

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 309 (2016), 262 – 267

UDK 615.1.4(175)

K.D.Rakhimov

kdrakhimov@inbox.ru

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan

**THE INDUCTION OF DRUG RESISTANCE METASTASIS OF
TRANSPLANTABLE TUMORS IN PRECLINICAL CONDITIONS**

Abstract. When subcutaneous inoculation in the tail lymphosarcoma Plissa received lymphogenous high metastasis shtamm. For the first time induced drug resistance of nodal metastases and primary tumors transplanted in the tail of the rat after subcutaneous inoculation to prospidin, rubomycin and leykoeffdin. Drug resistant varinat primary tumors and nodal metastases of lymphosarcoma Plissa are innovative experimental models for the study of anti-tumor activity and mechanism of action of new natural compounds.

Key words: Pliss lymphosarcoma, anticancer drugs, drug resistant.

УДК 615.1.4 (175)

Қ.Д.Рахимов

Қазақстан Республикасы, Алматы, «ҚМУББУ» АҚ

**КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕРДЕ ДӘРІЛЕРГЕ ТҰРАҚТЫ
МЕТАСТАЗДАРДЫҢ ПАЙДА БОЛУЫН АНЫҚТАУ**

Аннотация. Егеуқұйрықтардың құйрығының терісінің астына Плисс лимфосаркомасын екенде лимфогенді жоғары дәрежедегі метастаз беретін штамм алынды. Алғаш рет лимфогенді метастаздардың және егеуқұйрықтардың құйрығының терісінің астына егілген біріншілікті ісіктің дәріге тұрақтылығын проспидинді, рубомицинді және лейкоэфдинді енгізу арқылы әдейі тәжірибе жүзінде алынды. Біріншілікті ісіктердің және Плисс лимфосаркомасының лимфогенді метастазының дәріге тұрақты нұсқалары жаңа табиғи қосылыстардың әсер ету механизмі мен ісікке қарсы белсенділігін зерттеу үшін тәжірибелік жаңа модел болып саналды.

Кілтті сөздер: Плисс лимфосаркомасы, қатерлі ісікке қарсы препараттар, дәрілік тұрақтылық.

Соңғы жылдары ісіктердің метастаз беруіне көптеген теориялық, тәжірибелік және клиникалық зерттеулер арналғанымен [2, 3, 4, 6, 7, 8, 10] әлі шешімін таппай келеді. Сондықтан дәрілік тұрақтылық пайда болған кездегі қатерлі ісіктердің метастаздарын емдеу және алдын алу үшін ісік жасушасының негізгі қасиетін, әртүрлі жерде орналасқан емделуі қиын ісіктердің нәтижесінде метастаздарын даму мүмкіндігін білу керек [2, 12, 4, 13].

Метастаздану процесінің динамикасы, олардың ішкі және сыртқы факторға тәуелділігі, метастазға және метастаз беруге әсер ететін емдік әдістерді, заттарды іздестіруге, метастазға қарсы терапияны жекелендіруге арналған. Осы мәселені шешуде зертханада қолданылатын ұсақ жануарлар – егеуқұйрықтарға және тышқандарға ісіктерді қайта егіп, сәйкес келетін моделді тәжірибе жүзінде алуға болады.

Әртүрлі зерттеулердің ішінде жануарлардың ісік штамдарын трансплантациялағанда, [14, 16] тері астына және бұлшықетке ісіктерді қайта екенде аздаған жануарларда ғана метастаз дамиды және метастаз беру жұмыстарында қолданылады [1, 14, 18].

Тәжірибелік онкологияда метастаздану үрдісіне әсер ету үшін фармакотерапиялық әдістерді

ідестіруде ісік жасушаларын жануарларға көктамырға, құрсақ қуысына (асцитті штамға), құйрығының терісінің астына, бұлшықетіне, аталық безіне, бауырға, асқазанына [1, 19, 21] және басқа ағзаларына енгізеді. Олардың сипаттамасы және қолданылуы аталған жұмыстарда толығымен көрсетілген.

