

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН  
САЛАМАТТЫКТЫ САКТОО МИНИСТРЛИГИ  
И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК  
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК  
ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ  
БИОТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТУ**

**Диссертациялык кеңеш Д 03.17.558**

Кол жазма укугунда

**УДК 615.012.8 : 616-006(575.2) (043.3)**

**КАМЧИБЕКОВА ЧОЛПОН**

**ШИШИККЕ КАРШЫ ЖАҢЫ ГЛИКОЗИЛ-  
НИТРОЗОМЕТИЛМОЧЕВИНА-1 ДАРЫСЫН ИШТЕП ЧЫГУУ**

**14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология**

**медицина илимдеринин докторунун  
окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн диссертациянын  
авторефераты**

**Бишкек - 2019**

Иш И.К.Ахунбаев атындагы КММА жана КР УИА Химия жана фитотехнологиялар Институтунда аткарылды.

**Илимий консультант:** КРнын илимге эмгек синирген ишмери,  
КР УИА мүчө-корр., И.К. Ахунбаев атындагы  
Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын  
базалык жана клиникалык фармакология каф.  
профессору, медицина илимдеринин доктору,  
профессор  
**Зурдинов Аширали Зурдинович**

**Расмий оппоненттер:** Назарбаев Университети Казахстан Республикасы,  
National laboratory Astana, жетекчи илимий  
кызматкер, медицина илимдеринин доктору, профессор  
**Гуляев Александр Евгеньевич**

Казахстан Республикасынын УИА академиги,  
С.Д. Асфендияров атындагы КазУМУ, клиникалык  
фармакология кафедрасынын жетекчиси,  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
**Рахимов Кайролла Дюсенбаевич**

И.К. Ахунбаев атындагы КММА дипл. чейинки  
билим алуудагы үй-бүлөлүк медицина кафедрасы,  
медицина илимдеринин доктору, профессордун  
милдетин аткаруучу  
**Давлеталиева Нурила Емельбековна**

**Жетектөөчү (оппоненттик кылуучу) уюм:** РФ Саламаттыкты сактоо  
ФГБОУ ЖБ «Казань Мамлекеттик медициналык университети», (420012,  
Татарстан Республикасы, Казань ш., Бутлеров көч., 49).

Диссертацияны коргоо 2019 ж. 7 июнда саат 13.00дө конференц-залда  
И.К.Ахунбаев атындагы КММА жана Кыргыз Республикасынын УИА  
Биотехнология Институтунун Д 03.17.558 диссертациялык кенешинин  
чогулушунда болот. Дареги: Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92. Диссертацияны  
онлайн коргоого кирүү коду ZOOMwebinar 8607586340.

Диссертация менен И.К.Ахунбаев атындагы КММА китепканасында,  
дареги: 720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92 (<http://kgma.kg> жана Бишкек ш.,  
Чүй просп., 265 дарегинде КР УИА китепканасынан таанышууга болот.

**Диссертациялык кеңештин Д 03.17.558**  
**окумуштуу катчысы, м.и.к., доцент**

**Т. С. Сабирова**

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациялык теманын актуалдуулугу.** Дүйнөдө рак оорусунун өсүшүнө байланыштуу коопсуз дары-дармек каражаттарын түзүүгө абдан көңүл бурулат. Бул маселе дарыны өнүктүрүүдө жана анын терс таасирлери бар экендиги менен түшүндүрүлөт. Мисалы, дарылардын канга, иммун, нерв системаларга тийгизген терс таасири, эндокриндик системанын өзгөрүүлөрүнө алып келет.

Заманбап илимий-техникалык прогресстин жетишкендиктери менен бирге терс таасири аз, тандоо касиеттери бар жаңы дарыларды иштеп чыгуу керек, себеби, ал дарылар дененин табигый метаболиттерине жакын түзүлүүсү керек. Шишикке каршы дарылардын арасында маанилүү орунду НММ туундулары: N-Нитрозо-НММ; арабинопиранозил-N-метил-N-НМ; этилНМ; кармустин; ломустин ж.б. ээлейт.

Бул типтеги дарылар алкилдештирүүчү агенттердин катарына кирет жана рак оорусуна каршы стабилдүү, иш-аракеттери өтө ар түрдүү жана бул дарылардын тобу таанылган эл аралык ХТнын схемасына кирет. НММ туундулары бир катар жогорку натыйжалуу дарылар болуп эсептелет, заманбап ХТ агенттери шишиктерге колдонулууда жана ал дарыларсыз элестетүү кыйын (мисалы, ломустин жана кармустинди лимфомада жана миеломада). Бирок, мисалы, НМнын терс таасиринин көрсөткүчүнүн спектри жана ушул сыяктуу дары-дармек каражаттарын пайдалануу чектелген. Ушул жагдайларды эске алуу менен бирге, НМнын туундуларынан рака каршы алгылыктуу денгээлдеги дарамети бар жаңы заттарды изилдөө актуалдуу, ал эми акыркы жылдары дүйнөдө, Россияда жана Кыргызстанда тез өнүгүүдө (Чекман И. С. ж.б., 2012; Кадагидзе З. Г. ж.б., 2015; Tarhini A. A ж.б., 2014; Kyi C. ж.б., 2014). Ал эми карбонгидрат калдыктарын активдүү кошулмалардын түзүмүнө киргизүү, алардын терс таасиринин азайышына алып келет, кошулманы гликозилдештирүү ыкмасы менен терс таасири аз препараттарды алууга мүмкүндүк берет деп болжолдонот. Бул гипотезага таянып, Кыргыз Республикасынын Улуттук Илимдер академиясынын химия жана фитотехнология институтунда (КР УИАнын ИХФ) бир нече жылдар аралыгында НМнын туундуларына багытталган синтез жүргүзүлдү жана ушул иштердин натыйжасында гликозил-НММ-1 субстанциясы алынган.

**Диссертациянын темасынын илимий программалар жана илимий – изилдөө иштери менен байланышы.** Диссертациялык иштин темасы «Шишик оорусуна каршы гликозил-нитрозометилмочевина-1 жаңы дарысын иштеп чыгуу» И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы (КГМА) жана КР УИАнын ИХФ, КР Билим берүү жана илим министрлиги (мамлекеттик регистрациянын № 0005351) тарабынан жүргүзүлүп жаткан илимий-изилдөө иштеринин планына ылайык жүзөгө ашырылган.

**Изилдөөнүн максаты жана милдеттери.** НММнын туундуларынын тобунан шишик оорусуна каршы терс таасири төмөн болгон оригиналдуу субстанция гликозил-НММ-1ди илимий негиздөө, клиникага чейинки фармакологиясын, токсикологиясын изилдөөнүн программасын иштеп чыгуу.

Белгиленген максатка жетүү максатында тиешелүү **милдеттерди** аткаруу жолун табуу керек:

1. гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттерин изилдөө;
2. гликозил-НММ-1дин курч жана өнөкөт терс таасирлерин изилдөө;
3. субстанция гликозил-НММ-1дин шишикке каршы активдүүлүгүн аныктоо;
4. гликозил-НММ-1дин терс таасиринин айрым түрлөрүнүн касиеттерин иликтөө (терини дүүлүктүрүүчү, аллергиялык, иммунологиялык, кумулятивдик, канцерогендик, мутагендик, эмбриотоксикалык жана тератогендик);
5. гликозил-НММ-1дин фармакокинетикалык параметрлерин иштеп чыгуу;
6. жаңы субстанция гликозил-НММ-1дин негизинде анын келечегинин өнүгүүсүн аныктоо.

#### **Иштин илимий жаңылыгы.**

- Биринчи жолу субстанция гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттери, өзгөчө жана өзгөчө эмес терс таасирлеринин жана фармакокинетикасынын параметрлери аныкталды.
- Биринчи жолу НММдин кошулмаларынын ичинен терс таасири абдан аз деңгээлдеги гликозил-НММ-1 кошулмасы табылды.
- Биринчи жолу шишикти айыктыруучу гликозил-НММ-1 белгиленди.
- Биринчи жолу НММдин кошулмаларынан ракка каршы жаны дарыны жасоого негиз болгон оригиналдуу субстанция аныкталды.
- Гликозил-НММ-1ге «Эрлих Асцит шишигин дарылоо ыкмасы» аттуу ойлоп табууга КРнын № 1129 патенти 31.12.2008 жылы берилген.

**Алынган натыйжалардын практикалык мааниси** жасалган иштин жыйынтыктары сапаттуу негизди пландоодо, клиникалык текшерүүлөрдү өткөрүүдө, жана НММдин кошулмаларынын группасынын ичинен терс таасири аз жаңы дарыларды иштеп чыгууда колдонулушу мүмкүн.

**Алынган жыйынтыктардын экономикалык жактан маанилүүлүгү.** Жасалган иштин жыйынтыгы, келечекте гликозил-НММ-1ди негизги фармацевтикалык дары катары колдонуу мүмкүн экендиги тастыкталат.

#### **Диссертациянын коргоого алып чыгарылган негизги жоболору**

1. НММдин кошулмаларынан жаңы субстанция гликозил-НММ-1 алынды, анын курамы иштелип чыкты, физикалык-химиялык касиеттери текшерилди;
2. гликозил-НММ-1дин курч жана өнөкөт терс таасирлери аныкталды;
3. гликозил-НММ-1дин шишикке каршы активдүүлүгү тастыкталды;

4. субстанциянын фармакокинетикасы аныкталды;
5. гликозил-НММ-1 субстанциясынын негизинде жаңы шишикке каршы дарыны иштеп чыгуу мүмкүнчүлүгү пайда болду.

**Издөнүүчүнүн жеке салымы.** Автор гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык, фармакологиялык терс таасирдүү касиеттерин, шишикке каршы активдүүлүгүн, Эрлих асцит шишиги бар жаныбарларды дарылоо жолун илимий материалдарды чогултуп иштеп чыккан, алынган жыйынтыктарды системага салып, аларды анализдеген, жалпылаган жана изилдөөнүн максатынын алкагында чечмелеген.

#### **Изилдөөнүн алынган жыйынтыктарын сыноо**

Негизги жоболор жана диссертациялык изилдөөнүн натыйжалары төмөнкү съезддерде каралган: Россия Федерациясынын фармакологдорунун Россиялык илимий коомунун II съездинде, фармацевттердин I съездинде (Бишкек, 2003); эл аралык конференцияларда: "Билим берүүдөгү ден соолукту сактоонун технологиялары" (Оренбург, 2005); "Заманбап микробиологиянын жана биотехнологиянын проблемалары" (Ташкент, 1999), "Организмдин табигый жана чөйрөнүн экосоциалдык шарттарына карата адаптациясы", "Заманбап геохимикалык экологиянын көйгөйлөрү жана биотүрдүүлүктү сактоо" (Бишкек, 1998, 2003, 2004); эл аралык симпозиумдарда "Клетканын функциясынын молекулярдык механизмдерин регуляциялоо" (Москва, 2005), «Өсүмдүк ресурстарын сактоо жана туруктуу пайдалануу» (Бишкек, 2003), "Биологиялык ресурстарды сактоонун актуалдуу көйгөйлөрү жана аларды сарамжалдуу пайдалануу – фармацевтикалык өнөр жайды өнүктүрүүнүн негизи", "Чоң илимге карай кадам" (Бишкек, 2010, 2013); республикалык илимий-практикалык конференцияларда: "Тянь-Шандын жаратылыш ресурстары жана экологиясы" (Бишкек, 2002), "Тоолуу өлкөнүн экологиялык коопсуздугу жана билим берүүдөгү жаңы маалыматтуу технологиялар", "Мамлекеттүүлүктүн жылы", "Биология факультетинин 70 жылдыгы", "Адамдын жана жаныбарлардын физиологиясы, морфологиясы, патологиясы жана Кыргызстандын климаттык-географиялык шарттары" (Бишкек, 2002, 2004).

**Диссертациянын жыйынтыктарын макалаларга чагылдыруунун толуктугу.** Мазмуну жана диссертациянын негизги жоболору КР ЖАК тарабынан сунушталган 28 илимий макалада, анын ичинде 1 монографияда, КР ЖАК тарабынан бекитилген рецензиялануучу макалалардын тизмесине киргизилген 7 журналдарда чагылдырылган.

**Диссертациянын структурасы жана көлөмү.** Диссертациялык иш киришүү, 5 изилдөө бабы, бүтүм, колдонулган адабияттын тизмесинен турат, 297 бетке жазылган, 9 таблица, 127 сүрөт жана тиркемеге ээ. Библиография 359 булактан турат, алардын ичинен 133ү - чет өлкөлүк.

## ДИССЕРТАЦИЯНЫҢ НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

**I бапта** "Адабиятты баяндоодо" илимий-изилдөөлөрдүн натыйжалары, рак шишиктерин химиялык жол менен дарылоонун азыркы көйгөйлөрү, жетишкендиктери, негизги маселелери, дарыларды изилдөөлөрдүн ролу, жаңы натыйжалуу, коопсуз дарыларды түзүү жөнүндө баяндалат. Белгилүү болгондой, дарыларды иликтөөдөгү негизги багыт Р.А.Кавецкийдин фундаменталдык изилдөөлөрүнө негизделген, ал биринчи жолу өсүп келе жаткан шишик менен орган измдин ортосундагы өзгөрүүлөргө болгон өз ара аракеттерди белгилеген. Ошондой эле, химиялык жол менен дарылоону өнүктүрүүдө, шишиктин өсүшүн иликтөөнү улантууда, натыйжалуу жана коопсуз дарыларды иштеп чыгууда, ыкмаларды алдын алууда, шишикти диагноздоодо жана дарылоодо белгилүү россиялык окумуштуулардын (Л. Ф. Ларионов, И. А. Рапопорт, З. П. Софьина, М. Ф. Меркулов ж. б.) иштери зор ролду ойногон.

Көп өлкөлөрдө синтездин ыкмалары иштелип чыгууда, физикалык-химиялык жактан шишикке каршы касиеттери бар синтетикалык дарыларды изилдөөлөр жүргүзүлгөн. Мында негизинен натыйжалуу жана коопсуз шишикке каршы дарыларды түзүүгө көңүл бурулган.

Биздин оюбузча, ушундай коопсуз дарылар НАМ дын туундулары болушу мүмкүн, алар ДНКнын синтезин токтотот, рибонуклеотидди дезоксирибонуклеотидге айландыруучу ферменттин активдүүлүгүн төмөндөтөт. НАМдар I катардагы бирден бир негизги дарылар, шишикке каршы кенири пайдаланылат. Бир катар изилдөөчүлөр (Эммануэль Н. М. ж. б., 1973; Блохин Н. Н. ж. б., 1977; Горбачева Л. Б. ж. б., 1979) бегилегендей, НАМдын маанилүү касиети, шишиктин клеткаларындагы хромосомдун түзүлүшү бузулгандагы индукцияны көпкө чейин созот, ал эми нормадагы клеткаларда хромосомдук аберрациялар тез эле жок болот.

Белгилүү болгондой, көптөгөн изилдөөчүлөрдүн залалдуу шишиктерге таасир берүүчү ыкмалары сымал, заманбап иштелип жаткан дарылар өз алдынча, же бирге пайдаланылат. Белгилүү комбинациялардын бири болуп МОРР режими эсептелет жана ага окшош режимдер: VAMP, СОАР, РОМР ж.б., алардын маңызы натыйжалуу дарылоодон турат. Мисалы, VAMP овариалдык карциномага, миелоиддук лейкозго, залалдуу герминогендик шишиктерге (Семиглазов В. Ф., 1998; М. И. Давыдов ж. б., 2003) НАМдын туундуларын колдонуунун натыйжалуулугун толук далилдейт.

НАМ I катардагы дарылар, ошондуктан аларды шишикке каршы пайдалануу боюнча төмөнкү фактылар бар: монотерапия, ж.б. дарылардын комбинациялары, түрдүү дарылар (полиХТ) менен айкалыштырып колдонулуусу айтылууда.

Ошентип, шишикке каршы дарылоонун көйгөйлөрү азыр дүйнөдө бардык өлкөлөрдүн жалпы күч-аракети менен чечилет. Ракты дарылоонун ыкмалары: химиялык, хирургиялык, рентген нуру менен дарылоо ж. б. заманбап диагностикалардын ыкмалары, алдын алууда дарылоонун шишиктерге тийгизген таасири олуттуу ролду ойнойт. Ракты дарылоо методдорун өнүктүрүүдө химиялык дарыларды изилдөө өзгөчө мааниге ээ, натыйжалуу жана коопсуз дарыны түзүү максатында, атап айтканда, гликозил-НММ-1 субстанциясын иликтөөдө, физикалык-химиялык, фармакологиялык, морфологиялык жана клиникалык изилдөөлөрдү өткөрүү менен негизделет.

## **2. Изилдөөнүн материалдары жана ыкмалары**

**II бапта** "Материалдар жана изилдөө ыкмаларында" субстанцияны ички брьюшинага киргизүү үчүн физикалык-химиялык касиеттеринин ыкмалары РФ Мамлекеттик фармакопееясынын (МФ) XI (М., 1989) жана XIII чыгарылыштарынын (М., 2015), фармакологиялык эксперименттерди жаныбарларга изилдөөнүн ыкмаларына карата «Клиникага чкйинки дарыларды изилдөөнүн жолдомосу», (М., 2012.), «КРнын Саламаттыкты сактоо министрствосунун дары-дармек жана медициналык жабдуулар менен камсыздоо үчүн убактылуу методикалык сунуштары, клиникага чейинки жаңы фармакологиялык заттардын жалпы терс таасирин изилдөөнүн талаптары», (Б., 2000) берилген.

XI, XIII МФ жоболоруна ылайык субстанциянын түсү аныкталды; гликозил-НММ-1дин 0,1% эритмесини спектрофотомериянын жана ультрафиолеттүү (УФ) спектрдин ыкмалары менен иштелди; ээрүү температурасы 1 жана 1а ыкмасы менен; 0,01 % концентрациядагы заттардын салыштырма айланышы ( $\alpha$ ) эсептөө жолу менен; 0,1% эритменин сиңирүүсүнүн салыштырма көрсөткүчү спектрофотомерия менен; эритменин өңү эталондук эритмелер менен салыштыруу жолу аркылуу; механикалык кошулмалар (хлориддер, сульфаттар); pH; бөлөк кошундулар кабаттуу ичке хроматография менен; суунун бар экендиги К. Фишердин ыкмасы менен; сульфат күлү; оор металлдар; орто массадан бир флакондун ичиндегилеринин массасынын четтетиши; стерилдүүлүгү; гликозил-НММ-1дин жана анын компоненттеринин сандык мазмуну: кургак *ксилоза, метилмочевина, пара-аминобензойдук кислота, этанол, хлордуу водороддук кислота, натрий нитрит*, бир флакондогу *дистиляцияланган суу* аныкталды. Ошентип, гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттерин изилдөө боюнча кургак дарыны ичке киргизүү үчүн XI, XIII МФ чыгарылыштарынын (М., 1989) тиешелүү аныктоо ыкмалары колдонулду.

Фармакологиялык эксперименттер тажрыйбадагы 2368 эки жыныстуу жаныбарларга: 18-22 г салмактагы 1340 бир тукумдагы ак жана бир линиядагы BALBC чычкандарга, 888 келемиштерге (160-200 г), 96 деңиз свинкаларына (360-420 г) жана 44 Шиншилла тукумундагы коёндорго (3-3,5 кг) жүргүзүлгөн.

Гликозил-НММ-1дин токсикологиясын изилдөөдө РФнын Саламаттык сактоо Министерствосунун «Клиникага чейинки дарыларды изилдөөнүн жолдомосу», (М., 2012.), «КРнын Саламаттык сактоо Министерствосунун убактылуу ыкмаларынын сунуштары. Жаңы фармакологиялык заттардын аракеттерин клиникага чейинки изилдөөлөр боюнча методикалык көрсөтмөлөрү", (Б., 2000) боюнча циклофосфамид дарысы менен салыштырылган.

