



საქართველოს ტექნიკური
უნივერსიტეტი
1922 წლიდან

ირაკლი ნადირაძე

პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის ამალგების
თვალსაზრისით პერსპექტიული ნანონაწილაკების
მიკროტალღური სინთეზი და მწვავე ტოქსიკურობის
ტესტირება.

წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სადოქტორო პროგრამა „საინჟინრო ფიზიკა“

შიფრი 0719

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

თბილისი, 0160, საქართველო

2025 წ.

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ინფორმატიკისა და მართვის სისტემების ფაკულტეტი

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერი ვადასტურებთ, რომ გავეცანით ირაკლი ნადირაძის მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის ამალღების თვალსაზრისით პერსპექტიული ნაონაწილაკების მიკროტალღური სინთეზი და მწვავე ტოქსიკურობის ტესტირება. და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის საინჟინრო, ტექნოლოგიურ და საბუნებისმეტყველო საუნივერსიტეტო სადისერტაციო საბჭოში მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

-----, ----- 2025 წელი

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

პროფესორი არჩილ ჭირაქაძე

პროფესორი ზაურ ჯაბუა

რეცენზენტები:

საავტორო უფლება © 2025 წელი ირაკლი ნადირაძე

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2025 წ.

ავტორი: ირაკლი ნადირაძე

დასახელება: პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის ამაღლების თვალსაზრისით პერსპექტიული ნაწარმების მიკროტალღური სინთეზი და მწვავე ტოქსიკურობის ტესტირება.

სადოქტორო პროგრამა: საინჟინრო ფიზიკა

ხარისხი: დოქტორის აკადემიური ხარისხი

მისანიჭებელი კვალიფიკაცია: საინჟინრო ფიზიკის დოქტორი

სხდომა ჩატარდა: -----, ----- 2025 წელი

ინდივიდუალური პიროვნებების ან ინსტიტუტების მიერ ზემომოყვანილი დასახელების დისერტაციის გაცნობის მიზნით მოთხოვნის შემთხვევაში მისი არაკომერციული მიზნებით კოპირებისა და გავრცელების უფლება მინიჭებული აქვს საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტს.

ავტორის ხელმოწერა: -----

ავტორი ინარჩუნებს დანარჩენ საგამომცემლო უფლებებს და არც მთლიანი ნაშრომის და არც მისი ცალკეული კომპონენტების გადაბეჭდვა ან სხვა რაიმე მეთოდით რეპროდუქცია არაა დაშვებული ავტორის წერილობითი ნებართვის გარეშე.

ავტორი ირწმუნება, რომ ნაშრომში გამოყენებული საავტორო უფლებებით დაცულ მასალებზე მიღებულია შესაბამისი ნებართვა (გარდა იმ მცირე ზომის ციტატებისა, რომლებიც მოითხოვენ მხოლოდ სპეციფიკურ მიმართებას ლიტერატურის ციტირებაში, როგორც ეს მიღებულია სამეცნიერო ნაშრომების შესრულებისას) და ყველა მათგანზე იღებს პასუხისმგებლობას.

რეზიუმე

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (NSCLC) ფილტვის სიმსივნური დაავადებების ყველაზე გავრცელებული და მომაკვდინებელი სახეობაა. ამ დაავადების დროს კიბოს უჯრედები წარმოიქმნება ფილტვის ქსოვილებში. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო ნელა პროგრესირებს წვრილუჯრედოვან ფილტვის კიბოსთან შედარებით, მაგრამ ხშირად

სწრაფად ვრცელდება სხეულის სხვა ნაწილებზე უკვე დიაგნოზის დასმამდე. ამიტომაც აუცილებელია მისი ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა. მეცნიერული მიღწევების და აღმოჩენებების დადასტურების მიმართ კლინიკურ პრაქტიკაში მათი დანერგვის დიდი ჩამორჩენის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია ახალი მედიკამენტების შემუშავების, ტესტირებისა და დამტკიცების მაღალი ღირებულება და ხანგრძლივი დრო, რაც დიდწილად განისაზღვრება წინასწარი გამოცდების და გამოყენების ნებართვის გაცემის პროცედურის სირთულითა და ხანგრძლივობით. ამიტომ სასურველია გამოვიყენოთ ხელახალი დანიშნულებით უკვე დამტკიცებული მოდალობებისა და წამლების კომბინაციები სავარაუდოდ კიბოს საწინააღმდეგო მაღალი ეფექტის მქონე ახალ საშუალებებთან ერთად, რომლებიც უკვე კვლევის პროცესშია. ზემოაღნიშნული მოსაზრებებიდან გამომდინარე და ჩვენი უკვე ჩატარებული კვლევების შედეგების გათვალისწინებით, ახალი კომბინაციების აქტიურ კომპონენტებად ჩვენ შევარჩიეთ შემდეგი ნივთიერებები:

- წამლების ორი კომბინაცია (გემციტაბინი პლუს ცისპლატინი და კარბოპლატინი პლუს პაკლიტაქსელი), დამტკიცებული აშშ სურსათის და სამკურნალო საშუალებების სააგენტოს (FDA) და რეკომენდებული კიბოს ეროვნული ინსტიტუტის (NCI) მიერ, როგორც არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს კომბინირებული თერაპიის მაღალეფექტური სამედიცინო პრეპარატები;
- უახლესი მაღალი ეფექტის მქონე ანტისიმსივნური პრეპარატები (ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი, რიბრევანტი, დამტკიცებული აშშ სურსათის და სამკურნალო საშუალებების სააგენტოს (FDA) და რეკომენდებული კიბოს ეროვნული ინსტიტუტის (NCI) მიერ, როგორც არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს კომბინირებული თერაპიის მაღალეფექტური სამედიცინო პრეპარატები;
- ტუტე ლითონის მარილები (რუბიდიუმის ქლორიდი, ცეზიუმის ქლორიდი, რიბიდიუმის კარბონატი, ცეზიუმისა კარბინატი), ლითონების ოქსიდების CuO და ZnO ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები და h-BN ჰექსაგონაური ბორის ნიტრიდის Fe₃O₄ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით დეკორირებული ნანოფირფიტების წყლოვანი დისპერსია;
- დიმეთილსულფოქსიდი (DMSO), ფართოდ გამოიყენებული, როგორც მაღალეფექტური სამედიცინო გამხსნელი და შესწავლილი, როგორც სავარაუდოდ კიბოს საწინააღმდეგო აგენტი;

- სპილენძის და თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები, აგრეთვე შესაწავლილი, როგორც კიბოს საწინააღმდეგო მაღალი აქტოვობის აგენტი,
- ნიკელ-სპილენძის და ვერცხლით ლეგირებული ლანთანუმოს მამგანატის სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები;
- Fe_3O_4 სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით დეკორირებული ჰექსაგონალური h-BN ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების წყლოვანი დისპერსიები;
- გამხსნელებად გამოყენებული იყო აგრეთვე სტანდარტული ფიზიოლოგიური ხსნარი და გამოხდილი დეიონიზებული წყალი.

ჩვენ შევიმუშავეთ და შევისწავლეთ 100-ზე მეტი კომბინაცია, რომელიც შეიცავდა ყველა შერჩეულ აქტიურ კომპონენტის სხვადასხვა შემადგენლობით, აგრეთვე 25 კომბინაცია, რომელიც შეიცავდა მხოლოდ სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების წყლოვან დისპერსიებს და ფიზიოლოგიურ ხსნარს (ე.წ. ნანონაწილაკების „ცარიელ“ დისპერსიებს), ნანონაწილაკების კონცენტრაციის დიაპაზონში მგ/მლ 0 - 200 და 0-400 მგ/ მლ.

კომბინაციების ნეკროზული და აპოპტოზური ეფექტურობა კიბოს A549 უჯრედებზე და ჯანსაღ NHDF უჯრედებზე განისაზღვრა MTT და ანექსინის V-FITC/PI ტესტირებით. გამოთვლილ იქნა კომბინაციების სელექტიურობა კიბოს უჯრედების მიმართ ჯანმრთელ უჯრედებთან შედარებით.

ჩატარებული კვლევის ძირითადი შედეგი მდგომარეობს იმაში, რომ შემუშავებულ და ტესტირებულ კომბინაციებს აქვს უფრო მაღალი სელექტიურობა ყველა სადღეისოდ ნებადართულ და ფართოდ გამოყენებულ წამალთან და წამლების კომბინაციებთან შედარებით. მეორე მნიშვნელოვანი შედეგი არის ის, რომ სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების კონცენტრაციის ძლიერი და აშკარად გამოხატული არამონოტონური გავლენა კომბინაციების სელექტიურობაზე არის კომბინაციების სხვა აქტიურ კომპონენტებთან მათი სინერგიული სუპერ - ადიტიური ურთიერთქმედების შედეგი, და არა ნანონაწილაკების სპეციფიკური პირდაპირი ეფექტი.

ყველა შემუშავებული და ტესტირებული კომბინირებული პრეპარატის მწვავე ტოქსიკურობა ქათმის ემბრიონების და ვისტარის თეთრი ვირთაგვების მიმართ უფრო დაბალია, ვიდრე მათი ფართოდ გამოყენებული და ნებადართული ნებისმიერი კომპონენტისა.

Development and Efficacy and Acute Toxicity Testing of the Combined Multicomponent Preparations Prospective for the Increase of Efficacy of Proton Therapy

Summary

Non-small cell lung cancer (NSCLCs) is the most common and deadly type of lung cancer. The non-small lung cancer cells originate in the lung tissues. Non-small cell lung cancer grows slowly compared to small cell lung cancer, but it often spreads to other parts of the body before the time it's diagnosed. So, early detection and treatment are urgently essential. One of the main reasons

of the lag in clinical practice compared to scientific advances and findings is the high cost and the long time of developing, testing, and approving new drugs, that is largely determined by complexity and very long duration of the approval procedure. It is therefore desirable to use various combinations of already approved modalities and drugs with new putative anticancer drugs under investigation to the maximum possible extent, by re-purposing of widely used drugs and modalities. Based on the above considerations and the results of our studies, we selected the

following compounds

- two combinations of drugs (gemcitabine plus cisplatin and carboplatin plus paclitaxel) approved by FDA and recommended by the National Cancer Institute (NCI) as a highly effective modalities for the non-small cell cancer combination therapy;
- the latest highly effective anti-cancer drugs (tepotinib, osibertinib, rybrevant) approved by FDA and recommended by the National Cancer Institute (NCI) as a highly effective modalities for the non-small cell cancer combination therapy;
- dimethylsulfoxide (DMSO), widely used as a highly effective medical solvent and considered to have a considerable anticancer impact;
- water dispersions of hexagonal h-BN boron nitride nanosheets decorated with Fe₃O₄ superparamagnetic nanoparticles;
- the actively studied putative anticancer agents – alkali metal salts (rubidium chloride, cesium chloride, rubidium carbonate, cesium carbonate), copper oxide and zinc oxide nanoparticle water dispersions as components of anti-cancer drug combination for adjuvant therapy.
- standard saline solution and distilled deionized water were also used as solvents.

We developed and studied more than 100 combinations containing various concentrations of all selected components and 25 combinations containing only copper oxide nanoparticles dispersed in water and saline solution (“blank nanoparticle dispersions”), in the nanoparticle concentration range of 0 - 200 mg/ml and 0-400 mg/ml. Necrotic and Apoptotic effectiveness against cancer A549 cells and healthy NHDF cells was

determined by MTT and Annexin V-FITC/PI testing and selectivity to cancer cells in comparison with healthy cells was calculated.

The main finding of our research is that the developed and tested combinations have a significantly higher selectivity compared to all approved and widely used drugs and drug combinations. Another significant finding is that the high impact of copper oxide nanoparticles into the selectivity is a result of the synergistic super-additive interaction of “blank” nanoparticles with other active components of the developed and tested combinations but not a specific direct additive contribution of nanoparticles. The acute toxicity of all developed and tested combination drugs to chick embryos and Wistar white rats is lower than that of any of their widely used and approved components.

შინაარსი

შესავალი.....	18
თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა. ნაწილაკებით თერაპიის საფუძვლები და ძირითადი სახეობები. პროტონული თერაპიის უპირატესობები და ნაკლოვანებები. კვლევის აქტუალობა.....	23
1.1. კიბოთი ავადობის გლობალური დინამიკა.....	23
1.2. ნაწილაკებით კიბოს თერაპიის სახეობები და განვითარების დინამიკა.....	27
1.3. პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის ცენტრების მწყობრში შეყვანის (commissioning), მშენებლობის (constructing) და დაგეგმვის (planning) დინამიკა 2010 – 204 წლებში და კვლევის აქტუალობა.....	32
1.4. ნაწილაკებით თერაპია და ასტრობოლოგია.....	44
1.5. მაღალი ენერჯის პროტონებით და მძიმე იონებით ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების მკურნალობის საფუძვლები.....	46
1.6. კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული მრავალკომპონენტური კომბინირებული მკურნალობის კონცეფცია.....	53
1.7. კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული მრავალკომპონენტური კომბინირებული თერაპიის კონცეფციის ძირითადი პრონციპები და მეთოდები.....	55
1.8. პროტონული თერაპიის ძირითადი ნაკლოვანებები და შეზღუდვები.....	57
1.9. სამედიცინო პრეპარატების თერაპევტული ღირებულების შეფასება.....	62
1.10. არგუმენტები ცეზიუმის და რუბიდიუმის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენების სასარგებლოდ.....	64
1.11. ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების საფუძველზე შემუშავებული ანტისიმსივნური პრეპარატების გამოყენების ძირითადი საფრთხე და მისი შემცირების მთავარი საშუალება.....	70
თავი II პრაქტიკული სამუშაოები.....	74
2.1. ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლორიდების და კარბონატების საფუძველზე ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს სამკურნალო პრეპარატების დამზადება ტესტირება და გემციტაბინის საფუძველზე დამზადებული პრეპარატებთან შედარება.....	74

2.2. ცეზიუმის მარილების საფუძველზე მიღებული ანტისიმსივნიური პრეპარატების ეფექტურობის და უსაფრთხოების შემდგომი გაზრდის პოტენციალის შეფასება.....	85
2.3. ნანომასალებზე და ნანოკომპლექსებზე დაფუძნებული პრეპერატების შემუშავება და კვლევა	88
2.4. ძლიერად ლოკალიზებული კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მრავალკომპონენტური თერაპიისთვის კომპონენტების შერჩევის პრონციპები და შერჩეული კომპონენტები. კომბინაციების დამზადება და შემადგენლობა	90
2.5. შემუშავებული და დამზადებული ძირითადი პრეპარატების სელექტიურობის კვლევა	96
2.6. შემუშავებული პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობა შემოწმება in vivo მეთოდებით.....	100
2.7. ფრინველთა ემბრიონებზე რადიაციული და სხვა ზემოქმედების ტესტირების ახალი მეთოდების შემუშავება	103
2.8. თერაპევტული დიაპაზონის კიურის ტემპერატურის მქონე სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზი და მაგნიტური თვისებების ტესტირება	106
2.9. ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების დბალტემპერატურული მიკროტალღური სინთეზი და ტესტირება.....	110
2.10. შემუშავებული და ტესტირებული პრეპარატების თერაპევტული ღირებულების შეფასება.....	115
თავი III პერსპექტული კომბინირებული მრავალკომპონენტური პრეპარატების მიღება, მათი ეფექტიანობის და მწვავე ტოქსიკურობის ტესტირება	122
დასკვნა.....	127
ციტირებული ლიტერატურის ნუსხა	129

ცხრილების ნუსხა

ცხრილი 1 კიბოს ძირითადი ფორმებით ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები.....	25
ცხრილი 2 მამაკაცთა და ქალთა კიბოთი ავადობა ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებში	26
ცხრილი 3 პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის გლობალური ლიტერატურული მონაცემები 2005 – 2024 წწ პერიოდში...	35
ცხრილი 4 1990 – 2024 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების რაოდენობის გლობალური დინამიკის ლიტერატურული მონაცემები	36
ცხრილი 5 1990-2028 წლის მონაცემები ამერიკის შეერთებულ შტატებში მოქმედი პროტონული და იონური თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის შესახებ...	38
ცხრილი 6 ლიტერატურული მონაცემები 1994-2028 წლებში იაპონიაში მოქმედი პროტონული და იონური თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის შესახებ	39
ცხრილი 7 პროტონული თერაპიის პაციენტების რაოდენობა 2007-2023 წლებში ...	42
ცხრილი 8 კიბოს პროტონული და იონური თერაპიის ცენტრების ჩამონათვალი 2924 წლის დასაწყისისთვის.....	43
ცხრილი 9 ასტრონავტების და მოსახლეობის დასხივების დოზის ზღვრული დაშვებული დოზა, mSv	44
ცხრილი 10 კოსმოსური ექსპედიციების დროს რეგისტრირებული დასხივების დოზები.....	45
ცხრილი 11 სახელმწიფო მართვაში მყოფი კოსმოსური სააგენტოების პროტონული თერაპიის და ასტრობიოლოგიის კომპლექსური პროგრამების სტატუსი	46
ცხრილი 12 პროტონული თერაპიის ძირითადი ნაკლოვანებები და შეზღუდვები ... და მათი შემცირების საშუალებები	58
ცხრილი 13 ნაკლოვანებებია და შეზღუდვების შემცირების საშუალებები და მათი სამკურნალო ზემოქმედების ოპტიმიზაციის ფაქტორები	59
ცხრილი 14 ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლოროდების და კარბონატების და გემციტაბინის საფუძველზე ფაშხადებული ხსნარების შემადგენლობა.....	76

ცხრილი 15 ხილული და ინფრაწითელი სპექტრის ფოტოპლეზისმოგრაფის საპილოტე დანადგარის მოქმედი მაკეტის დასამზადებლად აუცილებელი დამატებით შესაძენი მაკომპლექტებელი მოწყობილობები და ბლოკები	88
ცხრილი 16 ძირითადი 50 ანტისიმსივნიური პრეპარატის შემადგენლობა	93
ცხრილი 17 დამატებითი 50 ანტისიმსივნიური პრეპარატის შემადგენლობა.....	94
ცხრილი 18 შემუშავებული და ტესტირებული 50 ძირითადი ანტისიმსივნიური კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება TV გემციტაბინის სამკურნალო ღირებულებასთან შეფარდებით 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში	120

სურათების ნუსხა

სურ. 1 კიბოთი გლობალური ავადობა ასაკობრივ კატეგორიების მიხედვით.....	24
სურ. 2 მამაკაცთა და ქალთა კიბოს ძირითადი ფორმებით ავადობის მსოფლიო რუკა.....	25
სურ. 3 ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით სტანდარტიზებული კიბოთი ავადობა მამაკაცთა და ქალთა შორ მსოფლიოს 42 ქვეყანაში.....	25
სურ. 4 2000 – 2024 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის გლობალური ლიტერატურული მონაცემები ..	35
სურ. 5 პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების გლობალური საშუალო რიცხვი ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით.....	35
სურ. 6 2005 – 2028 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების რაოდენობის გლობალური დინამიკის ლიტერატურული მონაცემები ..	37
სურ. 7 1990-2028 წწ პერიოდში ამერიკის შეერთებულ შტატებში პროტონული თერაპიის დანადგარების რაოდენობის დინამიკა მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით (წითელი მრუდი - დანადგარების საერთო რაოდენობა, ლურჯი მრუდი - დანადგარების მწყობრში შეყვანის წლიური მაჩვენებლები).....	40
სურ. 8 1994-2028 წწ პერიოდში იაპონიაში პროტონული თერაპიის დანადგარების რაოდენობის დინამიკა მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით ..	40
სურ. 9 აშშ და იაპონიაში 1990 -2028 წლებში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების გლობალური საშუალო რიცხვი ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით ..	41
სურ. 10 პროტონული და მძიმე იონებით თერაპიის პაციენტების ჯამური რაოდენობა (ათასი პაციენტი) 2007-2024 წლებში.....	42
სურ. 11 დნმ-ის ფრაგმენტი (1) და მისი დაზიანება ფოტონების (2), პროტონების (3) და ნახშირბადის იონების ნაკადით [39].....	48
სურ. 12 ფოტონური (ა) და პროტონული ნაკადით დასხივების დოზები ტიპიური განაწილება სამიზნე არეში.....	48

სურ. 13 62 მევ ენერჯის პროტონების მიერ გარემოს (წყალი) იონიზაციის ხარისხი I (ფარდობით ერთეულებში) და ბრევის პიკის მდებარეობა d (სმ).....	51
სურ. 14 რამდენიმე მონოენერგეტიკული პროტონული სხივისგან წარმოქმნილი SOBP პიკის I დოზის (ფარდობით ერთეულებში) დამოკიდებულება გარემოში განვლილ მანძილზე.....	51
სურ. 15 კლინიკური შედეგების გაუმჯობესება, მიღწეული ჰიპერთერმიის და ფოტონური რადიოთერაპიის ან ქიმიოთერაპიის ერთობლივი გამოყენებით	54
სურ. 16 ბორ-პროტონული (ა) და ბორ-ნეიტრონული (ბ) ჩაჭერის რეაქციების დიაგრამები	61
სურ. 17 თერაპევტული ფანჯარა: „იდეალური შემთხვევა“	63
სურ. 18 თერაპევტული ფანჯარა: „არაიდეალური შემთხვევა“	63
სურ. 19 თერაპევტული ფანჯარა: „არაიდეალური შემთხვევა“	63
სურ. 20 პერ-ორალურად მიღებული ცეზიუმის განაწილება ადამიანის ორგანიზმში ბიოკინეტიკური მოდელის შესაბამისად [Melo DR, Lipsztein JH, Oliveira SA, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA (1997) A biokinetic model for 137Cs. Health Phys.: 73, 320–332]	72
სურ. 21 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ა)	77
სურ. 22 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ბ).....	78
სურ. 23 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები გ).....	78
სურ. 24 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები დ)	79
სურ. 25 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ე).....	79
სურ. 26 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ვ).....	79
სურ. 27 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ა).....	82
სურ. 28 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ბ)	82
სურ. 29 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები გ)	83
სურ. 30 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები დ).....	83
სურ. 31 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ე)	84

სურ. 32 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ვ)	84
სურ. 33 ხილული სპექტრის ფოტოპლენიმოგრაფის ბლოკ-სქემა.....	87
სურ. 34 ხილული სპექტრის მოდერნიზებული ფოტოპლენიმოგრაფის მოქმედი მაკეტი.....	87
სურ. 35 მექანიკური მორევის და და ულტრაბერითი ჰომოგენიზაციის მოწყობილობები HSDLM-11 და LIH13-150	95
სურ. 36 კომბინაციების 1-5 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	96
სურ. 37 კომბინაციების 6-10 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ხსნარით ექსპოზიციის პირობებში.....	96
სურ. 38 კომბინაციების 11-15 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	97
სურ. 39 კომბინაციების 16-20 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ხსნარით ექსპოზიციის პირობებში.....	97
სურ. 40 კომბინაციების 21-25 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	97
სურ. 41 კომბინაციების 26-30 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	98
სურ. 42 კომბინაციების 31-35 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	98
სურ. 43 კომბინაციების 36-40 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	98
სურ. 44 კომბინაციების 41-45 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	99

სურ. 45 კომბინაციების 46-50 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μM კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში.....	99
სურ. 46 თბილისისხლიანი ძუძუმწოვრების ტვინის აქტივობისა და სასიცოცხლო ფუნქციებზე რადიაციული ზემოქმედების დაკვირვება განშტოებულ ლაბორინტში გავლის პროცესში	101
სურ. 47 არტერიული წნევის არაინვაზიური გამზომველი	102
სურ. 48 მღრნელების სხეული ტემპერატურის გასაზომი თერმომეტრი	102
სურ. 49 ჰიპოთერმიული კამერა, კონტროლირებადი ტემპერატურით.....	103
სურ. 50 კომპიუტერულად მართვადი ინკუბატორი	104
სურ. 51 ოვოსკოპით გადაღებული სურათი	104
სურ. 52 ნორმალურად განვითარებადი ემბრიონის გამოსახულებები მიღებული ხილული სინათლის ოვოსკოპით ინკუბაციის მე -12 დღეს.....	105
სურ. 53 პორტატიული პლეთისმოგრაფი (ა) და სუნთქვის და გულისცემის დიაგრამა (ბ).....	105
სურ. 54 ამორფული და რეზისტული გახურებით მიღებული და კლაცინირებული ნიმუშების რენტგენოგრაფიული ანალიზის შედეგები	108
სურ. 55 ნიკელ სპილენძის მაგნიტური თვისებების დამოკიდებულება ნიკელის შემცველობაზე ატომურ პროცენტებში (1- კიურის ტემპერატურა CT (OC)-102, 2- ნარჩენი მაგნეტიზაცია Mr (A·m ² ·kg ⁻¹)-103, 3-გაჯერების მაგნეტიზაცია Ms (A·m ² ·kg ⁻¹)-104, 4- კოერციულობა Hc (A·m ² ·kg ⁻¹)	108
სურ. 56 ნიკელ-სპილენძის 40-90 ნმ ზომის ნანონაწილაკები კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის.....	109
სურ. 57 ვერცხლით ლეგირებული ლანთანუმის მანგანტის 20-30 ნმ ზომის ნანონაწილაკები კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის: ა) მიკროსკოპიის სურათი; ბ) ქიმიური ელემენტების განაწილება.....	109
სურ. 58 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების XRD სპექტრი (წითლად ნაჩვენებია ეტალონური მოცულობითი ნიმუშის სპექტრის ხაზები).....	112
სურ. 59 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების რამანის სპექტრი	112
სურ. 60 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების FTIR სპექტრი	113

სურ. 61 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების SEM გამოსახულება	113
სურ. 62 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების SEM გამოსახულება ოქროთი დაფარულ სილიციუმის საფენზე	114
სურ. 63 Fe ₃ O ₄ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით ფუნქციონალიზებული ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტები	115
სურ. 64 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების ანტიპროლიფერაციული აქტიობის MTT ტესტირების შედეგები	124
სურ. 65 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტირების შედეგები	125
სურ. 66 CuO ნანონაწილაკების შემცველი 25 ანტისიმსივნიური კომბინაციის სელექტიურობის ინდექსი	126
სურ. 67 ZnO ნანონაწილაკების შემცველი 25 ანტისიმსივნიური კომბინაციის სელექტიურობის ინდექსი	126

მადლიერება

სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ხელმძღვანელი და თანახელმძღვანელი გამოხატავენ გულთაღ მადლობას სამეცნიერო კონსულტანტების, სტუდენტების, საინჟინრო ფიზიკის დეპარტამენტის თანამშრომლების, ივანე ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტალური ბიომედიცინის ცენტრის თანამშრომლების, თსუ ვლადიმერ ჭავჭავანიძის სახელობის კიბერნეტიკის ინსტიტუტის თანამშრომლების, საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნული ცენტრის სამეცნიერო კვლევითი სამსახურის თანამშრომლების, თსუ ელფეთერ ანდრონიკაშვილი სახელობის ფიზიკის ინსტიტუტის თანამშრომლების, ბიოსამედიცინო კვლევების კომპანია „ბინფოსოლის“ (ინდოეთი) თანამშრომლების, მაკათმა განდის უნივერსიტეტის (ინდოეთი) ნანოტექნოლოგიის ცენტრის და პოლიმერთა ქიმიის ინსტიტუტის თანამშრომლების, მინესოტას უნივერსიტეტის (აშშ) ჯანმრთელობის მეცნიერებათ სკოლის თანამშრომლების და ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის (აზერბაიჯანი) ნანოტექნოლოგიების ცენტრის თანამშრომლების მიმართ.

შესავალი

როგორც ცნობილია, ყველა ცივილიზებული ქვეყნის და სამოქალაქო საზოგადოების ერთ-ერთი მთავარი მიზანია მოსახლეობის სიცოცხლის და ჯანმრთელობის დაცვა. ეს მისწრაფება მკაფიოდ არის ასახული საქართველოს კონსტიტუციაში, საქართველოს ეროვნული უსაფრთხოების კონცეფციაში (საქართველოს საგარეო საქმეთა სამინისტრო, 2024) და ქიმიური, ბიოლოგიური, რადიაციული და ბირთვული საფრთხეების შემცირების 2021 – 2030 წლების ეროვნული სტრატეგიაში (ქიმიური, ბიოლოგიური, რადიაციული და ბირთვული საფრთხეების შემცირების 2021 – 2030 წლების ეროვნული სტრატეგიის დამტკიცების შესახებ).

ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები ადამიანთა სიკვდილიანობის რიგით მეორე წამყვანი მიზეზია გულისა და სისხლძარღვების დაავადებების შემდეგ. გარკვეული პერიოდის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ როგორც განვითარებულ, ისე განვითარებად ქვეყნებში მედიცინის წინსვლის და ცხოვრების დონის გაუმჯობესების, აგრეთვე მოწვევის და სხვა „მაკრო ჩვევების“ წინააღმდეგ წარმატებული ბრძოლის შედეგად სწრაფად შემცირდება კიბოსა და სხვა არაგადამდები დაავადებების რისკი და მათ მიერ ადამიანების სიცოცხლისა და ჯანმრთელობისთვის შექმნილი საფრთხე. მართლაც, განვითარებულ ქვეყნებში ბოლო ათწლეულში შეიმჩნევა კიბოს მრავალი სახეობით გამოწვეული სიკვდილიანობის „გაჯერება“ (D. Hashim¹, P. Boffetta, C. La Vecchia, et al., 2016), (25 year trends in cancer incidence and mortality among adults aged 35-69 years in the UK, 1993-2018: retrospective secondary analysis.), (S. Curtin, R. N. Anderson, 2023), თუმცა მოსახლეობის მუდმივი უკონტროლო ზრდა და დაბერება, ისევე როგორც გარემოს დაბინძურება და შეუქცევადი დეგრადაცია, იწვევს კიბოთი ავადობის და მის მიერ გამოწვეული სიკვდილიანობის შემდგომ ზრდას (M. Thun, J. DeLancey, Melissa Center, 2024), (American Cancer Society. -2024—First Year the US Expects More than 2M New Cases of Cancer. Rising incidences of some of the most common cancers, some

that are related to excess body weight, may halt the decline in cancer mortality in the near future.). ეს ტენდენცია განსაკუთრებით აშკარაა დაბალი განვითარების და განვითარებად ქვეყნებში, აგრეთვე ბავშვთა და მოზარდთა კიბოს გარკვეული ფორმებით ავადობისა და სიკვდილიანობის სტატისტიკის გათვალისწინებით. საგანგაშო მოლოდინები აგრეთვე გამოწვეულია ბირთვული იარაღის ტესტირების, ატომურ ელექტროსადგურებში მომხდარი ინციდენტების შედეგებით და ახალი მნიშვნელოვანი საფრთხეებით (მაგალითად, ოკუპაციის ზონაში მყოფი ზაპოროჟიეს და უკრაინის სხვა ატომური ელექტროსადგურების აფეთქების რეალურ საშიშროებით) (J. Christodouleas, R. Forrest, C. Ainsley, Z. Tochner, S. Hahn, E. Glatstein, 2011), (K. Kotenko, S. Shinkarev, I. Abramov, E. Granovskaia, V. Iatsenko, I. Gavrilin, I. Margulis, O. Garetskaia, T. Imanaka, M. Khoshi, 2012). ყველა ამ მოლოდინს ამძაფრებს ახალი ატომური ელექტროსადგურებისა და ბირთვული ობიექტების მშენებლობა და მწყობრში შეყვანა მსოფლიოს სულ მცირე 15 ქვეყანაში (მათ შორის ჩინეთში, ინდოეთში და რუსეთში) (The World Nuclear Organization: Plans for New Reactors Worldwide, 2023), (B. ZERGER, 2023). ენერგეტიკის საერთაშორისო სააგენტოს (IEA) მონაცემებით, 2023-დან 2050 წლამდე ატომური ელექტროსადგურების საერთო ნომინალური სიმძლავრე თითქმის 50%-ით უნდა გაიზარდოს. აღსანიშნავია, რომ ბირთვული ენერგეტიკის ზრდას ძირითადად განაპირობებს მისი სწრაფი განვითარება აზიის ვეყნებში (ინდოეთში, ჩინეთში, კორეაში და ბანგლადეშში).

სადღეისოდ შეიქმნა სიმსივნური დაავადებების დიაგნოსტიკის და მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების ერთგვარი იერარქია, რომელთა შორის შეიძლება გამოვყოთ (National Cancer Institute. Types of Cancer Treatment, 2024), (American Cancer Society. Treatment Types. Types of Cancer Treatment. Other Procedures, Products, and Therapies, 2024), (A. Chirakadze, N. Mitagvaria, D. Jishiashvili, et al., 2021): ა) პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია (Positron Emmission Thomography, კიბოს მკურნალობისთვის ბიომარკერების ტესტირება (Biomarker Testing for Cancer Treatment); ბ) ფართოდ გავრცელებული და საყოველთაოდ აღიარებული ქირურგიული მკურნალობის და თერაპიის სახეობები: ქირურგიის 8 ძირითადი და 5 დამხმარე სახეობა (Surgery), მათ შორის ლეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია (Stem Cell Transplant; ქიმიოთერაპია; (Chemotherapy),

რენტგენული (ფოტონური) თერაპია (X-ray (photon) therapy); გ) ჰორმონალური თერაპია (Hormone Therapy); იმუნოთერაპია (Immunotherapy); (მიზნობრივი თერაპია (Targeted Therapy); გენების ექსპრესიის მოდულატორები (Gene Expression Modulators); რეპარაციული სინთეზის ინჰიბიტორები (Reparative Synthesis Inhibitors); ანგიოგენეზის ინჰიბიტორები (Angiogenesis Inhibitors); ფოტოდინამიკური თერაპია (Photodynamic Therapy) და მთელი სხეულის ჰიპერთერმია (Whole Body Hyperthermia), ძირითადად აღიარებული, როგორც უფრო სპეციფიკური და შედარებით უფრო ნაკლებად გავრცელებული თერაპიები; დ) კიბოს მკურნალობის ყველა სხვა მოდალობა: ძლიერად ლოკალიზებული და კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმია (Highly Localized Curie Temperature Controlled Magnetic Hyperthermia), პალიატიური თერაპია (Paliative Therapy), დამხმარე თერაპია (Supportive Therapy) და დამატებითი თერაპიის სხვა სახეობები, რომლებიც უპირატესად განიხილება, როგორც მკურნალობის ნაკლებად მნიშვნელოვანი საშუალებები.

ნანოტექნოლოგიების სწრაფმა განვითარებამ და დამატებითი მეთოდების გამოყენებით გამოწვეულმა აშკარა პროგრესმა ხელი შეუწყო ახალი მიდგომის ჩამოყალიბებას ეგრეთ წოდებული ძირითადი და დამხმარე მეთოდების კომბინაციების ერთდროულად ან დროის გაარკვეული ინტერვალებით გამოყენებით, როგორც მთლიანი სხეულის (whole body), ასევე ძლიერად ლოკალიზებული (strongly localized) მკურნალობის რეჟიმში. ახალი მიდგომა მიზნად ისახავს აღმოაჩინოს, შეიმუშაოს და გამოსცადოს კიბოს მკურნალობის ტრადიციული მეთოდების და საშუალებების ახალი, რამდენჯერმე უფრო მაღალეფექტიანი (სასურველია, სინერგიულად სუპერ-ადიტიური) კომბინაციები ახალ მოდალობებთან, ანტიმისივნიური აქტიობის მქონე გამხსნელებთან და ნანოგანზომილებიან ნაწილაკებთან, რომლებიც ავლენს კიბოს საწინააღმდეგო რამდენჯერმე უფრო მაღალ აქტივობას და უფრო დაბალ მწვავე და ქრონიკულ ტოქსიკურობას. ვიდრე ამჟამად გამოყენებული პრეპარატები. ცხადია, რომ ამ მიზნის განხორციელება შესაძლებელია მხოლოდ მულტიდისციპლინური პროექტის ფარგლებში, ბიომედიკოსების, ფიზიკოსების, ფიზიოლოგების, ქიმიკოსების, ბიოლოგების და სხვა მონათესავე სპეციალობის მეცნიერების მონაწილეობით (ლ. ჭელიძე, ა. ჭირაქაძე, გ. ჯაფარიძე, 2021).

პრინციპულად მნიშვნელოვანია, რომ კომბინაციების ზემოქმედება ლოკალიზებული იყოს სიმსივნის არეში და რომ უზრუნველყოფილი იყოს სამკურნალო კომბინაციების მაღალი სელექტიურობა (ფართო თერაპევტული ფაჯარა), ანუ კიბოს უჯრედების მიმართ სამკურნალო ზემოქმედების ტოქსიკურობის ჯანსაღი უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობასთან შეფარდების მაღალი მნიშვნელობა. ეს საშუალებას მოგვცემს უზრუნველყოთ სამკურნალო ზემოქმედების რამდენჯერმე უფრო მაღალი ეფექტიანობა ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციებისათვის იმავე უსაფრთხოების დონის შენარჩუნებით, ან რამდენჯერმე შევამციროთ მკურნალობის მავნე ზეგავლენა ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციებზე ანტისიმსივნური მკურნალობის იგივე ეფექტიანობის პირობებში. მნიშვნელოვანია, რომ ახალი პრეპარატების ეფექტიანობა და სელექტიურობა განისაზღვროს როგორც კიბოს და ჯანსაღი უჯრედული კულტურების გადარჩენადობის (viability), ასევე მათში აპოპტოზის ინდუცირების ხარისხის ტესტირებით.

იმ გარემოების გათვალისწინებით, რომ სადღეისოდ სიკვდილიანობის მიხედვით უპირობო „ლიდერია“ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (nonsmall cell lung cancer –NSCLC), კიბოს უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობის ტესტირების არეებად მიზანშეწონილია ავირჩიოთ უჯრედოვანი კულტურა A549, ხოლო ჯანსაღი უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობის ტესტირების ობიექტად ავირჩიოთ უჯრედოვანი კულტურა NHDF. ორივე კულტურა გამოირჩევა მაღალი სტაბილურობით და გარეშე პირობების მიმართ მდგრადობით, რაც უზრუნველყოფს მათი გამოყენებით მიღებული შედეგების მაღალ სიზუსტეს და სანდოობას. არანკლებ მნიშვნელოვანია ამ კულტურების შედარებით დაბალი ფასი, რაც საშუალებას გვაძლევს გავზარდოთ ექსპერიმენტის რეპლიკაციების რიცხვი და შევამციროდ ექსპერიმენტის ცდომილება. პროექტის საერთო მეთოდოლოგია ეფუძნება ზემოხსენებულ კონცეფციას და დეტალურად არის აღწერილი საგრანტო პროექტის #7089 „ახალი ნანომასალების შემუშავება თვითკონტროლირებადი (კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი) ჰიპერთერმიისთვის“. კონცეფციის და მეთოდოლოგიის ძირითადი დებულებები წარმოდგენილია საერთაშორისო კონფერენციაზე ბაქოში (აზერბაიჯანი), ერევანში (სომხეთი), მადრიდში (ესპანეთი), კოტაიამში (ინდოეთი), თბილისში

(საქართველო), ქუთაისში (საქართველო) და გამოქვეყნებულია აგრარულ მეცნიერებათა მაცნეში (Annals of Agrarian Science); საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მოამბეში; ჟურნალში „Journal of Low Dimensional Systems“; ნაწილაკებით თერაპიის საერთაშორისო თანამშრომლობის ჯგუფის 61-ე ყოველწლიური კონფერენციის PTCOG61 მასალებში (მადრიდი, 2023); ნანოსტრუქტურირებული მასალებისა და პოლიმერების საერთაშორისო ჰიბრიდული კონფერენციის ICNP2023 თეზისების წიგნში (კოტაიამი, 2023); მე-7 საერთაშორისო კონფერენციის MTP-2021 „ფიზიკის თანამედროვე ტენდენციები“ მასალებში (ბაქო, 2021); ჟურნალში MTP Proceedings (2021); მე-6 საერთაშორისო კონფერენციის MTP-2019 „ფიზიკის თანამედროვე ტენდენციები“ მასალებში (ბაქო, 2019), ჟურნალში MTP Proceedings (2019); მე-6 საერთაშორისო კონფერენციის MTP-2019 „ფიზიკის თანამედროვე ტენდენციები“ მასალებში და სხვა.

კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთი ყველაზე მოწინავე თანამედროვე მეთოდი არის ნაწილაკებით (კერძოდ, პროტონებით, მძიმე იონებით და ნეიტრონებით) თერაპია. ქუთაისის საერთაშორისო უნივერსიტეტში პროტონული თერაპიის ცენტრის მშენებლობა და ექსპლუატაციაში გაშვება არის საქართველოს უახლეს ისტორიაში ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი სამეცნიერო და სოციალურ-ეკონომიკური პროექტი, რომელმაც მნიშვნელოვანი წვლილი უნდა შეიტანოს ინოვაციური მეცნიერებისა და წარმოების სწრაფ განვითარებაში (ლ. ჭელიძე, ა. ჭირაქაძე, გ. ჯაფარიძე, 2021).