Соңғы кездері ісік жасушаларын селекция көмегімен жоғары метастаздық потенциал жасау мүмкіндігі пайда болды [18]. Осы мақсатта жасушаларды көктамырға жаңа реципиентке инъекциялайтын, жасушалық метастаздарды бұлшықетке енгізу әдісі қолданылады. Мұндай селективті егудің бірнеше реттік циклі жасушалардың осы линиядан гематогенді метастазының жоғарылауына алып келеді. Өздігінен (спонтанды) гематогенді метастаздың негізгі кезеңдері: қан тамырларына ісік жасушасының инвазиясы (интравазация), ісік жасушаларының циркуляциясы, жеке ағзалардың капиллярлық торына фиксациясы, қан тамыр арнасынан шығуы (экстравазация), метастаз пайда болуымен жасушалардың көбеюі. Ісік жасушаларының барлығы осы кезеңдердің барлығынан өтуге қабілетті емес. Сондықтан ісік жасушаларының жоғары метастаз беретін линиялары бір мезгілде бірнеше қасиет көрсете алады. Алайда көктамырға жасушаларды енгізу арқылы метастаз үрдісін моделдеуде маңызды кезең – интравазация болмайды. Осыған байланысты авторлар [18] тышқанның A/S линиясының сүт безінің аденокарциномасының жоғары метастаз беретін ісік штамдарын жасады, онда өздігінен гематогенді метастаз берудің барлық кезеңдері қамтылған. Селективті егу материалы өкпелік метастазды тышқандарда және егеуқұйрықтарға әртүрлі егілген ісіктердің метастаз жиілігін жоғарылату үшін құйрығының терісінің астына тығыз, ірі қан тамырларға жақын жерге тез өсу үшін енгізу керек [19].

Ісіктердің егу орнын өзгерткенде бірқатар қасиеттері, соның ішінде метастаз беруі де өзгереді [19]. Тышқандардың (мысалы, Эрлих штамы) және егеуқұйрықтардың ісіктері, көбінесе, Уокер карциносаркомасы (УКС), саркома 45 (С45) және Плисс лимфосаркомасы (ПЛС) қарапайым егу кезінде метастаз берген жоқ, құйрығына енгізген кезде метастаз жиілігі жоғары болды (әсіресе өкпеде, сирек лимфа түйіндеріне КСУ және С45, басқа ішкі ағзаларға қарағанда ПЛС лимфа түйіндеріне) [22].

Осындай модельдер толыққанды болып табылады [18, 19]. Сонымен, егілген орында ісік жасушаларының әрі қарай дамуына және метастаз түйіндерінің өсуіне әсер ететін біріншілікті ісік пайда болады.

Ісік жасушаларының қан тамыр және лимфа арнасына түскенде әртүрлі ағзаларда өзгерістер ақырындап байқалады, ісіктердің дамуы және өсуіне байланысты, яғни, науқастардағы метастаз беру орны болып есептеледі. Бастапқы ошақтың болуы біріншілікті ісік сақталғанда немесе оны хирургиялық жолмен алып тастағанда метастаздарға емдік алдын алу шараларының әрекетін бағалауға мүмкіндік береді.

Осындай модельдерді алудың ең үлкен жетістігі жеке гематогенді, жергілікті лимфогенді метастаздардың пайда болуы. Осылардың барлығы әртүрлі фармакотерапиялық заттардың біріншілікті ісікке және әртүрлі жерде орналасқан метастаздарына, соның ішінде оларға әсіресе, шап лимфатүйіндерінде тұрақтылық пайда болуына әсері туралы салыстырмалы мәлімет алуға мүмкіндік береді. Мұндай мүмкіндік кейбір апробацияланған препараттарды клиникаға қолдануға ұсыныстар үшін ғана пайдалы емес, сондай-ақ жаңа ісікке қарсы заттарды бағалау және соңғы іріктеу кезінде басты орынды алады [6, 7, 10].

Осыған байланысты метастаздардың дәрілік тұрақтылығы, сонымен қатар Плисс лимфосаркомасы (енгізу орнын өзгерту арқылы ісіктерді ұзақ уақыт пассирлеу) бар егеуқұйрықтарды тәжірибеде құйрығының терісінің астына енгізілген біріншілікті ісікті жою мүмкіндігі бар. Жануарларды белгілі фармакотерапиялық препараттармен емдеді: қан түзу жүйесін тежемейтін алкилдеуші агент проспидин, гемопоздді тежейтін антрациклинді антибиотик рубомицин, өсімдіктекті полифлаванды препарат лейкоэфдиннің уыттылығы аз және перифериялық қан жүйесін тежемейді.

Тәжірибе егеуқұйрықтардың екі жынысында да Wistar линиясына жасалды. Ісіктерді егу жалпы қабылданған әдістер бойынша жүргізілді [24]. Препараттарды егілгеннен кейін 15 күн аралығында құрсақ қуысына енгізді: - проспидин 50, 75 мг/кг, рубомицин -4,6мг/кг, лейкоэфдинді - 30,60 мг/кг.

Жануарларды сою мойындық дислокация арқылы 24-28 тәулікте ісіктерді

трансплантациясынан кейін жасалды. Әрқайсысы егілгеннен 4-7- тәуліктен кейін құйрығындағы ісік түйіндерін және шап аймағындағы лимфа түйіндерін өлшеді (орташа көлемі қалыптыда 0,8-1,4см³). Метастаздардың болуы кесінділерді гистологиялық зерттеуде және оны егу әдісіне байланысты нақтыланды. Препараттардың метастазға қарсы әсерін метастаздың орташа салмағы, метастаз беру жиілігі және құйрығының терісінің астындағы біріншілікті ісіктің болуына байланысты бағаланды. Тәжірибе барысында жануарлар сулы-тамақты рационда болды.

Жануарлардың құйрығының терісінің астына және бүйір жағына қайта еккенде ісіктің өсуінің басталуы 6-8 күндері байқалды. Ісіктердің пайда болуының бірінші белгісі құйрығында біртекті кенеюі анықталды (еккеннен 6-8 күннен кейін). Көптеген жануарларда 9-12 күндері ірі (көлемі жүзімдей) қатты қызғылт-көкшіл, әрі қарай қанталайтын және қан ағып тұратын түйіндер пайда болды. Бақылау тобының жануарларының өлімі құйрығының терісінің астына еккен 15-20 күндері анықталды.

Құйрығында ісіктердің алғашқы пайда болуы (біріншілікті) ортаңғы үштен бірінде (с/3) 72%, жоғарғы үштен бірінде (в/3) 63%, құйрығының негізінде -96% байқалды.

Проспидинмен рубомицинмен емдегенде ісіктер ортаңғы үштен бірінде (с/3) (38-25% дейін), лейкофдинмен емдегенде құйрығының жоғарғы үштен бірінде (в/3) (40% дейін) орналасты.

Бақылау тобындағы егеуқұйрықтарда метастаз оң жақ лимфа түйіндерінде (90% дейін), сол жақта (80%) және екі жақта да (45%) анықталды. Осы заңдылық проспидинді (35%), рубомицинді (16%) және лейкофдинді (23%) енгізгенде сақталды.

Плисс лимфосаркомасын егеуқұйрықтардың құйрығының терісінің астына еккеннен кейін ішкі ағзаларда (бүйрек, өкпе, параорталды аймақ, жіңішке және тоқ ішектің шажырқайларында) сирек (38-47%) кездесті. Басқа ағзаларға қарағанда өкпеге метастаз беру сирек (4%) кездесті.

Плисс лимфосаркомасы бар егеуқұйрықтардағы метастаз беру жиілігі параорталды аймақта, жіңішке және тоқ ішекте және бүйректе проспидинмен, рубомицинмен және лейкофдинмен емдегенде бақылау тобымен салыстырғанда 12 және 26% құрады. Бұл кезде бақылау тобымен салыстырғанда ісіктің өсуіне байланысты бүйректің мөлшерінің ұлғайғаны анықталды.

Көптеген жұмыстарда авторлар [18, 22] Уокер карциносаркомасын бұлшықетке, тері астына бірнеше генерацияда енгізгенде лимфогенді және гематогенді метастаз дамуының жоғары пайызын алды. Зерттеушілердің пікірінше, ісіктердегі негізгі өзгерістер 5 іріктеу циклінде болады. Осы уақытта өкпедегі метастаз жиілігі жоғарылады және жануарлардың өмір сүру жиілігі азайды. Әрі қарай ісіктерді бұлшықетке еккенде метастаз беру жиілігі 10 нан 50% ке дейін жоғарылады.

Біздің тәжірибемізде Плисс лимфосаркомасы бар егеуқұйрықтарды проспидинмен, рубомицинмен және өсімдік препараты лейкофдинмен емдегенде шап лимфа түйіндерінде метастаздың пайда болу шарттары зерттелді.