Гликозил-НММ-1дин курч терс таасири Литчфилд жана Уилкоксондун ыкмасы боюнча иликтелип, жаныбарларды 50 % өлүмгө алып келүүчү ЛД<sub>50</sub> дозасы аныкталган. Тажрыйбага 24 сааттан кийин баа берилген. Жаныбарларга 7 суткага чейин байкоо жүргүзүлгөн. Тажрыйбанын жыйынтыгында ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>16</sub> жана ЛД<sub>84</sub> дозалары эсептелген (Харкевич Д. А., 1999; Лужников А. А., 2000). Гликозил-НММ-1дин курч терс таасири бар экендигин аныктоо үчүн тажрыйбадагы жаныбарлардын ички органдарына анатомиялык-морфологиялык изилдөөлөр жүргүзүлгөн. Өлүмгө дуушар болгон жаныбарлар жалпы сунуштардын көрсөтмөлөрү боюнча иликтенген, тирүү калган жаныбарлардын салмагы күнүнө текшерилип турган. 7 күнгө чейин байкоо жүргүзүлгөн, андан кийин эфир наркозу менен ар бир группадан 3 жаныбардан морфологиялык текшерүүгө алынган. Бардык жаныбарлардын ички органдары (териси булчуң эти менен, бөйрөктөрү, бөйрөк бездери, калкан беши, өтү, лимфа бездери, ичке жана жоон ичегилери, боору, жүрөк, өпкө ж.б.) гистологиялык изилдөөгө алынган. Текшериле турган ички органдар 10 % түү формалинде сакталып, жалпы жолдомолор менен иштетилип, гемотоксилин жана эозин менен боёлгон. МБИ-15-2 микроскоп аркылуу текшерилген.

Гликозил-НММ-1дин өнөкөт терс таасири тажрыйбада массасы 20-22 г жана 160-180 г болгон эки жыныстуу 160 ак чычкандардын жана 240 келемиштердин ичине ийне саюу менен бул дозаларда: 1/5; 1/10; 1/20 ЛД<sub>50</sub>дө (40; 20; 10 мг/кг) жана (65; 33; 16 мг/кг), жана циклофосфамидди (2; 1; 0,5 мг/кг); (3; 2; 1 мг/кг) 0,4 мл ден күнүнө 1 жолу 1; 2 жана 3 айга чейин жасалган. Контролдогу группадан жаныбарларга 0,9 % түү натрий хлориддин эритмеси куюлган. Тажрыйбанын жүрүшүндө жаныбарлардын абалынын өзгөрүшү, салмагы, температурасы, жүрөк-кан тамыр, дем алуу системалары, кандын анализи; (кызыл жана ак кан денечелердин саны, түстүү көрсөткүч, кандын ак денечелеринин формуласы, кызыл кан денечелердин чөгүү ылдамдыгы); зат алмашуунун, белоктордун, углеводдордун жана майлардын биохимиялык көрсөткүчтөрү; сөөк-мээнин клеткаларынын түзүмдөрү; борбордук нерв системасын өзгөрүүсү изилденген.

Гликозил-НММ-1дин жаныбарлардын салмагына тийгизген таасирин изилдөө белгилүү методика боюнча жүргүзүлгөн. Пирогендик аракети ТПЭМ маркасындагы электротермометр менен баштапкы температураны өлчөө ыкмасынын жардамы аркылуу иликтенди. Өпкө, жүрөк, кан тамырлар



системасына болгон таасирин чычкандардын миокардынын биоэлектрикалык активдүүлүгүн II стандарттык шартта (Трахтенберг И. М. ж. б., 1991) ЭКК-01 аппаратурасына жазып алып, 1 мүнөттөгү дем алуусун (Западнюк И. П., 1974) эсептөө ыкмасы колдонулган. Кандын анализин талдоо гематологиялык анализатор аркылуу жүргүзүлгөн, гемоглобиндин, эритроциттердин, лейкоциттердин, лейкоцитардык формуланын жана эритроциттердин чөгүүсүнүн ылдамдыгынын саны эсептелген. Сөөк-мээнин клеткаларына тийгизген таасири: лимфоциттер, моноциттер, плазматикалык клеткалар, ретикулоциттер, мегакариоциттер, жетиле элек миелоиддук клеткалар, эритропоэздин, гемопоэздин, элементтери, эритробласттардын жетилүүсү, нейтрофилдердин индекси жана лейко-эритробласттык катышы белгилүү ыкма боюнча (Камышникова В. С., 2011) иликтенди. Заттардын алмашуусуна (белоктук, углеводдук, майлуу) болгон таасири, кандын сывороткасынын биохимиялык көрсөткүчтөрү: жалпы белок, белоктун фракциясы, креатинин, азоттун калдыгы, жалпы липиддер,  $\beta$ -липопротеиддер, холестерин, кантты изилдөө белгилүү метод (Меньшикова В. В. ж. б., 1987, 2003) боюнча жүргүзүлгөн. Боордогу спецификалык эмес оксидазанын активдүүлүгү гексенал менен уктоонун (Plea et al., 1958) узактыгы менен аныкталган. Заара чыгаруучу системанын функциясы диурездин көптүгү, анализди талдоо (Предтеченский В. А., 1960) боюнча текшерилген. Жаныбарлардын изилдөө реакцияларын, борбордук нерв системасынын рефлекстерин баалоо үчүн "ачык талаа" методикасы (Андронати С. А. ж. б., 1982) колдонулган, горизонталдык жана вертикалдык жылуунун, грумингдердин, дефекациялардын, координациясынын кыймылдын (Раевский К. С., 1976; Крапивин С. В. ж. б., 1991) өзгөрүшүнүн саны белгиленген.

Курч терс таасирдик аракетти болтурбоо максатында, өнөкөт терс таасирин изилдөөнү толуктоо үчүн, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид бир жолу жана 1; 2 жана 3 ай киргизилгенден кийин жаныбарлардын ички органдарына анатомиялык-морфологиялык иликтөө жүргүзүлгөн. Тажрыйбанын аягында эфир наркозун колдонуп ар бир группадан 3 жаныбардан, декапитация жолу менен ички органдарына морфологиялык текшерүү жасалган. Өлүмгө дуушар болгон жаныбарлар дагы эсепке алынган. Бардык жаныбарлардын ички органдары (териси булчуң эти менен, мээси, , сөөк-мээси, жүрөк, өпкө, боору, ашказан беши, ашказаны, ичке жана жоон ичегилери, бөйрөктөрү, бөйрөк бездери, калкан беши, урук бездери, айры беши, өтү, лимфа бездери ж.б.) гистологиялык изилдөөгө алынган. Текшериле турган ички органдар 10 % түү формалинде, Карнуа эритмесинде жана 96 % түү спиртте сакталган. Сандуу микротомдо кесилген. Гистологиялык иштеп чыгуу кабыл алынган методикалар (Нават. М. А., 1993). боюнча жүргүзүлгөн. Булчуң-эт түзүмдөрүнүн микроскопиясы жалпы жолдомолор менен иштетилип, МБИ-15-2 микроскоп аркылуу текшерилген (Автандилов Ж. Ж., 1990; Cooper G. M., 1997).

Гликозил-НММ-1дин шишикке каршы өзгөчө активдүүлүгүн изилдөө үчүн Эрлихтин асцит шишиги (кош варианты) бар линиялык чычкандарга "Баштапкы шишикке каршы препараттарды тандоо боюнча методикалык сунуштар" жана "Клиникага чейинки заттардын спецификалык фармакологиялык активдүүлүгүн изилдөө боюнча методикалык сунуштарга" (М., 2005) ылайык циклофосфамид менен салыштырмалуу жүргүзүлгөн. Гликозил-НММ-1дин Эрлихтин асцит шишиги бар жаныбарлардын асцит жана теринин астындагы варианттарына болгон өзгөчө активдүүлүгүнө карата морфологиялык изилдөө аткарылган. Текшерүүгө жаныбарлардын ички органдары (жүрөк, өпкө, боор, ашказандын астындагы без, ашказан, ичке жана жоон ичегилер, бөйрөктөр, бөйрөк беши, тери булчуң-эт менен, мээ, сөөк-мээ, калкан беши, урук бездери, айры беши, өтү ж.б.) алынган.

Гликозил-НММ-1дин фармакологиялык касиеттери жана жаныбарлардын ички органдарынын абалы «Клиникага чейинки дарыларды изилдөөнүн жолдомосуна», (М., 2012.) ылайык циклофосфамид менен салыштырылган. Гликозил-НММ-1дин терини дүүлүктүрүүчү касиети 2 сериялуу тажрыйбада 60 деңиз свинкаларына жүргүзүлгөн; аллергиялык аракети деңиз свинкаларына жана келемиштерге циклофосфамид менен салыштырмалуу текшерилген. Кумулятивдик касиеттери «субхроникалык терс таасирдүү ыкма» боюнча жүргүзүлгөн (Segatore M. et al., 1992), «кумулятивдик™» сандын бааланышы системалык ыкма (Медведь Л. И. ж.б., 1990) боюнча эсептелген. Иммундук системанын абалына баа берүү үчүн I жана II деңгээлдеги изилдөөлөрдүн микроварианттык методдору колдонулган. Коендордун эритроциттери менен розетканы тез пайда кылуучу ыкма (E-POK) аркылуу T-лимфоциттердин саны аныкталган (Петров, Р. В. ж. б., 1992; Cunningham A. J. et al., 1974). T-лимфоциттердин саны антителолор жана комплемент (EAC-POK) менен жабдылган эритроциттердин жардамы аркылуу аныкталган. Гуморалдык иммундук системада антителону пайда кылуучу клеткалар (B-лимфоциттер) Каннингем жана Jerne (1974) ыкмалары менен текшерилген. АОКтун саны, биринчи жана экинчи иммундук реакциялар Каннингем, Шенберг (1968), Морозовдун В. Л. ж. б. (1989) ыкмалары боюнча аныкталган. Гликозил-НММ-1дин канцерогендик касиеттерин изилдөөдө "Ар кандай заттардын бластомогендик касиеттерин опыттардагы жаныбарларга изилдөө боюнча методикалык кат", (М., 2012) боюнча жүргүзүлгөн. Гликозил-НММ-1дин мутагендик аракети келемиштин боорунун L5178Y клеткаларынын культуурасында, микроядролук тест аркылуу клеткалардын хромосомдук аппаратына болгон таасири аныкталган (J. Oliver et al., 2006). Эмбриотоксикалык жана тератогендик касиеттери "Фармакологиялык заттардын эмбрионго болгон терс таасири жана алардын репродуктивдүү функциясына болгон аракеттерин иликтөө боюнча усулдук көрсөтмөлөр", (М., 1986) боюнча текшерилген. Гликозил-НММ-1дин фармакокинетикасы НМ

менен салыштырылган жана алардын параметрлери бирдей экендиги аныкталган (Шорманов В.К. ж.б., 2014; Yamamoto M. ж.б., 1996; Dierick K. ж.б., 2009). Эрлихтин асцит шишигин (кош варианттуу) гликозил-НММ-1 менен дарылоо ыкмасы "Дары-дармектерди баштапкы тандоо боюнча методикалык сунуштарга", (М., 1980) ылайык циклофосфамид менен салыштырылган. Изилдөөнүн жыйынтыгын статистикалык талдоо «Статистика-6» Excel программасынын методу менен Фишер жана Стьюденттин критерийлери ( $P \leq 0,95$ ) колдонулган (М., 2012).

**III бапта «Субстанция гликозил-НММ-1дин курамы, алуу ыкмасы жана физикалык –химиялык касиеттери»** гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттери: курамы, алуу технологиясы XI (М., 1987, 1990), XIII МФга (М., 2015) ылайык иштелген.

Бул иште гликозил-НММ-1ди иликтөө менен бирге анын курамынын мүнөздөмөсү: кургак *кислота* – 15 г, *метилмочевина* - 8,3 г, *парааминобензойдук кислота* - 0,4 г, *этанол* – 60 мл, *хлористоводороддук кислота* - 0,4 мл, *натрий нитрит* – 3 г, *дистилляцияланган суу* - 4,8 мл жана *муздуу уксус кислотасы* - 25 мл XI, XIII МФнын чыгарылышына ылайык келтирилген. Гликозил-НММ-1ди алуунун технологиясы: нуклеофилдик катализдин шарттарында ариламиндерди кошуу жана N-алкил-гликозилмочевиналарды нитрозириштирүүдөгү моносахариддердин алкилмочевиналар менен болгон өз ара реакциясынан турат.

Гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттерин иликтөө, кургак ийне саюу жолунун эритмесине XI, XIII МФга ылайык жүргүзүлгөн. Гликозил-НММ-1 кургак ак түстөгү саргыч масса; аныктыгы – 240 тан 290 нм ге чейин, соруп алуу максимуму  $253 \pm 2,11$  нм ди түзөт; эрүү температурасы -  $114^{\circ}$ - $116^{\circ}$ C; 0,01 % түү суудагы эритменин салыштырма айлануусу  $[\alpha] \cdot 20_D = -2,4^{\circ}$  ( $C_D = 1$ ;  $H_2O$ ); 0,1 % түү эритменин ( $E_{1\%} = 1$  см) соруп алуу көрсөткүчү 0,237-0,240 нм ден көп эмес; эритменин өңү эталондук № 7 б эритмеси менен салыштырылган; рН – 4-6; ийне саюу үчүн колдонулуучу кургак дарылардын механикалык кошулмаларына болгон талаптарына туура келет (И 68-175-99); кабаттуу ичке хроматографияда боз түстөгү так ( $R_f = 0,59$ ); хлориддер 0,02 % тен ашык эмес, сульфаттар - 0,05 %, суунун саны – 10 %, сульфаттын күлү - 0,1 %, оор металлдар - 0,0001 %; 1 флакондо камтылгандардын массасы -  $0,185$  г  $\pm 15$  %; стерилдүүлүгү ГФ XI ге туура келет; бир флакондогу гликозил-НММ-1дин жана анын 1 г дагы компоненттеринин салмагы 0,169-0,210 г. Гликозил-НММ-1дин изилдөөлөрдүн натыйжасында статистикалык жана метрологиялык мүнөздөмөсүнүн саны аныкталган. Гликозил-НММ-1 кургак жана караңгы жерде, ( $-10^{\circ}$ C) температурада сакталган. Гликозил-НММ-1дин жарактуулугу 2 жыл 3 ай ичинде сакталган 5 серияларын ар бир жарым жылда изилдөө аркылуу аныкталган. Ошентип, гликозил-НММ-1 курамында фармацевтикалык

практикада колдонулуучу компоненттерди камтыйт. Субстанция жөнөкөй синтездин ыкмасы менен алынат. Гликозил-НММ-1 сууда жакшы ээрийт, моносахариддер үчүн мүнөздүү тандоо касиеттерине ээ. Демек, гликозил-НММ-1 техникалык ченемдер боюнча кургак дарыны ийне саюу жолу менен киргизүүгө арналып, XI жана XIII МФнын талаптарына шайкеш келет.

**IV бапта** Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин курч терс таасирлери IV сериялуу опыттарда массасы 22-25 г жана 180-200 г болгон эки жыныстуу 120 ак чычкандарга жана келемиштерге изилденген. Эки сериялуу опыттарда гликозил-НММ-1 бир жолу гана төмөнкү дозаларда: (1800; 1900; 2100; 2200; 2400 мг/кг) жана (600; 700; 800; 900; 1000 мг/кг), жана циклофосфамид (80; 90; 110; 120; 140 мг/кг жана 70; 90; 110; 130; 150 мг/кг) 1 чычканга жана келемишке 1 мл ден аларды ич брюшинасына жана көк кан тамырына киргизилди. Контролдогу жаныбарларга эквиваленттүү натрий хлорид (0,9 %) эритмеси колдонулган. Тажрыйбанын жыйынтыктары 24 сааттан кийин аныкталып, 7 сутка байкоо жүргүзүлгөн. Литчфилд жана Уилкоксон ыкмалары боюнча жаныбарларды 50 % өлүмгө алып келүүчү ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>16</sub> жана ЛД<sub>84</sub> дозалары эсептелди.

Эксперименттин I сериясы 30 чычкандарга жүргүзүлүп, 5 топ калыптанылды. Ар бир доза 6 чычканга текшерилди. Гликозил-НММ-1ди ички брюшинага 1800 жана 1900 мг/кг дозаларда киргизгенден кийинки клиникалык көрүнүшү: кыска мөөнөттө тынчсыздануу, кулактарынын, тумшуктарынын, алдынкы, арткы буттарынын жана куйруктарынын кубарганы байкалды. Жаныбарлар активдүү болушкан, тоюттанышкан жана тышкы чөйрөгө адаттагыдай мамиле кылышкан. Доза 2100 мг/кг га чейин жогорулаганда аталган белгилердин көрүнүшү көбөйүп, көпкө чейин кармалган, жаныбарлар пассивдүү боло башташкан. Дозаны 2200 мг/кг га чейин көбөйткөндө жаныбарлардын кубаруусу, тумшуктарынын көгөрүшү, алсыздыгы, жүндөрүнүн нымдуулугу, тез дем алуусу, кыймылсыздыгы байкалган. Өлүмгө дуушар болгондорунун саны - 5. 2400 мг/кг дозада 2,5-3 саатта жаныбарлар клиникалык интоксикациянын көрүнүшүндө өлүмгө дуушар болушкан (ЛД<sub>16</sub> = 1712 мг/кг; ЛД<sub>50</sub> = 1950 мг/кг; ЛД<sub>84</sub> = 2275 мг/кг; ЛД<sub>50</sub> = 1950 (1795 ÷ 2321) мг/кг, P = 0,05) (1-таблица).

Тажрыйбанын II сериясы 30 келемиштерге жүргүзүлүп, 5 топ түзүлгөн. Ар бир доза 6 келемиштерге текшерилген. Гликозил-НММ-1дин 600 жана 700 мг/кг дозаларын колдонгондогу клиникалык көрүнүшү: кыска мөөнөттүү тынчсыздануу, шилекейдин көп агышы, тез-тез дем алуусу жана ыткытуу пайда болгон, ошондой эле тумшуктарынын, кулактарынын, алдыңкы жана арткы буттарынын, куйруктарынын кубарышы байкалган. Жаныбарлар тоюттанышкан, кыймыл-аракетте болушкан жана тышкы аракеттерге каршылык көрсөтүшкөн.

1 таблица – Гликозил-НММ-1ди опыттагы ак чычкандардын брюшинасына ийне саюу жолу менен киргизгендеги курч терс таасири

| №<br>№ | Көрсөткүчтөр                                   | Кошулманын дозасы, мг/кг |       |       |      |      |
|--------|--|--------------------------|-------|-------|------|------|
|        |  | 1800                     | 1900  | 2100  | 2200 | 2400 |
| 1      | Байкалуучу таасири                             | 0/6                      | 2/6   | 4/6   | 5/6  | 6/6  |
| 2      | пробит менен                                   | 3,76                     | 4,20  | 5,43  | 5,97 | 6,20 |
| 3      | пайыз менен                                    | 29,79                    | 33,3  | 66,6  | 83,3 | 88,4 |
| 4      | Күтүлгөн натыйжа<br>пробит менен               | 4,88                     | 5,45  | 5,55  | 5,70 | 5,80 |
| 5      | пайыз менен                                    | 45,2                     | 50,52 | 70,8  | 75,8 | 78,8 |
| 6      | Натыйжанын ортосундагы<br>айырмасы пайыз менен | 34,4                     | 38,47 | 4,2   | 7,5  | 9,6  |
| 7      | $\chi^2$                                       | 0,48                     | 0,54  | 0,009 | 0,03 | 0,05 |

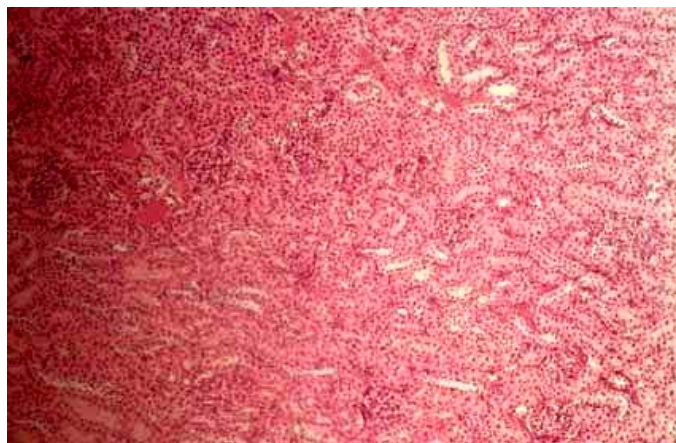
$LD_{16} = 1712$  мг/кг;  $LD_{50} = 1950$  мг/кг;  $LD_{84} = 2275$  мг/кг;  $LD_{50} = 1950 (1795 \div 2321)$  мг/кг,  $P = 0,05$

Доза 800 мг/кг га чейин жогорулаганда аталган көрүнүштөр күчөгөн. Жаныбарлардын кыймыл-аракети токтолгон. Дозаны 900 мг/кг га чейин көбөйткөндө жалпы кубаруусу жана тумшуктарынын көгөрүшү, ошондой эле алсыздыгы, терисинин нымдуулугу, тез-тез дем алуусу, кыймылсыздыгы байкалган. Өлүмгө дуушар болгон жаныбарлардын саны - 5. 1000 мг/кг дозада 2,5-3 саат бою бардык жаныбарлар интоксикациянын клиникалык интоксикациянын көрүнүшүндө өлүмгө дуушар болушкан ( $LD_{16} = 629$  мг/кг;  $LD_{50} = 717$  мг/кг;  $LD_{84} = 836$  мг/кг;  $LD_{50} = 717(623 \div 853)$  мг/кг,  $P = 0,05$ ) (1-таблица).