ნაწილაკებით თერაპიის (პირველ ყოვლისა, პროტონული თერაპიის) ცენტრების რაოდენობის „სუპერწრფივი“ ზრდის გათვალისწინებით მკვლევარებმა იწინასწარმეტყველეს, რომ პროტონული თერაპიით ნამკურნალები პაციენტების რაოდენობა 2024 წლისთვის მიაღწევდა 450-500 ათასს, თუმცა, პროტონული და მძიმე იონებით თერაპიის გავრცელების ტემპი საგრძნობლად ნაკლები აღმოჩნდა. მკურნალობის მაღალი ღირებულების გამო, რომელიც დაკავშირებულია კვლევის მაღალ ინტენსივობასთან და სამედიცინო და საინჟინრო პერსონალის მომზადების მიმართ განსაკუთრებით მაღალ მოთხოვნებთან, მშენებარე ან დაგეგმვის პროცესში მყოფი ნაწილაკებით თერაპიის ცენტრების მშენებლობის და მწყობრში შეყვანის ტემპი მნიშვნელოვნად შემცირდა 2019 წლის შემდეგ ამდენად, პროტონული

თერაპიის ბიოლოგიური ეფექტიანობის და უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი ზრდა ამჟამად წარმოადგენს მწვავე და გადაუდებელ საჭიროებას.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა. ნაწილაკებით თერაპიის საფუძვლები და ძირითადი სახეობები. პროტონული თერაპიის უპირატესობები და ნაკლოვანებები. კვლევის აქტუალობა

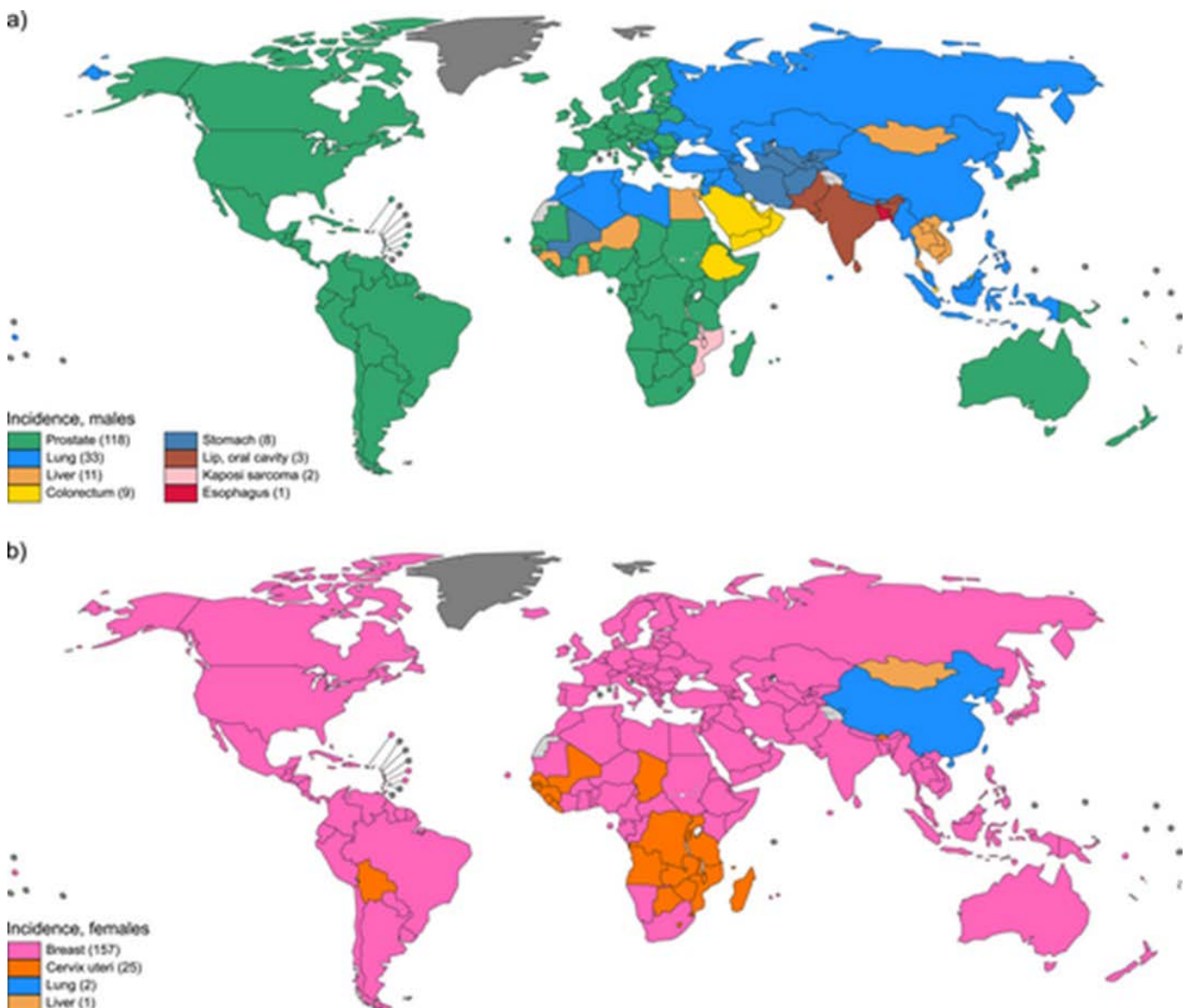
1.1. კიბოთი ავადობის გლობალური დინამიკა

მიუხედავად ექსპერტების ერთი ნაწილის მიერ გამოთქმული თვალსაზრისისა (D. Hashim¹, P. Boffetta, C. La Vecchia, et al., 2016), (25 year trends in cancer incidence and mortality among adults aged 35-69 years in the UK, 1993-2018: retrospective secondary analysis.), (S. Curtin, R. N. Anderson, 2023), რომლებიც იუწყებიან კიბოთი ავადობის ზრდის ტემპების შესამჩნევი შემცირებისა და ზოგიერთ ასაკობრივ კატეგორიაში ახალი შემთხვევების კლების თაობაზე, ყველაზე უფრო ავტორიტეტული საერთაშორისო ორგანიზაციები აქვეყნებენ სრულიად ცალსახა მონაცემებს კიბოთი ავადობის (განსაკუთრებით, კიბოს ყველაზე უფრო მომაკვდინებელი სახეობების მიხედვით) სწრაფი ზედის შესახებ (National Cancer Institute. Types of Cancer Treatment, 2024), (American Cancer Society. -2024—First Year the US Expects More than 2M New Cases of Cancer. Rising incidences of some of the most common cancers, some that are related to excess body weight, may halt the decline in cancer mortality in the near future.) (იხილეთ სურათი 2).

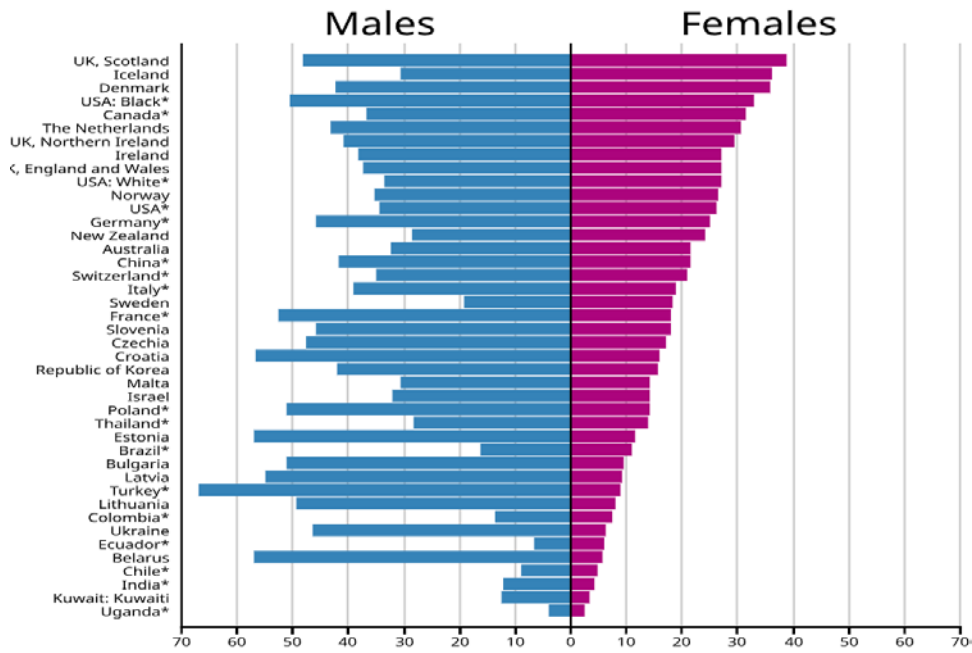
სურ. 1 კიბოთი გლობალური ავადობა ასაკობრივ კატეგორიების მიხედვით

აშკარაა, რომ კიბოთი ავადობის ჯამური მაჩვენებელი სწრაფად იზრდება ძირითადად 85+ და 75-84 ასაკობრივი კატეგორიების ხარჯზე. 2050 წლისთვის პროგნოზირებულია 35 მილიონზე მეტი ახალი შემთხვევა, რაც 77%-ით აღემატება 2020 წელს დაფიქსირებულ შემთხვევათა რაოდენობას.

სურათებზე 2 ა) და ბ) მოცემულია მამაკაცთა და ქაღთა კიბოთი ავადობის რუკები. მამაკაცთა შორის უპირობო „ლიდერობა“ ეკუთვნის პროსტატის და ფილტვის კიბოთი ავადობას, ხოლო ქაღთა შორის - მკერდის, ფილტვის და ღვიძლის კიბოთი ავადობას. მამაკაცთა და ქაღთა ჯამური ავადობის და სიკვდილიანობის უპირობო „ლიდერია“ ფილტვის კიბო.



სურ. 2 მამაკაცთა და ქალთა კიბოს ძირითადი ფორმებით ავადობის მსოფლიო რუკა



სურ. 3 ასაკობრივიკატეგორიების მიხედვით სტანდარტიზებული კიბოთი ავადობა მამაკაცთა და ქალთა შორ მსოფლიოს 42 ქვეყანაში

კიბოს სახეობა	ავადობა		სიკვდილიანობა	
	რანგი	აბალი შემთხვევები (მლნ.)	რანგი	გარდაცვლილი (მლნ.)
ფილტვის	1	2.5	1	1.82
მკერდის	2	2.3	4	0.67
სწორი ნაწლავის	3	1.9	2	0.9
პროსტატას	4	1.5	8	0.4
კუჭის	5	0.97	5	0.66
ღვიძლის	6	0.87	3	0.76
ფარისებრი ჯირკვალის	7	0.82	24	0.05
საშვილოსნოს ყელის	8	0.66	9	0.35
შარდის ბუშტის	9	0.61	13	0.22
არა-ჰოჯკინის ლიმფომა	10	0.55	11	0.25
საყლაპავი მილის	11	0.51	7	0.45
პანკრეასის	12	0.51	6	0.47
სულ მსოფლიოში (მლნ)	-	19.9	24	9.74

ცხრილი 1 კიბოს ძირითადი ფორმებით ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები

ფილტვის კიბო არის ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებული კიბო და კიბოს სიკვდილის წამყვანი მიზეზი მთლიანობაში და მამაკაცებში მთელ მსოფლიოში, თითქმის 2.5 მილიონი შემთხვევით (საერთო რაოდენობის 1/8) და 1.8 მილიონი სიკვდილით (საერთო რაოდენობის 1/5).

ქვეყანა	ესტონეთი	ლატვია	ლიტვა	მოლდოვა	უკრაინა	რუსეთი	ბელარუსი	აზერბაიჯანი
მამაკაცთა ავადობა	356.4	364	391.3	295.3	236.4	288.5	360.5	181.2
ქვეყანა	საქართველო	სომხეთი	უზბეკეთი	ყაზახეთი	ყირგიზეთი	ტაჯიკეთი	თურქმენეთი	თურქმენეთი
მამაკაცთა ავადობა	246.8	257.5	112.9	184.4	143.3	92.7	128.8	273.7
ქვეყანა	ესტონეთი	ლატვია	ლიტვა	მოლდოვა	უკრაინა	რუსეთი	ბელარუსი	აზერბაიჯანი
ქალთა ავადობა	237.9	249.4	224	189.4	182.1	230.8	223.6	131.8
ქვეყანა	საქართველო	სომხეთი	უზბეკეთი	ყაზახეთი	ყირგიზეთი	ტაჯიკეთი	თურქმენეთი	თურქეთი
ქალთა ავადობა	165.5	163.9	114.6	152.2	109.7	92.0	121.4	192.2
ქვეყანა	ესტონეთი	ლატვია	ლიტვა	მოლდოვა	უკრაინა	რუსეთი	ბელარუსი	აზერბაიჯანი
ავადობათა ფარდობა	1.5	1.46	1.75	1.56	1.3	1.25	1.61	1.37
ქვეყანა	საქართველო	სომხეთი	უზბეკეთი	ყაზახეთი	ყირგიზეთი	ტაჯიკეთი	თურქმენეთი	თურქეთი
ავადობათა ფარდობა	1.49	1.57	0.99	1.21	1.31	1	1.06	1.42

ცხრილი 2 მამაკაცთა და ქალთა კიბოთი ავადობა ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებში ლიტერატურული მონაცემების ანალიზი ცხადყოფს რომ:

- კიბოთი ავადობის დონე მსოფლიოში 100000 ადამიანზე არის 196.9;
- მათ შორის მამაკაცთა ავადობის დონე არის 212.6, ხოლო ქალთა ავადობის დონე 186, ავადობათა ფარდობით 1.14;

- მამაკაცთა ავადობის ყველაზე მაღალი დონე (კანის არამელანომური კიბოს ჩათვლით) არის ავსტრალიაში: 514.3;
- მამაკაცთა ავადობის ყველაზე მაღალი დონე (კანის არამელანომური კიბოს გამოკლებით) არის ლიტვაში: 386.4;
- ქალთა ავადობის ყველაზე მაღალი დონე (კანის არამელანომური კიბოს ჩათვლით) არის ავსტრალიაში: 415.2;
- ქალთა ავადობის ყველაზე მაღალი დონე (კანის არამელანომური კიბოს გამოკლებით) არის დანიაში: 340.9;
- საქართველოში მამაკაცთა კიბოთი ავადობის დონე 1.16-ჯერ აღემატება გლობალურ დონეს;
- საქართველოში ქალთა კიბოთი ავადობის დონე 1.13-ჯერ ნაკლებია გლობალურ დონეზე.

ამრიგად შეიძლება ითქვას, რომ კიბოთი ავადობა საქართველოში შეეესაბამება ავადობის საშუალო მსოფლიო დონეს.

1.2. ნაწილაკებით კიბოს თერაპიის სახეობები და განვითარების დინამიკა

ნაწილაკებით თერაპია (Particle therapy – PT) თანამედროვე ეტაპზე უმეტესად განისაზღვრება, როგორც ფიზიკური წყაროდან მიღებული შესაბამისი ენერგიის მქონე ნეიტრონების, ელექტრონების, პროტონების ან პროტონზე უფრო დიდი მასის მქონე „მძიმე“ დადებიითი იონების სხივური ნაკადებით კიბოს რადიოთერაპიის ფართოდ გავრცელებული ფორმა (Wilson R. R., 1946). დამუხტული ნაწილაკებით თერაპიის ყველაზე გავრცელებული თანამედროვე სახეობა არის პროტონული თერაპია (Bragg W. H., Kleeman R., 1904). ცნობილია, რომ მაღალი ენერგიის პროტონები დიდი მასის და იმპულსის გამო დიდ ზემოქმედებას ახდენს იმ ნივთიერ არეზე, რომელშიც ვრცელდება (. Tobias C. A, Anger H. O., Lawrence J . H., 1952). ეს ზემოქმედება ჩვეულებრივ მნიშვნელოვნად აღემატება ელექტრონების ნაკადის და რენტგენის (ფოტონური) სხივის ზემოქმედებას. რაც უფრო მნიშვნელოვანია, ტრადიციული რადიოთერაპიისგან განსხვავებით, პროტონული ნაკადის მიერ ქსოვილებისთვის გადაცემული ენერგია უკუპროპორციულია ნაწილაკების სიჩქარის კვადრატის, რის გამოც ნაწილაკები ენერგიის უმეტეს ნაწილს გარემოს გადასცემენ მოძრაობის ტრექტორიის ბოლო

მონაკვეთზე (ე. წ. „ბრეგის პიკში“), რომლის მდებარეობა და ზომა დამოკიდებულია პროტონული ნაკადის ენერგეტიკულ სპექტრზე. ეს გარემოება იძლევა კარგ საშუალებას, რომ ნაწილაკების ნაკადის სივრცითი პარამეტრების და ენერგეტიკული სპექტრი სწორი შერჩევით მიღწეულ იქნას რადიაციული ველის და სიმსივნურ ახალწარმონაქმნის ოპტიმალურა სივრცითი გადაფარვა (Ashikawa J. K., Sondhaus C. A, Tobias C. A., Kayfetz L. L, Stephens S. O., Donovan M., 1957).

პროტონული თერაპია ჩაისახა მე-20 საუკუნის დასაწყისში, როდესაც უილიამ ბრეგმა აღმოაჩინა, რომ ნივთიერ გარემოში გავრცელებისას პროტონები მათი ენერგიის უდიდეს ნაწილს ნივთიერებას გადასცემენ მოძრაობის ტრაექტორიის საბოლოო მონაკვეთზე. ამით მან ფაქტიურად საფუძველი ჩაუყარა მომავალში პროტონული თერაპიის უაღრესად წამატებულ განვითარებას (Lawrence J. H., 1957). ამის შემდე დაიწყო პროტონული თერაპიის ნაყოფიერი კვლევა (Tobias C. A. , Lawrence J. H, Born J. L., McCombs R., Roberts J. E., Anger H. O., et al., 1958). 1946 წელს გადაიდგა კიდევ ერთი უმნიშვნელოვანესი ნაბიჯი - რობერტ უილსონმა მეცნიერულად დაასაბუთა მაღალი ენერგიის პროტონებით მაღალეფექტიანი მკურნალობის პრაქტიკული შესაძლებლობა (Larsson B., Leksell L., Rexed B., Sourander P., 1959). ამის შემდგომ, 1947-1962 წლებში შესრულდა რამდენიმე პიონერული კვლევა, რომელმაც განაპირობა ნაწილაკებით თერაპიის სწრაფი წარმატება და კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა (Leksell L., Larsson B., Andersson B., Rexed B., Sourander P., Mair W., 1960). სინქროციკლოტრონული ამაჩქარებლის მეშვეობით მიღებული პროტონები, ნეიტრონები და α -ნაწილაკები პირველად გამოიყენეს ამერიკის შეერთებულ შტატებში, ბერკლის რადიაციულ ლაბორატორიაში სამედიცინო-ლაბორატორიული კვლევისთვის, ამის შემდგომ ამერიკის შეერთებულ შტატებში (ბერკლის რადიაციულ ლაბორატორიაში) და შვედეთში (უფსალას გუსტავ ვერნერის ინსტიტუტში ჩატარდა მკურნალობის პირველი საცდელი სეანსები (Larsson B. ., 1960); 1956 წელს ჰარვარდის უნივერსიტეტში მწყობრში შევიდა 160 MeV ენერგიის პროტონული ამაჩქარებელი და დაიწყო სინქროციკლოტრონის მეშვეობით მიღებული მაღალენერგეტიკული პროტონების გამოყენება სხივური თერაპიისთვის. 1961 წელს საფუძველი ჩაეყარა ხანგრძლივ თანამშრომლობას სამეცნიერო-კვლევითი (ჰარვარდის უნივერსიტეტის ციკლოტრონული ლაბორატორია) და სამედიცინო (მასაჩუსეტსის საერთო

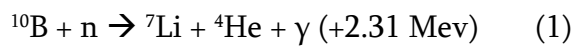
პროფილის ჰოსპიტალი) პროტონული თერაპიის დარგში, ხოლო 1962 წელს შეიქმნა და გამოიცადა პროტონული თერაპიის პირველი სტერეოტაქსური სისტემა (Kjellberg R. N., Koehler A. M., Preston W. M., Sweet W. H., 1960).

ამერიკის შეერთებული შტატების, დიდი ბრიტანეთის და შვედეთის კვალდაკვალ აქტიური კვლევა დაიწყო საბჭოთა კავშირშიც (Dzhelepov V. P., Savchenko O. V., Komarov V. I., Abasov V. M., Goldin L. L., Onossovsky K. K. , et al., 1973), (Dzhelepov V. P., Komarov V. I., Savchenko O. V., 1969). 1969 წელს ბირთვული კვლევების გაერთიანებულ ინსტიტუტში (დუბნა) მიიღეს სხივური ნაკადი პროტონული თერაპიის განსახორციელებლად და ამოქმედდა თეორიული და ექსპერიმენტული ფიზიკის ინსტიტუტის (მოსკოვი) პროტონულ-სხივური თერაპიის ცენტრი, რომელიც ახლაც მოქმედებს. 1974 წელს ლენინგრადის (ამჟამად - პეტერბურგის) გაიხსნა ბირთვული ფიზიკის ინსტიტუტის პროტონულ-სხივური თერაპიის ცენტრი (Khoroshkov V. S., Barabash L. Z., Barkhudarian A. V, Goldin L. L, Lomanov M.F., Pliashkevich L. N., et al., 1969). 1984 წელს პაულ შერერის ინსტიტუტში (შვეიცარია) შეიქმნა პროტონული თერაპიის თვალის სიმსივნეების პირველი ოფტალმოლოგიური ცენტრი, ხოლო 1996 წელს აქვე დინერგა ე. წ. „ფანქრისებრი“ სხივით პროტონულ-სხივური თერაპიის საწყისი ფორმა (Abrosimov N. K, Gavrikov Y. A., Ivanov E. M, Karlin D. L., Khanzadeev A. V., Yalynych N. N., et al., 2006), რომელიც სადღეისოდ ჩამოყალიბდა, როგორც პროტონებით მკურნალობის ყველაზე თანამედროვე სახეობა (Noda S., Lautenschlaeger T., Siedow M. et al., 2009), (Safai S., Bula C., Meer D., Pedroni E., 2012). ჰოსპიტალში განთავსებული პირველი პროტონული ცენტრი დაბალი ენერჯის ციკლოტრონის საფუძველზე დაფუძნდა დიდ ბრიტანეთში (ქლეთერბრიჯის ონკოლოგიურ ცენტრში) 1989 წელს, ხოლო მსოფლიოში სამედიცინო პროტონული თერაპიის საწყისად მიჩნეულია 1990 წელს კალიფორნიის ლომა-ლინდას უნივერსიტეტში პროტონული თერაპიის ჰოსპიტალური ტიპის პირველი სპეციალიზირებული ცენტრის დაფუძნება.

ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ ნაწილაკებით და კერძოდ პროტონული თერაპია უმაუალოდ ეფუძნება ისეთ გამოჩენილ მეცნიერთა კვლევებს, როგორიცაა: ერნესტ რეზერფორდი, იოზეფ როთბლათი, ჯეიმს ჩედვიკი, უილიამ ჰენრი ბრეგი, ლოურენს უილიამ ბრეგი, ოტო ფრიში, რუდოლფ პიერლსი, მაგნუს სმედალი, რობერტ უილსონი, პროტონული თერაპიის საწყისი ეტაპის მაღალ

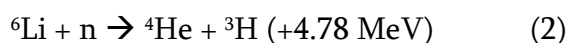
სამეცნიერო და ზოგადსაკაცობრიო მნიშვნელობაზე მიუთითებს აგრეთვე მასში მონაწილე მკვლევარებისთვის პროტონული ნაკადების კლნიკურ პრაქტიკაში შეტანილი წვლილისთვის მინიჭებული ნობელის პრემიების ნუსხაც (Hedley-Whyte J, Milamed D. R., 2021): 1908, ენესტ რეზერფორდი; 1915, უილიამ ჰენრი ბრეგი და ლოურენს უილიამ ბრეგი; 1922, ნილს ბორი; 1935, ჯეიმს ჩედვიკი; 1939, ერნესტ ლოურენსი, 1979, ალან კორმაკი და გოდფრი ჰაუნსფილდი; 1989 ნორმან რემსი; 1995, იოზეფ როთბლატი.

პროტონულ თერაპიასთან ერთად სწრაფად ვითარდებოდა ე. წ. „ნეიტრონების ბორით ჩაჭერის თერაპია“ (Boron-Neutron Capture Therapy - BNCT) (. Zhou T., Igawa K., Kasai T, et al., 2022), (Jin W., Seldon C., Butkus M., Wolfgang Sauerwein W., MD, Giap H. A., 2022), რომელიც წარმოადგენს ბორის ატომის იზოტოპის მიერ თერმული ნეიტრონის ჩაჭერის რეაქციას ალფა ნაწილაკის გამოსხივებით (მაქაცარია შ., 2023):



სადღეისოდ კიბოს ნეიტრონულ თერაპიაში ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ბორის ^{10}B იზოტოპის შემცველი ნივთიერებების და ე. წ. თერმული და ეპითერმული ნეიტრონების ($\approx 0.025 - 0.4$ ევ) რექცია. თანამედროვე სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებული ბორ-ნეიტრონული თერაპია წარმოადგენს ორი ეტაპისგან შედგენილ პროცესს როდესაც საწყის ეტაპზე მაქსიმალურად ზრდიან ბორის ^{10}B იზოტოპის კონცენტრაცია სიმსივნის შიდა არეში, ხოლო შემდგომ ეტაპზე ასხივენებენ სიმსივნეს ბირთვული რეაქტორიდან მიღებული თერმული ნეიტრონების მაღალი სიმკვრივის ნაკადით. ამგვარად, სიმსივნურ არეში ვლდებულობთ ალფა-ნაწილაკს, რომელიც იწვევს დნმ-ის ძაფების ორმაგ კლასტერულ წყვეტას და, შესაბამისად, უაღრესად მაღალ ანტისიმსივნურ ეფექტს (Villegas-Vázquez E., Itzel Quintas-Granados L., Cortés H., et al., 2023). ამასთანავე, ცნობილია, რომ ლითიუმიც თვითონ წარმოაგენს აქტიურ ანტისიმსივნურ აგენტს (Taskaeva I., Kasatova A., Razumov I., Bogatova N., Taskaev S., 2024). მისი პრეპარატები, როგორცაა ლითიუმის აცეტოაცეტატი (LiAcAc), ლითიუმის ქლორიდი (LiCl), ლითიუმის ციტრატი ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) და ლითიუმის კარბონატი (Li_2CO_3) იწვევს აპოპტოზს, აუტოფაგიას და სიმსივნის ზრდის ინჰიბირებას და

ასევე მონაწილეობს სიმსივნის პროლიფერაციის რეგულირებაში, ხელს უწყობს მეტასტაზირებას და უჯრედული ციკლის გაჩერებას. გარდა ამისა, ლითიუმი ამჟღავნებს მნიშვნელოვან პოზოტიურ სინერგიას კიბოს მკურნალობის სხვა მოდალობებთან, აძლიერებს მათ ანტიიმსივნურ ეფექტებს (Taskaeva I., Kasatova A., Surodin D., Bgatova N., Taskaev S., 2023). გარდა ამისა, ლითიუმი ასრულებს ნეიროპროტექტორულ როლს კიბოს პაციენტებში, აუმჯობესებს მათ ცხოვრების ხარისხს. საინტერესოა, რომ ნანო ზომის ლითიუმი აძლიერებს მის ანტიიმსივნურ აქტივობას და იცავს სასიცოცხლო ორგანოებს სიმსივნის განვითარების დროს ლიპიდური პეროქსიდაციის შედეგად გამოწვეული დაზიანებისგან. ამასთან, ლითიუმს და ლითიუმის პრეპარატებს აქვთ უჯრედებში შეღწევის და აკუმულირების ძალზედ მაღალი უნარი, რაც განაპირობებს მკვლევარების მათდამი მაღალ ინტერესს. მნიშვნელოვანია, რომ წარმოქმნილი ალფა-ნაწილაკების და ლითიუმის ატომების ტიპური თავისუფალი განარბენი ცოცხალ ქსოვილში არ აღემატება 10-15 მკმ-ს, რაც მკვეთრად ამცირებს დასხივების ნეგატიურ ზემოქმედებას ჯანსაღ ქსოვილებზე (Kim D., Woo H., Hong W., 2009). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროტონული და ნეიტრონული თერაპიის ტექნოლოგიური საშუალებების განვითარება ურთიერთდამოკიდებული პროცესებია, რასაც ადასტურებს მე-20 საუკუნის დასაწყისში დაწყებული კვლევები თერმული და ეპითერმულია ნეიტრონები ახალი ტიპის მძლავრი დანადგარების შესაქმნელად ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ რეაქციის გამოყენებით. ამჟამად უკვე შექმნილი და გამოცდილი მძლავრი დანადგარები გვამლევს ბორ-ნეიტრონული ჩაჭერის თერაპიის დაწესებულებების გეოგრაფიის გაფართოების და ენერგეტიკული სპექტრის ოპტიმიზაციის საშუალებას (Taskaev S., Berendeev E., Bikchurina M., et al. N, 2021). სადღეისოდ BNCT მეთოდის ერთ-ერთი პრონციპული პრობლემაა ბორის საკმარისად მაღალი კონცენტრაციის მიღება სიმსივნურ უჯრედებში მაღალი ანტიიმსივნური ეფექტის უზრუნველსაყოფად. ამიტომაც სულ უფრო მეტი ყურადღება ეთმობა ე. წ. ლითიუმ-ნეიტრონული ჩაჭერის თერაპიის შესაძლებლობების კვლევას ${}^6\text{Li}$ იზოტოპის შემცველი ნანონაწილაკებით თერმული ნეიტრონების ჩაჭერის რეაქციის გამოყენებით:



იმის მიუხედავად, რომ ლითიუმის ^6Li იზოტოპი ბორის ^{10}B იზოტოპთან შედარების ხასიათდება თერმული ნეიტრონის ჩაჭერის ნაკლები განიკვეთით, მისი უფრო მცირე მოლეკულური წონის და ატომური რადიუსის გამო შესაძლებელია მისი ქსოვილებში ორჯერ მეტი კონცენტრაციით და უფრო დიდი ხანგრძლივობით შენარჩუნება და, ამასთანავე, მას ახასიათებს ორჯერ უფრო მეტად ეგზოთერმული რეაქცია. საბოლოო ჯამში, ლითიუმის ^6Li იზოტოპის ნანოგანზომილებიანი ნანონაწილაკების გამოყენებამ შეიძლება საგრძნობლად აამაღლოს ნეიტრონული თერაპიის ეფექტიანობა და უსაფრთხოება. ბორ-ნეიტრონული ჩაჭერის თერაპიის ეფექტიანობის და უსაფრთხოების ამაღლების კიდევ ერთი პიონერულია მიმართულებაა სუპერპარამაგნიტური ლითონებით დეკორირებული და ქიმიოთერაპიული პრეპარატით „დატვირთული“ ბორის ჰექსაგონალური ნიტრიდის ნანოსტრუქტურების გამოყენება კიბოს მიზანმიმართული (targeted) კომბინირებული (ნეიტრონული თერაპია + ქიმიოთერაპია) მკურნალობისთვის (Morris A., Jianfeng Ly J., Lu Y., 2024). ბორის ნიტრიდის გამოყენება განპირობებულია მისი უფრო მაღალი ბიომეცხობლობით (bioavailability), აგრეთვე სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით და ანტისიმსივნური აგენტებით „დატვირთვის“ უფრო მარტივი და მაღალი წარმადობის ტექნოლოგიებით (Li L., Dai K., Li J., Shi Y., et al., 2021).

1.3. პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის ცენტრების მწყობრში შეყვანის (commissioning), მშენებლობის (constructing) და დაგეგმვის (planning) დინამიკა 2010 – 204 წლებში და კვლევის აქტუალობა

პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მოთხოვნადობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ინდიკატორია სამკურნალო ცენტრების მწყობრში შეყვანის (commissioning), მშენებლობის (constructing) და დაგეგმვის (planning) მაჩვენებლები (Particle Therapy Co-Operative Group: Facilities in Operation, 2024), რომელიც გარკვეულწილად ასახავს როგორც მკურნალობის ეფექტიანობის და უსაფრთხოების ხარისხს, ასევე მოსახლეობისთვის მისი მიღწევადობას სოციო-ეკონომიკური, გეოგრაფიული თუ ინფორმაციული ფაქტორების გათვალისწინებით. ცხადია ისიც, რომ მოთხოვნადობა მნიშვნელოვანწილად

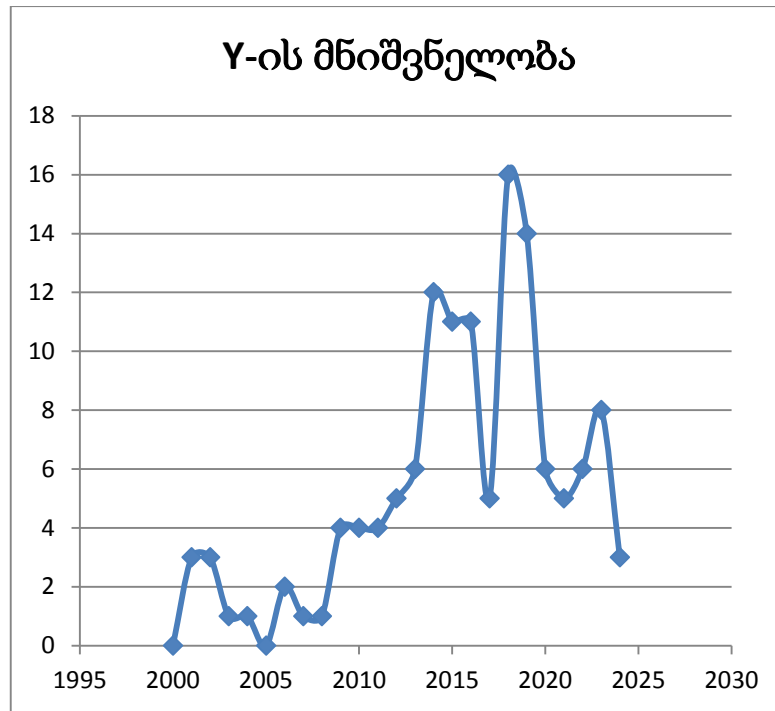
განსაზღვრავს დამუხტული ნაწილაკებით მკურნალობის დარგის მდგრადობას და კონკურენტუნარიანობას, ხოლო მისი დინამიკა უშუალოდ არის განპირობებული მისი უპირატესობებით ან ნაკლოვანებებით კიბოს თერაპიის სხვა სახეობებთან შედარებით. პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის მონაცემები 2010 – 2024 წლებში ნაჩვენებია ცხრილში 3 და სურათზე 5.

წელი	თერაპიის ტიპი	რაოდენობა	ქვეყანა	ჯამური რაოდენობა პერიოდის განმავლობაში	საშუალო წლიური რაოდენობა პერიოდის განმავლობაში
2000	0	0	-	8	1,6
2001	P	2	იაპონია	8	1.6
	P	1	აშშ		
2002	C-ion	2	იტალია		
	P	1	იაპონია		
2003	P	1	იაპონია		
2004	P	1	ჩინეთი		
2005	0	0	-		
2006	P	2	აშშ		
2007	P	1	სამხრეთ კორეა		
2008	P	1	იაპონია		
2009	p, p, C-ion	3	გერმანია		
	P	1	აშშ		
2010	P	3	აშშ		
	P	1	იაპონია		
2011	P	2	იაპონია		
	P	1	იტალია		
	P	1	პოლონეთი		
2012	P	1	ჩეხეთი		
	P	2	გერმანია		
	P	1	იტალია		
	P	1	აშშ		
2013	P	1	გერმანია		
	p, C-ion	2	იაპონია		
	p	1	შვეიცარია		
	p	2	აშშ		
2014	p, p, C-ion	3	ჩინეთი		
	p	1	საფრანგეთი		
	p	1	იტალია		
	p	2	იაპონია		
	p	3	აშშ		
2015	p, C-ion	2	გერმანია	11	11.4
	C-ion	1	იაპონია		
	p	1	სამხრეთ კორეა		

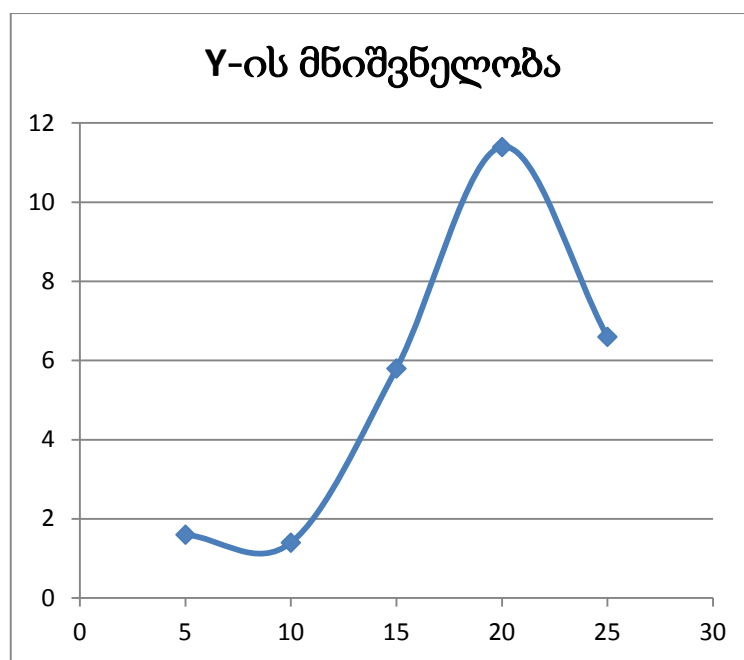
	p	1	შვედეთი		
	p	1	ტაივანი		
	p	5	აშშ		
2016	p	5	აშშ	11	
	p	1	ავსტრია		
	p	1	საფრანგეთი		
	p	2	იაპონია		
	p	1	პოლონეთი		
	p	1	რუსეთი		
2017	p	2	იაპონია	5	
	p, p, C-ion	3	აშშ		
2018	p	1	საფრანგეთი	16	
	p, p, p, C-ion	4	იაპონია		
	p	1	რუსეთი		
	p	1	შვეიცარია		
	p	1	ტაივანი		
	p	2	ნიდერლანდები		
	p	2	დიდი ბრიტანეთი		
	p	4	აშშ		
2019	C-ion	1	ავსტრია	14	
	C-ion	1	ჩინეთი		
	p	1	დანია		
	p	1	ინდოეთი		
	p	1	იაპონია		
	p	1	რუსეთი		
	p	1	ნიდერლანდები		
	p	2	დიდი ბრიტანეთი		
	p	5	აშშ		
2020	p	1	ბელგია	6	5.6
	p	1	ესპანეთი		
	p	4	აშშ		
2021	p	1	ჩინეთი	5	
	C-ion	1	იაპონია		
	p	1	ტაილანდი		
	p	1	დიდი ბრიტანეთი		
	p	1	აშშ		
2022	p	1	ჩინეთი	6	
	p	1	იაპონია		
	p	2	ტაივანი		
	p	2	აშშ		
2023	p	2	ჩინეთი	8	
	p	1	ინდოეთი		
	p	1	იტალია		
	p	1	საუდის არაბეთი		

	პ	3	სინგაპური	3	
2024	პ	1	ტაივანი		
	ჰ	2	აშშ		

ცხრილი 3 პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის გლობალური ლიტერატურული მონაცემები 2005 – 2024 წწ პერიოდში



სურ. 4 2000 – 2024 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის გლობალური ლიტერატურული მონაცემები



სურ. 5 პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების გლობალური საშუალო რიცხვი ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით

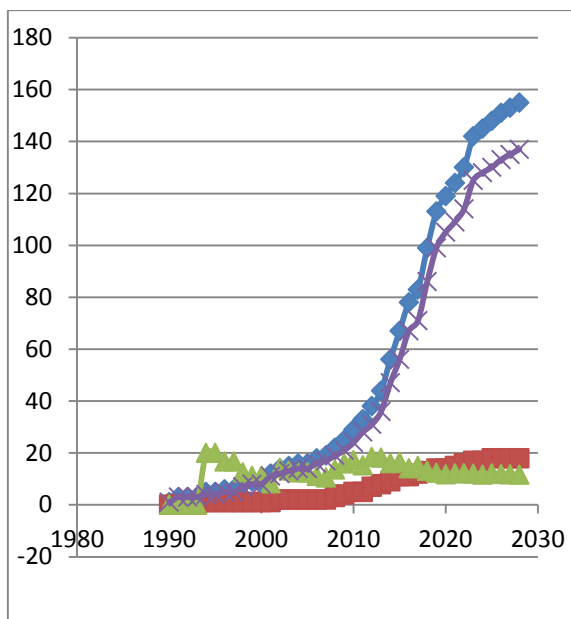
არანაკლებ მნიშვნელოვან ინფორმაცია გვაძლევს აგრეთვე პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების საშუალო რიცხვი ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით, (სურათი 5).

წელი	C-ion, წლიური	p, წლიური	C-ion, ჯამური	p, ჯამური	C-ion და p, ჯამი	C-ion წილი, %
1990	0	1	0	1	1	0
1991	0	2	0	3	3	0
1992	0	0	0	3	3	0
1993	0	0	0	3	3	0
1994	1	1	1	4	5	20
1995	0	0	1	4	5	20
1996	0	1	1	5	6	16.7
1997	0	0	1	5	6	16.7
1998	0	2	1	7	8	12.5
1999	0	1	1	8	9	11.1
2000	0	0	1	8	9	11.1
2001	0	3	1	11	12	8.3
2002	1	1	2	12	14	14.3
2003	0	1	2	13	15	13.3
2004	0	1	2	14	16	12.5
2005	0	0	2	14	16	12.5
2006	0	2	2	16	18	11.1
2007	0	1	2	17	19	10.5
2008	1	2	3	19	22	13.6
2009	1	2	4	21	25	16
2010	1	3	5	24	29	17.2
2011	0	4	5	28	33	15.2
2012	2	3	7	31	38	18.4
2013	1	5	8	36	44	18.2
2014	1	9	9	47	56	16.1
2015	2	9	11	56	67	16.4
2016	0	11	11	67	78	14.1
2017	1	4	12	71	83	15
2018	1	15	13	86	99	13.1
2019	1	13	14	99	113	12.4
2020	0	6	14	105	119	11.8
2021	1	4	15	109	124	12.1
2022	1	5	16	114	130	12.3
2023	1	11	17	125	142	12
2024	0	3	17	128	145	11.7
2025*	1	2	18	130	148	12.2
2026*	0	3	18	133	151	11.9
2027*	0	2	18	135	153	11.8
2028*	0	2	18	137	155	11.6

ცხრილი 4 1990 – 2024 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების რაოდენობის გლობალური დინამიკის ლიტერატურული მონაცემები

(ნიშნით * აღნიშნული მონაცემები მიღებულია მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით).

მონაცემთა ანალიზი ნათლად გვიჩვენებს, რომ უახლოეს წლებში პროტონული და მძიმე იონებით მკურნალობის დანადგარები რიცხვის ზრდა კვლავ შენელდება, ხოლო იონებით მკურნალობის დანადგარების წილი კვლავ განაგრძობს შემცირებას. ამას ადასტურებს ლიტერატურული მონაცემები პროტონებით და მძიმე იონებით მკურნალობის დანადგარების რაოდენობის დინამიკის შესახებ (ცხრილი 3-4, სურათი 6). ინფორმატიულია აგრეთვე ამერიკის შერთებულ შტატებში და იაპონიაში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების საშუალო რიცხვი წლიური და ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით (ცხრილები 3-4, სურათები 4-6).



სურ. 6 2005 – 2028 წწ პერიოდში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების რაოდენობის გლობალური დინამიკის ლიტერატურული მონაცემები

(ლურჯი მრუდი - დანადგარების ჯამური რაოდენობა, იისფერი მრუდი - პროტონული თერაპიის დანადგარების რაოდენობა, წითელი მრუდი - მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების რაოდენობა, მწვანე მრუდი - მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების წილი ჯამურ რაოდენობაში)

წელი	p, წლიური	p, ჯამური	რაოდენობა ხუთწლიანიპერიოდი ს განმავლობაში	საშუალო წლიური რაოდენობა ხუთწლიანი პერიოდის განმავლობაში
1990	1	1	2	0.4
1991	0	1		
1992	0	1		
1993	0	1		
1994	1	2		
1995	0	2	0	0
1996	0	2		

1997	0	2		
1998	0	2		
1999	0	2		
2000	0	2	1	0.2
2001	1	3		
2002	0	3		
2003	0	3		
2004	0	3		
2005	0	3	3	0.6
2006	2	5		
2007	0	5		
2008	0	5		
2009	1	6		
2010	3	9	9	1.8
2011	0	9		
2012	1	10		
2013	2	12		
2014	3	15		
2015	5	20	21	4.2
2016	5	25		
2017	2	27		
2018	4	31		
2019	5	36		
2020	4	40	12	2.4
2021	1	41		
2022	2	43		
2023	3	46		
2024	2	48		
2025*	0	48		
2026*	0	48		
2027*	0	48		
2028*	0	48		

ცხრილი 5 1990-2028 წლის მონაცემები ამერიკის შეერთებულ შტატებში მოქმედი პროტონული და იონური თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის შესახებ

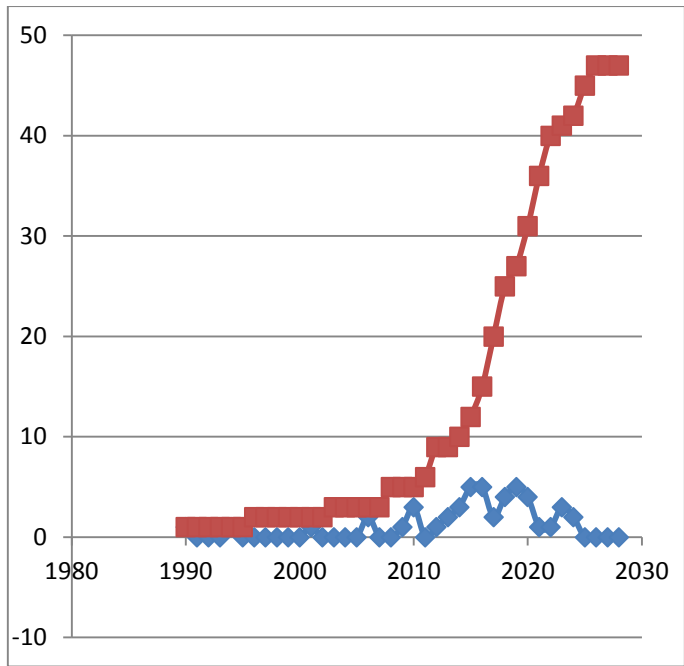
(ნიშნით * აღნიშნული მონაცემები მიღებულია მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით).

