Національного Фонду досліджень України (реєстраційний номер 2022.01/0105, 2023-2024 р.р.) на момент подачі заявки. Завершив виконання проекту Національного Фонду досліджень України реєстраційний номер 2020.01/0166).

Отримав такі нагороди як Премія Львівської обласної державної адміністрації та обласної ради для працівників наукових установ НАН України та вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації Львівської області, 2020 р, Стипендія Президента України (2022-2024), а також стипендію молодих вчених з 2024 по зараз. З 2023 є головою молодих вчених Інституту а також є організатором міжнародної конференції 7th Congress of the All-Ukrainian Public Organization «Ukrainian Society of Cell Biology» Манька Н.О. є співавтором 24 наукових статей, в т.ч. 16 статей у міжнародних журналах. Сумарний імпаکت фактор його публікацій становить 43,662 (Скопус). Його персональний Індекс Гірша становить 5 (Скопус). Автор 1 патенту. Проходив наукові стажування у Катарі, Польщі та Німеччині.

Автори запиту мають значний досвід у біотестуванні нових біологічно активних речовин та нанорозмірних систем доставки лікарських засобів і нуклеїнових кислот у клітини тварин і людини. Команда науковців компетентна у вивченні механізмів дії різноманітних біоактивних агентів, включно з протипухлинними препаратами, новими синтетичними сполуками та наноматеріалами, на клітини ссавців. Основна увага приділяється дослідженню запрограмованої загибелі клітин (апоптозу) як ключового процесу регулювання клітинного гомеостазу.

Команда володіє методиками роботи як з ізольованими клітинами в умовах *in vitro*, так і з клітинними культурами *ex vivo*. Досвід включає роботу з лабораторними тваринами, зокрема з моделями злоякісних пухлин, імунізованими тваринами, а також виконання хірургічних втручань для створення експериментальних моделей раку. Унікальний комплексний підхід до експериментальних досліджень дозволяє проводити глибокий і багатосторонній аналіз біологічної дії нових сполук на організм

Автори запиту мають співпрацю із вченими кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії (професор Р.Б.Лесик), кафедри біохімії (д.б.н. Кобилінська Л.І.) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри органічної хімії (д.х.н. Обушак М.Д., д.х.н. Походило Н.Т.), кафедри біофізики та біоінформатики (проф. Бабський А.М.) Львівського національного університету імені Івана Франка, кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська Політехніка» (д.х.н. Заїченко О.С.). Вона стосується створення і біо-випробування нових гетероциклічних похідних тiazолу, 4-тiazолідинону, тiazолу як протипухлинних чинників та полімерних носіїв ліків, потенційних протипухлинних речовин і носіїв нуклеїнових кислот до клітин-мішеней ссавців.

Статті:

1. Finiuk, N.*, Kozak, Y.* (**equally contribution**), Gornowicz, A., Czarnomysy, R., Tynecka, M., Holota, S., Moniuszko, M., Stoika, R., Lesyk, R., Bielawski, K., & Bielawska, A. (2024). The proapoptotic action of pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrids towards human breast carcinoma cells does not depend on their genotype. *Cancers*, 16(16), 2924. <https://doi.org/10.3390/cancers16162924>; **IF= 4,5, Q1 (Scopus, WoS).**

