

K. D. Rakhimov“Kazakh Medical University of Continuing Education”, JSC, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: kdrakhimov@inbox.ru**PHARMACOLOGICAL ACTION OF NEW NATURAL DRUGS
IN COMBINATION WITH CYTOTOXIC AGENTS
ON DRUG-RESISTANT PRIMARY TUMORS IN PRECLINICAL STUDIES**

Abstract. Drug resistant Pliss lymphosarcoma are resistant to both plant and synthetic compounds; and sarcoma 45 is resistant only to synthetic ones. Crossed and multiple resistance to both new plant and well-known anticancer drugs in Pliss lymphosarcoma resistants, sarcoma 45, lymphocytic leukemia L 1210 are manifested. Collateral sensitivity to chemotherapeutic drugs in drug-resistant variants of Pliss lymphosarcoma and new plant drugs in resistant subculture sarcoma 45, L 1210 is revealed. By changing the dose and the number of combinations, drug resistance of Pliss lymphosarcoma, sarcoma 45 and L 1210 are removed by new plant compounds or combinations with anticancer drugs are induced. More sensitive to herbal preparations and combinations with well-known cytostatics was the resistant variant of lymphoid leukemia L 1210 to nitrosomethylurea and 6-mercaptopurine. This increases the life expectancy up to 209% compared with the control. Plant compounds remove toxicity of cytostatic in mice experiment with lymphoid leukemia L 1210, Lewis lung carcinoma, breast Ca adenocarcinoma 755 cervical cancer, CC-5 and increase anti-tumor activity during application with well-known anticancer drugs combinations. With the help of herbal preparations (arglabin, alhidin, HA and leukoephadin) toxic effect of cytostatics on the hematopoietic and immune systems can be reduced. The results of experimental studies to overcome drug resistance emerged with the help of herbal medicines in $\frac{1}{2}$ MTD in few hours (2-4 h) prior to treatment nitrosomethylurea, platidiam and adriamycin are used as criteria to predict clinical efficacy in patients with drug resistance to these preparations.

Keywords: Pliss lymphosarcoma, anticancer drugs, collateral sensitivity.

УДК 615.1.4 (175)

Қ. Д. Рахимов

Қазақстан Республикасы, Алматы, «ҚМУББУ» АҚ

**КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕРДЕГІ
ЖАҢА ТАБИҒИ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ЦИТОСТАТИКТЕРМЕН
БІРІКТІРГЕН КЕЗДЕГІ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРІ**

Аннотация. Плисс лимфосаркомасы өсімдік және синтетикалық қосылыстарына, ал саркома 45 тек синтетикалық қосылыстарға дәрілік тұрақтылық көрсетті. Плисс лимфосаркомасында, саркома 45, лимфолейкоз L1210 жаңа өсімдік препараттарына және белгілі ісікке қарсы препараттарға айқаспалы, көпжақты тұрақтылық байқалады. Плисс лимфосаркомасында белгілі фармакопрепараттарға ал саркома 45, L1210 жаңа өсімдік препараттарына жоғарғы коллатералды сезімталдық анықталды. Плисс лимфосаркомасының, саркома 45, L1210 дәріге тұрақтылығын жаңа өсімдік қосылыстарымен немесе оларды ісікке қарсы препараттармен біріктіріп, біріктірілген заттардың мөлшерін және санын өзгерту арқылы жоюға болады. Өсімдік препараттарына және оның белгілі цитостатиктермен біріктірілуінде нитрозометилмочевинаға және 6-меркаптопуринге тұрақты лимфоидты лейкомия L1210 сезімталдық көрсетті. Бұл кезде бақылау тобымен салыстырғанда өмір сүру ұзақтығы 209% жоғарылады. Лимфоцитарлы лейкомия L1210, өкпе карциномасы Льюис, сүт безінің аденокарциномасы Са 755, жатыр мойнының қатерлі ісігі РШМ-5 бар тышқандарға жасалған тәжірибеде өсімдік қосылыстары цитостатиктердің уыттылығын жояды және белгілі ісікке қарсы препараттармен бірге

қолданғанда ісікке қарсы белсенділігін жоғарылатады. Өсімдік препараттарының (арглабин, алхидин, ГК препараттары және лейкофдин) көмегімен цитостатиктердің қан түзу және иммундық жүйесіне уытты әсерін төмендетуге болады. Тәжірибелік зерттеудің нәтижесінде табиғи отандық жаңа дәрілік препараттардың көмегімен бірнеше сағат бұрын (2 және 4) жоғары көтере алатын (жануарлар) мөлшерде пайда болған дәрілік тұрақтылықты жою үшін нитрозометилмочевина, платидиам және адриамицин дәрілеріне тұрақтылығы бар науқастарға енгізудің алдындағы клиникалық тиімділігін жоспарлау критерііне жатады.