წელი	C-ion, წლიური	p, წლიური	C-ion, ჯამური	p, ჯამური	C-ion და p ჯამი	C-ion წილი, %	C-ion და p ჯამი საშუალო წლიური რაოდენობა ხუთწლიანი პერიოდის განმავლობაში
1994	1	0	1	0	1	100	0.4
1995	0	0	1	0	1	100	
1996	0	0	1	0	1	100	
1997	0	0	1	0	1	100	
1998	0	1	1	1	2	50	

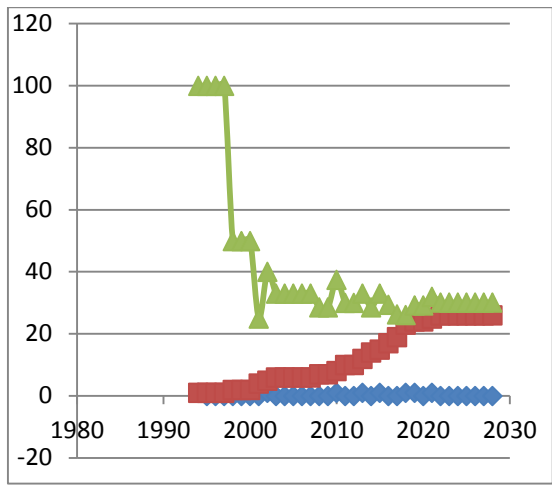
1999	0	0	1	1	2	50	0.8
2000	0	0	1	1	2	50	
2001	0	2	1	3	4	25	
2002	1	0	2	3	5	40	
2003	0	1	2	4	6	33	
2004	0	0	2	4	6	33	0.2
2005	0	0	2	4	6	33	
2006	0	0	2	4	6	33	
2007	0	0	2	4	6	33	
2008	0	1	2	5	7	28.6	
2009	0	0	2	5	7	28.6	1
2010	1	0	3	5	8	37.5	
2011	0	2	3	7	10	30	
2012	0	0	3	7	10	30	
2013	1	1	4	8	12	33	
2014	0	2	4	10	14	28.6	1.8
2015	1	0	5	10	15	33	
2016	0	2	5	12	17	29.4	
2017	0	2	5	14	19	26.3	
2018	1	3	6	17	23	26.1	
2019	0	0	7	17	24	29.2	0.4
2020	0	0	7	17	24	29.2	
2021	1	0	8	17	25	32	
2022	0	1	8	18	26	30.1	
2023	0	0	8	18	26	30.1	
2024	0	0	8	18	26		
2025*	0	0	8	18	26	30.1	
2026*	0	0	8	18	26	30.1	
2027*	0	0	8	18	26	30.1	
2028*	0	0	8	18	26	30.1	

ცხრილი 6 ლიტერატურული მონაცემები 1994-2028 წლებში იაპონიაში მოქმედი პროტონული და იონური თერაპიის დანადგარების მწყობში შეყვანის შესახებ

(ნიშნით * აღნიშნული მონაცემები მიღებულია მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით)

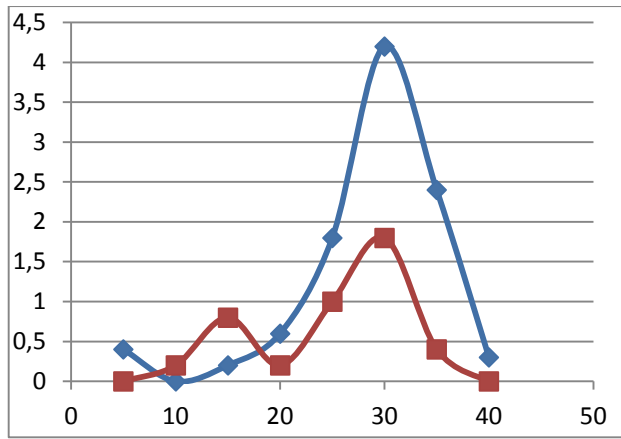


სურ. 7 1990-2028 წწ პერიოდში ამერიკის შეერთებულ შტატებში პროტონული თერაპიის დანადგარების რაოდენობის დინამიკა მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით (წითელი მრუდი - დანადგარების საერთო რაოდენობა, ლურჯი მრუდი - დანადგარების მწყობრში შეყვანის წლიური მაჩვენებლები)



სურ. 8 1994-2028 წწ პერიოდში იაპონიაში პროტონული თერაპიის დანადგარების რაოდენობის დინამიკა მშენებარე და დაგეგმარების პროცესში მყოფი დანადგარების რაოდენობის გათვალისწინებით

(წითელი მრუდი - დანადგარების საერთო რაოდენობა, ლურჯი მრუდი - დანადგარების მწყობრში შეყვანის წლიური მაჩვენებლები, მწვანე მრუდი - მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების წილი)



სურ. 9 აშშ და იაპონიაში 1990 -2028 წლებში პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მწყობრში შესული დანადგარების გლობალური საშუალო რიცხვი ხუთწლიანი პერიოდების მიხედვით

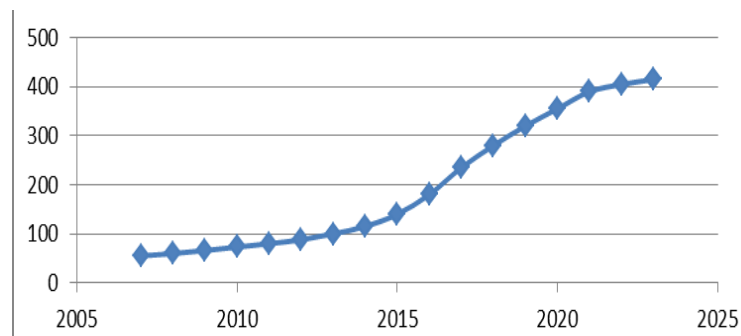
ლიტერატურული მონაცემების (Frank J., Zhu R.X., 2020) ანალიზი გვიჩვენებს, რომ მიუხედავად მნიშვნელოვანი ხანმოკლე ვარიაციებისა პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის დანადგარების მწყობრში შეყვანის და საერთო რაოდენობის გლობალურ და რეგიონალურ დინამიკას აქვს ცხადად გამოხატული მიმართება 1990-2007 წლებში საკმარისად ნელი ზრდით, 2007-2018 წლებში ზეწრფივი მატებით, ხოლო 2018-2028 წლებში გაჯერებაზე გასვლის თვალნათლივი ტენდენციით. ასევე ნათლად არის გამოხატული იონური თერაპიის დანადგარების რაოდენობის კლების ტენდენცია 2012-2028 წლებში. არსებობს მოსაზრება, რომ დამუხტული ნაწილაკებით თერაპიის ინდუსტრიის ზრდის ტემპის თვალშისაცემი შემცირება (შესაძლოა, სამომავლო სტაგნაცია და კლება) შეიძლება გამოწვეული იყოს COVID-19-ის პანდემიით. ამ ვერსიის შესამოწმებლად განაალიზებულ იქნა ამერიკის შერთებული შტატების და იაპონიის, ჩინეთის, გერმანიის, დიდი ბრიტანეთის და იტალიის მონაცემები დანადგარების საერთო რაოდენობის და იონური დანადგარების წილის შესახებ 1990-2028 წლების პერიოდში.

ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მიუხედავად ამ ქვეყნებში პანდემიის სრულიად განსხვავებული მიმდინარეობისა მაღალი ენერგიით დამუხტული ნაწილაკებით მკურნალობის დინამიკა 2015 -2028 წლებში მსგავსი ხასიათისაა. ამასთან, კიბოს მკურნალობის ყველა სხვა სფერო (მათ შორის რენტგენო- და ნეიტრონული თერაპია) ამ პერიოდში სწრაფ ზრდას განცდიდა, ისევე როგორც სამედიცინო ინდუსტრიის დარგების დიდი უმეტესობა. ამდენად, სარწმუნოდ მიგვაჩნია მოსაზრება, რომ მაღალი ენერგიის დამუხტული ნაწილაკებით თერაპიის (პირველ

რიგში - მძიმე იონებით მკურნალობის) ბიოლოგიური ეფექტიანობის და უსაფრთხოების ამაღლება ღირებულების გაზრდის გარეშე აუცილებელია პროტონებით და მძიმე იონებით თერაპიის მდგარადობის და მაღალი კონკურენტუნარიანობის უზრუნველსაყოფად. აღსანიშნავია ისიც, რომ სხვა ქვეყნებისგან განსხვავებით, ამერიკის შეერთებულ შტატებში არ მოქმედებს, არ შენდება და არ იგეგმება იონებით თერაპიის არც ერთი დანადგარი. უნდა აღინიშნოს, რომ გლობალური და რეგიონული დინამიკის ზემოხსენებული ტენდენცია თვალნათლივ ჩანს პროტონული და იონური თერაპიის დანადგარების და პაციენტების რაოდენობის ზრდის მონაცემების სხვა წყაროებში მოყვანილი სტატისტიკიდანაც (Frank J., Zhu R.X., 2020) (ცხრილი 7, სურათი 9).

წელი	პაციენტების რაოდენობა, ათასი
2007	55
2008	60
2009	66
2010	73
2011	80
2012	88
2013	100
2014	115
2015	140
2016	180
2017	235
2018	280
2019	320
2020	355
2021	390
2022	405
2023	415

ცხრილი 7 პროტონული თერაპიის პაციენტების რაოდენობა 2007-2023 წლებში



სურ. 10 პროტონული და მძიმე იონებით თერაპიის პაციენტების ჯამური რაოდენობა (ათასი პაციენტი) 2007-2024 წლებში

აღსანიშნავია, რომ იმავე პერიოდის განმავლობაში მძიმე იონებით თერაპიის პაციენტების რიცხვმა შეადგინა დაახლოებით 57.5 ათასი ანუ საერთო რაოდენობის დაახლოებით 14% [49], რაც ახლოა ჩვენს მიერ მიღებულ მნიშვნელობასთან.

No	ქვეყანა	P	C-ion	ჯამი
1	ავსტრია	1600	500	210
2	ბელგია	246	-	246
3	კანადა	204	-	204
4	ჩეხეთი	10000	-	100
5	ჩინეთი	3865	6447	10312
6	დანია	1034	-	1034
7	საფრანგეთი	22040	-	22040
8	გერმანია	18859	6647	25506
9	ინდოეთი	1030	-	1030
10	იტალია	4806	2468	7274
11	იაპონია	52947	41236	94183
12	პოლონეთი	1230	-	1230
13	რუსეთი	9177	-	9177
14	სამხრეთ აფრიკა	524	-	524
15	სამხრეთ კორეა	11174	-	11174
16	ესპანეთი	1368	-	1368
17	შვედეთი	3725	-	3725
18	შვეიცარია	10989	-	10989
19	ტაილანდი	728	-	728
20	ტაივანი	6600	200	6800
21	ნიდერლანდები	4326	-	4326
22	დიდი ბრიტანეთი	6459	-	6459
23	აშშ	187934	-	187943
	სულ	360866	57498	418364

ცხრილი 8 კიბოს პროტონული და იონური თერაპიის ცენტრების ჩამონათვალი 2024 წლის დასაწყისისთვის

საინტერესო ინფორმაციას გვამღევეს აგრეთვე ნაწილაკებით თერაპიის პაციენტთა რიცხვის განაწილება ქვეყნების მიხედვით (ცხრილი 8 და სურათი 10), რომელიც ცხადად სახავს ორი ქვეყნის - აშშ და იაპონიის სრულ ჰეგემონიას 2024 წლის დამდეგისთვის. ზემოთ მოყვანილი მონაცემების ერთობლიობა ცხადად მიუთითებს იმ გარემოებაზე, რომ პროტონული და მძიმე იონებით თერაპიის მაღალი სამკურნალო ეფექტი ვერ აკომპენსირებს კიბოს მკურნალობის ამ ინოვაციური მოდალობის მაღალ ღირებულებას და რომ სამკურნალო

ეფექტიანობის მნიშვნელოვანი ამაღლება ღირებულების შემცირების ან თუნდაც შენარჩუნების პირობებში არის დამუხტული ნაწილაკებით თერაპიის მდგრადობის და კონკურენტუნარიანობის აუცილებელი პირობა.

1.4. ნაწილაკებით თერაპია და ასტრობოლოგია

პროტონული გამოსხივებისადმი სწრაფად მზარდი ინტერესი ასევე განპირობებულია იმით, რომ კოსმოსური გამოსხივების მავნე ზემოქმედება (კიბოს სხვადასხვა ფორმები, კატარაქტა, სისხლწარმომქნელი ორგანოების და ცენტრალური ნერვული სისტემების თვალის და კანის დაზიანება) ასტრონავტებზე დედამიწის დამცავი მაგნიტური ველის გარეთ 90%-ზე მეტით არის გამოწვეული პროტონებით. კოსმონავტების სისხლის წარმომქმნელი ორგანოებისა და კანის დასხივების წლიური რადიაციული ზემოქმედების სტანდარტები კრიტიკულად უფრო მაღალია, ვიდრე მოსახლეობისთვის დაწესებული ზღვრული მნიშვნელობები. ამიტომაც, ორბიტაზე მოძრავ კოსმოსურ სადგურებზე ხანგრძლივი სამოქალაქო და სამხედრო მისიების განხორციელებისას მაიონიზებელი გამოსხივებისგან დაცვისა და უსაფრთხოების გაზრდის პრობლემა უმნიშვნელოვანესი ხდება (იხილეთ ცხრილი 9) (ლ. ჭელიძე, ა. ჭირაქაძე, გ. ჯაფარიძე, 2021).

სამიზნე ჯგუფი	დასხივების ხანგრძლივობა	სისხლის წარმომქმნელი ორგანოები (5 სმ)	თვალეები (0.3 სმ)	კანი (0.01 სმ)
ასტრონავტები	30 დღე	250	1000	1500
	წლიური	500	2000	3000
	ზღვრული ჯამური	1000-1500	4000	600
მოსახლეობა	წლიური	1	1500	50

ცხრილი 9 ასტრონავტების და მოსახლეობის დასხივების დოზის ზღვრული დაშვებული დოზა, mSv

მიუხედავად მაიონიზებელი გამოსხივებისგან დაცვის საშუალებების მახასიათებლების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებისა, პროტონული დასხივება ფრიად საეჭვოს ხდის მნიშვნელოვნად უფრო ხანგრძლივი და დიდ მანძილზე

კოსმოსური ფრენების შესაძლებლობას (ცხრილი 10), რაც მიუღებელია როგორც სამოქალაქო ეკონომიკური და სამეცნიერო, ასევე სამხედრო-ტექნიკური და ტექნოლოგიური თვალსაზრისით. ამიტომაც, სადღეისოდ არსებული 71 ნაციონალური და 7 საერთაშორისო სააგენტოდან 8 წამყვანმა ორგანიზაციამ უკვე განაცხადა ნაწილაკებით თერაპიის ახალი მასშტაბური კომპლექსური სამეცნიერო-საწარმოო პროგრამის დაწყების თაობაზე, ხოლო კიდევ 9 ქვეყნის სააგენტო უახლოეს მომავალში დაიწყებს ახალი კომპლექსური პროგრამების განხორციელებას (Space Agencies, <https://www.unoosa.org/oosa/de/ourwork/space-agencies.html>, 2022) (ცხრილი 11).

მისიის შინაარსი	დასხივების რეგისტრირებული დოზა, mSv
შათლის (Shuttle 41-C) ექსპედიცია, 8 დღე დედამიწის 460 კმ-იან ორბიტაზე	5.59
აპოლოს (Appolo 14) ექსპედიცია, 9-დღიანი ექსპედიცია მთვარეზე	11.4
სკაილაბის (Skylab 4) ექსპედიცია, 87 დღე დედამიწის 473 კმ-იან ორბიტაზე	178
საერთაშორისო კოსმოსური სადგურის (ISS) ექსპედიცია, 6 თვე დედამიწის 353 კმ-იან ორბიტაზე	160
დაგეგმილი 3-წლიანი ექსპედიცია მარსზე	შეფასება: 1200

ცხრილი 10 კოსმოსური ექსპედიციების დროს რეგისტრირებული დასხივების დოზები

სააგენტო	ქვეყანა	პროგრამის სტატუსი
<u>National Aeronautics and Space Administration</u>	აშშ	პროგრამები დაწყებულია
<u>Russian space program</u>	რუსეთის ფედერაცია	
<u>China National Space Administration</u>	ჩინეთი	
Japan Aerospace Exploration Agency	იაპონია	
<u>Indian Space Research Organisation</u>	ინდოეთი	
<u>European Space Agency</u>	ევროკავშირი	
<u>National Centre for Space Studies</u>	საფრანგეთი	
German Aerospace Center	გერმანია	პროგრამები დაიწყება 2027 წლამდე
<u>Iranian Space Agency</u>	ირანი	
<u>Israeli Space Agency</u>	ისრაელი	
<u>Italian Space Agency</u>	იტალია	
<u>Korea Aerospace Research Institute</u>	სამხრეთ კორეა	
<u>Mexican Space Agency</u>	მექსიკა	

<u>Saudi Space Agency</u>	საუდის არაბეთი	
<u>Netherlands</u>	ნიდერლანდები	
<u>Agencia Espacial Española</u>	ესპანეთი	
<u>Swedish National Space Agency</u>	შვედეთი	

ცხრილი 11 სახელმწიფო მართვაში მყოფი კოსმოსური სააგენტოების პროტონული თერაპიის და ასტრობიოლოგიის კომპლექსური პროგრამების სტატუსი

1.5. მაღალი ენერჯის პროტონებით და მძიმე იონებით ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების მკურნალობის საფუძვლები

ისევე როგორც ყველა სხვა მაიონიზებული გამოსხივების შემთხვევაში, კიბოს პროტონებით მკურნალობის პროცესში მთავარია მაღალენერგეტიკული დამუხტული ნაწილაკების უნარი მოახდინოს სიმსივნის ქსოვილების ატომების და მოლეკულების იონიზაცია ნივთიერებაში გავლის დროს (Prjanichnikov A. A., Chernjaev A. P., Khoroshkov V. S., 2019). შესაძლებელია იონიზაციის პროცესის ორი „სცენარი“: ელემენტარული ურთიერთქმედების პროცესში ხდება პროტონის ენერჯის ნაწილის ატომის ერთ ერთი ორბიტალური ელექტრონისთვის გადაცემა, რის შედეგადაც ხდება ან ამ ელექტრონის უფრო მაღალ ორბიტალზე გადაყვანა (აღზნება) და გამა-ქვანტის გამოსხივება, ან ორბიტალური ელექტრონის ატომიდან „ამოგლეჯა“ და იონური წყვილის (დადებითად დამუხტული იონი და ელექტრონი) წარმოქმნა. ელემენტარული ურთიერთქმედების აქტების დიდი უმრავლესობა მაღალენერგეტიკული პროტონების ნაკადის შემთხვევაში ელექტრომაგნიტური ბუნებისაა და ხდება პროტონის ელექტრომაგნიტური ველის მოქმედების შედეგად. ბირთვული რეაქციის ალბათობა 50 მევ ენერჯის პროტონისთვის იონიზაციური ურთიერთქმედების ალბათობასთან შედარებით შეადგენს დაახლოებით 5%-ს. ენერჯის ზრდასთან ერთად ეს თანაფარდობა მცირდება და 200 მევ პროტონისთვის უკვე 1%-ზე ნაკლებია. შესაბამისად, პროტონულ თერაპიასთან მიმართებაში ბირთვულ რეაქციებს განიხილავენ, როგორც ელექტრომაგნიტური პროცესების „მცირე შესწორებას“.

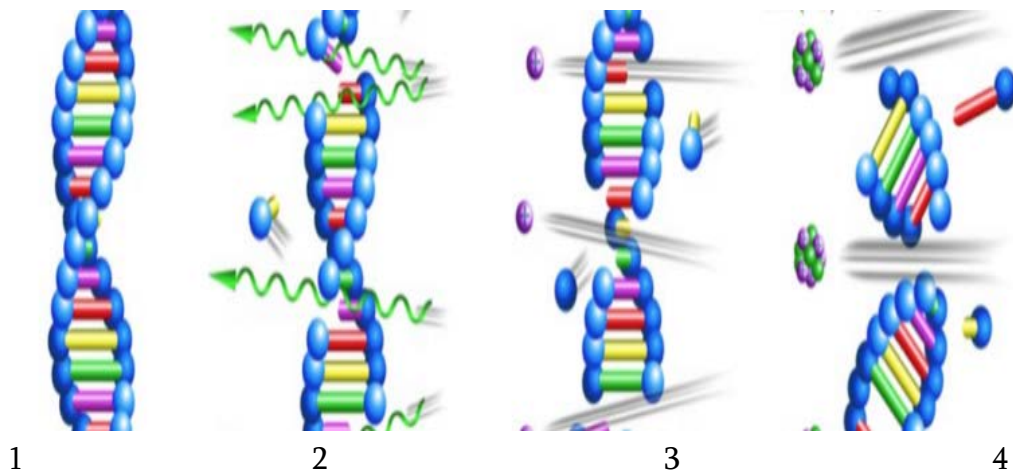
გამოყოფენ მაიონიზირებელი გამოსხივების ცოცხალ უჯრედზე მომაკვდინებელი ზემოქმედების სამ ძირითად მექანიზმს (Yarmonenko S. P., 1993.). პირველი (შეიძლება ითქვას, მთავარი) მექანიზმია ე. წ. ქრომოსომული

აბერაციების (დნმ-ის სპირალის ძაფების ერთჯერადი და ორმაგი წყვეტების) წარმოქმნა იონიზაციის ელემენტარული აქტების ადგილებში. დნმ-ის - დაზიანება იწვევს უჯრედის მემკვიდრეობითობის მექანიზმის მოშლას და მის სიკვდილს პირველივე ან შემდგომი დაყოფის დროს, ან უშუალოდ დაყოფებს შორის ფაზაში (ინტერფაზაში).

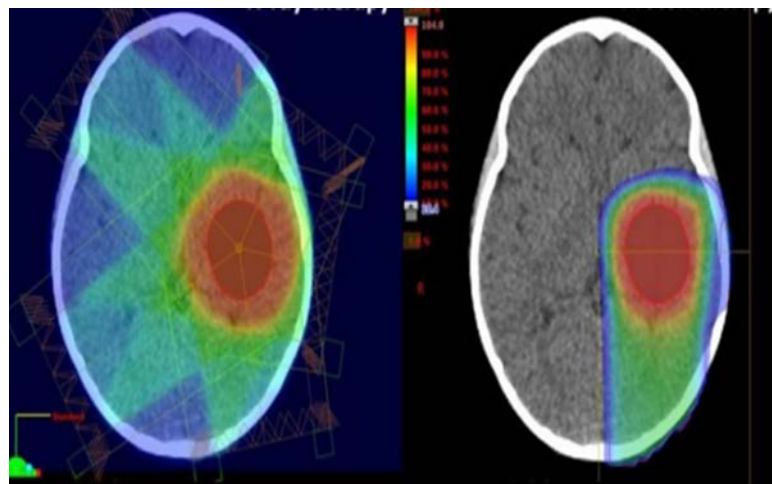
მაიონიზებელი გამოსხივების ცოცხალ უჯრეზე მომაკვდინებელი ზემოქმედების მეორე ძირითადი მექანიზმია მათი შიდა მემბრანების იონიზაციური დაზიანება, რაც იწვევს მეტაბოლიტური და სხვა ურთულესი პროცესების მოშლას, რომლებიც მიმდინარეობს მიტოქონდრიების და უჯრედის სხვა უმნიშვნელოვანესი სტრუქტურების მონაწილეობით. არანაკლებ მნიშვნელოვანია მაიონიზებელი გამოსხივების მესამე მექანიზმიც, რომელიც იწვევს იონიზირებული მოლეკულების ფრაგმენტების (დიდი რაოდენობის სხვადასხვა გვარის მაღალაქტიური რადიკალების და ზეჟანგების) წარმოქმნას, რომლებიც იონიზაციის აქტის შემდგომ ურთიერთქმედებს თავისუფალ ჟანგბადთან და სხვა მოლეკულებთან, წარმოქმნიან სხვადასხვა სახის მაღალრეაქტიულ ფორმებს და, საბოლოო ჯამში, იწვევენ უჯრედის სხვადასხვა მნიშვნელოვანი სტრუქტურების დაშლას (Hughes V. S., Wiggins J. M., Siemann D. W., 2019) (სურათი 11). პროტონებს და ნახშირბადის იონებს აქვს მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი ფარდობითი ბიოლოგიური ეფექტიანობა და დოზის უკეთესი განაწილება სამიზნე არეში, ვიდრე ფოტონებს (სურათი 12). ნახშირბადის იონებს, პროტონებთან შედარებით, აქვს რამდენჯერმე (1.5 - 3-ჯერ) უფრო მაღალი ფარდობითი ბიოლოგიური ეფექტიანობა, მაგრამ დოზის უარესი განაწილება.

ცხადია, რომ მაღალი ბიოლოგიური ეფექტიანობა სასურველია სიმსივნეზე მაღალი სამკურნალო ზემოქმედების თვალსაზრისით, მაგრამ უფრო მეტად სახიფათოა ნორმალური უჯრედებისთვის. სადღეისოდ მიღებულია თვალსაზრისი, რომ ნახშირბადის იონებით თერაპია უნდა გამოიყენებოდეს იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნის ტიპის და მდებარეობის გათვალისწინებით აშკარაა მისი თერაპევტული უპირატესობები პროტონებით მკურნალობასთან შედარებით. უჯრედის სხვადასხვა სტრუქტურების იონიზაციით გამოწვეული ამგვარი დაზიანების შემთხვევაში უმეტესწილად არსებობს მოვლენების შემდგომი განვითარების ორი სცენარი. პირველ შემთხვევაში, მიყენებული ზიანი არ იწვევს

უჯრედის სიკვდილს - ე. წ. სუბლეტალური ან პოტენციურად ლეტალური დაზიანება არ არის მომაკვდინებელი. ეს შესაძლებელია ან იონიზირებული მოლეკულის სწრაფი აღდგენის შედეგად - წარმოქმნილი იონების და ელექტრონები სწრაფად რეკომბინირებს, ან აქტიურდება უჯრედის აღდგენის ძლიერი შიდაუჯრედული და უჯრედთაშორისი პროცესები და დაზიანებული სტრუქტურების აღდგენა ხდება უჯრედის ახალ დაყოფამდე. მეორე შემთხვევაში, დაზიანებული სტრუქტურის სწრაფი აღდგენა ვერ ესწრება და უჯრედი კვდება შემდგომი პირველივე ან მომდევნო დაყოფის დროს.



სურ. 11 დნმ-ის ფრაგმენტი (1) და მისი დაზიანება ფოტონების (2), პროტონების (3) და ნახშირბადის იონების ნაკადით [39]



ა ბ

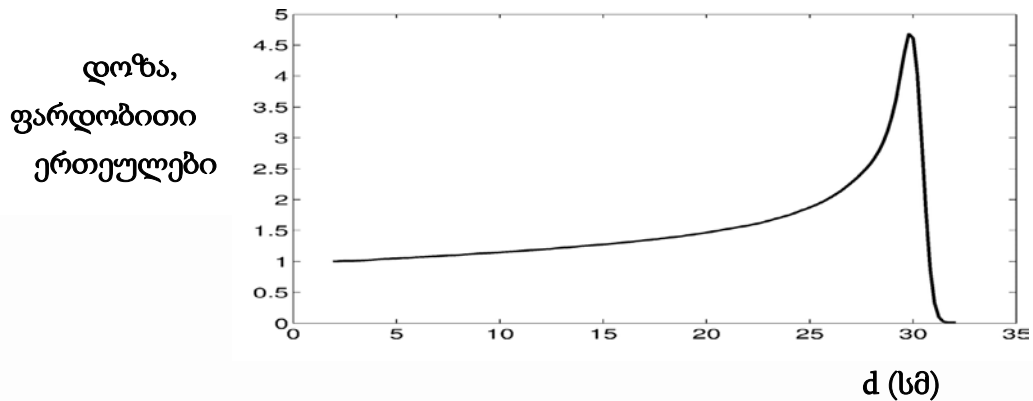
სურ. 12 ფოტონური (ა) და პროტონული ნაკადით დასხივების დოზები ტიპიური განაწილება სამიზნე არეში

საკმარისად სერიოზული ან მრავლობითი დაზიანებების შემთხვევაში უჯრედის სიკვდილი შესაძლებელია მისი განვითარების სხვა ფაზებშიც. მაგალითად, ქრომოსომის ორმაგი (ორივე ძაფის) წყვეტა თითქმის ყოველთვის ლეტალურია უჯრედისთვის. სიმსივნური და ჯანსაღი უჯრედების რადიოსენსიტიურობა (ანუ მიყენებული დაზიანებების ხარისხი) თითქმის ერთნაირია, ხოლო ინდივიდუალური განსხვავებები, როგორც წესი, არ აღემატება 20-25%-ს. მნიშვნელოვნად უფრო დიდია განსხვავება გამოსხივებით დაზიანებული სტრუქტურების სწრაფი აღდგენის უნარში, (ხშირად 2-3-ჯერ ან მეტჯერ). საბოლოო ჯამში, რადიოთერაპიის ეფექტიანობა და მიღწეული წარმატებები განპირობებულია სწორედ ნორმალური უჯრედების უნარით მნიშვნელოვნად უფრო აქტიურად და სრულად აღადგინონ დაზიანებული დნმ-ი, ვიდრე ავთვისებიანი სიმსივნის უჯრედებმა. ეს უპირატესობა მნიშვნელოვანწილად მიიღწევა რადიაციული მკურნალობის რეჟიმის (კურსის მთლიანი დოზა, ფრაქციული დოზა, ფრაქციონირების რეჟიმი) სწორად შერჩევით. ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი უჯრედების სიკვდილიანობათა შორის განსხვავებას "თერაპიულ ინტერვალს" უწოდებენ. რადიოთერაპიის პროცესის ძირითადი მიზანი არის სწორედ თერაპიული ინტერვალის გაზრდა.

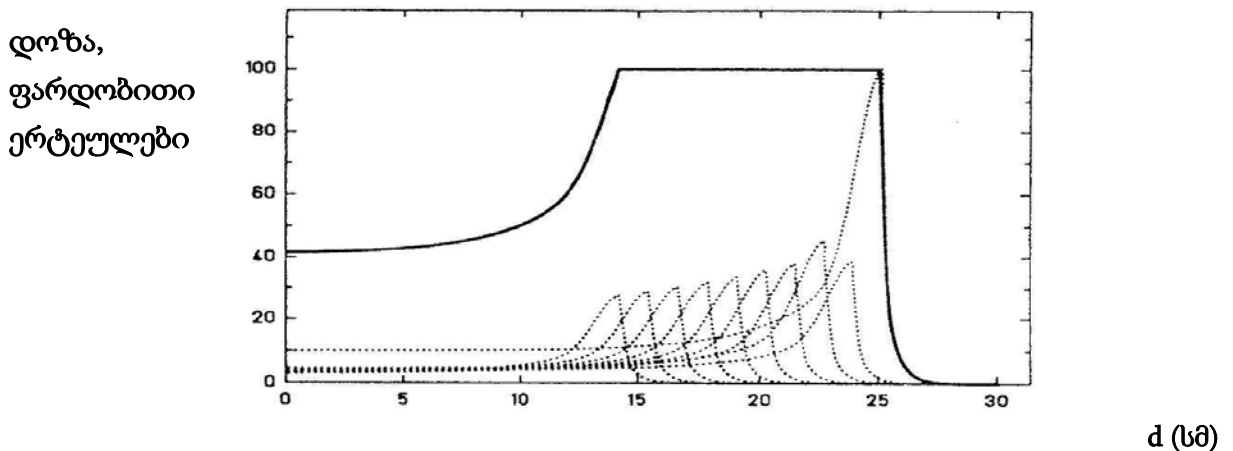
ადვილი მისახვედრია, რომ რაც უფრო მაღალია რადიაციული ველის ლოკალიზება ონკოლოგიური წარმონაქმნის არეში და რაც უფრო სრულია მათი „გადაფარვა“, მით უფრო დიდია რადიაციული ველის არეში მოხვედრილი კიბოს უჯრედების მოსპობის ალბათობა და, ამასთანავე, უფრო ნაკლები საფრთხე ემუქრება სიმსივნის მიმდებარე ქსოვილების ჯანსაღ უჯრედებს. პროტონული თერაპია, ისევე როგორც ტრადიციული სხივური თერაპია, ხორციელდება რადიაციული ონკოლოგების დანიშნულების საფუძველზე, მაგრამ ამ ორი მეთოდით ჩატარებული მკურნალობის შედეგი შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს რადიაციული ველის ლოკალიზაციის განსხვავებული ხარისხის გამო. ამდენად, პროტონული თერაპიის გამოყენება განსაკუთრებით მიზანშეწონილია, როდესაც საქმე გვქვს სასიცოცხლოდ უმნიშვნელოვანეს ორგანოებში და მათ უშუალო სიახლოვეში განლაგებულ სიმსივნეებთან და მაღალია სიმსივნეების მიმდებარე ქსოვილების დაზიანების რისკი. ჩვეულებრივი სხივური თერაპია ნაკლებად არის გათვლილი ამდენად ლოკალიზებული

ზემოქმედების მოსახდენად და მისი გამოყენებისას სიმსივნის რეგიონში უფრო მეტი „ნორმალური“ უჯრედი შეიძლება დაზიანდეს. ასევე ადვილი მისახვედრია, რომ სხივის შესაბამისი ფორმირებით (მაგალითად, წვრილი „ფანქრისებრი“ სხივის მიღებით) და მისი ოპტიმალურად მართული გადაადგილებით (სკანირებით) შესაძლებელია პროტონული თერაპიის ამ უპირატესობის კიდევ უფრო გამოხატული ეფექტიანობით გამოყენება. ამიტომაც, „ფანქრისებრი სხივით“ სკანირება სადღეისოდ მრავალი სპეციალისტის მიერ აღიარებულია, როგორც სხივური თერაპიის საუკეთესო მეთოდი. როდესაც პროტონების ან იონების ნაკადი მოძრაობს ნივთიერ გარემოში, მოძრავი დამუხტული ნაწილაკის მიერ გარემოსთვის გადაცემული ენერჯის ოდენობა დაახლოებით უკუპროპორციულია ნაწილაკის კინეტიკური ენერჯის კვადრატისა. შესაბამისად, ნაწილაკის სიჩქარის შემცირებას თან ახლავს გარემოსთვის გადაცემული ენერჯის ოდენობის (ანუ დასხივების დოზის) სწრაფი ზრდა, რის გამოც ენერჯის გადაცემა მაქსიმალურია ნაწილაკების მოძრაობის ბოლოს, ტრაექტორიის მცირე მონაკვეთზე. ბუნებრივია, რომ ამ დროს გარემოში წარმოიქმნება დასხივების დოზის მკვეთრად გამოხატული სივრცითი პიკი, რომელიც ცნობილია „ბრეგის პიკის“ (Bragg peak) სახელით. ცხადია, რომ რაც უფრო მაღალია ნაწილაკის საწყისი სიჩქარე (ანუ ენერჯია) მით უფრო დიდ მანძილს გაივლის იგი ნივთიერ გარემოში და შემოსვლის ადგილიდან უფრო ღრმად იქნება ლოკალიზებული ბრეგის პიკი, ანუ დასხივების მაქსიმალური დოზის კონცენტრირების არე. იმ შემთხვევაში, თუ სათანადო სიზუსტით ვიცით ნაწილაკის, ნივთიერი გარემოს და მათი ურთიერთქმედების შესაბამისი პარამეტრები, შეგვიძლია მაღალი სიზუსტით გამოვთვალოთ და ვმართოთ ბრეგის პიკის მდგომარეობა პაციენტის ორგანიზმში და უზრუნველვყოთ დასხივების მაქსიმალური დოზა წინასწარ დაგეგმილ არეში და მაქსიმალურად გამოვრიცხოთ ორგანიზმის ჯანსაღი ქსოვილების დასხივება. გადაცენული ენერჯის სიდიდის დამოკიდებულება გარემოში გავლილ მანძილზე და ბრეგის პიკის ლოკალიზაცია გარემოში 62 მეგ ენერჯის პროტონების ნაკადის შემთხვევაში მოცემულია სურათზე 10. ხაზი უნდა გაესვას იმ გარემოებას, რომ (დამუხტული ნაწილაკებისგან განსხვავებით) დასხივების დოზის მსგავსი პროფილის მიღება რენტგენის (ფოტონური) სხივების გამოყენებით შეუძლებელია, ვინაიდან მათი ენერჯია და დასხივების დოზა მონოტონურად იკლებს გარემოში

გავრცელებისას, რაც განსაკუთრებით არასასურველია ორგანიზმის ე. წ. „ღრმად მდებარე“ ონკოლოგიური წარმონაქმნების შემთხვევაში. საგულისხმოა, რომ ჭარბი რადიაციული ზემოქმედება რენტგენული თერაპიის დროს გარდაუვალია ე. წ. სტერეოტაქსიული მეთოდის გამოყენების დროსაც. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია მხოლოდ დასხივების მოცულობითი ფორმის ოპტიმიზაცია რამდენიმე სხვადასხვა კუთხით მიმართული სხივის გამოყენებით, მაგრამ საერთო დოზა არათუ მცირდება, არამედ რამდენადმე იზრდება კიდევაც. ამრიგად, პროტონული სხივები (ისევე, როგორც რენტგენის სხივები) უზრუნველყოფს სიმსივნის მოსპობისთვის ან დაზიანებისთვის საჭირო დოზას, მაგრამ იმავდროულად. საშუალებას იძლევა რამდენჯერმე შევამციროთ დასხივების საერთო დოზა. პროტონული თერაპიის უპირატესობა კიდევ უფრო ცხადად ჩანს ე. წ. „ბრეგის განრთხმული პიკის“ (Spread out Bragg peak – SOBP) გამოყენების შემთხვევაში (სურათი 13).



სურ. 13 62 მევ ენერგიის პროტონების მიერ გარემოს (წყალი) იონიზაციის ხარისხი I (ფარდობით ერთეულებში) და ბრეგის პიკის მდებარეობა d (სმ)



სურ. 14 რამდენიმე მონოენერგეტიკული პროტონული სხივისგან წარმოქმნილი SOBP პიკის I დოზის (ფარდობით ერთეულებში) დამოკიდებულება გარემოში განვლილ მანძილზე

ამ მეთოდით შექმნილი „პლატო“, სხივების სათანადო მართვის პირობებში, ქმნის დროსა და სივრცეში სტაბილურ „დასხივების დოზის პლატოს“ (იხილეთ სურათი 14.), რომლის სამიზნე არესთან ოპტიმალური თანხვედრა (ე. წ. „გადაფარვა“) მნიშვნელოვნად ზრდის პროტონული თერაპიის ყველა უპირატესობას ფოტონურ რადიოთერაპიასთან შედარებით. თანამედროვე სისტემებში ძირითადად გამოიყენება SOBP-პიკის მიღების ორი მეთოდი. პირველი (უფრო მარტივი და ნაკლებად პრეცეზიული), ანუ პასიური მოდულაცია, გულისხმობს სხივის მართვას ცვალებადი სისქის მბრუნავი დისკოების („ბორბლების“) გამოყენებით და თითოეული პაციენტისთვის განსხვავებული კომპენსატორისა და კოლიმატორის შერჩევას მოითხოვს, რაც მთლიანად პროცესს საკმაოდ რთულსა და შრომატევადს ხდის, და რაც მთავარია, მეტისმეტად ართულებს სამიზნე სიმსივნის ან სხვა ონკოლოგიური წარმონაქმნის ფორმისა და ზომების ზუსტ გათვალისწინებას. ამასთან, არსებობს მოსაზრება (Yarmonenko S. P. et al., 1976), რომ პასიური მოდულაციის დროს წარმოიქმნება მნიშვნელოვანი მეორადი ნეიტრონული დაბინძურება, ხოლო აქტიური მოდულაციის („ფანქრისებრი“ სხივით სკანირების) დროს ნეიტრონული დაბინძურება შედარებით უმნიშვნელოვანია. სინამდვილეში, თეორიული ანალიზი და პრაქტიკული გამოცდილება გვიჩვენებს, რომ მეორადი ნეიტრონული დაბინძურება (რომელიც ხასიათდება მაღალი ფარდობითი ბიოლოგიური ეფექტიანობით და შეიძლება მნიშვნელოვან საფრთხეს წარმოადგენდეს როგორც პერსონალისთვის, ასევე პაციენტებისთვის) მოდულაციის ორივე სქემის პირობებში წარმოიქმნება (d'Avila Nunes M., 2015). თანამედროვე ეტაპზე უაღრესად დიდი ყურადღება ექცევა პროტონული თერაპიის პროცესში ნეიტრონული ფონის მინიმიზაციას. დღეს, როდესაც მკურნალობის წარმატებული კურსის შემდეგ ონკოლოგიური პაციენტების 70 %-მდე ცოცხლობს ხუთ წელზე მეტს, ხანგრძლივი ვადის შემდეგ განვითარებული გართულებების და დასხივებით (მათ შორის ნეიტრონული ფონით) ინდუცირებული სიმსივნეების პრობლემა უაღრესად მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით ბავშვების და მოზარდების მკურნალობის დროს (Marx V., 2014). პროტონული თერაპიის პროცესში, მაღალენერგეტიკული პროტონების ნაკადები წარმოქმნიან მეორად ნეიტრონებს, მათ შორის სიმსივნის არეს გარეთ, რაც იწვევს დასხივების არასასურველ დამატებით დოზას სხეულის

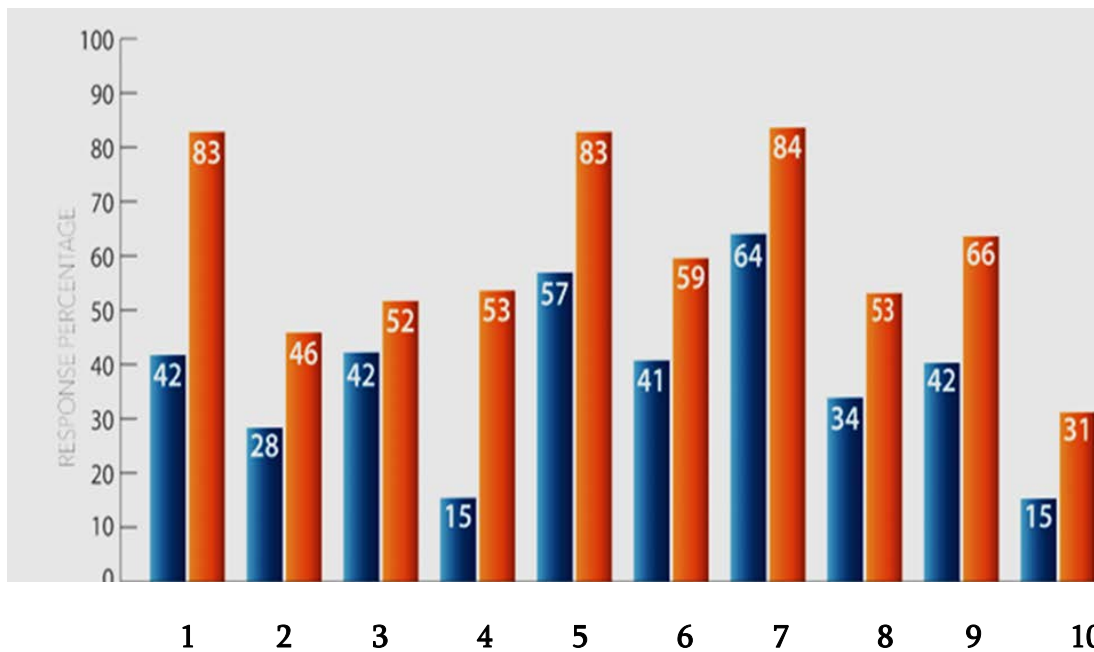
ჯანმრთელ ქსოვილებში. ეს გარემოება ხშირად იწვევს დამატებით გართულებებს და ხანგრძლივ პერსპექტივაში მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ პაციენტების ჯანმრთელობაზე და გადარჩენადობაზე. ნეიტრონების მაღალი ბიოლოგიური ეფექტიანობის გამო მათი შედარებით მცირე დოზები შეიძლება წარმოადგენდეს მაღალ საფრთხეს. მეორადი ნეიტრონებით დასხივების გავლენა ინდუცირებული სიმსივნის წარმოქმნის რისკზე შეიძლება სწორად განისაზღვროს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ სათანადო სიზუსტით იქნება გათვალისწინებული ყველა სახის დასხივების დოზების განაწილება სიმსივნის არეში და მის გარეთ. ყველა მკვლევარის ერთსულოვანი აზრია, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევები მეორადი ნეიტრონული დასხივებით გამოწვეული რისკის მეტი სიზუსტით შეფასებისთვის. ნეიტრონული დაბინძურების ეფექტი შეიძლება შესუსტდეს სამიზნე ობიექტამდე მანძილის გაზრდის შედეგად, მაგრამ ეს იწვევს სხივის დამატებით გაშლას და, ამდენად, არ იძლევა პრობლემის სრულფასოვანი გადაწყვეტის საშუალებას. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ პროტონული სხივური ნაკადების მეშვეობით შესაძლებელია თერაპიისთვის „ხელშემწყობი“ (მაგალითად, ^{15}O და ^{11}C) იზოტოპების გენერირება და პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიის გამოყენებით სამკურნალო პროცესის ვიზუალიზაცია და დამატებითი კორექტირება.

