

**NEWS**

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

ISSN 2224-5308

Volume 65, Number 312 (2015), 117 – 123

**PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF NEW NATURAL DRUGS  
TO SULPHYDRYL GROUP OF TUMOR TISSUE AND BLOOD SERUM**

K. D. Rakhimov

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: assa2014@mail.ru, krakhimov@rambler.ru

**Key words:** Pliss lymphosarcoma, collateral sensitiveness, drug resistance, SH-group, blood serum.

**Abstract.** Dependence of SH-group level the antitumor effects of the new natural drugs were determined in experience where rates have primary and drug resistant tumors. Emergence the high collateral sensitiveness in drug resistant Pliss lymphosarcoma and deterioration of quantity SH-group in blood serum happened at the same time. It is determined that the dependence between in vitro tissue's SH-group quantity of tumor deterioration and inhibition of tumor growth in animals which entering these drugs a lot of time.

УДК 615.1.4 (175)

**ҚАННЫҢ САРЫСУЫНДА ЖӘНЕ ІСІК ТІНДЕРІНДЕГІ  
СУЛЬФИДРИЛДІК ТОПҚА ЖАҢА ТАБИҒИ  
ДӘРІЛЕРДІҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРІ**

К. Д. Рахимов

«ҚМҰББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан

**Тірек сөздер:** Плисса лимфосаркомасы, бүйір сезгіштік, дәрілік резистенттілігі, SH-тобы, қан сарысы.

**Аннотация.** Негізгі және дәрілік резистентті ісікті егуқұйрықтарға жасалған синауларапында SH-топтар денгейінен өсімдік дәрмектердің ісікке қарсы әсерінің тұра байланыстылығы анықталған. Дәрілік-резистентті Плисса лимфосаркомасындағы бүйір сезгіштігі пайда болуына ісік пен қан сарысында SH-топтар санының төмендеуі себеп болады. Жануарларға өсімдік дәрмектерді көп мәрте егуде ісіктің өсуінің тежелу дәрежесі мен invitro синауларапындағы сондай дәрмектер ықпалынан сол ісіктің тіндік SH-топтар санының төмендеу дәрежесі арасында байланыс анықталған.

Қатерлі ісіктердің фармакотерапиясындағы жеткен жетістіктерге қарамастан дәрілік тұрақтылық мәселесі әлі шешімін таптай келеді. Әртүрлі метаболикалық үрдістер, соның ішінде, қалыпты және ісік тіндеріндегі энергетикалық және тотығу-тотықсыздану үрдістері арнайы рөл атқаруы мүмкін. Зат алмасу үрдісінде, жасушалық бөлінуде, организмнің басқа өмір сүрге қажетті жағдайларына кең диапазонды реакциялық қабілеті бар ақызыздардың ферменттердің сульфидрилді тобы маңызды орын алады [1, 2, 3, 18].

Этиленимин және хлорэтиленамин туындыларының ісікке қарсы әсерінде ісіктердің тіндік SH-тобының алкилдену реакциясының маңызы зор екені анықталған [3, 5, 6, 12, 15, 19]. Алкилдеуші агенттердің арнайы әсері ісіктердің тіндік SH-тобының денгейінің төмендеуімен тікелей байланысты. Басқа фармакологиялық топтың препараттарына, соның ішінде өсімдік қосылыстарына және олардың модификация өнімдеріне тұрақтылықтың пайда болу механизмін анықтауға мүмкіндік береді.

Сульфидрилді топты зерттеу жануарлардың қан сарысуындағы және ісік тініндегі гомогенатында лейкоэфдинмен, гроссгеминмен, арглабинмен, сарколизинмен емдеңгенге дейін терапиялық мөлшерде (10 рет) 5-ші (120 сағ), 10-шы (240 сағ) жүргізілді. Тәжірибелің басқа серияларында аталған препараттарды құрсақ күкісіна енгізгендегін 15, 30 мин, 2,4, 24, 48 сағаттан кейін динамикада анықталды (К.Д.Рахимов, Н.И.Мироненко)

Алынған мәліметтер интакты егейқұйрықтарда және бастапқы Плисс лимфосаркомасы, саркома 45 және оның дәріге тұрақты нұсқасы бар егуқұйрықтарда тиол тобының бірдей еместігін көрсетті.

Интакты егуқұйрықтарда лейкоэфдин және әсіресе, сарколизин (62,9 және 77,2%) тәмендетеді, ал алхидин және арглабин сульфидрилді топтарды жоғарылатады (32,2-26,2%).

ЛСП бастапқы нұсқасын лейкоэфдинмен және алхидинмен емдеңгенде көп рет терапиялық мөлшерінде ісіктік SH-тобының 120 (54,2 және 59,6%) 240 (68,2 және 70,5%) сағатта тәмендеуі анықталды. Исіктердің өсуінің тежелу пайызы тәжірибелің бұл сериясында 81 және 71% ( $P<0,001$ ) болды. Сарысулық SH-тобы ұқсас өзгеріске ұшырады.