2. **Ivasechko**, I., Lozynskiy, A., Senkiv, J., Roszczenko, P., **Kozak**, Y., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., **Manko**, N., Maslyak, Z., Lesyk, D., Karkhut, A., Polovkovych, S., Czarnomysy, R., Szewczyk, O., Kozytskiy, A., Karpenko, O., Khylyuk, D., Gzella, A., Bielawski, K., ... & Lesyk, R. (2023). Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 252, 115304. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304>; **IF= 7,088, Q1**, (*Scopus, WoS*).
3. Konechnyi, Y., Lozynskiy, A., **Ivasechko**, I., Dumych, T., Paryzhak, S., Hrushka, O., Partyka, U., Pasichnyuk, I., Khylyuk, D., & Lesyk, R. (2023). 3-[5-(1H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-propionic acid as a potential polypharmacological agent. *Scientia Pharmaceutica*, 91, 13. <https://doi.org/10.3390/scipharm91010013>; **IF=4,944, Q2** (*Scopus, WoS*).
4. Paryzhak, S., Dumych, T., Zasońska, B., Svoboda, J., Klyuchivska, O., Skorokhyd, N., **Kozak**, Y., Horák, D., & Stoika, R. (2023). Improvement of hemocompatibility of γ -Fe₂O₃ nanoparticles via their covering with complex poly(N,N-dimethylacrylamide) and SiO₂ shell. *Applied Nanoscience*, 13(10), 7399–7412. <https://doi.org/10.1007/s13204-023-02905-3>; **IF=3,869, Q2** (*Scopus*).
5. Kropyvko, S., Hubiernatorova, A., Mankovska, O., Lavrynenko, K., Syvak, L., Verovkina, N., **Ivasechko**, I., Stoika, R., & Rynditch, A. (2023). Tristetraprolin expression levels and methylation status in breast cancer. *Gene Reports*, 30, Article 101718. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101718>; **IF=0,215, Q4** (*Scopus, WoS*).
6. Lozynskiy, A., Senkiv, J., **Ivasechko**, I., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., Lesyk, D., Karkhut, A., Polovkovych, S., Levytska, O., Karpenko, O., Boshkayeva, A., Sayakova, G., Gzella, A., Stoika, R., & Lesyk, R. (2022). 1,4-Naphthoquinone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles as potential biologically active compounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(21), 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules27217575>; **IF=4,927, Q1** (*Scopus, WoS*).
7. Finiuk, N., Zelisko, N., Klyuchivska, O., Yushyn, I., Lozynskiy, A., Chernienko, A., **Manko**, N., Senkiv, J., Stoika, R., & Lesyk, R. (2022). Thiopyrano[2,3-d]thiazole structures as promising scaffold with anticancer potential. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110246. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110246>; **IF= 5,192, Q1** (*Scopus, WoS*).
8. **Ivasechko**, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khylyuk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R., & Lesyk, R. (2022). Development of novel pyridine-thiazole hybrid molecules as potential anticancer agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6219. <https://doi.org/10.3390/molecules27196219>; **IF=4,927, Q1** (*Scopus, WoS*).
9. Finiuk, N., Kryshchychyn-Dylevych, A., Holota, S., Klyuchivska, O., Kozytskiy, A., Karpenko, O., **Manko**, N., **Ivasechko**, I., Stoika, R., & Lesyk, R. (2022). Novel hybrid pyrrolidinedione-thiazolidinones as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 238, 114422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114422>; **IF=6,82, Q1** (*Scopus, WoS*).
10. **Manko**, N., Strykovych, M., Mitina, N., Volianiuk, K., Wang, L., Jin, M., Liu, K., Panchuk, R., Klyuchivska, O., Zaichenko, A., Kit, Y., & Stoika, R. (2022). Covalent conjugate of Ser-Pro-Cys tripeptide with PEGylated comb-like polymer as novel killer of human tumor cells. *ACS Omega*, 7(46), 41956–41967. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03611>; **IF=4,1, Q1** (*Scopus, WoS*).
11. Ilkov, O., **Manko**, N., Bilous, S., Didikin, G., Klyuchivska, O., Dilay, N., & Stoika, R. (2021). Antibacterial and cytotoxic activity of metronidazole and levofloxacin composites with silver nanoparticles. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 224–228. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0040>; **IF=0.41, Q4** (*Scopus, WoS*).
12. Finiuk, N. S., Klyuchivska, O. Yu., **Ivasechko**, I. I., Mitina, N. E., Ostapiuk, Yu. V., Obushak, M. D., Zaichenko, O. S., Babsky, A. M., & Stoika, R. S. (2021). 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*, 93(2), 39-51. <https://doi.org/10.15407/ubj93.02.039>; **Q4** (*Scopus, WoS, Kamegoria A*).
13. Vasylechko, V.O., Klyuchivska, O.Y., **Manko**, N.O., Gryshchouk, G.V., Kalychak, Y.M., Zhmurko, I.I., & Stoika, R.S. (2020). Novel nanocomposite materials of silver-exchanged clinoptilolite with pre-concentration of Ag(NH₃)₂⁺ in water possess enhanced anticancer action.

- Applied Nanoscience*, 10, 4869-4878. <https://doi.org/10.1007/s13204-020-01353-7>; **IF=3,67, Q2** (Scopus).
14. Finiuk, N. S., **Ivasechko, I. I.**, Klyuchivska, O. Yu., Kuznietsova, H. M., Rybalchenko, V. K., & Stoika, R. S. (2020). 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. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 92(4), 55–62. <https://doi.org/10.15407/ubj92.04.055>; **Q4** (Scopus, WoS, Kamegoria A).
 15. Finiuk, N.S., **Ivasechko, I.I.**, Klyuchivska, O.Yu., Kuznietsova, H.M., Rybalchenko, V.K., & Stoika, R.S. (2020). 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. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 92(4), 55-62. <https://doi.org/10.15407/ubj92.04.055>; **Q4** (Scopus, WoS, Kamegoria A).
 16. Lozynskiy, A., Zimenkovskiy, B., Ivasechko, I., Senkiv, J., Gzella, A., Karpenko, O., ... & Lesyk, R. (2019). 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(12), 1149-1157. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633318>; **IF=1,046, Q4** (Scopus, WoS).
 17. Paiuk, O., Mitina, N., Slouf, M., Pavlova, E., Finiuk, N., Kinash, N., Karkhut, A., **Manko, N.**, Gromovoy, T., Hevus, O., Shermolovich, Y., Stoika, R., & Zaichenko, A. (2019). Fluorine-containing block/branched polyamphiphiles forming bioinspired complexes with biopolymers. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 174, 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.047>; **IF=4,4, Q1** (Scopus, WoS).
 18. Kobylinska, L., **Ivasechko, I.**, Skorokhyd, N., Panchuk, R., Riabtseva, A., Mitina, N., Zaichenko, A., Lesyk, R., Zimenkovsky, B., Stoika, R., & Vari, S. G. (2019). Enhanced proapoptotic effects of water dispersed complexes of 4-thiazolidinone-based chemotherapeutics with a PEG-containing polymeric nanocarrier. *Nanoscale Research Letters*, 14(1):140. <https://doi.org/10.1186/s11671-019-2945-7>; **IF=3,581, Q2** (Scopus, WoS).
 19. Finiuk, N. S., **Ivasechko, I. I.**, Klyuchivska, O. Yu., & Ostapiuk, Yu. V. (2019). Apoptosis induction in human leukemia cells by novel 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 91(2), 29-39. <https://doi.org/10.15407/ubj91.02.029>; **Q4** (Scopus, WoS, Kamegoria A).
 20. Finiuk, N., Klyuchivska, O., **Ivasechko, I.**, Hreniukh, V., Ostapiuk, Y., Shalai, Ya., Panchuk, R., Matyichuk, V., Obushak, M., Stoika, R., & Babsky, A. (2019). Proapoptotic effects of novel thiazole derivative on human glioma cells. *Anti-Cancer Drugs*. 30(1). 27-37. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000686>; **IF= 2,393, Q2** (Scopus, WoS).
 21. **Manko, N.**, Starykovich, M., Bobak, Y., Stoika, R., Richter, V., Koval, O., Lavrik, I., Horák, D., Souchelnytskyi, S., & Kit, Y. (2019). The purification and identification of human blood serum proteins with affinity to the antitumor active RL2 lactaptin using magnetic microparticles. *Biomedical Chromatography: BMC*, 33(11), e4647. <https://doi.org/10.1002/bmc.4647>; **IF=1,7, Q2** (Scopus, WoS).
 22. **Kozak, Y. S.**, Panchuk, R. R., Skorokhyd, N. R., Lehka, L. V., & Stoika, R. S. (2018). Impact of N-acetylcysteine on antitumor activity of doxorubicin and landomycin A in NK/Ly lymphoma-bearing mice. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 90(2), 46–54. <https://doi.org/10.15407/ubj90.02.046>; **Q4** (Scopus, WoS, Kamegoria A).
 23. Plichta, Z., **Kozak, Y.**, Panchuk, R., Sokolova, V., Epple, M., Kobylinska, L., Jendelová, P., & Horák, D. (2018). Cytotoxicity of doxorubicin-conjugated poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide]-modified γ -Fe₂O₃ nanoparticles towards human tumor cells. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9, 2533–2545. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.236>; **IF=3,17, Q2** (Scopus, WoS).
 24. **Kozak, Y. S.**, Panchuk, R. R., Skorokhyd, N. R., Semenovich, D. S., Moiseenok, A. G., & Stoika, R. S. (2018). Antioxidants selenomethionine and D-pantethine differentially affect doxorubicin's action on glutathione system in human leukemia cells varying in their resistance to chemotherapy in vitro. *Studia Biologica*, 12(2), 13–24. <https://doi.org/dx.doi.org/10.30970/sbi.1202.569> (Kamegoria B).

