

K. D. Rakhimov, S. M. Adekenov

“Kazakh Medical University of Continuing Education”, JSC, Almaty, Kazakhstan,
International Research and Production Holding “Phytochemistry” JSC, Karaganda, Kazakhstan.
E-mail: kdrakhimov@inbox.ru

PHARMACOLOGICAL STUDY OF INNOVATIVE NATURAL COMPOUNDS ON THE INITIAL AND DRUG RESISTANT METASTASES

Abstract. Metastases of Pliss lymphosarcoma (MPLS) both the original and its drug -resistant variants were more sensitive to alhidin (inguinal lymph node metastases did not develop, the duration of the life of animals increase by 183% compared to control).

In the treatment of rats with MPLS by Arglabin, severe collateral sensitiveness to this sesquiterpen is revealed. Original sensitiveness of MPLS to “GC” drugs remained the resistant prospidin and leukoephidin options (number of rats with metastases to the increase in life expectancy of 115% decreased up to 90%). Plant test drugs are more effective in relation to the inguinal lymph node metastases than the primary tumor. It is assumed that the basis of antimetastatic activity of herbal preparations is their immune- mediated humoral action.

Keywords: Pliss lymphosarcoma, anticancer drugs, metastases.

ӘОЖ 615.1.4 (175)

Қ. Д. Рахимов, С. М. Адекенов

Қазақстан Республикасы, Алматы, «ҚМУББУ» АҚ
«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі АҚ, Қарағанды

БАСТАПҚЫ ЖӘНЕ ТҰРАҚТЫ МЕТАСТАЗДАРҒА ТАБИҒИ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ЗАТТАРДЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРЛЕРІН ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Плисс лимфосаркомасы метастазының (ПЛСМ) бастапқы және дәріге тұрақты нұсқалары алхидинге сезімтал болды (шап лимфа түйіндерінде метастаздар анықталмады, бақылау тобымен салыстырғанда жануарлардың орташа өмір сүру ұзақтығы 183% жоғарылады). Рубомицинге тұрақты ПЛСМ бар егеуқұйрықтарды арглабинмен емдегенде аталған сесквитерпенге айқын жоғарғы коллатералды сезімталдық анықталды. Проспидинге, лейкоэфдинге тұрақты ПЛСМ «ГК» препаратының бастапқы сезімталдығы сақталады (егеуқұйрықтардағы метастаз саны 90% төмендеді, өмір сүру ұзақтығы 115% жоғарылады). Зерттеліп жатқан өсімдік препараттары біріншілікті ісіктерге қарағанда шап лимфа түйіндеріндегі метастаздарға әсері жақсы. Өсімдік препараттарының метастазға қарсы белсенділігінің негізінде иммундық гуморалдық жүйе арқылы әсер көрсетеді.

Түйін сөздер: Плисс лимфосаркомасы, қатерлі ісікке қарсы препараттар, метастаздар.

Қатерлі ісіктердің фармакотерапиясының тиімділігі әлі жоғары емес. Олардың метастаз және рецидив беруі – ісіктерді дәрілік емдеудің нәтижесінің негізгі факторы болып табылады [2, 3, 5, 6].

Сондықтан метастаз беру және метастаздардың дәріге тұрақтылығына әсер ететін препараттарды іздестіру өзекті мәселе.

Осы бағытта біріншілік ісік түйіндерін және олардың метастаздарына ісікке қарсы әсер көрсететін әртүрлі заттарды зерттеу керек [8].

Біріншілікті және метастаздық ісіктердің арасында сәулелі және химиофармакотерапиялық әсерге айырмашылық болады және осыған байланысты біріншілікті ісіктермен олардың жергілікті лимфа түйіндеріне метастаздарының салыстырмалы түрде зерттеуге қызығушылық туындауда. Ісіктердің таралу жолында анатомиялық түзілістердің ішінде бірінші тосқауыл болып табылады [8].

Метастаз беру үрдісінде көбінесе, қанның және организм тіндерінің қан ұю және ұюға қарсы фактордың реттелу жүйесінің бұзылысы негізгі орын алады [1, 10, 14]. Осы сұрақты түсіндіру үшін антикогулянттарды (неодикумарин, синкумар және т.б.) және Р-витаминді препараттар (кверцетин, рутин, эфедрин, лейкофдин, катехиндер жиынтығы) зерттелді. Осы қосылыстардың жануарлардағы гематогенді және лимфогенді метастаздың дамуына әсері тексерілді [8].