Түйін сөздер: Плисс лимфосаркомасы, қатерлі ісікке қарсы препараттар, коллатералды сезімталдық.

Әртүрлі ісікке қарсы заттарға дәрілік тұрақтылықтың болуы онкологиялық науқастарды емдеуде теріс әсер көрсетеді. Бұл кезде ісік жасушаларында дәрілік тұрақтылық арнайы препаратқа ғана емес, химиялық құрылысы және әсер ету механизмі әртүрлі қосылыстарға пайда болады. Көпжақты тұрақтылық деп аталады. Көпжақты тұрақтылық механизмін түсіну үшін айқаспалы тұрақтылықты зерттеу керек. Көптеген заттарда айқаспалы тұрақтылық болады [2].

Сондықтан қатерлі ісіктердің дәрілік тұрақтылығын толығымен емдеу шектелген [1, 5]. Осыған байланысты қазіргі кезде терапиялық тиімділігін жоғарылату және организмге жалпы уыттылығын төмендету үшін ісікке қарсы қосылыстардың мөлшерін, оңтайлы тәртібін жасау [3, 19], табиғи ісікке қарсы препараттарды іздестіру керек [1, 12, 17].

Біздің жұмысымызда жаңа өсімдік препараттары: алхидин (АЛХ), арглабин (АРГ), альнусидин (АЛН), натрий тұзы $\Delta 1,2$ -3-кето-18-дегидроглициррет қышқылы (ГК), лейкофдин (ЛФД), сапонин (СПН), полисахарид (ПСХ), осайин моносукцинаты (МСО), балық майының майлы қышқылының сахароза моноэфірі (МЭС және беткей белсенді заттар), экстрактылар қоспасы (ЭК); белгілі қосылыстар: платидиам (ПЛТ), циклофосфан (ЦФН), сарколизин (СКЛ), проспидин (ПРП), нитрозометилмочевина (НММ), 5-фторурацил (5-ФУ), 6-меркаптопурин (6-МП), метотрексат (МТХ), винкристин (ВКР), адриамицин (АДР), рубомицин (РУБ) қолданылады. Өсімдік препараттарын күнделікті құрсақ қуысына 5-10 рет енгізілді; НММ-бір рет, қалған цитостатиктерді – 2 рет 96 сағат аралық интервалымен әртүрлі мөлшерде енгізілді. Препараттардың [7, 14, 19] әрекеттесуін анықтау үшін монотерапияға қарағанда аз мөлшерде енгізілді.

Препараттардың егеуқұйрықтарға және тышқандардағы қайта егілген ісіктердің өсуіне тежеуші әсері, өсуінің тежелу коэффициенті (ӨТК), орташа өмір сүру ұзақтығы және жануарлардың өмір сүру ұзақтығының жоғарылауы арқылы анықталды. Препараттың жалпы әсері жануарлардың өлімімен есептелді. Проспидинге, рубомицинге тұрақты ЛСП бар 60% егеуқұйрықтарда АЛХ+ПЛТ+МТХ біріктіргенде ісіктер қайта сіңірілді және айқын ісікке қарсы әсері байқалды.

5-фторурацилге тұрақты С45, рубомицинге тұрақты ЛСП жануарлардың өлімінсіз осы біріктірудің нәтижесінде метотрексатқа айқаспалы тұрақтылық жойылды.

Рубомицинге тұрақты ЛСП бар бақылау тобындағы егеуқұйрықтарда ісіктер жасушаларының мөлшерлері және формалары әртүрлі болды. Жасуша ядросы гиперхромды, митоз фигурасы аз. Ісік тінінде қантамырлар және стромасы сирек. Осы штамның біріктірілген емінде (АЛХ+ПЛТ+МТХ) жасушалардың кең көлемді некрозы және дистрофиясы анықталды. Осы аймақтарда жасушалық элементтері жоқ ретикулярлы құрам көрінді. Митоз фигуралары өте аз. Ісіктердің капсуласы талшықты дәнекер тіні көптеп кездеседі. Жасушалардың полиморфизмі, строманың склероздануы байқалады.

Лейкофдинге тұрақты ЛСП сарколизинді енгізгенде коллатералды сезімталдық анықталды (60% егеуқұйрықтарда ісік қайта сіңірілді). Сарколизинді алхидинмен біріктіргенде ең жоғарғы көтере алатын мөлшердің жартысында ДНҚ синтезінің терең тежелуі байқалды (синтездің 91,4-97,1% тежелуі).