15.4. Структура досліджень.

Даний проєкт спрямований на поглиблене дослідження впливу похідних триазолу, тіазолу і 4-тіазолідинону на клітини різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози (потрійно

негативного / гормон-рецептор і/або HER2 позитивного).

Даний проект складатиметься з **2-х основних етапів:**

1. Оцінка впливу гетероциклічних похідних на метаболічну активність і проліферативний потенціал клітин раку молочної залози різних імуногістохімічних підтипів.
2. Дослідження протипухлинної активності та оцінка токсичності перспективних похідних *in vivo*.

У ході *першого етапу* (2025 р.) буде встановлено структурно-функціональні закономірності, які визначають цитотоксичну активність нових похідних триазолу, тіазолу та 4-тіазолідинону. Для цього буде проведено тестування впливу гетероциклічних похідних тіазолу, 4-тіазолідинону, триазолу на 2D/3D клітинних культурах тричі негативного, гормон-рецептор позитивного і HER2 позитивного раку молочної залози. Будуть оцінені метаболічна активність, проліферативний потенціал, здатність клітин раку молочної залози до формування колоній, міграції та інвазії, а також здатність ендотеліальних клітин до ангиогенезу за дії досліджуваних новосинтезованих сполук. Буде визначено цитотоксичну дію досліджуваних сполук щодо псевдонормальних клітин молочної залози людини (лінії MCF-10A) та кератиноцитів людини (лінії HaCaT), а також ізольованих лімфоцитів і/або нейтрофілів з периферичної крові клінічно-здорових донорів. Планується визначити клітинні/молекулярні аспекти дії нових гетероциклічних сполук на імуногістохімічно різні клітин раку молочної залози (тричі негативні, PR+ ER+ і/або HER2+) та псевдонормальні епідермальні клітини людини.

На *другому етапі* (2026 р.) роботи протипухлинна активність найбільш активних сполук буде досліджена на ортотопічній експериментальній моделі раку молочної залози 4T1 *in vivo*. Буде проведено оцінку клінічно значущих показників, таких як зменшення обсягу пухлини, вплив на тривалість життя мишей та зміни в масі тіла, біохімічні та гематологічні показники, надасть важливу інформацію про потенційні можливості використання цих сполук у лікуванні раку молочної залози. Також буде вивчено токсичність цих сполук щодо інтактних мишей з метою визначення потенційних побічних ефектів та загальної безпеки їх використання в хіміотерапії.

15.5. Наявність матеріально-технічної бази для виконання роботи.

Керівник проєкту, к.б.н. Козак Ю.С., а також виконавці проєкту, доктор філософії Івасечко І.І., доктор філософії Манько Н.О., які працюють у відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України, мають значний досвід, науковий потенціал та розвинену методичну і технічну базу, що забезпечить успішне виконання проєкту. Протягом тривалого часу виконавці проводять дослідження у сфері клітинної та молекулярної біології, спрямовані на вивчення механізмів дії новосинтезованих сполук щодо злоякісних клітин, які демонструють різні механізми стійкості до лікарських засобів, а також нормальних та імунокомпетентних клітин. Додатково, автори проєкту мають досвід у вивченні терапевтичної ефективності протипухлинних агентів на моделях мишей з інокульованою лімфомою NK/Ly, лейкозом L1210, меланомою B16 та раком молочної залози 4T1.

Відділ регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології НАН України має в своєму розпорядженні колекцію клітинних ліній та клітини лімфоми NK/Ly, лейкозу L1210, меланоми B16 та раку молочної залози 4T1 для досліджень *in vivo*. Крім того, у відділі підтримують лабораторні лінії мишей.

У відділі є необхідне обладнання для реалізації даного проєкту, а саме: CO₂-інкубатор (Binder) для культивування клітин; термостати (Jouan, Електроніка), ламінарні бокси для роботи з клітинними лініями, апаратура для електрофоретичного аналізу білків та ДНК, та імуноблотингу (BioRad), флуоресцентний мікроскоп (Carl Zeiss) із камерою AxioImager A1, інвертований мікроскоп (BioLam, Delta Optical), цитофлуориметр (Becton Dickinson), мікропланшетний зчитувач (BioTek ELx800 і TECAN), спектрофотометр (ULAB 102UV), мікроспектрофотометр (NanoDrop NP-1000), прилад для вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC, BioRad), центрифуги з охолодженням для різного типу пробірок (Jouan, MRP), апаратура для перемішування (вортекс-мішалка струшувач, магнітні мішалки Biosan), соніфікатор (Sonicatoris Misonix Qsonica, LCC), водяна баня із соніфікатором та інше.