1.6. კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული მრავალკომპონენტური კომბინირებული მკურნალობის კონცეფცია

კიბოს მრავალკომპონენტური კომბინირებული თერაპიის წინაპირობები ჩამოყალიბდა ჯერ კიდევ გასული საუკუნის სამოციან წლებში (E. Freireich, R. Taylor, J. Hananian, O. Selawry, J. Holland, B. Hoogstraten I. Wolman, E. Abir, A. Sawitsky, S. Lee, 1965). კიბოს კომბინირებული თერაპიის მეთოდების ოპტიმიზაციის საკითხი განსაკუთრებით აქტუალური გახდა მე-20 საუკუნის დამდეგს.

კომბინირებული მკურნალობის ახალი კონცეფცია მთლიანი სხეულის რეჟიმში პირველად 2017 წელს შეიმუშავეს იაპონელმა მკვლევარებმა (Yagawa Y., Tanigawa K., Kobayashi Y., Yamamoto M., 2017), ხოლო კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული სინერგიული კიურის ტემპერატურით კონტროლიტრბადი

კომბინირებული მკურნალობის დაზუსტებული ახალი კონცეფცია ერთი წლის შემდეგ გამოქვეყნდა ქართველ მეცნიერთა ჯგუფის ნაშრომში აკადემიკოს ნოდარ მითაგვარიას თაოსნობით (Chirakadze A., Jishiashvili D., Buachidze Z., Gorgadze K, Shiolashvili Z., Jishiashvili A., Mitagvaria N., Lazrishvili I., 2018). ორივე კონცეფციის პირველი კლინიკური დადასტურება იყო აშშ მერილენდის პროტონული თერაპიის ცენტრში ჩატარებული კლინიკური კომპლექსური კვლევის შედეგი (High-Precision Proton Therapy More Effective in Treating Certain Cancers when Combined with Hyperthermia Therapy, 2018), რომელმაც აჩვენა მთელი სხეულის რეჟიმში ჩატარებული ჰიპერთერმიის ფოტონურ რადიოთერაპიასთან და/ან ქიმიოთერაპიასთან კომბინირების მაღალი ეფექტი კიბოს ათი ფართოდ გავრცელებული ფორმის წინააღმდეგ (სურათი 15).



სურ. 15 კლინიკური შედეგების გაუმჯობესება, მიღწეული ჰიპერთერმიის და ფოტონური რადიოთერაპიის ან ქიმიოთერაპიის ერთობლივი გამოყენებით

1-თაქვი და კისერი, 2-მელანომა, 3-სარკომა, 4-შარდის ბუშტი, 5-ფარისებრი ჯირკვალი, 6-მკერდი, 7-პროსტატის ჯირკვალი, 8-სწორი ნაწლავი, 9-გვერდითი და გულმკერდის კედლები, 10 - გლიობლასტომა. ლურჯი სვეტები - მხოლოდ დასხივება ან ქიმიოთერაპია, წითელი სვეტი - ჰიპერთერმია და დასხივება ან ქიმიოთერაპია.

2018-2024 წელს საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის, თბილისის სახელმიფო უნივერსიტეტის, ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის, საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნული ცენტრის,

ინდოეთის (კოტაიაში) მაჰათმაჯ განდის უნივერსიტეტის, ინდოეთის (კოლკატა) ბიოსამედიცინო კვლევების კომპანიის „ბინფოსოლ პეაივით ლიმიტედ“ და ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის მკვლევართა ერთობლივი ძალისხმევით ჩატარდა მულტიდისციპლინარული კვლევა, საბოლოოდ ჩამოყალიბდა ძლიერად ლოკალიზებული, მრავალკომპონენტური სინერგიული კომბინაციური თერაპის კონცეფცია და შეიქმნა ნაწილაკებით (კერძოდ, პროტონებით) თერაპიის სამკურნალო ეფექტის და უსაფრთხოების გაზრდის ახალი დამხმარე კომბინაციები (Mitagvaria N., Chirakadze A., Chubinidze G., Dvali N., Chichua T., Khuskivadze N., Devdariani M., Gumberidze L., Kostiuchik N., 2023). 2017 – 2024 წლებში ჩატარებული კვლევებმა (Boron Nitride Nanosheets Functionalized with Fe₃O₄ and CoFe₂O₄ Magnetic Nanoparticles for Nanofiltration Applications. ACS Applied Nano Materials, 6, 13,, 2019) ცხადყო, რომ სხვადასხვა მექანიზმზე დაფუძნებული საშუალებების კომბინირება მკვეთრად ზრდის პრეპარატების ეფექტიანობას, ხელს უშლის სიმსივნური უჯრედების რეზისტენტობის ჩამოყალიბებას და საშუალებას გვაძლევს რამდენჯერმე შევამციროთ სამკურნალო ზემოქმედების დოზა იგივე სამკურნალო ეფექტით, ან რამდენჯერმე გავზარდოთ სამკურნალო ეფექტი ორგანიზმის ჯანსაღ ქსოვილებზე არასასურველი ზემოქმედების გაზრდის გარეშე.

1.7. კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული მრავალკომპონენტური კომბინირებული თერაპიის კონცეფციის ძირითადი პრინციპები და მეთოდები

2018-2024 წლის კვლევების შედეგების ანალიზი საფუძველზე სადისერტაციო კვლევის ფარგლებში შესაძლებელი გახდა კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული მრავალკომპონენტური თვითკონტროლირებადი კომბინირებული მკურნალობის პრინციპების დაზუსტება, კონკრეტიზაცია და მათი ეფექტიანობის ექსპერიმენტული შემოწმება, რამაც საშუალება მოგვცა მიზანმიმართულად შეფცემუშავებინა და დაგვემზადებინა ახალი ანტისიმსივნური კომბინაციები და *in vitro* და *in vivo* მეთოდებით გამოგვეცადა და შეგვეფასებინა მათი, როგორც პროტონული თერაპიის ეფექტიანობისა და უსაფრთხოების ამალღების დამხმარე საშუალების პოტენციალი.

ძლიერად ლოკალიზებულ მრავალკომპონენტური თერაპიის ძირითადი პრინციპებია:

ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების სამკურნალოდ ძირითად მეთოდებთან (ქირურგია, რადიოთერაპია, ქიმიოთერაპია და სხვა) ერთდროულად ან დროის შეაბამისი ინტერვალებით გამოყენებულ უნდა იქნას სიმსივნურ უჯრედებზე ზემოქმედების რაც შეიძლება მეტი სხვადასხვა მექანიზმის მქონე მაღალეფექტური და მცირედ ტოქსიკური დამატებითი მოდალობა, მათ შორის მრავალკომპონენტური ნებადართული პრეპარატების კომბინაციები.

აუცილებელია, რომ სამკურნალო ზემოქმედების რაც შეიძლება დიდი ნაწილი კონცენტრირებული იყოს სიმსივნის არეში, რაც თავისთავად განაპირობებს ნანოგანზომილებიანი ან მიკროგანზომილებიანი კომპონენტების, იონოფორების, დიმეთილსულფოქსიდის და სხვა აქტიური გამხსნელების და გამიზნული მიწოდების საშუალებების უპირატეს გამოყენებას.

კიბოს საწინააღმდეგო ზემოქმედების ეფექტიანობის და ლოკალიზების ამაღლების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი საშუალებაა სიმსივნურ ქსოვილებში შეყვანილი ბორის და ლითიუმის იზოტოპების ნანონაწილაკების მეშეობით პროტონების მაღალი ანტისიმსივნური ეფექტის და მცირე თავისუფალი განარბენის მქონე ალფა ნაწილაკებად გარდაქმნა ბორ-პროტონული. ბორ-ნეიტრონული, ლითიუმ-ნეიტრონული და ლითიუმ - პროტონული რეაქციების მეშეშეობით.

მოდალობების მიზანმიმართული მიწოდების და დოზირების საშუალებები უნდა იყოს რაც შეიძლება ნაკლებად ინვაზიური და თვითკონტროლირებადი (მაგალითად, კიურის ტემპერატურით თვითკონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმია და ოპტიკურად ან pH-ით მართული ნანოგამხსნელებიანი მასალების თხევადკრისტალური დისპერსიები).

მნიშვნელოვანია, რომ სიმსივნური უჯრედების მოკვდინების ფართოდ გამოყენებულ მეთოდებთან (ნეკროზი, აპოპტოზი) ერთად გამოყენებულ იქნას რკინის და სპილენძის შემცველი ნანომასალებით ინდუცირებული ახალად აღმოჩენილი და გამოკვლეული მექანიზმები (კუპროპტოზი, ფეროპტოზი). უაღრესად მნიშვნელოვანია, რომ გამოყენებულ კომპონენტებს ახასითებდეს

პოზიტიური სუპერ ადიტიური სინერგია და არ ახასიებდეს მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის სუპერადიტიურ სინერგია.

ასევე მნიშვნელოვანია, რომ ეფექტიანობის ამღლებასთან ერთად უზრუნველყოფილი იყოს კომბინაციების მკვეთრად გაზრდილი სელექტიურობა, რაც წინა პერიოდის კვლევების შედეგების გათვალისწინებით მიიღწევა მაღალი ანტიისიმსივნიური ეფექტის მქონე ფართოდ გამოყენებული წამლების (მაგალითად, გემციტაბინი, ცისპლატინი, კარბოპლატინი, პაკლიტაქსელი, ბლეომოცინი და სხვა რადიომიმეტიკები) ტუტე ლითონების ხსნარების, ლითონის ოქსიდების ნანოგანზომილებიანი დისპერსიების და მაღალი ანტიისიმსივნიური აქტივობის მქონე გამხსნელების (მაგალითად, DMSO და ლიმონენ-იზუპროფენის ნარევი) კომბინირებით.

1.8. პროტონული თერაპიის ძირითადი ნაკლოვანებები და შეზღუდვები

No	ნაკლოვანებები და შეზღუდვები	ნაკლოვანებებია და შეზღუდვების შემცირების საშუალებები
1	პროტონებით დასხივების მაღალი დოზები	პროტონული თერაპიის, თვითკონტროლირებადი ჰიპერთერმიის, ფოტოდინამიური თერაპიის, ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების, კიბოს უჯრედების საწინააღმდეგო მაღალი პირდაპირი ტოქსიკურობის (ნეკროზი, აპოპტოზი, ფეროპტოზი. კუპტოპტოზი და ა.შ.) მქონე ანტიისიმსივნიური პრეპარატების, ლითონების და ლითონების ოქსიდების ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიების და მარილების ხსნარების, იზოტოპურად გამდიდრებული ბორის და ლითიუმის ნანონაწილაკების დისპერსიების კომბინირებული გამოყენება
2	პროტონების და მეორადი ნეიტრონების ნაკადის გაჟონვა სიმსივნიური არეების გარეთ	იზოტოპურად გამდიდრებული ბორის და ლითიუმის იზოტოპური ნანონაწილაკების კომბინირებული გამოყენება პროტონებს და ნეიტრონების ჩასაჭერად და მცირე თავისუფალი განარბენის მქონე ალფა-ნაწილაკების გამოსასხივებლად
3	რადიაციული ველის არასაკმარისი თანხვედრა სიმსივნიურ არესთან	ნეიტრონების ჩასაჭერად და მცირე თავისუფალი განარბენის მქონე ალფა-ნაწილაკების გამოსასხივებლად

4	სიმსივნური დაზიანებული არასაკმარისად რეპარაციული უნარი	უჯრედების დნმ-ის დაბალი ინჰიბიტორების (მაგალითად, 2,2'-ანჰიდრო-1-ბეტა-D-არაბინოფურანოსილციტოზინის ჰიდროქლორიდის (ციტარაბინი) და ჰიდროქსიკარბამიდის გამოყენება ბორის და ლითიუმის ნაწილაკებთან ერთად
5	პროტონული დაძმარე იმუნოთერაპიის, უჯრედებით თერაპიის და სხვა საშუალებების უწყრედთაშორის შიდა არეში აკუმულაციის დონე	თერაპიის ქიმოთერაპიის, ლეროვანი თერაპიის და სხვა სიმსივნის უწყრედთაშორის და ჯრედის შეღწევის და არასაკმარისი
6	დაძმარე არასაკმარისი სიმსივნური მიმართ შედარებით	საშუალებების სელექტიურობა უჯრედების უჯრედებთან
		სელექტიურობის თვალსწრისით მაღალი სუპერ-ადიტიური სინერგიულობის მქინე მრავალკომპონენტიანი კომბინაციების შერჩევა და გამოყენება

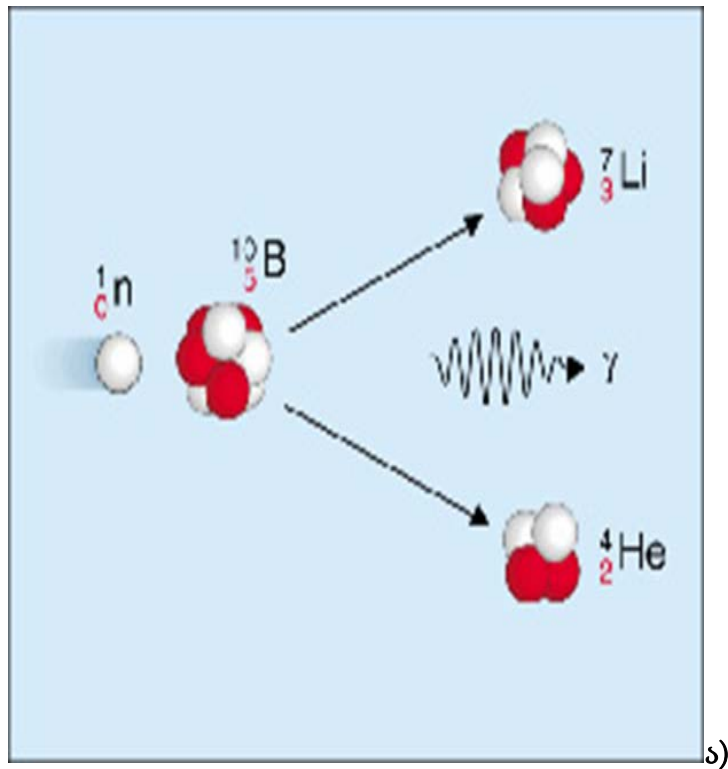
ცხრილი 12 პროტონული თერაპიის ძირითადი ნაკლოვანებები და შეზღუდვები და მათი შემცირების საშუალებები

იმის გათვალისწინებით, რომ ახალი პრეპარატების *in vitro* და *in vivo* ტესტირების, კლინიკური გამოცდის და გამოყენების ნებართვის გაცემის პროცესის ხანგრძლივობა და ხარჯები უკუპროპორციულია შესაბამისი ნაციონალური ან საერთაშორისო კომპეტენტური ორგანიზაციის (მაგალითად აშშ სურსათის და სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრაცია, ევროპის სამედიცინო სააგენტოს ან საქართველოს დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს სამედიცინო და ფარმაცევტული საქმიანობის რეგულირების სააგენტო) მიერ უკავე ნებადართული სამკურნალო კომპონენტების წილისა, პრაქტიკულად აუცილებელია კომბინაციის შემადგენლობაში უკვე ნებადართული სამკურნალო საშუალებების. გამხსნელის და ემულგატორის გამოყენება. იმისთვის, რომ უზრუნველყოფილი ყოფილიყო პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის და უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი ამაღლება, ჩატარდა 2018-2024 წლის კვლევების შედეგების და დისერტაციაში ციტირებული ლიტერატურული წყაროების დეტალური ანალიზი, რომლის შედეგებიც მოცემულია ცხრილებში 12, 13).

No	პროტონული თერაპიის ნაკლოვანებებია და შეძლადვების შემცირების საშუალებები	პროტონული თერაპიის სამკურნალო ზემოქმედების ოპტიმიზაციის ფაქტორები
1	პროტონული თერაპიის, თვითკონტროლირებადი ჰიპერთერმიის, ფოტოდინამიური თერაპიის, ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების, კიბოს უჯრედების საწინააღმდეგო მაღალი პირდაპირი ტოქსიკურობის (ნეკროზი, აპოპტოზი, ფეროპტოზი. კუპროპტოზი და ა.შ.) მქონე ანტისიმსივნიური პრეპარატების, ლითონების და ლითონების ოქსიდების ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიების და მარილების ხსნარების, იზოტოპურად გამდიდრებული ბორის და ლითიუმის ნანონაწილაკების დისპერსიების კომბინირებული გამოყენება	თვითკონტროლირებადი ჰიპერთერმიის,, ოპტიკური დიაპაზონის დასხივების, ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) და კიბოს საწინააღმდეგო მაღალი პირდაპირი ტოქსიკურობის (ნეკროზი, აპოპტოზი, ფეროპტოზი, კუპროპტოზი და ა.შ.) მქონე აგენტების სუპერ-ადიტიური სინერგიული ეფექტი
2	იზოტოპურად გამდიდრებული ბორის და ლითიუმის იზოტოპური ნანონაწილაკების კომბინირებული გამოყენება პროტონებოს და ნეიტრონების ჩასაჭერად და ალფა-ნაწილაკების გამოსასხივებლად	სამკურნალო საშუალებების მიზანმიმართული მიწოდება სხვადასხვა უსაფრთხო გადამტანების გამოყენებით და სხვადასხვა სახის ნანომასალებისა და ნანოკომპოზიტების დისპერსიების მაგნიტური ლოკალიზაცია სიმსივნის არეს შიგნით და მის მიკროგარემოში
3	დნმ-ის რეპარაციული სინთეზის სხვადასხვა ინჰიბიტორებია (მაგ., 2,2'-ანჰიდრო-1-ბეტა-D-არაბინოფურანოსილიციტოზინის ჰიდროქლორიდი (ციტარაბინი) და ჰიდროქსიკარბამიდი) გამოყენება	დნმ-ის რეპარაციული სინთეზის სხვადასხვა ინჰიბიტორების გამოყენება ბორის და ლითიუმის იზოტოპებთან ერთად დნმ-ის ორმაგი კლასტერული წყვეტების წილის ასამაღლებლად
4	მაღალეფექტიანი გამხსნელების (DMSO, ღრმად ევტექტიკური ხსნარები, იონოფორული ანტიბიოტიკები და სხვა) გამოყენება	მაღალაქტიური გამხსნელების ნარეგების შემადგენლობის ნანონაწილაკების სედიმენტაციურ და კოაგულაციურ მახასიათებლებზე გავლენის შესწავლა და ოპტიმიზაცია
5	სელექტიურობის თვალსზრისით მაღალი სუპერ-ადიტიური სინერგიულობის მქონე მრავალკომპონენტური კომბინაციების შერჩევა და გამოყენება	მრავალკომპონენტური კომბინაციების კომპონენტებოს კონცენტრაციების და დოზების ვარირებით სელექტიურობის სუპერ-ადიტიური პიკების შესაბამისი შემადგენლობის შერჩევა და თერაპიული ეფექტის და უსაფრთხოების ოპტიმალური თანაფარდობის უზრუნველყოფა
6	ანტისიმსივნიური მოქმედების განსხვავებული მექანიზმის მქონე მოდალობების და კომპონენტების შერჩევა და გამოყენება	მოდალობების პროტოკოლების და კომბინაციების შემადგენლობის ვარირების ოპტიმალური გრაფიკის შერჩევა და დაცვა

ცხრილი 13 ნაკლოვანებებია და შეზღუდვების შემცირების საშუალებები და მათი სამკურნალო ზემოქმედების ოპტიმიზაციის ფაქტორები

2018-2024 წლის კვლევების შედეგების, ჩატარებული ანალიზის და რადიონობრივი შეფასებების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამჟამად ფართოდ გამოყენებული პროტონული თერაპიის, აგრეთვე ბორ-პროტონული, ბორ-ნეიტრონული, ლითიუმ-პროტონული და ლითიუმ-ნეიტრონული ჩაჭერის თერაპიის კომბინირებული გამოყენებით შეიძლება მივაღწიოთ პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის ამაღლებას მძიმე იონებით თერაპიის ეფექტიანობამდე, მკურნალობის ღირებულების შენარჩუნებით ან შესამჩნევი შემცირებით. სიმსივნურ არეში ბორის იზოტოპების ^{11}B და ^{10}B შესაბამისი კონცენტრაციით და განაწილებით შეყვანის შემთხვევაში ^{11}B ატიმიდან წარმოიქმნება 3 ალფა-ნაწილაკი და ^8Be ბერილიუმის ატომი, ხოლო ^{10}B ატომიდან წარმოიქმნება 1 ალფა-ნაწილაკი, გამა-ქვანტი და ^7Li ლითიუმის ატომი (სურათი 16). ამასთანავე, დასხივების არეს საზღვარზე განთავსებული ^{10}B ატომების „ფენა“ ბორ-ნეიტრონული ჩაჭერის შედეგად ერთი რიგით შეასუსტებს მეორად ნეიტრონულ გამოსხივებას. უაღრესად მნიშვნელოვანია, რომ ალფა ნაწილაკების უჯრედების დნმ-ზე დამაზიანებელი ზემოქმედება რამდენჯერმე უფრო ეფექტურია, ვიდრე პროტონების, ვინაიდან იწვევს დნმ-ის სპირალის ორმაგ კლასტერულ წყვეტებს (სურათი 16).

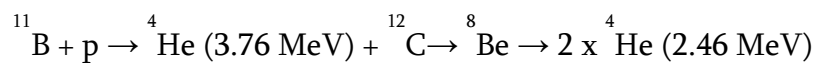


ბ)

სურ. 16 ბორ-პროტონული (ა) და ბორ-ნეიტრონული (ბ) ჩაჭერის რეაქციების დიაგრამები

პროტონული და ნეიტრონული თერაპიის ტექნოლოგიური საშუალებების განვითარება ურთიერთდამოკიდებული პროცესებია. რასაც ადასტურებს მე-20 საუკუნის დასწაყისში დაწყებული კვლევები თერმული და ეპითერმულია ნეიტრონების ახალი ტიპის მძლავრი დანადგარების შესაქმნელად ${}^7\text{Li}(p, n){}^6\text{Li}$ რეაქციის გამოყენებით (Marx V., 2014).

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნატ, რომ ბორის და ლითიუმის იზოტოპების გამოყენებით მიღებული ბირთვული რეაქციების:



- ${}^{10}\text{B} + n \rightarrow {}^7\text{Li} + {}^4\text{He} + 2.31 \text{ MeV} \quad (94\%)$
 $\rightarrow {}^7\text{Li} + {}^4\text{He} + 2.79 \quad (6\%)$
- ${}^7\text{Li} + p \rightarrow {}^8\text{Be} \rightarrow 2 \times {}^4\text{He} + 17.2 \text{ MeV}$
- ${}^6\text{Li} + n \rightarrow {}^4\text{He} + {}^3\text{H} + 4.78 \text{ MeV}$

და პროტონული თერაპიის სამკურნალო ზემოქმედების ოპტიმიზაციის ფაქტორების ერთობლივი გამოყენებით შეგვიძლია მკვეთრად ავამაღლოთ მისი ეფექტიანობა და უსაფრთხოება და უზრუნველვყოთ ნაწილაკებით თერაპიის კონკურენტუნარიანობის და მოთხოვნადობის მკვეთრი ზრდა.

1.9. სამედიცინო პრეპარატების თერაპევტული ღირებულების შეფასება

თერაპევტული ღირებულება (Theraapeutic Value, TV) წარმოადგენს ნებისმიერი სამკურნალო საშუალების სამედიცინო და ეკონომიკური ღირებულების შეფასების ყველაზე უფრო ობიექტურ საყოველთაოდ გამოყენებულ კრიტერიუმს. იგი განისაზღვრება მისი სამკურნალო ეფექტიანობის და ტოქსიკურობის და პაციენტისთვის მისაწვდომობის მაჩვენებლების საფუძველზე. სამკურნალო ეფექტიანობის შესაფასებლად თანამედროვე სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენება ე, წ, „თერაპევტული ფამჯრის“ (Therapeutic Window, TW) კრიტერიუმი, ანუ დოზების დიაპაზონი წამლის სამკურნალო ეფექტის დაწყების დოზიდან D_{ter} . ტოქსიკურობის დაწყების დოზამდე D_{tox} . :

$$TW = D_{ter} - D_{tox}$$

სადაც D_{ter} . არის სამკურნალო მოწმედების დაწყების დოზა, D_{tox} . არის ორგანოზმის სასიცოცხლო ფუნქციებისთვის ტოქსიკურობის დაწყების დოზა.

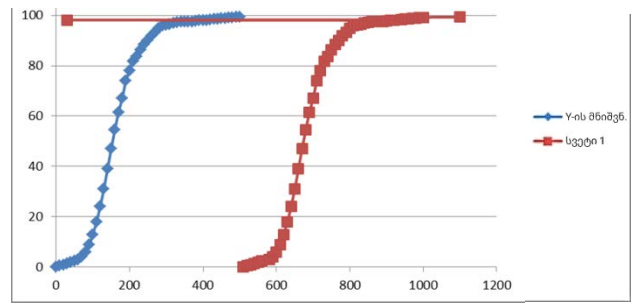
თანამედროვე პრაქტიკაში აგრეთვე ფართოდ გამოიყენება სელექტიურობის ინდექსი SI (Selectivity Index, SI), რომელიც ტოლია წამლის მოცემულ დოზის პირობაში სიმსივნური და ჯანსაღი უჯრედების ლეტალური LC_{50} მაჩვენებლების შეფარდების:

$$SI = LC_{50}NCS/LC_{50}CS$$

სადაც NCS ნიშნავს ჟანსაღ (არასიმსივნურ) უჯრედებს, ხოლო CS სიმსივნურ უჯრედებს.

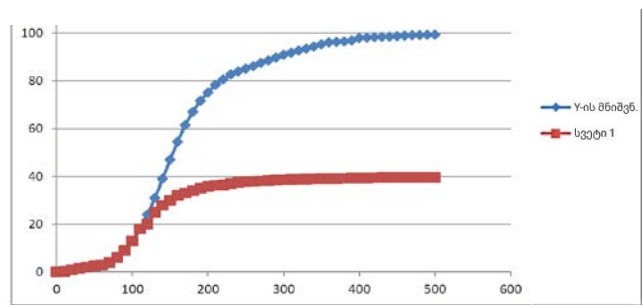
ჩვენი აზრით, თერაპევტული ფანჯარა ზოგად შემთხვევაში (განსაკუთრებით, კომპონენტების მაღალი სინერგიულობის პირობებში)

შედარებით რთულად დასადგენი და არაინფორმატიული მაჩვენებელია, რომელიც შეიძლება გამოვიყენოთ მხოლოდ „იდეალურთან ახლო“ შემთხვევებში (სურათი 17) და არ გამოდგება მთელ რიგ სხვა შესაძლებელ შემთხვევაში (მაგალითად, სურათები 18 და 19).



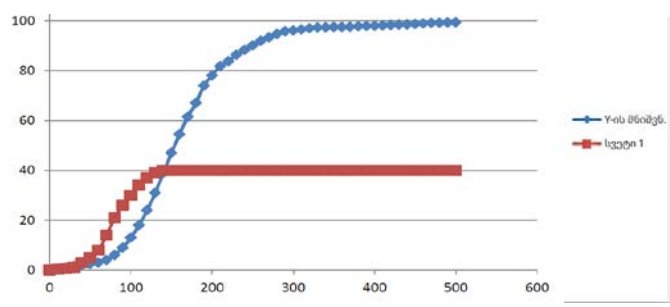
სურ. 17 თერაპევტული ფანჯარა: „იდეალური შემთხვევა“

(ლურჯი მრუდი - სამკურნალო ეფექტი, წითელი მრუდი - ტოქსიკურობა)



სურ. 18 თერაპევტული ფანჯარა: „არაიდეალური შემთხვევა“

(ლურჯი მრუდი - სამკურნალო ეფექტი, წითელი მრუდი - ტოქსიკურობა). სამკურნალო ეფექტი და ტოქსიკურობა ფიქსირდება ერთ და იმავე დოზაზე



სურ. 19 თერაპევტული ფანჯარა: „არაიდეალური შემთხვევა“

(ლურჯი მრუდი - სამკურნალო ეფექტი, წითელი მრუდი - ტოქსიკურობა). სამკურნალო ეფექტი ფიქსირდება უფრო მაღალ დოზაზე, ვიდრე ტოქსიკურობა.

ასევე საეჭვოა ასეთი სახით SI ინდექსის პრაქტიკაში გამოყენება, განსაკუთრებით დისპერსიული ნარევების შემთხვევაში, ვინაიდან კონცენტრაციის ცვლილებამ შეიძლება გამოიწვიოს სედიმენტაციის და კოაგულაციის პროცესების

აქტივაცია. შესაბამისად, წარმოდგენილი კვლევა ეფუძნება ფიქსირებული კონცენტრაციების პრეპარატების დოზების ცვლილებას და იყენებს კვლევის პროცესში შემუშავებულ მეთოდებს, რომელიც ითვალისწინებს სელექტიურობის სამი ინდექსის (SV, SA, SVA) განსაზღვრას და გამოყენებას..

$$SV = VH / VC$$

VH - ექსპოზირებული ჯანსაღი უჯრედების გადარჩენადობა, VC - ექსპოზირებული კიბოს უჯრედების გადარჩენადობა

$$SA = A C_{exp} / A C_{unexp}$$

AC_{exp}. - ექსპოზირებულ კიბოს უჯრედებში აპოპტოზური უჯრედების წილი A
C_{unexp}. - არაექსპოზირებულ კიბოს უჯრედებში აპოპტოზური უჯრედების წილი

$$SVA = (SV \cdot SA)^{1/2}$$

სელექტიურობის ინდექსი SVA ახასიათებს ანტისიმსივნური აგენტის ან აგენტების კომბინაციის ჯამურ (ანტიპროლიფერაციულ და აპოპტოზურ) სელექტიურობას სიმსივნური უჯრედების მიმართ.

1.10. არგუმენტები ცეზიუმის და რუბიდიუმის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენების სასარგებლოდ

მიუხედავად ამ საკითხისადმი მიძღვნილი მრავალი ნაშრომისა (Braverman ER, Sohler A, Pfeiffer CC, 1988), სანდო და კარგად სისტემატიზირებული მონაცემების რაოდენობა ცეზიუმის და რუბიდიუმის მეტაბოლიზმისა, ბიოკინეტიკისა და მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის შესახებ მეტად მცირეა. ცეზიუმის ქლორიდის პერორალური მიღება ფართოდ გავრცელდა იმ ჰიპოთეზის საფუძველზე, რომელიც ცნობილია "მაღალი pH-ის მეშვეობით სიმსივნის თერაპიის" სახელით და საფუძვლად უდევს სიმსივნური დაავადებების მკურნალობის ალტერნატიულ დამატებით მეთოდს. ჯერჯერობით არ არსებობს სათანადოდ დადასტურებული მეცნიერული ინფორმაცია ცეზიუმის პრეპარატების გამოყენებით სიმსივნის რეგრესიის შესახებ და მკურნალობის ამ მეთოდის მყარი თეორიული ან ექსპერიმენტული დასაბუთება. მოიპოვება

ათასობით შეტყობინება (მათ შორის, საქართველოშიც) ერთის მხრივ მათი მაღალი სამკურნალო თვისებების, ხოლო მეორეს მხრივ დოკუმენტირებული და დასაბუთებული მონაცემები მისი მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში მოსალოდნელი მაღალი საფრთხეების შესახებ. ამდენად, ამ ნაერთების ტოქსიკურობის ტესტირება და (დამამიდედებელი შედეგის მიღების შემთხვევაში) სიმსივნის მკურნალობის ახალი მოდალობების შემუშავება წარმოადგენს მეტად აქტუალურ ამოცანას.

120 წელზე მეტი ხნის წინ ს. რინგერმა, რომელიც ცნობილია მისი სახელობის იზოტონური ხსნარით, დაადგინა, რომ ცეზიუმი და რუბიდიუმი, მათი ბიოლოგიური ათვისების თვალსაზრისით, წარმოადგენს კალიუმის ფიზიოლოგიური ანალოგს და პირიქით. ეს ფაქტი დადასტურდა და შეიძლება გამოყენებულ იქნას რადიოაქტიური ცეზიუმით დაზინძურებული ნიადაგების ფიტორემედიაციისთვის. ჩერნობილის ავარიის შემდეგ ცეზიუმი რეკომენდირებულია, როგორც ^{137}Cs იზოტოპით რადიაციული დაზიანების პრევენციის და შერბილების საშუალება. პრინციპი ნათელია: სხეულის გაჯერება სტაბილური ცეზიუმით აძლიერებს რადიონუკლიდის ჩანაცვლებას უფრო უსაფრთხო სტაბილური იზოტოპით. ეს პრინციპი ვარაუდობს, რომ არსებობს Cs-ით სისხლის წითელი უჯრედების გაჯერების მკაფიო და საკმარისად დაბალი ზღვარი, რის გამოც მისი ორგანიზმში დამატებით შეყვანა ასტიმულირებს ^{137}Cs იზოტოპის გამოყვანას. ეს ჰიპოთეზა სადღეისოდ მეცნიერულად დადასტურებული არ არის (ზოგადად, უფრო ლოგიკური იქნებოდა ^{137}Cs იზოტოპის ჰიპერკალემიის წინააღმდეგ გამოყენება). უნდა აღინიშნოს, რომ ქლორიდის პერორალურ მიღებას სიმსივნეების მკურნალობის მიზნით და "მაღალი pH-ით სიმსივნის თერაპიას" დღესაც ყავს ბევრი მხარდამჭერი და იგი დღემდე მეცნიერთა აზრთა სხვადასხვაობის და აქტიური დისკუსიის საგანია.

ცეზიუმის ქლორიდით სიმსივნის მკურნალობა („დამატებითი ალტერნატიული მეთოდი“) ემყარება ვარაუდებს, რომ ტუტე იონების და, კერძოდ, ცეზიუმის გამოყენება იწვევს pH-ის მნიშვნელოვან მატებას ავთვისებიან უჯრედებში, და რომ ცეზიუმის იონების აკუმულაცია ხდება მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედებში, რაც ფრიად საეჭვოა. ეს ვარაუდები არ არის დასაბუთებული ექსპერიმენტით. უჯრედის შიდა pH-ის თუნდაც *in vitro* გაზომვა, მაგალითად,

ფლუორესცენტული ხანგრძლივობის მიკროსკოპიის (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) გამოყენებით საკმაოდ რთულ ამოცანას წარმოადგენს და, შესაბამისად, სამეცნიერო ლიტერატურაში არ იძებნება მონაცემები in vivo (და მითუმეტეს ადამიანზე) ამგვარი ექსპერიმენტების შედეგების თაობაზე. ცეზიუმის ქლორიდით სიმსივნის მკურნალობა, როგორც „დამატებითი ალტერნატიული მეთოდი“, არ არის დამტკიცებული აშშ სურსათისა და სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ და არ არის რეგისტრირებული სამედიცინო პროდუქტების შეფასების ევროპის სააგენტოს მიერ (EMA).

ამავე დროს, მაღალი რეპუტაციის სამეცნიერო ჟურნალებში (მაგალითად, Pharmacology Biochemistry and Behavior, Elsevier) ხშირად ქვეყნდება მცირე-მასშტაბიანი ამბულატორიული და (უფრო იშვიათად) კლინიკური კვლევის შედეგები რომელიც მოწმობს ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილებით მკურნალობის მაღალ ეფექტიანობაზე. მოყვანილია 3 წლის განმავლობაში სახვადასხვა სახის სიმსივნით დაავადებული 50 პაციენტის ცეზიუმის ქლორიდით მკურნალობის შედეგები. ამ პაციენტთა დიდ უმეტესობას უშედეგოდ ჰქონდა გავლილი სიმსივნის თერაპიის ძირითადი მეთოდებით მკურნალობის ხანგრძლივი კურსები და მათი მდგომარეობა უიმედოდ ითვლებოდა.

ცეზიუმის ქლორიდით და სხვადასხვა დანამატებით (ვიტამინები, მინერალური ნივთიერებები, ხელატების წარმომქმნელი ნივთიერებები და სელენის, კალიუმის და მაგნიუმის მარილები) თერაპიამ აჩვენა მაღალი ეფექტი, რაც გამოიხატა პაციენტთა 50%-ის გამოჯანმრთელებაში. ამავე დროს, სიკვდილიანობამ შეადგინა 26% მკურნალობის პირველ 2 კვირაში და 24% მკურნალობის შემდგომი 12 თვის განმავლობაში. ამასთან, უმეტეს შემთხვევაში ხდებოდა ძლიერი ტკივილის კუპირება. ათამდე ჩატარებულმა აუტოფსიამ უმეტეს შემთხვევაში აჩვენა სიმსივნის უჯრედების არარსებობა. ეს გარემოება და კლინიკური დაკვირვება მეტყველებს მკურნალობის უკიდურესად წარმატებულ შედეგზე.

მეორეს მხრივ, შესწავლილ იქნა 15% ეთანოლისა და 0.2% ცეზიუმის ქლორიდის ხსნარის (ცალ-ცალკე და კომბინირებული სახით) მიღების ეფექტი ნოვიკოვის ჰეპატომის იმპლანტანტების მქონე თეთრი ვირთაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე, მკურნალობის დაწყების დროიდან გამომდინარე. ცეზიუმის

ქლორიდის წინასწარ შეყვანა ცალკე ან ეთანოლთან ერთად იწვევდა ავადობის უფრო ადრე დაწყებას ეთანოლთან ან საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ცხოველთა 87.5%-მდე, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ცეზიუმს, გარდაიცვალა სიმსივნის იმპლანტაციიდან 16 დღის შემდეგ, ვირთაგვების 33%-თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ცეზიუმს ეთანოლით ერთად. ცეზიუმით გამოწვეული ტოქსიკურობის წინააღმდეგ ეთანოლის ეს დამცავი ეფექტი სიმსივნის მატარებელ ვირთაგვებში გაგრძელდა მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში. ცხოველებში რომლებიც ცეზიუმს იღებდნენ სიმსივნის ტრანსპლანტაციის შემდეგ დაუყოვნებლივ, გამოვლინდა ავადობის გვიან დაწყება პირველი ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით. ორივე შემთხვევაში ცეზიუმის შეყვანამ ლეტალური შემთხვევების სიხშირე შესაბამის კონტროლთან შედარებით დაახლოებით 2-ჯერ გაზარდა. მიღებული შედეგები მიუთითებს ცეზიუმის ქლორიდის ზემოქმედებით ჰეპატომის ტოქსიკურობის მნიშვნელოვან ზრდაზე, რაც შეიძლება მინიმუმამდე შემცირდეს ეთანოლის მიღებით.

ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების სამკურნალო ეფექტიანობის და უსაფრთხოების მაღალი სანდოობით დახასიათება რთულია, ვინაიდან მათ ახასიათებთ ეფექტის ძლიერი და ხშირად პარადოქსული დამოკიდებულება გამოყენებულ დოზაზე, ორგანიზმში შეყვანის მეთოდზე, ორგანიზმში არსებული სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ზემოქმედების ხარისხზე, სიმსივნის გვარობასა და განვითარების სტადიაზე, ეკოლოგიურ ფაქტორებზე, ცხოვრების წესზე და სხვა. ამის კარგი მაგალითია ცეზიუმის და კალიუმის მარილების ზემოქმედება თეთრ ვირთაგვებში ინოკულირებულ ნოვიკოვის ჰეპატომის უჯრედებზე. ცეზიუმის ქლორიდის ზემოქმედება ნოვიკოვის ჰეპატომით ინოკულირებული მდებრი ვირთაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე შესწავლილი იყო CsCl-ით მკურნალობის დაწყებამდე და მის შემდეგ როგორც მის, ასევე ინოკულანტის დოზაზე დამოკიდებულებით.

ასევე შესწავლილი იყო კალიუმის ქლორიდის გავლენა ცეზიუმის ქლორიდის ბიოლოგიურ ეფექტიანობაზე ჰეპატომის ინოკულირებული უჯრედების მიმართ. ვირთაგვებში, რომლებიც იღებდნენ ცეზიუმის ქლორიდს ზედიზედ 12 დღის განმავლობაში სიცოცხლისუნარიანი ჰეპატომის უჯრედების სუსპენზიით ინოკულაციამდე, დაფიქსირდა სიკვდილიანობის 50-60 %-იანი ზრდა

კონტროლთან შედარებით. სრულიად მოულოდნელად, ინოკულანტის დოზის გაზრდამ გამოიწვია ინოკულირებული უჯრედების განვითარების დაყოვნება ვირთაგვებში, რომლებიც იღებენ ცეზიუმის ქლორიდს ინოკულაციის შემდეგ, რასაც მოყვა სიკვდილიანობის 40 %-ით შემცირება. კალიუმის ქლორიდის დამატებამ სასმელ წყალში კიდევ უფრო შეამცირა სიკვდილიანობა, მაგრამ მხოლოდ ცეზიუმის ქლორიდის მიღების შეწყვეტის პირობებში. მიღებული შედეგები მიუთითებს შეყვანილი ცეზიუმის ქლორიდის და ნოვიკოვის ჰეპატომის უჯრედებით ინოკულაციის დოზებზე დამოკიდებულ პარადოქსულ ეფექტებზე და ვარაუდობს Cs+ და K+ შორის უჯრედში კრიტიკული ბალანსის არსებობას.

პოლიმეთოქსილირებული ფლავონები (PMF) არის ფლავონოიდების ჯგუფის ნაერთები, რომლებიც ყველაზე მაღალი ოდენობით შეიცავენ ტანგერეტინს, ნობილეტინს, სინენსეტინს, კვერცეტინს და სხვა ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს. ეს ფლავონოიდები ბუნებრივად მოიპოვება მხოლოდ ციტრუსოვან მცენარეთა ქერქში და უკვე ათწლეულების განმანვლობაში გამოიყენება როგორც მცენარეული (ალტერნატიული) სამკურნალო საშუალებები, მათ შორის როგორც ანტიკარცინოგენური, ანტიოქსიდანტური, გულ-სისხლძარღვთა დამცავი, ანტიპროლიფერაციული, ანტიათეროგენური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედების სამკურნალო საშუალებები. მათი გამტარიანობა (პლანარული სტრუქტურისა და დაბალი პოლარობის გამო) ბიოლოგიურ მემბრანებში უფრო მაღალია, ვიდრე სხვა ფლავონოიდებისა, ამჟამად მკვლევართა განსაკუთრებულ ყურადღებას იწვევს პოლიმეთოქსილირებული ფლავონები, როგორცაა; ნობილეტინი, ტანგერეტინი, კვერცეტინი და სინენსეტინი.