Осы біріктіру, сонымен қатар, перифериялық қан көрсеткіштерін төмендеткен жоқ. Алхидинді басқа заттармен біріктіргенде (АЛХ+ПРП+ПЛТ+ЦФН) 5-фторурацилге тұрақты С45 циклофосфанға дәрілік тұрақтылығы, ЛСП проспидинге, рубомицинге айқаспалы тұрақтылығы жойылды. Сонымен қатар лейкофдинге тұрақты ЛСП платидиамға айқаспалы тұрақтылығы жойылды (60% егеуқұйрықтарда ісіктер сіңірілді).

Көпжақты тұрақтылық болған кезде (АЛХ+ПЛТ+ВКР+АДР) біріктіруінде ЛСП және оның дәріге тұрақты нұсқаларына жанама әсері болған жоқ.

5-фторурацилге тұрақты С45 АЛХ+АДР; АЛХ+ВКР; АЛХ+5-ФУ+АДР біріктіргенде 60% егеуқұйрықтарда ісіктің сіңірілуі анықталды.

Бозтікен тамырынан алынған сапониндер (СПН), Сиверцов купенасының тамырынан алынған полисахаридтер (ПСХ) және балық майынан алынған беткей белсенді заттарды ісікке қарсы заттармен бірге қолданылған. СПН+МТХ, СПН+ВКР, МСО+ПЛТ, МЭС+МТХ айқын тежеуші әсер көрсетті.

Рубомицинге тұрақты ЛСП МСО+ПСХ және МЭС+АЛН біріктіріп қолданғанда осыған ұқсас нәтижелер алынды.

МЭС+АДР және МЭС+АЛН біріктіріп қолдану нәтижесінде лейкофдинге тұрақтылықты жойдық. Осы мақсатта біз циклофосфан және НММ (46,47, 55) өсімдік препараттарымен бірге қолдандық.

Нитрозомочевина туындылары адам қатерлі ісіктеріне әсері кең спектрлі, ал оның гематозенцефалдық тосқауылдан өту қабілетін мидың қатерлі ісіктерінде және сүт безінің, өкпенің меланома ісіктері миға метастаз бергенде [18, 20], сондай-ақ ісікке қарсы заттардың басқа топтарымен бірге қолданғанда айқаспалы тұрақтылықтың дамымауы, метилді және хлорэтилді N-алкилнитрозомочевина (АНМ) бірге қолданғанда [4] оң нәтижелердің болуы, ісік ауруларының емінде НММ оңтайлы тәртіппен қолдануға болады /103/. Осыған байланысты дәріге тұрақты С45 және ЛСП НММ жекелей өзін және өсімдік препараттарымен бірге қолданғандағы әсерін зерттедік. Проспидинге және рубомицинге тұрақты С45 басқа дәріге тұрақты барлық штамдарда НММ айқаспалы тұрақтылық пайда болды.

НММ ең жоғарғы көтере алатын мөлшерінің жартысында АРГ (Арглабин), АЛХ (Алхидин) және ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде препараттардың арасындағы интервалмен (2,4 және 24 сағ) ЛФД біріктіріп қолданғандағы ісікті емдеудің нәтижесі көрсетілген. Оңтайлысы бірінші интервал болды (2 сағ). Бұл кезде С45 проспидинге, 5-фторурацилге және ЛСП проспидинге және рубомицинге пайда болған дәрілік тұрақтылық жойылады, алдымен НММ, сосын өсімдік препараттарын енгізгенде ісікке қарсы белсенділігі төмендейді және уыттылығы жоғарылайды.

5-фторурацилге тұрақты саркома 45 морфологиялық тексергенде гиперхромды ядролы жасушалардың полиморфизмі байқалды. Жасушалар бірі бірімен араласып бір будаға (пучок) жиналған. Ісіктерде өте көп митоз анықталған. Стромасы жақсы жетілген және қалыңдаған талшық түрінде жасушаларды қоршап алған.

Аталған штамның гистологиялық көрінісі арглабинмен емдегенде бақылау тобымен салыстырғанда тіндегі ұсақ, шеті анық емес жасушалар анықталған. Жасушалар ретсіз орналасқан. Гиперхромды ядросы бар жеке жасушалар да кездеседі. Кең көлемді некроз ошақтары көрінеді. НММ және басқа химиопрепараттардың ісікке қарсы әсерін күшейтетін дәнекер тіндердің өсуі байқалады.