Сарколизинмен және арглабинмен емдеңгенде сарысулық SH-тобын өзгерпеді, 240 сағаттан соң олардың тәмендеуі байқалады (38,9 және 50,0%). Исік тіндерінде SH-тобының саны тәмендейді, бұл кезде терапиялық әсері тәмен 32 және 62%. Лейкоэфдинге пайда болған тұрақтылық сарколизинмен жойылғаны тәжірибе серияларында бар. Бұл кезде ісіктердің өсуінің тежелуі 93,2% ( $P<0,002$ ), 20-30% жануарларда ісік толығымен сінірліп кетті, яғни, сарколизинге коллатералды тұрақтылық пайда болды.

Тиолдардың өзгерістерінің салыстырмалы анализінде сарысада (79,7%) және ісікте (75,0%) лейкоэфдинге тұрақты ЛСП бар жануарларға сарколизинді терапиялық мөлшерде енгізгенде SH-тобының саны тәмендетеді.

Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП бар егуқұйрықтарда арглабиннің терапиялық әсері ісікте (21,0%) және қан сарысуында (18,5%) SH-тобының инактивациясы, ісіктердің өсуінің 37% тежелуі болады. Алхидин олардың санын дәріге тұрақты нұсқасының емінде 66% тәмендетеді. Алхидиннің терапиялық әсері бұл жағдайда 80% тежелуді құрайды ( $P<0,05$ ).

Сонымен, алкилдеуші агенттердің және біз зерттеу жүргізіп жатқан өсімдік препараттарының ісікке қарсы әсері Плисс лимфосаркомасының бастапқы нұсқасында сульфидрилді топтың тіндік өзгерісімен өзара байланысты. Бұл байланыс лейкоэфдинге тұрақты Плисс лимфосаркомасын алхидин және сарколизин әсерінде сакталады: соңғысы коллатералды сезімталдық шақырады, яғни, лейкоэфдинге пайда болған тұрақтылықты жояды. Бұл жағдайда ісіктің өсуінің тежелуі 93% ( $P<0,02$ ) жетеді.

Сарколизинге пайда болған коллатералды сезімталдық дәріге тұрақты Плисс лимфосаркомасында SH-тобының орташа 75-81% тәмендеуімен бірге жүреді. Бұл аз зерттелген механизмге қатысатынын көрсетеді. Сульфидрилді топты келешекте фармакопрепараттардың ісікке қарсы әсерін бағалауда және пайда болған коллатералды сезімталдық механизмін талдауда зерттеуді қажет етеді.

Сонымен, бірқатар зерттеулерде [1, 4, 5, 6, 9, 12, 19] алкилдеуші агенттерге тұрақтылық акуыздық емес немесе жалпы SH-тобының абсолютті немесе салыстырмалы санының жоғарылауымен бірге жүреді. Сульфидрилді топтар жасушада алкилдеуші қосылыстардың белсенелілігін тәмендетеді, SH-тобының жоғарылауы тұрақтылықтың пайда болуының бір себебі [5, 7, 12]. Соңықтан сарколизин және өсімдік препараттары ісікке қарсы басқа да агенттер секілді (циклофосфан, Тио Тәф, дийодбензотәф және басқалары) қан сарысуында және ЛСП бастапқы және оның дәріге тұрақты нұсқасында сульфидрилді топтың концентрациясын тәмендетуге қабілетті, негізінен сандық жағынан өсуінің тежелуімен сәйкес келеді.

Мұның барлығы бастапқы және дәріге тұрақты ісіктердің фармакотерапиясында қанда және ісікте SH-тобының өзгерісін әрі қарайғы зерттеуді талап етеді.

Өсімдік текті ісікке қарсы препараттарды енгізгенде бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты ЛСП сарысада және ісікте SH-тобының динамикасы

ЛСП бастапқы нұсқасын 15 минуттан кейін SH-тобының деңгейі ісікте  $5,2 \pm 0,2$ , сарысада  $36,8 \pm 2,0$  құрады.

Лейкоэфдинмен ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде емдегенде 15 минуттан кейін SH- тобы ісікте 27,0% ( $P<0,05$ ), сарысуда SH-тобы 43,5% ( $P<0,05$ ) тәмендеді.

Сарколизинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізгенде 15 минуттан кейін SH- тобы 30,8% ( $P<0,05$ ) жетті. Сарысуда тәмендегені анықталды; 18,5% ( $P<0,05$ ) құрады және лейкоэфдиннді қолданғанға қарағанда азырақ болды. Сарколизинді қолданғандағы сарысудағы топтың деңгейі лейкоэфдинмен салыстырғанда жоғары болды. SH-тобының ең тәменгі деңгейі 15 минуттан кейін проспидинді енгізгенде ісікте 45,2% ( $P<0,05$ ) болды. Бұл кезде SH-тобы сарысуда 12,5% ( $P>0,05$ ) жетті, мұндай деңгей бақылау тобынан және сарколизиннен ерекшеленеді.