Тікелей және тікелей емес әсерлі антикоагулянттар цитостатиктердің ісікке қарсы әсерін төмендетуі мүмкін [12] немесе табиғи препараттардың тежеуші әсерін күшейтуі мүмкін, мысалы, лейкофдинді солармен бірге жануарлардағы қайта егілген ісік метастазына қарсы қолданығанда байқалады. Синкумар және лейкофдинді өкпе метастазында және Уокер карциносаркомасы және Плисс лимфосаркомасы бар егеуқұйрықтардың құйрығындағы біріншілікті ісік түйіндерінде қолданылған. Бұл гематогендімен салыстырғанда ісік жасушалары лимфа жүйесінде органотропты, тромбопластикалық белсенділік көрсетеді. Антикоагулянттар фибрин тромбтарын ерітеді және ісік жасушаларын қанға шығарады және лейкофдин синкумармен бірге қолданғанда тежеуші әсер көрсетеді. Лейкофдин Р-витаминдерімен бірге фибрин қабықшаларына әсер көрсетпеді және ісік жасушалары босап шықпады, антикоагулянттармен салыстырғанда лейкофдин гематогенді метастаздарға айқын әсері жоқ. Керісінше, антикоагулянт синкумар қан айналымындағы Уокер карциносаркомасының ісік жасушаларына әсер көрсетті. Біріншілікті ошақтан Уокер карциносаркомасы жасушаларының диссимиляциясын (таралуын) аз дәрежеде алдын алды (құйрығының терісінің астына екенде). Басқа алыс ағзаларда осы жасушалардың тірілуі, әсіресе өкпеде кездесуі кедергі келтіретін әсері болған жоқ.

Метастаздарға қарсы айқын тежеуші әсер паратрахеалды және перифериялық лимфа түйіндерінің табиғаты лимфоидты ісіктерінің (Плисс лимфосаркомасы) флаваноидты препараттар көрсетті (рутин, кверцетин, катехиндер жиынтығы, эфедрин, лейкофдин). Гематогенді метастаздар оған тұрақты болды.

Соңғы кездері организмнің қорғаныштық жүйесін ескере отырып, ісіктердің метастаз беруінің әртүрлі кезеңдерінде [17] бірқатар зерттеушілер [10, 15] метастазбен күресу үшін кейбір өсімдіктен алынған бірқатар препараттарды ұсынып отыр (байкалдық томоғашөп, алтын тамыр, жолжелкен және т.б.). Стресске қарсы, гипотензивті, тонизирлеуші әсері бар бұл препараттар қайта егілген ісігі бар тышқандарда және егеуқұйрықтарда тәжірибеде цитостатиктердің метастазға қарсы әсерін күшейтті [1, 15, 19, 20].

Әдебиеттердегі мәліметтер бойынша табиғи флавандардың лимфогенді метастаздардың сезімталдығын біз полифлавандардың (алхидин) 70/24x5, сесквиптерпенді лактондардың туындыларының (арглабин) 50/24x5, глициррет қышқылы туындыларының («ГК» препараты) 70/24x5 жаңа препараттарының арасынан (мөлшері (мг/кг)/интервал (4)х енгізу саны) дәріге тұрақты лимфогенді метастазы бар жануарларда, сондай-ақ біріншілікті ісігі бар егеуқұйрықтарда зерттелді.

Табиғи препарат алхидинді, арглабинді, лейкофдинді (50/24x5), винка алкалоид винкрестинді (0,6/96x2) (салыстырмалы түрде зерттеді) енгізгенде жануарларда 6-8 тәулікте қайта егілгеннен кейін бастапқы Плисс лимфосаркомасының шап түйіндеріндегі метастаздың (ПЛСМ) пайда болуы және 10-12 тәулікте оның дәріге тұрақтылығы пайда болды.

Проспидинге тұрақты Плисс лимфосаркомасының метастазы (ПЛСМ) (құйрығының терісінің астына екенде шап лимфа түйіндерінде пайда болған метастаз тіндері) бар егеуқұйрықтарды зерттеліп жатқан препараттармен емдегенде, айқын тежеуші әсерді алхидин және «ГК» препараттары көрсетті. Құйрығындағы ісік түйіндерінің даму жиілігі 10 және 20%, бақылау тобына қарсы 90%; шап лимфа түйіндеріне метастаз беру жиілігі алхидинмен емдегенде 10% дейін төмендеді, «ГК» препаратының әсерінен 80% бақылау тобына қарсы болды, бұл кезде орташа өмір сүру ұзақтығы 115 және 183% құрады.

Басқа препараттардың тиімділігі төмен болды. Аталған нұсқасына лейкофдинде айқаспалы тұрақтылық анықталды. ПЛСМ бастапқы нұсқасына препарат егеуқұйрықтардағы метастаз беру жиілігін 80% төмендетті, өмір сүру ұзақтығын 102% жоғарылатты.