III-IV сериядагы тажрыйбалар азыраак курч терс таасири бар циклофосфамид менен салыштырылган. Бир жолу брюшинанын ичине жана көк кан тамырга киргизгенде  $LD_{50}$  100 мг/кг га барабар ( $LD_{16} = 88$  мг/кг;  $LD_{50} = 100$  мг/кг;  $LD_{84} = 117$  мг/кг;  $LD_{50} = 100(87 \div 119)$  мг/кг) жана ( $LD_{16} = 88$  мг/кг;  $LD_{50} = 100$  мг/кг;  $LD_{84} = 117$  мг/кг;  $LD_{50} = 100(87 \div 95)$  мг/кг,  $P = 0,05$ ). Бир жолудан киргизилген жогорку дозалар жаныбарлардын начарлашына, салмагынын төмөндөшүнө, алсырашына, табарсыктын оорусуна, ичеги-карын жолунун аракеттеринин бузулушуна жана кандын азайышына алып келет. Конъюнктивиттер, майда кан куюлуулар, кээде териде некроздор пайда болот. Жаныбарларды калыбына начар келтирүүчү терс таасирге ээ. Жогорку дозаны бир жолу киргизүүдө жаныбарлар 1-1,5 сааттан кийин жана үч жуманын ичинде өлүмгө дуушар болушат. Ошентип, циклофосфамидге караганда Гликозил-НММ-1дин  $LD_{50}$  нын саны 19-20 га көп. Циклофосфамид касиеттери боюнча башка хлорэтиламиндин туундуларынан айырмаланат, терс таасири жогору эмес, чычкандар аны көп сезбейт. Жаныбарларды калыбына начар келтирүүчү терс таасирге ээ (салмактын төмөндөшүнө, алсырашына,

табарсыктын оорусуна, ичеги-карын жолунун аракеттеринин бузулушуна жана кандын азайышына алып келет. Конъюнктивиттер, майда кан куюлуулар, кээде териде некроздор пайда болот (Проценко Л. Д., 1985; Машковский М. Д., 2008; Зурдинов А. З., 2010). Ошентип, курч тез таасирди жаныбарларга изилдөөдө гликозил-НММ-1ди бир жолу ич брюшинага жана көк кан тамырга киргизгенде ЛД<sub>50</sub> 1950 мг/кг га, ал эми көк кан тамырга киргизгенде 717 мг/кг га барабар, терс таасири аз, жана ал терс таасирдин даражасы боюнча IV класска кирет. Циклофосфамиддин ЛД<sub>50</sub> 100 мг/кг. Гликозил-НММ-1ди ич брюшинага киргизгенде, циклофосфамидге салыштырганда, ЛД<sub>50</sub> саны 19-20 эсеге, ал эми көк кан тамырга киргизгенде саны 7 эсеге көп.

Бул главада гликозил-НММ-1дин курч терс таасири астында жаныбарлардын органдарынын морфологиялык изилдөөсү жазылган. Гликозил-НММ-1дин терс таасирдүү дозасынан кийин ичке ичегинин былжырлуу чел кабыгында атрофиялык, дегенеративдүү-дистрофиялык өзгөрүүлөр, ал эми стромада жана былжырлуу чел кабыгында суюк инфильтрация көрүнөт. Бөйрөктүн түзүмүндө бир аз өзгөрүүлөр: капталдарынын бир аз шишиги жана кээ бир жеринде эпителийинин дегенерациясы байкалат (1-сүрөт). Ошентип, гликозил-НММ-1дин курч терс таасиринин морфологиялык

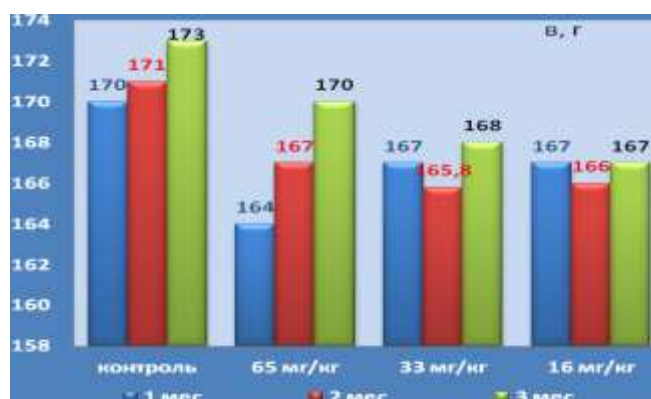


1-сүрөт. Бөйрөк. Гликозил-НММ-1. 195 мг/кг. Мономорфтуу бөйрөктүн клубочкалары, капиллярлардын сүрөтү ажурдуу. Мээнин тышкы катмарында көрүнгөн майдын издери байкалат. Х200.

изилдөөсүнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, жаныбарлардын текшерилген органдарында бир аз структуралык өзгөрүүлөр болгон, бирок патологиялык өзгөрүүлөрдүн белгиси табылган эмес. Циклофосфамид берилгенден кийин ашказандын, ичке, жоон ичегилерде атрофиялык, дистрофиялык өзгөрүүлөр, стромада, чел кабыкта суюк инфильтрация болгон. Боордо майлуу дистрофиянын жана клеткаларынын некрозу байкалат. Бөйрөктө артериолалардын көбүшү жана каналдын эпителийинин дегенерациясы белгиленет. Көк боордо жана лимфа түйүндөрдө лимфоиддук элементтердин азайышы байкалат.

Гликозил-НММ-1дин терс таасири өнөкөт тажрыйбада массасы 20-22 г жана 160-180 г болгон эки жыныстуу 160 чычкандарга жана 240 келемиштерге «Дарылардын клиникага чейинки изилдөөлөрүн ишке ашыруунун жолдомосу», (М., 2012.), «Жаңы фармакологиялык заттардын клиникага чейинки жалпы терс таасиринин иш-аракеттерин изилдөө», (М., 2000) боюнча циклофосфамид менен салыштырылган. 8 топ калыптанган: I-II - контролдук, III-VIII – тажрыйбалык. III-V топторго гликозил-НММ-1 ЛД<sub>50</sub>нүн 1/5, 1/10; 1/20 (40; 20; 10 мг/кг) жана (65; 33; 16 мг/кг) жана циклофосфамид (2; 1; 0,5 мг/кг) жана (3; 2; 1 мг/кг) 1; 2 жана 3 ай киргизилген. Жаныбарлардын абалынын өзгөрүшү, температурасы, салмагы, жүрөк, кан тамыр, дем алуу системалары, кандын анализи; сөөк-мээнин клеткалык элементтери, зат алмашуунун биохимиялык көрсөткүчтөрү; бөйрөктүн жана нерв системасын өзгөрүүсү изилденген. Тажрыйбанын аягында жаныбарлардын ички органдары морфологиялык изилдөө үчүн аутопсияга алынган.

Гликозил-НММ-1дин таасири астында жаныбарлардын салмагы ай сайын аныкталган. Алгачкы күндөрү жаныбарлардын ( $159,3 \pm 7,26$ ;  $164,8 \pm 5,08$ ;  $163,7 \pm 3,92$ ;  $160,3 \pm 6,20$ ;  $164,4 \pm 6,03$  и  $161,6 \pm 1,42$ ), контролдогу топтордун салмагы ( $161,4 \pm 6,12$  и  $167,9 \pm 6,12$ ) физиологиялык нормада болгон (2-сүрөт).



2-сүрөт. Гликозил-НММ-1ди үч ай киргизгенде келемиштердин денесинин салмагынын динамикасы (абс. маан.  $M \pm m$ ).

Бирок, топтордогу салмактын орточо мааниси айырмачылыкка ээ болгон. 3 айлык тажрыйбанын ичинде, баштапкы маанилерге салыштырганда ( $161,4 \pm 4,91$  и  $167,9 \pm 6,12$ ), контролдук топтордогу келемиштердин салмагы ( $167 \pm 6,14$ ;  $165 \pm 7,51$ ;  $167 \pm 4,7$  контроль 1 де) жана ( $170 \pm 6,66$ ;  $171 \pm 8,19$ ;  $173 \pm 5,06$  контроль 2 де) нормада болгон. Гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада киргизгенде 3 айдын ичинде массанын өсүшү ( $164,6 \pm 5,7$ ;  $167,13 \pm 5,27$ ;  $169,7 \pm 3,02$  каршысы  $170 \pm 6,66$ ;  $171 \pm 8,19$  жана  $173 \pm 5,06$  контроль 2 де) физиологиялык норманын чегинде болгон. 33 жана 16 мг/кг дозаларда дененин салмагынын азайышы ( $166,4 \pm 4,8$ ;  $165,8 \pm 9,2$ ;  $167,8 \pm 6,8$ ; жана  $166,7 \pm 2,90$ ;  $165,9 \pm 5,7$ ;

166,9 ± 4,3 каршысы 170 ± 6,66; 171 ± 8,19 жана 173 ± 5,06) контроль 2 менен салыштарганда байкалган эмес. Циклофосфамидди 3 мг/кг дозада 3 айда дененин салмагын азайткан (163,4 ± 4,91; 164,3 ± 5,27; 167,1 ± 7,6 каршысы 170 ± 6,66; 171 ± 8,19 жана 173 ± 5,06 контроль 2 де), 2 мг/кг дозада (163,2 ± 4,8; 164,8 ± 7,2; 177,5 ± 3,7) жана 1 мг/кг дозада дененин салмагынын азайышы белгиленген (162,9 ± 4,5; 174,3 ± 9,38; 161 ± 5,4 каршысы 170 ± 6,66; 171 ± 8,19 жана 173 ± 5,06 контроль 2 де  $P \leq 0,5$  те) контролго салыштырмалуу. Гликозил-НММ-1ди изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, контролдогу жаныбарлардын, опыттагы топтордун денесинин салмагы нормада болгон. Гликозил-НММ-1ди изилденүүчү дозаларда 3 айдын ичиндеги опытта дененин салмагы норманын чегинде болгон. Циклофосфамидди киргизгенде, VI жана VII опыттагы топтордун 1-2-айларда, VIII опыттагы топтордун 3 айдын ичинде денесинин салмагы азайган. Ошентип, гликозил-НММ-1 изилденүүчү дозаларда 3 айдын ичиндеги опытта дененин салмагын өзгөртпөйт. Ал эми циклофосфамидди колдонгондо дененин салмагынын азайышы белгиленген.

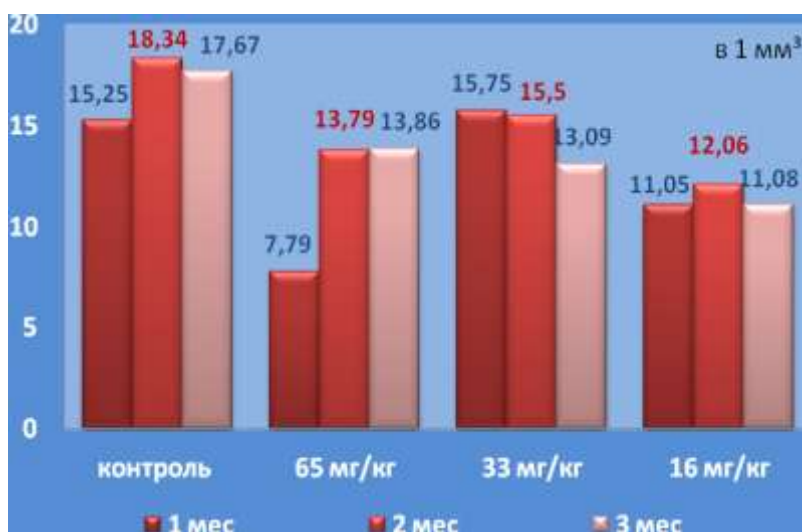
Гликозил-НММ-1дин менен циклофосфамид жаныбарлардын денесинин температурасынын жогорулашы тажрыйбага чейин (36,2 ± 0,2) жана 1; 2; 3 айдан кийин (36,6 ± 0,2; 35,8 ± 0,3 жана 36,4 ± 0,4) баштапкы температураны өлчөө жолу менен изилденген. Эгерде бир группадагы үч келемиштин бирөөнүн дагы температурасы 0,6°C дан ашпаса, ошондой эле үч жолку дененин температурасын ченегенде суммасы 1,4°C дан жогору болбосо, изилденүүчү каражат сыноодон өткөн болуп эсептелген. Гликозил-НММ-1 жана циклофосфамидди 65; 3 мг / кг дозаларда киргизгенде 3 айдан кийин, текшерилген жаныбарлардын 4 топторунун ичинен III (36,6 ± 0,2; 36,1 ± 0,3; 35,8 ± 0,3; 36,6 ± 0,3; 36,7 ± 0,3; 36,1 ± 0,5 каршысы 36,1 ± 0,5; 36,9 ± 0,5), жана VI топтордо (37,1 ± 0,4; 36,7 ± 0,2; 36,7 ± 0,3; 36,9 ± 0,6; 37,1 ± 0,3; 36,6 ± 0,5 каршысы 36,7 ± 0,4 жана 36,6 ± 0,4 баштапкы маанилерине) караганда айырмасы 0,6°C дан ашкан эмес. Ошентип, гликозил-НММ-1 менен циклофосфамид текшерилген 4 топтордун ичинен, III жана VI тажрыйбадагы топтордо температуранын айырмасы алгачкы көрсөткүчтөргө салыштырмалуу 0,6°C тан жогору болгон эмес. Гликозил-НММ-1 менен циклофосфамидди 33 жана 2 мг/кг дозаларда киргизгенде 4 топтордун ичинен тажрыйбадагы жаныбарлардын температурасынын көтөрүлүшү IV (35,9 ± 0,4; 36,3 ± 0,4; 36,5 ± 0,6; 36,7 ± 0,6 жана 36,7 ± 0,4; 36,4 ± 0,4 каршысы 36,6 ± 0,2; 36,6 ± 0,2) жана VII топтордо (35,9 ± 0,5; 36,3 ± 0,3; 36,6 ± 0,5; 37,1 ± 0,6, жана 36,7 ± 0,3; 36,7 ± 0,5 каршысы 36,6 ± 0,3; 36,9 ± 0,4 алгачкы маанилеринде) температуранын жогорулашы 0,6°C тан ашкан эмес. 3 айдын ичинде Гликозил-НММ-1 жана циклофосфамидди 16; 1 дозаларда киргизүүдө тажрыйбадагы жаныбарлардын 4 топторунун ичинен V (36,4 ± 0,3; 36,2 ± 0,2; 36,5 ± 0,4; 36,0 ± 0,4; 36,5 ± 0,5; 37,0 ± 0,5 каршысы 36,7 ± 0,4; 36,6 ± 0,4) жана VIII топтордо (36,4 ± 0,4; 36,2 ± 0,3; 36,5 ± 0,5; 36,0 ± 0,3, жана 36,3 ± 0,6;



36,8 ± 0,4 каршысы 36,0 ± 0,5; 36,7 ± 0,3 баштапкы маанилерине) салыштырмалуу температура 0,6°C дан ашкан эмес. Ошентип, келемиштердин ректалдык температурасы гликозил-НММ-1дин менен циклофосфамиддин изилденүүчү дозаларын киргизгенде үч айдын ичинде температурасы 0,6°C тан ашпайт, демек изилденүүчү дарылар температураны жогорулатпайт жана пирогендик касиетке ээ эмес.

Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин жүрөк, кан тамыр жана дем алуу системаларына карата болгон аракеттерин келемиштердин миокардынын биоэлектрикалык активдүүлүгүн ЭКК–01 электрокардиограф менен II стандарт боюнча жазуу менен ЭКГны жана 1 мүнөттөгү дем алууну талдоо жүргүзүлгөн. Жүрөктүн ишине болгон таасири ЭКГ боюнча бааланган жана ЭКГны жазууда 1 мүнөтүнө (Ps) соккон саны, R-R, Q-T аралыктарынын чоңдугу жана систоланын көрсөткүчү аныкталган. ЭКГны жана дем алууну талдоодо, үч айдын ичинде гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид контролдук топтун ( $P \leq 0,5$ ) көрсөткүчтөрү менен дал келген, жана жаныбарлар үчүн болгон норманын көрсөткүчтөрүнөн айырмаланган эмес. Ошентип, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид үч айдын ичинде жүрөк, кан тамыр жана дем алуу органдарынын иш-аракетине терс таасирлерин тийгизбейт.

Гликозил-НММ-1ди жана салыштыруучу препараттын келемиштердин канына, эритро- жана лейкопозгге карата мүмкүн болгон терс таасирин, аларды үч ай киргизүүдөгү кандын көрсөткүчтөрү алынган. Гемоглобиндин көрсөткүчтөрү гликозил-НММ-1дин таасири астында нормада болгон. Контролдо кандын эритроциттери баштапкы маанилеринин деңгээлинде болгон. Демек, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид эритропозгге таасирлерин тийгизишпейт (3-сүрөт).



3-сүрөт. Гликозил-НММ-1 субстанциясын 3 ай колдонууда келемиштердин канынын көрсөткүчтөрүнүн динамикасы ( $P \leq 0,05$ ).

Эксперименттин бардык мөөнөтүндө контролдогу жаныбарлардын лейкоциттеринин саны туура ченемде болгон. Гликозил-НММ-1дин 65 мг/кг дозасында кандын лейкоциттеринин санынын азаюу тенденциясы ( $10,79 \pm 0,35$  каршысы  $16,25 \pm 3,2$  контроль 2 боюнча) байкалган. Лимфоциттердин, нейтрофилдердин абсолюттук санынын деңгээлдери туура болгон. 33; 16 мг/кг дозаларда контролго салыштырмалуу лейкопения болгон эмес. 3 мг/кг дозада циклофосфамид жаныбарлардын канында лейкопения жана тромбоцитопения басымдуулук кылат. Кызыл кандын көрсөткүчтөрү бир аз жогорулашы, миелопоэздин төмөндөө тенденциясы байкалат. Демек, гликозил-НММ-1ди дозада 65 мг/кг колдонгондо жаныбарлардын билинбеген лейкопениянын тенденциясы байкалган. Гликозил-НММ-1ди 33 мг/кг, 16 мг/кг дозаларда 2-3-айда перифериялык канда лейкопения болгон эмес. Ошентип, гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада лейкопениянын тенденциясын пайда кылган. Циклофосфамид изилденүүчү дозаларда лейкопенияга, кандагы салыштырмалуу жана абсолюттуу лимфоциттердин санынын азайышына, тромбоцитопенияга, кызыл кан көрсөткүчтөрүн жогорулатууга жана миелопоэзди төмөндөтүү тенденцияларына алып келген.

