

ной резорбции и деструкции как поверхностно расположенной, так и интрамуральной части опухоли при минимальных повреждениях окружающей нормальной ткани. Основным условием для ПрФДТ является использование фотосенсибилизатора, способного длительно удерживаться в опухолевой ткани (фотосенс). В течение последних двух лет для потенцирования ПрФДТ используется ИК лазер-индуцированная термотерапия. С использованием данных методик, проведено лечение 161 больного (480 опухолей) с множественным опухолевым поражением кожи (базальноклеточный рак с поражением всех слоев дермы – 73 пациента; плоскоклеточный рак – 3; метастатическое поражение кожи – 85 (метастазы меланомы – 21, метастазы рака молочной железы – 64). Полная регрессия получена при ПрФДТ базальноклеточного рака кожи в 68% наблюдений, метастазах меланомы – в 42%, метастазах рака молочной железы – в 21%, частичная регрессия – в 22%, в 28% и в 48% соответственно. Срок наблюдения от 1 до 7 лет.

При МкФДТ введение фотосенсибилизатора и сеанс светового воздействия повторяются с интервалом от 1 недели до 3 месяцев в зависимости от типа препарата и выраженности терапевтического эффекта предшествующего курса ФДТ. Цель МкФДТ: у больных с ранней и малой опухолевой патологией – полная регрессия; у инкурабельных больных с распространенными опухолями – частичная деструкция опухоли, стимуляция апоптоза и ряда факторов

противоопухолевого иммунитета, которые могут приводить к стабилизации опухолевого процесса. Для МкФДТ используются преимущественно фотосенсибилизаторы, которые быстро метаболизируются и выводятся из организма (фотогем, протопорфирин IX, радахлорин). При применении МкФДТ в группе больных с остаточной опухолью после первого курса ФДТ рака I ст. (44 пациента с опухолями головы и шеи (7), бронхов (3), пищеварительного тракта (32), свода влагалища (2)) удалось добиться полной регрессии у 39% пациентов (срок наблюдения от 1 до 9 лет); при использовании адьювантной МкФДТ (33 больных раком мочевого пузыря) удалось достичь удлинения сроков безрецидивного периода у всех пациентов; в группе больных с местно-распространенными опухолями (13 больных раком пищевода) применение МкФДТ привело к стабилизации опухолевого процесса и улучшению качества жизни.

Наши исследования и многолетние наблюдения за больными не выявили усиления или появления токсических реакций, связанных с многократным введением фотосенсибилизатора, либо с продолжительным световым воздействием на опухоль и окружающие ткани. Таким образом, полученные результаты ФДТ с использованием указанных методик показывают целесообразность продолжения их дальнейшей разработки и клинического применения.

ВЫСОКОАФФИННЫЕ A_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (A_1 -AR) – МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СВЯЗЫВАНИЯ ТЕРАФТАЛА

Т.И. Солнцева, Т.А. Сидорова, Г.К. Герасимова.

Российский онкологический научный центр РАМН им. Н.Н. Блохина

Исследование фармакологических свойств терафтал-натриевой соли окси-4,5 карбокси фталоцианина $Co^{+2}(T)$ в эксперименте и клинике выявило наряду с его противоопухолевым эффектом ряд дополнительных свойств и, в частности, гипотензивное действие. Это позволило нам предположить, что эффект терафтал реализуется в клетке через рецепторы нейромедиаторов плазматической мембраны путем вмешательства в регуляцию сигнальных путей и внутриклеточный метаболизм. Для проверки данной гипотезы было необходимо идентифицировать на мембране клеток терафтал-связывающие сайты, определить их кинетические параметры и доказать возможную принадлежность этих сайтов к одному из классов природных рецепторов нейромедиаторов: α -AR, β -AR, m -холино-R ($mACHR$).

Материалы. В работе была использована культура клеток гепатомы крысы McARA7777. Терафтал-лио (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК", РОНЦ РАМН); DL-пропранолол (Pro), празозин (Pz), хинуклидинилбензилат (QNB) – специфические блокаторы (b_1 - b_2)AR; α_1 -AR и $mACHR$, соответственно. 3H -терафтал (0,4мК/мг); 3H -дигидроальprenелол (3H -DNA, 70 К/ммоль); 3H -Pz (30К/ммоль); 3H -QNB (12,3 К/ммоль).

Методы. Кинетические параметры связывания терафтал с плазматической мембраной опухолевых клеток определяли радиолигандным методом по конкуренции меченого и холодного терафтал. Константу диссоциации (K_d) и максимальное число рецепторов на клетку (B_{max}) рассчитывали по методу Скэтчарда, исходя из предположения, что один рецептор связывает 1 молекулу лиганда. О наличии общих мест связывания терафтал и нейромедиаторов судили по отсутствию аддитивности при их совместном

добавлении к клеткам.

Результаты. На поверхности клеток гепатомы обнаружено несколько популяций терафтал-связывающих сайтов, характеризующихся значениями K_d и B_{max} в диапазонах:

$K_d = (5 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-6})M$ и $B_{max} = (2 - 20) \times 10^5$ мест/клетку. По конкуренции 3H -терафтал с холодными лигандами-нейроблокаторами и отсутствию аддитивности в их связывании установлено, что эти места одновременно являются местами связывания адренергических и мускариновых холинергических блокаторов, а сродство этих сайтов к терафталу, Pz, Pro и QNB примерно одинаково. Показано, что терафтал в условиях насыщения мечеными лигандами высокоаффинных адренергических и холинергических рецепторов конкурирует только с 3H -Pz (не уступая последнему в сродстве к α_1 -AR). Кинетические характеристики связывания терафтал и Pz следующие:

$$2 \times 10^{-11} M < K_d \text{ Pz} \sim K_d \text{ T} \leq 2 \times 10^{-10} M;$$

$$9 \times 10^3 \text{ мест/клетку} < B_{max} \leq 25 \times 10^3 \text{ мест/клетку}.$$

Выводы. 1. Специфическими высокоаффинными сайтами связывания терафтал с поверхностью клеток гепатомы 7777 являются природные α_1 -AR со следующими характеристиками:

$$2 \times 10^{-11} M < K_d \text{ Pz} \sim K_d \text{ T} \leq 2 \times 10^{-10} M,$$

$$9 \times 10^3 \text{ мест/клетку} < B_{max} \leq 25 \times 10^3 \text{ мест/клетку}.$$

2. Места связывания терафтал с K_d в диапазоне $(5 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-6})M$ лишены избирательности в отношении специфических блокаторов α_1 -AR, (b_1 - b_2)AR и $mACHR$ и связывают их с тем же сродством, что и терафтал.

Работа поддержана грантом Правительства г.Москвы