Рубомицинге (47-49-генерациялар) тұрақты ПЛСМ арглабинмен емдегенде препаратқа коллатералды сезімталдық анықталды. Құйрығындағы ісіктің даму жиілігі 10% ғана болса, керісінше бақылауда (контроль) дәрі қабылдамаған егеуқұйрықтарда 80% көбейген. Аталған генерация аралығында препараттар әсерімен шап лимфа түйіндеріне беретін метастаздар болмады, жануарлардың өмір сүру ұзақтығы 208% жоғарылады.

Метастаздардың алхидинге сезімталдығы рубомицинге, лейкофдинге (48-51 генерация) тұрақты ПЛСМ бар жануарларда сақталды, метастаз беру жиілігі 20% аспады, егеуқұйрықтардың өмір сүру ұзақтығы 107 ден 126% дейін жоғарылады.

«ГК» препараттары ПЛСМ бар егеуқұйрықтарда бастапқы сезімталдығы сақталды, өмір сүру ұзақтығы 91 және 115% құрады. Рубомицинге тұрақты ПЛСМ «ГК» препараты айқаспалы тұрақтылық дамыды, өмір сүру ұзақтығы 25% аспады. Сонымен, алынған мәліметтерді қорытындылай отырып, зерттелінген табиғи препараттар әртүрлі дәрілік тұрақтылығы бар егеуқұйрықтардағы шап лимфа түйіндерінде пайда болған метастаздың тиімділігі бірдей емес деуге болады. ПЛСМ бастапқы және дәріге тұрақты штамдарында (әсіресе, проспидинге) алхидинге сезімталдық анықталды. Арглабин, рубомицинге тұрақты ПЛСМ-ға коллатералды сезімталдық шақырады, басқа субштамдарда айқаспалы тұрақты. «ГК» препараты лейкофдинге тұрақты ПЛСМ бастапқы сезімталдығы сақталды және проспидинге тұрақты ПЛСМ жоғары әсер көрсетті. Лейкофдин проспидинге тұрақты ПЛСМ айқаспалы тұрақтылық көрсетті, рубомицинге тұрақты ПЛСМ өзінің бастапқы сезімталдығы сақталды.

Бастапқы және дәріге тұрақты ПЛСМ өсімдік препараттарымен емдегенде құйрығындағы біріншілікті ісікке қарағанда шап лимфа түйіндеріндегі метастазға әсері жоғары болды. Біздің мәліметтеріміз әдебиеттермен [1] сәйкес келеді, біріншілікті ісіктерге қарағанда, метастаз фармакотерапиясына жоғары белсенділік көрсетеді.

Сонымен қатар, қазіргі кезде қатерлі ісіктердің метастазын жоюдың бір әдісі организмнің иммундық жүйесін ынталандыру жолы иммундық жүйе ісіктердің пайда болуына қарсы негізгі табиғи тосқауыл болып табылады [1, 9, 13, 16].

Зерттеліп жатқан өсімдік препараттары гемопоззге және иммунопоззге ынталандырушы әсер көрсетті, жекелей және басқа цитостатиктермен бірге қосқанда, әсіресе, арглабин, рубомицинге тұрақты ПЛСМ-ға коллатералды (жоғары әсер) сезімталдық шақырды, сөйтіп рубомицинге дәрілік тұрақтылығын жойды, иммунологиялық көрсеткіштер (Е-РОК, НСТ, РГЗТ, РГА) жоғары болды.

Метастаз беру үрдісі ісік жасушасының өзінің қасиетіне [1, 16, 20] олардың қан тамырымен және лимфа тамырларымен әрекеттесуі, қанның ұю және ұюға қарсы жүйесінің жағдайына, жергілікті және алыс жердегі лимфа түйіндеріне, иммуногенездің қызметін реттеп тұратын нейрогуморалды механизмге байланысты.

Осылардың барлығын ескере отырып, өсімдік препараттарының қалқанша безінің, стероидты гормондардың (кортизол, тестостерон, прогестерон) және гипофиздің фоллитропин гормонының (ФСГ) қызметіне әсерін зерттедік. Гормондардың көмегімен ісікке қарсы препараттардың ұйыттылығының және ісікке қарсы белсенділігінің корреляциясын анықтауға болады [1, 6, 8, 16]. Арглабинмен, алхидинмен және басқа да өсімдік препараттарымен емдеу нәтижесінде олардың әсері иммундық гуморалдық жүйе арқылы болатынын анықтадық. Бұл әсер зерттеліп жатқан заттың метастазға қарсы белсенділігінің негізі болуы мүмкін. Қазіргі уақытта организмнің иммунологиялық реактивтілігін ынталандыру арқылы (иммуномодуляторлар) жанама түрде (опосредованный) әсер ететін заттарды іздестіру кеңінен таралған [1, 16].