სხვადასხვა ტიპის ფლავონები ავლენს აშკარად გამოხატულ ანტიპროლიფერაციულ და ციტოტოქსიკურ აქტივობას ადამიანის ფილტვის კარცინომის, ბრტყელ-უჯრედოვანი კარცინომის, კუჭის კიბოს, ლეიკემიის, T-უჯრედოვანი ლეიკემიის, მკერდის კიბოს, პროსტატის, ფილტვის კიბოსა და მსხვილი ნაწლავის კიბოს უჯრედების მიმართ. ბოლო წლებში აქტიურად მიმდინარეობს სხვადასხვა ფლავონოიდის ყველა სახის მოქმედების (პროლიფერაციის შეზღუდვა, უჯრედული ციკლის ინჰიბიცია, აპოპტოზის ინდუცირება, ანგიოგენეზისის ინჰიბირება, მეტასტაზირების ინჰიბირება, ანთების

საწინააღმდეგო მოქმედება) კვლევა *in vitro* (უჯრედოვან ქსოვილებზე) და *in vivo* (ძირითადად მღრღნელებზე). ჩატარებული კვლევის შედეგები ცხადად აჩვენებს ციტრუსებიდან ექსტრაგირებული ფლავანოიდების კიბოს საწინააღმდეგო ქმედით საშუალებად გამოყენების პერსპექტივას, რისთვისაც აუცილებელია მათი მოქმედების მექანიზმების და სავარაუდო სინერგიულობის შესწავლა. ამ კონტექსტში ფრიად მნიშვნელოვანია, რომ შესაძლებელია ციტრუსების ფლავანოიდების მიღება ცეზიუმის და რუბიდიუმის ნანონაწილაკების საკმარისად მაღალი შემცველობით. ციტირებულ კვლევაში განსაზღვრულია ცეზიუმის და რუბიდიუმის ნანონაწილაკების შემცველი პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების (PMF) სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების ეფექტიანობის ნანონაწილაკების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების მახასიათებლები და გაანალიზებულია მისი ძირითადი მექანიზმები. ნაჩვენებია, რომ ცეზიუმის და რუბიდიუმის ნანონაწილაკების შემცველ პოლიმეთოქსილირებული ფლავონებს გააჩნია ფილტვის კიბოს A549 უჯრედების აპოპტოზის ინდუცირების მაღალი პოტენციალი, რომელიც იზრდება ნანონაწილაკების კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად. ავტორები ასაბუთებენ, რომ ცეზიუმის და რუბიდიუმის მნიშვნელოვანი პოზიტიური როლი განპირობებულია უჯრედის შიდა pH-ის მათ მიერ გამოწვეული ზრდით.

ცეზიუმის ქლორიდის უკონტროლო მოხმარება ამერიკის შეერთებულ შტატებში, მათ შორის როგორც სიმსივნის მკურნალობის ალტერნატიული დამხმარე საშუალებისა, სწრაფად იზრდება, მიუხედავად იმისა, რომ შეიძლება უკიდურესად მიმე (მათ შორის, ლეტალური) შედეგებამდე მიგვიყვანოს. ცეზიუმის და რუბიდიუმის პარილების ასეთი მაღალი მოხმარება ნაწილობრივ იმითაც აიხსნება, რომ ცეზიუმის სტაბილური იზოტოპი შედარებით უსაფრთხოა და კუჭ-ნაწლავის მსუბუქი აშლილობა, ჰიპოტენზია, გულისცემის სინკოპები, ტუჩების დაბუყების ან „ჩხვლეტების“ შეგრძნება. და მისი მსუბუქი მწვავე ტოქსიკურობის ძირითადი ნიშნებია.

ცეზიუმის ქლორიდი და სხვა მსგავსი ალტერნატიული პრეპარატების აქტიური მასშტაბური რეკლამირებისათვის განსაკუთრებით მიმზიდველია სამეცნიერო ლიტერატურაში მოყვანილი *in vitro*, *in vivo* და წინაკლინიკური კვლევის შედეგები, რომლებიც მიუთითებს მათ ანტიდეპრესანტულ და

ანტიდოტურ (მაგალითად, ქლორაპამინის წინააღმდეგ) მოქმედებებზე. არანაკლებ მნიშვნელოვანია ისიც, რომ სტაბილური ცეზიუმის სისხლში აშკარა ნაკლებობის შემთხვევაში მისი დამატებით შეყვანა შესაძლებელია პოზიტიურ გავლენას ახდენდეს ადამიანოს მენტალურ და ფსიქოლოგიურ მდგომარეობაზე. საგანგაშოა, რომ მიუხედავად ცეზიუმის სტაბილური იზოტოპის შედარებით დაბალი მწვავე ტოქსიკურობის, მის მიერ გამოწვეული კუჭ-ნაწლავის აშლილობა, და, რაც მთავარია, ჰიპოკალემია, ჰიპოტენზია, გულისცემის სინკოპები, არითმია და სხვა თანმდევი მოვლენები ხშირად საკმარისად მძიმე ფორმებში მიმდინარეობს და შეიძლება გულის უეცარი გაჩერება გამოიწვიოს.

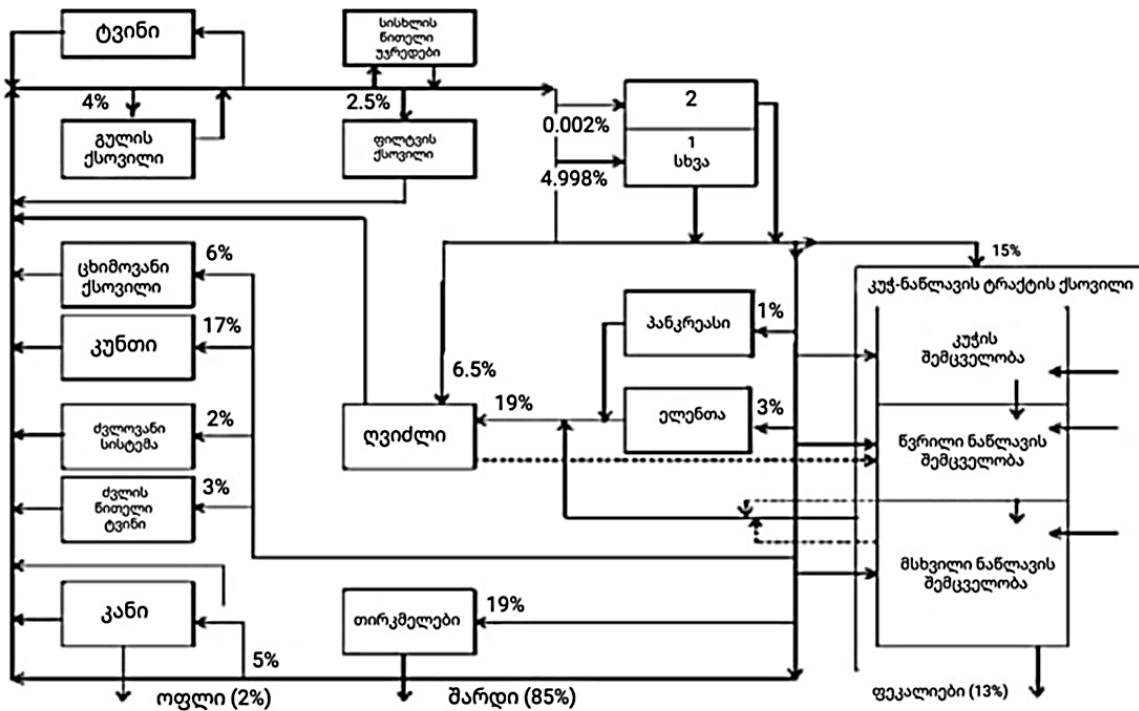
ლიტერატურული მონაცემების და 2018-2024 წლებში ჩატარებული კვლევის შედეგების დეტალური ანალიზი გვიჩვენებს რომ ცეზიუმს, რუბიდიუმს და მათ მარილებს ახასიათებს მაღალი ანტისიმსივნური აქტივობა, ხოლო მათი სამკურნალო ეფექტის ძლიერი, არამონოტონური და ხშირად პარადოქსული დამოკიდებულება მათ და მათთან ერთად გამოყენებული ნივთიერებების (მაგალითად ეთანოლის), სხვადასხვა ტიპის იონოფორების და რადიომიმეტიკების) დოზაზე დიდი ალბათობით მეტყველებს ცეზიუმის და რუბიდიუმის პოზიტიურ ან ნეგატიურ სუპერ-ადიტიურ სინერგიაზე. ამდენად, ცეზიუმი, რუბიდიუმი და მათი მარილები იმსახურებს მკვლევართა ცხოველ ინტერესს, როგორც კომბინირებული თერაპიის ეფექტიანობის ამაღლების თვალსაზრისით უაღრესად პერსპექტული კომპონენტები.

1.11. ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების საფუძველზე შემუშავებული ანტისიმსივნური პრეპარატების გამოყენების ძირითადი საფრთხე და მისი შემცირების მთავარი საშუალება

როგორც აღვნიშნეთ, ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების საფუძველზე ანტისიმსივნური პრეპარატების გამოყენები ძირითადი საფრთხეები განპირობებულია მათი სამკურნალო ეფექტის დოზაზე არაპროგნოზირებადი და ხშირად პარადოქსული დამოკიდებულებით და, რაც მთავარია, მათი შეფარებით მაღალი დოზებით ხშირად გამოწვეული ჰიპოკალემია, ჰიპოტენზია, გულისცემის სინკოპები, არითმია და სხვა თანმდევი მოვლენები, რომლებიც ხშირად

საკმარისად მძიმე ფორმებში მიმდინარეობს და შეიძლება გულის უეცარი გაჩერება (Sudden Heart Arrest) გამოიწვიოს.

წინასწარი კვლევის ეტაპზე ჩვენ დეტალურად გავაანალიზეთ ლიტერატურაში მოყვანილი ყველა ასეთი შემხვევა (იხილეთ მაგალითად (USA Food and Drug Administration: FDA alerts health care professionals of significant safety risks associated with cesium chloride, 2024), (Sessions D, Heard K, Kosnett M., 2013), (Mahida Hetavia, Dawn Calderon, Ashish Patel, Mohammad A. Hossain. C, 2019) და მივედით დასკვნამდე, რომ ცეზიუმის და რუბიდიუმის მძიმე გვერდითი მოვლენების მთავარი მიზეზი არის მათი ბიოკინეტიკის ავისებურებით გამოწვეული ბიოკინეტიკა (Centeno JA, Pestaner JP, Omalu BI, Torres NL, Field F, Wagner G, Mullick FG, 2003), (Melo DR, Lipsztein JH, Oliveira SA, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA, 1997), რომელიც განაპირობებს მათ უპირატეს აკუმულაციას ღვიძლში, თირკმელში, კუნთებში, საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში, ცხიმოვან ქსოვილებში, კანში, ძვლის ტვინში, გულის კუნთში და ა. შ. შესაბამისად, მაღალი სამკურნალო დოზის პერ-ორალური ან ინტრავენური შეყვანის შემთხვევაში ცეზიუმის და რუბიდიუმის შემცველი პრეპარატები ქმნიან არასასურველი თანმდევი მოვლენების (მათ შორის, გულის უეცარი გაჩერების) მაღალ საფრთხეს. 2014 წელს აშშ კოლორადოს შტატში დაფიქსირდა ფრიად საგულისხმო შემთხვევა, რომელიც ადასტურებს, რომ გულის მყისი გაჩერება უმძიმესი შედეგით შეიძლება გამოიწვიოს ერთმა ინიექციამაც: მკერდის კიბოთი დაავადებულმა პაციენტმა სიმსივნის არეში გაიკეთა ცეზიუმის ქლორიდის ინიექცია და რამდენიმე საათის შემდეგ დაიწყო ჩივილი თავის ტკივილის და გულისრევის თაობაზე. ჩატარებული ყველა რენიმაციული პროცედურის მიუხედავად ანტიარითმული მედიკამენტების მიუხედავად პაციენტი ჩავარდა ვეგეტატიურ მდგომარეობაში, რომლიდანაც ვეღარ გამოვიდა და გარდაიცვალა. სისხლის ანალიზმა გამოავლენს ცეზიუმის შემცველობა 100 მგ/ლ. ზემოთქმული მიუთითებს მის სწრაფ მიგრაციაზე არტერიული პლაზმიდან და ნერწყვიდან ქსოვილებში (იხილეთ, მაგალითად, შესაბამისად, ეს შემთხვევები უნდა კვალიფიცირდეს, როგორც მწვავე მოწამვლა ცეზიუმის ქლორიდით. აღსანიშნავია, რომ ბევრად უფრო უვნებელი კალიუმის ქლორიდის შესაბამისი დოზა სასიკვდილოა კონცენტრირებული ხსნარის სახით ინტრავენურად შეყვანისას.



სურ. 20 პერ-ორალურად მიღებული ცეზიუმის განაწილება ადამიანის ორგანიზმში ბიოკინეტიკური მოდელის შესაბამისად [Melo DR, Lipsztein JH, Oliveira SA, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA (1997) A biokinetic model for ¹³⁷Cs. Health Phys.: 73, 320–332]

ჩვენ მიერ შემუშავებული კიბოს ძლიერი ლოკალიზაციის და სინერგიული კომბინაციების გამოყენების მიდგომა შეიძლება მაღალი შესაძლო ეფექტით გამოვიყენოთ ცეზიუმის მარილების საფუძველზე კიბოს ფორმების დიდი უმეტესობის შემთხვევაში, და, იმავდროულად დავიცვათ ორგანიზმის უმთავრესი ორგანოები (თავის ტვინი, გული, ფილტვები, თირკმელები, ღვიძლი, პანკრეასი, ელენთა, ძვლის წითელი ტვინი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, ფარისებრი ჯირკვალი) ცეზიუმის მავნე ზემოქმედებისგან. პერ-ორალური მიღების შემთხვევაში თითოეულ ორგანოს და ქსოვილს (გულის ქსოვილები, ფილტვები, თირკმელები, ღვიძლი, პანკრეასი, ელენთა, ძვლის წითელი ტვინი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, ფარისებრი ჯირკვალი), აგრეთვე სახსარ-კუნთოვან ქსოვლებს მიეწოდება მიღებული ცეზიუმის 1%-დან 19%-მდე (მათ შორის გულის ქსოვილებს - 4%). შესაბამისად, ცეზიუმის პრეპარატების უნდა მიეწოდოს უშუალოდ ონკოლოგიურ წარმონაქმნში. კერძოდ, სასუნთქი გზების შემთხვევაში სამკურნალო სქემატების მიწოდების მარტივი და ქმედითი გზა არის საკრნალო

საშუალებების ინჰალირება, რაც უზრუნველყოფს მათ საიმედო მიწოდებას ბრონქების არეალის ჩათვლით, ხოლო ფილტვის კიბოს ჩემთხვევაში საჭიროა სამედიცინო ნებულატორის გამოყენება, რათა უზრუნველყოთ სამკურნალო საშუალებების ალვეოლების არეალში საიმედო მიწოდება.

თავი II პრაქტიკული სამუშაოები

2.1. ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლორიდების და კარბონატების საფუძველზე ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს სამკურნალო პრეპარატების დამზადება ტესტირება და გემციტაბინის საფუძველზე დამზადებული პრეპარატებთან შედარება

რუბიდიუმისა და ცეზიუმის ქლორიდებისა და კარბონატების ხსნარების ქათმის ემბრიონების მიმართ მწვავე ტოქსიკურობის ოვოსკოპიური მეთოდით წინასწარ ეტაპზე ჩატარებულმა შესწავლამ აჩვენა, რომ სიკვდილიანობამ ემბრიონების ორივე ჯგუფში (საკონტროლო და სატესტე) ცდომილების ფარგლებში ერთი და იგივე სიდიდე 0.28 ± 0.02 ანუ 28 % შეადგინა. სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი ნაწილი შესაძლებელია გამოწვეული იყოს კვერცხების არადამაკმაყოფილებელი ხარისხით (12 განუვითარებელი ემბრიონი). აქედან გამომდინარე, აუცილებელი გახდა ექსპერიმენტისათვის გამიზნული კვერცხების უფრო დეტალური წინასწარი შესწავლა და შერჩევა. ამ გარემოების გათვალისწინებით უფრო დაბალი ბუნებრივი სიკვდილიანობის (12%) პირობებში ჩატარებულმა კვლევამ დაადასტურა, რომ გამოკვლეული პრეპარატები კონცენტრაციის და დოზის ფართო ინტერვალში არატოქსიკური ან მცირედ ტოქსიკურია ქათმის კვერცხის ემბრიონებისთვის.

ექსპერიმენტის შედეგებმა ნათლად აჩვენეს, რომ:

- ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების ზემოქმედება გამოყენებული კონცენტრაციების და დოზების საკმარისად ფართო „უსაფრთხო“ ინტერვალში არ იწვევს ემბრიონების სიკვდილიანობის შესამჩნევ ზრდას, ხოლო უფრო მაღალ ინტერვალში ავლენს ძლიერ მწვავე ტოქსიკურობას.
- მიზანშეწონილია ემბრიონების ოვოსკოპიური მეთოდის და დანადგარის მოდიფიცირება, რათა შესაძლებელი გახდეს მთი დიაგნოსტირება ემბრიონის სისხლძარღვთა სისტემის სრული ჩამოყალიბების შემდეგაც, რათა უშუალოდ დავაკვირდეთ პრეპარატების ზემოქმედებას ფილტვზე, გულზე და სხვა უმნიშვნელოვანეს ორგანოებზე.

- აუცილებელია კვლევის მომდევნო ეტაპზე ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლორიდის და კარბონატის ხსნარების მწვავე ტოქსიკურობის დამატებითი შესწავლა თეთრი ვირთაგვების ქცევითი და ფიზიოლოგიური მახასიათებლების გრძელვადიანი მონიტორინგის მეთოდის გამოყენებით, რაც უაღრესად ეფექტური საშუალება იქნება მიღებული შედეგების სანდოობის დასამტკიცებლად (მათი კორელაციის ხარისხის შესაბამისად).
- მიღებული შედეგები სათანადო საფუძველს ქმნის ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების „მაღალი pH“ ჰიპოთეზისა“ და მათი სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურობის შესამოწმებლად ნანონაწილაკების თხევადკრისტალური დისპერსიების გამოყენებით.
- მიზანშეწონილია „უსაფრთხო“ ინტერვალის ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების „უსაფრთხო“ ინტერვალის ხსნარების ტესტირება ადამიანის სიმსივნური და ჯანსაღი უჯრედების კულტურებზე საერთაშორისო სტანდარტებით გათვალისწინებული მეთოდით (MTT და Apoptosis ტესტები) (Twentyman, P. R., Luscombe, M., 1987), (Miller, E., 2004).
- მიზანშეწონილია „უსაფრთხო“ ინტერვალის ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების ტესტირება ადამიანის სიმსივნური და ჯანსაღი უჯრედების კულტურებზე საერთაშორისო სტანდარტებით გათვალისწინებული მეთოდების გამოყენებით.
- მიზანშეწონილია „უსაფრთხო“ ინტერვალის ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების ტესტირება ადამიანის სიმსივნური და ჯანსაღი უჯრედების კულტურებით ინფესტირებულ ემბრიონებზე თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით.
- მიზანშეწონილია კვლევის შემდგომ ეტაპზე ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარების მწვავე ტოქსიკურობა და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურობა შედარდეს სიმსივნური წარმონაქმნების მკურნალობის ფართოდ გამოყენებულ და საქართველოში ჩვენთვის საჭირო ფორმებით ყველაზე უფრო ხელმისაწვდომ პრეპარატს, რომელიც, იმავდროულად, გამოირჩევა მაღალი ეფექტურობით ფილტვის სიმსივნის წინააღმდეგ და აპოპტოზის ინდუცირების მაღალი ხარისხით.

- მიზანშეწონილია შემოწმდეს დიმეთილსულფოქსიდის ცეზიუმისა და რუბიდიუმის ქლორიდისა და კარბონატის ხსნარებში და გემციტაბინში დამატების ზეგავლენა პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობასა და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურობაზე.
- სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების, სპილენძის და თუთიის ოქსიდების ნანონაწილაკების, ბორის ნიტრიდში ენკაფსულირებული ნანონაწილაკების, ძლიერად ლოკალიზებული ჰიპერთერმიის და ბორ-პროტოზული/ბორ ნეიტრონული ჩაჭერების ბირთვული რეაქციების გამოყენების პოტენციალი პროტონული თერაპიის ბიოლოგიური ეფექტიანობის და უსაფრთხოების ასამაღლებლად შეიძლება შეფასდეს როგორც მაღალი, ვინაიდან მოსალოდნელია, რომ პროტონული თერაპიის ბიოლოგიური ეფექტიანობა შეიძლება გაუტოლდეს მძიმე იონებით მკურნალობის ეფექტურობას, ამ უკანასკნელის ნაკლოვანებების გარეშე. პროექტის საწყისი ეტაპის დასრულებული კვლევების საფუძველზე დაიგეგმა კვლევის შემდგომი ეტაპი.

№	კომპონენტი	მოლური შემცველობა, მგ	რაოდენობა, მლ
1	გემციტაბინი C ₉ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ O ₄ ფიზიოლოგიური ხსნარი (0.9 %)	4000	100
		100000	
2	გემციტაბინი C ₉ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ O ₄ დიმეთილსულფოქსიდი (CH ₃) ₂ SO	4000	100
		100000	
3	ცეზიუმის ქლორიდი CsCl ₂ ფიზიოლოგიური ხსნარი (0.9 %)	4000	100
		100000	
4	ცეზიუმის კარბონატი CsCO ₃ ფიზიოლოგიური ხსნარი (0.9 %)	4000	100
		100000	
5	რუბიდიუმის ქლორიდი RbCl ₂ ფიზიოლოგიური ხსნარი (0.9 %)	4000	100
		100000	
6	რუბიდიუმის კარბონატი RbCO ₃ ფიზიოლოგიური ხსნარი (0.9 %)	4000	100
		100000	

ცხრილი 14 ცეზიუმის და რუბიდიუმის ქლორიდების და კარბონატების და გემციტაბინის საფუძველზე დამზადებული ხსნარების შემადგენლობა

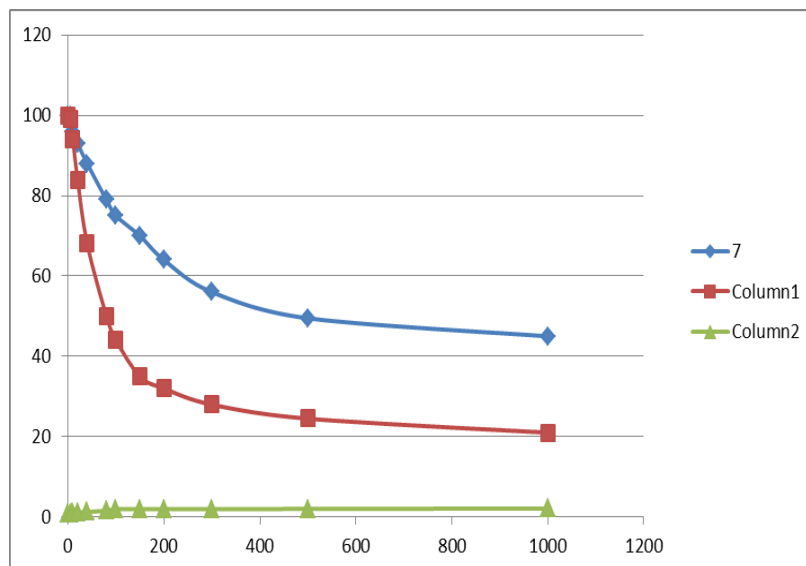
სატესტე ნიმუშების ტესტირება

ნიმუშები გადაიგზავნა ინდოეთის სამეცნიერო კვლევით ფირმას „Binfosol Private Ltd.“, სადაც მოხდა მათი ტესტირება ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ზრდასრული ადამიანის კანის ნორმალური ფიბრობლასტების NHDF უჯრედოვან კულტურებზე უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის (Cell

Viability) განსაზღვრის და აპოპტოზის ინდუცირების (Apoptosis Induction) უნარის განსაზღვრის მეთოდებით.

ნიმუშების MTT ტესტირება.

ანალიზის ეს მეთოდიკა გამოიყენება უჯრედული მეტაბოლური აქტივობის გასაზომად, როგორც უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობის, პროლიფერაციის და ციტოტოქსიურობის მაჩვენებელი. ეს კოლორიმეტრული ანალიზი დაფუძნებულია ყვითელი ფერის ტეტრაზოლიუმის მარილის MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) მეწამული ფერის ფორმაზანის კრისტალეზამდე აღდგენაზე მეტაბოლურად აქტიური უჯრედების მიერ, რაც განპირობებულია სიცოცხლისუნარიანი უჯრედებში NAD(P)H-დამოკიდებულ ოქსიდორედუქტაზის ფერმენტების საკმარისად მაღალი შემცველობით. შეზაბამისი გამხსნელით ფორმაზინის კრისტალეზის ხსნარში გადაყვანით და 500-600 ნმ თალის სიგრძის გამოსხივების შთანთმის გაზომვით განისაზღვრება მეტაბოლურად აქტიური სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების საწყისი რაოდენობა (რაც უფრო მეტია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე, მით მეტი იყო სიცოცხლისუნარიანი, მეტაბოლურად აქტიური უჯრედების რაოდენობა ექსპოზიციამდე).

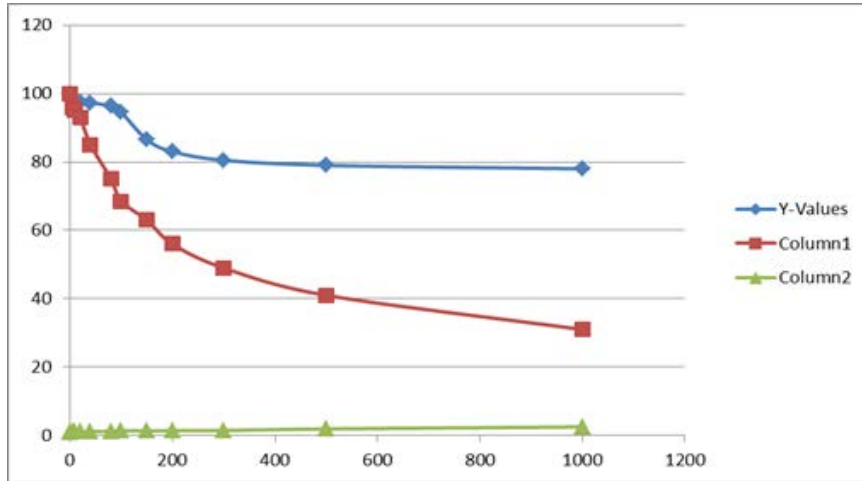


სურ. 21 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ა)

უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები მოცემულია სურათებზე, სადაც ნაჩვენებია სიცოცხლისუნარიანობის Y (%) დამოკიდებულება კონცენტრაციაზე X (μM) მუდმივი დოზის პირობებში. ლურჯი

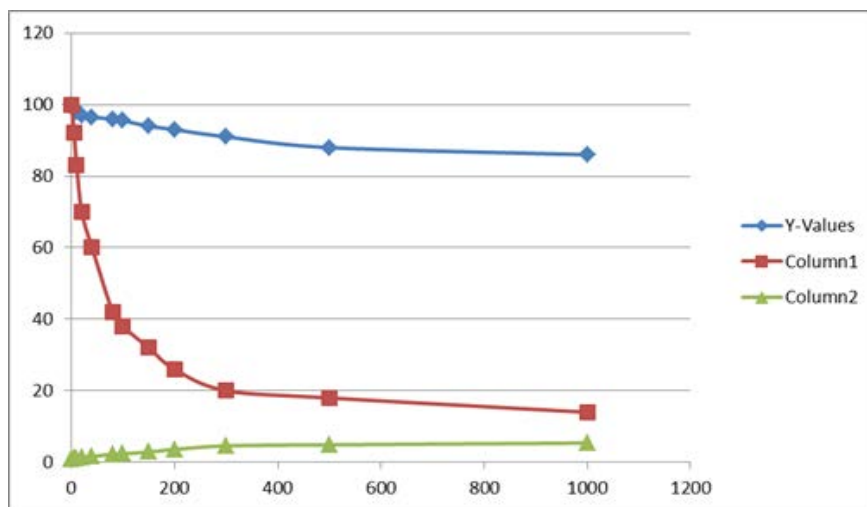
მრუდი შეესაბამება A549 ურედოვანი კულტურის ხაზს, ლურჯი მრუდი შეესაბამება HDFa უირედოვანი კულტურის ხაზს, ხოლო მწვანე მრუდი ასახავს უჯრედოვანი კულტურების სიცოცხლისუნარიანობათა შეფასებას.

ცეზიუმის ქლორიდი



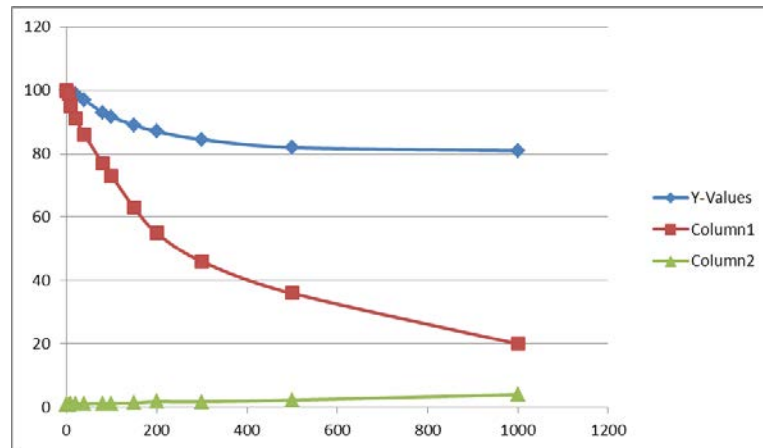
სურ. 22 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ბ)

ცეზიუმის კარბონატი



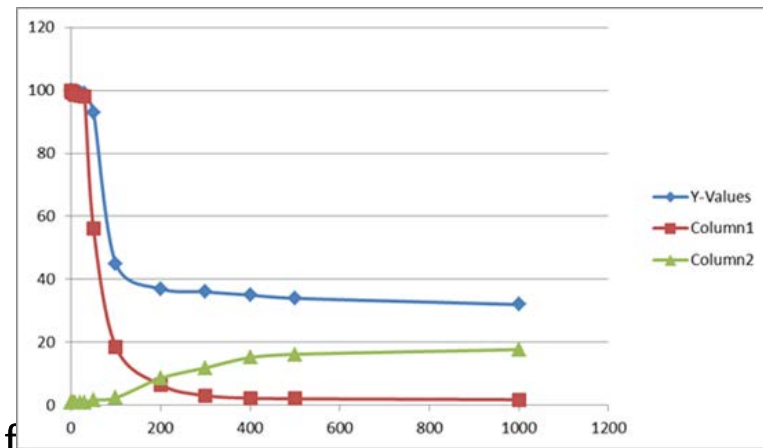
სურ. 23 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები გ)

რუბიდიუმის ქლორიდი



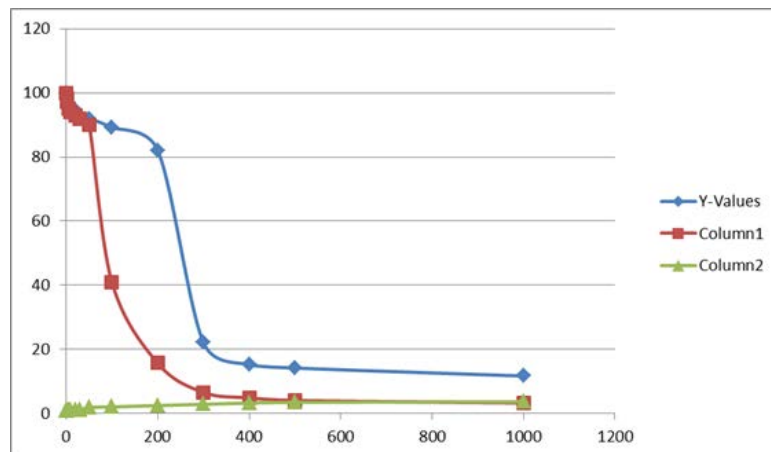
სურ. 24 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები დ)

რუბიდიუმის კარბონატი



სურ. 25 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ე)

გემციტაბინი + დმსო



სურ. 26 სიცოცხლისუნარიანობის MTT ტესტირების შედეგები ვ)

გემციტაბინი + ფიზიოლოგიური ხსნარი

MTT ტესტირების ძირითადი შედეგები ფრიად დამაიმედებელია, ვინაიდან:

ა) ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილ გემციტაბინთან შედარებით:

- გემციტაბინის ტოქსიკურობა HDF უჯრედების მიმართ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალია, ვიდრე ცეზიუმის და რუბიდიუმის შემცველი პრეპარატების.
- რუბიდიუმის ქლორიდის და კარბონატის შემცველი პრეპარატებით დამუშავებული HDFa უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფარდება A549 უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობასთან შესამჩნევად უფრო მაღალია, ვიდრე გემციტაბინის შემცველი პრეპარატით დამუშავების შემთხვევაში.
- ცეზიუმის ქლორიდის და კარბონატის შემცველი პრეპარატებით დამუშავებული HDFa უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფარდება A549 უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობასთან შესამჩნევად იგივე რიგისაა, რაც გემციტაბინის შემცველი პრეპარატით დამუშავების შემთხვევაში.

ბ) DMSO სტანდარტულ ხსნარში გახსნილ გემციტაბინთან შედარებით:

- რუბიდიუმის ქლორიდის და კარბონატის შემცველი პრეპარატებით დამუშავებული HDFa უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფარდება A549 უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობასთან იგივე რიგისაა, რაც გემციტაბინის შემცველი პრეპარატით დამუშავების შემთხვევაში.
- DMSO არის ნაირგავარი პოლარული და არაპოლარული ნაერთის მაღალეფექტური პოლარული განხსნელი, რომელიც მნიშვნელოვნად ზრდის მემბრანის განვლადობა, მკვეთრად ამცირებს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ინტენსიობას და ხელს უწყობს სამკურნალო აგენტების შესვლას უჯრედთაშორის სითხეში და თვით უჯრედში. ამასთან ერთად, დამზერილია დმსო-ს ზემოქმედებით სიმსივნის დამთრგუნავი გენის აქტივაცია, სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზის ინდუცირება და სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირება. ამდენად, ბუნებრივია, რომ დმსო-შო გახსნილ გემციტაბინი ხასიათდება მაღალი ტოქსიკურობით როგორც HDFa, ასევე A549 უჯრედების მიმართ, ოღონდ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფარდება ამ

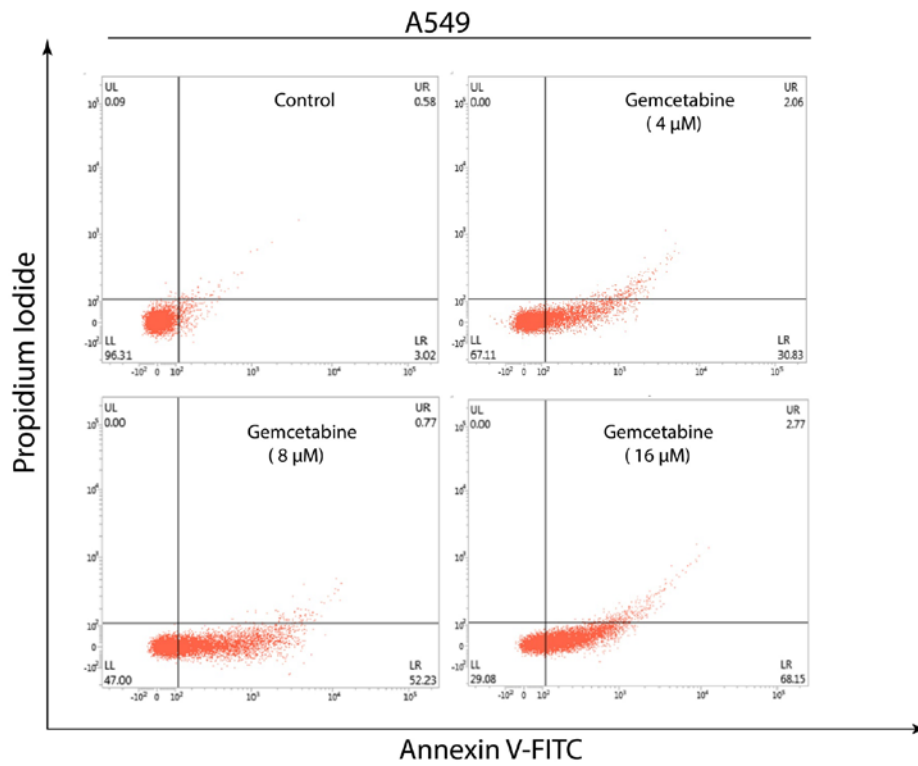
შემთხვევაში დაახლოებით 4,8-ჯერ იზრდება, რაც, ბუნებრივია, საშუალება გვაძლევს იგივე უსაფრთხოების პირობებში მნიშვნელოვნადგავზარდოთ პრეპარატის დოზა.

- შესაბამისად, შეგვიძლია დიდი ალბათობით ვივარაუდოთ, რომ ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების დმსო-ში გახსნით მიღებული პრეპარატების ეფექტურობა და უსაფრთხოება გაუტოლდება და, შესაძლებელია, გადააჭარბებს კიდევ გამციტაბინის დმსო-ში გახსნით მიღებული პრეპარატების შესაბამის მაჩვენებელს.

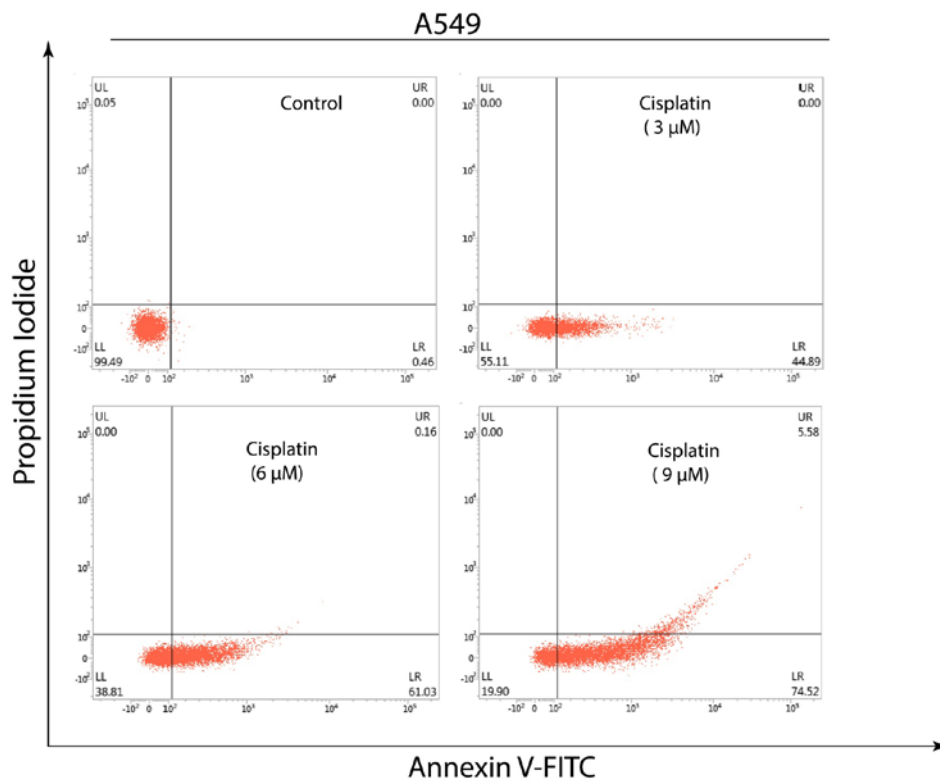
აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტირება (apoptosis tests).

