

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

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 309 (2016), 257 – 261

UDK 615.1.4(175)

K.D.Rakhimov, S.M. Adekenov

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan
International research and production holding “Phytochemistry” JSE, Karaganda
kdrakhimov@inbox.ru

PHARMACOLOGICAL EFFECT OF NEW NATURAL DRUGS IN COMBINATION WITH CYTOSTATICS ON THE GROWTH OF DRUG-RESISTANT METASTASES

Abstract. First we studied the effect of various combinations of herbal preparations and anti-cancer compounds in rats with drug-resistant models of metastasis of Pliss's lymphosarcoma (MPLS). Obtained a pronounced antimetastatic effect alhidin combination with vincristine and alhidin with methotrexate in the experiments with the platform, resistant to rubomycin (lack of development of metastases in the inguinal lymph nodes, IL 174%). The combination of the effect of Arglablin with 5-fluorouracil, Arglablin with methotrexate and alhidin rubomicina, alidina to prospidine (IL-308%) with an increase in immunological (cellular) indicators from them. Metastases did not develop in rats with MPLS resistant to lamattina from combinations of alhidin+cyclophosphamide, alhidin + sarcolysine and alhidin+prospidin+cyclophosphamide; IL was 207%. Alhidin and Arglablin on mice with Lewis lung carcinoma as separately, and in combination with platidiam, cyclophosphamide and 5-fluorouracil caused a pronounced anti allergic effect: metastases did not develop 98% of the rats, IL – 248%. A pronounced antitumor effect (98%) obtained from the combinations: actually sucrose (surfactant) +5-fluorouracil, actually sucrose+adriamycin + saponin in experiments on mice with Lewis lung carcinomas; actually sucrose+platinum + alhidin with melanoma b-16 (IL – up to 272%).

Key words: Pliss lymphosarcoma, anticancer drugs .

УДК 615.1.4 (175)

Қ.Д.Рахимов, С.М.Адекенов

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

ДӘРІГЕ ТҰРАҚТЫ МЕТАСТАЗДАРДЫҢ ӨСУІНЕ ЖАҢА ТАБИҒИ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ЦИТОСТАТИКТЕРМЕН БІРІКТІРГЕН КЕЗДЕГІ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРІ

Аннотация. Алғаш рет біз өсімдік препараттарын және ісікке қарсы қосылыстарды Плисс лимфосаркомасының дәріге тұрақты метастаздарына (ПЛСМ) біріктіріп қолдануды зерттедік. Алхидинді винкристинмен және алхидинді метотрексатпен бірге қолданғанда рубомицинге тұрақты ПЛСМ метастазға қарсы әсер көрсетті (шап лимфа түйіндерінде метастаздың болмауы, өмір сүру ұзақтығы 174%). Арглабинді 5-фторурацилмен, арглабинді метотрексатпен және алхидинді рубомицинмен, алхидинді платидиаммен бірге қолданғанда проспидинге тұрақты ПЛСМ дамуын толығымен тежеді (өмір сүру ұзақтығы -308%), иммунологиялық көрсеткіштері (жасушалық) жоғарылады. Лейкоэфдинге тұрақты ПЛСМ алхидин + циклофосфан, алхидин+сарколизин және алхидин+проспидин+циклофосфан қолданғанда егеуқұйрықтарда метастаз болған жоқ, өмір сүру ұзақтығы 207%. Алхидин және арглабин өкпенің Льюис карциномасы бар тышқандарға жекелей және платидиаммен, циклофосфанмен және 5-фторурацилмен бірге қолданғанда айқын метастазға қарсы әсер көрсетті: 98% егеуқұйрықтарда метастаз болмады, өмір сүру ұзақтығы 248%.

Айқын ісікке қарсы әсер: сахароза моноэфірі (беткей белсенді заттар) + 5-фторурацил, сахароза моноэфірі+адриамицин+сапонинді өкпенің Льюис карциномасы, сахароза моноэфірі + платидиам +алхидин В-16 меланомасы бар тышқандарға тәжірибеде қолданғанда алынды (өмір сүру ұзақтығы-272%).

Кілтті сөздер: Плисс лимфосаркомасы, катерлі ісікке қарсы препараттар.

Биология және биохимия саласында ісік жасушаларын көпжылдық зерттеуде барлық ісіктерге тән жалпы ерекшелік – әр ісікті құрайтын жасуша популяциясының гетерогенділігі анықталды. Әртүрлі дәрежеде дифференцияланған және өсу жылдамдығы өзгеше жасуша субпопуляцияларынан тұратын ісік гетерогенділігі прогрессия, метастаз беру және оларға дәрілік тұрақтылықтың пайда болуы негізінде жатыр [2,13]. Ісік жасушаларының популяциясының гетерогенділігі туралы мәлімет тиісті химиотерапияның дамуы үшін шешуші рөл атқарады. Егер әр ісік, әсіресе, жоғары дифференциалданған, жасушаларды белсенді түрде бөлетін дифференциалданбаған субпопуляциядан тұрады, мұндай ісіктерді ісікке қарсы препараттарды біріктіріп емдеу керек. Метастаздардағы пайда болған дәрілік тұрақтылықты әсер ету механизмі әртүрлі екі немесе одан да көп препараттарды біріктіріп қолдану арқылы жоюға болады [1, 17].

Метастаздардың дәріге тұрақтылығының пайда болуы арнайы емнің сәтсіздігінен туындайтыны белгілі. Осы ерекшеліктерді ескере отырып, метастаз тінінен алынып құйрығының терісінің астына енгізгенде шап түйіндерінде дамыған Плисс лимфосаркомасының (ПЛСМ) дәріге тұрақты нұсқасын жаңа өсімдік препараттарын цитостатиктермен бірге қолданғандағы әсерін зерттеу қажет болды.

Өсімдік препараттарын жекелей және біріктіріп қолданғанда ПЛСМ бастапқы нұсқасында құйрығындағы ісіктің өсуінің тежелуі байқалмады, егеуқұйрықтардағы метастаз беру жиілігі 2,7 есе төмендеген және жануарлардың өмір сүру ұзақтығы 78% асқан жоқ, ПЛСМ рубомицинге тұрақты нұсқасында егеуқұйрықтардың құйрығындағы біріншілікті ісігін алхидинмен емдегенде тежеуші әсері байқалды, оған винкристинді қосқанда егеуқұйрықтардағы ісік 30% сіңіріліп, өсуі тежелді және өмір сүру ұзақтығы 174%, шап лимфа түйіндерінде метастаздар болған жоқ.

Алхидинді (АЛХ) метотрексатты (МТХ) біріктіріп қолданғанда рубомицинге тұрақты ПЛСМ өмір сүру ұзақтығы 142% және метастаз беру жиілігі 7,6 есе төмендеді. Рубомицинге тұрақты ПЛСМ микроскопиялық зерттеуде аталған біріктіру кезінде жасушаларға зақымдаушы әсері анықталды.

Бақылау (ПЛС): ісік жасушалары дөңгелек, цитоплазмасында күлгін жиектері бар, ядросы гиперхромды, сопақ және дөңгелек, орташа полиморфты. Ісік жасушалары бір-біріне тығыз орналасып, ұсақ дәнекер тінді қабаттарға бөлінетін әртүрлі калибрлі солидті пластар түзеді. Біріктірілу (АЛХ+МТХ): ісік жасушалары алыстаған, бір-бірінен алыста жатады, кейбіреулері ісік жасушаларының түрін, негізінде ұсақ пикнотикалық ядроларымен сақталған.

Осыған ұқсас нәтижелер натрий тұзы $\Delta 1,2-3$ -кето-18-дегидроглициррет қышқылы (ГК) +ВКР (винкристин) және ГК+ЦФН (циклофосфан) препараттарымен емдегенде өмір сүру ұзақтығы 106 және 123%, метастаз беру жиілігі 7,6 есе төмендеген, аталған біріктірілуді бір рет енгізгенде өмір сүру ұзақтығы 80% аспады, метастаз беру жиілігі 3,8 есе болды. Біріктіру кезінде біріктірілетін заттардың терапиялық синергизмі болады.

Рубомицинге тұрақты ПЛСМ аталған қосылыстармен (ГК+ЦФН) емдеп, морфологиялық зерттеуде бақылау тобымен салыстырғанда гистологиялық көрінісінің өзгеруі байқалды: жасушалар ретсіз ешқандай құрылым құрмай орналасқан, әртүрлі калибрлі ошақтар бар. Жасуша ядросы полихромды, пикнотикалық және полигоналдылары кездеседі. Ісікте ұсақ некроз ошақтары перифокалды лейкоцитарлы реакциямен кездеседі.

