

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0225U004278

Державний реєстраційний номер: 0124U003835

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 27-11-2025

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 2

Назва етапу: Дослідження механізмів впливу вибраних селективних гетероциклічних сполук на клітинно-моделі мієлопроліферативних новоутворень із мутаціями в генах JAK2, CALR, MPL, вивчення токсичності похідних in vivo

Початок етапу: 03.2025

Закінчення етапу: 12.2025

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біології клітини Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження: вул. Драгоманова, буд. 14/16, м. Львів, Львівська обл., 79005, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380322612108, 380322728508, 380322740363

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національний фонд досліджень України

Код за ЄДРПОУ: 42734019

Місцезнаходження: вул. Бориса Грінченка, 1, м. Київ, 01001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442981622, 380442981622

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2201300

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 3992.176

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Молекулярний дизайн, синтез і доклінічні випробування нових похідних тiazолу і тiazолідину із селективною дією на клітини мієлопроліферативних новоутворень

Назва роботи англійською:

Molecular design, synthesis and preclinical testing of new thiazole and thiazolidine derivatives with selective action on cells of myeloproliferative neoplasms

Реферат українською:

Синтезувано серії нових гетероциклічних малих молекул на основі неконденсованих і конденсованих похідних тiazолу, ряд нових неконденсованих/конденсованих біоізостеричних гібридних молекул на основі тiazоло-піразолів, структури яких були підтверджені за допомогою спектрів ^1H , ^{13}C , 2D ЯМР, LC-MS та рентгенівського аналізу. Вперше проведено оцінку спорідненості сполуки Les-6650 до N-домену CALR дикого типу (wt) у порівнянні з раніше охарактеризованим лігандом – тетрасахаридом GlcMan3. Середні значення скорингової функції Vina для GlcMan3 становили -7.117 ± 0.013 ккал/моль, тоді як для Les-6650 – -6.254 ± 0.234 ккал/моль; для найбільш сприятливих конформацій Les-6650 значення складали -6.841 та -6.737 ккал/моль. Прогнозована енергія взаємодії CALR wt з GlcMan3 становила -463.50 ± 18.69 кДж/моль, а для Les-6650 -241.06 ± 19.07 кДж/моль. Встановлено, що похідна МК-1118 проявляє селективну активність щодо модельних клітин МПН із мутаціями CALR ins5 та CALR del52. Виявлено також похідні Les-6788, Les-5549 і Les-6666, які знижували життєздатність клітин UT-7/GM Jak2 V617F (GFP). Сполуки Les-6788 і Les-6776 демонстрували більш виражену токсичність щодо клітин UT-7/TPO MPL W515K, ніж щодо клітин без мутації MPL W515K. Водночас Les-6788, Les-5549, Les-6776 і Les-6666 не спричиняли значної токсичності щодо лімфоцитів і гранулоцитів здорових донорів ($\text{IC}_{50} > 50$ мкМ). Сполуки МК-1118 і Les-6650 підвищували рівень білка CALR дикого типу в клітинах Ba/F3 MPL CALR ins5 та Ba/F3 MPL CALR del52, що може свідчити про часткове відновлення його фізіологічної функції. При цьому не спостерігалось збільшення рівнів PI3K, фосфорильованих Jak2, STAT5 чи Akt. Les-6650 і МК-1118 індукували апоптоз у клітинах Ba/F3 CALR del52 та Ba/F3 MPL CALR ins5. У дослідженні in vivo токсичності, Les-6650 у дозах 30, 60 і 120 мг/кг продемонструвала сприятливий профіль безпеки, що проявлявся мінімальними змінами маси тіла ($\leq 6\%$), стабільними показниками лейко- та еритропоезу, нормальними коефіцієнтами маси органів.

Реферат англійською:

A series of novel heterocyclic small molecules based on non-condensed and condensed thiazole derivatives, as well as a set of new non-condensed/condensed bioisosteric hybrid thiazole-pyrazole molecules, were synthesized. Their structures were confirmed using ^1H , ^{13}C , and 2D NMR spectroscopy, LC-MS, and X-ray crystallography. The affinity of compound Les-6650 for the N-domain of wild-type CALR (wt) was evaluated in comparison with a previously characterized ligand, the tetrasaccharide GlcMan3. The mean Vina scoring function values for GlcMan3 were -7.117 ± 0.013 kcal/mol, whereas for Les-6650 they were -6.254 ± 0.234 kcal/mol; the most favorable conformations of Les-6650 yielded scores of -6.841 and -6.737 kcal/mol. The predicted interaction energy of CALR wt with GlcMan3 was -463.50 ± 18.69 kJ/mol, and -241.06 ± 19.07 kJ/mol for Les-6650. Derivative MK-1118 exhibits selective activity toward MPN model cells harboring CALR ins5 and CALR del52 mutations. Derivatives Les-6788, Les-5549, and Les-6666 were found to reduce the viability of UT-7/GM Jak2 V617F (GFP) cells. Les-6788 and Les-6776 demonstrated stronger toxicity toward UT-7/TPO MPL W515K cells than toward cells lacking the MPL W515K mutation. At the same time, Les-6788, Les-5549, Les-6776, and Les-6666 did not exhibit significant toxicity toward lymphocytes and granulocytes from healthy donors ($\text{IC}_{50} > 50$ μM). Compounds MK-1118 and Les-6650 increased the level of wild-type CALR protein in Ba/F3 MPL CALR ins5 and Ba/F3 MPL CALR del52 cells, which may indicate partial restoration of its physiological function. No increase in PI3K, phosphorylated Jak2, STAT5, or Akt levels was

observed. Les-6650 and MK-1118 induced apoptosis in Ba/F3 CALR del52 and Ba/F3 MPL CALR ins5 cells. Les-6650 (30, 60, and 120 mg/kg) demonstrated a favorable safety profile, characterized by minimal changes in body weight ($\leq 6\%$), stable leukopoiesis and erythropoiesis, and normal organ-to-body weight ratios.