პროპიდიუმის იოდიდი (PI) ფართოდ გამოიყენება ანექსინ V-თან ერთად, (Annexin) რათა დადგინდეს, არის თუ არა უჯრედები სიცოცხლისუნარიანი, აპოპტოზური ან ნეკროზული პლაზმური მემბრანის მთლიანობისა და გამტარიანობის განსხვავებების შესაბამისად. Annexin V/PI პროტოკოლი არის გავრცელებული მიდგომა აპოპტოზური უჯრედების შესასწავლად. PI ტესტი გამოიყენება უფრო ხშირად, ვიდრე უჯრედების შეფერადებაზე დამყარებული სხვა მეთოდები, რადგან ის არის აპოპტოზური უჯრედების ინდიკაციის ეკონომიური და სანდო საშუალება. ცოცხალ უჯრედებში საღებავების შეღწევის უნარი დამოკიდებულია მემბრანის გამტარობაზე; პროპიდიუმის იოდიდი ვერ ზემოქმედებს ცოცხალ ან ადრეულ აპოპტოზურ უჯრედებზე პლაზმური მემბრანის არსებობის პირობებში. გვიან აპოპტოზურ და ნეკროზულ უჯრედებში პლაზმური და ბირთვული მემბრანების მთლიანობს დარღვევის პირობებში პროპიდიუმის იოდიდს საშუალებას გაიაროს მემბრანებში, გადაინაცვლოს ნუკლეინის მჟავებში და გახდეს ნარინჯისფერი ფერის ფლუორესცენციის ინტენსიური წყარო. ასეთივე პირობებში უჯრედების იმავდროული შეღებვა ანექსინ V-ით (Annexin Y) იწვევს წითელი ფერის ინტენსიურ ფლუორესცენციას. ორი გამოყენებული მარკერის მიმართ უჯრედებს აქვს განსხვავებული რეაქტირება. „დაუზიანებელი“ უჯრედები არამგრძნობიარეაა ორივე ნარკერის მიმართ, ადრეული აპოპტოზური უჯრედები მგრძნობიარეა Annexin V-ის მიმართ, ხოლო გვიანი აპოპტოზური ან ნეკროზული უჯრედები მგრძნობიარეა ორივე მარკერის მიმართ. Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის

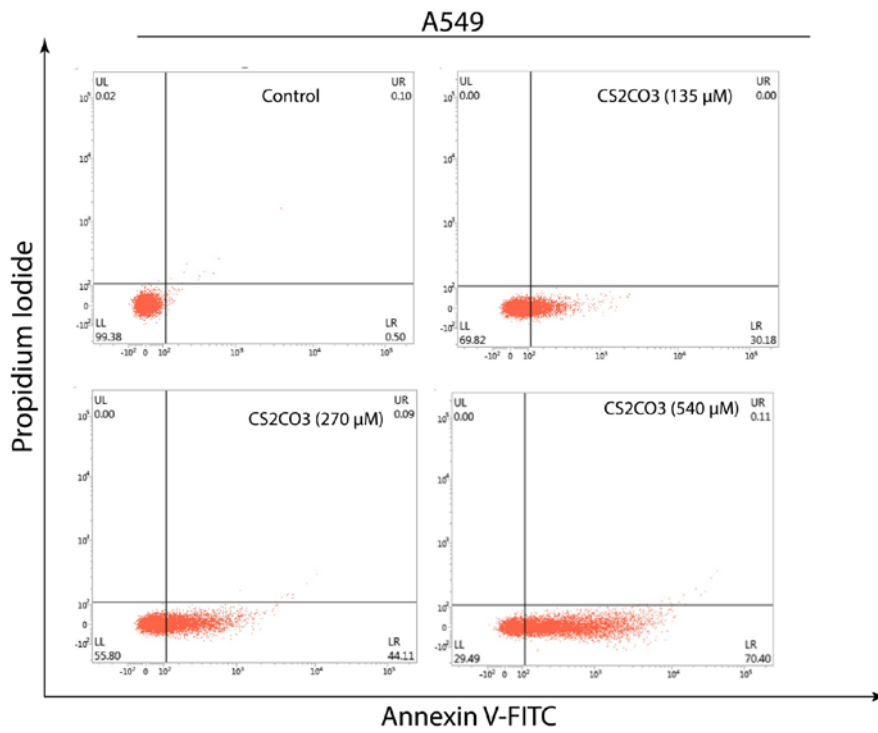
ტესტირების შედეგები მოცემულია დიაგრამებზე {1000}, ხოლო HDFa უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები -დიაგრამებზე {2000},



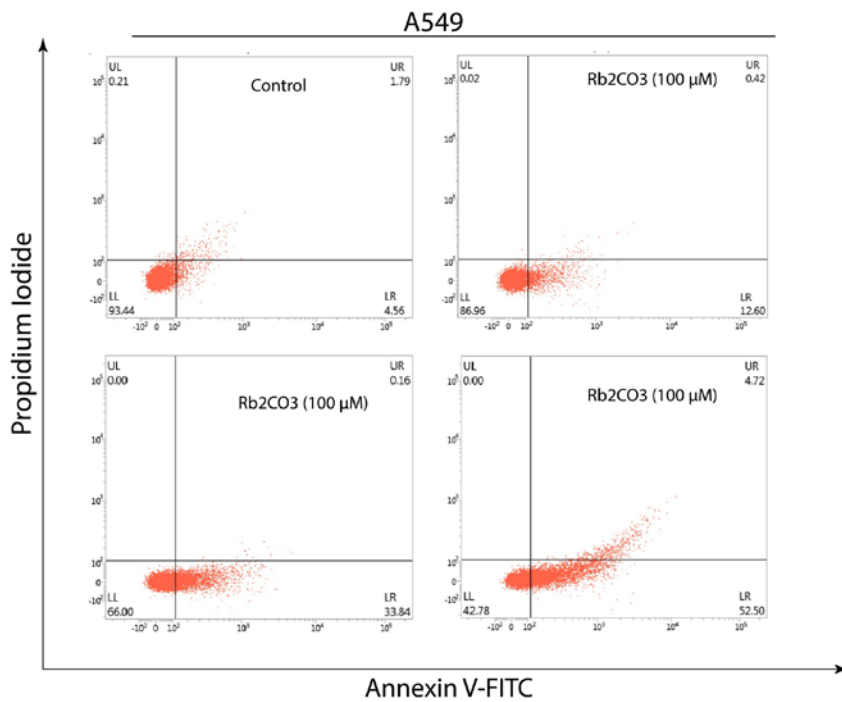
სურ. 27 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ა)



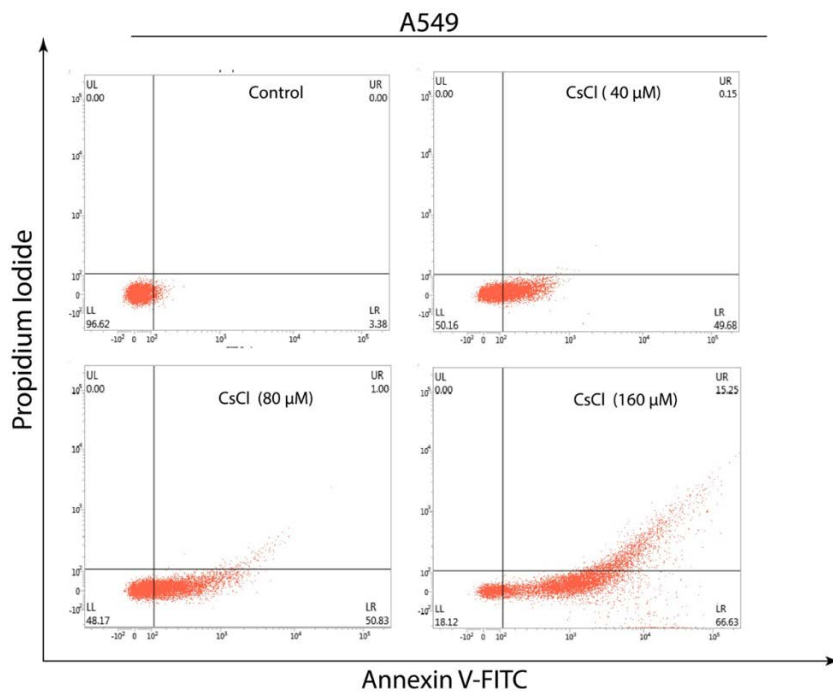
სურ. 28 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ბ)



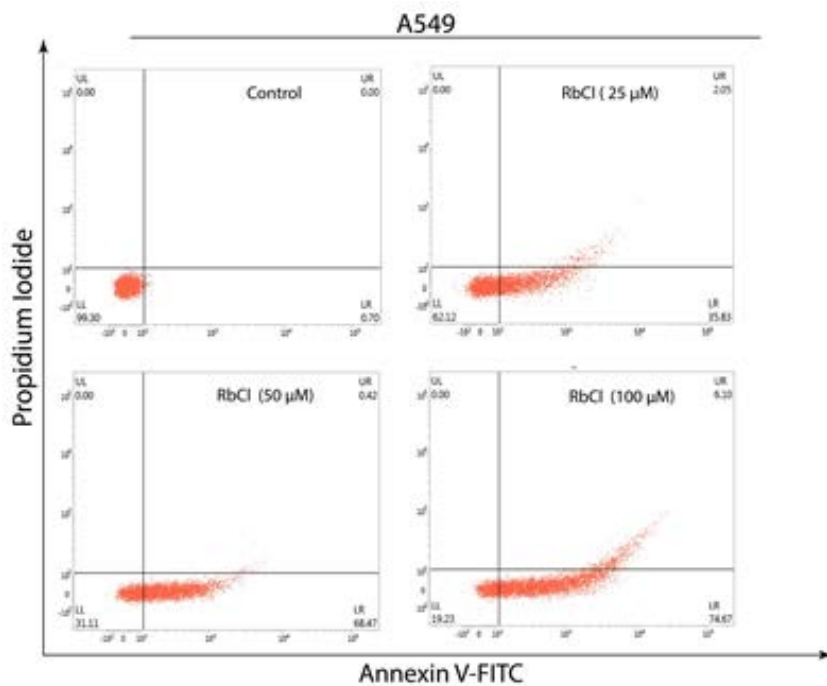
სურ. 29 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები
გ)



სურ. 30 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები
დ)



სურ. 31 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ე)



სურ. 32 Annexin V/PI პროტოკოლით 549 უჯრედოვანი კულტურის ტესტირების შედეგები ვ)

2.2. ცეზიუმის მარილების საფუძველზე მიღებული ანტისიმსივნიური პრეპარატების ეფექტურობის და უსაფრთხოების შემდგომი გაზრდის პოტენციალის შეფასება

არსებული სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი და მიღებული წინასწარი შედეგები უფლებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ლითონის ოქსიდების (CuO , ZnO) და სუპერპარამაგნიტური შენადნობების NiCu , Ag:LaMnO_3 ნანონაწილაკების, იზოტოპურად გამდიდრებულ ბორის ნიტრიდის ნანოკომპოზიტების (მათში ენკაფსულირებული NiCu და Ag:LaMnO_3 ნანონაწილაკებით), ცეზიუმის და რუბიდიუმის იონოფორების, შესაბამისი პოლისაქარიდების, ფლავონოიდების და დმსო-ს ოპტიმალური კომბინაცია საშუალებას მოგვცემს შევექმნათ პრონციპულად ახალი ანტისიმსივნიური პრეპარატი კიბოს ძლიერად ლოკალიზებული კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი კომბინირებული თერაპიისთვის რომელიც ერთდროულად უზრუნველყოფს მაღალეფექტური და უსაფრთხო ქიმიოთერაპიის; დამუხტული ნაწილაკებით თერაპიის; ტემპერატურით, სინათლით და მჟავიანობით/ტუტიაანობით კონტროლირებადი ჰიპერთერმიის და ფოტოდინამიური თერაპიის ჩატარებას დღეს არსებული სამედიცინო და საინჟინრო პრაქტიკის გამოყენებით. მაგალითისთვის, ამგვარი პრეპარატი გამოყენებით შესაძლებელი იქნება იმის მიღწევა, რომ პროტონული თერაპიის ეფექტურობამ და უვნებლობამ გადააჭარბოს მძიმე იონებით თერაპიის შესაბამის პარამეტრებს და, იმავდროულად, შეამციროს მკურნალობის საერთო ღირებულება, რაც (ამაჩქარებლების ღირებულების, სიმძლავრის და ზომების შემცირებასთან ერთად) თანამედროვე ეტაზე მიჩნეულია პროტონული თერაპიის განვითარების ძირითად მიზნად. ამ მიზნის მისაღწევად აგრეთვე არანაკლებ მნიშვნელოვანია დაახლოებით ორჯერ უფრო ნაკლები ენერჯის (70 მევ 140 ან 240 მევ ნაცვლად ნაწილობრივი გამოყენების პერსპექტივაც, რომელსაც უზრუნველყოფს იზოტოპურად გამდიდრებულ ბორის ნიტრიდის ნანოფირებში სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების ენკაფსულაციით მიღებული ნანოკომპლექსების გამოყენება და ლითიუმის სტაბილური იზოტოპების წარმოქმნა და აკუმულირება სიმსივნურ არეში.

ემბრიონების ტესტირების ოვოსკოპიური მეთოდის და დანადგარის

მოდიფიცირება,

როგორც ხაზგასმით აღვნიშნეთ, მიზანშეწონილია ემბრიონების ოვოსკოპიური მეთოდის და დანადგარის მოდიფიცირება, რათა შესაძლებელი გახდეს მთი დიაგნოსტიკა ემბრიონის სისხლძარღვთა სისტემის სრული ჩამოყალიბების შემდეგაც, რათა უშუალოდ დავაკვირდეთ პრეპარატების ზემოქმედებას ფილტვზე, გულზე და სხვა უმნიშვნელოვანეს ორგანოებზე. როგორც საანგარიშო პერიოდში შესრულებულმა საპილოტე პროექტმა გამოავლინა, შეუძლებელი აღმოჩნდა ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ემბრიონზე ზემოქმედების დეტალური „ინ ვივო“ დაკვირვება განვითარების ბოლო კვირის განმავლობაში, რაც აუცილებელია პრეპარატების ტოქსიკურობის ზუსტი და სანდო დახასიათებისთვის. პრეპარატების ერთი და იგივე კონცენტრაციის და დოზის ზემოქმედების პირობებში ემბრიონების დაღუპვა, სავარაუდოდ, ხდება სხვადასხვა პერიოდში და სხვადასხვა პათოლოგიის შედეგად. ამუტომაც, მიზანშეწონილად ჩაითვალა ოვოსკოპიის მეთოდთან ერთად ემბრიონებზე დაკვირვების არაინვაზიური ინოვაციური ფოტოპლემისმოგრაფიის (photoplethysmography) მეთოდის გამოყენება. ფოტოპლემისმოგრაფია (PPG) არის ოპტიკურად მიღებული პლემისმოგრაფია, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქსოვილის მიკროსისხლძარღვებში სისხლის მყისიერად მოცულობის ცვლილებების დასადგენად. ამ მიზნით იზომება სინათლის შთანთქმის ცვლილება სისხლძარღვთა ქსელის განათებისას, რომელიც უშუალოდ არის დამოკიდებული გულისცემის სიხშირეზე და ასახავს გულ-სისხლძარღვთა და სუნთქვის სისტემის ფუნქციონირების ხარისხს. გულისცემის სიხშირე არის მნიშვნელოვანი პარამეტრი ქათმის ემბრიონის განვითარების საერთო ფიზიოლოგიის დასახასიათებლად და ემბრიონის სიცოცხლისუნარიანობის დასახასიათებლად. ხელოვნური ინკუბაციის პროცესში. საანგარიშო პერიოდში შემუშავდა ხილული სპექტრის ფოტოპლემისმოგრაფიის საპილოტე დანადგარის პრინციპული სქემა და შეიქმნა მისი მოქმედი მაკეტი (სურათები 33 და 34). ამ მეთოდის გამოყენებისათვის წინასწარ საჭიროა სათანადო სენსორის და შედეგად მიღებული სიგნალების ვიზუალიზაციისათვის სათანადო ინტერფეისების გამართვა. ასეთი სამუშაოს

უმოკლე დროში დასასრულებლად პროექტზე მომუშავე ჯგუფისათვის ამჟამად ხელმისაწვდომია საჭირო კომპონენტების ძირითადი ნაწილი, თუმცა დამატებით საჭიროა ქვემოთ დასახელებული კომპონენტების შექმნა (ცხრილი 14.). ამჟამად მაკეტი მუშაობს ოვოსკოპიის რეჟიმში ხილული სპექტრის სამი ფერის (წითელი, ლურჯი და მწვანე) სინათლის წყაროს გამოყენებით (სურათი 34).



სურ. 33 ხილული სპექტრის ფოტოპლემზომოგრაფის ბლოკ-სქემა



სურ. 34 ხილული სპექტრის მოდერნიზებული ფოტოპლემზომოგრაფის მოქმედი მაკეტი

დასახელება	რაოდენობა	მომწოდებელი
ფოტოდiodი BPW34	10	Store.edison.ge
ციფრული დისპლეი. BG240128A LCD	1	Aliexpress
თერმოსტატი ETC-974 (ორზონდიანი)	1	Store.edison.ge
ინფრაწითელი მთვლელის სენსორი	10	Store.edison.ge
პულსის სენსორი	4	Store.edison.ge
ტემპერატურა-ტენიანობის რეგულატორი (43437)	1	Store.edison.ge
გულისცემის ციფრული მონიტორი	1	Avitronics.co.uk
ტემპერატურის და ტენიანობის კონტროლერი	1	https://www.alibaba.com/
უწყვეტი კვების წყარო: Tescom Leo 2200VA/1200W	1	ultra.ge/

ცხრილი 15 ხილული და ინფრაწითელი სპექტრის ფოტოპლემისმოგრაფის საპილოტე დანადგარის მოქმედი მაკეტის დასამზადებლად აუცილებელი დამატებით შესაძენი მაკომპლექტებელი მოწყობილობები და ბლოკები

მწვანე ფილტრის გამოყენება საშუალებას გვაძლევს მნიშვნელოვნად გავზარდოთ ემბრიონის განვითარებაზე დაკვირვების ხანგრძლივობა და მივიღოთ ობიექტური ინფორმაცია განვითარების მე-15 დღის შემდეგაც, თუმცა დეტალური ინფორმაციის მიღება გულ-სისხლძარღვთა და სხვა საციცოცხლოდ მნიშვნელოვანი სისტემების შესახებ მისაწვდომი იქნება მაკეტის დასრულების შემდეგ, ხილული და ინფრაწითელი სპექტრის ფოტოპლემისმოგრაფიის რეჟიმში.

2.3. ნაწარმების და ნაწარმების დაფუძნებული პრეპერატების შემუშავება და კვლევა

ქირურგია, ქიმიოთერაპია და სხივური თერაპია არის კიბოს მკურნალობის სამი ძირითადი მოდალობა, რომელიც არც თუ ისე იშვიათად იწვევს არადა-მაკმაყოფილებელ შედეგებს და თანმდევ ნეგატიურ მოვლენებს. ონკოლოგიური კვლევის მზარდი მიღწევების შედეგად უფრო ხელმისაწვდომი თერაპიის უფრო ეფექტური საშუალებები, რომლებიც ამ შეზღუდვების დაძლევის საშუალებას იძლევა (საელდობრ, იმუნოთერაპია, გენური თერაპია, ფოტოთერმული თერაპია

(PTT), ფოტოდინამიკური თერაპია (PDT), ქიმიოდინამიკური თერაპია (CDT), სონოდინამიკური თერაპია (SDT) და ლოკალური ჰიპერთერმია. ქიმიოთერაპია (მათ შორის ნანომასალებზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპია) წარმოადგენს თერაპიის დაბალტოქსიკურ, მაღალსელექტიურ და შედარებით უმნიშვნელო თანმდევი მოვლენების გამომწვევ თანამედროვე მიმართულებას. სამედიცინო ნანოტექნოლოგია ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტიული სფეროა კიბოს წინააღმდეგ ბრძოლაში. ტიპური 1-100 ნმ ზომის თანამედროვე ნანომასალები ხასიათდება ზედაპირის და მოცულობის უაღრესად მაღალი თანაფარდობით, უნიკალურ ფლუორესცენტური თვისებებით, გაზრდილ გამტარიანობას და გამორჩეული ბიოთავსებადობით.

მაღალი ფლუორესცენტური თვისებების მქონე სხვადასხვა ნანომასალა გამოიყენება PDT-სა და PTT-ში. PDT და PTT ფრიად პერსპექტიულია მკურნალობის ეფექტურობის ის გასაუმჯობესებლად. ორივე მეთოდი დაკავშირებულია ოპტიკური დიაპაზონის გამოსხივების ზემოქმედებასთან. ამის საპირისპიროდ, PDT-ში ფოტოსენსიბილიზატორები და გარკვეული ტალღის სიგრძის ოპტიკური დიაპაზონის გამოსხივება გამოიყენება სიმსივნურ არეში სინგლეტური ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაციის მისაღებად, რაც იწვევს კიბოს უჯრედების მოჭარბებულ სიკვდილს. ქიმიოდინამიკური თერაპიის პროცესში (CDT) სიმსივნის არეში წარმოიქმნება ენდოგენური წყალბადის ზეჟანგისგან წარმოიქმნება ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები (ROS), რომლებიც განსაკუთრებით ტოქსიკურია სიმსივნური უჯრედების მიმართ. თანამედროვე პრაქტიკაში გამოყენებული ნანონაწილაკები უკეთესი არჩევანია კიბოს სამკურნალოდ მიკრონაწილაკებთან შედარებით მათი მცირე ზომისა და ბიოდეგრადირების უფრო მაღალი სიჩქარის გამო. ამასთან, ნანონაწილაკები საკმარისად პატარა არ არის ნორმალური ქსოვილის სისხლძარღვებში შესაღწევად, რადგან მათ აქვთ მკვრივი უჯრედგარე მატრიცა. სიმსივნური უჯრედების შემთხვევაში ლიმფური დრენაჟი დათრგუნულია ანგიოგენეზით წარმოქმნილი მოუმწიფებელი სისხლძარღვებით, რას განაპირობებს ნანონაწილაკების მიზანმიმართულ შეღწევას სიმსივნურ უჯრედებში. ეს ფენომენი ცნობილია როგორც „მაღალი შეღწევის და შეკავების ეფექტი“ (EPR), ხოლო ნანონაწილაკების პასიური დამიზნების ეფექტურობა დიდწილად განპირობებულია EPR ეფექტით.

ნანომასალების სუპერპარამაგნიტური ქცევა მრავალწილად განაპირობებს მათ სულ უფრო ინტენსიურ გამოყენებას სიმსივნის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში. სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკები უნიკალურ უპირატესობებს გვთავაზობს მათი მცირე ზომის და მაღალი სამიზნე სელექტურობის, აგრეთვე იმუნური სისტემისგან თავის არიდების მაღალი შესაძლებლობას.

სადღეისოდ განსაკუთრებით საყურადღებოა ქემომოთერაპიული აგენტების მიზნობრივი მიწოდება და აკუმულირება სიმსივნურ არეებში 10-დან 1000 ნმ-მდე ზომის პოლიმერული ნანონაწილაკების (PNPs) მეშვეობით. პოლიმერული ნანოკომპლექსების თავდაპირველად იწარმოებოდა არაბიოდეგრადირებადი პოლიმერებისგან, მათ შორის პოლიმეთილ მეთაკრილატისა და პოლიაკრილატებისგან. იმის გამო, რომ ისინი იწვევენ ქრონიკულ ანთებას და ტოქსიკურობას, ამ ტიპის PNP-ების გამოყენების ერთ-ერთი მთავარი პრობლემაა მათი ორგანიზმიდან დროული მოცილება. ამ სირთულის დასაძლევად შეიქმნა ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, როგორცაა პოლილაქტური მჟავები, პოლი (ლაქტურ-კო-გლიკოლის მჟავა) და პოლი (ამინომჟავები), რომლებიც ავლენენ შესანიშნავ უპირატესობებს მათი სტრუქტურისა და თვისებების მიხედვით. PNP იცავს წამლებს დეგრადაციისგან, აუმჯობესებს დატვირთვის უნარს და ზრდის სტაბილურობას. ამჟამად კლინიკური გამოყენებისთვის გამოყენებული ნანომასალების აბსოლუტური უმეტესობა წარმოქმდნენ ბიოდეგრადირებად პოლიმერულ ან ბიოდეგრადირებადი პოლიმერით დაფარულ მასალას. სადღეისოდ, სულ უფრო მეტ პრაქტიკულ ინტერესს იქცევს პოლიმერების და სხვადასხვა სახის ნანონაწილაკების ნანოკომპლექსები, რომელთა შორის შეიძლება გამოვარჩიოთ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების და იზოტოპურად გამდიდრებული ბორის და ბორის ნიტრიდის საფუძველზე შექმნილი ნანოკომპლექსები.

2.4. ძლიერად ლოკალიზებული კიურის ტემპერტურით კონტროლირებადი მრავალკომპონენტური თერაპიისთვის კომპონენტების შერჩევის პრონციპები და შერჩეული კომპონენტები. კომბინაციების დამზადება და შემადგენლობა

ტრაქეის, ბრონქების და ფილტვის კიბოთი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 20%-ზე მეტია მსოფლიოში კიბოს მიერ გამოწვეული 10 მილიონი სიკვდილის

ფონზე, იგი ორჯერ აღემატება მსხვილი ნაწლავის და სწორი ნაწლავის კიბოთი და კუჭის კიბოთი სიკვდილიანობას, სამჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე მკერდის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილისნობის და გაცილებით მაღალია, ვიდრე კიბოს ნებისმიერი სხვა ფორმის სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. სწორედ ამიტომ კვლევა ორიენტირებული იყო ფილტვის კიბოს, კერძოდ არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს (NSCLC) წინააღმდეგ კომბინაციების შემუშავებასა და ტესტირებაზე. კვლევის ძირითადი მიზნების და ძლიერად ლოკალიზებული კიურის ტემპერატურით კონტროლიებადი მრავალკომპონენტური სინერგიული კომბინაციური თერაპიის კონცეფციის შესაბამისად შერჩეულ იქნა შემდეგი მაღალი ანტისიმსივნური აქტიობის მქონე შემდეგი კომპონენტები: აშშ სურსათის და სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ დამტკიცებული და კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის (NCI) მიერ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მკერნალობისთვის ეციალურად რეკომენდირებული პრეპარატები და მათი კომბინაციები გემციტაბინი+ცისპლატინი, კარბოპლატინი+პაკლიტაქსელი, ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი,რიბრევანტი); მედიცინაში ფართოდ გამოყენებული გამხსნელები დიმეთილსულფოქსიდი (DMSO) და ფიზიოლოგიური ხსნარი; თერაპევტიული დიაპაზონის (41-44 C°) კიურის ტემპერატურის მქონე ზემადალსიხშირული გახურებით სინთეზირებული სუპერპარამაგნიტური NiCu და La MnO₃ ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები; ტუტე ლითონის RbCl მარილის ხსნარები; ლითონის ოქსიდის CuO და ZnO ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები; ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტები დეკორირებული რკინის ოქსიდის Fe₃O₄ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით; სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების 20-22 წონითი % წყლის დისპერსიები.

გემციტაბინი+ცისპლატინი, კარბოპლატინი+ტაქსოლი (პაკლიტაქსელი), ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი და რიბრევანტი შეძენილი იქნა Selleck Chemical-დან (აშშ) და South Delhi Pharma-დან (ინდოეთი), რუბიდიუმის ქლორიდი და DMSO შეძენილი იყო OTTO Chemie PVT- დან. 20-50 ნმ CuO და 25-35 ნმ ZnO ნანონაწილაკების წყლის დისპერსი შეძენილი იქნა Nanografi Nanotechnologies- დან (თურქეთი); 80-140 ნმ h-BN ნანოფურცლები, დეკორირებული 15-35 ნმ Fe₃O₄ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით, იყო სინთეზირებული საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნულ ცენტრში და დეკორირებული საქართველოს

ტექნიკური უნივერსიტეტის ვლადიმერ ჭავჭავაძის სახელობის კიბერნეტიკის ინსტიტუტში. ძირითადი 50 კომბინაციის შემადგენლობა მოცემულია ცხრილში 16. ხოლო 50 დამატებითი კომბინაციის შემადგენლობა - ცხრილში 17. ანტისიმსივნური კომბინაციების დამზადება ხდებოდა ანტისიმსივნური პრეპარატების ლიოფილიზირებული ფხვნილების, რუბიდიუმის ქლორიდის ფხვნილის, სპილენძის და თუტის ოქსიდების წყლოვანი დისპერსიების, დიმეთილსულფოქსიდის და ფიზიოლოგიური ხსნარის შერევით და მექანიკური მორევის და და ულტრაბგერითი ჰომოგენიზაციის მოწყობილობებით (სურათი 35).

Com- pone- nts	Gemci- tabine + Cispla- tin mg	Carbo- platin + Taxol mg	Tepoti- -nib mg	Osibert- inib mg	Rybre- -vant mg	RbCl mg	DM SO ml	Ni-Cu dispersion ml	LaMnO ₃ Dispersion ml	Saline
No										
1	400	0	0	0	0	400	3	0	0	2000
2								500		1500
3								1000		1000
4								1500		500
5								2000		0
6									0	200
7									500	1500
8									1000	1000
9									1500	500
10									2000	0
11	0	400						0		2000
12								500		1500
13								1000		1000
14								1500		500
15								2000		0
16									0	2000
17									500	1500
18									1000	1000
19									1500	500
20									2000	0
21		0	400					0		2000
22								500		1500
23								1000		1000
24								1500		500
25								2000		0
26									0	10
27									500	9,6
28									1000	9,2
29									1500	8,8
30									2000	8,4

31			0	400				0		2000
32								500		1500
33								1000		1000
34								1500		500
35								2000		0
36									0	2000
37									500	1500
38									1000	1000
39									1500	500
40									2000	0
41				0	400			0		2000
42								500		1500
43								1000		1000
44								1500		500
45								2000		0
46									0	2000
47									500	1500
48									1000	1000
49									1500	500
50									2000	0

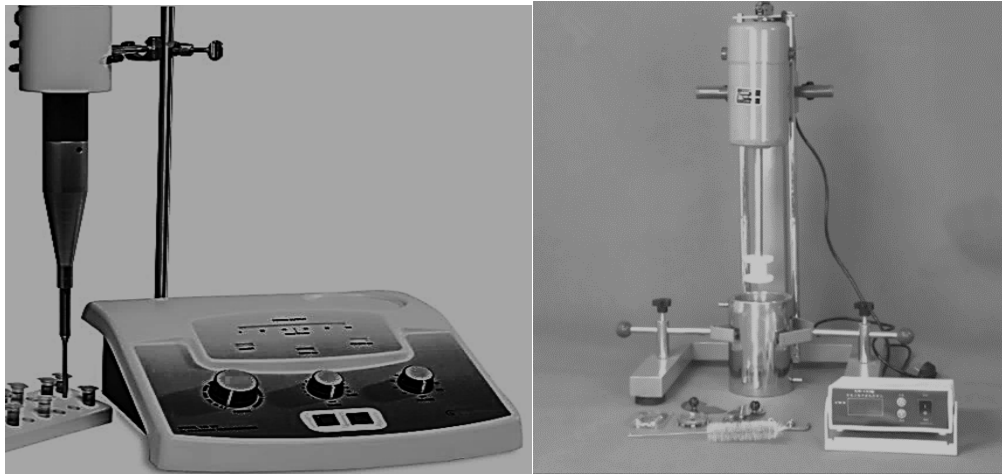
ცხრილი 16 ძირითადი 50 ანტისიმსივნური პრეპარატის შემადგენლობა

Com pone nts	Gemci- tabine + Cispla- tin mg	Carbo- platin + Taxol mg	Tepoti- -nib mg	Osibert- inib mg	Rybre- -vant mg	RbCl mg	DM SO ml	Ni-Cu disper- sion ml	LaMnO ₃ Dispersi- on ml	Saline	BN nanosheets with Fe ₃ O ₄ mg
No											
1	400	0	0	0	0	400	3	0	0	2000	500
2								500		1500	
3								1000		1000	
4								1500		500	
5								2000		0	
6								0	0	200	
7									500	1500	
8									1000	1000	
9									1500	500	
10									2000	0	
11	0	400						0		2000	
12								500		1500	
13								1000		1000	
14								1500		500	
15								2000		0	
16									0	2000	
17									500	1500	
18									1000	1000	
19									1500	500	
20									2000	0	
21		0	400					0		2000	

22							500		1500
23							1000		1000
24							1500		500
25							2000		0
26								0	2000
27								500	1500
28								1000	1000
29								1500	500
30								2000	0
31			0	400			0		2000
32							500		1500
33							1000		1000
34							1500		500
35							2000		0
36								0	2000
37								500	1500
38								1000	1000
39								1500	500
40								2000	0
41				0	400		0		2000
42							500		1500
43							1000		1000
44							1500		500
45							2000		0
46								0	2000
47								500	1500
48								1000	1000
49								1500	500
50								2000	0

ცხრილი 17 დამატებითი 50 ანტისიმსივნური პრეპარატის შემადგენლობა

დამატებითი ანტისიმსივნური პრეპარატები შეიცავდა რკინის ოქსიდის ნანონაწილაკებით დეკორირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტებს, აგრეთვე Ni-Cu და ვერცხლით ლეგირებული ლანთანუმის მანგანიტის LaMnO ნანონაწილაკებს. იმის გამო, რომ ჩვენთვის ხელმისაწვდომი არ იყო პროტონული ამაჩქარებელი და მკაცრად ლოკალიზებული ჰოპერთერმიის შესაბამისი სტანდარტის აპარატურა, 50 დამატებითი კომბინაცია შესწავლილ იყო ამ კომპონენტების მწვავე ტოქსიკურობის შესაძლო ანტაგონისტური სინერგიის გამოსაკვლევად.

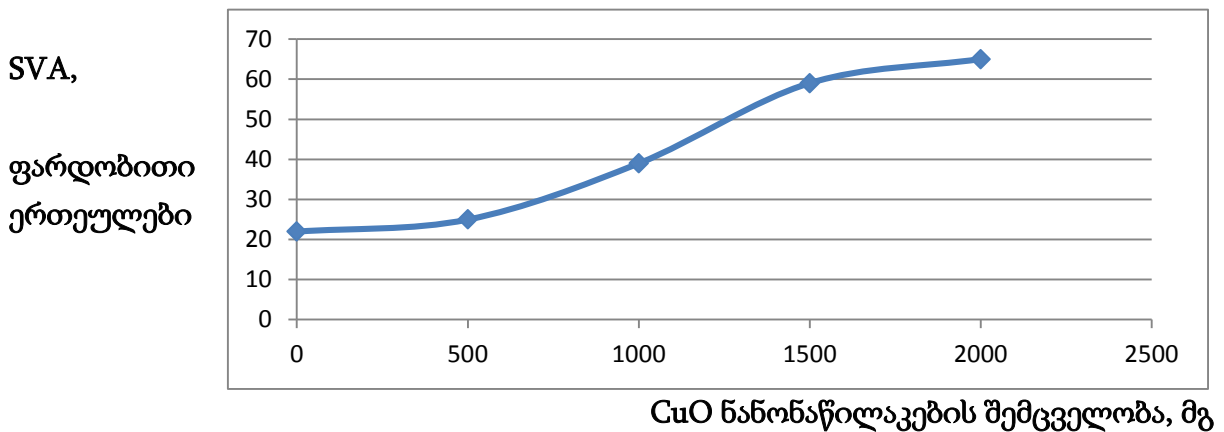


სურ. 35 მექანიკური მორევის და ულტრაბგერითი ჰომოგენიზაციის მოწყობილობები HSDLM-11 და LIH13-150

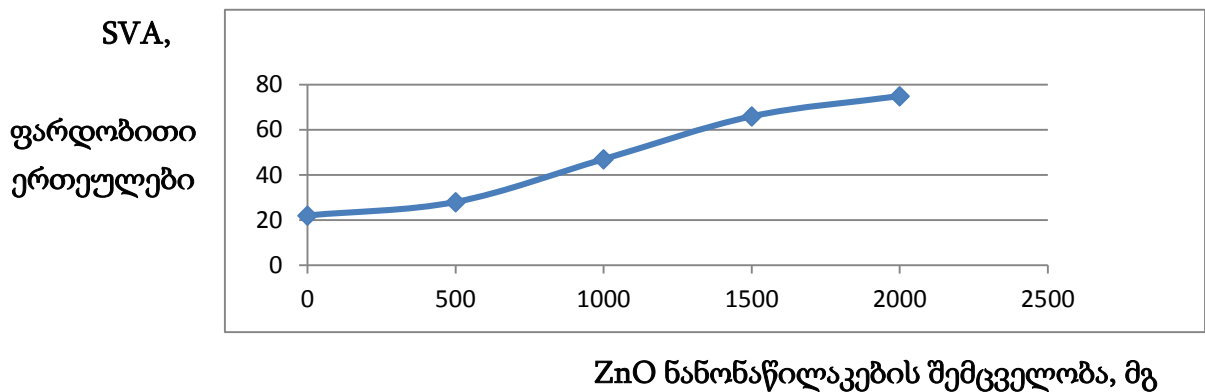
დამზადებული კომბინაციების შენახვა ხდებოდა ჰერმეტიულად დახურულ 10 მლ მოცულობის მინის ჭურჭელში. + 4 C^o ტემპერატურაზე. ასეთ პირობებში 3, 6 და 9 თვის შენახვის შემდეგ ჩატარებულმა შემოწმებამ აჩვენა, რომ პრეპარატების მყარი შემადგენლობის სედიმენტაცია უმნიშვნელოა და არ აღემატება მყარი ნაწილის 3 %-ს . რამდენიმეჯერ შენჯღრევის შემდეგ ნალექი ფაზა აღარ შეიმჩნევა 3, 6 და 9 თვის განმავლობაში. შენახვის 9 თვის განმავლობაში არ იყო დამზერილი პრეპარატების მყარი შემადგენლების შესამჩნევი კოაგულაცია, რაც დამზადებული კომბინაციების მაღალ მდგრადობას ადასტურებს. მსგავსი შემოწმება ჩატარდა +12 ცელსიუსის გრადუს ტემპერატურაზე, რამაც იგივე დასკვნამდე მიგვიყვანა. იმავე ვადებში ხდებოდა დამზადებული კომბინაციების სინჯების მწვავე ტოქსიკურობის ანტისიმპტომური ანტიპროლიფერაციული და აპოპტოზური ეფექტიანობის და სელექტიურობის in vitro და in vivo სწრაფი ტესტირება ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ადამიანის კანის ნორმალური ფიბრობლასტების NHDF უჯრედოვან კულტურებზე, რის შედეგადაც დადასტურდა შემუშავებული კომბინაციების მაღალი სტაბილურობა შენახვის ზემოთ მოცემულ პირობებში. დამზადებიდან 12 თვის შემდეგ + 4 გრადუს ტემპერატურაზე შენახული კომბინაციების ნიმუშები 3 თვით გადატანილ იქნა + 20 ცელსიუსის გრადუსზე, რის შედეგადაც დამზერილ იქნა უმნიშვნელო სედიმენტაცია, კოაგულაცია და სელექტიურობის შემცირება.

2.5. შემუშავებული და დამზადებული ძირითადი პრეპარატების სელექტიურობის კვლევა

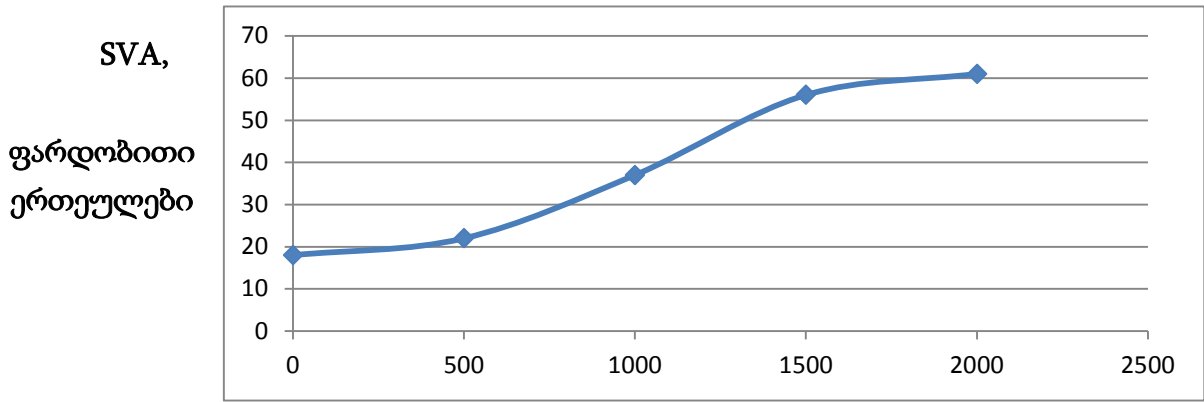
ძირითადი 50 პრეპარატი გადაგზავნილ იქნა სამედიცინო კვლევების კლამპანია „Binfosol Private Limited“ - ში (კოლკატა, ინდოეთი), სადაც მოხდა მათი ანტიპროლიფერაციული აქტიობის და აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტირება MTT (Twentyman, P. R., Luscombe, M., 1987) და Annexin V-FITC/PI ციტომეტრული ტესტების გამოყენებით. ამ მონაცემების მიხედვით განისაზღვრა კომბინაციების 1-50 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობა SVA (იხილეთ სურათები).
XXX-YYY).



სურ. 36 კომბინაციების 1-5 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μM კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

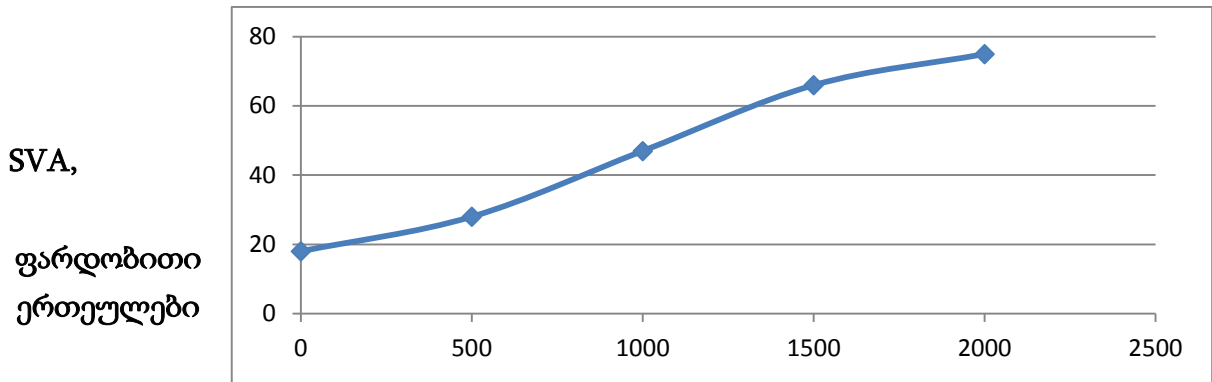


სურ. 37 კომბინაციების 6-10 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μM კონცენტრაციის ხსნარით ექსპოზიციის პირობებში



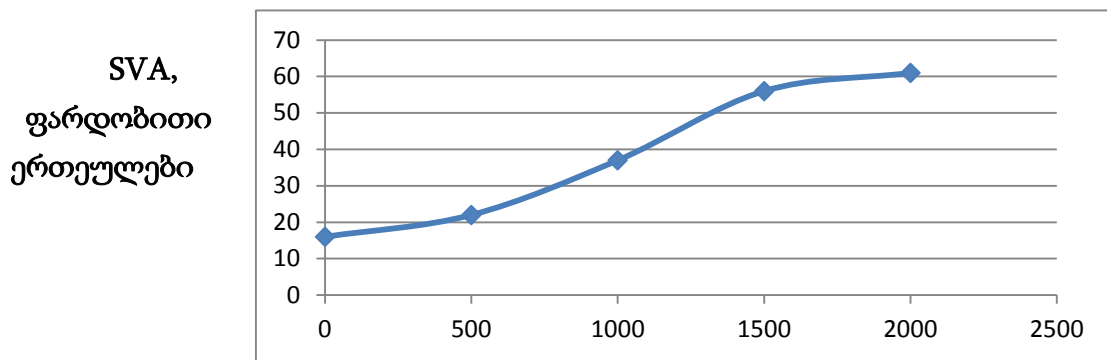
CuO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 38 კომბინაციების 11-15 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში



ZnO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

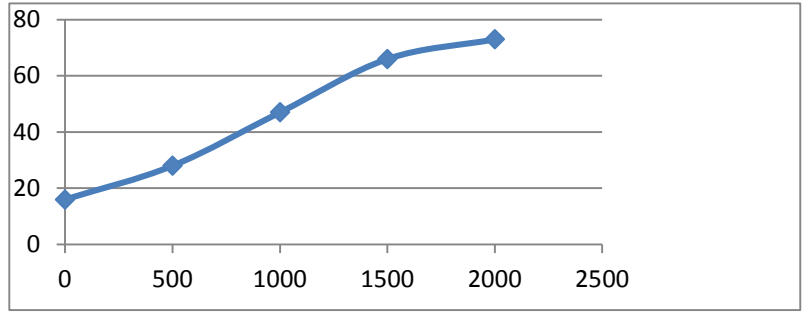
სურ. 39 კომბინაციების 16-20 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ხსნარით ექსპოზიციის პირობებში



CuO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 40 კომბინაციების 21-25 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

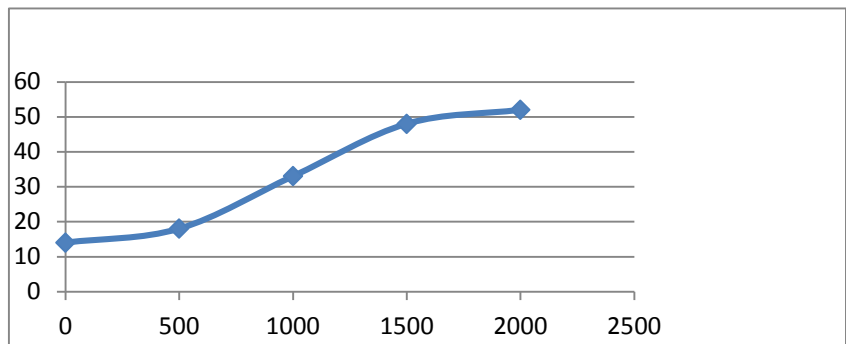
SVA,
ფარდობითი
ერთეულები



ZnO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 41 კომბინაციების 26-30 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

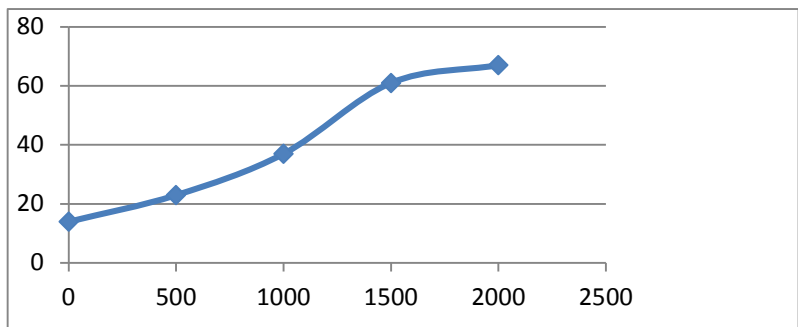
SVA,
ფარდობითი
ერთეულები



CuO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 42 კომბინაციების 31-35 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

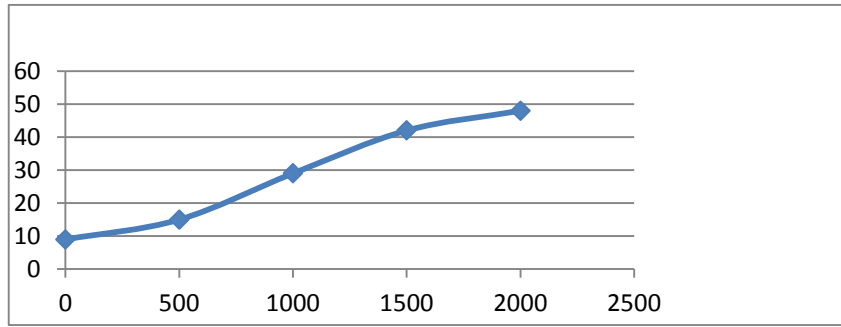
SVA,
ფარდობითი
ერთეულები



ZnO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 43 კომბინაციების 36-40 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

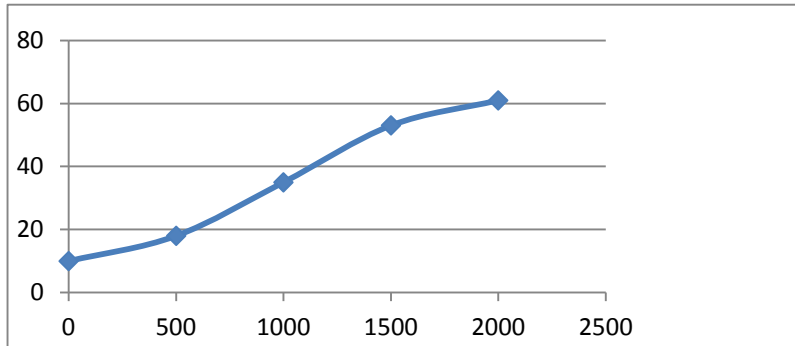
SVA,
ფარდობითი
ერთეულები



CuO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 44 კომბინაციების 41-45 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

SVA,
ფარდობითი
ერთეულები



ZnO ნანონაწილაკების შემცველობა, მგ

სურ. 45 კომბინაციების 46-50 ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობის დამოკიდებულება თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველობაზე 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

პრეპარატების სელექტიურობის ტესტირების შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ:

- ორმოცდაათივე ტესტირებული პრეპარატის ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობა SVA ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 ურედოვანი კულტურის მიმართ ადამიანის კანის ნორმალურ ფიბრობლასტური NHDF უჯრედოვან კულტურასთან შედარებით რამდენჯერმე აღემატება ფართოდ გამოყენებული პრეპარატების გემციტაბინის და ცისპლატინის სელექტიურობას;
- ანტისიმსივნური პრეპარატების კომბინაციების (გემციტაბინი + ცისპლატინი და კარბო[ლატინი + ცისპლატინი + ტაქსოლი ანუ პაკლიტაქსელი) შემცველი პრეპარატების ჯამური (ინტეგრალური)

სელექტიურობა მნიშვნელოვნად აღემატება უახლესი ძვირადღირებული პრეპარატების (ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი, რიბრევანტი შემცველი კომბინაციების სელექტიურობას;

- როგორც სპილენძის ოქსიდის, ასევე თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები რამდენჯერმე (3-7 -ჯერ) ზრდის ყველა ტესტირებული პრეპარატის ჯამურ (ინტეგრალურ) სელექტიურობას;
- თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკები დაახლოებით 20%-თ უფრო მაღალი ეფექტიანობით ხასიათდება, ვიდრე სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკები;
- როგორც თუთიის ოქსიდის, ასევე სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების 2000 მგ შემცველობის შემდეგ აღინიშნება სელექტიურობის ზრდის „გაჯერება“;
- კვლევის შედეგები მოწმობს, რომ შემუშავებული და ტესტირებული კომბინაციების მეშეობით შესაძლებელია 3-7 -ჯერ გავზარდოთ კიბოს თერაპიის ეფექტიანობა მისი უსაფრთხოების არსებული დონის შენარჩუნებით, ან გავზარდოთ კიბოს თერაპიის უსაფრთხოება მისი ეფექტიანობის შენარჩუნებით;
- სასურველია შემუშავდეს და გამოიცადოს ახალი კომბინაციები დნმ-ის რეპარაციული სინთეზის სხვადასხვა ინჰიბიტორების, ონოფორების, ფლავონების იონოფორული ანტიბიოტიკების, იზოტორურად გამდიდრებული ბორის, ბორის ნიტრიდის და ლითიუმის ნანონაწილაკების გჰამოყენებით.