Сонымен, полифлавандарымен, сесквитерпенді лактондармен және глициррет қышқылдарымен бастапқы және дәріге тұрақты Плисс лимфосаркомасы (ПЛСМ) метастазы бар жануарларды емдегенде қолданылған препаратқа байланысты метастазға қарсы және иммунопоззді ынталандырушы жоғары әсерлер анықталды.

Алынған мәліметтер бойынша дәріге тұрақты метастаздарды белгілі цитостатиктермен бірге зерттеліп жатқан препараттарды қолданғанда біріктірілген әсер алуға болады.

ӘДЕБИЕТ

[1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1991. – С. 455.

- [2] Бекслер И.Г., Рябуха В.Н., Смелкова М.И., Балицкий К.П. Изменение метастазирования экспериментальных опухолей и антиметастатического эффекта цитостатиков при фармакологических воздействиях на адренергические процессы // Экспер. Онкология. – 1984. – Т. 6, № 6. – С. 50-53.
- [3] Гарин А.М. О проблеме химиотерапии злокачественных опухолей за рубежом // Вопр. Онкологии. – 1976. – 22. № 4. – С. 51-56.
- [4] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана. – 1999. – С. 270.
- [5] Мирчева И. Экспериментальные изучения антиметастатической активности талибластина // Экспер. Онкология. – 1984. – Т. 6, № 2. – С. 48-49.
- [6] Софьина З.П. Модели и методы, применяемые для отбора противоопухолевых препаратов в СССР и за рубежом // Вопр. Онкологии. – 1976. – 22. № 4. – С. 82-96.
- [7] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 609.
- [8] Беркович М.Л. Влияние некоторых алкилирующих препаратов и соединений с Р-витаминной активностью на рост и распространение метастазов опухоли Эрлиха при изменении реактивности организма: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – 1967. – С. 23.
- [9] Рахимов Қ.Д. Фармакология құпиялары // Алматы, 2012 – С. 53.
- [10] Разина Т.Г., Удинцев С.Н., Тютрин И.И. и др. Изучение роли агрегационной функции тромбоцитов в механизме противометастатического действия экстракта шлемника байкальского // Вопр. Онкологии. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 331-334.
- [11] Рахимов Қ.Д. Фармакология дәрістері. – Алматы, 2012. – 552 б.
- [12] Шац В.Я., Львова Е.Б. Влияние фенилина и неодикумарина на рост подкожного трансплантата мышинной опухоли Эрлиха // Материалы итоговой научной конференции «40 лет института онкологии». – Л., 1960. – С. 128-130.
- [13] Рахимов Қ.Д. Клиникалық фармакология. – Алматы, 2013. – 406 б.
- [14] Шац В.Я. Система свертывания крови в опухолевом процессе // Метастазирование злокачественных опухолей. – Л., 1971. – С. 190-221.
- [15] Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактики злокачественных опухолей // Вопр. Онкологии. – 1989. – Т. 35, № 8. – С. 912-919.
- [16] Рахимов Қ.Д. Фармакология табиғи дәрілер. – Алматы, 2014. – 483 с.
- [17] Гершанович М.Л., Акимов А.А., Джоев Ф.К., Вклад Н.В. Лазерова в разработку проблемы лекарственной профилактики и терапии опухолей // Вопр. Онкологии. – 1986. – Т. 32, № 9. – С. 75-83.
- [18] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии, г. Караганда, труды международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 208.
- [19] Пашинский В.Г. Возможность растительных препаратов различных этапах лечения злокачественных опухолей // Всероссийский съезд онкологов. – 1986. – С. 534.
- [20] Рахимов К.Д., Әдекенов С.М., Фитохимия Фитофармакология Фитотерапия. – Алматы, Қарағанды, 2015. – 523 с.
- [21] Агеенко А.И., Ерхов В.С., Сухин Г.М. Иммунодепрессивное состояние и иммуновоздействие на опухоль в процессе аденовирусного канцерогенеза // Материалы Всесоюз. Съезда онкологов. – М., 1972. – С. 172.
- [22] Под научной редакцией д.м.н., академика РАЕН, проф. Корсуна В.Ф. Современные проблемы фитотерапии и травничества // Материалы 4-го Международного съезда фитотерапевтов и травников. – М., 2016. – С. 238.