Алхидинді рубомицинмен және 5-фторурацилмен салыстырғанда ПЛСМ бастапқы және проспидинге тұрақты нұсқаларында 30% егеуқұйрықтарда құйрығындағы біріншілікті ісікті дамытады (ісік өсуінің тежелуі 63-75% дейін) және шап лимфа түйіндерінде метастаз беруі 8,0-8,6 есе төмендейді және жануарлардың өмір сүру ұзақтығы 95% жоғарылайды.

АЛХ+РУБ (рубомицин), АЛХ+5-ФУ (5-фторурацил), АЛХ+ПЛТ (платидиам), АРГ (арглабин)+5-ФУ және АРГ+МТХ біріктіріп қолданғанда құйрығындағы ісіктің өсуі 98% тежелген, 30% егеуқұйрықтарда шап лимфа түйіндерінде метастаздар және организмге иммунодепрессивті әсері болған жоқ. АРГ+ЦФН құйрығындағы біріншілікті ісіктің өсуін аздап тежеді (63%, $P<0,05$) және шап лимфа түйіндеріндегі метастаздардың дамуын орташа төмендетті (8,6 есе).

Проспидинге тұрақты ПЛСМ микроскопиялық зерттеу кезінде аталған заттарды біріктіргенде тежеуші әсер көрсетті. Бақылау: ісік жасушалары ретсіз орналасқан, көптеген ұсақ қантамырлардың маңайында топтасып, дәнекер тінді қабат түзілген. Метастаз тінінің жасушаларында полихромды ядролы, әртүрлі калибрлі аралшық түрінде некроз ошағы

айналасында орналасқан. Некроздың периферия жақтарында ісік жасушалары полиморфты, ядросы пикноз, рексис, лизис жағдайында, ядромен бірге хроматин жіпшелері жатады. ВКР+ЦФН немесе МТХ+ПЛТ ісікке қарсы заттарды біріктіріп қолданғанда аталған нұсқада өмір сүру ұзақтығы 59-68% жоғарыламады, метастаз беру жиілігі бақылау тобымен салыстырғанда 3,3-4,3% есе төмендеді. Аталған біріктіруде уытты әсердің жиналуы байқалады.

Бұл кезде біріншілікті және метастаздық ісіктердің химиотерапиялық әсерге сезімталдығы әртүрлі екендігі көрсетілді. Сондықтан біріншілікті ісіктерді және олардың шап лимфа түйіндеріне метастаздарын салыстырмалы зерттеу жүргізілді. Өсімдік препараттарын белгілі ісікке қарсы қосылыстармен бірге қолданғанда ПЛСМ тежейді, құйрығындағы біріншілікті ісікті толығымен тежемейді. Бұл нәтижелер кейбір авторлар сипаттаған метастаздардың ісікке қарсы заттарға біріншілікті ісіктермен салыстырғанда сезімталдығының жоғары екендігін көрсетеді [13].

Осы мақсатта лейкофдинге тұрақты ПЛС бүйірінің терісінің астына енгізілген сарколизинмен емдегенде (30% егеуқұйрықтарда өсуінің 95% тежелуі), лейкофдинге тұрақты ПЛСМ салыстырғанда сарколизин құйрығындағы ісіктің өсуін тежеген (80%, $P < 0,001$), метастаз беру жиілігі 8% төмендеген, өмір сүру ұзақтығы 126% болды. Сарколизинмен емдегенде біріншілікті ісіктерде коллатералды сезімталдық анықталады, бірақ шап лимфа түйіндеріндегі метастазды толығымен жоя алмайды. Алайда, АЛХ+СКЛ (сарколизин) және АЛХ+ЦФН терапиялық мөлшерде лейкофдинге тұрақты ПЛСМ бар егеуқұйрықтардағы біріншілікті ісік тежелуі 98% ($P < 0,002$), 60% егеуқұйрықтарда ісік сіңірілген метастаз толығымен жойылған, өмір сүру ұзақтығы 207%. Осыған ұқсас нәтижелер АЛХ+ПРП+ЦФН біріктіргенде алынды, АЛХ+ПРП (проспидин) тиімділігі аз болды.

Өсімдік препараттарының және оларды цитостатиктермен бірге қолданған кезде өкпенің Льюис карциномасы және меланома В-16 әсерін зерттедік [16].