Рубомицинге, лейкофдинге тұрақты Плисс лимфосаркомасында құйрығының терісінің астындағы біріншілікті ісікте және метастазда мөлшерлерін ақырындап жоғарылату керек. Терапиялық және ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде: 4,0 және 6,0 мг/кг (рубомицин); 30,0 және 60,0 мг/кг (лейкофдин) күнделікті құрсақ қуысына 15 күн бойы енгізілді. Рубомицинге және лейкофдинге тұрақтылық ПЛС лимфа түйіндерінің метастаздарында 6-9, ал біріншілікті ісікте құйрығында 3-7 генерацияда пайда болды. Метастазы бар егеуқұйрықтардың пайызы 15-тен 46%-ға дейін жоғарылады және рубомицин әсерінен құйрығындағы біріншілікті ісікте 16 72%, лейкофдинде 40 және 78% құрады. Әрі қарайғы генерацияларда метастазы және құйрығында біріншілікті ісігі бар егеуқұйрықтар пайызы жоғарылады.

Егеуқұйрықтарда рубомицинге тұрақты өкпесінде метастаз 24 генерацияда көрінді. Лейкофдинге тұрақты Плисс лимфосаркомасының өкпедегі метастаздарын проспидинмен және рубомицинмен емдегенде метастаздық түйіндер анықталмады.

Проспидинге тұрақты ең жоғары көтере алатын мөлшерде (50,0 мг/кг) Плисс лимфосаркомасының құйрығындағы біріншілікті ісік түйіндері және оның шап аймағындағы метастаздары 3-4 генерацияда көрінді (метастазы бар егеуқұйрықтар 25 және 87%, біріншілікті ісігі бар 32 және 54 келесі генерацияларда 84-95% дейін жоғарылады).

Проспидинге тұрақты метастазы бар егеуқұйрықтарда лимфогенді метастаздардың шап лимфа түйіндеріндегі саны жоғарылауымен қатар өкпеге метастаз беруін анықтады (4% бақылаумен салыстырғанда).

Біріншілікті ісіктердің тұрақтылығы және олардың шап лимфа түйіндеріне метастаздарының

проспидинге тұрақтылығы рубомицинге және лейкофдинге қарағанда тез дамиды.

Проспидинге, рубомицинге, лейкофдинге пайда болған дәрілік тұрақтылық препараттармен емдеуді жалғастырмағанына қарамастан келесі генерацияларда көрінеді (21 генерация бойы).

Лимфогенді метастаздардың (шап лимфа түйіндерінде және құйрығындағы біріншілікті ісігі) дәрілік тұрақтылығының пайда болуы нәтижесінде метастаздардың дамуының латентті кезеңі ұзарды (проспидинде -16,6 рубомицинге-11,3, лейкофдинге -4,8 тәулік).

Метастаздардың проспидинге, рубомицинге, лейкофдинге тұрақтылығы пайда болғаннан кейін жануарлардың орташа өмір сүру ұзақтығы жоғарылады және ісікке қарсы препараттарға сезімталдығы 39-дан 78 тәулікке дейін түрленді.

Дәріге тұрақты ісіктерде ұзақ уақыт құйрығының терісінің астына еккеннен кейін бұлшықетке енгізгенде интенсивті метастаз беру қабілеті болуын тәжірибе жүзінде анықтау керек болды. Осы мақсатта рубомицинге тұрақты Плисс лимфосаркомасының метастазын (36 генерациядан кейін) егеуқұйрықтардың Wistar линиясына бұлшықетіне егілді (балтыр бұлшықетіне).

Бақылау барысында рубомицинге тұрақты құйрықтағы Плисс лимфосаркомасының штамы тері астына егілген секілді бұлшықетке еккенде өзінің метастаз беру қабілетін сақтайды. Шап лимфа түйіндерінде метастаздардың пайда болуы рубомицинмен (6мг/кг) емдегенде барлық жануарларда анықталды (80% дейін). Сирек жағдайларда өкпеде метастаздар анықталды (3% дейін). Алайда ішкі ағзалардың метастазбен зақымдалу дәрежесі бақылау тобымен салыстырғанда тері астына еккенге (23-тен 45% дейін) қарағанда әлсіз болды.