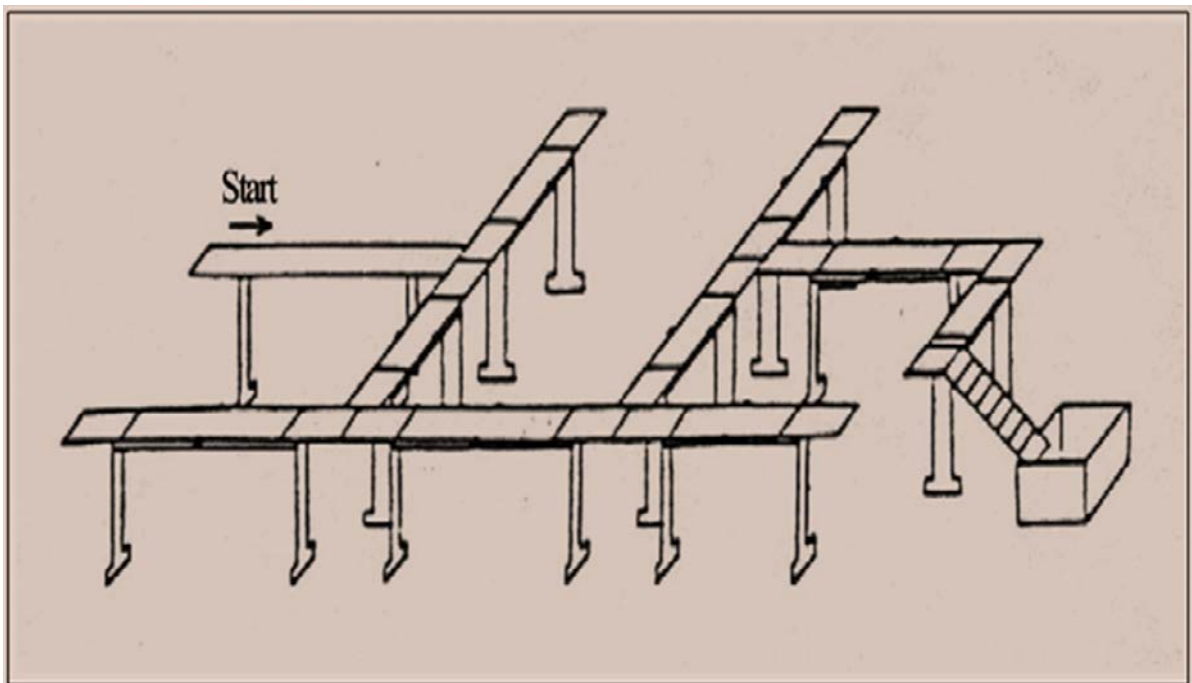
2.6. შემუშავებული პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობა შემოწმება in vivo მეთოდებით

მეთოდოლოგია ეფუძნება ვისტარის ვირთხების ქცევითი და ფიზიოლოგიური პარამეტრების დაკვირვებას სტანდარტულ განშტოებულ სასწავლო ლაბორინტში, რომელიც შედგება განათებული და ჩაბნელებული სექციებისგან. ქცევითი და გონებრივი მახასიათებლების გარდა, ოთხი ინდიკატორი, რომელიც იზომება მღრღნელების არაინვაზიური არტერიული წნევის გაზომვის ვეტერინარული სისტემის საშუალებით "Systola", უკონტაქტო ინფრაწითელი თერმომეტრი ცხოველთა კვლევისთვის BIO-IRB153, თავისუფალი

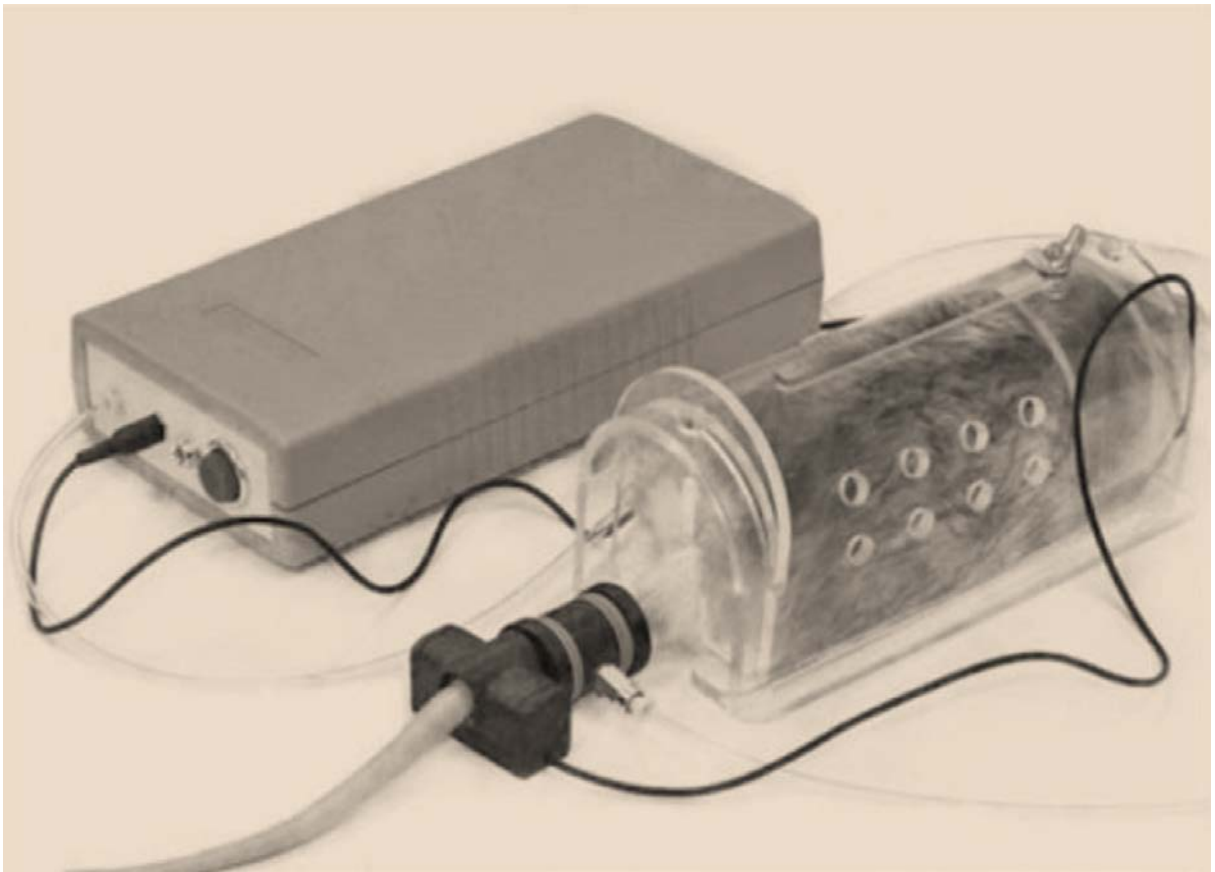
რადიკალური ანალიტიკური სისტემა. FRAS5 რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებით გამოწვეული ჟანგვის სტრესის გასაზომად და პულსური ოქსიმეტრის ტრანსფლექტანტობის სენსორი NONIN 2000T გამოყენებული იქნა შემუშავებული წამლების კომბინაციების მწვავე ტოქსიკურობის ინდექსის ATI-ის დასახასიათებლად ექსპოზიციის მქონე ცხოველებზე:

$$ATI = N1/N + T_{Exp.}/T_{Unexp.} + TL/TD + (\Delta BP + \Delta BT + \Delta ROS) / S$$

სადაც N არის ცხოველთა მიერ ლაბირინთში გავლისას მიღებული გადაწყვეტილებების საერთო რაოდენობა, N1 არის დაშვებული შეცდომების რაოდენობა, T_{Exp.} არის დაუცველი ცხოველების გავლის დრო, T_{Unexp.} არის გამოუცვლელი ცხოველების გავლის დრო, TL არის ლაბირინთის განათებულ ნაწილებში დაუცველი ცხოველების მიერ გატარებული დრო, TD არის ლაბირინთის ჩაბნელებულ ნაწილებში დაუცველი ცხოველების გატარებული დრო, (ΔBP არის ფარდობითი ცვლილება სისტოლური არტერიული წნევა გავლის შემდეგ, ΔBT არის სხეულის ტემპერატურის ფარდობითი ცვლილება გავლის შემდეგ, ΔROS არის რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების ფარდობითი ცვლილება გავლის შემდეგ და S არის სისხლის ჟანგბადით გაჯერება.



სურ. 46 თბილისისხლიანი ძუძუმწოვრების ტვინის აქტივობისა და სასიცოცხლო ფუნქციებზე რადიაციული ზემოქმედების დაკვირვება განშტოებულ ლაბირინტში გავლის პროცესში



სურ. 47 არტერიული წნევის არაინვაზიური გამზომველი



სურ. 48 მღრნელების სხეული ტემპერატურის გასაზომი თერმომეტრი



სურ. 49 ჰიპოთერმიული კამერაკონტროლირებადი ტემპერატურით

2.7. ფრინველთა ემბრიონებზე რადიაციული და სხვა ზემოქმედების ტესტირების ახალი მეთოდების შემუშავება

- ემბრიონების მიმართ მწვავე ტოქსიკურობის ინდექსი TI (%) განისაზღვრებოდა ფორმულით:

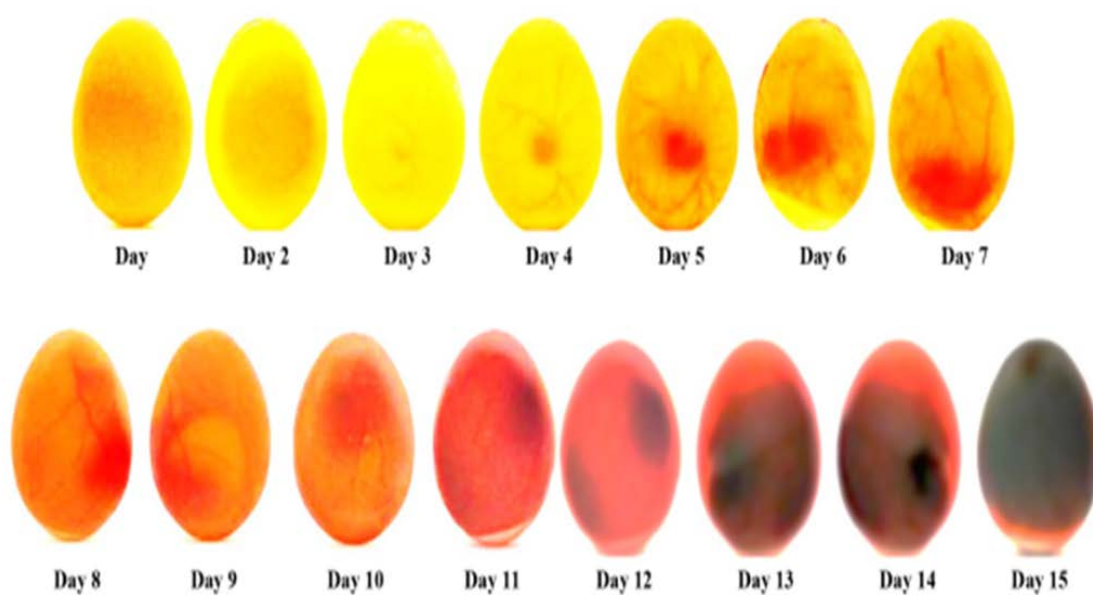
$$TI (\%) = [(V_C - V_T) / V_C] \cdot 100$$

სადაც V_C არის საკონტროლო ჯგუფში გამოჩეკილი სიცოცხლისუნარიანი წიწილების რაოდენობა, ხოლო V_T არის სატესტე ჯგუფში გამოჩეკილი სიცოცხლისუნარიანი წიწილების რაოდენობა.

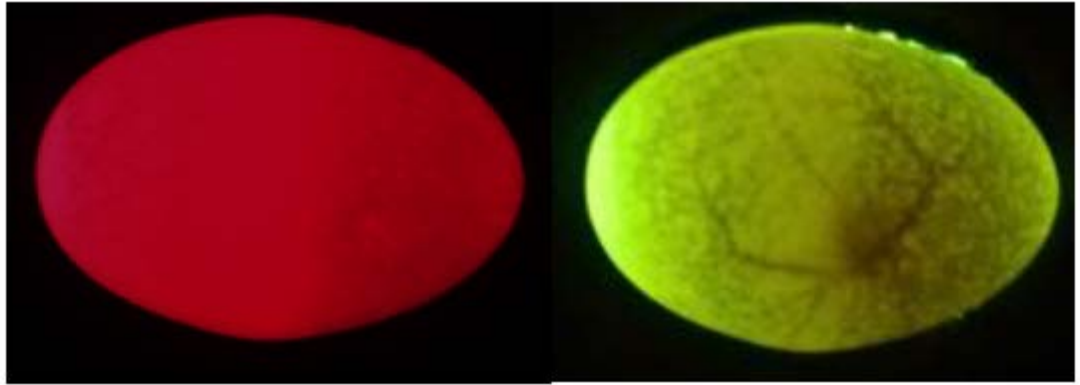
- ემბრიონის ექსპოზირება ხდებოდა კვერცხის ბლაგვი ბოლოდან, 5 მლ ტევადობის შპრიცით 0.8 მმ დიამეტრის ნემსით. მნიშვნელოვანია, რომ ექსპოზიციის დროშ არ დაზიანდეს შიგთავსის მემბრანა.



სურ. 50 კომპიუტერულად მართვადი ინკუბატორი



სურ. 51 ოვოსკოპით გადაღებული სურათი

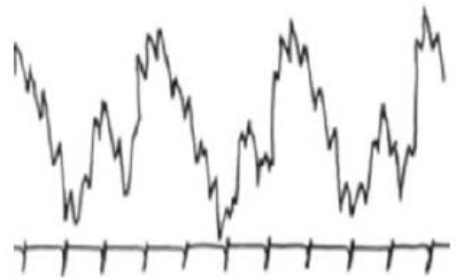


სურ. 52 ნორმალურად განვითარებადი ემბრიონის გამოსახულებები მიღებული ხილული სინათლის ოვოსკოპით ინკუბაციის მე-12 დღეს

ინკუბაციის მე-15 დღიდან ოვოსკოპიური ტესტირება პრაქტიკულად შეუძლებელია და დაკვირვება ხორციელდება პორტატიული პლეთისმოგრაფის მეშვეობით ემბრიონის გულისცემის და სუნთქვის სიხშირის რეგისტრაციუს გზით



ა)



ბ)

სურ. 53 პორტატიული პლეთისმოგრაფი (ა) და სუნთქვის და გულისცემის დიაგრამა (ბ)

- ემბრიონებზე ჩატარებულმა ტესტირებამ გვიჩვენა, რომ ყველა 50 გამოკვეთული კომბინაცია მნიშვნელოვნად უფრო ნაკლებად ტოქსიკურია, ვიდრე მათ შემადგენლობაში მყოფი კლინიკურ პრაქტიკაში ფართოდ გამოყენებული ანტიბიოტიკური სამკურნალო საშუალება.

ტესტირებამ აგრეთვე უჩვენა, რომ ლითონის ოქსიდების კონცენტრაციის გაზრდა მიზანშეწონილი არ არის, ვინაიდან დიდი ალბათობით გამოიწვევს კომბინაციების ტოქსიკურობის მნიშვნელოვან ზრდას, რამაც შეიძლება მთლიანად გადაფაროს კომპონენტების კომბინირებით მიღებული პოზიტიური ეფექტი.

2.8. თერაპევტული დიაპაზონის კიურის ტემპერატურის მქონე სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზი და მაგნიტური თვისებების ტესტირება

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში შემუშავდა და გამოიცადა მრავალი სახეობის ნანო-ნაწილაკი კიბოს ლოკალური ჰიპერთერმიისთვის, მაგრამ მხოლოდ რამდენიმე მათგანი აკმაყოფილებს კიურის ტემპერატურის თერაპიულ დიაპაზონში ($T_c = 41-450\text{ C}$) შენარჩუნების, კრისტალურობის მაღალი ხარისხის, „ძლიერი“ მაგნიტური თვისებების, შემადგენლობის მკაცრად კონტროლირებადი ერთგვაროვნების, მონოდისპერსიულობის, კარგი ბიოთავსებადობისა და დაშლის პროდუქტების უვნებლობის მკაცრ მოთხოვნებს. მათ შორისაა ნიკელ-სპილენძის (Ni-Cu) და $Ag_xLa_{1-x}MnO_3$. კვლევებმა აჩვენა, რომ ჩვეულებრივზე უფრო დაბალ ტემპერატურებზე მასალები, მიღებული მიკროტალღოვანი სინთეზის და კალცინაციის გამოყენებით, ამჟღავნებს მაღალ მაგნიტურ თვისებებს და წარმატებით შეიძლება იქნეს გამოყენებული ლოკალური ჰიპერთერმიისთვის. მიღებული ნანონაწილაკების ტესტირება მოხდა როგორც ექსპოზირებული ცხოველების (თეთრი ვირთაგვები) ქცევით მაჩვენებლებზე დაკვირვებით, ასევე ტესტირების პროცესში სისხლის ჟანგბადით გაჯერების გაზომვით არაინვაზიური ოქსიმეტრიის გამოყენებით. ორივე ტესტირებული ნანომასალა ხასითდებოდა ტოქსიკურობის უფრო დაბალი დონით, ვიდრე კომერციულად ხელმისაწვდომი Fe_3O_4 ნანონაწილაკები.

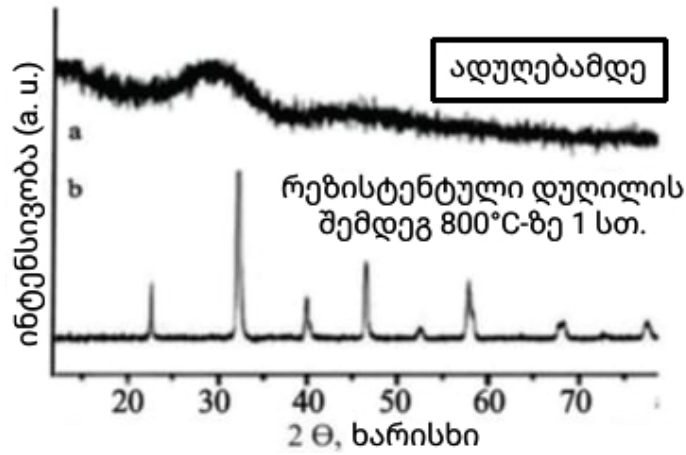
ნიკელ-სპილენძის ნანონაწილაკების 50 ნიმუში (თითოეული 10 ± 0.05 გ მასის) ნიკელის სპილენძთან ატომური პროცენტული შეფარდებით $(1.9 - 3.0) \pm 0.05$ იყო სინთეზირებული 1500 W მაქსიმალური სიმძლავრის ზემდაღლსიგშირულ რეაქტორში. განსაკუთრებული ყურადღება იყო ფოკუსირებული $R=2.3-2.6$ დიაპაზონზე, ვინაიდან იგი მიკროგანზომილებიან ფხვნილებისთვის შეესაბამება თერაპევტული დიაპაზონის კიურის ტემპერატურას. მიკროტალღური სინთეზი ჩატარდა რეზისტული გახურების პირობებში კარგად აპრობირებული მეთოდით [73, 74], რომელიც პირველად იქნა გამოყენებული ზემდაღლსიგშირული გახურების რეჟიმში ორ ფიქსირებულ სიმძლვერეზე (1450 და 1050 W) ხანგრძლივი დამუშავებით. ექსპერიმენტის მიზანი იყო პროცესის გამოსავლიანობის და

ნიმუშების მაგნიტური თვისებების ზემადღალსიხშირული გამოსხივების სიმძლავრეზე დამოკიდებულების შესწავლა. სინთეზირებული ნიმუშების კოერციულობა H_c, ნარჩენი მაგნეტიზაცია Mr და გაჯერების მაგნეტიზაცია Ms, რომლებიც შეიძლება ძლიერად იყოს დამოკიდებული სინთეზირებული ნანონაწილაკების ზომაზე, მორფოლოგიაზე, დისპერსიულობაზე და კრისტალურობის ხარისხზე. სინთეზირებული ნანონაწილაკების მაგნიტური თვისებების განსაზღვრა ჩატარდა ერთობლივად ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის ნანოტექნოლოგიების ცენტრის თანამშრომლებთან, ელექტრონული მიკროსკოპიის და ნანომაგნიტური მოვლენების ლაბორატორიებში.

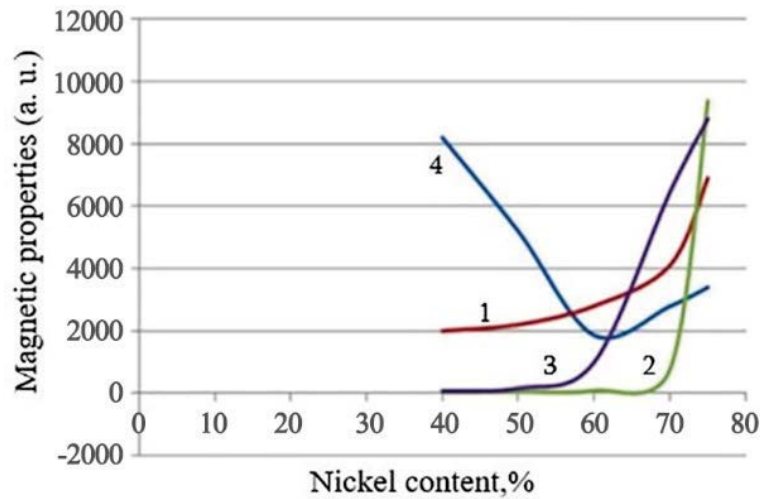
მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპია (SEM-VEGA 3, LMU), და ენერგოდისპერსიული სპექტროსკოპია (EDS) გამოყენებულ იქნა ნანონაწილაკების ზომის, მორფოლოგიის და შემადგენლობის განსაზღვრისთვის. რენტგენოფაზური დიფრაქტომეტრი Shimadzu XRD-6000 გამოყენებულ იქნა სინთეზირებული მასალების კრისტალური სტრუქტურის დასადგენად, მაგნიტური თვისებები გაიზომა ვიბრაციული მასკანირებელი მაგნიტომეტრის VSM EZ9 გამოყენებით, კიურის ტემპერატურა განისაზღვრა TG/TDA 7000 თერმული ანალიზატორით. მიკროტალღური გახურება ხდებოდა MX BAOHENG WBF Y201 რეაქტორში. ტემპერატურა კონტროლდებოდა $\pm 5^{\circ}\text{C}$ სიზუსტით.

ვერცხლით ლეგირებული ლანთანუმის მანგანიტის Ag_xLa_{1-x}MnO₃ ნანონაწილაკები ვერცხლის შემცველობით $x = (0,1-0,4) \pm 0.01$ სინთეზირებული იყო შედარებით დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით (Ehi-Eromosele C. O., Ita B. I., Edobor-Osoha A., Ehi-Eromosele F. E., 2016), (Chirakadze A., Jishiashvili D., Mitagvaria N., Lazrishvili I., Shiolashvili Z., Jishiadhvili A., Makhatadze N., Buachidze Z., Khuskivadze N., 2019). ამჯერად ჩვენ გამოვიყენეთ პრეკურსორების თითქმის სტექიომეტრული შემადგენლობა გლიიცინის დაახლოებით (5-10)-პროცენტიანი სიჭარბით. სინთეზირებული ამორფული ნიმუშების კალცინაცია (გამოწვა) ჰაერის ატმოსფეროში განხორციელდა 500 და 800 W სიმძლავრის ზემადღალსიხშირული გამოსხივებით 600 °C ტემპერატურაზე 5 საათის განმავლობაში გახურებით. ყველა მიღებული ნიმუში შედარდა რეზისტენტული გახურების პირობებში სინთეზირებულ და 800 °C ტემპერატურაზე კალცინირებული ნიმუშებს.

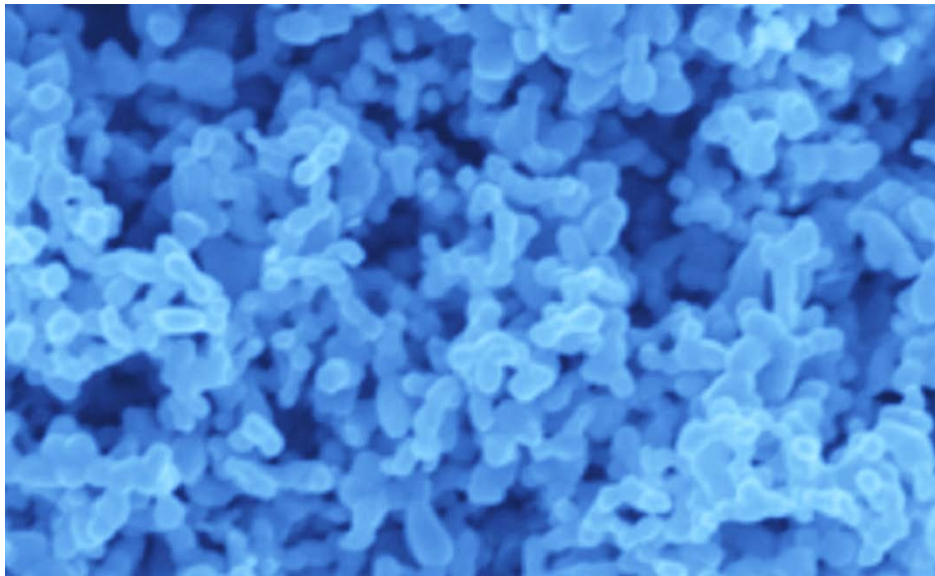
ამორფული და რეზისტული გახურებით მიღებული და კლაცინირებული ნიმუშების რენტგენოფაზური ანალიზის შედეგები მოცემულია სურათზე 54. ნიკელ-სპილენძის მაგნიტური თვისებებო მოცემულია სურათზე 55.



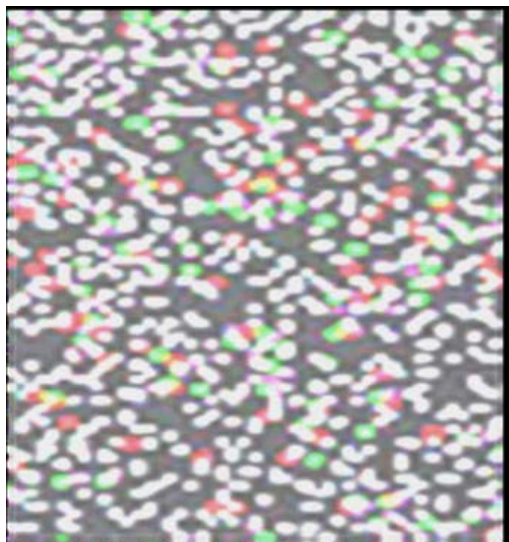
სურ. 54 ამორფული და რეზისტული გახურებით მიღებული და კლაცინირებული ნიმუშების რენტგენოფაზური ანალიზის შედეგები



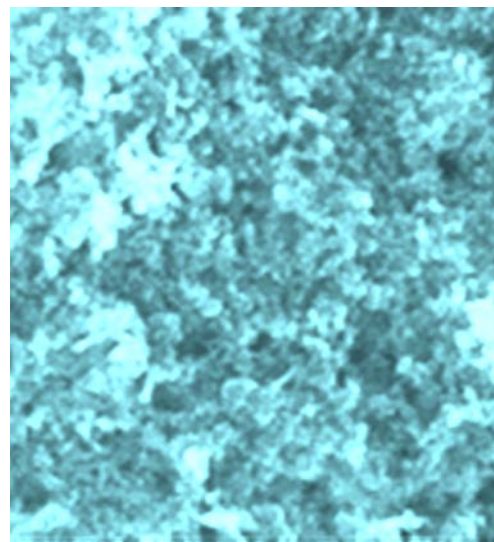
სურ. 55 ნიკელ სპილენძის მაგნიტური თვისებების დამოკიდებულება ნიკელის შემცველობაზე ატომურ პროცენტებში (1- კიურის ტემპერატურა CT (OC)-102, 2- ნარჩენი მაგნეტიზაცია Mr ($A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$)-103, 3-გაჯერების მაგნეტიზაცია Ms ($A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$)-104, 4- კოერციულიობა Hc ($A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$))



სურ. 56 ნიკელ-სპილენძის 40-90 ნმ ზომის ნანონაწილაკები კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის



ა)



ბ)

სურ. 57 ვერცხლით ლეგირებული ლანთანუმის მანგანიტის 20-30 ნმ ზომის ნანონაწილაკები კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის: ა) მიკროსკოპიის სურათი; ბ) ქიმიური ელემენტების განაწილება

კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ ნანონაწილაკების შემადგენლობის ცვლილებით იოლია კიურის ტემპერატურის და, შესაბამისად, ჰიპერთერმიული ზემოქმედების ტემპერატურის „გადაწყობა“ და კონტროლი 41-45°C დიაპაზონში. ასევე ცხადია, რომ სინთეზირებული ნანონაწილაკების მაგნიტური თვისებები საშუალებას იძლევა უზრუნველვყოთ ჰიპერთერმიული ზემოქმედების

ინტენსივობა მთელს სიმსივნურ არეში ელექტრომაგნიტური ტალღის საკმარისად დაბალი სიმძლავრის პირობებში.

2.9. ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების დალტემპერატურული მიკროტალღური სინთეზი და ტესტირება

ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდი (h-BN) უაღესად საინტერესო თვისებების მქონე მასალაა გრაფიტის მსგავსი კრისტალური სტრუქტურით. ფიჭისებრი სტრუქტურის მქონე ფენები იქმნება ბორისა და აზოტის ატომების მონაცვლეობით შეკრული ძლიერი კოვალენტური ბმებით და თითოეული ფენა ერთმანეთს უკავშირდება სუსტი ვან დერ ვაალსის ძალებით. გრაფიტისგან განსხვავებით h-BN არის განიერი პირდაპირი 5.2 ევ აკრძალული ზონის მქონე იზოლიატორი. მას ერთდროულად გააჩნია მრავალი უნიკალური თვისება, როგორცაა მაღალი სითბოგამტარობა, მაღალი ტემპერატურული სტაბილობა, ქიმიური ინერტულობა, მაღალი მდგრადობა დაჟანგვის მიმართ, დაბალი სიმკვრივე და ზამბალ-სიხშირული გამჭვირვალობა, რაც განაპირობებს მის ფართო გამოყენებას ელექტრონიკაში, ლაზერულ მოწყობილობებში, აეროკოსმოსურ მრეწველობაში, ენერგეტიკაში და სხვა მაღალტექნოლოგიურ დარგებში (Hoffman DM, Doll GL, Eklund PC., 1984), (Zheng ZY, Cox M, Li B., 2018). გარდა ამისა, ბორის ნიტრიდს აქვს ფერთო გამოყენება ბიომედიცინაში მისი მაღალი ბიოთავსებადობის (Jiang XF, Weng Q, Wang XB, Li X, Zhang J, Golberg D, Bando Y. J, 2015), მაღალი კონტრასტულობის და პროტონების და ნეიტრონების ჩაჭერის მაღალი უნარის გამო (Emanet M, Sen Ö, Taşkin İÇ, Çulha M., 2019). ბოლო ათწლეულებში შემოთავაზებულ და შესწავლილ იქნა ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის სინთეზის რამდენიმე მეთოდი (Paine, R.T. Narula, C.K., 1990), (Haubner R, Wilhelm M, Weissenbacher R, Lux B.), მაგრამ მასიური წარმოება ამჟამად დაფუძნებულია ბორის მჟავას ერთდროულ აღდგენის და ნიტრიდირების მეთოდზე (Hubáček M, Ueki M. J, 1996). სადღეისოდ ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის სამრეწველო წარმოენის საფუძვლი არის კარბოთერმული აღდგენა, რაც ძლიერ არასაურველია გარემოსდაცვითი თვალსაზრისით და საჭიროებს დიდ ძალისხმევას ნახშირბადისგან თავისუფალი საბოლოო პროდუქტის მისაღებად. ყოველივე ამის შედეგად ამჟამად საყოველთაოდ გამოყენებული ტექნოლოგია საჭიროებს 1500

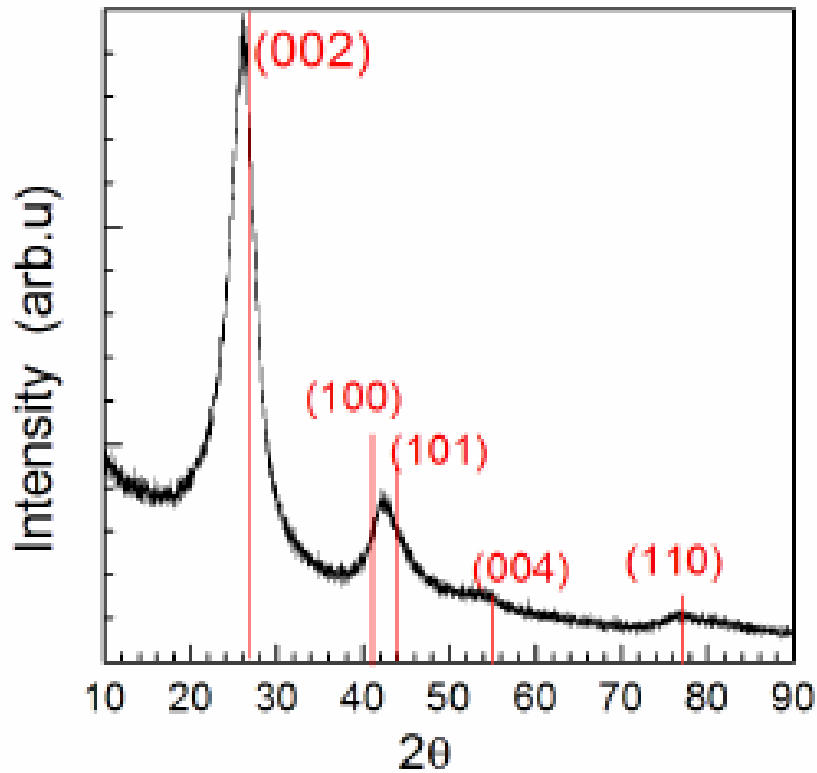
°C-ზე მაღალ ტემპერატურას და რთულ და ძვირადღირებულ მოწყობილობა-დანადგარებს, რაც განაპირობებს ახალი დაბალტემპერატურული ტექნოლოგიების შემუშავების და დანერგვის აუცილებლობას.

ასეთია ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის დაბალტემპერატურული ტექნოლოგია, შემუშავებული საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნულ ცენტრში, რომელიც რეზისტულ ღუმელში გახურების პირობებში საშუალებას იძლევა დავწიოთ სინთეზის ტემპერატურა 150-200 °C - მდე და იმავდროულად ვუზრუნველყოთ საბოლოო პროდუქტის მაღალი სისუფთავე. წარმოდგენილ სადისერტაციო კვლევაში გამოყენებულ იქნა ამ ახალი ტექნოლოგიის მოდიფიცირებული ვერსია, რომელიც ითვალისწინებს სინთეზის მეორე ეტაპზე სითბოს წყაროდ ზემოდაღწეული გამოსხივების გამოყენებას, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს დამუშავების დროს და ზრდის პროცესის წარმადობას.

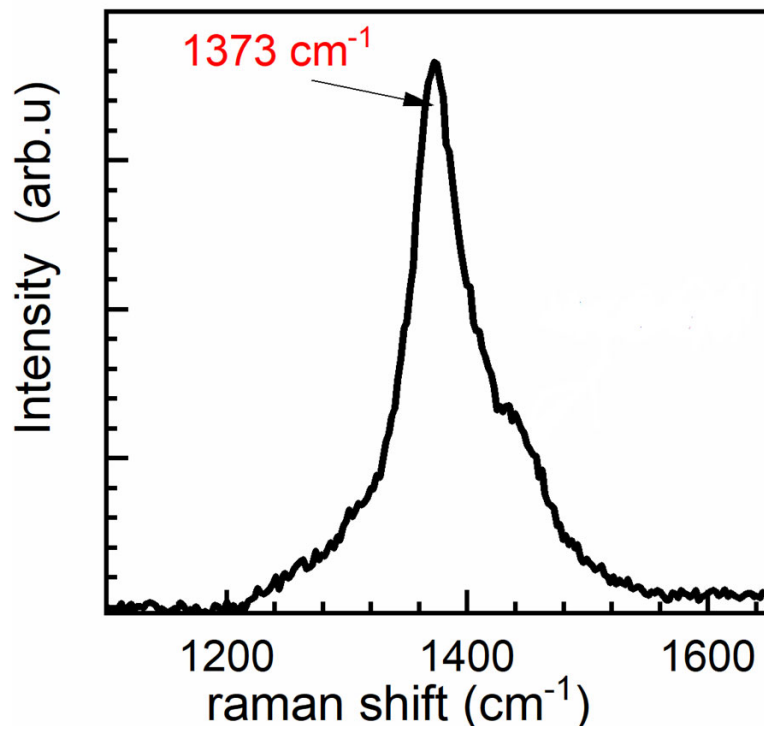
პირველ ეტაპზე აირისებრი ამიაკი და ბორის ტრიფტორიდი ერთდროულად თანაბარი მოცულობით ჩაიტუმბა გამდინარე წყლით გაცივებულ 2 ლ მოცულობის რეაქტორში 0.7 ლ წუთში სიჩქარით. 3 საათის შემდეგ რეაქტორში დაგროვდა 648,5 გ სინთეზირებული პროდუქტი თეთრი ფხვნილის სახით. მეორე საფეხურზე, ეს ფხვნილი მოთავსდა ფაიფურის ჭურჭელში, რის შედეგადაც 150 °C-ზე გაცხელდა მუფლის ღუმელში 2 საათის განმავლობაში ან 1500 W სიმძლავრის მიკროტალღურ ღუმელში 1 საათის განმავლობაში და გაცივდა ოთახის ტემპერატურამდე. მიღებული ფხვნილი მოთავსდა დეიონიზებული წყლით სავსე ბოროსილიკატური მინის ჭურჭელში და კარგად გაირეცხა ხანგრძლივი მორევის პირობებში. შეწონილი ნაწილაკები დალექილი იქნა ცენტრიფუგირებით და საბოლოო პროდუქტი გამრა იქნა ვაკუუმში 200 °C ტემპერატურაზე. ორივე გზით მიღებულ იქნა პრაქტიკულად იდენტური მორფოლოგიის და სისუფთავის ნანოფირფიტები.

სინთეზირებული ნანოფირფიტები გადაიგზავნა ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის

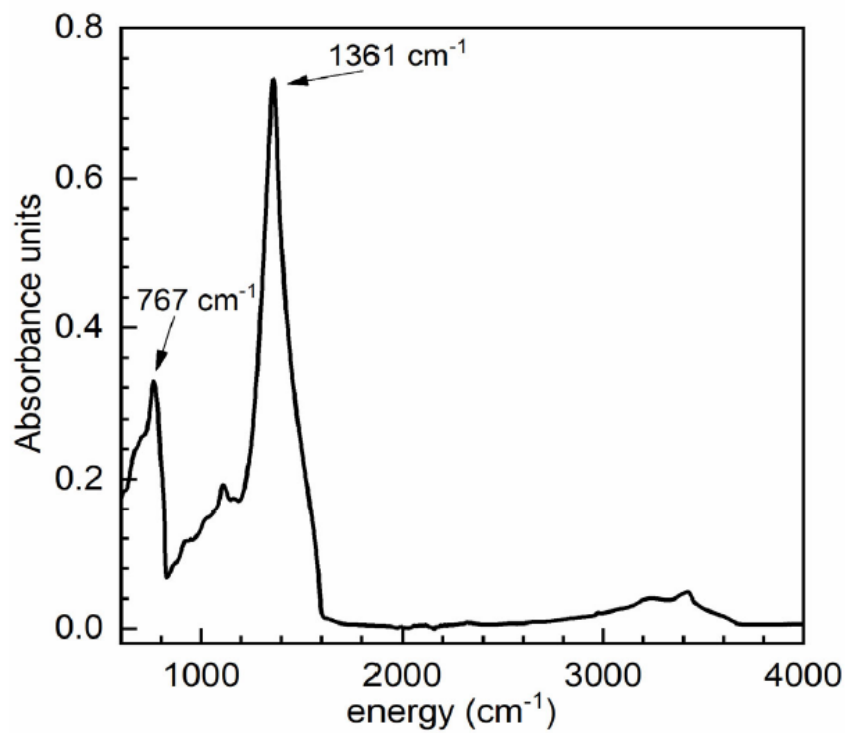
ნანოტექნოლოგიის ცენტრში გამოსაკვლევად. სურათებზე 58, 59, 60, 60 და 61 მოცემულია ნიმუშების XRD სპექტრი, რამანის სპექტრი, FTIR სპექტრი და მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით (SEM) მიღებული გამოსახულებები.



