

ISSN 2224-5308

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

6 (312)

**ҚАРАША – ЖЕЛТОҚСАН 2015 ж.
НОЯБРЬ – ДЕКАБРЬ 2015 г.
NOVEMBER – DECEMBER 2015**

**1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963**

**ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR**

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі

Ж. А. Арзықұлов

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байгулин И.О.** (бас редактордың орынбасары); биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаева Н.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Күзденбаева Р.С.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Рахышев А.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ақшолақов С.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Алшынбаев М.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Березин В.Э.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ботабекова Т.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қайдарова Д.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рахыпбеков Т.К.**

Р е д а к ц и я к е ñ е с і:

Абжанов Архат (Бостон, АҚШ); **Абелев С.К.** (Мәскеу, Ресей); **Лось Д.А.** (Мәскеу, Ресей); **Бруно Луненфелд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); философия докторы, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Ұлыбритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Ұлыбритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, АҚШ); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, ҚХР)

Главный редактор

академик НАН РК

Ж. А. Арзыкулов

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин** (заместитель главного редактора); доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.К. Бишимбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Р.С. Кузденбаева**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **А.Р. Рахисhev**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **С.К. Акшулаков**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.К. Алчинбаев**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Э. Березин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Ботабекова**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.Р. Кайдарова**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Рахыпбеков**

Редакционный совет:

Абжанов Архат (Бостон, США); **С.К. Абелев** (Москва, Россия); **Д.А. Лось** (Москва, Россия); **Бруно Луненфельд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); доктор философии, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Великобритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Великобритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, США); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, КНР)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская». ISSN 2224-5308

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov,
academician of NAS RK

Editorial board:

N.A. Aitkhozhina, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK (deputy editor); **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **N.K. Bishimbayeva**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.S. Kuzdenbayeva**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **A.R. Rakhishev**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **S.K. Akshulakov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.K. Alchinbayev**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.E. Berezin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Botabekova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **D.R. Kaidarova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Rakhypbekov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

Abzhanov Arkhat (Boston, USA); **S.K. Abelev** (Moscow, Russia); **D.A. Los** (Moscow, Russia); **Bruno Lunenfeld** (Israel); **Harun Parlar**, dr., prof. (Munich, Germany); **Stefano Perni**, dr. phylos., prof. (Cardiff, UK); **Saparbayev Murat** (Paris, France); **Saul Purton** (London, UK); **Sarbassov Dos** (Houston, USA); **Gao Endzhun**, dr., prof. (Shenyang, China)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.
ISSN 2224-5308

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz> / biological-medical.kz

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 65, Number 312 (2015), 129 – 134

**PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF NEW NATURAL DRUGS
TO DNA SYNTHESSES OF MALIGNANT TUMOR****K. D. Rakhimov**

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: assa2014@mail.ru, krakhimov@rambler.ru

Key words: sarcoma 45, DNA syntheses, drug resistance, herbal drugs.

Abstract. The investigated herbal drugs effects were higher (the inhibition of DNA syntheses) in rates where it has leycioefdin and sarcolizin resistant variant (sarcoma 45). Leycioefdin resistant variant of LSP was high sensitivity to DNA syntheses for alhidin, sarcolizin and their combination. The resistance of sarcoma 45 to sarcolizin was fully disappeared by investigated herbal drugs (arglabin, leycioefdin and “GK” drugs). The inhibition of DNA syntheses was determined when enter herbal drugs a lot of times (5 and 10 days) than one time.

УДК 615.1.4 (175)

**ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕГІ ДНҚ СИНТЕЗІНЕ
ЖАҢА ТАБИҒИ ДӘРІЛЕРДІҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРЛЕРІ****Қ. Д. Рахимов**

«ҚМУББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: 45 саркомасы, ДНҚ синтезі, дәрілік резистенттілігі, өсімдік дәрілері.

Аннотация. Зерттелген өсімдік дәрілері егеуқұйрықтардың лейкоэфдин мен сарколизинге резистенттік ісіктер түрлеріне аса тиімді болып табылды (ДНҚ синтезін басу бойынша). Резистенттік ЛСП нұсқасындағы лейкоэфдинге, алхидинге, сарколизинге және ДНҚ синтезінің әдістеріне жоғары сезгіштігі анықталған. Зерттелген өсімдік дәрілері көмегімен С 45 сарколизиніндегі синтездің резистенттілігінің толық меңгерілуіне қол жеткізілді (арглабин, лейкоэфдин және «ГК» препараты). ДНҚ синтезінің езілуі өсімдік дәрілердің бір рет қолданылуына қарағанда, көп дүркін қолданылуы кезінде (5 және 10 күн) көбірек байқалған, бұл олардың әлсіз кумулятивтік тиімділігін дәлелдейді.