Осыған ұқсас мәліметтер АРГ+ВКР+ВБЛ 2сағат интервалымен АРГ К.Герен және КСУ енгізгенде алынған [16]. Арглабин қалқанша безінің гормонын жоғарылата отырып, дәріге тұрақты ісіктердің химиотерапиясының тиімділігін жоғарылатуды қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, жоғары сезімталдық болғанда өсімдік препараттарының (арглабин, алхидин, ГК, және лейкофдин) терапиялық әсер механизмі жануарлардың организмінің иммундық гормоналдық тепе-теңдігіне әсерімен байланысты болуы мүмкін.

Олар антиоксидант ретінде цитостатиктердің уыттылығын төмендетеді, жануарлардың өмір сүру ұзақтығын жоғарылатады [18]. Біз алған мәліметтер Л.Б.Горбачева зерттеулерімен сәйкес келеді [6]. Авторлар 1-метил-1-нитрозомочевинаны 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевинамен біріктіргенде препараттардың жалпы уытты әсерінің күшейгенін анықтадық. Осыған байланысты синтетикалық және биоантиоксиданттардың арасынан НММ уыттылық әсерін төмендету қасиеті бар қосылыстарды іздестіру керек деп шештік.

Сонымен қатар, тышқандардағы бастапқы ісікті алхидинмен, арглабинмен және лейкофдинмен ісікке қарсы препараттарды біріктіріп қолданғанда жоғары тежеуші әсер анықталды. Алхидин және арглабин ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде РШМ-5, LL (60-73%, $P<0,05$) орташа тежеуші әсер көрсетеді. Бұл нәтижелер оларға ең жоғарғы көтере алатын мөлшердің жартысын алғанда ПЛТ ВКР АДР, 5-ФУ біріктіргенде күшейеді. Басқа өсімдік препараты лейкофдин Р388 (57-83%, $P<0,05$), Са 755 (67-70%, $P<0,05-0,001$) белсенді. ЛФД+ЦФН, ЛФД+ПЛТ, ЛФД+МТХ біріктіргенде осы тәжірибеде 30-60% тышқандарда ісік сіңіріліп кетті, және уытты әсері көрінген жоқ, Р388 бар тышқандарда УПЖ 146 дан 205% құрады. Осы штамдарға ісікке қарсы әсер ГК препаратын жеке-лей және аталған ісікке қарсы препараттармен бірге қолданғанда көрінді.

Лимфолейкоз Р388 L 1210 және оның дәріге тұрақты нұсқаларына өсімдік препараттарын (АРГ, АЛХ, АЛН, ЛФД, ГК және СЭ) белгілі цитостатиктермен біріктіріп қолданғандағы әсерін зерттедік.

Нитрозометилмочевинаға (НММ), аздап 6-меркаптопуринге (57%) тұрақты L 1210 алхидин әсерінен өмір сүру ұзақтығы 90% дейін жетеді, L 1210 бастапқы (30% УПЖ) және метотрексатқа (37% УПЖ) тұрақты нұсқасында төмен белсенділік көрсетеді. ВКР, ПЛТ (ЦФН басқасы) бастапқы және дәріге тұрақты ісігі бар жануарлардың УПЖ орташа әсер көрсетті. Алайда, алхидинді ісікке қарсы препараттармен біріктіргенде жануарлардың УПЖ күшейеді; тәжірибеде НММ тұрақты АЛХ+ВКР -114% дейін; ең жоғарғы көтере алатын мөлшерінің 1/2 L 1210 МТХ тұрақты нұсқасында АЛХ+ПЛТ (117%), НММ (114%) және 6-МП (134% дейін). (АЛХ+ВКР+ЦФН) үшеуін біріктірігенде ең жоғарғы көтере алатын мөлшерінің 1/2 (209% дейін) (АЛХ+ВКР және АЛХ+ЦФН) екеуін біріктіргенге қарағанда жоғары терапиялық әсер көрсетті. Төрт препаратты біріктіргенде (АЛХ+ВКР+ЦФН+ПЛТ) үшеуіне қарағанда тиімділігі төмен болды, ісікке қарсы препараттардың уыттылығының күшеюінен болуы мүмкін.

Арглабинмен емдегенде бастапқы штамға (33%) қарағанда L 1210 (81%) дәріге тұрақты нұсқасы сезімтал болды. НММ салыстырғанда (122% УПЖ) L1210 бастапқы (55% УПЖ) және дәріге тұрақты нұсқасы (60% УПЖ) 6-МП, ВКР, ПЛТ, АДР сезімталдығы орташа болды.

АРГ+ЦФН+МТХ біріктіріп қолданғанда НММ тұрақты 203% дейін, 6-МП тұрақты L1210 УПЖ 152% болды.