ЛФД енгізген кезде ісіктегі SH-тобының динамикасын зерттегенде: оның әсерінен 15 минуттан кейін ісікте SH-тобының тәмендеуі, 30 минуттан кейін  $4,4\pm0,5$  ( $P>0,05$ ) жоғарылауы анықталды. 2 сағаттан кейін SH-тобы тағы да тәмендеді (34,7%,  $P<0,05$ ). 4 сағаттан кейін ісіктегі SH-тобы (46,2%,  $P<0,05$ ) тәмендеді. 24 сағатта  $4,0\pm0,3$  тең, 48 сағатта бақылау тобынан айрмашылығы болған жоқ ( $4,8\pm0,3$ ,  $P>0,05$ ). Лейкоэфдинді енгізген кезде сарысуда SH-тобының динамикасы осыған ұқсас болды. Алайда сарысудағы SH-тобы бақылау тобында тіркелген деңгейге жеткен жоқ. Исікте және сарысуда SH-тобы 30 минуттан кейін жоғарылауы байқалды (33,7%,  $P<0,05$ ). Қалған динамикалық бақылауда ісікте осыған ұқсас болды, ал сарысуда SH-тобы деңгейі аздап жоғары. 48 сағаттан кейін ісіктегі SH-тобының деңгейі бақылау тобымен сәйкес болды, сарысудағы SH-тобының деңгейі 15 минут алдындағы деңгейінде қалады, яғни, бақылау тобынан айырмашылығы бар.

Сарколизинді енгізгенде SH-тобының динамикасының өзгеруі ЛФД енгізген кездегі динамикадан ерекшеленді, SH-тобының деңгейі бақылау кезінде тұрақты болады. Қан сарысуындағы SH-тобының реакциясын зерттегенде 2 сағаттан бастап 44,1% (20,  $6\pm0,9$ ,  $P<0,05$ ) тәмендеуі байқалды. Сарысудағы SH-тобының деңгейі аздап жоғарылай бастады және 24 сағаттан кейін деңгейі 15 минуттан кейін анықталған деңгейімен сәйкес болды.

Проспидинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізген кезде 15 минуттан кейін ісікте SH-тобының тәмендеуі анықталды, 40 минутта қалпына келе бастады, 2 сағаттан кейін бақылау тобымен сәйкес келді ( $5,2\pm0,2$ ,  $P<0,05$ ), 4 сағаттан кейін сол деңгейінде қалды ( $4,6\pm0,4$ ,  $P<0,05$ ). 24 сағаттан кейін SH- тобының тәмендеуі анықталды ( $3,6\pm0,4$ ,  $P>0,05$ ). Қан сарысуында SH-тобының деңгейі SH-тобының ісікке қарсы динамикасына сәйкес келді. 30 минуттан бастап SH-тобының деңгейі тәмендеді. Өзінің ең тәменгі деңгейіне (45,7%) 24 сағаттан кейін (20,0±0,8,  $P<0,05$ ) жетті.

Осыған ұқсас сарысудағы және ісіктегі өзгерістер ЛСП бастапқы нұсқасын сесквiterпенди лактон препараты – арглабинмен емдегенде анықталды.

Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП динамикасы аталған препаратты (арглабинді) енгізгенде бақылау тобымен бірдей болады, алайда ісіктегі SH-тобының деңгейі ( $6,6\pm0,6$ ,  $P>0,05$ ) бақылау тобымен ( $8,4\pm0,8$ ,  $P>0,05$ ) салыстырғанда өзгерген жоқ және 30 минуттан кейін SH- тобы жоғарылады ( $9,0\pm0,4$ ,  $P<0,05$ ) (14,3%), SH-тобы бақылаудың 2 сағатында аздап тәмендеді ( $7,2\pm0,3$ ), 4 сағаттан бастап SH-тобы 30- минуттан кейінгі анықталған деңгейінде қалды. Алайда, 4 сағаттан кейін SH-тобының деңгейі бақылау тобынан 7,0-14,2% жоғарылады [1, 4, 9, 12, 15, 19].

Сарколизинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізгенде бақылау тобымен салыстырғанда ( $8,4\pm0,8$ ) ісіктегі ( $4,6\pm0,4$ ,  $P<0,05$ ) және сарысудағы ( $20,8\pm1,0$   $14,4\pm1,1$ ) деңгейінде айырмашылық болды. SH-тобының концентрациясының динамикасы алғашқы 4 сағаттан ЛСП бастапқы нұсқасында ерекшеленді. Егер ЛСП бастапқы нұсқасында SH-тобының 30 минуттан кейін аздап тәмендеуі байқалса, бақылау кезінде тұрақтылық көрсеткен SH-тобы бастапқы деңгейіне дейін жоғарылады. ЛФД тұрақты ЛСП ісіктерінде SH-тобы 30 минуттан кейін жоғарылады. 2 сағаттан кейін көрсеткіш бастапқы деңгейіне дейін тәмендеді және бұл бақылаудың сонына дейін байқалды ( $52,4\pm81,0\%$ ). 24 сағаттан кейін нақты болды ( $2,2\pm0,2$ ,  $P<0,05$ ). Аталған препаратта қан сарысуындағы SH-тобының зерттегендеге SH-тобының деңгейінің тәмендігіне қарамастан SH-тобының динамика өзгерісі бір түрде болды. 30 минуттан 4 сағатқа дейін қан сарысуында (82,7%) SH-тобының күрт тәмендеуі анықталды (2 сағат - $7,2\pm0,5$ ; 4 сағат- $3,6\pm0,7$ ,  $P<0,05$ ). Осыдан кейін SH-тобының жылжымалы тәртібі байқалды: 24 сағатта (63,5%) ең тәменгі шегіне жетті ( $7,6\pm0,6$ ), 48 сағатында 79,8% тәмендеді ( $4,2\pm0,5$ ).

Проспидинде және арглабинде ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде ЛСП бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты нұсқасына қолданғанда динамика сипаттамасы 15 минуттан кейін SH-тобының төмендеуі бақылау тобымен салыстырғанда лейкоэфдинге тұрақты ЛСП ісіктерінде және сарысуында анықталды ( $15,2\pm0,8$  және  $14,0\pm2,0$ ;  $5,8\pm0,3$  және  $4,5\pm0,2$ ). ЛСП бастапқы нұсқасында дәріге тұрақты нұсқасынің ісігімен салыстырғанда SH-тобы үнемі төмен болды, ал сарысуда кері сипат алды, амплитудасы сенім интервалы шекарасынан асқан жоқ. 4 сағаттан кейін SH-тобы проспидинде жоғарылаған  $8,0\pm0,4$ ,  $P<0,05$ , арглабинде 59,6% төмендеді, 24 сағаттан кейін проспидин деңгейі төмендейді  $4,8\pm0,3$ ,  $P<0,05$ , ал арглабин 16,7% жоғарылайды. 48 сағатта SH-тобының деңгейі проспидинде тұрақтанады –  $5,0\pm0,4$ , арглабин 42,9% төмендейді.

ЛСП бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты нұсқасындағы SH-тобын зерттегендеге ісікте және қан сарысуындағы деңгейі айырмашылық болды. Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП тінінде SH-тобының деңгейі жоғарылаған ( $5,2\pm0,2$  ден  $8,4\pm0,8$  дейін), сарысуда төмендеген ( $36,8\pm2,0$  ден  $20,8\pm1,0$  дейін).

**C45 бастапқы.** C45 бастапқы және сарколизинге тұрақты нұсқасын салыстырғанда C45 бастапқы нұсқасында SH-тобы ( $14,6\pm0,7$ ) C45 сарколизинге тұрақты нұсқасында қарағанда ( $24,8\pm1,7$ ) төмен. Қан сарысуындағы деңгейі де осыған ұқсас ( $39,0\pm1,8$ ;  $27,6\pm2,8$ ,  $P>0,05$ ).

Саркома 45 бар егеуқұйрықтарға ЛФД енгізгенде келесі нәтижелер алынды: 15 минуттан кейін SH-тобы ісікте ( $13,4\pm1,1$ ), қан сарысуында ( $21,2\pm1,1$ ) ( $P<0,05$ ). 4 сағаттан кейін SH-тобы ( $26,1\%$ ) ісіктерде ( $10,8\pm0,5$ ,  $P>0,05$ ) қан сарысуында ( $46,4\%$ ) SH-тобы ( $14,8\pm0,8$ ,  $P<0,05$ ) төмендеген. Осыдан кейін ісіктерде SH-тобы өзгерген жоқ, ал сарысуда ақырындап жоғарылаған және бақылаудың 48 сағатында ( $19,8\pm1,1$ ,  $P<0,05$ ) бастапқы деңгейіне жеткен.

Сарколизинге тұрақты C45 бар егеуқұйрықтарға лейкоэфдинде ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізгенде ісіктерде SH-тобының төмендегені анықталды ( $24,8\pm1,7$   $14,2\pm0,6$ ,  $P<0,05$ ). Алынған SH-тобының деңгейі C45 бастапқы нұсқасының бақылау тобындағы SH-тобымен бірдей. Қан сарысуында 15 минуттан кейін SH-тобы аздап төмендеді, C45 бастапқы нұсқасындағы SH-тобының деңгейіне жақындағы.

Сарысуда және ісікте бақылау кезінде SH-тобының төмендегені: сарысуда SH-тобының төмендеуі жылдамырақ болды. Қан сарысуындағы SH-тобының төмендеуі ( $45,7\%$ ) 4 сағаттан кейін ( $21,2\pm0,8$ ), ісіктерде ( $67,0\%$ ) -24 сағаттан кейін ( $8,2\pm0,8$ ,  $P<0,05$ ) анықталды. 48 сағаттан кейін C45 бастапқы нұсқасында SH-тобы төмен болды (ісіктерде -  $5,8\pm0,6$ , сарысуда- $10,6\pm0,6$ ).