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

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> немає аналогів у світі або краща за існуючі у світі аналоги |
| <input checked="" type="checkbox"/> немає аналогів в Україні |
| <input type="checkbox"/> краща за існуючі в Україні аналоги за всіма основними показниками |
| <input type="checkbox"/> 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
Нові гетероциклічні похідні тριαзолу, тіазолу і 4-тіазолідинону, що володіють селективною протипухлинною дією на клітини раку молочної залози	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, кафедра біохімії); Національний університет «Львівська Політехніка» (кафедра органічної хімії, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології); Львівський національний університет імені Івана Франка (кафедра біофізики та біоінформатики, кафедра органічної хімії); Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного наукового проекту, публікації
Клітинні та молекулярні мішені дії похідних тіазолу, 4 -тіазолідинону, тριαзолу у пухлинних клітинах	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (кафедра фармацевтичної; органічної і біоорганічної хімії, кафедра біохімії); Національний університет «Львівська Політехніка» (кафедра органічної хімії; кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології); Львівський національний університет імені Івана Франка (кафедра біофізики та біоінформатики; кафедра органічної хімії); Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту
Наукові публікації	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (кафедра фармацевтичної; органічної і біоорганічної хімії, кафедра біохімії); Національний університет «Львівська Політехніка» (кафедра органічної хімії; кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології); Львівський національний університет імені Івана Франка (кафедра біофізики та біоінформатики; кафедра органічної хімії); Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту
Адапована методика отримання і ведення 3D культури карциноми молочної залози людини	Львівський національний медичний університет імені	Проведення спільних наукових досліджень,

	Данила Галицького (кафедра біохімії; кафедра гістології); Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	написання спільного науково-дослідного проєкту
Звіти (проміжний, заключний)	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії; кафедра біохімії); Національний університет «Львівська Політехніка» (кафедра органічної хімії; кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології); Львівський національний університет імені Івана Франка (кафедра біофізики та біоінформатики" кафедра органічної хімії); Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проєкту

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

Війна, стресові ситуації та інші фактори, які зараз суттєво впливають на життєвий рівень українців, сприяють значному погіршенню статистики щодо онкологічних захворювань і смертності від них. Війна також викликає затримки в діагностиці та лікуванні через руйнування медичних установ і недостатнє фінансування вітчизняної медичної сфери.

Особливої актуальності набуває проблема дефіциту вітчизняних розробок у сфері онкології, оскільки більшість протипухлинних препаратів, що використовуються в Україні, імпортуються. Це пов'язано з високими витратами на розробку нових препаратів та малим ринком для таких лікарських засобів на вітчизняному ринку. Вітчизняні фармацевтичні компанії не мають достатніх фінансових ресурсів для розробки конкурентоспроможних препаратів. У цьому контексті результати нашого доклінічного дослідження можуть зацікавити вітчизняних виробників фармацевтичної продукції, оскільки вони відкривають нові можливості для розробки ефективних лікувальних засобів проти раку.

Виконання цього проєкту дозволить також краще зрозуміти, яким чином наявність різнотипних фрагментів у структурі досліджуваних гетероциклічних молекул впливає на їх протипухлинний потенціал. Це в подальшому дозволить розробляти більш цілеспрямовані стратегії для створення нових протипухлинних препаратів, що матимуть високу селективність і ефективність у боротьбі з різними типами раку.

Крім того, виконання проєкту дозволить встановити залежність протипухлинної активності досліджуваних похідних від клітинного мікрооточення та молекулярно-генетичних характеристик злякано трансформованих клітин. Ці дані сприятимуть розробці відповідних протоколів для подальших доклінічних досліджень і допоможуть у пошуку потенційних інвесторів для більш цілеспрямованого тестування нових сполук на пізніших етапах розвитку.

