фактивного и доступного для практического применения метода, а при его неэффективности необходимо дополнять лечение введением в серозную полость аллогенных ЛАК-клеток.

А.С. Тихомиров^{1,2}, Л.Г. Деженкова¹, А.Е. Щекотихин^{1,2}

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТРАФУРАНКАРБОКСАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ CF₃-ГРУППУ В ПОЛОЖЕНИИ 2

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва;

²ФГБОУ ВПО «РХТУ им. Д.И. Менделеева», Москва

Введение. Антрафурандион-3-карбоксамиды высокоактивны в отношении ряда культур опухолевых клеток, в том числе резистентных, а наиболее активное производное ЛХТА-2034 (Щекотихин А.Е. и др. Патент РФ № 2554939, 2015) прошло доклинические исследования и рекомендовано для проведения I стадии клинических испытаний.

Цель исследования – синтез аналогов антрафурандиона ЛХТА-2034 и исследование влияния трифторметильного заместителя в положении 2 на способность новых соединений блокировать рост опухолевых клеток и работу топоизомеразы I.

Материалы и методы. ЛХТА-2251 – новый аналог препарата ЛХТА-2034, содержащий CF₃-группу в положении 2 гетероцикла, получен конденсацией 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты [Тихомиров А.С. и др. Химия гетероциклических соединений 2014; (2):298] и циклического диамина. Антипролиферативную активность веществ определяли в МТТ-тесте на опухолевых клетках меланомы В16, миелоидного лейкоза человека К562 и карциномы кишечника НСТ116. Влияние на активность топоизомеразы I (Promega, США) изучали в реакции релаксации суперскрученной плазмиды pBR₃₂₂ (Fermentas, Литва).

Результаты. Новый 2-CF₃-антрафурандион ЛХТА-2251 обладает более высокой растворимостью по сравнению с ЛХТА-2034, однако модификация метильной группы в CF₃-группу приводит к 5–10-кратному снижению активности препарата ЛХТА-2251 в отношении тестируемых линий клеток. Изучение влияния веществ на работу топоизомеразы I показало, что новый антрафурандион ЛХТА-2251 также уступает в способности блокировать активность фермента соединению ЛХТА-2034.

Заключение. Замена метильной группы в положении 2 антрафуран-3-карбоксамидов на трифторметильную повышает растворимость производных данного химического класса, однако приводит к падению антипролиферативных свойств, что коррелирует со снижением их способности ингибировать топоизомеразу I.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00908 мол_а.

Е.Г. Тырсица, С.И. Никулицкий, О.О. Рябая, А.Н. Иншаков

ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРА VEGFR1

В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Любые нарушения регуляции ангиогенеза приводят к тяжелым последствиям. В опухоли баланс проангиогенных и антиангиогенных факторов сдвинут в сто-

рону первых. Ключевым белком, стимулирующим образование кровеносных сосудов, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а его эффекты определяются взаимодействием с соответствующим рецептором. Наиболее противоречива информация о VEGFR1: до сих пор точно не установлена ни его функция, ни клеточная локализация. Различные изоформы этого рецептора могут проявлять противоположные свойства. Полноразмерный мембраносвязанный mVEGFR1 способствует правильному созреванию кровеносных сосудов в эмбриогенезе, а растворимый sVEGFR1 подавляет ангиогенез. Помимо «сосудистых» функций, VEGFR1 экспрессируется многими опухолевыми клетками и ответственен за их выживание, миграцию, инвазию и метастазирование. Установление точной локализации VEGFR1 в опухолевых клетках позволит в будущем рассматривать его как перспективную мишень в терапии злокачественных новообразований.

Цель исследования – выявить и установить локализацию белка VEGFR1 в опухолевых клетках.

Материалы и методы. В работе использованы линии опухолевых клеток человека различного гистогенеза: A431, A549, Sn12c. Ведение культур осуществляли по стандартной методике. Оценку уровня экспрессии гена *VEGFR1* проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Наличие белка в целых клетках регистрировали с помощью иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования и непрямой реакции иммунофлуоресценции (РИФ) с последующим анализом на проточном цитофлуориметре. Вклад ядерной локализации VEGFR1 оценивали разработанным методом РИФ с экстрагированными интактными ядрами.

Результаты. Во всех трех клеточных линиях обнаружена базальная экспрессия гена *VEGFR1*. По данным ИЦХ-исследования также было установлено, что все перечисленные линии содержат белок VEGFR1, причем наибольшее количество зафиксировано в клетках A431. В связи с этим указанная линия была выбрана для детальных исследований. РИФ с интактными клетками A431 показала практически полное отсутствие VEGFR1 на цитоплазматической оболочке (не более 2,7 %), однако после пермеабиллизации метанолом уровень сигнала возрос до 47,0 %. С целью уточнения внутриклеточной локализации VEGFR1 оценивали количество белка снаружи и внутри ядра. В связи с этим была разработана методика выделения интактных ядер для РИФ. Результаты экспериментов свидетельствуют о присутствии VEGFR1 на наружной ядерной мембране (5,0 %), однако значительно большее количество белка зарегистрировано внутри ядра (18,4 %).

Заключение. Полученные данные по выяснению локализации VEGFR1 позволят подбирать адекватные способы ингибирования его активности, что может привести к снижению злокачественного потенциала опухоли и степени ее васкуляризации.

Е.Г. Тырсица, С.И. Никулицкий, А.Н. Иншаков

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРА VEGFR1

НА ИНТАКТНЫХ ЯДРАХ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, Москва