C45 бастапқы және сарколизинге тұрақты нұсқасында лейкоэфдиннің әсерінен SH-тобының динамикасының өзгерісі әртүрлі болады.

Саркома 45 бастапқы нұсқасы бар егеуқұйрықтарға сарколизинде ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізгенде бақылау тобымен салыстырғанда ісіктерде SH-тобының 15 минуттан кейін төмендегені анықталды ( $11,8\pm0,6$ ,  $P<0,05$ ). Лейкоэфдинде енгізгенде сарысудағы SH-тобы төмендеді, алайда айтартықтай айырмашылық болмады. Исіктердегі SH-тобының концентрациясының өзгеріс динамикасы тербелмелі тәртіпте 4 сағаттан соң ( $6,0\pm0,7$ ), осыдан кейін SH-тобы жоғарылайды ( $8,6\pm0,5$ ,  $P<0,05$ ) және 61,7% төмендейді ( $5,6\pm0,6$ ,  $P<0,05$ ). Сарысуда 4 сағатқа дейін SH-тобы ( $64,5\%$ ) төмендеді ( $9,8\pm0,8$ ,  $P<0,05$ ). 24 сағаттан кейін SH-тобының қайта жоғарылауы болды ( $12,8\pm0,8$ ,  $P<0,05$ ). Препаратты енгізгенден 15 минуттан және 4 сағаттан кейін SH-тобының деңгейі айырмашылығы болды. 48 сағаттан кейін қайта 66,7% төмендеді ( $9,2\pm0,3$ ,  $P<0,05$ ).

Сарколизинге тұрақты саркома 45 ісіктерінде SH-тобы жоғарылады ( $28,0\pm1,4$ ,  $P>0,05$ ), сарысуда төмендеді ( $26,8\pm1,4$ ,  $P<0,05$ ). Исіктердегі SH-тобының өзгеру динамикасы бақылаудың 4 сағатына дейін төмендейді ( $20,8\pm0,7$ ,  $P<0,05$ ), 48 сағатта бастапқы деңгейіне ақырындап жоғарылайды ( $28,8\pm0,8$ ,  $P<0,05$ ). Сарысуда SH-тобының өзгеруі нақты емес болды.

Сонымен, сарколизинге тұрақты саркома 45 SH-тобының динамикасының өзгеруі лейкоэфдиннің саркома 45 бастапқы нұсқасына ұқсас.

Саркома 45 бастапқы нұсқасы бар егеуқұйрықтарға альнусидинде енгізгенде бақылау тобымен салыстырғанда ісіктерде өзгеріс байқалмады. Исіктерде SH-тобының 21,9% жоғарылауы, айтартықтай айырмашылық 24 сағатта ( $17,8\pm0,9$ ,  $P<0,05$ ) анықталды. 4 сағатқа дейін SH-тобы ( $41,3\%$ ) сарысуда төмендеді ( $16,2\pm0,9$ ,  $P=0,05$ ), бастапқы 15 минутқа қарағанда ( $25,4\pm0,4$ ,  $P<0,05$ ) 4 сағаттан кейін SH-тобы жоғары болды. Осыдан кейін SH-тобының аздап төмендегені байқалды ( $16\%$ ) [21].

Сарколизинге тұрақты саркома 45 бар егеуқұйрықтарға арглабинде енгізгенде бақылау тобымен салыстырғанда ісікте және қан сарысуында SH-тобының төмендеуі байқалды ( $16,4 \pm 1,4$ ,  $26,0 \pm 1,3$ ). Бұл деңгей бастапқы нұсқасындағы бақылау тобына тән. Исіктердегі SH-тобының деңгейі 4 сағаттан кейін тұрақты болады ( $17,2 \pm 1,0$ ,  $P < 0,05$ ), осыдан кейін құрт төмендейді ( $60,5\%$ ), 24 сағаттан кейін ( $9,8 \pm 0,8$ ,  $P < 0,05$ ) 48 сағаттан кейін ( $6,0 \pm 0,7$ ,  $P < 0,05$ ) анықталады. Сарысада 4 сағаттан кейін  $23,6 \pm 1,4$ , 24 сағатта  $11,8 \pm 1,0$  ( $P < 0,05$ ), 48 сағатта  $9,2 \pm 0,8$  ( $P < 0,05$ ) болды.

Алынған нәтижелерде бастапқы және сарколизинге тұрақты C45 SH-тобы өзгеру деңгейі және ісіктің өсуінің тежелуі бойынша қорытынды жасауға болады: бақылау кезінде SH-тобының деңгейін құшті төмендettі, препараттың ісікке қарсы тежелуі белсенді болды. Исіктің айқын регрессиясы ісіктерде және қан сарысуында SH-тобының концентрациясының паралелді өзгерістері байқалады.