Ісік жасушаларының популяциясы метастаздық потенциалға гетерогенді болып келеді [25]. Осыған ұқсас гетерогенділік авторлардың пікірінше, тек ұзақ уақыт егілгендерде ғана емес, әртүрлі жолмен енгізілген біріншілікті ісікте болады. Осы жұмыста дәрілік тұрақтылық пайда болғанша, Плисс лимфосаркомасында жасушалық популяцияның гетерогенділігін көрсетті.

Бұл кезде ісіктердің метастаздық потенциалы ісік жасушаларының әртүрлі қасиеттерінің күрделі кешенімен анықталады. Бірнеше негізгі элементтердің ішінен осы кешеннің селекциясы ісіктердің метастаз беру қабілетінің жоғарылауына алып келмейді.

Селекция көмегімен *in vitro* жағдайында ісік жасушаларының популяцияларынан қан тамыр қабырғасына жабысу қабілеті кенет жоғарылаған клондарды іріктеуге болады [15]. Осы белгісі бойынша іріктеу өздігінен болатын (спонтанды) метастаздың жиілігінің жоғарылауымен бірге жүреді. Алайда мұндай жасушаларды көк тамырға еккенде олардың метастаздық потенциалы кейбір жағдайларда төмен болды.

Ісік метастаздарының жоғары штамдарын және соларға әдейілеп алынған дәрілік тұрақтылықты жасау үшін, өздігінен метастаз беруге қажетті негізгі қасиет көрсететін селекция әдісін қолдану керек. Осындай әдістердің бірі ірі қантамырларға енетін қажетті белгілері бар жасушаларды іріктеу үрдісінде құйрығының терісінің астына егу көмегімен селекция жасау керек.

Құйрығының терісінің астына егілген көптеген ісіктерге өсуінің жылдамдығының баяулауы тән [1, 22]. Ол басқа тіндермен салыстырғанда құйрығының тері асты клетчаткасының тығыз дәнекер тінінде ісік жасушаларының көбеюі үшін жайлы орта болып табылмайды. Біздің пайымдауымызша, бірінші генерацияда ісік тасымалдаушы жануарлардың орташа өмір сүру ұзақтығының жылдам төмендеуі, құйрығының тері асты клетчаткасының тығыз фиброзды тінінен өтіп, интравазация процесіне қатысуымен түсіндіріледі. Бірінші рет еккенде ісіктердің өсуінің баяулауы селекцияның жылдамдығын төмендетеді. Келесі генерацияларда және өмір сүруге қабілетті ісік жасушаларын құйрығының терісінің астына енгізгенде осы кемшілігі жойылады. Басқа авторлардың пайымдауынша, іріктеусіз өздігінен болатын метастаз жасушаларында метастаз беруге қажетті қасиеттері болмайды. Сондықтан, жоғары метастаз беретін қайта егілген ісіктерді және оларға дәрілік тұрақтылықты әдейілеп жасаудың қарапайым әдісі өздігінен болатын метастаз жасушаларын бірнеше рет жаппай іріктеу деп ойлаймыз.

Сонымен, Плисс лимфосаркомасын тері астына еккенде лимфогенді жоғары пайыз метастаздың дамуына мүмкіндік беретін штамм алынды.

Ісіктерді егу нәтижесінде және лимфогенді метастазды жаңа жағдайда құйрықтан құйрыққа және лимфогенді метастаздардың (шап лимфа түйіндерінде) құйрығындағы біріншілікті ісікке дәрілік тұрақтылықты әдейілеп жасау және ісікке қарсы препараттарға (проспидинге, рубомицинге) және табиғи полифлаванды препараттарға (лейкофдинге) тұрақтылығы жойылды.

Осылардың барлығы дәріге тұрақты біріншілікті ісіктердің және олардың метастаздарының қатерлі ісік химиотерапиясы мақсатында тәжірибелік жаңа моделдері болып табылады.