Химиофармакотерапияның негізгі мәселелерінің бірі ісіктердің дәріге тұрақтылығының пайда болуы [1, 2, 7, 13, 20].

Ісік жасушаларының препараттарға тұрақтылығының пайда болуы барлық уақытта белгілі емес. Кейбір авторлардың [11] пікірінше дәрілік тұрақтылыққа жауап беретін гендердің амплификациясынан болуы немесе көпжакты арнайы емес тұрақтылыққа жауап беретін көп функционалды гендердің пайда болуы мүмкін [5, 8, 10, 16, 17, 19, 20]. Сонымен қатар, бір геннің экспрессиясының жоғарылауы [5, 13] ісік тінінің жасушаларының қосымша дәріге тұрақтылығын шақырады және бұл жағдайда мутация қажетті емес [7, 10, 11, 19]. Ісіктердің тұрақтылығының пайда болуы онкоген экспрессиясының өнімдерінің белсенді ақуыздарының санының жоғарылауы болуы мүмкін деп болжамдалады [6].

Алайда ісіктердің дәрілік тұрақтылығының пайда болуының басқа да механизмдері болуы мүмкін. Жұмыстарда [7] көрсетілгендей нитрозомочевинаға (1-метил-1-нитрозомочевина (мнм)) 1,3 (2 хлорэтил)-1-нитрозомочевина (BCNV) тұрақтылықтың дамуы ісік жасушаларында ДНҚ

екіншілікті құрылымының репарациясының дефектісі болып табылады. N-нитрозомочевина туындыларының ісікке қарсы әсері ДНҚ алкилденуімен және хроматин гендерінің карбомилирленуімен байланысты. Осы модификация ісік жасушаларында репликация, транскрипция және трансляцияның бұзылуына әкеледі [1, 2, 7, 10, 15, 19, 21]. Сарколизиннің әсер механизмі де ерекше. Сарколизин ісік жасушаларының энергетикасын бұзады, N-нитрозомочевина туындыларына ұқсас жасушалық мембрана деңгейінде антиметаболитикалық әсер әсер көрсетеді. Сарколизин нуклеин қышқылдарының, ядролық ақуыздарды алкилдеуі мүмкін, ДНҚ-ДНҚ, ДНҚ-ақуыз тігілуін шақырады, ДНҚ молекуласын жыртылуды индуцирлейді [6]. Осыған қарамастан саркома 45 сарколизинге тұрақты нұсқасы бар [13, 14].

Біз Плисс лимфосаркомасының өсімдік препараты лейкоэфдинге тұрақты нұсқасын алдық [9]. Қарастырылып отырған жағдайда тұрақтылықтың пайда болу механизмі түсініксіз болды.

Авторлардың пікірінше [3-5, 7, 12, 19] ісікке қарсы препараттарға пайда болған тұрақтылықты толығымен жою үшін дәрілік тұрақтылықтың пайда болуының биохимиялық механизмін білу керек.

Осыған байланысты дәріге тұрақты және сезімтал ісіктерге жаңа табиғи қосылыстар әсер еткендегі генетикалық құрылымның зақымдалу ерекшеліктерін зерттеу керек болды. Осы бағыттағы зерттеуде емдеудің тиімді сызбанұсқасын ісіктерге дифференциалды әсерін ескере отырып таңдау керек.

Тәжірибелік зерттеулердің нәтижесінде ЛСП бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты нұсқасының сарколизинге ДНҚ синтезінің әртүрлі сезімталдығын көрсетті.

ЛСП бастапқы нұсқасында сарколизинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде құрсақ қуысына бір рет енгізгенде ұзақ уақыт бойы ДНҚ синтезіне әлсіз тежеуші әсер көрсетті.

ЛСП лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында сарколизин препараты енгізгеннен кейін ДНҚ синтезін тежейді (2 сағаттан кейін 76,5% және 48 сағаттан кейін 92,2%).