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] Beksler I.G., Ryabukha V.N., Smelkov M.I., Balitski K.P. Changing experimental metastasis of tumors and antimetastatic effect of cytotoxic drugs at pharmacological effects on adrenergic processes // Exper . Oncology . - 1984 V.6 . - №6. - P.50-53 (In Russ)
- [3] Garin A.M. About the problem of chemotherapy of malignant tumors // Problems of Oncology . - 1976. - 22. №4. - P.51-56.
- [4] Rakhimov K.D., Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty.1999, P.270. (In Russ)
- [5] Mircheva I. Experimental study of anti-metastatic activity taliblastina // Exper . Oncology . - 1984 V.6 . - №2. - P.48-49 (In Russ)
- [6] Sofina Z.P. Models and methods used for the selection of anticancer drugs in the USSR and abroad // Problems. Oncology . 1976. - 22. №4. - P.82-96 (In Russ)
- [7] Rakhimov K.D., New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress “Human and drug” M.1998. P.609. (In Russ)
- [8] Berkovich M.L. Influence of some alkylating agents and compounds with P - vitamin activity on the growth and proliferation of Erlich tumor metastases changing reactivity // Abstract . Dis . Kand . Biol . Sciences . 1967. P. 23 (In Russ)
- [9] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [10] Razina T.G., Udintsev S.N., Tyutrin I.I. and others . The study of the role of platelet aggregation function in the mechanism of antimetastatic effect of the extract of Baikal skullcap // Problems . Oncology . - 1989. - T.35 . № 3. P.331-334 (In Russ)
- [11] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty. 2012 P.552 (In Kaz)
- [12] Schatz V.J., Lvova E.B. Influence fenilina neodikumarina and the growth of subcutaneous transplantation tumor mouse Erlich // Proceedings of the final scientific conference " 40 years of the Institute of Oncology ." L. , 1960. - P.128-130 (In Russ)
- [13] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology. Almaty. 2013 –P.406 (In Kaz)
- [14] Schatz V.Y. Clotting system in the process of tumor metastasis of malignant tumors // . L. , 1971. - P. 190-221 (In Russ)

- [15] Yaremenko K. Adaptogen as a means of cancer prevention // Problems . Oncology . - 1989. T.35 . №8. - P.912-919 (In Russ)
- [16] Rakhimov K.D Pharmacology natural drugs. Almaty, 2014. P.483 (In Kaz)
- [17] Hershansovitsch M.L., A.A. Akimov , Dzhoev F.C., N.V. Lazerova contribution to the development problems of drug prevention and therapy of tumors // Problems . Oncology . - 1986. T.32 . №9. - P.75-83 (In Russ)
- [18] 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)
- [19] Pashinsky V.G. The possibility of herbal medicines various stages of treatment of malignant tumors // All-Russian Congress of Oncologists . 1986. P.534 (In Russ)
- [20] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda 2015- P.538 (In Kaz)
- [21] Ageenko A.I., Erhov V.S., Sukhin G.M. Immunosuppressive immunoeffect condition and the tumor in the process of adenoviral carcinogenesis // Proceedings of the All-Union . Congress oncologists . M. - 1972. P.172 (In Russ)
- [22] Under the scientific editorship of Doctor of Medicine, Academy of Russian Natural Sciences , prof . Korsun V.F. Modern problems of phytotherapy and herbalism . Proceedings of the 4th International Congress phytotherapeutists and herbalists . Moscow- 2016. P.238 (In Russ)

К. Д. Рахимов, С. М. Адекенов

АО «КазМУНО», Алматы, Республика Казахстан,
АО «Международный научно-производственный холдинг» Караганда

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИСХОДНЫЕ И ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Аннотация. Метастазы лимфосаркомы Плисса (МЛСП) как исходного, так и их лекарственно резистентных вариантов более чувствительными были к алхидину (метастазы в паховых лимфоузлах не развивались, продолжительность жизни животных увеличивается на 183% в сравнении с контролем). При лечении арглабином крыс с МЛСП, резистентных к рубомицину, выявлена выраженная коллатеральная чувствительность к данному сесквитерпену. К препарату «ГК» сохраняется исходная чувствительность МЛСП, резистентных к проспидину и лейкоэфдину вариантов (до 90% уменьшилось количество крыс с метастазами с увеличением продолжительности жизни их на 115%). Растительные испытуемые препараты более эффективны в отношении метастазов в паховых лимфоузлах, чем первичных опухолей. Предполагается, что в основе противометастатической активности растительных препаратов лежит их опосредованное иммуно-гуморальное действие.

Ключевые слова: лимфосаркома Плисса, противоопухолевые препараты, метастазы.