Гликозил-НММ-1 65; 33 жана 16 мг/кг дозаларда сөөк-мээнин клеткасынын элементтери: нейтрофилдердин сөөк-мээ индекси, эритробласттардын жетилүүсү жана лейко-эритробласттык катышы текшерилген. Жаныбарлардын сөөк-мээсинин клеткаларында лимфоциттердин ( $14,3 \pm 5,29$ ;  $13 \pm 0,21$ ;  $14,3 \pm 0,01$  каршысы  $14,25 \pm 1,87$ ;  $14,25 \pm 0,1$  жана  $13,5 \pm 0,2$  контроль боюнча), моноциттердин ( $2,7 \pm 0,04$ ,  $2,1 \pm 0,8$ ;  $3 \pm 1,4$  против  $3,25 \pm 0,2$ ;  $2,5 \pm 0,5$  и  $2,75 \pm 0,3$  в контроле 2), плазматикалык клеткалардын ( $0,1 \pm 0,03$ ;  $0,7 \pm 0,07$ ;  $1,0 \pm 0,08$  против  $0,2 \pm 0,2$ ;  $1,5 \pm 0,5$  и  $0,7 \pm 0,2$  в контроле 2), ретикулоциттердин ( $0,3 \pm 0,02$ ;  $0,2 \pm 0,1$ ;  $0$  против  $0,2 \pm 0,01$ ;  $0$ ;  $0$ ), мегакариоциттердин ( $43,0 \pm 0,7$ ;  $42,5 \pm 0,4$  жана  $43,25 \pm 0,25$  каршысы  $43,25$  миелоиддук катардагы жетиле элек клеткалардын санынын жогорулашы  $0,25$ ;  $12,5 \pm 0,5$  жана  $12,75 \pm 0,50$ ), эритропоэздин элементтеринин санынын азайышы, гемопоэздин басандашы, эритробласттардын жетилүү индекси, сөөк-мээнин нейтрофилдеринин индекси өзгөргөн эмес, лейко-эритробласттык катышы ( $1,4$ ;  $1,6$ ;  $1,2$  каршысы  $2$  контроль боюнча) нормада болгон жана перифериялык кандагы лимфоциттердин салыштырмалуу санынын азайышы байкалган эмес. Гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада сөөк-мээнин жетиле элек миелоиддик клеткаларынын санын жогорулаткан эмес, эритропоэздин элементтеринин саны, гемопоэздин төмөндөшү байкалган жок. Гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада эритроиддук клеткалардын өсүшү бир аз төмөндөгөн, акырында миелограмма толук калыбына келген. Миелограмма 16 мг/кг дозада контролдонайырмаланган эмес. Циклофосфамид 3; 2 мг/кг дозаларда бир аз лейкоциттерге терс таасирин тийгизет, кандын жаралуусунда терең өзгөрүүлөр

болот: лейкопениянын, тромбоцитопениянын басымдуулугу байкалат ( $P \leq 0,05$ ). Гемопоздин басаңдашы максималдуу көтөрүмдүү дозаларда туруксуз (5 күн), кийин тез эле регенерация башталат. Миелограмма эки жумадан кийин нормага келген. Гликозил-НММ-1 сөөк-мээнин кан жаратуусунун бузулушун пайда кылбай тургандыгын изилдөөнүн натыйжалары айгинелейт. Циклофосфамид сөөк-мээнин клеткаларында лимфоциттердин, мегакариоциттердин жана лейко-эритробласттык катыштын мазмунун төмөндөтөт ( $P \leq 0,05$ ). Ошентип, гликозил-НММ-1 сыналучу дозаларда сөөк-мээнин клеткаларына таасир этпейт. Циклофосфамид лимфоциттердин, мегакариоциттердин жана лейко-эритробласттык катыштын мазмунун төмөндөтөт.

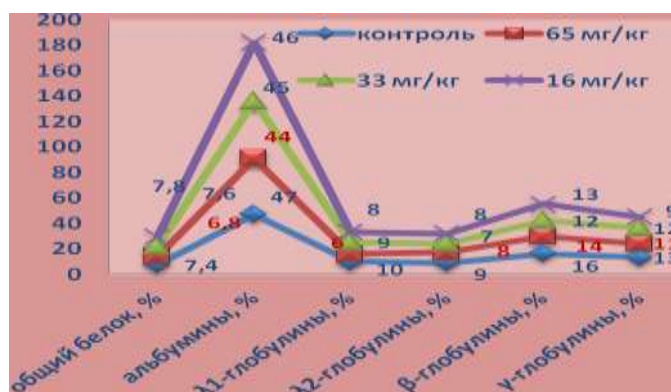
Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин заттардын алмашуусуна тийгизген таасири белгилүү ыкма менен иликтенген. Кандын сывороткасынын биохимиялык көрсөткүчтөрү аныкталган (2-таблица, 4-сүрөт). Гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада жалпы белоктун санынын ( $6,8 \pm 0,17$  каршысы  $7,4 \pm 0,13$  г %)

2-таблица - Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин таасири астында келемиштердин канынындагы биохимиялык көрсөткүчтөрдүн динамикасы

| №  | Тажрыйбанын шарттары, дозасы | Жалпы белок, г % | Жалпы липиддер, г/л | $\beta$ -липопротеиддер, г/л |
|----|------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------|
| 1. | I топ - контроль             | $7,6 \pm 0,18$   | $2,82 \pm 0,35$     | $0,856 \pm 0,06$             |
| 2. | II топ - контроль            | $7,4 \pm 0,13$   | $3,5 \pm 0,29$      | $0,885 \pm 0,7$              |
| 3. | III топ – 65 мг/кг           | $6,8 \pm 0,17$   | $2,9 \pm 0,35$      | $0,879 \pm 0,06$             |
| 4. | IV топ – 33 мг/кг            | $7,6 \pm 0,15$   | $3,4 \pm 0,28$      | $0,880 \pm 0,07$             |
| 5. | V топ – 16 мг/кг             | $7,8 \pm 0,13$   | $3,6 \pm 0,25$      | $0,889 \pm 0,05$             |
| 6. | VI топ – 3 мг/кг             | $6,1 \pm 0,12^*$ | $2,3 \pm 0,35^*$    | $0,878 \pm 0,06^*$           |
| 7. | VII топ – 2 мг/кг            | $7,6 \pm 0,25$   | $3,3 \pm 0,27$      | $0,891 \pm 0,07$             |
| 8. | VIII топ – 1 мг/кг           | $7,7 \pm 0,23$   | $3,0 \pm 0,22$      | $0,890 \pm 0,05$             |

Эскертүү: белги\* - контролдон айырмаланган статистикалык маанилүү толуктоолордун мааниси ( $P \leq 0,05$ ).

өзгөрбөгөндүгү байкалган. Гликозил-НММ-1 33, 16 мг/кг дозаларда кандагы жалпы белоктун саны ( $7,6 \pm 0,15$  жана  $7,8 \pm 0,13$  каршысы  $7,4 \pm 0,13$  г % 2-контроль боюнча) азайган эмес. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада белокту ( $6,7 \pm 0,12$  каршысы  $7,4 \pm 0,13$  контроль 2 боюнча) нормадан азыраак кылат. Гликозил-НММ-1 33; 16 мг/кг дозаларда липиддер менен  $\beta$ -липопротеиддер ( $3,4 \pm 0,28$ ;  $3,6 \pm 0,25$  г/л каршысы  $3,5 \pm 0,29$  г/л) жана ( $0,891 \pm 0,07$ ;  $0,890 \pm 0,05$  г/л каршысы  $0,885 \pm 0,7$  г/л контроль 2 боюнча) жогору болгон эмес.



4-сүрөт. Гликозил-НММ-1дин изилденүүчү дозаларынын таасири астында үч айдын ичинде келемиштердин канынын сывороткасынын курамындагы белоктун фракцияларынын көрсөткүчтөрү (абс. маан.  $M \pm m$ ).

Циклофосфамид 3 мг/кг дозада жалпы белоктун, липиддердин жана  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлдерин бир аз азайтат. Ал эми 2 жана 1 мг/кг дозаларда алардын деңгээлинин саны нормада болгон. Ошентип, гликозил-НММ-1 изилденүүчү дозаларда 3 айдын ичинде жалпы белоктун, липиддердин жана  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлдеринин санын өзгөртпөйт. Циклофосфамид болсо, 3 мг/кг дозада алардын санын азайтат. Аныкталгандай, жаныбарларга гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада колдонгондо кандын сывороткасында жалпы белоктун, липиддердин ( $3,3 \pm 0,35$  каршысы  $3,5 \pm 0,29$  контроль боюнча) жана  $\beta$ -липопротеиддердин санынын ( $0,887 \pm 0,06$  каршысы  $0,885 \pm 0,7$  контроль 2 боюнча) өзгөрүүлөрүнө алып келбейт. Гликозил-НММ-1 33; 16 мг/кг дозаларда жалпы липиддер менен  $\beta$ -липопротеиддер ( $3,4 \pm 0,28$ ;  $3,6 \pm 0,25$  г/л каршысы  $3,5 \pm 0,29$  г/л) жана ( $0,891 \pm 0,07$ ;  $0,880 \pm 0,05$  г/л каршысы  $0,885 \pm 0,7$  г/л контроль 2 боюнча) жогору болгон эмес. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада жалпы белоктун, липиддердин жана  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлдерин бир аз азайтат ( $P \leq 0,05$ ). Ал эми 2 жана 1 мг/кг дозаларда алардын деңгээлинин саны нормада болгон. Ошентип, Гликозил-НММ-1 изилденүүчү дозаларда 3 айдын ичинде жалпы белоктун, липиддердин жана  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлдеринин санын өзгөртпөйт. Циклофосфамид болсо, 3 мг/кг дозада алардын санын азайтат.

Гликозил-НММ-1 изилдөөчү дозаларда 3 айдын ичинде креатининдин ( $115,8 \pm 5,3$ ;  $119,4 \pm 6,4$ ;  $114,6 \pm 7,8$  каршысы  $120,7 \pm 6,2$ ), мочевианын ( $8,3 \pm 0,22$ ;  $7,6 \pm 0,41$ ;  $8,1 \pm 0,53$  каршысы  $7,5 \pm 0,33$ ), азоттун калдыгынын ( $20,6 \pm 3,5$ ;  $20,2 \pm 3,7$ ;  $20,1 \pm 2,7$  каршысы  $21 \pm 3,6$ ) жана кандагы холестериндин саны ( $6,6 \pm 0,18$ ;  $6,2 \pm 0,14$ ;  $6,1 \pm 0,24$  каршысы  $6,9 \pm 0,19$  контроль 2 боюнча) нормада болгон. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада холестериндин ( $13,9 \pm 0,41$  каршысы  $5,1 \pm 0,24$ ), креатининдин ( $128,5 \pm 7,5$  каршысы  $114,6 \pm 7,8$ ), мочевианын ( $15,5 \pm 0,30$  каршысы  $8,1 \pm 0,53$ ) жана азоттун калдыгынын ( $28,6 \pm 2,6$  каршысы  $20,1 \pm 2,7$  контроль 2 боюнча  $P \leq 0,01$ ) санын жогорулатат ( $P \leq 0,05$ ). 2 в 1 мг/кг дозаларда холестериндин ( $8,3 \pm 0,22$ ;  $6,9 \pm 0,18$  каршысы  $5,1 \pm 0,24$ ),

креатининдин ( $124,0 \pm 6,7$ ;  $120,7 \pm 6,9$  каршысы  $114,6 \pm 7,8$ ), мочевиананан ( $12,3 \pm 0,39$ ;  $10,1 \pm 0,09$  каршысы  $8,1 \pm 0,53$ ) жана азоттун калдыгынын санын ( $25,1 \pm 4,3$ ;  $19,4 \pm 2,6$  каршысы  $20,1 \pm 2,7$  контроль 2 боюнча) жогорулатпайт.

Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин сыналучу дозаларынын уйку бездин бөлүгүнө болгон таасири кандагы глюкозанын өзгөрүүсү боюнча Грайнер фирмасынын бөлүштүргүч анализатору аркылуу аныкталган. Глюкозуриянын жоктугу уйку безинин инсулярдуу аппаратына таасир этпегендигин көрсөттү. Алынган натыйжалардын негизинде гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид глюкозурия ( $4,8 \pm 0,21$ ;  $4,7 \pm 0,19$ ;  $5,0 \pm 0,22$ ) жана ( $6,0 \pm 0,20$ ;  $4,9 \pm 0,17$ ;  $5,0 \pm 0,23$  каршысы  $4,5 \pm 0,16$  контроль 2 боюнча) жана диабетогендик натыйжаны жаратышпайт. Ошентип, гликозил-НММ-1 жана салыштыруучу препарат кандагы глюкозанын деңгээлин жогорулатпайт жана диабетогендик натыйжага ээ эмес экендиги аныкталган.

Гликозил-НММ-1дын жана салыштыруучу препараттын жаныбарлардын боорундагы спецификалык эмес оксидазанын активдүүлүгүнө тийгизген таасири гексеналды колдонгондон кийинки уктоонун узактыгы боюнча белгиленген (Plea et al., 1958). Жаныбарлардын салмагы аныкталган жана гексенал 90 мг/кг дозада хлорид натрийдин (0,9 %) эритмесинде колдонулган. Гликозил-НММ-1ди 65; 33; 16 мг/кг дозаларда колдонгондо спецификалык эмес оксидазасынын активдүүлүгү уктоонун узактыгы боюнча аныкталган. Биздин изилдөөлөрдүн натыйжалары көрсөткөндөй, мындан алынган маалыматтар баштапкы маанилерге караштуу өзгөргөн эмес ( $0,22 \pm 0,01$ ;  $0,20 \pm 0,03$ ;  $0,21 \pm 0,12$ ;  $0,18 \pm 0,41$ ;  $0,15 \pm 0,31$ ;  $0,14 \pm 0,12$  каршысы  $0,24 \pm 0,02$ ;  $0,12 \pm 0,08$  контроль 2 боюнча). 33 мг/кг дозада уктоо узактыгы нормада болгон. 16 мг/кг дозада жаныбарлардын уктоо узактыгы мурдагыдай калган. Циклофосфамид 3; 2; 1 мг/кг дозаларда кандагы альдолазаны, пероксидазаны төмөндөтөт, аспаратаминотрансфераза (АСТ) көтөрүлөт ( $1,9 \pm 0,07$  каршысы  $0,12 \pm 0,08$  контроль 2 боюнча  $P \leq 0,05$ ). 2; 1 мг/кг дозаларда АСТнын активдүүлүгү ( $0,90 \pm 0,06$ ;  $0,80 \pm 0,027$  каршысы  $0,24 \pm 0,02$  контроль 2 боюнча) өзгөрбөйт. Ал эми аланинаминотрансферазанын (АЛТ) активдүүлүгү ( $1,05 \pm 0,17$ ;  $0,90 \pm 0,06$ ;  $0,80 \pm 0,027$  каршысы  $0,24 \pm 0,02$  контроль 2 боюнча) нормада болгон.

Тажрыйбанын жыйынтыгы көрсөткөндөй гликозил-НММ-1 сыналучу дозаларда уктоо узактыгы боюнча бааланган боордун спецификалык эмес оксидазасынын активдүүлүгүнө таасир этпейт. Циклофосфамидди 3 жана 2 мг/кг дозаларда киргизгенден кийин жаныбарлардын уктоо узактыгы азайган, ал эми 1 мг/кг дозада нормада болгон. 3 мг/кг дозада бир аз көбөйгөн. 2 мг/кг дозада уктоо узактыгы кыскараак болгон, ал эми 1 мг/кг дозада нормада болгон. 3 айдан кийин тажрыйбада 3 мг/кг дозада аз болуп калган, ал эми 2 жана 1 мг/кг дозаларда уктоо узактыгы көбөйгөн. Ошентип, гликозил-НММ-1 изилденүүчү дозаларда уктоо узактыгы боюнча боордун спецификалык эмес

оксидазасынын активдүүлүгүнө таасир этпейт. Циклофосфамид боордун функциясынын төмөндөшүнө алып келет.

Заара чыгаруучу системанын функционалдык абалынын чоңдугу диурезди жана анализди талдоо боюнча бааланган. Бөйрөктүн функционалдык активдүүлүгүн жана анализди талдоо боюнча баа берүү фенол-кызыл секрециясынын гликозил-НММ-1ди жана салыштыруучу препаратты киргизүү аркылуу тажрыйбага чейин, 1, 2 жана 3 айда башталып жүргүзүлгөн. Гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада киргизүү учурунда жаныбарлардын бөйрөгүнүн функциясы бир аз көбөйгөн ( $0,097 \pm 0,005$  жана  $0,100 \pm 0,006$  каршысы  $0,091 \pm 0,004$  жана  $0,095 \pm 0,010$ ) жана ал калыбына келген. Канттын заара менен чыгуусу табылган эмес. Гликозил-НММ-1ди 33; 16 мг/кг дозаларда колдонгондо 2-3-ай тажрыйбадан кийин жана 3 айдын аралыгында диурездин өсүшү жана өзгөрүлүшү ( $0,098 \pm 0,006$ ;  $0,095 \pm 0,005$ ;  $0,097 \pm 0,004$ ;  $0,091 \pm 0,002$  каршысы  $0,091 \pm 0,004$  жана  $0,095 \pm 0,010$  контроль 2-де) байкалган эмес. Циклофосфамидди 3 мг/кг дозада колдонгондо диурез төмөндөп, дизурия жана гематурия пайда болгон ( $P \leq 0,05$ ). Ошентип, гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада киргизгенде 3 айдын ичинде ал бөйрөктүн бөлүп чыгаруу функциясын өзгөртпөйт. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада бөйрөктүн функциясын жана суткалык диурезди төмөндөткөн, ал эми 2 мг/кг дозасы суткалык диурезди бир аз азайткан.

Гликозил-НММ-1 менен салыштыруучу дарынын нерв системасына тийгизген таасирин баалоо үчүн жаныбарлардын жүрүм-турум рефлекстери «ачык тилке» ыкмасы менен, булчундарынын кубаттуулугу, «капталга жатуу», «арткы буттарын тартуу» рефлекстери жана кыймылынын координациясын «айлануучу оролгон зым» ыкмасы менен текшерилген. Тажрыйбалар чычкандарга жүргүзүлгөн, жаныбарлар дарыларды колдонгонго чейин жана алынган жыйынтыктар кийинки 1, 2 жана 3 айда кайталанган текшерүүнүн тыянактары менен салыштырылган.

Жаныбарлардын нейродинамикалык активдүүлүгү (жүрүм-турум реакциялары) «ачык тилке» ыкмасы менен текшерилген. Дарыларды киргизгенге чейин баштапкы маалыматтар «ачык тилкеде» текшерилген. 2 минуттун ичинде квадраттан квадратка жылуулардын, арткы буттарына туруп, вертикалдуу жылуунун, тешиктерди кароонун, жуунуунун жана вегетативдүү компоненттин саны катталган. Алынган маалыматтардын жыйынтыктары 3 айдын ичинде бир айда бир өткөрүлүүчү тестирлөөдө кайталанып алынган байкоодо, жүрүм-турум изилдөөлөрү менен салыштырылган. Гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада киргизүүдө горизонталдуу жылуу, изилдөө реакциялары статистикалык ишенимдүү өзгөрүүлөрдүн денгээлинде болгон эмес. Жуунуунун саны статистикалык бир аз көбөйгөн ( $0,6 \pm 0,38$ ;  $6,8 \pm 0,52$ ;  $7,0 \pm 0,44$  каршысы  $0,1 \pm 0,61$ ;  $1,9 \pm 0,57$ ;  $3,4 \pm 0,62$ ). Мында вегетативдүү компонент бир аз төмөндөгөн ( $1,1 \pm 0,21$ ;  $1,0 \pm 0,27$ ; 0 каршысы  $6,6 \pm 0,25$ ;  $4,9 \pm 0,33$ ; 0) ( $P$

$\leq 0,05$ ). 3 айдын ичинде жаныбарлардын горизонталдуу жылуусу, "ачык тилкедеги" жүрүм-турум реакцияларынын деңгээли баштапкы маалыматтарга салыштырмалуу төмөндөгөн. Бирок, мыйзам ченемдүүлүктө аныкталган өзгөрүүлөр чычкандардын жүрүм-турумунда 2 айдан кийинки тажрыйбада билгиленген эмес. 3 айдан кийин тажрыйбада горизонталдык жылуунун, тешиктерди кароонун саны белгилүү статистикалык азаюуга алып келген, демек жаныбарлардын жүрүм-турумундагы жалпы кыймылдын, изилдөөнүн активдүүлүгүнүн деңгээлинин ( $11,4 \pm 2,18$ ;  $1,6 \pm 0,71$ ;  $1,6 \pm 0,84$  каршысы  $15,7 \pm 5,29$ ;  $5,6 \pm 0,98$ ;  $4,3 \pm 0,70$ ) бир аз төмөндөшүн көрсөткөн. Вертикалдуу жылуунун, дефекациянын статистикалык саны бир аз азайган. Грумингдин эпизоддорунун саны айырмаланган эмес. Гликозил-НММ-1ди 33; 16 мг/кг дозаларда жаныбарлардын жүрүм-турумунун көрсөткүчтөрүнүн деңгээли ишенимдүү өзгөрүүлөргө дуушар болгон эмес. 3 айдан ичинде гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада чычкандарга тестирилөөнүн натыйжалары, эки айдын аягындагы маалыматтарга окшош болгон.