Сарколизинге тұрақты саркома 45 бар егеуқұйрықтарға ісіктерге қарсы препараттарды ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде бір рет енгізгенде бастапқы ісігі бар егеуқұйрықтарда SH-тобының айтартылған өзгерісі анықталады. Бастапқы саркома 45 сарколизин және лейкоэфдин әсерінен 4 сағаттан кейін SH-тобының төмендегені және тәжірибелі сонына қарай (48 сағат) жоғарылағаны анықталады. Арглабин әсерінен SH-тобының деңгейі сол өзгерістер күйінде қалды.

**Табиғи қосылыстардың қан сарысуындағы SH-тобының деңгейіне *in vitro* әсері.** Кейбір зерттеліп жатқан қосылыстардың (лейкоэфдин, арглабин және сарколизин) тіндік сульфидрилді топтардың деңгейінің курт төмендегені осы препараттарға сезімтал ісіктерде құрсақ қуысына енгізгеннен 15-30 минуттан кейін *in vivo* SH-тобының санын зерттеу нәтижесінде анықталады. Эрі қарайғы зерттеуде тіндік SH-тобының инактивация деңгейі аталған препараттарға ісіктердің сезімталдығына байланысты болды. Сонымен, қайта егілген дәріге тұрақты ісігі (Плисс лимфосаркомасы, саркома 45) бар жануарларда ісікке қарсы препараттарды енгізгенде ісік тінінде SH-тобының төмендеуі болған жоқ. Әдебиеттегі мәліметтер бойынша [3,5,6,7, 12, 15, 20] алкилдеуші қосылыстардың ісіктері SH-тобының біріншілікті реакциясы ісіктердің препараттармен SH-тобының алкилдену реакциясына байланысты; оның айқын көріну дәрежесі ісіктердің алкилдеуші қосылыстарға сезімталдығына тікелей байланысты. Сезімтал және дәріге тұрақты ісіктерде алкилдеуші препараттармен табиғи қосылыстардың жиналу айырмашылығы жоқ екендігін ескеріп, ісікке қарсы препараттарға ісіктері SH-тобының реакциялық қабілетінің айырмашылығын болжауға болады. Бұл препаратқа сезімталдықпен және *in vitro* тәжірибелісінде анықталуы мүмкін.

Осыған байланысты аталған штамма *in vivo* препараттың ісікке қарсы белсенділігін және осы препараттың әсерінен *in vitro* тәжірибелесінде аталған ісіктің SH-тобының инактивация дәрежесін анықтауға арналған тәжірибелік зерттеу жүргіздік.

Зерттеліп жатқан препараттың тиімділігінің критеріи препаратты енгізгеннен кейін ампериметрикалық титрлеу арқылы анықталатын жануарлардың қан сарысуында SH-тобының төмендеу дәрежесі (%) болды [4, 6, 17].

Егер сол препараттардың әсерінен ісіктердің өсуінің тежелуін SH-тобының төмендеуімен салыстыратын болсақ, осы екі көрсеткіштердің арасында нақты корреляцияны көруге болады. Сонымен, лейкоэфдин және арглабин сарколизинге тұрақты саркома 45 және ЛСП бастапқы нұсқасын 78-90% тежеді. Осы препараттардың әсерінен *in vitro* тәжірибелесінде аталған ісіктердің тінінде SH-тобының саны  $31,4\%$  төмендеген. Лейкоэфдинге әдайелеп алынған дәрілік тұрақтылығы бар Плисс лимфосаркомасының өсуін осы тәжірибеде лейкоэфдин және арглабин  $23,7$ - $44,2\%$  тежеді. Бұл кезде *in vitro* ісіктердің тіндік SH-тобы  $5,0$  және  $19,1\%$  төмендеді. Алхидин бастапқы ЛСП өсуі  $80\%$  тежелді, тіндік SH-тобының саны  $35,4\%$  төмендеді. Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП тіндерінде SH-тобы алхидиннің әсерінен  $22,5\%$  төмендеді, ісіктердің өсуі  $73\%$  тежелді.

Сарколизин бастапқы ЛСП ісікке қарсы әсері аз болды ( $31\%$ ), ісік тініндегі SH-тобы  $19,4\%$  төмендеді. Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП тінінде сарколизиннің әсерінен SH-тобы  $50,0\%$  төмендеді, ісіктің өсуі  $93\%$  тежелді. Зерттеліп жатқан барлық қайта егілген ісіктерге қарсы тұрақты әсер көрсеткен проспидин ( $73$ - $87\%$ ) болды. Аталған препараттың әсерінен *in vitro* тәжірибелесінде SH-тобының саны  $23,3$ - $36,1\%$  төмендеді.

Ісіктердің коллатералды сезімталдығы болғанда табиғи полифлавандардың және сескви-терпенді препараттардың ісікке қарсы әсерінің механизмінде тіндік және сарысулық ақызыздық емес қосылыстардың SH-тобының функционалды реакциясы маңызды орын алады.