Алхидинді ісікке қарсы препараттармен бірге қолданғанда (ЦФН, ПЛТ) негізгі ісік түйінінің өсуін тежеді (71%, $P < 0,05$), метастаз санын 3,1 есе, метастаз беру жиілігін 3,3% төмендетті. АЛХ+ПЛТ және АЛХ+ЦФН біріктіріп қолданғанда ісікке қарсы (98%, $P < 0,001$, 60% егеуқұйрықтарда ісік сіңірілді) және метастазға қарсы әсер көрсетті, өмір сүру ұзақтығы 260%. АЛХ+ВКР+ПЛТ қолданғанда метастаздар саны 3,9 есе және метастаз беру жиілігі 10 есе төмендеді, өмір сүру ұзақтығы 139%.

Арглабин негізгі ісік түйінінің өсуін тежеді (61%, $P < 0,05$) метастаз санын 1,6 есе, метастаз беру жиілігін 2,5 есе төмендетті. АРГ+5-ФУ (96%, $P < 0,001$ негізгі ісік түйінін өсуін тежеді, 30% егеуқұйрықтарда метастаз болмады өмір сүру ұзақтығы 248% құрады). АРГ+ПЛТ біріктіргенде тежеуші әсер көрсетті: метастаз саны 2,2 есе, метастаз беру жиілігі 10 есе төмендеді, жануарлардың өмір сүру ұзақтығы (141%) жоғарылады.

Осыған ұқсас нәтижелер сапониндерді, полисахаридтерді және сахароза моноэфирін (беткей белсенді заттар) цитостатиктермен екі, үш затты біріктіріп қолданғанда алынды. Өсімдік қосылыстары ісікке қарсы әсер көрсете отырып, ісікке қарсы препараттардың таңдамалы әсер ету қабілетін жоғарылатады.

Орташа тежеуші әсер (МЭС+ПЛТ+АЛХ) біріктіргенде тәжірибеде меланома В-16 бар тышқандарға жарты мөлшерінде қолданғанда алынды: метастаздардың болмауы және біріншілікті ісіктің өсуінің тежелуі (98%, $P < 0,001$). АЛХ+ПЛТ, АЛН (альнусидин)+ПЛТ, МЭС (сахароза моноэфирі)+ПЛТ қолданғанда меланома В-16 бар тышқандарда метастаз беру жиілігі 3,6-4,5 есе төмендеді.

Алынған мәліметтерден көріп отырғанымыздай өсімдік препараттары (арглабин, алхидин, натрий тұзы $\Delta 1,2,3$ -кето-18-дегидроглицерит кышқылы, сапониндер, полисахаридтер, моноэфирсахароза – беткей белсенді заттар) қайта егілген ісіктердің үш моделінде метастазға қарсы әсер көрсетті, жеке және ісікке қарсы препараттармен біріктіріп қолданғанда негізгі ісік ошағына күшті әсер көрсетті және жануарлардың организміне уыттылығын төмендетті.

Өсімдік текті полифлавандардың, сесквитерпенді лактондардың (алхидин, арглабин) ісікке қарсы әсер механизмі ісік қанайналымының бұзылуына алып келетін капиллярдағы кининдердің тапшылығын шақырады, қантамырларды кеңейту арқылы ісік жасушасын капиллярлы торға тұнуын тоқтатады [15].

Өсімдік текті полифенолдарды, соның ішінде флаваноидтарды енгізгенде жануарлардың тотығуға қарсы белсенділігін жоғарылатады, радиация әсеріне тұрақтылығын және жануарлардың өмір сүру ұзақтығын жоғарылатады [19].

Осылардың барлығы зерттеліп жатқан жаңа өсімдік препараттарды қатерлі ісіктерді және

олардың метастаздарының біріктірілген фармакотерапиясында, әсіресе дәрілік тұрақтылық кезінде қолдануға негіз береді.

Сонымен, өсімдік және цитотоксикалық препараттардың таңдамалы әсерін жоғарылатуға қабілетті, олардың арнайы ісікке және дәріге тұрақты штамдарында метастазға қарсы әсер көрсетіп, гемопоэтикалық тінді ұйтты әсерлерден қорғайды.