Екі затты біріктіруді осы заттарға (УПЖ 193% дейін) үш затты біріктіріп (АРГ+ВКР+ПЛТ) қолданумен салыстырғанда осыған ұқсас нәтижелер алынды. Екі затты біріктіріп (АРГ+НММ) қолданудың үш затты біріктіріп (АРГ+НММ+МТХ) қолданғаннан айырмашылығы болған жоқ, L1210 метотрексатқа тұрақты нұсқасы бар жануарлардың УПЖ ұқсас болды (131 және 127%). Лейкоэфдин әсерінен НММ тұрақты (УПЖ 28%), L1210 айқаспалы тұрақтылық, МТХ (66%) және 6-МП (63%) тұрақты L1210 жоғары сезімталдық анықталған. ЛФД+ВКР біріктіріп қолданғанда L1210 бастапқы (125%) және дәріге тұрақты (153%) нұсқасында айқын ісікке қарсы әсері анықталған.

Винкристин гемабластозбен ауыратын науқастарда полифармакотерапияның бір бөлігі болып табылады. Жедел лимфобластты лейкозды емдегенде оның ісікке қарсы белсенділігі жоғары болады. Фармакотерапияға тұрақты жедел лимфобластты лейкоздар сирек кездеседі және керісінше, біріктіріп емдегенде құрамында винкристин кіретін жедел миелобластты лейкоздар көптеп кездеседі. Винка-алкалоидтарды клиникада кеңінен қолданылатынына қарамастан олардың ісікке қарсы әсер механизмі әлі белгісіз. Осыған себепті авторлар ісік жасушаларын және тышқандардың қанын, гемабластозбен ауыратын науқастарды винкристинге сезімтал болуын препараттардың көптігімен байланыстырады [17].

Сондықтан әдебиеттегі мәліметтер және тәжірибелік зерттеулер негізінде зерттеліп жатқан өсімдік препараттары бастапқы және дәріге тұрақты нұсқа жасушаларында ВКР жиналуын күшейтеді.

Сонымен, НММ ісікке қарсы айқын белсенділігіне қарамастан, оны бір рет ЛФД 2 сағат интервалмен енгізгенде орташа әсер көрсетті (138-160% , 4 сағат интервалында 138%). Керісінше, ЛФД+ПЛТ біріктіріп МТХ және 6-МП тұрақты L1210 4 сағат интервалмен енгізгенде орташа тежеуші әсер анықталды (167% дейін). Үш және төрт препараттарды біріктіріп қолданғанда екі препаратты біріктіріп қолданғанға қарағанда жануарлардағы өмір сүру ұзақтығына әсер етпеді.

«ГК» үш препаратпен біріктіріп (ГК+ВКР+ЦФН) ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізгенде L1210 бастапқы (106%) және дәріге тұрақты нұсқаларына (167%) айқын тежеуші әсер көрсетті. «ГК» препараты 6-МП тұрақты L1210 ғана белсенділік көрсететін, уыттылық әсері жоқ болды.

Соңғы кездері фармакотерапияның жетістігінің негізгі шарты болатын белгілі тиімділігі жоғары ісікке қарсы препараттардың уыттылығын төмендетуге басты назар аударылуда [11].

Осы орайда циклофосфанның мөлшерін жоғарылатқанда жоғары терапиялық әсер көрсетеді [9], алайда препараттың қолданылып жүрген мөлшерінің өзі науқастарда уыттылық әсерін көрсетеді. ЦФН жанама әсерін төмендету үшін пиридоксин аминозинді, цистостаты [12] және АДР унитиолды енгізгенде [6], 5-фторурацилді аллопурилмен бірге енгізілді [8]. Цисплатин К-2-9 препаратымен [15] және тетрацинкальцимен [10] бірге енгізілді.

Сондықтан қазіргі кезде ісіктердің химиотерапиясында цитостатиктердің таңдамалы әсерін жоғарылататын және олардың уыттылығын төмендететін препараттарды іздестіру тапсырмасы тұр. Сонымен қатар, осы бағытта халық медицинасындағы заттарды зерттеу қызығушылық туындатты [10]. Осылардың бірі алты өсімдіктің тамырынан алынған экстрактылар қоспасы болып табылады (сыртан, құлынша, сары-бұға, боз-бұға, табы-табан, комжеби). Аз мөлшерде жекелей экстрактыларды қолданғанға қарағанда аталған кешенді бірге қолданғанда тәжірибеде ісікке қарсы әсері жоғары болды. Зерттеліп жатқан өсімдік экстрактысы ісікке қарсы зат ретінде авторлық құқықпен қорғалған [13]. Экстракт қоспаларын әртүрлі араластыруда қолдану бойынша тәжірибе нәтижесінде ісікке қарсы белсенділігі бірдей еместігін көрсетті. Алайда 1:5; 1:100 және 1:250 етіп араластырғанда L1210 бастапқы және дәріге тұрақты нұсқаларына жоғары әсер көрсетті (109% УПЖ).