Тәжірибеде алынған нәтижелер сарколизиннің ісікке қарсы белсенділігі туралы біз осыған дейін жазған осы дәріге тұрақты штамда коллатералды сезімталдық пайда болатын мәліметтермен сәйкес келеді [9]. Лейкоэфдин ЛСП (бастапқы нұсқасы) бақылаудың 24 сағатында ДНҚ синтезін тежейді (81,0%), бір тәуліктен кейін қайта қалпына келеді (48 сағатта - 98,5%). ЛСП дәріге тұрақты нұсқасына лейкоэфдинді енгізгенде ДНҚ синтезінің тежелуі байқалмады.

Сонымен, ЛСП лейкоэфдинге тұрақтылығы жасушалардың зақымдануға ДНҚ синтезделу жүйесінің тұрақтылығымен немесе жасушалардың репарацияға қабілеттілігінің жоғарылығымен байланысты болуы мүмкін. Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП нұсқасында ДНҚ синтезінің сарколизинге сезімталдығы, ал ЛСП бастапқы штамында ДНҚ синтезінің аздап тежелуі анықталады. Бұл сарколизиннің және лейкоэфдиннің ісікке қарсы сезімталдығының айырмашылығы осы жасушаларда ДНҚ синтезделу жүйесінің сезімталдығына байланысты.

Басқа өсімдік препараттарының зерттеліп жатқан ісіктерге көрінетін ісікке қарсы белсенділігі, ДНҚ синтезінде бірдей болған жоқ. Бастапқы ЛСП жасушаларына алхидин және арглабинді енгізгеннен бірнеше сағаттан кейін синтездің тежелуі анықталды. Арглабинді енгізгеннен 4 сағаттан кейін синтез 65% тежеледі. Алхидин синтезді 24 сағаттарда тежейді (70,5%). 48 сағаттан кейін екі препарат та ЛСП бастапқы нұсқасында ДНҚ синтезіне 40% тежеуші әсер көрсетті. Лейкоэфдиннен айырмашылығы арглабин және алхидин ДНҚ ұзақ уақыт тежеуші әсер көрсетіп, осы ісіктегі ДНҚ синтезінің терең бұзылысын көрсетеді, зерттеліп жатқан препараттардың немесе олардың метаболизмдерінің аралық өнімдерінен ДНҚ қайтымсыз кешенінің түзілуімен байланысты болуы мүмкін [1, 3, 5, 9, 19].

Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП нұсқасында ДНҚ синтезінің алхидинмен және арглабинмен тежелуі 24, 48 сағаттан кейін енгізгеннен кейін бірден анықталмады.

Лейкоэфдинге тұрақты ЛСП нұсқасында алхидинді сарколизинмен біріктіріп қолданғанда ДНҚ синтезінің жоғары сезімталдығы анықталды.

Соңғы жылдары дәрілік тұрақтылықты жою үшін әсер ету механизмі әртүрлі дәрілік препараттарды қолдана отырып, ісіктердің біріктірілген терапиясын жүргізуге көңіл аударылуда [2, 10, 23].

Сондықтан біздің жұмысымызда осыны зерттедік. Зерттеуде көрсетілгендей алхидинді сарколизинмен бірге қолданғанда ЛСП бастапқы штамына алхидиннің ДНҚ синтезіне әсері аз

болады, ЛСП лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында сарколизиннің әсерін күшейтеді. Аталған біріктірудің синергизмі препараттардың жарты мөлшерінде анық байқалмады.

С. В. Хабаровтың зерттеуіне сәйкес [13] сарколизинге сезімталдық аденилатциклазамен қосарласқан белсенді β-адренорецепторлардың бар болуымен, ал тұрақтылық мұның жоқ болуымен байланысты. ЛСП бастапқы нұсқасында сарколизинге белсенді β-адренорецепторлар жоқ болғандықтан жасушаға тасымалдана алмайды, ЛСП лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында сарколизинге сезімталдығы белсенді β-адренорецепторлардың болуымен байланысты.

Осыған сәйкес сарколизиннің ДНҚ синтезіне тежеуші әсері жасушада ұзақ уақыт жоғары мөлшерде болуы қажет [6], препаратты күнделікті терапиялық мөлшерінде енгізгенде матрицалық қызметін бұзатын ДНҚ молекуласында парабелді емес жырттылу кенет жоғарылайды.

Зерттеліп жатқан ісікке қарсы препараттарды терапиялық мөлшерде көп рет енгізгенде ДНҚ синтезінің терең тежелуі анықталды. Алхидинді екі рет енгізгенде 48 сағатында синтезді 91,4-97,1% тежейді, сарколизинмен біріктіріп қолданғанда бастапқы және тұрақты нұсқаларында 93,8-95,3% болды. ДНҚ синтезінің толық тежелуі алхидин және оның сарколизинмен (240 сағатта) біріктірілуінің 10 инъекциясында ЛСП бастапқы және лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында анықталды. Осыған ұқсас әсер лейкоэфдинді және арглабинді терапиялық мөлшерінде ЛСП бастапқы нұсқасына екі рет енгізгенде анықталды, сарколизин осы уақытта синтезді 41,6-47,8% тежеді. Лейкоэфдинді және арглабинді дәріге тұрақты нұсқасына қолданғанда осыған ұқсас әсер болған жоқ, екі рет енгізгеннен кейін бұл препараттар ДНҚ синтезін аздап тежеді (16-18%), бес рет және бір рет енгізгенде жануарларда ДНҚ синтезін тежеген жоқ (40-45 және 52-57%). Сарколизиннің екі рет енгізгендегі терапиялық әсері (48 сағат) лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында ДНҚ синтезін терең тежейді (93,2%). Препаратты сегіз рет күнделікті енгізгенде ДНҚ синтезінің толығымен тежелуімен көрінеді (96,5-98,0%).

Алынған мәліметтердің анализі бойынша жаңа өсімдік препараттарын ісіктердің бастапқы нұсқасына қолданғанда терапиялық мөлшерінде бір және екі рет енгізгеннен кейін ДНҚ синтезін өзгертеді. ЛСП лейкоэфдинге тұрақты нұсқасында сарколизин және алхидин ДНҚ синтезін тежейді.

Тұрақты штамға арглабин және лейкоэфдинді бес және он рет енгізгенде синтездің тежелуі 14,4-45,5%.

Сонымен, өсімдік препараттарын терапиялық мөлшерде көп рет құрсақ қуысына енгізген кезде зерттеліп жатқан ісік штамдарына ДНҚ синтезінің сезімталдығына әсер етті.

Лейкоэфдинге тұрақты нұсқасы арглабинге, алхидинге және сарколизинге тұрақтылық көрсетті. Алхидинді сарколизинмен біріктіріп қолданғанда тұрақты штамдарына бір рет енгізгеннің өзінде ДНҚ синтезін тежейді, синергизм айқын көрінеді. ЛСП бастапқы нұсқасында сарколизинді қосымша енгізгенде алхидиннің әсерін күшейтпейді.

Зерттеліп жатқан өсімдік препараттарын екі, бес рет енгізу (күніне бір рет 2-5 күн) арқылы ДНҚ синтезінің толығымен тежелуінен, осы препараттардың ең жоғарғы әсеріне жету үшін бес күн бойы күнделікті енгізу керек деген қорытынды жасауға болады.

Саркома 45 (С45). Өсімдік препараттарын зерттеу егеуқұйрықтардың екі ісік штамдарына жүргізілді (бастапқы С45 және оның сарколизинге тұрақты нұсқасы). Бұл ісікке қарсы әсер фармакодинамикасын, яғни, әсер механизмін анықтау үшін қажетті.

Бірқатар өсімдік қосылыстарының және белгілі синтетикалық препараттардың ең жоғарғы көтере алатын мөлшерінің, сондай-ақ терапиялық мөлшерде бірнеше рет енгізгендегі (10 күн бойы құрсақ қуысына) ДНҚ синтезіне әсерін зерттедік.

Ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде сарколизинді бір рет енгізгенде (12мг/кг) саркома 45 бастапқы нұсқасында препараттың әсерінен кейін 2 және 48 сағатта ДНҚ синтезін толығымен тежеді (92,4-97,9%). Осы мәліметтер ДНҚ репарация үрдісінің синтетикалық кезеңіне тежеуші әсер көрсеткен зерттеу жұмысының нәтижелерімен сәйкес келеді /145/.

«ГК» препараты (14,0-44,1%), арглабин (12,3-46,3%) және лейкоэфдин (17,5-29,2%) ДНҚ синтезіне әсері аз болды.

Сарколизинді арглабинмен біріктіріп енгізгенде (препараттардың жарты мөлшерінде) арглабиннің ДНҚ синтезінің тежелуін тереңдетеді. Алайда сарколизинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде қолданғанға қарағанда тежелу аз болды.

Сонымен, алынған нәтижелер сарколизиннің мөлшерінің аз болуымен және арглабиннің саркома 45 бастапқы нұсқасына әсерінің жеткіліксіздігімен байланысты.

Өсімдік препараттарын сарколизинге тұрақты саркома 45 қолданғанда тиімділігі жоғары болды. ДНҚ синтезінің тежелуі (85,4-92,8%) лейкоэфдинді ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде қолданғанда, 4 және 48 сағаттарда анықталды. Осы дәрежеде және осы уақыт аралығында арглабинмен (82,0-92,4%) және «ГК» препараттарымен (74,0-92,1%) ДНҚ синтезінің тежелуі байқалады.

Саркома 45 сарколизинге тұрақтылығын зерттеліп жатқан жаңа препараттардың бірі – арглабинмен сарколизинді бірге қолдану арқылы жойылуы мүмкін.

ДНҚ синтезінің өзгеруінің осыған ұқсас сипаттамасы саркома 45 бастапқы нұсқасына сарколизинді терапиялық мөлшерде 10 күн бойы енгізгенде байқалады.

Сарколизинді (2,0 мг/кг) енгізгенде ДНҚ синтезінің тежелуі 48 сағаттан кейін бақылау тобымен салыстырғанда 4,7% дейін төмендеді. Сарколизинді әрі қарай енгізгенде ДНҚ синтезінің толығымен тежелуіне әкеледі.

Сарколизинді арглабинмен біріктіріп 5 және 10 күн енгізгенде ДНҚ синтезін 96,8-98,5% тежейді, яғни, осы препараттарды терапиялық мөлшерде енгізгенде синергизм әсері болмайды. Сарколизин бұл жағдайда бастапқы нұсқасына арглабинмен біріктіргенге қарағанда тиімді.

Саркома 45 сарколизинге тұрақты нұсқасы зерттеліп жатқан барлық өсімдік препараттарына жоғары сезімтал және сарколизиннің арглабинмен біріктіріп терапиялық мөлшерде бірнеше рет енгізгенде ДНҚ синтезіне әсер көрсетеді. Лейкоэфдинді бір рет енгізгеннен кейін синтез 72,2%, арглабинде 61,6% тежелді. Сарколизин және «ГК» препараты осы уақытта 38,1% және 43,4% болды.

ДНҚ синтезі ең күшті тежелуі арглабинді сарколизинмен біріктіріп қолданғанда анықталды (алғашқы енгізгеннен 2 сағаттан кейін). Осы препараттарды бес және он рет енгізгенде сарколизинге тұрақты саркома 45 нұсқасында ДНҚ синтезі толығымен тежеледі.

Осы мәліметтердің негізінде саркома 45 бастапқы және дәріге тұрақты нұсқасында арглабинді сарколизинмен біріктіріп қолданғандағы ДНҚ синтезі айқын тежелді, осы препараттармен бастапқы және тұрақты нұсқаларында синтездің тежелуі әртүрлі болуы мүмкін. Бастапқы нұсқасында сарколизин әсері тиімді, арглабиннің әсерінен ДНҚ синтезінің динамикалық төмендеуі байқалады.

Саркома 45 бастапқы нұсқасына қарағанда саркома 45 сарколизинге тұрақты нұсқасында сарколизиннің арглабинмен бірге әсері күшті.

Осы біріктірілген препараттарды екі рет енгізгенде сарколизинге тұрақты саркома 45 осы біріктірілген препараттарды саркома 45 бастапқы нұсқасына бес рет енгізген кездегімен бірдей ДНҚ синтезін тежейді.

Өсімдік препараттарын (арглабин, «ГК», лейкоэфдин) ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде бір рет енгізгенде тәуліктен кейін тежеуші әсер анықталады, екінші тәуліктің соңында ДНҚ синтезінің қалпына келуі байқалады.

