

199. Терапевтический эффект оценивали по торможению роста опухоли (ТРО,%).

Результаты. С целью прогнозирования эффективности эстразина в клинике была использована аденокарцинома R3327-Н, которая является адекватной моделью аденокарциномы предстательной железы человека и содержит рецепторы эстрогенов ($12,1 \pm 1,3$ фмоль/мг белка) и андрогенов ($39,7 \pm 1,7$ фмоль/мг белка). На R3327-Н эстразин в дозе 100 мг/кг при введении в течение 5 дней на 8 неделе опыта проявил статистически значимый терапевтический эффект (ТРО=64%). Постепенно терапевтический эффект эстразина нарастал и к 17 неделе опыта составлял 88% ТРО. Противоопухолевый эффект эстрацита во время его введения был несколько выше действия эстразина. Однако максимальный терапевтический эффект этого препарата был выявлен на 17 неделе опыта и составлял 70% торможения роста опухоли, который статистически был ниже действия эстразина. Кастрация приво-

дила к торможению роста R3327-Н уже через 2 недели после хирургического вмешательства. Торможение роста опухоли после кастрации на всем протяжении опыта составляло 63-76%.

Кроме того показано, что эстразин оказывал пограничный противоопухолевый эффект в отношении низкодифференцированного гормоннезависимого рака предстательной железы R3327-MATLyLu (ТРО=43%), тогда как эстрацит тормозил рост этой опухоли только на 20%.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что эстразин обладает отсроченным и пролонгированным противоопухолевым действием на гормонзависимой аденокарциноме предстательной железы R3327-Н. По терапевтическому эффекту на R3327-Н эстразин превосходит действие эстрогеноцитостатика эстрацит и кастрации. Эти данные позволяют рекомендовать его для лечения гормонзависимой аденокарциномы предстательной железы человека.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО БЕЛКА GRB-2

*Л.И. Смирнова, А.П. Смирнова, С.В. Устинкина, Н.К. Власенкова, Г.К. Герасимова
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН*

Успехи фундаментальной медико-биологической науки в изучении механизма злокачественной трансформации клеток открыли новые мишени воздействия потенциальных противоопухолевых средств. Данные о важной роли белка Grb-2 в запуске так называемых Ras-зависимых сигнальных путей, связанных с активацией протоонкогенов, послужили основанием для настоящей работы.

Белок Grb-2 способен к высокоаффинному связыванию с фосфотирозиновыми участками рецепторов, специфичность которого определяется небольшой последовательностью аминокислотных остатков. Генетические исследования показали, что направленные мутации доменов Grb-2 белка или фосфотирозиновых участков их лигандов могут ослабить или полностью блокировать Ras-зависимые сигнальные пути в опухолевых клетках.

В этой связи кажется возможной блокада передачи сигнала от рецептора к Ras-белку с помощью коротких олигопептидов.

Проанализировав литературные данные о взаимодействии белка Grb-2 с фосфотирозиновыми участками рецепторов, мы остановили свой выбор на фрагменте b,b-цепи аминокислотной последовательности SH2 домена Grb-2, содержащей 7 аминокислот.

Модификация этого фрагмента предполагала замену аминокислот по принципу их комплиментарности, а с целью увеличения ферментативной устойчивости пептида замену L-фенилаланина в положении 2 на неприродную аминокислоту D-фенилаланина.

В целом классическими методами пептидной химии синтезировано и охарактеризовано 11 коротких пептидов, содержащих от 3-х до 7-ми аминокислот. Цитотоксические свойства синтезированных соединений были изучены в РОНЦ РАМН на культурах клеток меланомы человека линии MS и рака яичника CaOv. Было показано, что гептапептиды - это наименьшая аминокислотная последовательность, которая привела к появлению цитотоксичности.

Эти наблюдения, а также литературные данные о взаимодействии положительно заряженных групп фрагментов сигнального белка Grb-2 с отрицательно заряженными фосфатными группами участков рецепторов являются предпосылками для продолжения поиска.

Предполагается модификация исследуемого фрагмента за счет дополнительного введения в него аминокислот основного характера аргинина и лизина и при необходимости удлинения аминокислотной последовательности.

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ И МНОГОКУРСОВАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.

*В.В. Соколов, В.И. Чиссов, Е.В. Филоненко, Д.Г. Сухин, Е.С. Карпова,
Л.В. Телегина, Р.И. Якубовская*

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 1993 году были начаты исследования по разработке и клиническому применению методов пролонгированной (ПрФДТ) и многокурсовой (МкФДТ) ФДТ. ПрФДТ предполагает однократное введе-

ние фотосенсибилизатора и фракционирование световой дозы с ежедневным повторением сеансов ФДТ в течение 7-10 и более дней. Целью многократного низкодозного светового воздействия является усиление апоптоза, селектив-