Індекс УДК: 577.2:616-006, 576.535, 615, 576.3/.7.086.83:612.014; 576.3/.7.086.83:591.04, 616-006, 577.1:615; 577.1:615.28

Коди тематичних рубрик: 34.15.51, 34.19.21, 34.45, 62.33.31, 76.29.49, 31.27.51

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Фінюк Наталія Степанівна

Науковий ступінь: к. б. н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Біологічно активні речовини

Назва НТП англійською: Biologically active substances

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Інше (Біологічно активні речовини)

Галузь застосування: Природничі, технічні науки, фармація, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Нові синтезовані гібридні молекули на основі тіазолу і тіазолідину

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

Назва НТП українською: Проміжний звіт за 2 етапом проекту

Назва НТП англійською: Interim report on the 2nd stage of the project

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії, гіпотези

Галузь застосування: Природничі, технічні науки, фармація, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Дані про цитотоксичність, селективність та тканинну специфічність дії синтезованих сполук

(одержані молекули охарактеризовані як такі, що мають селективність щодо клітин з мутаціями в генах JAK2, CALR, MPL у порівнянні з клітинними лініями без цих мутацій).

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1. Kozak Y., Finiuk N., Czarnomysy R., Gornowicz A., Pinyazhko R., Lozynskyi A., Holota S., Klyuchivska O., Karkhut A., Polovkovych S., Klishch M., Stoika R., Lesyk R., Bielawski K., Bielawska A. Juglone-Bearing Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Induce Apoptosis in Colorectal Adenocarcinoma Cells. *Cells*. 2025. Vol. 14, No 6, Art. No 465. <https://doi.org/10.3390/cells14060465>. <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/6/465>. (Q1, Sopus, WoS)
2. Yushyn I., Holota S., Finiuk N., Senkiv J., Karpenko O., Vovchuk O., Kozak Y., Ivasechko I., Pinyazhko R., Gzella A., Świątek P., Stoika R., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of new linked/fused bioisosteric pyrazole-thiazole-bearing hybrid molecules. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2025. Vol. 128. Art. No 118291. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2025.118291>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089625002329?via%3Dihub>. (Q2, Sopus, WoS)
3. Podolak M., Horishny V., Dudchak R., Gornowicz A., Czarnomysy R., Mural D., Bielawska A. Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of New 5-((5-Nitrofuranyl)allylidene)-2-thioxo-4-thiazolidinones. *Pharmaceuticals*. 2025. Vol. 18, No 11. Art. No 1598. <https://doi.org/10.3390/ph18111598>. <https://www.mdpi.com/1424-8247/18/11/1598> (Q1, Scopus, WoS)
4. Havryshchuk L., Horishny V., Ivasechko I., Kozak Y., Melnyk D., Khylyuk D., Kusiya M., Serhiyenko V., Finiuk N., Stoika R., Holota S., Lesyk, R. Synthesis, anticancer properties evaluation and in silico studies of 2-chloro- and 2,2-dichloroacetamides bearing thiazole scaffolds. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. Vol. 1, No 53. P. 71–82. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323594>. https://journals.urau.ua/sr_pharm/article/view/323594/314157. (Q3, Sopus)

5. Fomenko I., Denysenko N., Lozynska I., Kuryk M., Yushyn I., Myhal O., Lesyk R. Efficacy of thiazole derivatives against colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in male Wistar rats. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2025. Vol. 750. P. 151424. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151424>.
<http://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X2500138X>. (Q3, Scopus)

1. Finiuk N. S., Ivasechko I. I., Kozak Yu. S., Kit O. Y., Yushyn I. M., Holota S. M., Lesyk R. B., Stoika R. S. Search for Inhibitors of Mutant Jak2 Kinase for Treatment of Myeloproliferative Neoplasms. 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference: Abstract Book, Prague, Czech Republic, April 2 – 3, 2025. Prague, 2025. P. 66.

2. Ivasechko I. I., Yushyn I.M., Kozak Yu. S., Finiuk N. S., Klyuchivska O. Yu., Manko N. O., Lesyk R. B., Stoika R. S. Preclinical investigation of Les-6485's antineoplastic activity via PARP1 inhibition. International Scientific Conference "Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology": Abstract Book, Lviv, Ukraine, 12–13 June. 2025 Lviv, P. 56. <http://DOI:10.5281/zenodo.15624723>

3. Finiuk N., Ivasechko I., Kozak Y., Manko N., Klyuchivska O., Yushyn I., Lesyk R., Stoika R. Suppression of NK/Ly lymphoma by novel pyrrolidinedionethiazolidinone hybrids via DNA damage, PARP1 inhibition, and cell cycle arrest in G1. International Scientific Conference "Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology": Abstract Book, Lviv, Ukraine, 12–13 June. 2025 Lviv, P. 45. <http://DOI:10.5281/zenodo.15624723>

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Сибірний Андрій Андрійович
д.б.н., 03.00.15

Перелік осіб-виконавців

Івасечко Ірина Ігорівна
(д.філософ, 091)

Голота Сергій Миколайович
(к. фармац. н., доц.)

Козак Юлія Сергіївна
(к. б. н., 03.00.04)

Конечний Юліан Тарасович
(д.філософ, доцент, 222)

Фінюк Наталія Степанівна
(к. б. н., 03.00.02)

Юшин Ігор Михайлович
(д.філософ, доц.)

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Панчук Ростислав Русланович

Телефон

+38032 261 2287

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна