

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), 142 – 145

**CYTOGENETIC CHARACTERIZATION OF THE INITIAL
AND DRUG RESISTANT VARIANTS OF TUMORS**

K. D. Rakhimov

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

Key words: karyotype, chromosome, lymphosarcoma of Pliss, anti-tumor activity.

Abstract. A numerical characteristic of the karyotype of lymphosarcoma of Pliss since the receipt of the strain has not undergone significant changes over the entire period of passaging in animals, and differ from the normal karyotype of the rat by the presence of the additional marker microchromosome.

The karyotypes of drug-resistant variants of tumors have a higher karyotypic heterogeneity compared with the original Pliss lymphosarcoma

УДК 615.1.4 (175)

**БАСТАПҚЫ ЖӘНЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ ДАМЫҒАН
ІСІКТЕРДІҢ ЦИТОГЕНЕТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ**

Қ. Д. Рахимов

«ҚМУББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: карио түрлері, хромосома, Плисса лимфосаркомасы, ісікке қарсы белсенділігі.

Аннотация. Плисса лимфосаркомасы карио түрінің сандық сипаттамасы штамма алған кезінен жануарларға бұқтырған бүкіл мезгіл арасында елеулі өзгерістерге ұшырамады және егеуқұйрықтың қалыпты кариотүрінен қосымша маркерлік микрохромосома қатысуымен ерекшеленеді.

Ісіктердің дәрілік резистентті үлгілер кариотүрлері негізгі Плисса лимфосаркомасымен салыстырғанда артығырақ жоғары кариотүрлік гетерогенділігімен ерекшеленеді.

Ісікке қарсы препараттарға тұрақтылықты жою, сондай-ақ оның алдын алудың тиімді әдісі кәтерлі ісігі бар науқастарды емдеудің нәтижесін жақсарту үшін генетикалық зерттеу жүргізу керек [3, 6, 10, 21].

Басқа зерттеушілердің пікірінше, дәрілік тұрақтылықтың пайда болуында шешуші рөлді аталған препаратқа гетерогенді ісік популяцияның жасушалық элементтерінің көбеюі және іріктелуі негізінде жататын селективті механизм атқарады [1, 4, 12, 13].

Тұрақтылықтың дамуы ісіктердің тұқым қуалау құрылымының өзгеруімен жүреді [4, 10, 12-14].

Ісік популяциясының тұқым қуалау құрылымын зерттеудің әдісі цитогенетикалық анализ болып табылады.

Осыған байланысты Плисс лимфосаркомасының (ЛСП) [15] және оның рубомицинге, проспидинге және лейкофдинге тұрақты нұсқаларының жасушалық популяцияларының заңдылықтарын іріктеуде хромосомалық сипаттамасы зерттелді [17, 18].

Плисс лимфосаркомасының бастапқы штамын зерттегенде кариологиялық өзгеріске сәйкес жасушалардағы хромосома санының полиморфизмі жоғары болған (егеуқұйрықтардың қалыпты

тінінде 42 хромосома болды). Жасушаның жартылай диплоидты аймақта хромосомаларының саны 35-тен 45-ге дейін түрленді, барлық популяцияның 95,7% құрады. Бағаналы линияда 42 хромосомасы бар жасушалар құрады, олардың популяциядағы құрамы $32,9 \pm 4,6$, 41 хромосомасы бар жасушалар $18,6 \pm 3,8\%$, 43 хромосомасы бар жасушалар $15,3 \pm 3,6\%$, ал 40 хромосомасы бар жасушалар $12,0 \pm 3,2\%$ құрады. Модалды топқа жуық басқа жасушалар деңгейі 2 және 4% болды [1].

Рубомицинге тұрақты Плисс лимфосаркомасында (114 ұрпағы) бағаналық линияның сақталуымен жасушалық полиморфизмнің жоғарылауы анықталды. Хромосома саны бойынша басқа жасушалық линиялардың құрамы 2 және 12% болды.

Бастапқы Плисс лимфосаркомасы және оның рубомицинге тұрақты нұсқасында хромосома санының таралу түрін бағалағанда X^2 критерийі бойынша 38 хромосома линиясынан басқа жасушалардың жеке линияларында айырмашылық анықталған жоқ (Плисс лимфосаркомасының бастапқы штамында - $2,1 \pm 4,1\%$, дәріге тұрақты нұсқасында - $11,6 \pm 3,2$).

Сонымен, Плисс лимфосаркомасының бастапқы штамының және рубомицинге тұрақты нұсқасының жасуша популяциясының айырмашылығы кейбір жасуша полиморфизмінің және 38 хромосомасы бар жасуша линияларының жоғарылауымен көрінді [9].

Плисс лимфосаркомасының проспидинге тұрақты нұсқасының цитогенетикалық анализінде (117 ұрпақ) жасушалық полиморфизм жоғарылады және метафазадағы хромосома саны 30-дан 52 дейін болды.

Жасушалардың моделді тобы ортаңғы қателіктен бөлу керегі жоқ, яғни, бағаналы линияға 32-ден 42 дейін хромосомасы бар жасушаларды жатқызуға болады. Нақты хромосома саны бар жасушалардың ең жоғарғы санын алсақ, Плисс лимфосаркомасының бастапқы штамында бағаналы линия 42 хромосомадан өзгерген жоқ, проспидинге тұрақты нұсқасында популяцияда 41 дейін болды.

Плисс лимфосаркомасының бастапқы штамында және проспидинге тұрақты нұсқасында жасушалардағы хромосома санының таралуы бұл түрде ерекшеленді (X^2 критерийі бойынша).

Жасушалардың саны бойынша айырмашылық метафазада 38 хромосомасы бар линияда (бастапқы Плисс лимфосаркомасында - $2,1 \pm 1,4$, проспидинге тұрақты нұсқасында $11,8 \pm 3,2$ - $P < 0,05$) және 42 хромосомасы бар линияда (бастапқы Плисс лимфосаркомасында - $32,9 \pm 4,6$, ал дәріге тұрақты нұсқасында - $10,7 \pm 3,7$) анықталды [9, 19].

Лейкоэфдинге тұрақты Плисс лимфосаркомасының цитогенетикалық анализінде (112 ұрпақ) полиморфизмнің жоғарылауы және ортаңғы қателіктен бағаналы линияны бөлудің қажеті жоқ. Бағаналы линияларға 40 және 42 хромосомасы бар жасушалардың линиясын жатқызуға болады. Бағаналы линиясында нақты хромосома саны бар жасушалардың ең жоғарғы санын 41 хромосомасы бар линияны санауға болады.

Кейде 38 хромосомасы бар жасуша линиялары бөлінеді, бірақ олардың айырмашылығы ортаңғы қателігінде айырмашылық бар. Плисс лимфосаркомасының бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты нұсқаларының жасушалық таралымы болған жоқ (X^2) [4, 17].

Сонымен, цитогенетикалық анализ бойынша ең жоғарғы полиморфизм лейкоэфдинге тұрақты Плисс лимфосаркомасында анықталды (32 ден 52 дейін), ал бастапқы штамымен салыстырғанда проспидинге тұрақты Плисс лимфосаркомасында бағаналы линияның өзгеруі болады (41-42 хромосома).

Әдебиеттердегі мәліметтер бойынша [5, 7, 12, 13, 19, 21] фармакотерапиялық заттарға тұрақтылықтың дамуы қатерлі ісік популяциясы жасушаларының кариотиптік құрылымының өзгеруімен жүреді, ол бағаналы линия өзгергенде, кариотиптік гетерогенділік жоғарылағанда, қосымша маркерлі хромосома, соның ішінде микрохромосома және дәрілік тұрақтылықта тікелей маңызы бар құрамында амплифицирленген гендер бар гомогенді боялған хромосома пайда болғанда көрінеді.

Сонымен қатар, дәрілік тұрақтылықтың дамуы дәрілік тұрақтылықпен байланыссыз хромосома құрылымының кездейсоқ өзгеруімен байланысты екені белгілі [11, 19].

Біздің тәжірибеміздегі цитогенетикалық анализ бойынша дәріге тұрақты нұсқалары бастапқы ісіктерге қарағанда кариотиптік гетерогенді болып келеді. Алынған мәліметтер Плисс лимфосаркомасының кариотипі басқа қайта егілген ісік штамдарына қарағанда тұрақты болды. Плисс лимфосаркомасының [15] кариотиптік анализді жасау кезінде біздің және басқа авторлардың [4]

мәліметтері бойынша Плисс лимфосаркомасының кариотипі егеуқұйрықтардың қалыпты кариотипінен айырмашылығы болған жоқ. Айырмашалық негізінен қосымша микрохромосомаға байланысты (метафазада 80%), ал хромосомаларды іріктеуде метацентрлік хромосоманың моно - немесе трисомиясымен байланысты (14-ші, 18-ші жұп).

Хромосомалардың дифференциалды бояу әдісін қолдану арқылы бастапқы Плисс лимфосаркомасының және дәріге тұрақты нұсқасын өсімдік препараттарымен емдегенде цитогенетикалық айырмашылық болуы мүмкін.

Сонымен, Плисс лимфосаркомасының кариотипінің сандық сипаттамасы штамм алынған сәттен бастап жануарларға енгізген кездегі барлық кезеңде өзгеріссіз болды және егеуқұйрықтардың қалыпты кариотипінен қосымша маркерлі микрохромосома болуымен ерекшеленеді.

Ісіктердің дәріге тұрақты нұсқасының кариотиптері бастапқы Плисс лимфосаркомасынан жоғары кариотипті гетерогенділігімен ерекшеленеді.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Вахтин Ю.Б. Генетическая теория клеточных популяций. – Л. 1980. – С.166
- [2] Войтовский В.К. Цитогенетическое изучение метастазов асцитной лимфосаркомы Плисса. Цитология. 1971. 13. – №3. – С.362-367
- [3] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук // Москва 1991г. – С. 455
- [4] Войтовичкий В.К., Едыгенова А.А., Кабиев О.К. Цитогенетический анализ вариантов штамма опухоли яичников крысы, устойчивых к 6-меркаптопурину и Тио ТЭфу. Вопр.онкологии. 1970. – Т.26. – №5. – С.87-92
- [5] Гончарова С.А., Миненкова Е.А., Фомина М.М., Демидова И.С. Цитогенетическая характеристика штамма лейкоза L1210 при развитии лекарственной устойчивости. Эксперим.онкология. 1984. Т.6. – №4. – С.38-41
- [6] Рахимов К.Д., Абдуллин К.А. Доклинические испытания лекарственных средств. Методические указания. – Алматы - 1997. – С. 112
- [7] Гончарова С.А., Демидов Н.С., Ширяева О.А., Шевцова В.Н., Коновалова Н.П. Характеристика антроциклиностойчивых штаммов лейкоза Р-388. Эксперим.онкология. 1987. Т.9. – №4. – С.42-47
- [8] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана, 1999, – С.270.
- [9] Козинец Г.И., Иванова Л.Е., Кузнецова Т.В., Ханьков О.К., Левина Н.В., Воеводкина Т.Г. Цитологическая характеристика лимфолейкоза Р-388, резистентного к карминомицину. Эксперим.онкология. 1985. Т.7. – №4. – С.60-64
- [10] Рахимов Қ.Д. Фармакология құпиялары // Алматы, 2012 – С. 536
- [11] Копнин Б.П., Болгарева Г.М., Стромская Т.П., Ставровская М.А. Получение и онкологическая характеристика новых околоплоидных сублиний мышинных клеток, обладающих двумя генетическими маркерами. Эксперим.онкология. 1983. 5 – №2. – С.32-34.
- [12] Левина И.В. Хромосомы и лекарственная резистентность опухолей. Эксперим.онкология. 1984. Т.6. – №6. – С.14-18
- [13] Пиненкова Е.Л., Фомина М.М., Гончарова А., Евсеенко Л.С. Селективные механизмы возникновения резистентности к действию противоопухолевых препаратов. Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Черногоровка. 1982. – С.76-78
- [14] Рахимов Қ.Д. Фармакология дәрістері // – Алматы, 2012.– 552 б.
- [15] Плисс Г.Б. Онкологическая характеристика нового штамма лимфосаркомы Плисса. Бюлл.эксп.биол. и мед. 1961.2. – С.95-100
- [16] Рахимов Қ.Д., Верменичев С.М. Перспективность поисков противоопухолевых средств среди растений Казахстана // Современные проблемы фармации. – Алма-Ата. 1989. – С. 94-95
- [17] Рахимов Қ.Д. Клиникалық фармакология // – Алматы, 2013. – 406 б.
- [18] Рахимов К.Д. Влияние сарколизина на устойчивую к лейкофдину лимфосаркомы Плисса. Материалы республиканской конференции молодых ученых. – Алма-Ата, 1976.Т.2. – С.529
- [19] Рахимов Қ.Д. Фармакология табиғи дәрілер // Алматы, 2014. – С. 483
- [20] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии, г.Караганда, труды международной научно-практической конференции - 2015 – С.208
- [21] Goldie J.H., Goldman A.J. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. Cancer Res. 1984. – №9 P.3643-3653

REFERENCES

- [1] Vakhtin Y. B. Genetic theory of cell populations.L., 1980. S. 166
- [2] Voitovsky V. K. Cytogenetic study of metastatic asciticlymphosarcoma of Plissa. Cytology. 1971. 13. No. 3. P. 362-367 (In Russ)
- [3]Rakhimov K.D. New natural compounds in chemotherapy against drug resistant tumors.Thesis of Dr.scient.med. Moscow. 1991. P.455 (In Russ)
- [4] Voitovitcky V. K., A. A. Digenova, Kabiev O. K. Cytogenetic analysis of ovarian tumors strain rats are resistant to 6-mercaptopurine and ThioTapu. Problems of oncology. 1970. T. 26. No. 5. P. 87-92 (In Russ)

- [5] Goncharov S. A., Minenkova E. A., Fomina M. M., Demidov, I. S. Cytogenetic characteristic strain of leukemia L1210 in the development of drug resistance. *Experim.Oncology*. 1984.Vol. 6.No. 4. P. 38-41 (In Russ)
- [6] Rakhimov K.D., Abdullin K.A. Preclinical research of drugs. *Methods handbook*. Almaty.1997. P. 112(In Russ)
- [7] Goncharov S. A., Demidov N. With., Shiryayeva O. A., Shevtsova V. N., Konovalova N. P. Feature antratsyklyn resistant strains of leukemia P-388. *Experim.Oncology*. 1987.Vol. 9.No. 4. P. 42-47 (In Russ)
- [8] Rakhimov K.D., Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty.1999, P.270.(In Russ)
- [9] Kozinets G. I., Ivanova L. E., Kuznetsova T. V., Khanykov O. K., Levin N. In., Voevodina T. G. Cytological characterization of lymphocytic leukemia P-388 resistant to carminomycin. *Experim.Oncology*. 1985. T. 7. No. 4. P. 60-64 (In Russ)
- [10] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology.Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [11] Kopnin B. P.,G. M. Bulgarevo, Stromskaya T. P., Stavrovskaya M. A. preparation and characterization of new cancer of human murine cells with genetic markers. *Experim.Oncology*. 1983.5 No. 2. P. 32-34.(In Russ)
- [12] Levin V. I. Chromosomes and drug resistance of tumors. *Experim.Oncology*. 1984.Vol. 6. No. 6.With.14-18 (In Russ)
- [13] Piankova E. L., Fomina M., Goncharova .And.,Evseenko L. S. Selective mechanisms of emergence of resistance to the action anti tumordrugs. Actual problems of experimental chemotherapy of tumors.Chernogolovka. 1982. P. 76-78 (In Russ)
- [14] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology.Almaty.2012 P.552 (In Kaz)
- [15] Pliss, G. B. Cancer characterization of a new strain of lymphosarcoma of Plissa. *Bull.exp.Biol. and honey*. 1961.2. P. 95-100 (In Russ)
- [16] Rakhimov K.D., Vermenichev Prospects of searches of antitumor drugs among Kazakhstan`s plants. Modern problems of pharmacy. Almaty.1989. P. 94-95 (In Russ)
- [17] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology.Almaty.2013 –P.406 (In Kaz)
- [18] Rakhimov K. D. Effect of sarcosylsin on leykoeffdin resistant lymphosarcoma of Plissa. Materials of Republican conference of young scientists.Alma-ATA, u Vol. 2.P.. 529 (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] Goldie J.H., Goldman A.J. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *CancerRes*. 1984. №9 P.3643-3653 (InEngl.)

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ ОПУХОЛЕЙ

К. Д. Рахимов

АО «КазМУНО», Алматы, Казахстан

Ключевые слова: кариотипы, хромосома, лимфосаркома Плисса, противоопухолевая активность.

Аннотация. Числовая характеристика кариотипа лимфосаркомы Плисса с момента получения штамма не претерпела заметных изменений за весь период пассирования на животных и отличается от нормального кариотипа крысы присутствием дополнительной маркерной микрохромосомы.

Кариотипы лекарственно резистентных вариантов опухолей отличаются более высокой кариотипической гетерогенностью по сравнению с исходной лимфосаркомой Плисса.

Поступила 05.11.2015 г.