Циклофосфамидди 2 мг/кг дозада алган жаныбарларды "ачык тилке" де тестирилөө мезгилинде байкоо жүргүзүүдө, бардык деңгээлде изилденген көрсөткүчтөр кайталанып алынган маалыматтарга салыштырмалуу азайган ( $P \leq 0,05$ ). 1 мг/кг дозада горизонталдуу жүрүү жана изилдөө реакциялардын деңгээлинин төмөндөшү байкалган. Жуунуунун саны статистика боюнча бир аз көбөйгөн, вегетативдүү компонент бир нече төмөндөгөн, "ачык тилке" де чычкандардын жүрүм-турумунун бардык катталуучу көрсөткүчтөрү кыскарган ( $P \leq 0,05$ ). 40 мг/кг дозада горизонталдуу жылуу жана жаныбарлардын жүрүм-турум реакцияларынын деңгээлин изилдөөдө, баштапкы маалыматтарга салыштырмалуу эки айдын ичинде байкоо жүргүзүү мезгилинде аз болуп калган ( $P \leq 0,05$ ). Ошентип, гликозил-НММ-1 менен циклофосфамид текшерилүүчү дозаларда "ачык тилке" ыкмасы боюнча жаныбарлардын жүрүм-турум реакциялары бузулбайт.

Гликозил-НММ-1дин жана салыштыруучу препараттын аракеттеринин үч айдын ичинде байкоо рефлексстерине болгон таасирин "торчого чыгуу" тести аркылуу чычкандарга текшерилген. Тажрыйбада 60°ка тартылган зым торчо боюнча 5 мүнөттүн ичинде үстүңкү караңгылаткан камералардын бөлүгүнө көтөрүлүшкөн жаныбарлардын саны катталган, Гликозил-НММ-1 40 мг/кг дозада бир айдан кийин ( $13,4 \pm 0,6$ ;  $13,3 \pm 0,4$ ;  $12,3 \pm 0,8$ ;  $10 \pm 0,7$  жана  $8 \pm 0,9$  каршысы  $14,6 \pm 0,6$ ;  $13,2 \pm 0,3$ ;  $12 \pm 0,9$ ;  $9,8 \pm 0,6$ ;  $13,1 \pm 0,6$ ) ( $P \leq 0,05$ ), көтөрүлүшкөн жаныбарлардын санына салыштырмалуу азыраак болгон. Гликозил-НММ-1 20; 10 мг/кг дозаларда киргизилгенден кийин зым торчо боюнча көтөрүлүшкөн жаныбарлардын саны мурдагыдай калган, азайган эмес. Өткөрүлгөн тажрыйбалардын натыйжалары көрсөткөндөй гликозил-НММ-1ди 40 мг/кг дозада киргизгенде 5 мүнөттүн ичинде зым торчо боюнча

көтөрүлүшкөн жаныбарлардын саны кемиген жок. Ал эми циклофосфамиддин 2; 1 жана 0,5 мг/кг дозаларында 5 мүнөттө зым торчо боюнча көтөрүлүшкөн жаныбарлардын «байкоо» рефлексин контролго салыштырмалуу азайган эмес. "Капталга жатуу" рефлексин жоготуунун натыйжасынын критерийи жаныбарларды эки мүнөт аркасына жаткыруу болгон. Жаныбарлар 2 мүнөт "капталга жатуу" рефлексин сактап калган. Ошентип, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамидди киргизүүдө бардык жаныбарлар эки мүнөт "капталга жатууну" сактап калгандыгы аныкталган. Гликозил-НММ-1ди жана циклофосфамидди жаныбарлардын арткы буттарын "тартуу" рефлексине болгон таасирин булчундарды бошотуу аракеттерин табуу максатында жүргүзүлгөн. Жаныбарлардын арткы буттарын "тартуу" реакциясынын бузулуусун, алардын алдыңкы буттарын горизонталдуу зымга жайгаштыруусу эсептелген. Тажрыйбанын жыйынтыгында, жаныбарлардын алдыңкы буттарын горизонталдуу зымга жайгаштырууда алардын арткы буттарын "тартуу" реакциясы бузулган эмес. Ошентип, жаныбарлардын нейродинамикалык активдүүлүгүн изилдөөдө, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид жүрүм-турум, «байкоо» реакциясын жана булчундарды бошотуу аракеттерин төмөндөтпөйт. Гликозил-НММ-1 менен циклофосфамиддин текшерилүүчү дозаларда 3 айдын ичинде жаныбарлардын кыймылынын координациясына тийгизген таасирин «айлануучу стержень» тести акылуу бааланган. Тажрыйбадагы чычкандар ылдамдыгы минутуна 5 айланууга барабар болгон диаметри 2 см горизонталдуу оролгон зымга жайгаштырылган. Бардык жаныбарлар 2 минут аралыгында тең салмактуулугун сактап калышкан. Демек, гликозил-НММ-1 менен циклофосфамид опыттагы топтордун кыймылынын координациясын бузбайт. Изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид текшерилүүчү дозаларында жаныбарлардын нейродинамикалык активдүүлүгүн, жүрүм-турум реакцияларын, «байкоо» рефлексин төмөндөтпөйт; булчуңду бошотуусун жана кыймылдын координациясын бузбайт.

Ошентип, өнөкөт тажрыйбанын шарттарында гликозил-НММ-1 жаныбарлардын салмагын азайтпайт, ректалдык температураны көтөрбөйт, жүрөк-кан тамыр жана дем алуу органдарынын функцияларына терс таасирин тийгизбейт, бир аз лейкопения тенденциясына алып келет, сөөк-мээнин клеткалык элементтерине таасир этпейт, жалпы белоктун санын төмөндөтпөйт, кандын сывороткасындагы липиддердин,  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлин көтөрбөйт, боордун интоксикацияга каршы функциясына терс таасирин тийгизбейт, бөйрөктүн бөлүп чыгаруу функциясын өзгөртпөйт, борбордук нерв системасынын функциясын төмөндөтпөйт, кыймылдын координациясын бузбайт, арткы буттарын «тартуу», «капталга жатуу» рефлексин сактайт, булчуңду бошотууга алып келбейт жана «байкоо» рефлексин төмөндөтпөйт. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада өтө басымдуу лейкопенияга, лимфоциттердин



абсолюттук санынын жана мазмунунун төмөндөшүнө, жаныбарлардын салмагынын азайышына алып келет, пирогендик касиети жок, жүрөк, кан тамыр, дем алуу органдарынын функцияларына терс таасирин тийгизбейт, кандын сывороткасындагы белокту, липиддердин,  $\beta$ -липопротеиддердин деңгээлин төмөндөтөт, бөйрөктүн функциясын, суткалык диурезди бузат, нерв системасынын функциясын төмөндөтөт. 3, 2 мг/кг дозаларда тромбоцитопенияны пайда кылат, кызыл кан денечелеринин көрсөткүчтөрүн жогорулатат, миелопоэзди басаңдатуу тенденциясына, лимфоциттерди, мегакариоциттердин жана сөөк-мээнин клеткаларын, лейкоэритробласттык катышты, белокту төмөндөтөт, липиддердин жана  $\beta$ -липопротеиддерди көтөрөт, диабетогендик таасирге ээ эмес, нерв системасынын функциясын, нейродинамикалык активдүүлүгүн төмөндөтөт.

Морфологиялык изилдөөнүн өнөкөт эксперимент шарттары көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада жаныбарлардын айрым ички органдарында: ашказанда, жоон, ичке ичегиде, бөйрөктө адаптивдүү мүнөздөгү бир аз өзгөрүүлөрдү пайда кылат (5-сүрөт).



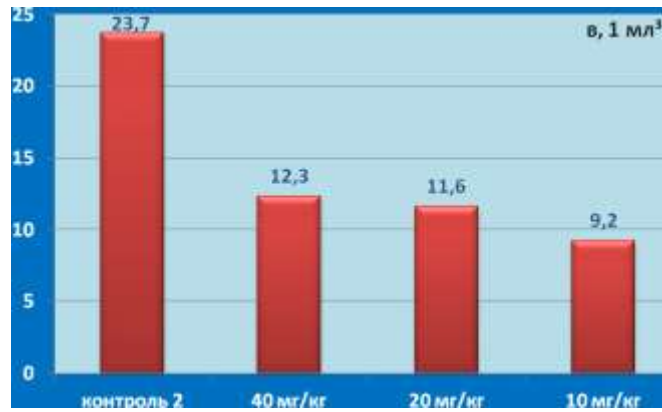
5-сүрөт. Ичке ичеги. Гликозил-НММ-1. 65 мг/кг. Үстүнкү эпителийдin түктөрү кыскарган, некрозго дуушар болгон, контурларынын сүрөтү даана эмес. Энтероциттер дистрофиялык өзгөрүүлөр менен туюнтулган. Стромада лимфоиддук-клеткалык инфильтрация жогору. x200.

Белгиленгендей, боордун, бөйрөк үстүндөгү бездин, көк боордун, тимустун жана лимфалык түйүндөрдүн салыштырмалуу салмагынын бир аз көбөйүү тенденциясы, кумулятивдүү натыйжасы жана мутагендик активдүүлүгү гликозил-НММ-1дин терс таасири жок экендигин айгинелейт. Бул органдардын салыштырма салмагынын динамикасы көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1дин 65 мг/кг дозасында боордун ( $2880 \pm 23,20$  каршысы  $3471 \pm 63,0$ ); бөйрөк безинин ( $9,61 \pm 0,63$  каршысы  $6,80 \pm 0,68$ ); көк боордун ( $330 \pm 26,0$  каршысы  $332 \pm 24,01$ ); тимустун ( $25,5 \pm 0,21$  каршысы  $26,6 \pm 5,77$ ) жана лимфа түйүндөрдүн ( $4,29 \pm 0,19$  каршысы  $3,79 \pm 0,11$ ) контролдо ( $P \leq 0,5$ ) салмагынын бир аз көбөйүшү табылган. Демек, гликозил-НММ-1дин терс таасири, кумулятивдиги,

мутагендик активдүүлүгү жок экендигин айгинелейт. Гликозил-НММ-1 65 мг/кг дозада сөөк-мээде миелоиддук жетиле элек клеткалардын саны бир аз көбөйгөн, эритропоздин элементтеринин саны азайган жана гемопоэздин убактылуу басылышы байкалган ( $P \leq 0,5$ ). Миелограмма толугу менен биринчи айдын аягында нормага келген.

Ошентип, үч айдын ичинде гликозил-НММ-1ди 65 мг/кг дозада морфологиялык өнөкөт терс таасирин изилдөөнүн жыйынтыгында ашказандын түзүмүнө, ичке жана жоон ичегиге, бөйрөккө болгон аракетин, бир айлык мөөнөттөгү адаптивдүү мүнөзгө ээ экендигин айгинелейт. Бөйрөктүн түзүмдүк өзгөрүүлөрү эки айлык байкоодо аныкталган. Гликозил-НММ-1 33 мг/кг дозада эритроиддук өсүү клеткаларын бир аз азайтат, акырында миелограмма толугу менен калыбына келет. Көпчүлүк органдардын микроструктурасында өзгөрүүлөрдүн жоктугу аныкталган, демек гликозил-НММ-1дин терс таасири жок, кумулятивдик натыйжасы жана жыныстык клеткаларга мутагендик таасири жок экендигин айгинелейт. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада бөйрөктө артериолалардын көбүшүнө алып келет, каналдардын эпителийинин дегенерациясына; калкан безинин бириктирүүчү ткандарынын клеткалык элементтеринин топтолуусун токтотот, перитонеалдык макрофагдардын активдүүлүгүн жана санын азайтат; боордун деструктивдүү жана дистрофиялык өзгөрүүсүндө сероздук сезгенүүнүн, микронекроз очокторунун пайда болушун көрсөтөт; карынга, ичегиге бир аз таасир этет; гемопоэзди (5 күн) убактылуу басаңдатат, андан кийин регенерациялоо башталат, миелограмма эки жумадан кийин нормага келет; 2 жана 1 мг/кг дозаларда миелопоэзди басаңдатуу тенденциясына алып келет; сөөк-мээде лимфоциттердин, мегакариоциттердин жана лейко-эритробласттык катыштын мазмунун, борбордук нерв системасынын функциясын, клеткалардын некрозун, майлуу дистрофияны, боордун, көк боордун бир аз дегенеративдүү-дистрофиялык кайтарылуучу өзгөрүүлөрүн төмөндөтөт; лимфоиддук органдарда лимфоиддик элементтерди азайтат; атрофиялык өзгөрүүлөр, ашказанда, ичегиде сезгенүү инфильтрациясы; бөйрөктүн артериолаларынын көбүшү жана каналдардын эпителийинин дегенерациясы белгиленет.

**V бапта "Гликозил-НММ-1дин шишикке каршы өзгөчө активдүүлүгүн Эрлихтин асцит шишиги (кош варианты) бар жаныбарларга изилдөөдө"** гликозил-НММ-1 жана циклофосфамиддин активдүүлүгүн ооруларды дарылоо үчүн шишикке каршы дарыларды тандоодогу скринингти иликтөөнүн натыйжалары берилген. Эрлихтин асцит шишигинин асцит вариантын изилдөөнүн натыйжалары көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1 40 мг/кг дозада шишиги бар жаныбарлардын денесинин салмагын нормага чейин төмөндөтөт, толугу менен шишиктердин көлөмүн азайтат, шишикке каршы таасири 93 % ке чейин көбөйөт, кандагы лейкоциттердин санын олуттуу түрдө нормага чейин азайтат (6-сүрөт).



6-сүрөт. Эрлихтин шишигинин асцит вариантында жана циклофосфамидди колдонуудагы чычкандардын канынын көрсөткүчтөрү ( $P \leq 0,05$ ).

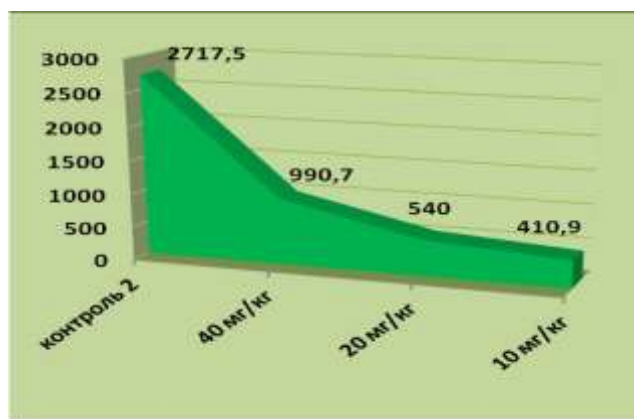
Циклофосфамид изилденүүчү дозаларда шишиги бар жаныбарлардын салмагын 2 эсеге азайтат; лейкопозди, лимфоциттердин салыштырмалуу жана абсолюттук санын басаңдатат, лейкопенияга алып келет, кандагы лейкоциттердин саны контролдогу шишиги бар жаныбарларга салыштырганда жарымына чейин төмөндөйт; шишиктердин өсүшүнүн токтолуусу 47 % ти түзөт. Көчүрүлгөн Эрлихтин асцит шишиги циклофосфамидди көп сезбейт. Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин шишикке каршы аракеттери баштапкы скрининг боюнча дарыларды тандоонун критерийине туура келет.

Асцит шишигин цитологиялык изилдөөдө ар кандай өзүнчө жайгашкан клеткалар кездешкен. Контролдук препараттарда апоптоздун белгилери цитоплазманын «протуберанцтары» белгиленген. Шишиктердин клеткалары абдан боёлгон жана лизистин клеткаларынын-«көлөкөсүн» пайда кылышат. Гликозил-НММ-1дин 40; 20 жана 10 мг/кг дозасында шишиктердин клеткалары азайган. Лизис убагындагы апоптозду пайда кылуучу мезотелиалдык «көлөкө»-клеткалар табылган. Эрлих шишигинин асцит вариантында, патоморфологиялык изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, шишиктүү жаныбарлардын органдарынын түзүмүндө шишиктин бузулушу: клеткалардын полиморфизми, көп ядролуу клеткалардын жана некроздун орундары көрүнөт. Шишиктин клеткаларында дегенеративдүү-дистрофиялык, өлүмгө жана лизиске алып келген өзгөрүүлөр байкалат. Шишиктин клеткаларынын ордунда некроздун айланасында бириктирүүчү эт өскөн. Кан тамырлар кеңейген, тешиктеринин өткөрүмдүүлүгү жогорулаган.

Цитологиялык анализ көрсөткөндөй, циклофосфамид 2 мг/кг дозада шишиктин клеткаларын азайткан. Апоптоздун башталышындай мезотелийдin клеткалары табылган. Шишиктин клеткалары лизис убагында «көлөкө»-клеткаларды пайда кылышкан. 1, 0,5 мг/кг дозада шишиктин клеткалары азайган. Мезотелийдin клеткалары болгон. Биздин тажрыйбанын натыйжасы башка авторлордун циклофосфамиддин таасири жөнүндөгү маалыматтарын тактады, ал максималдуу көтөрүмдүү дозасында органдардын түзүмүн,

ашказандын, ичегилердин атрофиясына, былжырлуу кабыкчанын дегенеративдүү-дистрофиялык өзгөрүүлөрүнө, сезгенүү инфильтрациясына, кан тамырдардын кеңейишине, боордун сероздук сезгенишине жана микронекроздун очокторун пайда кылат; бөйрөккө терс таасирин тийгизген; артериолалардын капталдары көөп, каналдардын эпителийи дегенерацияланган, эндокриндик системанын өзгөрүүлөрүнө алып келген; калкан сымал бездин функциясы төмөндөгөн; сөңгөктүк гемопоэтикалык клеткаларда гемопоэздин очоктору байкалган; бириктирүүчү жумшак эттин клеткалык элементтеринин топтолуусу токтолуп, перитонеальных макрофагдардын саны жана активдүүлүгү азайган.

Гликозил-НММ-1дин шишикке каршы өзгөчө активдүүлүгү Эрлихтин шишигинин теринин астындагы вариантында жаныбарлардын салмагын нормага чейин төмөндөткөн; шишиктердин салмагы 7-, 14- жана 21-күндөрдө толугу менен кичирейген; өсүшүнүн токтолушу 97 %, орточо жашоо узактыгы 81 %ке барабар, жашоо узактыгынын узундугу 175 күн; кандагы лейкоциттердин саны нормага чейин азайды (7-сүрөт).



7-сүрөт. Гликозил-НММ-1дин тажрыйбанын 21-күнүндө теринин алдындагы Эрлихтин шишигинин салмагына тийгизген таасири ( $P \leq 0,05$ ).

Демек, гликозил-НММ-1дин активдүүлүгү шишикке каршы дарыларды тандоодогу баштапкы скринингдин критерийлерине төп келет. Циклофосфамиддин таасири астында шишиктин салмагы 2 эсе азайган, өсүшүнүн токтолуусу 47 % ти түздү, кандын лимфоиддик элементтеринин салыштырмалуу жана абсолюттуу санынын эсебинен лейкопоэз басаңдады, контролго салыштырганда лейкоциттердин саны бир аз азайды. Патоморфологиялык изилдөөсүнүн жыйынтыгында органдарынын түзүмүндө өзгөрүүлөр болгон. Ошентип, Эрлих асцит шишигинде гликозил-НММ-1 активдүүлүктү көрсөткөн, жаныбарлардын салмагы, шишиктин көлөмү азайган, лейкоциттердин саны нормага чейин төмөндөгөн, шишикке активдүүлүк 93%ти түзгөн. Теринин астындагы вариантында, динамикада, 7-, 14- жана 21-күндөрүндө гликозил-НММ-1дин дээрлик толугу менен шишиктердин

салмагын, кандагы лейкоциттердин санын нормага чейин азайткан, орточо жашоонун узактыгы 81 % ти, жашоонун узактыгынын узаруусу 175 күндү, шишиктин өсүшүнүн токтошу 97 % ти түзгөн. Циклофосфамид салмакты 2 эсе, асцит шишигинин көлөмүн жана лейкоциттердин санын азайткан, лейкопоздин эсебинен салыштырмалуу жана абсолюттуу лимфоциттердин санын басаңдаткан; шишиктин өсүшүнүн токтолуусу 47 % ти түзгөн.