Препараттарды күнделікті (10 күн бойы) енгізгенде тәуліктен кейін анықталған ДНҚ синтезінің тежелуі келесі енгізгенде күшейе түседі. Бұл зерттеліп жатқан препараттардың ісік жасушаларында жылдам инактивацияланатынын көрсетеді және оларды күнделікті, ұзақ уақыт (5-10 күн) қолдануға болатынын айқындайды.

Алынған мәліметтердің анализі бойынша препараттарды ең жоғарғы көтере алатын немесе терапиялық мөлшерде саркома 45 тұрақты нұсқасына енгізу арқылы жасалған тәжірибеде арглабин, лейкоэфдин, «ГК» препараттарының ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде бір рет енгізгеннен терапиялық мөлшерде бірнеше рет енгізудің тиімді екенін көрсетіп отыр.

Сонымен, зерттеліп жатқан өсімдік препараттарын құрсақ қуысына терапиялық мөлшерде (5-10 күн бойы) бірнеше рет енгізгенде саркома 45 сарколизинге тұрақтылығының дәрежесіне қарамастан бір рет ең жоғарғы көтере алатын мөлшерде енгізумен салыстырғанда ДНҚ синтезін тиімді тежейді. Осы препараттарға сезімтал сарколизинге тұрақты саркома 45 болды. Сарколизинге тұрақты саркома 45 және оған сезімтал нұсқасына сарколизиннің әсерінен (99,6%) және сарколизинмен арглабинді біріктіріп қолданғанда ДНҚ синтезінің тежелуі (99,5%) дәлелдейді.

Сонымен, зерттелген өсімдік препараттары лейкоэфдинге және сарколизинге тұрақты (саркома 45) нұсқасы бар егеуқұйрықтарда тиімділігі жоғары болды (ДНҚ синтезін тежеу бойынша). ЛСП лейкоэфдинге тұрақты нұсқасы алхидинге, сарколизинге және оның біріктірілуі ДНҚ

синтезіне сезімталдығы жоғары болды. Зерттелген өсімдік препараттарының (арглабин, лейкофдин және «ГК» препараты) көмегімен саркома 45 сарколизинге тұрақтылығы толығымен жойылды. ДНК синтезі тежелуі өсімдік препараттарын бір рет енгізгенге қарағанда бірнеше рет енгізгенде (5 және 10 күн) анықталды.

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] Гарибджанян Б.Т. Предклиническая разработка терапевтического режима лечения онкологических больных при развитии у них лекарственной устойчивости. Черногловка, 1982. С.193-194.
- [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 // Эксперим.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] Хабаров С.В. Характеристика β-адренорецепторов клеток лейкоза Д 1210 и его варианта, устойчивого к сарколизину// Бюлл. Эксперим.биологии и медицины. 1987. Т.6. С.715-716
- [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. Нитрозоалкилмочевинны – 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., Темирғалиева 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 КазНИИИТИ №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)-1нитрозомочевине *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.med.Moscow. 1991. P.455 (In Russ)
- [2] Garybdzhanyan B.T. Preclinical development of a therapeutic regimen of treatment of cancer patients in the development of them drug resistance. Chernogolovka.1982. P.193-194 (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-ftoruracil 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 leycioefdin 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] Khabarov S.V. Characterization of β -adrenergic receptors of the cells of leukemia L 1210 and its resistant variant to sarcolysin. 1987. T.6. C.715-716 (In Russ)
- [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 Eng)
- [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. KazNIITI №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-bys (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)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СИНТЕЗ ДНК В ОПУХОЛИ

К. Д. Рахимов

АО «КазМУНО», Алматы, Республика Казахстан

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

Аннотация. Исследуемые растительные препараты оказались высокоэффективными на резистентных к лейкоэфдину (ЛСП) и сарколизину (С 45) вариантах опухолей крыс (по подавлению синтеза ДНК). Установлена высокая чувствительность к алхидину, сарколизину и их комбинациям синтеза ДНК в резистентном к лейкоэфдину варианте ЛСП. Достигнуто полное преодоление резистентности синтеза к сарколизину у С 45 с помощью исследованных растительных препаратов (арглабин, лейкоэфдин и препарат «ГК»). Угнетение синтеза ДНК более выражено при многократном (5 и 10 дней) применении растительных препаратов, чем при однократном, что свидетельствует о слабом кумулятивном эффекте их.

Поступила 05.11.2015 г.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова*

Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 12.11.2015.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.

11,6 п.л. Тираж 300. Заказ 6.