Сонымен, табиғи жаңа препаратордың ісікке қарсы әсері SH-тобының деңгейіне тәуелділігі бастапқы және дәріге тұрақты ісігі бар егеуқұйрықтарға жасалған тәжірибеде анықталды. Дәріге тұрақты Плисс лимфосаркомасында коллатералды жоғары сезімталдықтың пайда болуы ісікте және қан сарысуында SH-тобының санының төмендеуімен бірге жүреді. Табиғи жаңа препараторды көп рет енгізген кезде жануарлардағы ісіктердің өсуінің тежелуі мен *in vitro* тәжірибесінде осы препаратордың әсерінен ісікте тіндік SH-тобының санының төмендеуінің тәуелділігі анықталды [1, 12, 15, 19, 20, 21].

## ӘДЕБІЕТ

- [1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: автореферат докторской степени ученой степени доктора медицинских наук // Москва 1991г С. 455
- [2] Горбачева Л.Б., Горьков В.А., Чернов В.А., Шиятая О.К. Препараты растительного происхождения // Итоги науки и техники, онкология. М., 1982 12. С.174-179
- [3] Кулик Г.И. К механизму цитотоксического действие алкилирующих противоопухлевых препаратов и лекарственной устойчивости к ним. Автореф. дис. докт. мед. наук, 1972, С 46
- [4] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана, 1999, С.270.
- [5] Кулик Г.И., Король В.И., Пелькис Ф.П. и др. Особенности реакции организма на длительную химиотерапию противоопухлевым препаратам. Материалы IV Всесоюзной конференции. Вильнюс 1984 С. 224-226
- [6] Кулик Г.И., Король В.И. Определение индивидуальной чувствительности опухолей к алкилирующим противоопухлевым препаратам по сыворотке крови. Методические рекомендации. Киев, 1976. С.13
- [7] Кулик Г.И., Король В.И., Пелькис В.И., Чехун Ф.П. Изменение чувствительности организма к противоопухлевым препаратам при длительном их применении // Всероссийский съезд онкологов. Ростов-на-Дону 1986, С. 519
- [8] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.- 1998.- С.609.
- [9] Рахимов К.Д. Фармакология құпиялары // Алматы, 2012 – С. 53
- [10] Сергеев А.В., Ревазова Е.С., Денисова С.И., Калоцкая О.В., Рытенко А.Н., Чистякова Л.П.,  
Иммуномодулирующая и противоопухлевая активность полисахаридов растительного происхождения // Бюлл.эксперим. биологии и медицины 1985- ТС – 12 – С. 741-743
- [11] Катульский В.Ю., Карташев А.Н., Никифорова П.А., Белкова С.Г Активность некоторых энергетических ферментов при доброкачественных опухолях и раке прямой кишки // Лит.обзор. М., 1979. С. 25-32
- [12] Рахимов К.Д. Фармакология дәрістері // Алматы, 2012 - 552 Б.
- [13] Лея Д.П., Лиепа В.Э., Насо-Шадхан Х.Ф. Некоторые биохимические отличия чувствительных резистентных экспериментальных опухолей после применения циклофосфана // Проблема химиотерапии злокач.опухолей. Материалы Всесоюзн.конф. М. Киев, 1974. С.190-191
- [14] Герасимова Г.К., Матвеев Л.В., Мокина В.Д. Использование биохимических критериев для прогнозирования эффективности химиотерапии опухолей // Вестник Академии мед.наук – 1981 №12 С. 15-19
- [15] Рахимов К.Д. Клиникалық фармакология // Алматы, 2013 - 406 Б.
- [16] Луговой В.И., Кравченко Л.П., Купый А.С. Ферментный спектр сыворотки крови больных злокачественными опухолями молочной железы // Вопр.онкологии – 1972. 18-5. С.20-23.
- [17] Соколовский В.В. Определение содержания сульфидрильных групп в крови амперметрическим титрованием // Лабораторное дело, 1962. №8 – С.3-6
- [18] Соколовский В.В. Тиоловые соединения в биохимических механизмах жизнедеятельности. Л., 1979. С. 5-9
- [19] Рахимов К.Д. Фармакология табиғи дәрілер // Алматы, 2014 – 483
- [20] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии, г. Караганда, труды международной научно-практической конференции - 2015 – С.208
- [21]Рахимов К.Д., Эдекенов С.М., Фитохимия Фитофармакология Фитотерапия // Алматы Караганды, 2015- 523
- [22] Мироненко Н.И., Рахимов К.Д. Сульфидрильные группы в процессе преодоления лекарственной резистентности некоторыми противоопухлевыми препаратами // Рукопись деп. В КазНИИНТИ 07.04.1988№2066 Ка 88.
- [23] Березовская Н.Н. Влияние биофлавоноидов на ферментное окисление аскарбиновой кислоты и адреналина в животных тканях // Биохимия 1964-29 С -30-34
- [24] Зайцев В.А., Морозкина Т.С. Энергетический обмен при спонтанной регрессии перевиваемых опухолей // Вопр.онкологии – 1980. С.9-32