Асцит шишигин цитологиялык изилдөөдө ар кандай өзүнчө жайгашкан клеткалар кездешкен. Контролдук топтордун препараттарында апоптоздун белгилери цитоплазманын «протуберанцтери» сыяктуу белгиленген. Шишиктердин клеткалары абдан боёлгон жана лизистин «көлөкө»-клеткаларын пайда кылышат. Гликозил-НММ-1дин 40; 20 жана 10 мг/кг дозаларында шишиктердин клеткалары азайган. Лизис убагындагы апоптозду пайда кылуучу мезотелиалдык «көлөкө»-клеткалары табылган. Эрлик шишигинин асцит вариантында гликозил-НММ-1дин атайын шишикке каршы патоморфологиялык изилдөөсүнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, шишиктүү жаныбарлардын ички органдардын түзүмүндө шишиктин бузулушу: клеткалардын полиморфизми, көп ядролуу клеткалардын жана некроздун орундары көрүнөт. Шишиктердин клеткаларында дегенеративдүү-дистрофиялык, өлүмгө жана лизиске алып келген басымдуу өзгөрүүлөр байкалат. Шишиктердин клеткаларынын ордунда, некроздун айланасында бириктирүүчү эт өскөн. Кан тамырлар кеңейип, тешиктеринин өткөрүмдүүлүгү жогорулаган.

Цитологиялык анализ көрсөткөндөй, циклофосфамидди 2 мг/кг дозада киргизгенде шишиктин клеткалары азайган. Апоптоздун башталышы сыяктуу мезотелийдin клеткалары табылган. Шишиктин клеткалары лизис убагында - «көлөкө»-клеткаларды пайда кылышкан. 1 жана 0,5 мг/кг дозаларда шишиктин клеткалары азайган. Мезотелийдin клеткалары бар болгон. Патоморфологиялык изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, циклофосфамид боордун кан тамырларын кеңейткен: перитонеалдык макрофагдар бириктирүүчү ткандарда сөңгөктүк гемопозтикалык клеткалардын гемопоззинин очокторун пайда кылган. Бөйрөктүн артериолаларынын капталдары көпкөн, каналдардын эпителийинин дегенерациясы, ашказандын, ичегинин былжырлуу кабыкчасынын атрофиялык, дистрофиялык өзгөрүүлөр, строманын, былжырлуу кабыктын алдыңкы катмары сезгенген; максималдуу көтөрүмдүү дозада шишиктеги митоздук активдүүлүктү басаңдаткан; дисконкомплексация, полиморфизм ылдамдаган; көп ядролуу гигант клеткалар көбөйгөн, патологиялык митоздор, некроздун очоктору; шишиктердин клеткаларында басымдуу дегенеративдүү-дистрофиялык өзгөрүүлөр клеткалардын өлүмүнө, лизиске алып келген; өлгөн клеткалардын ордуна, некроздун айланасында бириктирүүчү катмар өскөн, кан тамырлар кеңейген, капиллярдык нуктун тыгыздыгы жана дренаждык касиеттери жогорулаган.

Гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид шишикке каршы активдүү дарыларды тандоо боюнча скринингдин критерийлерине шайкеш келишкен.

**VI бапта «Гликозил-НММ-1дин фармакологиялык, токсикологиялык касиеттерин циклофосфамид менен салыштырып изилдөө»** гликозил-НММ-1дин фармакологиялык касиеттерин иликтөө боюнча изилдөөлөрдүн жыйынтыктары келтирилген. Гликозил-НММ-1дин терини дүүлүктүрүүчү таасири изилденген. Тажрыйбанын I сериясында гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид киргизилгенден кийин бир жуманын ичинде жаныбарлардын терисине киргизген жерде жана булчуң эттин үстүндө терини дүүлүктүрүүсү байкалган эмес. Тажрыйбасын II сериясында гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин териге жана көздүн төмөнкү былжырлуу чел кабыгына жергиликтүү дүүлүктүрүүчү жана териге-резорбтивдүү аракеттери болгон эмес. III-V тажрыйбадагы гликозил-НММ-1дин изилденүүчү дозада алган топтордун перифериялык канынын көрсөткүчтөрү норманын чегинде болгон. Теринин жана булчуң эттин морфологиясын изилдөөдө гликозил-НММ-1дин жана салыштыруучу препараттын көздүн төмөнкү былжырлуу кабыкчасына болгон таасирин бир жуманын ичинде жергиликтүү дүүлүктүрүүчү жана териге-резорбтивдүү иш-аракеттердин жок экендиги аныкталган. Ошентип, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамидди изилденүүчү дозаларда бир жуманын ичинде жаныбарлардын терисине жана ичтин облусунун үстүнкү капталындагы булчуң эттин жана көздүн төмөнкү былжырлуу кабыкчасына киргизүүдө жергиликтүү дүүлүктүрүүчү жана териге резорбтивдүү аракеттери болгон эмес. Циклофосфамид лейкоциттерге карата бир аз терс таасирге ээ, басымдуу лейкопениянын, тромбоцитопениянын көрүнүп тургандыгы белгиленет, максималдуу көтөрүмдүү дозада гемопоздди убактысынча басаңдатат. Теринин, булчуң эттин, көздүн былжырлуу кабыкчасынын морфологиялык изилдөөсү терини дүүлүктүрүүчү жана резорбтивдүү аракеттердин жоктугун көрсөттү.

Гликозил-НММ-1ди жана циклофосфамидди 28 күн киргизүүдө мүмкүн болгон аллергогендик аракеттери эки сериялуу тажрыйбада белгилүү ыкма боюнча жүргүзүлүп, анын териге резорбтивдүү, аллергиялык реакциясынын жана лейкоциттердин санынын төмөндөшү жана ички органдарды изилдөөдө аллергогендик аракеттеринин жоктугун көрсөттү. Ошентип, гликозил-НММ-1 жана циклофосфамид 28 күн киргизүүдө териге резорбтивдүү жана аллергогендик аракеттери болгон эмес.

Субстанциянын мүмкүн болгон кумулятивдик касиеттери «субхроникалык терс таасир тести» боюнча изилденген, ал организмде субстанциянын ыңгайлашуу мүмкүнчүлүгүн баалоого негизделген. Изилдөө көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1ди көп жолу колдонууда кумулятивдүү жөндөмдүүлүккө ээ эмес. НАМдын туундуларына кандын циркуляциясынан тез жок болуп кетүү мүнөздүү, демек, гликозил-НММ-1 НАМдын башка туундуларына (НММ, араноза ж.б.) кандагы узактыгы боюнча жакын болуп эсептелген.

Циклофосфамид жогорку кумулятивдүү жөндөмдүүлүккө жана кайтарымдуулугу төмөн токсикалык аракеттерге ээ. Препараттын максималдуу көтөрүмдүү дозасы 24 сааттан кийин киргизилгенден кийин нөлгө барабар болгон, ал эми терс таасиринин толук жок болушу 26 күндөн кийин байкалган. Ошентип, гликозил-НММ-1ди көп жолу киргизүүдө кумулятивдик касиеттерге ээ эмес. Циклофосфамид жогорку кумулятивдүү жөндөмдүүлүккө ээ жана терс таасирдүү аракеттеринин кайтарымдуулугу төмөн болгон.

Гликозил-НММ-1дин жаныбарлардын иммундук системасына болгон таасирин изилдөөдө I-II деңгээлдеги микроварианттын ыкмалары колдонулган (3-таблица).

3 таблица – Гликозил-НММ-1 субстанциясынын чычкандардын фагоцитозунун көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири

| №<br>№ | Көрсөткүчтөр | Статисти-<br>калык көр-<br>сөткүчтөр | Контроль<br>II группа | Дозалар, гликозил-НММ-1 |                       |                      |
|--------|--------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
|        |              |                                      |                       | III группа<br>65 мг/кг  | IV группа<br>33 мг/кг | V группа<br>16 мг/кг |
| 1      | Фагоцитардык | n                                    | 10                    | 10                      | 10                    | 10                   |
| 2      | активдүүлүк, | M±m                                  | 58,5±5,83             | 38,3±1,42               | 47,2±2,86             | 57,9±2,96            |
| 3      | %            | P                                    |                       | ≤0,02                   | ≤0,05                 | ≤0,001               |
| 4      | Фагоцитардык | n                                    | 10                    | 10                      | 10                    | 10                   |
| 5      | сан          | M±m                                  | 4,07±0,15             | 2,74±0,12               | 2,60±0,14             | 3,15±0,06            |
| 6      |              | P                                    |                       | ≤0,001                  | ≤0,001                | ≤0,001               |
| 7      | Нейтрофилдер | n                                    | 10                    | 10                      | 10                    | 10                   |
| 8      | (%)          | M±m                                  | 24,3±1,86             | 35,8±0,86               | 36,4±1,36             | 35,2±1,39            |
| 9      |              | P                                    |                       | ≤0,01                   | ≤0,01                 | ≤0,001               |

Эскертүү: P – тажрыйбалык жана контролдук топтордун аныктыгынын айырмачылыктары.

Гликозил-НММ-1 киргизилгенден кийин организмдин толук кандуу иммунитеттин түзүү фазасына же жогорку иммунологиялык жөндөмдүүлүккө ээ, нейтрофилдердин мазмунуна карата маанилүү T-, B-лимфоциттер, розетканы пайда кылуучу теофиллинрезистенттүү жана -ийкемдүү клеткалар менен туюнтулган. Чычкандардын канында 0,4 мг/кг дозада иммундук системанын негизги көрсөткүчтөрү өзгөрүүсүз калган. Циклофосфамид басымдуу иммунодепрессивдүү аракет көрсөткөн, лейкоциттердин фагоцитардуу активдүүлүгү азайган, кандын бактерицидүүлүгү, лимфоциттердин бласттрансформацияга карата жөндөмдүүлүгү төмөндөгөн, B-лимфоциттердин популяциялары ж.б. бузулган.

Гликозил-НММ-1 иммунотоксикалык аракеттери иммунокомпетенттүү органдардын лимфоиддук-клеткалык элементтеринин өсүшүнүн стимуляциясына алып келбейт. Тажрыйбанын I сериясында гликозил-НММ-1

дин дозаларынын фагоцитардык параметрлерин баалоодо нейтрофилдердин сиңирип алуу активдүүлүгү азайган, бирок бул көрсөткүчтөр нормада болгон. Нейтрофилдердин фагоцитардык активдүүлүгү кыйла аз болгон жаныбарлардын контролдук топторунун салыштырмалуу мааниси боюнча ( $P \leq 0,1$ ), гликозил-НММ-1ди 40 мг/кг дозада алгандарыныкы өзгөрүүсүз калган. гликозил-НММ-1 20 мг/кг дозада антителолорду пайда кылуучу клеткалар ( $1036 \pm 71,7$ ) (контролго карата - 95,1%) терс таасирин тийгизген эмес. Бул алгачкы иммунизациялоону салыштыруу үчүн мындай максималдуу натыйжа ( $1253,1 \pm 71,7$  жана  $1253,2 \pm 122,6$ ) 20; 10 мг/кг дозада байкалган. Жүргүзүлгөн сандык жана сапаттык өзгөрүүлөр гликозил-НММ-1дин бардык дозаларында бирдей болгон. Натыйжалардын ушундай дал келүүсүнө караганда, организмдин толук кандуу иммундук жөндөмдүүлүгү бузулган эмес экендигин айгинелейт. Тажрыйбанын II сериясында чычкандардын канындагы иммундук регулятордук индекс (ИРИ) гликозил-НММ-1дин 10 мг/кг дозасында толугу менен сакталган, ИРИ ти болтурбоочу гликозил-НММ-1дин сыналуучу дозаларында ал жогору болуп кала берген. Фагоцитозго катышкан нейтрофилдердин мазмунун статистикалык анык көбөйүшү байкалат, ал чычкандардын организмнин мыкты компенсатордук мүмкүнчүлүктөрүн ырастайт, ошондой эле гликозил-НММ-1ди 10 мг/кг дозада алган, көзөмөлгө салыштырганда ( $57,9 \pm 2,96$ , каршысы  $58,5 \pm 2,96$ ), бул процесс жаныбарлардын фагоцитардык активдүүлүгүн сактоо менен коштолот. Бул өзгөрүүлөрдү нейтрофилдердин компенсатордуу мүнөздөгү функционалдык мүмкүнчүлүктөрүн сактоо деп айтса болот. III сериядагы тажрыйбада гликозил-НММ-1 менен бирге койдун эритроциттерин киргизгенде антителолорду пайда кылуучу клеткалардын саны контролдук маанилерден айырмаланган эмес. Доза-эффекттин өз ара таасири гликозил-НММ-1 үчүн бирдей маанидеги иммунологиялык натыйжа берген. Максималдуу натыйжа гликозил-НММ-1 10 мг/кг дозадагы концентрациясында байкалды. 40; 20 мг/кг дозаларын салыштырганда реакциялардын айырмачылыктарынын статистикалык маанилери айырмаланган эмес. Ошентип, максималдуу иммунологиялык натыйжа контролдун пайызына карата 95,1-114,8 % ти түзгөн. Циклофосфамид иммунологиялык терс таасирге ээ болуу менен бирге клеткалык иммунитетке таасир эткен. Тимустун түзүмүнүн ченемдеринин четтөөсү функцияларынын иммунологиялык терс аракетин көрсөткөн. Калыбына келүүчү атрофиялык өзгөрүүлөр байкалган, алар органдын функционалдык чыңалуусу менен түзүмдүк элементтеринин жабыркоосун төмөндөткөн. Көк боордун, лимфалык түйүндөрдүн түзүмүнүн четтери өзгөрүлгөн, лимфоиддук фолликулдардын саны, өлчөмү азайган, ал эми бириктирүүчү ткандарда клеткалык элементтердин топтолушу токтолгон, перитонеалдык макрофагдардын өлчөмү жана активдүүлүгүнүн саны азайган. Гликозил-НММ-1дин иммунокомпетенттүү органдарга болгон иммунотоксикалык аракеттерин



морфологиялык изилдөөлөрдүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, лимфоиддук-клеткалык элементтердин стимуляциясынын өсүшүн жараткан эмес. Аныкталган өзгөрүүлөр органдардын функциялык чыңалуусун күбөлөндүргөн. Ошентип, Гликозил-НММ-1 иммундук системанын негизги звенолорунун бузбайт жана жаныбарлардын иммундук статусуна таасир этпейт.

Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин мүмкүн болуучу канцерогендик аракеттери 24 айдын ичинде изилденген, жаныбарлардын табигый өлүмүнө чейин байкоо жүргүзүлгөн. Текшерилүүчү дозалары 50 күндүн ичинде киргизилген. Тажрыйбанын I сериясында 2-4-жумада чычкандардын салмагы аныкталган. Кол менен кармоо ыкмасы менен мүмкүн болуучу шишиктердин түзүлүштөрү аныкталган. 24 ай байкоодо 6 чычканда ал шишиктер: I-контролдук топто - 2 чычканда жана гликозил-НММ-1ди алган IV топто; циклофосфамид киргизилген 4 чычканда; VI топтон 2 чычканда, VII-VIII топтордон - 2 чычканда табылган. Түзүлүштөрү бар жаныбарлардын ички органдары морфологиялык изилдөөлөргө алынган. Тажрыйбанын жүрүшүндө жаныбарлардын бир бөлүгү патанатомиялык талдоого алынган, ал эми алардын органдары, гистологиялык жол менен изилденген. Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин шишиктердин түзүлүштөрүн пайда кылуу жөндөмдүүлүгү, түзүлүштөрү бар жаныбарлардын санынын, алардын топтордогу жалпы санына карата болгон катышы эсептелген. Жаныбарлардын терисинин астындагы пайда болгон түзүлүштөрдүн пайызы ( $3,4 \pm 0,7$ ;  $3,5 \pm 0,6$ ;  $2,4 \pm 0,5$ ;  $2,3 \pm 0,4$ ;  $2,5 \pm 1,9$  жана  $4,3 \pm 3,1$  каршысы  $2,2 \pm 1,0$  жана  $2,0 \pm 0,8$  контроль боюнча). канцерогендик натыйжанын жоктугун көрсөткөн. Жаныбарлардын перифериялык канын динамикада, 2-4-жумада талдоо жүргүзүлгөн.

Тажрыйбанынын II сериясында ар бир айда келемиштердин салмагы аныкталган, ал нормада болгон, салмактын орточо маанисинин топтук айырмачылыгы болгон. 50 күндө баштапкы маанилерге салыштырмалуу контролдук жана опыттагы топтордогу келемиштердин салмагы норманын чегинде болгон. Циклофосфамидди 2 мг/кг дозада киргизүүдө 50 күндө жаныбарлардын салмагынын азаюу тенденциясы ( $173 \pm 4,91$  каршысы  $180 \pm 6,66$  контролдо) байкалган, ал эми 1 мг/кг дозада ( $175,5 \pm 3,7$  каршысы  $180 \pm 6,66$ ) жана 0,5 мг/кг дозада салмактары ( $177,3 \pm 9,38$  каршысы  $180 \pm 6,66$  контролдо) 2-контролго салыштырганда азайган эмес. Тажрыйбанын натыйжасында гликозил-НММ-1ди алган келемиштердин салмагы, циклофосфамидди алгандарга салыштырганда азайган эмес.

Изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1ди изилденүүчү дозаларда 24 айлык байкоодо, 2 келемиште – 2-контролдук топто 10 мг/кг дозада, циклофосфамидди киргизген 3 келемиште, бир-бирден, 3; 2; 1 мг/кг дозаларда теринин астында шишик сыяктуу нерселер пайда болгон. Шишиктердин пайызы канцерогендик аракеттин ( $2,7 \pm 0,2$ ;  $2,0 \pm 0,8$  жана  $2,3 \pm$

0,4;  $2,5 \pm 1,9$ ) жок экендигин тастыктады. Бардык жаныбарлардын ички органдары тажрыйбанын жүрүшүндө патоморфологиялык изилдөөгө алынган, алардын органдары – гистологиялык жол менен текшерилген.

Гликозил-НММ-1ди алган келемиштердин перифериялык каны 2-4-жумадан кийин жана динамикада изилденген, кандын көрсөткүчтөрү нормада болгон. Гликозил-НММ-1 24 мг/кг дозада 50 күн киргизилгенден кийин перифериялык канда лейкоциттердин жалпы санынын бир аз азаюу тенденциясы байкалган. Лимфоциттердин жана нейтрофилдердин абсолюттук санынын деңгээлдери өзгөрүлгөн эмес, башында алар нормада болгон. Гликозил-НММ-1ди 12 жана 6 мг/кг дозаларда киргизгенде көзөмөлгө салыштырганда лейкоциттердин саны ( $11,29 \pm 0,17$ ;  $11,05 \pm 1,58$ ;  $15,36 \pm 2,2$  каршысы  $16,25 \pm 3,2$  контроль 2 де) азайган эмес. Циклофосфамиддин 0,4 мг/кг дозада 50 күндө лейкопениянын тенденциясын ( $10,29 \pm 0,17$  каршысы  $16,25 \pm 3,2$  контроль 2 де) пайда кылган, 0,2; 0,1 дозада лейкопенияны пайда кылбайт жана лейкопозге таасир этпейт ( $10,05 \pm 1,58$ ;  $11,36 \pm 2,2$  каршысы  $16,25 \pm 3,2$  контроль 2 де). Кызыл кан денечелеринин көрсөткүчтөрү нормада болгон. Циклофосфамидди 50 күн киргизгенде жаныбарлардын организмне терс таасир тийгизген эмес.

Ошентип, гликозил-НММ-1ди 8 мг/кг дозада киргизгенде перифериялык канда лимфопоэз бузулган эмес, ал эми лейкоциттердин санынын азаюу тенденциясы байкалган. Циклофосфамид 0,4 мг/кг дозада басымдуу лейкопения менен бирге кандагы абсолюттук жана салыштырмалуу лейкоциттердин санын азайткан, ал эми 0,2; 0,1 мг/кг дозаларда басымдуу лейкопенияны, кандын лейкоцитардык формуласында палочкоядролук, сегментоядролук нейтрофилдеринин жана абсолюттук лимфоциттердин санын азайткан. Ачкан учурда өлүмгө дуушар болгон жаныбарлардын терисинин астында шишиктердин зыянсыз түзүлүштөрү табылган, демек бул шишиктин өсүшүнүн жоктугун, ал эми жаныбарларды өлүмү табигый процесс менен байланыштуу экендигин далилдеген. Обзордук микроскопияда ички органдардын түзүмүндө жаныбарлардын контролдук жана тажрыйбалык топторунун ортосундагы айырмачылыктардын негизинде, гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин канцерогендик терс таасирге ээ эмес экендиги аныкталган. Гликозил-НММ-1дин мутагендик аракетин келемиштин боорунун L5178Y клеткаларынын культурасында, микроядролук тесттин шарттарында, микросомалдык фракциянын цитохромдорун метаболикалык активдештирүүдө, ошондой эле метаболикалык эмес активдештирүүдө, гликозил-НММ-1 клеткалардын хромосомдук аппаратын бузуу жөндөмдүүлүгүнө ээ эмес экендиги белгиленди.