Очікувані результати також мають значну практичну цінність у галузі синтезу органічних сполук з протипухлинною активністю, оскільки запропоновані нові структурні ансамблі молекул можуть стати основою для створення інноваційних ліків, що можуть бути використані як хіміопрепарати

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 (кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії)	1. Нові гетероциклічні похідні триазолу, тiazолу і 4-тіазолідинону, що володіють селективною протипухлинною дією на клітини раку молочної залози; 2. Клітинні та молекулярні мішені дії похідних тiazолу, 4 -тіазолідинону, триазолу у пухлинних клітинах; 3. Наукові публікації; 4. Звіти (проміжний, заключний).	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту
Україна	Інститут молекулярної біології та генетики НАН України	1. Нові гетероциклічні похідні триазолу, тiazолу і 4-тіазолідинону, що володіють селективною протипухлинною дією на клітини раку молочної залози; 2. Клітинні та молекулярні мішені дії похідних тiazолу, 4 -тіазолідинону, триазолу у пухлинних клітинах; 3. Наукові публікації; 4. Адаптована методика отримання і ведення 3D культури карциноми молочної залози людини; 5. Звіти (проміжний, заключний).	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту
Україна	Львівський національний університет імені Івана Франка (кафедра органічної хімії)	1. Нові гетероциклічні похідні триазолу, тiazолу і 4-тіазолідинону, що володіють селективною протипухлинною дією на клітини раку молочної залози; 2. Клітинні та молекулярні мішені дії похідних тiazолу, 4 -тіазолідинону, триазолу у пухлинних клітинах; 3. Наукові публікації; 4. Звіти (проміжний, заключний).	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту
Україна	Національний університет «Львівська Політехніка» (кафедра органічної хімії)	1. Нові гетероциклічні похідні триазолу, тiazолу і 4-тіазолідинону, що володіють селективною протипухлинною дією на клітини раку молочної залози; 2. Клітинні та молекулярні мішені дії похідних тiazолу, 4 -тіазолідинону, триазолу у пухлинних клітинах; 3. Наукові публікації; 4. Звіти (проміжний, заключний).	Проведення спільних наукових досліджень, написання спільного науково-дослідного проекту

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 1400,000 тис. грн.

словами: один мільйон чотириста тисяч грн.

20.2. Вартість роботи:

Роки виконання роботи	2025 р.	2026 р.
Вартість виконання робіт (тис. грн.)	700,000	700,000

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
Белінська Ірина Василівна	д.б.н., с.н.с., доцент	НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ"

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

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

13.11.2024

дата

Директор
Інституту біології клітини НАН України
академік НАН України



Андрій СИБІРНИЙ

М.П.

Науковий керівник роботи

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

Юлія Козак
(підпис)

Юлія КОЗАК

ПОГОДЖЕНО

Директор
Інституту біології клітини НАН України
академік НАН України



Андрій СИБІРНИЙ

«13» листопада 2024 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

«Вивчення потенціалу нових похідних тіазолу, 4-тіазолідинону та триазолу у боротьбі із раком молочної залози»

Гранти НАН України дослідницьким лабораторіям/групам молодих вчених НАН України для проведення досліджень за пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки 2025-2026 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

Розвиток фундаментальних основ молекулярно-генетичних, біофізичних і біохімічних механізмів регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів

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)

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

2.2.2.5. Пошук шляхів і засобів подолання резистентності патогенів і злоякісних клітин до ліків

2.2.3.2. Вивчення генів, продукти яких регулюють чутливість до ліків

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

2.2.4.3. Вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболічних процесів за пухлинної хвороби та розробка метаболічних протипухлинних терапій

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

Вивчити механізми дії нових похідних тіазолу/4-тіазолідинону і триазолу щодо різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози, а саме: тричі негативних, гормон-рецептор і HER2 позитивних клітинних ліній. А також оцінити терапевтичну ефективність найбільш активних сполук щодо раку молочної залози на ортотопічній моделі 4T1 у мишей.

Дослідження буде проведено з використанням 2D/3D клітинних моделей тричі негативного раку молочної залози, які характеризуються відсутністю рецепторів естрогену (ER), рецепторів прогестерону (PR) і рецепторів людського епідермального фактору росту 2 (HER2) (клітинні лінії MDA-MB-231 та 4T1), клітин з експресією ER і PR, але не HER2 (лінії MCF-7 та T47D), а також клітин з експресією HER2, але не ER і PR (лінія HCC1954). Дослідження також включатиме псевдонормальні клітини молочної залози людини (лінія MCF-10A) та епідермальні кератиноцити людини (лінія HaCaT). Додатково буде проведено аналіз токсичності досліджуваних сполук щодо лімфоцитів/нейтрофілів, ізольованих з крові клінічно здорових донорів.