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] Абдрияшитов Р.И., Ставровская А.А. Особенности перекрестной резистентности опухолевых клеток с высоким уровнем устойчивости к колхицину // Биол.эксперим. биологии и медицины. 1989. - №10. Т.С. С.490-492
- [3] 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
- [4] Герасимова Г.К., Блохин Д.Ю., Яворская Н.П. Особенности действия 5-фторурацила на клетки рака яичников и меланомы человека // Экперим.онкология. 1983. 5. №1. С.57-61
- [5] Рахимов Қ.Д. Клиникалық фармакология // Алматы, 2013 - 406 Б.
- [6] Козлова И.С., Хорошева Е.В. Нарушение репарации ДНК опухолевых клеток под действием сарколизина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986. 10. С. 463-465
- [7] Рахимов Қ.Д. Фармакология дәрістері // Алматы, 2012 - 552 Б.
- [8] Гудков А.В., Чернов О.Б., Сиянова Е.Ю. и др. Получение ДНК-зонда, предоставляющего последовательности, амплифицированные в устойчивых к колхицину клетках // Мол.биология. 1986. 20.№1 С.146-153
- [9] Рахимов К.Д. Влияние сарколизина на устойчивую к лейкофдину лимфосаркомы Плисса // Материалы республиканской конференции молодых ученых. Алма-Ата. 1976. Т.2. С.529
- [10] Рахимов Қ.Д. Фармакология құпиялары // Алматы, 2012 – С. 536
- [11] Сейц И.Ф. Молекулярно-генетические аспекты лекарственной терапии злокачественных опухолей // Эксперим.онкология. 1987. Т.9. №6. С.3-11
- [12] Стручков В.А., Сулова О.А., Лобачев В.М. Действие ханерола на суперспиральную структуру ДНК клеток С 37 // Эксперим.онкология. 1988. Т10. №4. С.52-54
- [13] 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)
- [14] Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М., 1975
- [15] Эмануэль Н.М., Корман Д.Б., Островская Л.А., Горбачева Л.Б., Дементьева Н.П. Нитрозоалкилмочевины – новый класс противоопухолевых препаратов. М., Наука. 1978. С.294
- [16] Gross P., Neriah Y.B., Groop J.M et al. Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. Nature. 1986. Vol.323. N6090. P.728-731.
- [17] Gross P., Groop J.M, Robinson et al. Isolation and characterization of DNA sequences amplified in multidrugresistant hamster cells. Proc.Nat.Acad.Sci.USA. 1986.№83. P.337-341
- [18] Shen D., Pojo A., Robinson J et al. Multiresistance of DNA-mediated transformants is linked to transfer of the human gene. Mol.Cell.Biol. 1986. Vol.6.№ 11. P.4039-4045
- [19] Рахимов Қ.Д. Фармакология табиғи дәрілер // Алматы, 2014 С.483
- [20] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии, г.Қарағанда, труды международной научно-практической конференции - 2015 – С.208
- [21] Рахимов К.Д., Сикымбаева Л.М., Темиргалиева Э.М. - Фитофармакология және фитотерапия негіздері, 2010, 356 бет
- [22]Рахимов Қ.Д., Әдекенов С.М., Фитохимия Фитофармакология Фитотерапия // Алматы Қарағанды, 2015- Б.523
- [23]Рахимов К.Д. Усиление терапевтического эффекта при комбинированной химиотерапии лекарственно резистентных опухолей // Деп. в КазНИИНТИ №2057-Ка от 07.04.1988
- [24] Кукушкина Г.В., Перетолчина Н.М., Миненкова Е.А., Веровский В.Н., Софьина З.П., Горбачева Л.Б. Нарушения в синтезе и структуре ДНК клеток лейкоза L1210 мышей, чувствительных и резистентных к 1-метил-1-нитрозомочевине и 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевине in vivo// Биохимия. 1984. Т.49.В.7. С.1189-1197
- [25] Гудков А.В., Копнин Б.П. Амплификация участков генома в соматических клетках млекопитающих, устойчивых к колхицину // Генетика. 1983. 19. №7. С. 1045-1053

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 RI, AA Stavrovskaya Features cross resistance of tumor cells with high levels of resistance to kolhtsinu // Byul.eksperim . biology and medicine. 1989. - №10. TS P.490-492 (In Russ)
- [3] Gerasymova 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)
- [4] Gerasymova G.K., Blokhin D.Y., Yavorskaya N.P. Features of effects 5-floruracil in the ovarian cancer cells and human melanoma. Experim.oncology. 1983. 5. №1. P.57-61 (In Russ)
- [5] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology. Almaty. 2013 –P.406 (In Kaz)