Гликозил-НММ-1 эмбриотоксикалык жана тератогендик касиеттерин изилдөө эки жыныстагы келемиштерге жүргүзүлдү, алардын ичинен

тажрыйбадагы жана ургаачы кош бойлуу контролдук топтор түзүлдү. Ургаачы келемиштердин кош бойлуу болуусу жыныстагы мазок боюнча, кошулгандан кийинки күнү аныкталды. Келемиштердин салмагынын өсүшү 1-, 7-, 14- жана 20- кош бойлуу күндөрү текшерилген (4-таблица). Гликозил-НММ-1ди 24 мг/кг дозада экинчи жумада киргизүүдө салмагынын өсүшү бир аз төмөндөгөн ( $28,9 \pm 0,07$  каршысы  $29,7 \pm 0,06$  контролдо), ал кийинчерээк жокко эсе болгон, жана кош бойлуулуктун акырында жалпы салмагынын өсүшү ( $81,7 \pm 0,06$  каршысы  $80,2 \pm 0,40$  контролдо) контролдук мааниге карата бир нече жогорулаган. 11 жана 6 мг/кг дозаларда экинчи жумада киргизүүдө салмагынын өсүшү ( $46,3 \pm 0,13$ ;  $47,5 \pm 0,30$  каршысы  $43,3 \pm 0,12$ ), азайган эмес, кош бойлуулуктун аягында жалпы салмагы өскөн ( $84,9 \pm 0,19$ ;  $85,1 \pm 0,40$  каршысы  $80,2 \pm 0,23$  контролдо).

4 таблица - Гликозил-НММ-1 субстанциясын жана циклофосфамиддин кош бойлуу келемиштердин салмагынын өсүшүнө тийгизген таасири

| Топтор   | Доза,<br>мг/кг | Кош бойлуу күндөрү |                   |                   |                   |                   |
|----------|----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|          |                | 1-7                | 8-14              | 15-20             | 1-14              | 1-20              |
|          |                | Массасы, г         |                   |                   |                   |                   |
| Контр. 1 |                | $13,7 \pm 0,09$    | $33,0 \pm 0,16$   | $32,3 \pm 0,04$   | $47,2 \pm 0,31$   | $80,1 \pm 0,10$   |
| Контр. 2 | Физ. р         | $13,8 \pm 0,08$    | $33,5 \pm 0,1$    | $32,7 \pm 0,01$   | $47,5 \pm 0,30$   | $80,2 \pm 0,19$   |
| III топ  | 24             | $19,4 \pm 0,19$    | $28,9 \pm 0,07$   | $34,7 \pm 0,07$   | $46,3 \pm 0,16$   | $81,7 \pm 0,40$   |
| IV гр.   | 12             | $20,3 \pm 0,09$    | $29,7 \pm 0,06$   | $34,9 \pm 0,15$   | $43,3 \pm 0,13$   | $84,9 \pm 0,06$   |
| V гр.    | 6              | $20,7 \pm 0,16$    | $31,3 \pm 0,11$   | $38,8 \pm 0,40$   | $45,0 \pm 0,08$   | $87,1 \pm 0,07$   |
| VI гр.   | 3              | $19,1 \pm 0,12$    | $26,6 \pm 0,07^*$ | $25,2 \pm 0,03^*$ | $40,8 \pm 0,19^*$ | $74,4 \pm 0,45^*$ |
| VII гр.  | 2              | $20,3 \pm 0,04$    | $27,8 \pm 0,09$   | $27,4 \pm 0,15$   | $41,0 \pm 0,11$   | $74,6 \pm 0,07$   |
| VIII гр. | 1              | $20,5 \pm 0,16$    | $28,0 \pm 0,11$   | $27,6 \pm 0,47$   | $43,2 \pm 0,03$   | $75,8 \pm 0,09$   |

Эскертүү: белги\* - көрсөткүчтүн 2-контролдон так айырмасы ( $P \leq 0,05$ ).

Циклофосфамид 3 мг/кг дозада 2-3-жумада ( $26,6 \pm 0,07$ ;  $25,2 \pm 0,03$  каршысы  $33,5 \pm 0,1$ ;  $32,7 \pm 0,01$  контролдо  $P \leq 0,05$ ), кош бойлуулуктун биринчи ( $40,8 \pm 0,19$  каршысы  $47,5 \pm 0,30$ ) жана экинчи жарымынын акырында ( $74,6 \pm 0,07$  каршысы  $80,2 \pm 0,19$  контролдо  $P \leq 0,05$ ), салмагынын өсүшүнө карата билинбеген жоготууга алып келген жана эмбриотоксикалык терс таасирге ээ.

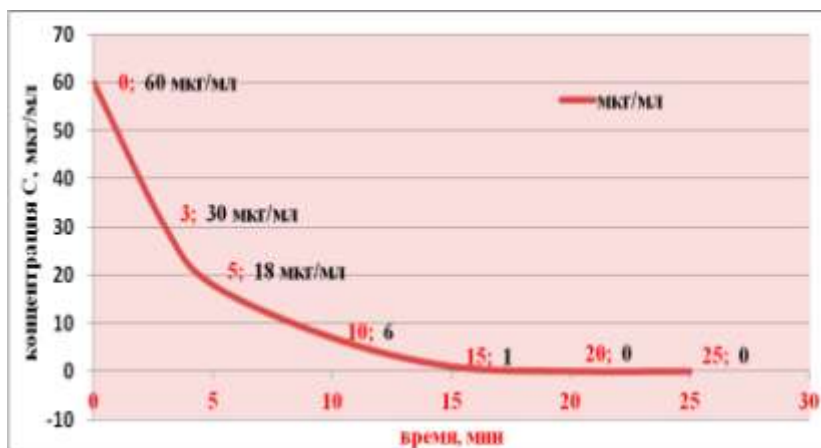
2; 1 мг/кг дозаларда кош бойлуулуктун биринчи ( $41,0 \pm 0,11$ ;  $43,3 \pm 0,13$  каршысы  $47,5 \pm 0,30$ ) жана 2-жарымынын аягында ( $74,6 \pm 0,07$ ;  $75,8 \pm 0,09$  каршысы  $80,2 \pm 0,19$  контролдо) бир аз салмагынын жоготуусуна алып келген.

Ошентип, гликозил-НММ-1 24 мг/кг дозада кош бойлуу келемиштердин

салмагынын өсүшүн азайтпайт, ал эми циклофосфамид 3 мг/кг дозада 2-3-жумада, кош бойлуулуктун 1-2-жарымынын акырында салмагынын азайышына алып келет.

Гликозил-НММ-1дин жана циклофосфамиддин түйүлдүктөрдүн өнүгүүсүнө тийгизген таасирин жалпы сериядагы тиликтерди А. П. Дыбандын модификациясында Вильсондун ыкмасы менен морфологиялык изилдөө жүргүзүлгөн. Гликозил-НММ-1 24 мг/кг дозада 2 учурда бөйрөктүн өлчөмүнүн азайгандыгы байкалган. Сериялуу туурасынан тилинген түйүлдүктөрдүн сырткы, ички органдарынын (мурундун дем алуу жолдору, ооз көңдөйүнүн органдары) (III сериясы, 3-5-тажрыйба), (I-III сериясы, 6-8-тажрыйба) топографиясы, түзүмүнүн өнүгүшү, скелеттин аномалиясы, кол-буттун, сөөк пайда болуучу чекиттердин бөлүштүрүүсү жана өлчөмдөрүнүн ченеми шайкеш келет. Гликозил-НММ-1 жана циклофосфамиддин таасири астында сары денечелердин санынын, орундарынын, линиялык өлчөмдөрүнүн, түйүлдүктөрдүн салмагынын айырмачылыктары табылган эмес. Ошентип, гликозил-НММ-1 эмбриотоксикалык жана тератогендик аракетке ээ эмес. Циклофосфамид 3 мг/кг дозада кош бойлуулуктун 2-3-жумасында, 1- жана 2-жарымынын аягында жаныбарлардын салмагынын азайышына алып келет.

Гликозил-НММ-1дин фармакокинетикасын НМ менен салыштырып изилдөөдө, алардын параметрлери окшош. Белгилүү, НАМдын туундулары (НММ, араноза ж.б.) канда тез азаят (Эммануэль Н.М. ж.б., 1978) (8-сүрөт). Гликозил-НММ-1 келемиштердин канында 3 мүнөттөн кийин жарымы, 5 мүнөттөн кийин – 3 %, 10 мүнөттөн кийин канда алгачкы киргизилген дозадан 1% ти жана 15 мүнөттөн кийин анын издери гана аныкталган. Циклофосфамидди киргизгенден 5 мүнөттөн кийин кандын сывороткасында кездешкен. 15 мүнөттөн кийин кандын сывороткасында 1 сааттын ичинде максималдуу концентрациясы, 2 сааттан кийин – 50 % и канда аныкталган.



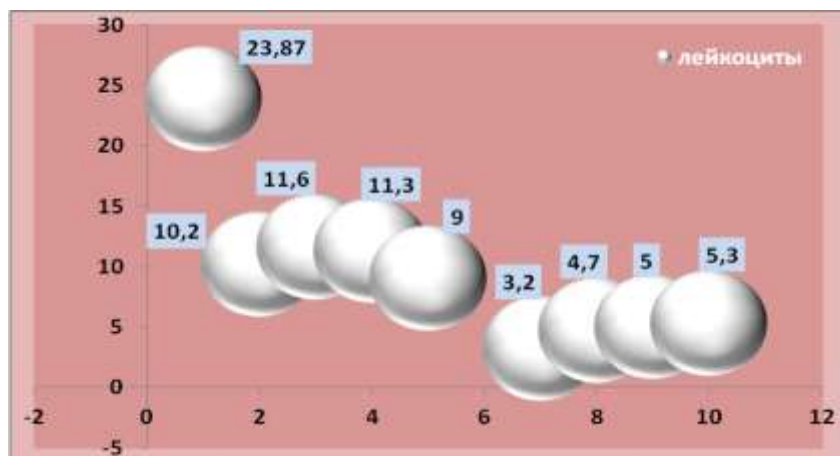
8-сүрөт. Келемиштердин канындагы гликозил-НММ-1дин фармакокинетикалык «концентрация–убакыты».

Циркуляциянын узактыгы - 6 саат, ал эми 24 сааттан кийин аныкталган эмес. 6—8 сааттын ичинде заара менен чыккан, 24 сааттан кийин издери калган.

Белгилүү болгондой, циклофосфамид киргизгенден 5 мүнөттөн кийин азыраагы бөйрөктө, жогорку концентрациясы бардык органдарда: өпкөдө, бордо, канда жана шишикте кездешет. Дарынын негизги бөлүгү бөйрөк аркылуу тышка чыгарылат, 1,5 сааттан кийин заарада активдүү препарат жана биотрансформациянын заттары кездешкен. НАМдын туундулары (НММ, араноза ж.б.) киргизгенден кийин кандан тез чыгат (Эммануэль Н. М., 1978; Проценко Л. Д., 1985; Мирошниченко И. И., 1994). Гликозил-НММ-1дин кандын айлануусундагы изилдөөлөрүнүн жыйынтыгы көрсөткөндөй, 15 мүнөттөн кийин канда анын издери гана аныкталган, ал кандан тез жок болот. Гликозил-НММ-1дин кандын айлануусундагы узактыгы НАМдын туундуларына окшош, ал эми циклофосфамиддики 6 саатка барабар, бул болсо анын терс таасиринин начар азаюусун көрсөтөт.

Ошентип, гликозил-НММ-1дин фармакологиялык касиеттерин изилдөөдө: субстанция терини дүүлүктүрүүчү, аллергогендик, кумулятивдик, иммунодепрессивдик, канцерогендик, мутагендик, эмбриотоксикалык жана тератогендик аракеттерге ээ эмес. Гликозил-НММ-1ди канга киргизгенден кийин ал кандын айлануусунан тез эле жок болот, циркуляциясынын узактыгы 15 мүнөттү түзөт. Гликозил-НММ-1дин фармакокинетикасы боюнча, анын кандагы циркуляциясынын узактыгы НАМдын башка туундуларына окшош, ал эми циклофосфамиддин кандагы айлануусу 6 саатка барабар.

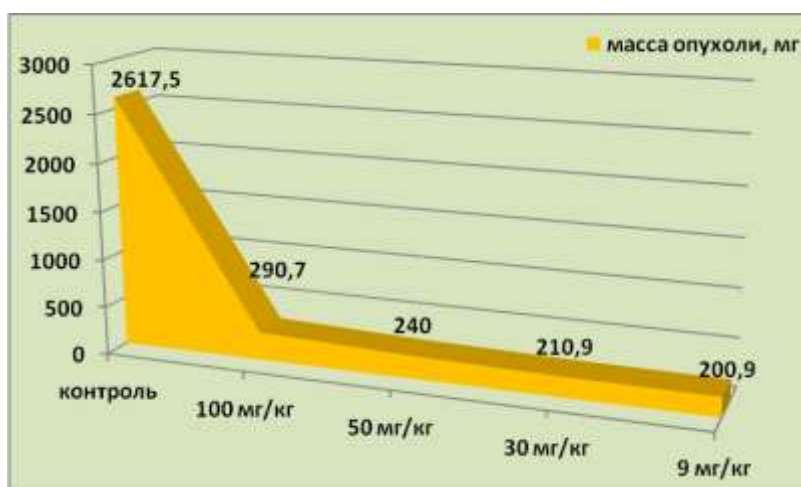
**VII бапта «Эрлихтин асцит шишигин (кош варианты) гликозил-НММ-1ди колдонуп дарылоо ыкмасын изилдөө»** субстанцияны шишиги бар жаныбарлардын асцит жана теринин астындагы варианттарына колдонуунун натыйжалары циклофосфамидге салыштырмалуу келтирилген. Эрлих шишигинин асцит вариантын гликозил-НММ-1 менен дарылоо төмөнкү дозаларда: 100 мг/кг дан 1 жолу; 50 мг/кг дан 2 жолу; 30 мг/кг дан 3 жолу жана 9 мг/кг дан 10 күн; ал эми циклофосфамид: 20 мг/кг дан 1 жолу; 15 мг/кг дан 2 жолу, 10 мг/кг дан 3 жолу жана 5 мг/кг дан 10 күн киргизилген (9-сүрөт). Изилдөөлөрдүн жыйынтыгы көрсөткөндөй, гликозил-НММ-1 Эрлих шишигинин асцит вариантында перифериялык кандын лейкоциттеринин санын нормага чейин, дененин салмагын жана шишиктин көлөмүн азайткан, шишикке каршы таасири 93 % ке барабар экендигин изилдөөнүн натыйжалары көрсөткөн. Цитологиялык анализде гликозил-НММ-1дин шишиктин клеткаларында апоптоздун, лизистин, «көлөкө»-клеткалардын саны азайган. Циклофосфамид лейкоциттердин, лимфоциттердин санын бир кыйла азайткан, максималдуу көтөрүмдүү дозада гемопозз убактылуу төмөндөгөн, дененин салмагы, шишиктин көлөмү азайган, өсүшүнүн токтолуусу 47 % ти түзгөн.



Гликозил-НММ-1 циклофосфамид

9-сүрөт. Эрлихтин асцит шишигинде гликозил-НММ-1ди киргизгенден кийинки жаныбарлардын канындагы лейкоциттердин мазмуну ( $P \leq 0,05$ ).

Гликозил-НММ-1 теринин астындагы Эрлих шишигин дарылоодо салмагын азайткан (10-сүрөт), жашоонун орточо узактыгы 5 эсеге (81 %), узарышы – 7 эсеге (175 күн) көбөйгөн, өсүшүнүн токтолуусу 97 % ти түзгөн. Циклофосфамид шишиктин салмагын азайткан, анын токтолуусу 47%, жашоонун орточо узактыгы жана узарышы - 45 күн. Гликозил-НММ-1ге караганда 7 эсе аз. Гликозил-НММ-1 Эрлихтин асцит шишигинин (кош вариант) бузулушуна алып келген, б.а. көп ядролуу клеткалар, некроздор пайда болгон. Клеткаларында дегенеративдик-дистрофиялык өзгөрүүлөр, аларды өлүмгө, лизиске алып келген. Ошентип, ракты дарылоонун көйгөйүнүн азыркы абалы дүйнөнүн бардык өлкөлөрүнүн жалпы аракеттери менен чечилет. Ракты дарылоо: ХТ, хирургия, нур ыкмасы ж.б. саналат. Дарылоодо ХТ, айкалышкан жана комплекстүү ХТ, алар оңой менен айыкпаган чоң шишиктерде, кандын жана лимфоиддук ткандардын рак ооруларында натыйжалуу болуп эсептелет.



10-сүрөт. Гликозил-НММ-1дин 21-күнү теринин астындагы Эрлих шишигинин салмагына тийгизген таасири ( $P \leq 0,05$ ).

Дарылоонун айкалыштарында ар кандай күчөтүлгөн, терс таасири аз жана оптималдуу механизмдер иштелип чыккан. Колдонуунун максаттарына жараша дарылардын синергизми, ХТнын рационалдык режимдери актуалдуу болуп саналат. Азыркы убакта НАМдын туундулары I катардагы дарылар, алар радиомиметикалык жана карбамоилдик касиеттерге ээ, *таксандар, топоизомеразанын ингибиторлору* ж.б. ар түрдүү аракеттери бар, спектри кенен жана шишикке каршы жогорку активдүүлүккө ээ. Ойлоп табуунун, алдын алуунун, дарылоонун заманбап ыкмалары олуттуу ролду ойнойт. Азыркы этапта шишиктин ХТсы ракка карата жалпы таасир берүүчү келечектүү метод. Анын акыркы муундагы алдын алуу ХТсы, НАМдын туундуларынын айкалыштары, ракты толугу менен болтурбоо үчүн, метастаздарда ооруну сезүү синдромдорун болтурбоого дайындалган. Дээрлик бардык рактын түрлөрүндө кыйла жеткилең ХТнын ыкмаларын түзүү боюнча изилдөөлөр жүргүзүлүүдө. Айыктыруу же оорулуунун өмүрүн узартуу максатында ХТны иштеп чыгуунун натыйжалуу ыкмаларын дарылоонун башка түрлөрү менен айкалыштырганда оң натыйжалар алынган. Жаңы натыйжалуу жана коопсуз ракка каршы дары-дармектерди түзүүнүн негизи болуп, физикалык-химиялык, фармацевтикалык, фармакологиялык, морфологиялык, клиникалык изилдөөлөр жүргүзүлүүдө. Ракты дарылоону өнүктүрүүнүн ыкмасы менен ХТны изилдеп, клиникалык практикага киргизүү үчүн, тактап айтканда, гликозил-НММ-1, ракка каршы жогорку активдүүлүктөгү дарыны түзүү максатында маанилүү ролду ойнойт.

Иштелген изилдөөлөр гликозил-НММ-1 субстанциясынын физикалык-химиялык касиеттери, циклофосфамид менен салыштырмалуу токсикологиялык мүнөздөмөсү, ички органдардын морфологиялык изилдөөлөрү, Эрлихтин асцит шишигиндеги (кош варианты) өзгөчө активдүүлүгү, фармакологиялык касиеттери жана Эрлих асцит шишигин (кош варианты) гликозил-НММ-1 менен дарылоо ыкмалары, ракты дарылоодо жогорку активдүүлүктөгү дарыны түзүүдө чоң мааниге ээ.

Диссертациялык иштин корутундусунда, биз иштин мазмунун талдадык, изилдөөлөрдүн натыйжаларын түзүп, тыянак чыгарылды жана практикалык сунуштар киргизилди.

## ТЫЯНАКТАР

1. Гликозил-НММ-1дин физикалык-химиялык касиеттери изилденип, ийне саюу жолу менен колдонула турган кургак дарынын талаптары XI жана XIII Мамлекеттик Фармакопоялардын чыгарылышына туура келет. Субстанция жөнөкөй синтез жолу менен алынат жана сууда жакшы ээрийт.
2. Гликозил-НММ-1 жаныбарларга бир жолу ичине жана кан тамырына киргизгенде  $L_{D50}$  1950 жана 717 мг/кг га барабар. Терс таасири аз, даражасы боюнча IV класска кирет. Ички органдардын морфологиясын изилдөөдө

патологиялык өзгөрүүлөр болгон эмес. Циклофосфамиддин  $L_{D50}$  - 100 мг/кг.