Алынған нәтижелер клиникалық ремиссияға жетуімен қатар, өмір сүру ұзақтығының жоғарылатып [17] қазіргі кездегі ісік ауруларының химиотерапиясының талабына сәйкес келіп отыр [19].

Бірақ бұл кезде полифармакотерапияның негізгі үш принципін (әр препараттың нақты ісікке белсенділігі, әртүрлі әсер ету механизмі және әртүрлі уыттылық сипаты) біріктірілетін препараттардың мөлшерін, енгізу тәртібін орнықтыра алмай келеді. Жаңа ісікке қарсы заттардың жанама және ісікке қарсы әсерінің корелляциясын анықтау және клиникада болжам үшін белгілі цитостатиктермен біріктірілуі (уыттылығын төмендету және емдік әсерін жоғарылату), айқаспалы және көпжақты дәрілік тұрақтылықты жою үшін арнайы тәжірибелік зерттеулер қажет. Тәжірибелік зерттеудің нәтижесінде ЛСП белгілі ісікке қарсы қосылыстарға және өсімдік препараттарына тұрақтылығы анықталды. Саркома 45 дәріге тұрақты нұсқасы белгілі ісікке қарсы препараттарға тұрақтылық көрсетті.

Плисс лимфосаркомасының штамдарында, саркома 45, тышқандардағы L1210 лимфолейкозының тұрақты нұсқаларында тәжірибеде жаңа өсімдік препараттарына және белгілі препараттарға айқаспалы, көпжақты тұрақтылық байқалды.

Тәжірибеде көрсетілгендей дәріге тұрақты штамдарда жаңа өсімдік препараттарына және белгілі ісікке қарсы препараттарға коллатералды (немесе жоғары) сезімталдық анықталды.

Белгілі фармакопрепараттарға екі, үш, төрт препараттарды өсімдік қосылыстарымен біріктіргенде (АРГ, АЛХ, АЛН, ГК, ЛФД, СПН, ПСХ, СЭ, беткей белсенді заттар), емдеу тәртібін және препараттың мөлшерін өзгертіп қолдану арқылы жасанды тұрақтылықты жойды. Өсімдік препараттары фармакопрепараттармен бірге қолданғанда қан түзу және иммундық жүйеге цитостатиктердің уыттылық және депрессивті әсерін төмендетті. Бұл кезде ДНҚ синтезінің күрт төмендеуі, SH- тобының және кейбір стероидты гормондардың, сондай-ақ гипофиз гормондарының төмендеуі байқалды. Керісінше, дәріге тұрақты ісіктерде қалқанша безінің гормондарының жоғарылағаны анықталды.

Сонымен, тышқандардағы және егеуқұйрықтардағы дәріге тұрақты субштамдарында белгілі ісікке қарсы заттарға айқаспалы, көпжақты дәрілік тұрақтылық, коллатералды (немесе жоғарылаған) сезімталдық анықталды. Жаңа өсімдік препараттарын белгілі ісікке қарсы қосылыстармен біріктіріп, қолдану тәртібін, мөлшерін және біріктіретін заттарын санын өзгерте отырып дәріге тұрақтылықты жоюға болады.

Өсімдік препараттарының көмегімен цитостатиктердің уыттылығы төмендетіліп, ісікке қарсы белсенділігінің жоғарылауы біріктірілген заттардың синергизмінің нәтижесі екені анықталған.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – С. 455.
- [2] Абдрашитов Р.И., Ставровская А.А. Особенности перекрестной резистентности опухолевых клеток с высоким уровнем устойчивости к колхицину // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1989. – № 10. – Т.С. – С. 490-492.
- [3] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана. – 1999. – С. 270.
- [4] Рахимов Қ.Д. Фармакология құпиялары. – Алматы, 2012. – С. 53.
- [5] Белоусова А.К. Молекулярные механизмы действия алкилирующих агентов и антиметаболитов // Химиотерапия злокачественных опухолей / Под ред. Н. Н. Блохина. – М.: Медицина, 1977. – С. 61-117.
- [6] Верменичев С.М., Кабиев О.К., Паппина Л.Т., Бикбулатова Т.Н., Чумбатов Т.К. О противоопухолевом действии конденсированных и гидролизующих дубильных веществ // Бюллетень информации по лекарственной терапии опухолей. – Будапешт, 1979. – 3. – Т. У. – С. 59-64.