Алынған біріншілікті ісіктердің және Плисс лимфосаркомасының метастаздарының дәріге тұрақты нұсқалары жаңа өсімдік препараттарының метастаз беруге кері әсері және оның фармакодинамикасын зерттеу тәжірибесінде қолданылды.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук // Москва 1991г С. 455
- [2] Балицкий К.П. Патогенетические аспекты метастазирования // Эксперим.онкология. – 1985. – Т.7. №6. – С.16-20
- [3] Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев: 1987. – С.244
- [4] Кавецкий Р.Е. Теоретические основы и экспериментальные данные о прогресси и метастазировании опухолей // Эксперим.онкология. – 1979. Т.1. - №2. С.10-16
- [5] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана, 1999, С.270.
- [6] Козлов А.М., Софьина З.П., Фирсова Г.А., и др. Влияние глюкоманна на метастазирование экспериментальных опухолей мышей // Химиотерапия опухолей в СССР. – 1986. – 44. – С.182-187
- [7] Козлов А.М. Метастазы перевиваемых опухолей мышей как модель для углубленного изучения противоопухолевых препаратов // Авторев. Дис. Канд.мед.наук. – М., 1979. С.21
- [8] Пинчук В.Г., Валицкий К.П. Некоторые механизмы метастазирования и факторы антиметастатической резистентности // Эксперим.онкология. – 1988. – Т.10 - №3. С.22-24
- [9] Рахимов К.Д. Фармакология дәрістері // Алматы, 2012 - 552 Б.
- [10] Фиппер Л.Е., Нехай А.Г., Касьянова Г.С. Особенности метастазирования рака желудка в зависимости от факторов, характеризующих первичную опухоль // Вопр.онкологии. – 1986. – Т.32. №9. С.33-38
- [11] Рахимов К.Д. Фармакология құпиялары // Алматы, 2012 – С. 53
- [12] Балицкий К.П., Уманский В.Б. Новые подходы к проблеме метастазирования опухолей // Эксперим.онкология. – 1988. – Т.10. №2. С.74-75
- [13] Рахимов К.Д., Верменичев С.М., Кабиев О.К. Возникновение лекарственной резистентности метастазов перевиваемых опухолей животных и пути ее предотвращения // Метастазирование злокачественных опухолей: новые подходы. Киев. 1987. С.108-109
- [14] Кулиш О.П. Особенности метастазирования перевиваемых опухолей в условиях высокогорья // Эксперим.онкология. – 1987. Т.9. №5. – С.73-75
- [15] Рахимов Қ.Д. Клиникалық фармакология // Алматы, 2013 - 406 Б.
- [16] Удинцев С.Н., Шахов В.П. Уменьшение скорости роста опухоли Эрлиха и лимфосаркомы Плисса при частичной гепатэктомии // Вопр.онкологии. – 1989. Т.35. - №9. – С.1072-1075
- [17] Рахимов К.Д. Фармакология табиғи дәрілері // Алматы, 2014 – 483
- [18] Сенин В.М., Бунцевич А.М., Афанасьева А.В. и др. Новый штамм метастазирующей карциносаркомы мышей // Эксперим. Онкология. – 1983. - №5. – Т.6. – С.35-39
- [19] Малюгина Л.Л., Мюллер Н.Р. Лекарственные методы профилактики и лечения метастазов рака // Метастазирование злокачественных опухолей. Л., 1971. – С.271-279
- [20] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии, г.Караганда, труды международной научно-практической конференции - 2015 – С.208
- [21] Немет Л., Келлнер Б. Тормозящие влияние алкалоидов Vinca rosea особенно в отношении их способности препятствовать приживлению внутривенно введенных опухолевых клеток // Тр. VIII Международного противоракового конгресса. М.-Л., 1963. Т.6. – С.140-142
- [22] Щитков К.Г., Болонина Н.И., Мандрик Э.В. и др. Особенности роста и метастазирования карциносаркомы Уокера после длительного внутримышечного пассирования // Вопр. Онкологии. – 1973. Т.19. - №3. С-96-97
- [23] Рахимов Қ.Д., Әдекенов С.М., Фитохимия Фитофармакология Фитотерапия // Алматы Қарағанды, 2015- 523
- [24] Ларпонов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. Л. 1962. – С. 463
- [25] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.- 1998.- С.609.

