



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Директор з наукової роботи  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

О.І. Жилінська

(підпис)

М.П.

## АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проекту

із виконання наукових досліджень і розробок

«Молекулярний дизайн, створення, *in vitro* та *in vivo* скринінги наноконкомплексів природних алкалоїдів із C<sub>60</sub> фулереном для підвищення ефективності терапії метастатичного раку»

(назва Проекту)

Назва конкурсу: «Підтримка досліджень провідних та молодих учених»

Реєстраційний номер Проекту: 2020.02/0060

Підстава для реалізації Проекту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проекту) 2020.02/0060; «Молекулярний дизайн, створення, *in vitro* та *in vivo* скринінги наноконкомплексів природних алкалоїдів із C<sub>60</sub> фулереном для підвищення ефективності терапії метастатичного раку»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Підтримка досліджень провідних та молодих учених»

(назва конкурсу)

протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

### 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проекту

Початок – дата укладання Договору про виконання наукових досліджень і розробок;

Закінчення: 31.12.2021 рік

Загальна вартість Проекту: **4 211 485** грн.

Вартість Проекту по роках, грн.:

1-й рік - 1 748 635

2-й рік - 2 462 850

### 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

До виконання Проекту було залучено 8 виконавців, з них:

доктори наук 2;

кандидати наук 4;

інші працівники 2.

Виконавці проекту (Київський національний університет імені Тараса Шевченка, грантоотримувач)

1. Прилуцький Юрій Іванович, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», професор кафедри біофізики та медичної інформатики, д.ф.-м.н., проф., заслужений діяч науки і техніки України, керівник проекту

2. Франкевич Дар'я Володимирівна, Представництво "Біорасі, ЛЛС" в Україні, помічник керівника проєктів, к.б.н.
3. Прилудька Світлана Володимирівна, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, с.н.с., к.б.н.
4. Гурмач Василь Васильович, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ІВТ, м.н.с., к.б.н.

Виконавці проєкту (Інститут фізики НАН України (ІФ НАНУ, **субвиконавець\_1**))

1. Сененко Антон Ігорович, ІФ НАНУ, старший науковий співробітник, к.ф-м.н.
2. Румянцев Дмитро Володимирович, ІФ НАНУ, аспірант

Виконавці проєкту (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (ІБХ НАНУ, **субвиконавець\_2**))

1. Матишевська Ольга Павлівна, ІБХ НАНУ, провідний науковий співробітник, д.б.н., проф.
2. Грабовський Олексій Олегович, ІБХ НАНУ, аспірант.

### **3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ СУБВИКОНАВЦЯ ПРОЄКТУ**

#### **Організація грантоотримувач**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ЄДРПОУ 02070944

КВЕД 72.11

Відомча підпорядкованість – МОН України

01033 м. Київ, вул. Володимирська, 60

#### **Організація субвиконавець\_1**

Інститут фізики НАН України

ЄДРПОУ 05417302

КВЕД 72.19

відомча підпорядкованість – НАН України

03028, МСП, м.Київ, проспект Науки, 46

#### **Організація субвиконавець\_2**

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

ЄДРПОУ 05417288

коди КВЕД 72.11; 85.42; 68.20; 72.19

відомча підпорядкованість – НАН України

01054, м.Київ, вул. Леонтовича, 9

### **4. ОПИС ПРОЄКТУ**

#### **4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)**

Молекулярний дизайн, створення, *in vitro* та *in vivo* скринінг водорозчинних наноконкомплексів природних алкалоїдів, що володіють протипухлинною активністю, із C<sub>60</sub> фулереном для підвищення ефективності терапії метастатичного раку.

#### **4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)**

1. *In silico* дизайн наноконкомплексів природних алкалоїдів із C<sub>60</sub> фулереном, пошук їх потенційних молекулярних мішеней.

2. Приготування та характеризувannya наноконкомплексів природних алкалоїдів із C<sub>60</sub> фулереном у водному середовищі.

3. Оцінка *in vitro* та *in vivo* ефективності протипухлинної дії наноконкомплексів природних алкалоїдів із C<sub>60</sub> фулереном.

#### **4.3. Детальний зміст Проєкту:**

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Високий рівень смертності пацієнтів з онкологічними захворюваннями пов'язують з наявністю метастазів та набуттям резистентності до протипухлинної терапії. Здатність природних алкалоїдів пригнічувати міграцію та інвазію пухлинних клітин з одночасним використанням нанорозмірних систем для їх таргетної доставки може сприяти вирішенню цієї проблеми та підвищити ефективність лікування метастатичного раку.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Хіміотерапія є одним з основних методів лікування онкозахворювань. Водночас її застосування має низку обмежень, серед яких основним є низька селективність дії на пухлинні клітини. Відтак застосування наночастинок, зокрема біосумісних  $C_{60}$  фулеренів, для іммобілізації лікарських засобів, зокрема природних алкалоїдів, може істотно поліпшити їхню фармакокінетику та підвищити протипухлинну дію.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Приготування і характеризування водного розчину наноконкомплексів алкалоїдів із  $C_{60}$  фулереном за використання оригінальної ультразвукової технології, мікроскопічних, спектроскопічних та розрахункових методів. Оцінка *in vitro* та *in vivo* ефективності протипухлинної дії наноконкомплексів алкалоїдів із  $C_{60}$  фулереном за використання МТТ-тесту, методів ПЛР у реальному часі та протокової цитофлуориметрії, Вестерн-блот аналізу та конфокальної мікроскопії.