- [7] Сыркин А.Б. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых средств // Противоопухолевая химиотерапия / Под ред. Н. И. Переводчиковой. – М., 1986. – С. 14-20.
- [8] Артомонова Н.А., Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. Фенольные соединения плодов *Psoralea drupacea* Bge // Биол. активные вещества. ДСП. – Алма-Ата: Наука, 1989. – Ч. 2. – С. 88-98.
- [9] Артомонова Н.А., Никонов Г.К. Пренилированные фенольные соединения // Современные проблемы фармации. – Алма-Ата, 1989. – С. 71-72.
- [10] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 609.
- [11] Рахимов К.Д. Фармакология дәрістері. – Алматы, 2012. – 552 б.
- [12] Монцевичуте-Эрингене Е.В. Изменения иммунобиологических свойств опухолей под влиянием алкилирующих препаратов. – М.: Медицина, 1975. – С. 215.
- [13] Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Верменичев С.М., Кабиев О.К., Никонова Л.П., Потапов В.М. Способ получения экстракта, обладающего противоопухолевым действием // Авт. мвидет. СССР № 1418948, 1988.
- [14] Никонов Г.К., Тихонова Л.К., Артомонова Н.А., Верменичев С.М., Рахимов К.Д. Способ выделения (3,7-диметил-3-винил-7-оксиокта-1,4-диенил)- фенола из плодов псоралея костянковой // Авт. свидет. СССР. № 1205506. 1985.
- [15] Рахимов К.Д. Фармакология табиғи дәрілер. – Алматы, 2014. – 483 с.
- [16] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии // Труды международной научно-практической конференции. – Караганда, 2015. – С. 208.
- [17] Skipper H., Scabel F.M. Tumor stem cell heterogeneity: implications with respect to classification of cancers by chemotherapeutic effect // Cancer Treat-Rep. – 1984. – Vol. 68. – P. 43-62.
- [18] Никонов Г.К., Ткачев В.В., Атовмян Л.О., Рахимов К.Д., Кобзарь Л.Я., Верменичев С.М., Зинченко Ч.В. Способ получения противоопухолевого средства // Авт. свидет. СССР № 1520689, 1989.
- [19] Богомолова Н.С., Лосев Г.А., Чернов В.А. Комбинированное применение спиробромина с винкристином, метатрексатом, проспидином и фатрином у крыс с саркомой Йенсена // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. – 1987. – С.137-139.
- [20] Артомонова Н.А., Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Кротова Г.И., Верменичев С.М. Соли N-п-(3,7-диметил-3-винил-окта-1,6-диенил)-феноксизтил-диэтиламина, обладающие противоопухолевой активностью // Положительное решение на авт.свидет. СССР № 4689237/04, 1989.
- [21] Семенов А.А. Природные противоопухолевые соединения (структура и механизм действия). – Новосибирск: Наука, 1979. – С. 222.
- [22] Әдекенов С.М., Рахимов Қ.Д., Фитохимия Фитофармакология Фитотерапия. – Алматы, Қарағанды, 2015. – С. 523.
- [23] 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] Abdryashitov R.I., Stavrovskaya A.A.Features cross resistance of tumor cells with high levels of resistance to kolhitsin // Byul.experim. biology and medicine. 1989. - №10. TS P.490-492 (In Russ)
- [3] Rakhimov K.D., Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty.1999, P.270. (In Russ)
- [4] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [5] Belousov A.K. Molecular mechanisms of action of alkylating agents and anti-metabolites // Chemotherapy of malignant tumors // Under . The editors Blokhin N.N. M.: Medicine, 1977. - P.61-117 (In Russ)
- [6] Vermenichev S.M., Kabiyeв O.C., Pashinina L.T., Bikbulatova T.N., Chumbalov T.K. On the anti-tumor action of condensed and hydrolysable tanning substances // Information Bulletin on drug therapy of tumors. - Budapest, Moscow 1979 3. - TW - P.59-64 (In Russ)
- [7] Sirkin A.B. Clinico-pharmacological characteristics of antitumor agents // anticancer chemotherapy. // Edited by NI Perevodchikova M., 1986. P.14-20 (In Russ)
- [8] Artomonova N.A., Nikonov G.K., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. Phenolic compounds fruits *Psoralea drupacea* Bge. // Biolog.active substance. Alma - Ata: Science. 1989 - Part 2 - P.88-98 (In Russ)
- [9] Artomonova N.A., Nikonov G.K. Prenylated phenolic compounds // Modern problems of pharmacy. - Almaty, 1989. - P.71 (In Russ)
- [10] Rakhimov K.D., New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress “Human and drug” M.1998. P.609. (In Russ)
- [11] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty. 2012 P.552 (In Kaz)
- [12] Montsevichute - Eringene E.V. Changes immunobiological properties of tumors under the influence of alkylating agents. - M.: Medicine. 1975. P.215 (In Russ)
- [13] Nikonov, G. K., Rakhimov K. D., Vermenichev S. M., Kabiyeв O. K., Nikonova L. P., Potapov, V. M. The method of obtaining the extract having antitumor action // The USSR №1418948, 1988
- [14] Nikonov G.K., Tikhonov L.K., Artomonova N.A., Vermenichev S.M., Rakhimov K.D. A method for isolating (3,7-dimethyl-3-vinyl-7-oxiokta-1,4-dienyl)-phenol from fruits psoralea stone berry. Certificate of authorship // . The USSR. №1205506. 1985 (In Russ)
- [15] Rakhimov K.D. Pharmacology natural drugs. Almaty, 2014. P.483 (In Kaz)