## REFERENCES

- [1] Rakhimov K.D. New natural compounds in chemotherapy against drug resistant tumors.Thesis of Dr.scient.med. Moscow. 1991. P.455 (In Russ)
- [2] Gorbacheva L.B., Gorkov V.A., Chernov V.A., Chiataya O.K. Herbal genesis drugs. Outcomes of science and techniques, oncology.M., 1982 12. P.174-179
- [3] Kulik G.I. The mechanism of the cytotoxic effect of alkylating anti tumor drugs and drug resistance to them.Thesis of Dr.scient.med.1972,P.46
- [4]Rakhimov K.D. Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty.1999, P.270.(In Russ)

- [5]Kulik G.T., Corol V.I. Pelkys F.P and colleagus. Features body's response to prolonged chemotherapy with antitumor drugs. Materials of IV All-Union conference.Vilnos.1984 P. 224-226
- [6] Kulik G.T., Corol V.I. Determination of the sensitivity of tumors to alkylating anti tumor drugs on serum. Guidelines. Kiev. 1984 P. 224-226
- [7] Kulik G.T., Corol V.I. Changes in sensitivity to the anti tumor drug in long-term application. All-Russian congress of oncologists.Rostov-on-Don.1986, P. 519
- [8] Rakhimov K.D. New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress "Human and drug" M.1998.P.609. (In Russ)
- [9] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology.Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [10] Sergeyev A.V., Revazova E.S., Denisova S.I., Kalotskaya O.V., Rytenko A.N., Chistyakova L.P. Immunomodulatory and antitumor activity of plant polysaccharides // Exper. Biology and medicine 1985- TS.12.P. 741-743 (In Kaz) [11] Katulsky V.U., Kartavenko A.N., Niciphorova P.A. Belkova S.G. Activation of some energetic enzymes at non-malignant growth and tumor of rectum.M., 1979. P. 25-32 (In Russ)
- [12] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology.Almaty.2012 P.552 (In Kaz)
- [13] Leya D.P., Lyepa N.E., Naso-Shadkhan Kh.F. Some biochemical differences sensitive and resistant experimental tumors after application cyclophosphan. Problems of chemotherapy of malignant tumors.Materials of All-Union conf. M.Kiev.1974. P.190-191 (In Russ)
- [14] Gerasyanova G.K., Matveev L.V., Mokina V.D. Application biochemistry criterion for forecasting effectiveness in chemotherapy of tumors. 1981 №12 P. 15-19 (In Russ)
- [15] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology.Almaty.2013 -P.406 (In Kaz)
- [16] Lugovoy V.I., Kravchenko L.P., Kutsy A.S. Enzyme spectrum of blood serum of patients with mammary gland's malignant tumor. Study of oncology.1972. 18-5. P.20-23 (In Russ)
- [17] Sokolovsky V.V. Determination of sulfhydryl groups in blood by ampermetric titration. Laboratory work.1962. №8.P.3-6
- [18] Sokolovsky V.V. Thiol compounds in the biochemical mechanisms of life. L., 1979.P. 5-9 (In Russ)
- [19] Rakhimov K.D Pharmacology natural drugs.Almaty, 2014.P.483 (In Kaz)
- [20] Adekenov S.M. "Achievements and prospects for the Development of Phytochemistry" proceedings of the International Research and Practice Conference. Karaganda. 2015, P.208 (In Engl)
- [21] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda2015- P.538 (In Kaz)
- [22] Mironenko N.I., Rakhimov K.D. Sulfhydryl groups in overcoming drug resistance of some anti tumor drugs. Manuscript dep.07.04.1988№2066 Ka 88.
- [23] Berezovskaya N.N. The impact of bioflavonoids to enzymatic oxidation of ascorbic acid and adrenaline animal's tissue. Biochemistry 1964-29 P.30-34. (In Russ)
- [24]Zaytsev V.A., Morozkina T.S. Energetic metathesis at spontaneous transplantable tumors. Studyofoncology.1980. P.9-32 (InRuss)

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ ГРУППЫ В ТКАНИ ОПУХОЛИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ

**К. Д. Рахимов**

АО «КазМУНО», Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** лимфосаркома Плисса, коллатеральная чувствительность, лекарственная резистентность, SH-группа, сыворотка крови.

**Аннотация.** Установлена прямая зависимость противоопухлевого действия растительных препаратов от уровня SH-групп в опытах на крысах с исходными и лекарственно резистентными опухолями. Возникновение коллатеральной чувствительности у лекарственно резистентной лимфосаркомы Плисса сопровождается понижением количества SH-групп как в опухоли, так и в сыворотке крови. Выявлена зависимость между степенью торможения роста опухоли у животных при многократном введении растительных препаратов и степенью снижения количества тканевых SH-групп этой опухоли под влиянием тех же препаратов в опытах invitro.

Поступила 05.11.2015 г.