Будуть досліджені клітинні та молекулярні механізми впливу нових гетероциклічних сполук на різні типи клітин раку молочної залози. З цією метою буде оцінено кількість про- і антиапоптичних білків, білків-регуляторів клітинного циклу, вміст активних форм кисню і нативність ДНК. Будуть з'ясовані морфологічні (зміни в цитоскелеті та поява на зовнішньо-клітинній мембрані специфічних маркерів, морфо-структурні зміни цитоплазми та ядра) і

функціональні (статус мітохондрій і лізосом) зміни в клітинах-мішенях за дії досліджуваних сполук з використанням специфічних флуоресцентних барвників.

Здатність клітин раку молочної залози до міграції та інвазії під впливом новосинтезованих сполук будуть оцінені за допомогою методів “шкребка” та “transwell”. У свою чергу, “Tube formation assay” буде використано для виявлення антиагіогенезної активності досліджуваних сполук. Вплив досліджуваних похідних на проліферативну активність різних підтипів раку молочної залози буде досліджено використовуючи метод напіврідкого агару (Semi-Solid Agar Test) або клоногенний тест (Clonogenic assay).

Протипухлинна активність найбільш перспективних похідних буде оцінена на ортотопічній експериментальній моделі пухлин раку молочної залози 4T1 *in vivo*. Після прищеплення пухлини щоденно проводитимуться спостереження за піддослідними тваринами, включаючи перевірку їх фізіологічного стану, виживаності та маси тіла. Також буде проаналізовано та порівняно гематологічні показники нелікованих мишей з пухлиною 4T1 та тварин, які отримували досліджувані сполуки. Додатково буде вивчено токсичність нових похідних тiazолу, 4-тіазолідинону та триазолу щодо інтактних мишей *in vivo*, щоб упевнитися, що ці сполуки не індукують розвиток важких побічних ефектів у піддослідних тварин.

7. Термін проведення роботи:

початок — 01 січня 2025 р. ; закінчення — 31 грудня 2026 р.

Орієнтовний обсяг коштів на виконання роботи в цілому **1400,000** тис. грн.

та по роках

2025 р. — 700,000 тис. грн.

2026 р. — 700,000 тис. грн.

8. Календарний план роботи

№ з/п	Найменування основного етапу роботи	Термін виконання	Відповідальний виконавець
1	Оцінка впливу гетероциклічних похідних на метаболічну активність і проліферативний потенціал клітин раку молочної залози різних імуногістохімічних підтипів	01 січня 2025 р. - 31 грудня 2025 р.	к.б.н., Ю.С. Козак; д.філос., І.І. Івасечко; д.філос., Н.О. Манько.
2	Дослідження протипухлинної активності та оцінка токсичності перспективних похідних <i>in vivo</i>	01 січня 2026 р. - 31 грудня 2026 р.	к.б.н., Ю.С. Козак; д.філос., І.І. Івасечко; д.філос., Н.О. Манько.

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

Гетероциклічні фрагменти та фармакофорні групи часто інтегрують в одній молекулі для створення нових високоефективних та селективних лікарських засобів. Зокрема, похідні тіазолу, піразолу, триазолу, пірану, піримідину та інші подібні структури демонструють широкий спектр біологічної активності, що робить їх перспективними для розробки та синтезу нових протипухлинних агентів. Наприклад, такі селективні протипухлинні препарати, як дабрафеніб та дазатеніб, схвалені FDA, містять у своїй структурі тіазольний, піримідиновий та амідний (сульфамідний) фрагменти.

Основна ідея проекту полягає у виявленні та вивченні ефективних похідних триазолу, тіазолу та 4-тіазолідинону, які характеризуватимуться високою цитотоксичною активністю щодо клітин раку молочної залози різного імуногістохімічного профілю та, водночас, низькою токсичністю для нормальних та імунокомпетентних клітин. Окрім цього, очікується, що такі сполуки не спричинять значних побічних ефектів в організмі лабораторних тварин та матимуть виражену терапевтичну дію щодо мишей з ортотопічною моделлю раку молочної залози 4T1 в умовах *in vivo*.

Дане ґрунтовне доклінічне вивчення новосинтезованих гетероциклічних сполук, що буде основою для подальших доклінічних випробувань, наприклад, фармакокінетики та фармакодинаміки речовин і може стати першим кроком до можливого введення нових ефективних сполук у клінічну практику.

Для реалізації зазначеної ідеї передбачається поділ роботи на два основні етапи, завдання до яких описані у розділах «Цілі, завдання, актуальність, соціальна та економічна значимість» і «Структура досліджень». Для досягнення поставленої мети плануємо:

1. використовувати міждисциплінарний підхід;
2. застосувати різноманітні експериментальні техніки та методи;
3. проводити аналіз та інтерпретацію отриманих результатів із застосуванням спеціалізованих програмних засобів та статистичних методів, що забезпечують точність і надійність результатів.
4. підготувати матеріали для публікацій у рецензованих наукових журналах та презентації результатів на наукових конференціях, що сприятиме поширенню досягнень проекту в науковій спільноті.

Виконавці погодили календарний план, завдання проекту та етапи дослідження, провели первинну оцінку ризиків. Виконавцями проекту будуть проведені щомісячні збори для аналізу отриманих результатів, моніторингу закупівель, планування подальших досліджень та наукових співпраць.

У процесі виконання запланованої науково-дослідної роботи дослідники зобов'язуються дотримуватись вимог техніки безпеки під час роботи в лабораторії та віварії. Вивчення впливу розроблених матеріалів на організм експериментальних тварин здійснюватиметься з дотриманням стандартів біоетики відповідно до етичних та правових норм, що регулюють роботу з лабораторними тваринами.

Зразки крові від клінічно здорових донорів для подальших досліджень будуть отримані лише після надання письмової згоди донорів, з дотриманням положень національних та міжнародних біоетичних стандартів, зокрема «Конвенції про права людини та біомедицину» та «Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини». Забезпечуватиметься повага до прав донорів, добровільність та обізнаність про деталі дослідження.

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

Первинний скринінг цитотоксичної активності досліджуваних сполук щодо імуногістохімічно різних клітин раку молочної залози та нормальних клітин людини дасть можливість виявити найбільш ефективні гетероциклічні похідні, що володіють селективною протипухлинною дією (широке диференційне вікно між злякисними та нормальними клітинами на рівні IC100). Подальші дослідження відібраних на основі скринінгу тiazолів, 4-тіазолідинонів та триазолів дозволять встановити молекулярні механізми їх дії, а також оцінити їх вплив на основні ознаки злякисності пухлинних клітин, а саме міграцію, інвазію та ангиогенез. Терапевтичну активність та потенційні побічні ефекти новосинтезованих сполук, які виявилися найактивнішими *in vitro*, буде також вивчено на ортотопічній моделі раку молочної залози 4T1 у лабораторних мишей.

Такий комплексний доклінічний аналіз нових похідних тiazолу та триазолу дасть змогу виділити перспективні кандидати для подальших досліджень, які можуть включати аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки цих сполук.

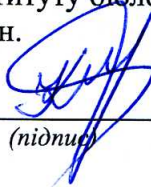
За результатами роботи будуть опубліковані наукові статті у провідних фахових вітчизняних журналах і міжнародних журналах.

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

Документи, які надаються по завершенню проєкту: науковий звіт про виконану роботу; кошторис фактичних витрат із розрахунками за статтями; акт виконаних робіт. Основні наукові результати будуть опубліковані у статтях у журналах, що індексуються в наукометричних базах Scopus та/або WoS, або у фахових виданнях України. Отримані результати будуть представлені та обговорені на міжнародних та національних наукових конференціях, конгресах і воркшопах.

Науковий керівник роботи

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



Юлія КОЗАК

(підпис)

Планова калькуляція кошторисної вартості наукової (науково-технічної) роботи


**«Вивчення потенціалу нових похідних тіазолу, 4-тіазолідинону та триазолу у
боротьбі із раком молочної залози»
на 2025 рік**

Термін виконання роботи: початок — 01.01.2025 р., закінчення — 31.12.2026 р.

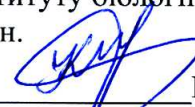
№ з/п	Найменування статей витрат	КЕКВ	Сума, тис. грн.
1	Заробітна плата	2111	416,000
2	Нарахування на оплату праці	2120	91,520
3	Предмети, матеріали, обладнання та інвентар	2210	112,000
4	Видатки на відрядження	2250	60,000
5	Оплата електроенергії	2273	20,480
Разом:			700,000
в т.ч. накладні витрати			40,000
% 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 КОЗАК
(підпис)

Головний бухгалтер


Оксана КОТИК
(підпис)