**5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ** (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

**5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту** (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

За використання оригінальної ультразвукової технології та спектроскопічного методу ДРС приготовлено та охарактеризовано водорозчинний наноконкомплекс  $C_{60}$ -ББР у різних молярних співвідношеннях складових частин, а саме 1:1 (208:208 мкМ), 1:2 (208:416 мкМ) і 2:1 (208:104 мкМ). Вимірювання ДРС показали присутність великих за розміром частинок у досліджуваних зразках, а саме: 105-149 нм. Значення дзета-потенціалу для досліджуваних водорозчинних наноконкомплексів  $C_{60}$ -ББР змінювалося від -20,1 до -22,0 мВ, що свідчить про їх високу стабільність. За використання методу АСМ у водній дисперсії  $C_{60}$ -ББР спостерігали агрегати висотою декілька нм, відсутніх у розчинах вільних молекул  $C_{60}$  і ББР. Припускається, що це є наноконкомплекси  $C_{60}$ -ББР. Їх походження пояснюється взаємодією негативно заряджених нанокластерів  $C_{60}$  фулерену з катіонами ББР у водній дисперсії. За використання молекулярної динаміки показано, що наноконкомплекс  $C_{60}$  фулерену з 5 нековалентно зв'язаними молекулами ББР є найбільш стійким у водному середовищі (загальна енергія складає -26726 ккал/моль). За використання вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) встановлено, що наноконкомплекси  $C_{60}$ -ББР вивільняють молекули ББР швидше у кислому (моделювання пухлинного сайту), ніж у фізіологічному середовищі, зокрема упродовж 72 год ~70% молекул ББР було вивільнено з наноконкомплексів  $C_{60}$ -ББР 2:1, тоді як наноконкомплекси  $C_{60}$ -ББР 1:1 та 1:2 вивільняли лише ~51% та ~43% молекул ББР, відповідно. Одержані результати демонструють рН-залежне вивільнення лікарського засобу з наноконкомплексів  $C_{60}$ -ББР і слугують підґрунтям для розробки нових підходів у терапії раку. Нарешті, результати молекулярного докінгу чітко вказують, що молекула  $C_{60}$ , навантажена ББР, достовірно зв'язується з білком-транспорттером плазматичної мембрани P-gr за рахунок Ван-дер-Ваальсових сил та індукуює його конформаційні зміни. Враховуючи, що P-gr виводить протипухлинний препарат з клітини, досліджувана наноплатформа,  $C_{60}$  фулерен, може бути залучена до механізму подолання пухлинними клітинами резистентності до ліків. Встановлено, що використання стратегії нековалентного комплексоутворення ББР із  $C_{60}$  фулереном дозволяє посилити ефективність токсичної дії алкалоїду на клітини карциноми легень LLC як *in vitro*, так і *in vivo*.

**5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами:** Науково-технічна продукція відсутня.

**5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства** (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

Проблема розробки нових типів лікарських препаратів, які б володіли таргетністю дії, не спричиняли побічних шкідливих ефектів та були невитратними у приготуванні є наразі актуальною. У проєкті реалізується комплексний підхід щодо її вирішення: з одного боку, як терапевтичні протипухлинні засоби будуть використані легкодоступні, низьковартісні рослинні алкалоїди, здатні пригнічувати метастазування, а з іншого, пропонується швидке і просте створення нековалентних наноконструкцій алкалоїдів із  $C_{60}$  фулереном для їх адресної доставки та зниження побічної токсичності.

**5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.**

На підставі отриманих результатів будуть зроблені висновки щодо потенційної можливості застосування досліджуваної наноплатформи для доставки різних ліків до злоякісних клітин. Передбачається, що створення інноваційних невитратних технологій щодо підвищення ефективності та забезпечення таргетності дії вітчизняних традиційних протипухлинних препаратів шляхом їх іммобілізації на наноносіїві -  $C_{60}$  фулерені матиме вагоме медико-соціальне значення у подоланні онкологічних захворювань.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

**Науковий керівник Проєкту**

Професор кафедри біофізики та медичної інформатики

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Прилуцький Ю.І.

(підпис)