- [6] Kozlova I.S., Khorosheva E.V. Violation of DNA repair of tumor cells by sarkolizin. 1986. 10. P. 463-465 (In Russ)
- [7] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty. 2012. P.552 (In Kaz)
- [8] Gudkov A.V., Chernov O.B., Syanova E.U and colleagues. Preparation of DNA probe sequences providing amplified in cells resistant to colchicine 1986. 20.№1 P.146-153 (In Russ)
- [9] Rakhimov K.D. The effect of sarcolysin on leukoefdin resistant lymphosarcoma of Plissa. Materials of Respublic conference of young scientists. Almaty. 1976. T.2. P.529 (In Russ)
- [10] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty 2012. P. 536 (In Kaz)
- [11] Zeiss I.F. Molecular genetic aspects of drug therapy of malignant tumors. Experiment.oncology. 1987. T.9. №6. P.3-11 (In Russ)
- [12] Struchkov V. A., Suslova O. A., Lobachev V. M. The effects of heneralal on supercoiled DNA structure of the cells C 37. Experimental oncology. 1988. T10. №4. P.52-54 (In Russ)
- [13] 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)
- [14] Shapot V.S. Biochemical aspects of tumors growth. M., 1975 (In Russ)
- [15] Emanuel N. M. Korman D. B., Ostrovskaya L. A., Gorbacheva L. B., Dementieva N. P. Nitrozoalkylurease – a new class of anti tumor drugs. M., Nauka. 1978. P.294 (In Russ)
- [16] Gross P., Neriah Y.B., Groop J.M et al. Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. Nature. 1986. Vol.323. N6090. P.728-731. (In Engl)
- [17] Gross P., Groop J.M, Robinson et al. Isolation and characterization of DNA sequences amplified in multidrugresistant hamster cells. Proc.Nat.Acad.Sci.USA. 1986.№83. P.337-341 (In Engl)
- [18] Shen D., Pojo A., Robinson J et al. Multiresistance of DNA-mediated transformants is linked to transfer of the human gene. Mol.Cell.Biol. 1986. Vol.6.№ 11. P.4039-4045 (In Engl)
- [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., Sykymbaeva L.M., Temyrgalyeva E.M. Basic of phytopharmacology and phytotherapy. 2010, P.356 (In Kaz)
- [22] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda 2015- P.538 (In Kaz)
- [23] Rakhimov K.D. Enhancement of the therapeutic effect in combination chemotherapy of drug resistant tumors. Dep. KazNPII №2057-Ka от 07.04.1988 (In Russ)
- [24] Kukushkina G.V., Peretolchina N.M., Mynenkova E.A., Verovoky V.N., Sofyna Z.P., Gorbacheva L.B. A disturbance in the structure of DNA synthesis and cell leukemia L 1210 mice sensitive and resistant to 1-metyl-1-nitrozoureas and 1,3-bis (2-chloroethyl)-1 nitrozoureas in vivo. 1984. T.49.B.7. P.1189-1197 (In Russ)
- [25] Gudkov A.V., Kopnyn B.P. Amplification of regions of the genome in mammalian somatic cells resistant to colchicines. Genetics. 1983. 19. №7. P. 1045-1053 (In Russ)

К.Д.Рахимов, С.М.Адекенов

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМБИНАЦИИ С ЦИТОСТАТИКАМИ НА РОСТ ЛЕКАРСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Аннотация: Впервые нами изучено действие различных вариантов комбинаций растительных препаратов и противоопухолевых соединений на крысах с лекарственно резистентными моделями метастазов лимфосаркомы Плисса (МЛСП). Получен выраженный антиметастатический эффект комбинации алхидина с винкристином и алхидина с метотрексатом в опытах с МЛСП, резистентной к рубомицину (отсутствие развития метастазов в паховых лимфоузлах, УПЖ 174%). Сочетание воздействия арглабина с 5-фторурацилом, арглабина с метотрексатом и алхидина с рубомицином, алхидина к проспидину (УПЖ-308%) приводит к повышению иммунологических (клеточных) показателей у них. Метастазы не развивались у крыс с МЛСП, резистентной к лейкоэфдину от комбинаций: алхидин+циклофосфан, алхидин+ сарколизин и алхидин+проспидин+циклофосфан; УПЖ при этом составило 207%. Алхидин и арглабин на мышках с карциномой легких Льюис как в отдельности, так и в сочетании с платидиамом, циклофосфаном и 5-фторурацилом вызвали выраженный противометастатический эффект: метастазы не развивались у 98% крыс, УПЖ – 248%. Выраженный противоопухолевый эффект (до 98%) получен от комбинаций: моноэфир сахарозы (ПАВ) +5-фторурацил, моноэфир сахарозы+адриамицин + сапонин в опытах на мышках с карциномой легких Льюис; моноэфир сахарозы+платидиам + алхидин – с меланомой В-16 (УПЖ – до 272%).

Ключевые слова: саркома 45, синтез ДНК, лекарственная резистентность, растительные препараты.