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] Balitski K.P. Pathogenetic aspects of metastasis // Experim.oncology . - 1985. - Т.7 . №6. - P.16-20(In Russ)
- [3] Balitski K.P., Shmalko Y.P. Stress and metastasis of malignant tumors. Kiev. 1987. - P.244(In Russ)
- [4] Kavetsky R.E. Theoretical bases and experimental data on the progression and metastasis of tumors // Experim.oncology . - 1979. V.1 . - №2. P.10-16
- [5] Rakhimov K.D., Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty,1999, P.270. (In Russ)
- [6] Kozlov A.M, Sofina Z.P, Firsov G.A, et al . Effect of glucomannan on metastasis of experimental tumors of mice // Chemotherapy of tumors in the USSR . - 1986. - 44 . - P.182-187 (In Russ)
- [7] Kozlov A.M. Metastases of transplanted tumors in mice as a model for in-depth study of anticancer drugs // Author . Dis

- . Candidate of medical sciences . - М. , 1979. P.21 (In Russ)
- [8] Pinchuk V.G., Valitsky K.P. Some mechanisms of metastasis and anti-metastatic factors are resistance // *Experim.oncology* . - 1988. - Vol.10 - №3 . P.22-24 (In Russ)
- [9] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty. 2012 P.552 (In Kaz)
- [10] Fisher L.E., Nekhay A.G., Kasyanov G.S. Features of metastasis of gastric cancer, depending on the factors that characterize the primary tumor // *Questions of oncology* . - 1986. - T.32 . №9. P.33-38 (In Russ)
- [11] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [12] Balitski K.P., Umansky V.B. New approaches to the problem of tumor metastasis // *Experim.oncology*. - 1988. - Vol.10 . №2. P.74-75(In Russ)
- [13] Rakhimov K.D., Vermenichev S.M., Kabiyeu O.K. The emergence of drug resistance, metastasis transplantable animal tumors and ways of its prevention // *Metastasis of malignant tumors , new approaches* . Kiev. 1987. P.108-109
- [14] Kulish O.P. Features metastasis of transplanted tumors in high mountains // *Experim.oncology*. - 1987. v.9 . №5. - P.73-75(In Russ)
- [15] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology. Almaty. 2013 –P.406 (In Kaz)
- [16] Udintsev S.N., Shakhov V.P. Reducing Erlich and Plissa lymphosarcoma tumor growth rate with partial hepatectomy // *Questions of oncology* . - 1989. T.35 . - №9. - P.1072-1075(In Russ)
- [17] Rakhimov K.D Pharmacology natural drugs. Almaty, 2014. P.483 (In Kaz)
- [18] Senin V.M., Buntsevich A.M., Afanasyev A.V. et al . A new strain of metastatic carcinosarcoma // *The experimental mice . Oncology*. - 1983. - №5. - T.6 . - P.35-39(In Russ)
- [19] Malyugina L.L., Muller N.R. Medicinal methods of prevention and treatment of cancer metastasis // *Metastasis of malignant tumors. L. , 1971. - P.271-279(In Russ)*
- [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] Nemeth L., Kellner B. Inhibitory effect Vinca rosea alkaloids especially with regard to their ability to prevent the engraftment of intravenously administered tumor cells // *VIII International Cancer Congress . Moscow-Leningrad , 1963. V.6 . - P.140-142*
- [22] Shields K.G., Bolonin N.I., Mandrik E.V. and others . Features of growth and metastasis of carcinosarcoma Waker after prolonged passaging intramuscular // *Problems . Oncology* . - 1973. T.19 . - № 3. P- 96-97(In Russ)
- [23] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda 2015- P.538 (In Kaz)
- [24] Larponov L.F. Chemotherapy of malignant tumors. L. 1962. - P. 463
- [25] Rakhimov K.D., New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress “Human and drug” M.1998. P.609. (In Russ)

К.Д.Рахимов

АО «КазМУНО», Алматы, Республика Казахстан

ИНДУЦИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕТАСТАЗОВ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ В УСЛОВИЯХ ДОКЛИНИКИ

Аннотация: При подкожной перевивке в хвост лимфосаркомы Плисса получен лимфогенный высокометастазирующий подштамм. Впервые индуцирована лекарственная резистентность лимфогенных метастазов и первичных перевиваемых опухолей в хвосте крыс при подкожной инокуляции к проспидину, рубомицину и лейкоэфдину. Лекарственно резистентные варинаты первичных опухолей и лимфогенных метастазов лимфосаркомы Плисса являются инновационными экспериментальными моделями для изучения противоопухолевой активности и механизма действия новых природных соединений.

Ключевые слова: Лимфосаркома Плисса, противоопухолевые препараты, лекарственная резистентность.