3. Гликозил-НММ-1 өнөкөт терс таасирдүү тажрыйбада жаныбарлардын салмагын төмөндөтпөйт, ректалдык температураны жогорулатпайт, жүрөк-кан тамыр, дем алуу органдарынын функцияларын өзгөртпөйт. 65 мг/кг дозада бир аз лейкопениянын тенденциясына алып келет, лейкопозди басаңдатпайт; жалпы белоктун санын, липиддердин деңгээлин, кандын сывороткасындагы  $\beta$ -липопротеиддерди өзгөртпөйт; сөөктөгү мээнин клеткалык элементтерине; боордун, бөйрөктүн жана борбордук нерв системасынын функциясына таасир этпейт; органдардын түзүмүндө: ашказандын былжырлуу кабыкчасында дегенеративдик-дистрофиялык өзгөрүүлөр; бөйрөктө артериолалардын көбүшү, сероздук сезгениши, каналдардын эпителийинин дегенерациясы байкалат.
4. Гликозил-НММ-1дин шишикке каршы өзгөчө активдүүлүгү Эрлих шишигинин асцит вариантында жаныбарлардын салмагын, шишиктердин көлөмүн, лейкоциттерди нормага чейин азайтат, шишикке каршы активдүүлүгү - 93 %; Эрлих шишигинин теринин астындагы вариантында гликозил-НММ-1 дээрлик толугу менен шишиктердин салмагын, лейкоциттерди нормага чейин азайтат, жашоонун узактыгынын узарышы – 175 күн, шишиктин өсүшүнүн токтолуусу – 97 %; шишик бузулганда: көп ядролуу клеткалар, некроздун очоктору, өлүмгө дуушар, лизис болгон клеткалар аныкталат.
5. Субстанция терини дүүлүктүрүүчү, резорбтивдүү, аллергогендик, иммунодепрессивдик, кумулятивдик, канцерогендик, мутагендик, эмбриотоксикалык, тератогендик аракеттерге ээ эмес. Циклофосфамидге жогорку кумулятивдик жана иммунодепрессивдик аракеттер мүнөздүү.
6. Гликозил-НММ-1 фармакинетикалык изилдөө боюнча, 15 мүнөттөн кийин кандын плазмасында издери гана аныкталат жана алар тез жок болот; циклофосфамиддин канда айланышы 6 саатка созулат.
7. Эрлих шишигинин асцит жана теринин астындагы варианттарында гликозил-НММ-1 шишиктердин өсүшүнүн токтолуусу 93 жана 97 % ке барабар. Гликозил-НММ-1дин артыкчылыктары: Эрлих шишигине (кош варианты) каршы активдүүлүгү жогору, жашоонун узарышы 175 күн жана лейкопенияны пайда кылбайт, тандоо касиеттерине жана гемато-энцефалдык тоскоолдон өтүп кетүү жөндөмдүүлүгүнө ээ.

## ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР

1. Гликозил-НММ-1 Эрлихтин асцит шишигин, лейкоздорду, лейкомияларды ж.б. дарылоо үчүн натыйжалуу дары болот. Гликозил-НММ-1 ракка каршы дары катары клиникалык текшерүүгө, клиникага чейинки натыйжаларды эксперттик баалоодон кийин жана КРнын Саламаттыкты сактоо



Министерствосунун дары-дармек, медтехника менен тейлөө Департаментинин кароосунан кийин сунушталат.

2. Гликозил-НММ-1 менен Эрлихтин Асцит шишигин дарылоо ыкмасы бул дозаларда: 100 мг/кг дан 1 жолу, 50 мг/кг дан 2 жолу, 30 мг/кг дан 3 жолу жана 9 мг/кг дан 10 күн (КР Патенти № 1129), окуу процесстеринде жана дарыларды жасоодогу эксперименттик изилдөөлөрдө колдонулат.
3. Гликозил-НММ-1 келечекте шишикке каршы дары катары колдонулат.

### ЖАРЫЯЛАНГАН ИШТЕРДИН ТИЗМЕСИ

1. **Камчибекова, Ч.** Технология производства и аналитический контроль препарата АДЭКО / [Ж. А. Джаманбаев, З. А. Джаманбаева, В. А. Афанасьев, Ч. Камчибекова и др.] // Прир. сырье. Физиол. актив. соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР. Бишкек, Илим, 1996. - Ч. 3.- с. 59-61.
2. **Камчибекова, Ч.** Production technology and analitikal control of preparation ADEKO /J.A.Djamanbaev, Z.A.Djamanbaeva, V.A.Afanasiev, Ch.Kamchibekova et al.]/Abstr. collect. of transact. Nat. Academy of scien. of Kyrgyz Repub. Inst. of chem. and chemic. technol.: Abstr. - Bichkek, Ilim, 1997. - p. 40.
3. **Камчибекова, Ч.** УФ-спектры поглощения гликозилнитрозометилмочевин / Ж. А. Джаманбаев, З. А. Джаманбаева, Ч. Камчибекова и др. // Орг. синт. и выдел. орган. вещ. из прир. сырья. Устан. строен. и оцен. реакц. спос. получ. соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР, Бишкек, Илим, 1998. - Ч. 3. - с. 24-26.
4. **Камчибекова, Ч.** Медико-фармакологические предпосылки создания новых противоопухолевых препаратов класса нитрозоалкилмочевин / [Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов, Р. А. Абдылдаев, Ч. Камчибекова и др. ] // Центр.-Азиат. мед. журн. - 1999. - Т. 5. - № 6. - с. 422-424.
5. **Камчибекова Ч.** Сравнительное изучение острой токсичности гликозил-семикарбазид-нитрофурфуролов / Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов // Пробл. и персп. разв. хим. и химич. техн. в Кыргызстане: сб. науч. тр. - НАН КР, ИХХТ НАН КР. Бишкек, Илим, 2001. - с. 209-212.
6. **Камчибекова, Ч.** Экологическая роль N-гликозидов в разработке противоопухолевых препаратов / Ч. Камчибекова, З. Б. Бузурманкулова, Л. И. Атарская // Вестн. КГУ им. И. Арабаева. Матер. межд. науч. конф. «Экол. безоп. горных стран и новые информ. технол. в образ.», посв. «Году гор» и 50-лет. КГУ им. И. Арабаева. МО и К КР, Организ. по безоп. и сотр. в Европе, Инст. экол. и прир. польз. при КГУ им. И. Арабаева. - Бишкек, 2002. - В. 2. - с. 199-202.
7. **Камчибекова, Ч.** Изучение нейродинамической активности гликозил-НММ-1 на подопытных животных / Ч. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Л. И. Атарская // Изв. ОшГУ. Экол. и природ. ресурсы Тянь-Шаня. ОшГУ. - Ош, 2002. - Ч. 1. - с. 304-307.

8. **Камчибекова, Ч.** Определение биологической активности соединения гидразин-4 (N-β-D-ксилопиранозил) семикарбазида в опытах на разных животных / Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев // Вестн. КНУ. Матер. респ. науч.-практ. конф., посв. Году Госуд. КР и 70-лет. фак. биол. КНУ им. Ж. Баласагына. Центр магистратуры, аспирантуры и национальных образовательных программ. Бишкек, 2003. - Сер. 5. - Т. 2. - с. 166-168.
9. **Камчибекова, Ч.** Экспериментальное изучение противоопухолевой активности соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Л. И. Атарская, А. З. Зурдинов и др.] // Актуальные вопросы современной гистопатологии, посв. 80-лет. со дня рожд. Засл. деят. организ. здравоохран. КР Акылбекова К. М. (ноябрь): сб. науч. тр. - МЗ КР, КГМА, Бишкек, 2003. - с. 29-34.
10. **Камчибекова, Ч.** Количественное определение соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.] // Матер. I съезда фармацевтов КР, посв. 2200-лет. Кырг. госуд. МЗ КР, ДЛО и МТ. Бишкек, 2003. - с. 164-168.
11. **Камчибекова, Ч.** УФ-спектры поглощения соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.] // Матер. I съезда фармац. КР, посв. 2200-лет. Кырг. госуд. МЗ КР, ДЛО и МТ. Бишкек, 2003. - с. 159-162.
12. **Камчибекова, Ч.** Медико-фармакологические основы разработки и методов синтеза углеводных производных нитрозомочевины (доклад, слайды) / Ч. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Ж. А. Джаманбаев // Матер. конф., посв. 10-лет. образов. мед. фак. КРСУ. Физиол., морф. и патол. человека и животн. в клим.-геогр. условиях Кыргызст. КРСУ. Бишкек, 2004. - В. 4. - с. 64-69.
13. **Камчибекова, Ч.** Разработка методов синтеза эффективных противоопухолевых препаратов / Ч. Камчибекова // Вестник ОГУ. Экспериментальная биология и медицина. Оренбург, 2005. - № 12. - с. 76-80.
14. **Kamchibekova, Ch.** Pharmacological premises of the creation of a new antitumoral preparations of the class of nitrozoalkylurea (article) / [J.A. Djamanbaev, Ch. Kamchibekova, J.A. Abdurashitova et al.] // J. Oxidation Communications. Bulgarian-English academic Publishing House; 2008. - V. 31. - № 4. - p. 891-894.
15. **Камчибекова, Ч.** Медико-фармакологические предпосылки разработки противоопухолевой субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова, А.З. Зурдинов // Фармация Казахстана. МЗ РК. РГП "НЦЭЛС, ИМН и МТ". Алматы, 2008. - № 6 (85). - с. 30-32.
16. **Камчибекова, Ч.** Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.] // Журн. интелл. собств. Офиц. бюлл. КП КР. Бишкек, 2009. - № 1. - с. 6-7.
17. **Камчибекова, Ч.** Создание лекарственных средств «Карагай» и «КДЗ» из природных и синтетических сырьевых источников / Ч. Камчибекова // Матер. межд. науч.-практ. конф., посв. 80-лет. акад. НАН КР, д.м.н., проф. А. А.

Алтымышева. Акт. пробл. сохр. и рац. исп. биол. ресурс. - как осн. разв. фармац. пром. КР. ИЦФ НАН КР. Бишкек, Илим, 2010. - с. 61-64.

18. **Kamchibekova, Ch.** Pharmacological premises of the creation of new antitumor preparations of the class of nitrosoalkylurea / [J.A. Djamanbaev, Ch. Kamchibekova, J.A. Abdrashitova et al.] // Environmental Science, Engineering & Technology Series. Health, Cultural Heritage & Environmental Protection. Advanced Biologically. Active Polyfunctional Compounds and Composites. Nova Science Publishers, Inc. USA, New York, 2010, 17, p. 201-205.

19. **Kamchibekova, Ch.** Creation of medical products of Karagai and KDZ from natural and synthetic raw sources, and their pharmacological properties / Ch. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2012. - № 4. - p. 106-108.

20. **Kamchibekova, Ch.** Development of methods of synthesis and study of antitumor activity of the substance Glycosil-NMM-1 / Ch. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2013. - № 1. - с. 56-60.

21. **Камчибекова, Ч.** К фармакологии новой противоопухолевой субстанции из производных нитрозоалкилмочевин / Ч. Камчибекова // Моногр. - Бишкек, Maxprint, 2014. - 110 с.

22. **Камчибекова, Ч.** Создание нового противоопухолевого лекарственного препарата КДЗ / Ч. Камчибекова // Матер. межд. науч. конф. посв. 85-лет. акад. А.А. Алтымышева. ИЦФ НАН КР. Бишкек, Илим, 2015.- с. 69-74.

23. **Камчибекова, Ч.** Изучение физико-химических и аналитических свойств субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 5 с.

24. **Камчибекова, Ч.** Изучение острой токсичности субстанции КДЗ в сравнении с циклофосфамидом / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.

25. **Камчибекова, Ч.** Анатомо-морфологическое исследование внутренних органов и тканей экспериментальных животных при изучении острой токсичности субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.

26. **Камчибекова, Ч.** Морфологическое исследование внутренних органов и тканей животных под влиянием субстанции КДЗ в условиях хронической токсичности / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - 5(27). - 6 с.

27. **Камчибекова, Ч.** Изучение некоторых показателей хронической токсичности субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 7 (29). - 10 с.

28. Патент КР на изобретение. № 1129. Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.]. - Бишкек, КП КР, 2008.

**Ч. Камчибекованын 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору илимий даражасына талапкерликке «Ракка каршы жаңы гликозил-нитрозометилмочевина-1 дарысын түзүү» аттуу диссертациясынын  
КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** шишик ооруларына каршы гликозил-НММ-1 субстанциясы, фармакологиялык касиеттери, циклофосфамид дарысы менен салыштыруу.

**Изилдөөнүн объектиси:** гликозил-НММ-1 субстанциясы, салыштыруучу дары - циклофосфамид, тажрыйбадагы жаныбарлар, 2 варианттуу Асцит шишиги бар оорулуу жаныбарлар.

**Изилдөөнүн предмети:** гликозил-НММ-1 субстанциясынын фармакологиялык касиетин жана өзгөчө шишикке каршы активдүүлүгүн изилдөө.

**Изилдөөнүн максаты:** жаңы ракка каршы терс таасири төмөн субстанция гликозил-НММ-1ди жасоо жана клиникага чейинки фармакологиясын, терс таасирин илимий изилдеп негиздөө.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** жалпы тарыхый, илимий, көркөм колдонуу, Power Point, Microsoft Office Excel программалары, өткөн жана азыркы учурду камтыган фармакологиялык-токсикологиялык, лаборатордук клиникалык, биохимиялык тескеп-териштирүү, биохимиялык, иммунологиялык, эксперименталдык, анатомиялык-морфологиялык, цитологиялык, фармакокинетикалык, статистикалык ыкмалар.

**Натыйжалары жана алардын жанылыгы:** шишик ооруларына каршы эң таасирдүү гликозил-НММ-1 субстанциясы иштелип чыкты.

Биринчи жолу физикалык, химиялык, клиникага чейинки изилдөөлөр текшерилди; субстанция гликозил-НММ-1дин фармакологиялык касиети жаныбарларга изилденди; спецификалык жана спецификалык эмес терс таасиринин параметрлери табылды; фармакокинетикасы текширилди. НММдин туундуларынын ичинен терс таасири аз денгээлдеги субстанция табыды, ал жаңы рака каршы дарыны жасоодо негиз боло алат; Эрлихтин асцит шишигинин кош варианты бар жаныбарларды гликозил-НММ-1 менен дарылоо ыкмасы көрсөткөндөй, субстанция жогорку шишикке каршы активдүүлүккө ээ, жашоону 175 күнгө узартат, лейкопенияны пайда кылбайт, тандоо жана гемато-энцефалдык тоскоолдон өтүү касиетине ээ. Гликозил-НММ-1 менен “Эрлихтин асцит шишигинин дарылоо ыкмасы”на 31.12.2008 ж. № 1129 КР патенти алынган.

**Чөйрөсү:** саламаттыкты сактоо, базистик, клиникалык фармакологияда, онкологияда, фармацияда, химияда, биологияда, медициналык ЖОЖда.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**Ключевые слова:** противоопухолевая субстанция гликозил-НММ-1, фармакологические свойства, сравнение с препаратом – циклофосфамид.

**Объекты исследования:** субстанция гликозил-НММ-1, препарат сравнения - циклофосфамид, экспериментальные животные и животные-опухоленосители с АОЭ.

**Предмет исследования:** изучение фармакологических свойств и специфической ПО активности субстанции гликозил-НММ-1.

**Цель исследования:** научное обоснование разработки новой цитостатической ПО субстанции со сниженным потенциалом токсичности в группе производных НММ и доклиническое исследование фармакологии и токсикологии оригинальной субстанции гликозил-НММ-1.

**Методы исследования:** общеисторический, исследовательский, графический, физико-химические, экспериментальные, фармакологические, клиничко-лабораторные, биохимические, морфологические и статистические с применением программ Microsoft Office Excel, Power Point.

**Полученные результаты и их новизна:** разработано высокоактивное ПО средство гликозил-НММ-1; впервые проведены физико-химические, доклинические исследования; изучены фармакологические свойства субстанции гликозил-НММ-1 на животных; установлены параметры специфической и неспецифической токсичности; исследована фармакокинетика. Среди производных НММ найдена субстанция с минимальным уровнем токсичности, которая может служить в качестве основы для создания нового ПО препарата; установлено ПО действие гликозил-НММ-1, превосходящее по активности препарат сравнения. Способ лечения АОЭ асцитного и подкожного вариантов у опухоленосителей с применением субстанции гликозил-НММ-1 показал, что субстанция обладает высокой ПОА - 93 и 97%, УПЖ - 175 дней, не вызывает лейкопению, обладает избирательными свойствами и проникающей способностью через ГЭБ, получен Патент КР на изобретение № 1129 от 31.12.2008 г. «Способ лечения АОЭ» с использованием гликозил-НММ-1.

**Область применения:** здравоохранение, базисная, клиническая фармакология, онкология, фармация, химия, биология, при обучении бакалавров, магистров в медицинских ВУЗах.

## SUMMARY

**of the Doctor of Medicine thesis by Kamchibekova Ch. “The development of a new antitumor medicine of glikozil-nitrozomethylurea-1” in a specialty 14.03.06 – pharmacology, clinical pharmacology**

**Keywords:** antitumor substance of glycozil-NMM-1, pharmacological properties, comparison with a preparation of cyclophosphamide.

**Objects of research:** substance of glycozil-NMM-1; a preparation of cyclophosphamide, experimental animals with tumors.

**Subject of research:** study of pharmacological properties and specific antitumor activity of substance of glycozil-NMM-1.

**Purpose of research:** science developing of a new antitumor substance of glycozil-NMM-1 with lower potential toxicity in the group of derivatives NMM and up to clinical research of pharmacology and toxicology of origin substance of glycozil-NMM-1.

**Research of methods:** common hysterical, researches, graphical, application of programm Microsoft Office Excel, Power Point et al., physical, chemical, experimental, pharmacological, clinical laboratory, biochemical, morphological, statistical.

**Obtained results and their novelty:** It was developed highly active antitumor medical product of glycozil-NMM-1.

For the first time were lead preclinical, physical, chemical, established parameters of pharmacological activity of substance glycozil-NMM-1 on the animals and toxically parameters specific and non specific, was studied pharmacorinetical properties. Among these derivatives of NMM was open the substance glycozil-NMM-1 with minimal degree of toxicity. The original substance from grope of derivatives of NMM was based in quality of basis for the creation of a new substance preparation; was established a substance glycozil-NMM-1 with antitumor therapeutic action, wich is more active then a preparation for comparison. It was studied specific antitumor of activity on the animals with tumors of Erich (double variant) in the comparison preparation; It was established, that a substance possesses antitumor activity 93 and 97%, reduces volume of the tumor, brakes its growth and causes lengthening expectancy of a life at the animals on 175 days, is not causes leucopenia, possesses selective and penetration properties thru GEB. It was obtained the Patent of KR on invention № 1129 at 31.12.2008 «Способ лечения АОЭ» with using of the glycozil-NMM-1.

**Scope:** Heals, basic, clinical pharmacology, oncology, pharmacy, chemistry, biology at the studying of HMS.

## ШАРТТУУ БЕЛГИЛЕРДИН ТИЗМЕСИ

- АОЭ** – Асцитная опухоль Эрлиха  
**АОК** - антителообразующие клетки  
**Гликозил-НММ-1** - гликозил-нитрозометилмочевина-1;  
N-метил-N'-( $\beta$ -D-ксилопиранозил)- N-нитрозомочевина  
**ГЭБ** - гематоэнцефалический барьер  
**ГФ** - Государственная Фармакопея РФ  
**ДНК** - дезоксирибонуклеиновая кислота  
**ЛТ** - лучевая терапия  
**ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт  
**НАМ** – нитрозоалкилмочевина  
**НМ** - нитрозомочевина  
**НММ** – нитрозометилмочевина  
**ПО** - противоопухолевый  
**ПОА** – противоопухолевая активность  
**ССС** - сердечно-сосудистая система  
**СОЭ** - скорость оседания эритроцитов  
**СПЖ** – средняя продолжительность жизни  
**ТРО** - торможение роста опухоли  
**УПЖ** – удлинение продолжительности жизни  
**ХТ** - химиотерапия  
**ХТО** - химиотерапия опухолей  
**ЦНС** - центральная нервная система

**«Соф Басмасы» ЖЧКсында басылган**  
720020, бишкек ш., Ахунбаев көч., 92.  
Тиражы - 100 нуска