- [16] 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)
- [17] Skipper H., Scabel F.M. Tumor stem cell heterogeneity: implications with respect to classification of cancers by chemotherapeutic effect // Cancer Treat-Rep. – 1984. – Vol.68. – P.43-62 (In eng)
- [18] GK Nikonov , VV Tkachev , Atovmyan LO, KD Rakhimov , Kobzar LY, Vermenich SM, Zinchenko CH.V. A process for preparing an antitumor agent Avt.svidet // . USSR №1520689, 1989
- [19] Bogomolov NS, Losev , GA , VA Chernov Combined use spirobromina with vincristine , methotrexate , and prospidina fatrinom rats with sarcoma Jensen // Actual problems of experimental tumor chemotherapy . 1987. P.137-139 (In Russ)
- [20] Artomonova NA, Nikonov GK, KD Rakhimov , Krotov GI, Vermenich SM salts N-π-(3,7-dimethyl-3-vinyl-octa-1,6-dienyl)-phenocsyethyl/-dyethylamyn, possess anti-tumor activity // A positive decision on certificate of authorship. USSR №4689237 / 04 1989 (In Russ)
- [21] Semenov A.A. Natural antineoplastic compound (structure and mechanism of action) . - Novosibirsk: Nauka , 1979. - P.222 (In Russ)
- [22] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda 2015- P.538 (In Kaz)
- [23] 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

АО «КазМУНО», Алматы, Казахстан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМБИНАЦИИ С ЦИТОСТАТИКАМИ НА ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Аннотация. Лекарственно-резистентные подштаммы лимфосаркомы Плисса устойчивы как к растительным, так и синтетическим соединениям, а саркома 45 – только к синтетическим. Проявляется перекрестная, множественная резистентность как к новым растительным, так и известным противоопухолевым препаратам у устойчивых подштаммов лимфосаркомы Плисса, саркомы 45, лимфолейкозу L 1210. Выявлена коллатеральная чувствительность к известным химиопрепаратам у лекарственно-резистентных вариантов лимфосаркомы Плисса и к новым растительным препаратам у резистентных подштаммов саркомы 45, L 1210. Индуцированная лекарственная резистентность лимфосаркомы Плисса, саркомы 45 и L 1210 снимается новыми растительными соединениями или их комбинациями с противоопухолевыми препаратами, изменяя дозы и количество комбинантов.

Более чувствительными к растительным препаратам и его комбинациям с известными цитостатиками был резистентный вариант лимфоидной лейкемии L 1210 к нитрозометилмочевине и 6-меркаптопурину. При этом увеличивается продолжительность жизни до 209% по сравнению с контролем. Растительные соединения снимают токсичность цитостатиков в опытах на мышах с лимфоидной лейкемией L 1210, карциномой легких Льюис, аденокарциномой молочной железы Са 755, раком шейки матки РШМ-5 и повышают противоопухолевую активность при использовании комбинаций с известными противоопухолевыми препаратами. С помощью растительных препаратов (арглабина, алхидина, препарата ГК и лейкоэфдина) удастся снизить токсическое действие цитостатиков на кроветворную и иммунную системы. Результаты экспериментальных исследований по преодолению возникшей лекарственной резистентности с помощью растительных препаратов в 1/2 МПД за несколько (2 и 4) часов до начала лечения нитрозометилмочевинной, платидином и адриамицином служат критерием для прогнозирования клинической эффективности у больных с лекарственной резистентностью к данным препаратам.

Ключевые слова: лимфосаркома Плисса, противоопухолевые препараты, коллатеральная чувствительность.