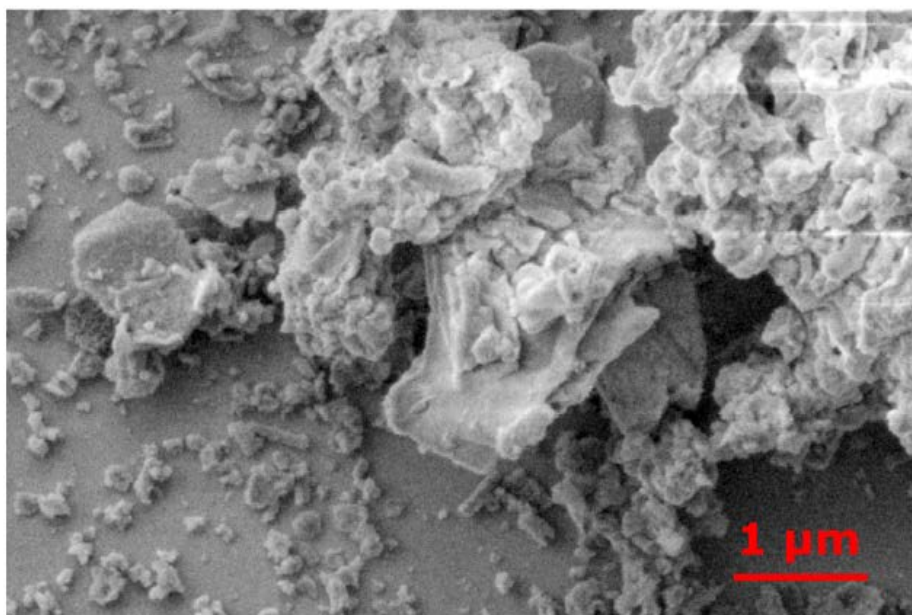
სურ. 58 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების XRD სპექტრი (წითლად ნაჩვენებია ეტალონური მოცულობითი ნიმუშის სპექტრის ხაზები)



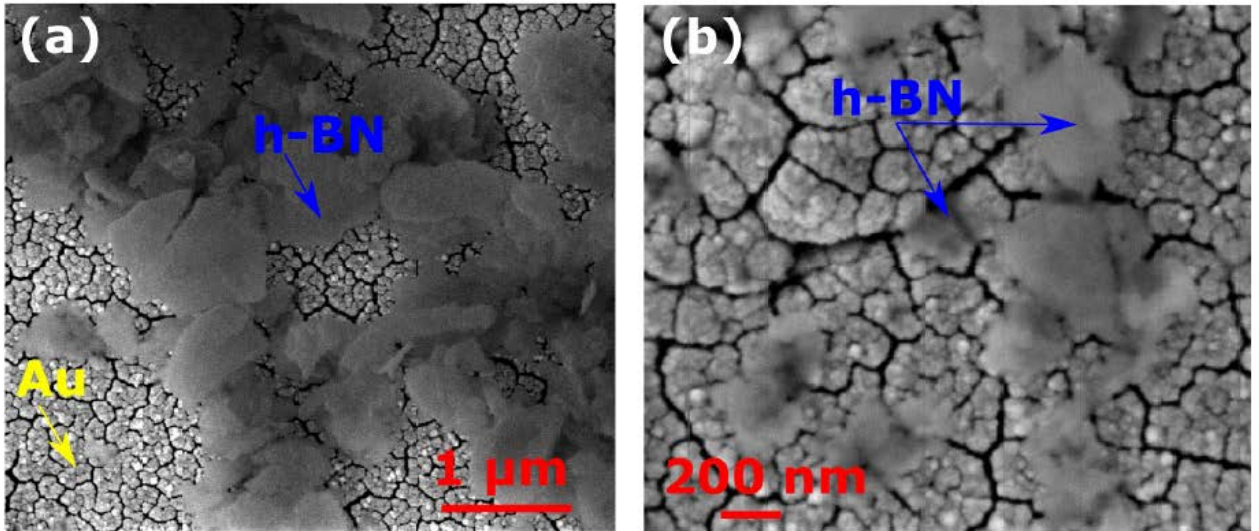
სურ. 59 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების რამანის სპექტრი



სურ. 60 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების FTIR სპექტრი



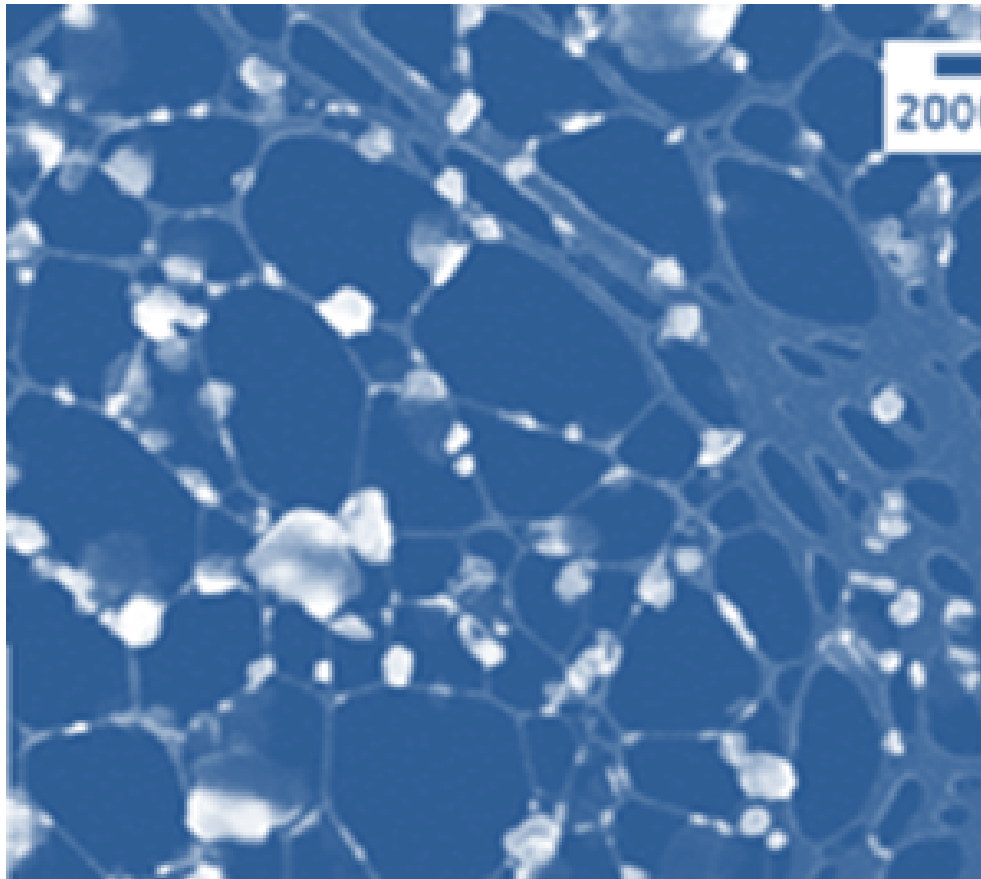
სურ. 61 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების SEM გამოსახულება



სურ. 62 დაბალტემპერატურული მიკროტალღური მეთოდით სინთეზირებული ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების SEM გამოსახულება ოქროთი დაფარულ სილიციუმის საფენზე

სურათებზე 58-62 მოცემული ინფორმაციის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ მიღებულია მაღალი სისუფთავის ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდი საკმარისად მაღალი კრისტალურობის ხარისხით და ზომიერი ტურბოსტრატულობით. მიკროტალღური გახურება თითქმის ორჯერ ამცირებს სინთეზის დროს და, შესაბამისად, ზრდის პროცესის წარმადობას. მეთოდო გამოირჩევა მაღალი გარემოსდაცვითი ეფექტიანობით. სინთეზირებული ნანოფირფიტების საშუალო ხაზოვანი სიბრტყისეული ზომები არის 50 - 80 ნმ, ხოლო სისქე არ აღემატება 4-6 ნანმეტრს.

ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის ნანოტექნოლოგიის ცენტრში ათვისებული საკმარისად მარტივი ტექნოლოგიით (Boron Nitride Nanosheets Functionalized with Fe₃O₄ and CoFe₂O₄ Magnetic Nanoparticles for Nanofiltration Applications. ACS Applied Nano Materials, 6, 13,, 2019) მოხდა ნანოფირფიტების დეკორირება (ფუნქციონალიზაცია) Fe₃O₄ სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით (სურათი 63).



სურ. 63 Fe_3O_4 სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით ფუნქციონალიზებული ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტები

2.10. შემუშავებული და ტესტირებული პრეპარატების თერაპევტული ღირებულების შეფასება

ანტიბიოტიკური პრეპარატების ერთ-ერთი უმთავრესი მახასიათებელია მათი თერაპევტული ღირებულება, რომელიც უნდა ითვალისწინებდეს მათ ანტიბიოტიკურ სამკურნალო ეფექტიანობას, შესასყიდ ფასს და ნეგატიურ ზემოქმედებას პაციენტის საერთო ჯანმრთელობაზე (მწვავე და ქრონიკულ ტოქსიკურობას). საგულისხმოა, რომ ბიოსამედიცინო მაჩვენებლებთან ერთად უაღრესად მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია მკურნალობის ღირებულება, ვინაიდან იგი განაპირობებს მის ხელმისაწვდომობას და პაციენტების რეალურ მოთხოვნილებას. ასე მაგალიად, 2009-2014 წლებში ფასების სწრაფი ზრდის შედეგად ანტიბიოტიკური წამლების საცალო ფასმა შეადგინა არანაკლებ 100000 აშშ დოლარისა ერთ პაციენტზე. ამჟამად ეს თანხა შეადგენს დაახლოებით 400 000 აშშ დოლარს (National Cancer Institute. The Imperative of Addressing Cancer Drug

Costs and Value, 2024). 21-ე საუკუნის დასაწყისიდან ფილტვის კიბოს მკურნალობა მკვეთრად შეიცვალა. ახალი მკურნალობა აუმჯობესებს პაციენტების გადარჩენის შედეგებს, მაგრამ გამოიწვია ხარჯების მკვეთრი ზრდა. ღირებულებაზე დაფუძნებული გადახდის სისტემაში პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ წვდომა შედეგების ყოვლისმომცველ გაზომვებზე, მათ შორის გადარჩენის მაჩვენებლებზე, ცხოვრების ხარისხზე და ღირებულებაზე. კიბოს მოვლის მაღალი ღირებულება ოპტიმიზაციას გაუწევს პაციენტებისთვის მნიშვნელოვან შედეგებს ხარჯებთან შედარებით.

ჯანდაცვა კვლავ პასუხისმგებელია აშშ-ს მთლიანი შიდა პროდუქტის სულ უფრო მეტ პროცენტზე კიბოს მოვლის ხარჯები, სავარაუდოდ, 2020 წელს მიაღწევს 206 მილიარდ დოლარს, ფილტვის კიბოს მოვლის ხარჯები პასუხისმგებელია ამ შეფასებით 18,8 მილიარდ დოლარზე (National Cancer Institute. National Expenditures for Cancer Care., 2024). ამჟამად, კიბოს მოვლის ხარჯების უმეტესი ნაწილი გაწეულია პირველადი დიაგნოზის დროს და სიცოცხლის ბოლო წლის განმავლობაში. გასული ათწლეულის განმავლობაში, კიბოს საწინააღმდეგო ახალი მედიკამენტები დამტკიცებული იქნა სურსათისა და სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრაციის მიერ (FDA) ისეთი რაოდენობით, რომელიც არ ყოფილა წინა 30 წლის განმავლობაში. 2002-დან 2014 წლამდე, FDA-მ დაამტკიცა კიბოს 71 ახალი თერაპიული მოდალობა და სამკურნალო საშუალება. ამ მოდალობებით და პრეპარატებით განპირობებული საშუალო გადარჩენადობა იყო 2,1 თვე (Fojio T, Mailankody S, Lo A., 2014). არის თუ არა ეს სიდიდე საკმარისად მნიშვნელოვანი პაციენტებისთვის და ამართლებს თუ არა ის გაწეულ ძალიან მაღალ ხარჯებს, დამოკიდებულია ინდივიდუალურ პრიორიტეტებსა და პრეფერენციებზე.

სამკურნალო ღირებულება არის ცვალებადი ცნება, რომელიც ზოგადად განიხილება სუბიექტური თვალსაზრისის პრიზმაში (Yong PL, Olsen LA, McGinnis JM.(Institute of Medicine [U.S.], 2022). სანკურნალო ღირებულების შეფასების ამჟამად მოქმედი ტრადიციული მოდელი არ ემსახურება პაციენტების, პროვაიდერების და გადამხდელების ინტერესების გათანაბრებას. იმისთვის, რომ წარმატებით გადავიდეთ ამ სისტემის მიღმა, რომელშიც მომსახურების საფასური აღარ არის ღირებულების დომინანტური ნაწილი, მნიშვნელოვანი იქნება ღირებულებებზე დაფუძნებული გადახდის სისტემის შექმნა, რომელიც

წარმატებით წარმოაჩენს ამ სამ განსხვავებულ თვალსაზრისს (VanLare JM, Conway PH., 2012), (Gruessner V. , 2016). პაციენტის გადმოსახედიდან, ფილტვის კიბოს დიაგნოზი შფოთვის უდიდესი სტრესის პროვოცირებას ახდენს და მკვეთრად ცვლის მათ და მათი ოჯახების ცხოვრებას. პაციენტის განათლება, დახმარება სწორი გადაწყვეტილების მიღებაში და ცხოვრების ხარისხის სისტემატური გაზომვა ობიექტურად შეფასებული და დადასტურებული ინსტრუმენტების გამოყენებით, როგორცაა პაციენტის და ექიმების გამოკითხვები, გამიზნული უნდა იყოს პაციენტისა და სამედიცინო პერსონალის კიბოს სამკურნალო ღირებულების შეფასებაში ადეკვატური ჩართულობის უზრუნველსაყოფად (Oshima Lee E, Emanuel EJ., 2013). პროვაიდერისთვის უპირველეს ყოვლისა მნიშვნელოვანია მოდალობის სამკურნალო ღირებულების და შესაძენი ფასის ადეკვატურობის ობიექტური რაოდენობრივი შეფასების და ხარჯების სტრუქტურაში წვდომის შესაძლებლობა, რაც მისცემს მათ საშუალებას მიიღონ ობიექტურ რაოდენობრივ მონაცემებზე დაფუძნებული ობიექტური გადაწყვეტილებები შესაბამისი კლინიკური გაიდლაინების და საფინანსო პოლიტიკის ასარჩევად.

გადამხდელების (სადაზღვევო კომპანიების, პროფესიული კავშირების და პაციენტების თვალსაზრისით, ღირებულება ძირითადად ორიენტირებულია ხარჯების დაზოგვაზე. სახელმწიფო და კერძო გადამხდელები ეძებენ მეთოდებს კიბოსთან დაკავშირებული ხარჯების შესამცირებლად. ამავდროულად, კიბოს საწინააღმდეგო წამლების ხარჯები და კიბოსთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაციის საფასური სულ უფრო მეტად წარმოადგენს კიბოს მოვლის ხარჯების მზარდ წილს (American Society of Clinical Oncology. Focus on Cost, 2015). რისკის გაზიარების მოდელები, რომლის ფარგლებშიც პროვაიდერი, საავადმყოფო, გადამხდელი და პაციენტი თანხმდებიან ფასთა წინასწარ შექმნილი „დერეფანში“ მოგებისა და ზარალის გაზიარების შესახებ, არის ამჟამად ერთ-ერთი პოპულარული მიდგომ მზარდი ხარჯების პრობლემის მოსაგვარებლად.

ღირებულებებზე დაფუძნებული ჩარჩოს წარმატებით გამოსაყენებლად საჭიროა მკურნალობის სამედიცინო და ფინანსური შედეგების ზუსტი გაზომვის და პროგნოზირების მეთოდები და სტრატეგიები. შედეგების რაც უდრო სრული და ზუსტი პროგნოზირება და გაზომვა სამედიცინო და სადაზღვევო სექტორების

ნებისმიერი საწარმოს მდგრადობის და კონკურენტუნარიანობის უაღესად მნიშვნელოვანია პირობაა. საგულისხმოა, რომ ამჟამადაშშ-ს ჯანდაცვის დიდი ნაწილის ამბიციური მიზანია, რომ შეიქმნს სამკურნალო ღირებულებაზე დაფუძნებული ანაზღაურების გარშემო, რათა ხარჯების 90% დაკავშირებული იყოს სამედიცინო მომსახურების ხარისხთან (Centers for Medicare & Medicaid Services. Better Care. Smarter Spending. Healthier People: Paying Providers for Value, Not Volume, 2020). განსახილველი მიმდინარე მოდელები მოიცავს პაციენტზე ორიენტირებულ ონკოლოგიურ სამედიცინო სახლს, საერთო დანაზოგის მოდელებს და შეფუთულ ან ეპიზოდზე დაფუძნებულ გადახდებს. ამჟამად ღია საკითხად რჩება მკურნალობის ხარისხის და გამოყენებული მოდალობების სამკურნალო ღირებულების გაზომვის საუკეთესო მიდგომა და მეთოდები [160, 161], რმელიც ეფუძნება ისეთ მნიშვნელოვან მაჩვენებლებს, როგორცაა გადარჩენადობა, სიცოცხლის ხარისხი და ფუნქციონალურობა (National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2016). ამ დროს მნიშვნელოვანია ჩატარდეს მრავალმხრივი ობიექტური ანალიზი და გამოყენებულ იქნას პაციენტისადმი ინდივიდუალური ან ვიწრო ჯგუფობრივი მიდგომა, რომელიც საშუალებას მისცემს სამედიცინო პერსონალს უარი თქვას გაიდლაინების ზოგიერთ მოთხოვნაზე, პაციენტისთვის მტანჯველ მანიპულაციებზე და ნაკლებად იმედისმომცემ სანკურმალო მოდალობებზე (განსაკუთრებით, უჩვეულო კლინიკური გამოვლინებების და სხვა ოინდივიდუალური ფაქტორების გათვალისწინებით), რაც იმავდროულად მნიშვნელოვნად შეამცირებს მკურნალობის ხარჯებს, ასეთი მიდგომის კარგი მაგალითია ადრეული პალიატიური მკურნალობის წამყვანი როლი ფილტვის კიბოს გვიანდელ სტადიაზე, როდესაც ძირითად ღირებულებად განისაზღვრება პაციენტის გუნება-განწყობილება, ფსიგოლოგიური მდგომარეობა, ცხოვრების ხარისხი და კოგნიტიური უნარები და ეგრეთ წოდებული „სიკვდილის ხარისხის“ გაუმჯობესება, რასაც თან ახლავს სიცოცხლის ბოლო პერიოდში ე.წ. „აგრესიული მოვლის“ შესაძლო მინიმუმნამდე დაყვანა (Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al., 2010).

ამგვარი მიდგომის მნიშვნელობა განსაკუთრებით მაღალია ფილტვის კიბოთი დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში. ფილტვის კიბო უფრო მეტ სიკვდილს

იწვევს, ვიდრე მკერდის, სწორი ნაწლავის და პროსტატის კიბო ერთად, ხოლო არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო შეადგენს ფილტვის კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 85%-ს. 2004 წლიდან FDA-მ დაამტკიცა 14 ახალი პრეპარატი ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს სამკურნალოდ. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ წამალს აქვს მნიშვნელოვანი პოზიტიური გავლენა პაციენტების გადარჩენადობასა და ცხოვრების ხარისხზე, ახალი პრეპარატების ნახევარზე მეტი, მიუხედავად ძალიან მაღალი ფასისა, ვერ ახდენს მოსალოდნელ ეფექტს. ამ საკითხის საფუძვლიანი შესწავლის და განხილვის შემდეგ აშშ ფილტვის კიბოს მკურნალობის ექსპერტთა საბჭომ (NCCN) გადაწყვიტა არ შეეტანა ფილტვის კიბოს გაიდლაინში FDA-ს მიერ დამტკიცებული თერაპიის მოდალობაა ნეციტუმუმაბის საფუძველზე. იმავდროულად, ექსპერტთა საბჭომ ერთხამად დაამტკიცა ცისპლატინი+გემციტაბინის+ნეციტუმუმაბის კომბინირებული მკურნალობის გაიდლაინი, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის რეგლამენტი, ადექვატური სამკურნალო ღირებულების და ფასის კომბინირებული მოდალობა (Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al., 2015).

ვინაიდან კიბოს მკურნალობის ხარჯები კვლავ მიუღებელი ტემპით იზრდება, სულ უფრო ცხადი ხდება, რომ გადაწვეტილების ყველა მიმდებმა ყურადღება უნდა გაამახვილოს სამკურნალო ღირებულებაზე (therapeutic value, TV) დაფუძნებულ სტრატეგიაზე. მკურნალობის ვარიანტების არჩევისას, პროვაიდერებმა უნდა დაეყრდნონ თავიანთ ცოდნას ფილტვის კიბოს და კლინიკური კვლევების შედეგებზე, რათა განასხვავონ, თუ რომელი სამედიცინო ჩარევა გააუმჯობესებს სწორედ იმ შედეგებს, რომლებიც მნიშვნელოვანია პაციენტების ფიზიკური და მენტალური ჯანმრთელობისა და სიცოცხლი ხარისხისათვის.

ანტისიმსივნური პრეპარატების სამკურნალო ღირებულების განსაზღვრა რთული და შრომატევადი პროცესია (National Cancer Institute. The Imperative of Addressing Cancer Drug Costs and Value, 2024), (Newcomer LN., 2012), რაც მნიშვნელოვნად აფერხებს კიბოს მკურნალობის ხარისხის და ღირებულების ოპტიმიზაციის პროცესს. ამიტომ სადისერტაციო კვლევის პროცესში დაისვა ამოცანა შემუშავებულიყო ანტისიმსივნური კომბინაციების სამკურნალო ღირებულების წინაწარი შეფასების სწრაფი და მარტივი მეთოდი. ანტისიმსივნური

მოდალობის სსაკონტროლო ნიმუშად აღებულ იქნა 200 μ M გემციტაბინის შემცველი ფიზიოლოგიური ხნარი.

კომბინაციების სამკურნალო ღირებულების შესაფასებლად გამოიყენებოდა შემდეგი ფორმულა:

$$TV = SVA/P \quad (XX),$$

სადაც TV არის ანტისიმსივნიური პრეპარატის სამკურნალო ღირებულება, SVA არის პრეპერატის ჯამური (ინტეგრალური) სელექტიურობა სიმსივნიური უჯრედების მიმართ, ხოლო P არის პრეპარატის გამოყენებული რაოდენობის ფასი. 50 შემუშავებული და ტესტირებული ანტისიმსივნიური კომბინაციის სამკურნალო ღირებულება TV გემციტაბინის ხსნართან შედარებით მოცემულია ცხრილში 18.

კომპონენტის ნომერი	სამკურნალო ღირებულება	კომპონენტის ნომერი	სამკურნალო ღირებულება
1	8.7	26	8,9
2	9.9	27	9.3
3	12.8	28	10,8
4	13.6	29	11.8
5	14.5	30	12.2
6	9.4	31	7.1
7	10.3	32	7.9
8	13.4	33	9.3
9	14.1	34	10.4
10	15.2	35	10.9
11	8.1	36	7.5
12	8.8	37	8.4
13	10.5	38	9.4
14	11.6	39	10.7
15	12.4	40	11,5
16	9.4	41	6.8
17	9.8	42	7.3
18	10.9	43	8.7
19	12.5	44	9.9
20	13.1	45	10.4
21	7.5	46	7.1
22	8.3	47	7.7
23	10.1	48	8.4
24	10.9	49	9.9
25	11.1	50	10.4

ცხრილი 18 შემუშავებული და ტესტირებული 50 ძირითადი ანტისიმსივნიური კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება TV გემციტაბინის სამკურნალო ირებულებასთან შეფარდებით 200 μ M კონცენტრაციის ექსპოზიციის პირობებში

ცხრილში მოყვანილი შედეგები ცხადყოფს, რომ გემციტაბინ + ცისპლატინის ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება (8.7 – 15.2) - ჯერ, კარბოპლატინ + ტაქსოლის (პაკლიტაქსელის) ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება (8.1 – 13.1) - ჯერ, ტეპოტინიბის ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება (7.5 – 12.2) - ჯერ, ოსიბერტინიბის ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება (7.1 – 11.1) - ჯერ, რიბრევანტის ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება (6.8 – 10.4) - ჯერ აღემატება გემციტაბინის ბაზაზე დამზადებული საკონტროლო პრეპარატის სამკურნალო ღირებულებას. ამასთანავე, თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შემცველი კომბინაციების სამკურნალო ღირებულება ყველა შემთხვევაში აღემატება სპილენძის ოქსიდის შემცველი ნანონაწილაკების სამკურნალო ღირებულებას.

თავი III პერსპექტული კომბინირებული მრავალკომპონენტური პრეპარატების მიღება, მათი ეფექტიანობის და მწვავე ტოქსიკურობის ტესტირება

კომბინირებული პრეპარატების შემადგენელი ოპტიმალური კომპონენტებია:

- FDA ან EMA მიერ დამტკიცებული სიმსივნის სუნაალმდეგო პრეპარატები ან პრეპარატების კომბინაციები;
- კარგად შესწავლილი მაღალი ანტისიმსივნური და დაბალი მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის მქონე ახალი პრეპარატები;
- კარგად შესწავლილი მაღალი ანტისიმსივნური და დაბალი მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის მქონე ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები;
- პრეპარატების საძიებელი კომბინაციის კომპონენტები უნდა ავლენდეს პოზიტიურ ანტისიმსივნურ სუპერ-ადიტიურ სინერგიას. და არ უნდა ავლენდეს მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის სუპერ-ადიტიურ სინერგიას
- კომპონენტების ღირებულება უნდა იყოს საკმარისად დაბალი იმისთვის, რომ უზრუნველყოფილი იყოს კომბინაციების სათანადო თერაპიული ღირებულება (therapeutic value), რომელიც ჩვენ შემთხვევაში განისაზღვრება, როგორც მისი სელექტიურობის ფარდობა მისი წარმოების ფასთან.

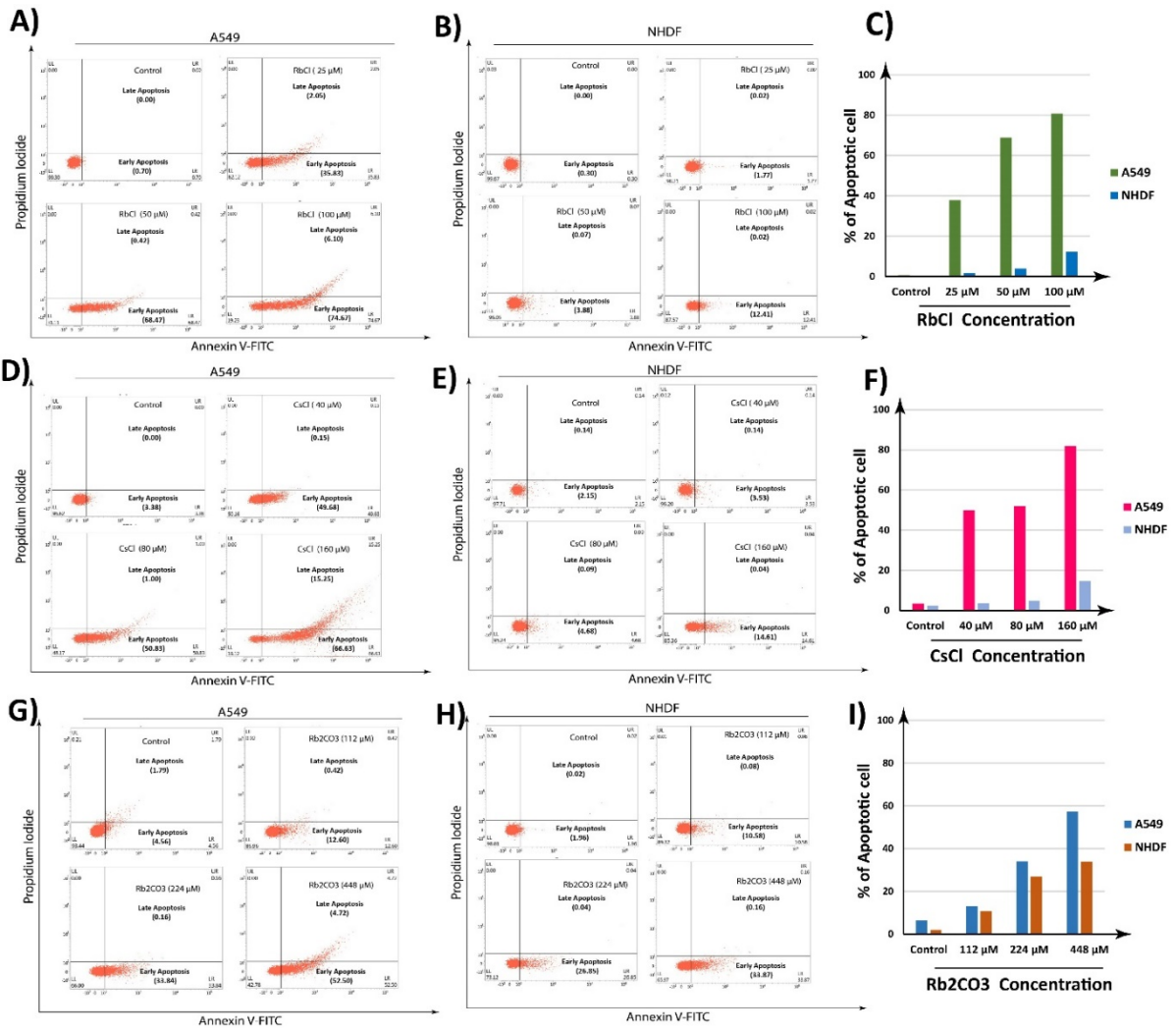
დამზადებული ანტისიმსივნური კომბინირებული პრეპარატების სელექტიურობის ინდექსების განსაზღვრა in vitro მეთოდებით:

უჯრედული კულტურების სტაბილურობის, ხელმისაწვდომობის და პარტნიორი ორგანიზაციის ფინანსური შესაძლებლობების გათვალისწინებით შეძენილ იქნა კიბოს არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ადამიანის კნორმალური დერმალური ფიბრობლასტური NHDF უჯრედოვანი კულტურები. სელექტიურობის კვლევა ჩატარდა ბისამედიცინო კვლევების კომპანია „ბინფოსოლ ფრაივით ლიმიტედ“-ის (ინდოეთი) ლაბორატორიაში 3-ჯერადი რეპლიკაციით.

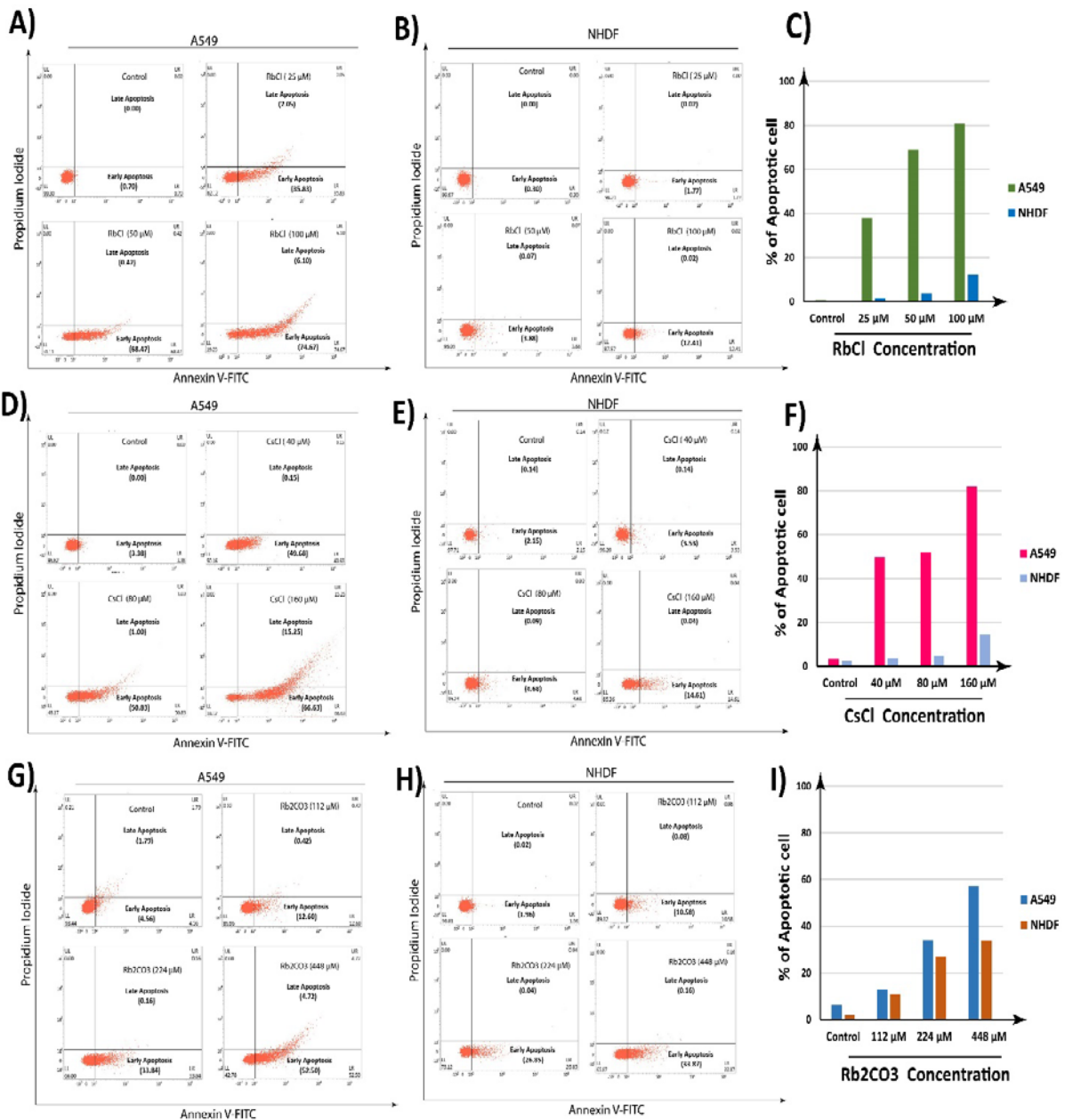
ანტიპროლიფერაციული აქტიობის ტესტად შერჩეული იყო ფართოდ გამოყენებული ტეტრაზოლიუმით (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) შეღებვის MTT ტესტი, ხოლო აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტად შეირჩა ანექსინ A5 და პროპოდიუმ იოდდით დამუშავების Annexyn V FITC-PI ციტომეტრიული ტესტი.

ლიტერატურული და ექსპერიმენტალური მონაცემების დეტალური ანალიზი გვძლევს შემეგი დასკვნების გაკეთების საშუალებას:

1. ცეზიუმის ტოქსიკურობა და სამკურნალო ეფექტი ძლიერად, არამონოტონურად (და ზოგჯერ - პარადოქსულად) დამოკიდებულია ექსპოზიციის დოზაზე;
2. უჯრედში ცეზიუმის არსებობა არ იძლევა მისი ინტრა-უჯრედული pH-ის მაღალი მნიშვნელობის გარანტიას;
3. არ არსებობს მყარი თეორიული და კლინიკური მტკიცებულება, რომ კიბოს უჯრედები მნიშვნელოვნად უფრო მოწყვლადნი არიან ცეზიუმის ზემოქმედებისადმი;
4. ცეზიუმის ამჟამად არსებული პრეპარატებით მკურნალობაზე დაყრდნობამ და ძირითად სამედიცინო დახმარებაზე უარის თქმამ სერიოზული კლინიკური გამოკვლევის ჩატარებამდე შეიძლება გამოიწვიოს ჯანმრთელობის და სიცოცხლის მაღალი რისკი; არსებობს მონაცემები, რომ ცეზიუმის პრეპარატები განასაკუთრებით ფრთხილად უნდა იყოს გამოყენებული მეტასტაზირებული ონკოლოგიური სიმსივნეების შემთხვევაში.
6. ჯანდაცვის პროვაიდერებმა უნდა აქტიურად გააფრთხილონ პაციენტები, რომ ცეზიუმის პრეპარატების გამოყენება დაუშვებელია წინასწარი დეტალური მულტიპროფილური სამედიცინო გამოკვლევის გარეშე.



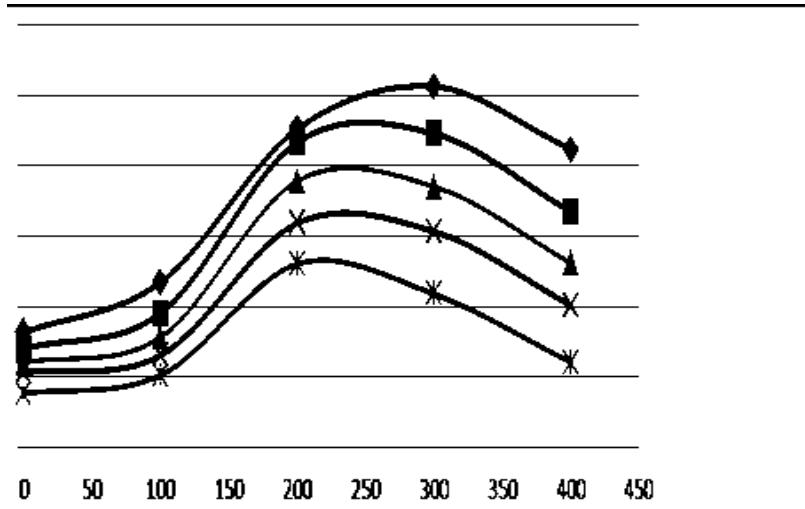
სურ. 64 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების ანტიპროლიფერაციული აქტიობის MTT ტესტირების შედეგები



სურ. 65 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტირების შედეგები

CuO ნანონაწილაკების შემცველი 25 ანტისიმვიზური კომბინაციის სელექტიურობის ინდექსის ექსპერიმენტული მონაცემები მოცემულია ქვემოთ მოყვანილ სურათზე.

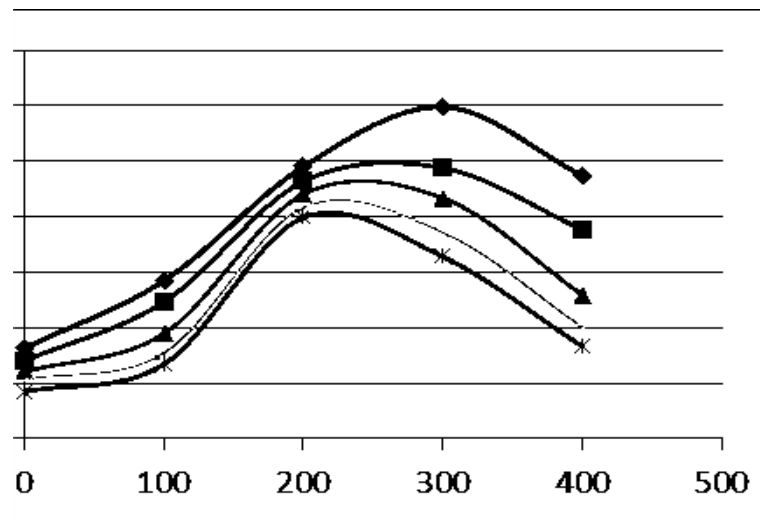
სელექტიურობა,
ფარდობითი
ერთეულები



სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების შმცველობა, მგ/მლ

სურ. 66 CuO ნანონაწილაკების შემცველი 25 ანტიბიოტიკური კომბინაციის სელექტიურობის ინდექსი

სელექტიურობა,
ფარდობითი
ერთეულები



თუთიის ოქსიდის ნანონაწილაკების შმცველობა, მგ/მლ

სურ. 67 ZnO ნანონაწილაკების შემცველი 25 ანტიბიოტიკური კომბინაციის სელექტიურობის ინდექსი

დასკვნა

- მრავალკომპონენტური კიბოს საწინააღმდეგო კომბინაციების გამოყენების მაღალი მიზანშეწონილობისა ლევის ოქსიდების CuO , ZnO და Fe_3O_4 ნანონაწილაკების შემცველი წამლების და ზოგიერთი მნიშვნელოვანი დეტალის შესახებ.
- თამამად შეიძლება ითქვას, რომ შემუშავებული და ტესტირებული კომბინაციები ავლენენ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ სელექტიურობას კიბოს უჯრედების მიმართ, ვიდრე მათი თითოეული ცაკე აღებული კომპონენტი.
- ნანონაწილაკების ურთიერთქმედება სხვა აქტიურ კომპონენტებთან არის სუპერადიტიურად სინერგიული, რაც განაპირობებს სელექტიურობის ნანონაწილაკების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების მრუდების არამონოტონურობას აშკარად გამოხატული მაქსიმუმით.
- როგორც ვხედავთ, კომბინაციების სელექციურობა იზრდება ნანონაწილაკების შემცველობის მატებასთან ერთად გარკვეულ მაქსიმუმამდე, შემდეგ კი თანდათან მცირდება.
- სელექტიურობის კლება მით უფრო გვიან იწყება, რაც უფრო მაღალია კომბინაციის მაქსიმალური სელექციურობა. ამ დამოკიდებულების ერთ-ერთი სავარაუდო ახსნა შეიძლება იყოს ნანონაწილაკების დიდი „თერაპიული ფანჯარა“ და ის, რომ მათი ჯანსაღი უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობა ნანონაწილაკების კონცენტრაციის მატებასთან ერთად იზრდება ბევრად უფრო სწრაფად, ვიდრე კიბოს უჯრედების მიმართ.
- ფრიად მნიშვნელოვანია, რომ ყველა ექსპერიმენტული მონაცემი ორმოცდაათივე კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობის შესახებ, მიღებული თეთრი ვირთაგვების ქცევით და ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე ხანგრძლივი დაკვირვებით, ქათმის ემბრიონების ოვოსკოპით და პლეთისმოგრაფიით, აშკარად გვიჩვენებს, რომ ორმოცდაათივე შემუშავებული კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად (1,5-1,8-ჯერ) უფრო დაბალია, ვიდრე ნებადართული და ფართოდ გამოყენებული კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობა.

- შემუშავებული და გამოცდილი ახალი კომბინაციების მაღალი სელექტიურობა და შედარებით დაბალი მწვავე ტოქსიკურობა საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ გონივრული პროგნოზი კლინიკურ პრაქტიკაში მათი წარმატებით გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.
- შემუშავებული ანტისიმსივნური კომბინაციების სელექტიურობის in vitro ტესტირების შედეგები საფუძველს ქმნის მათი ემბრიონებზე და თბილსისხლიან ცხოველებზე (თეთრ ვირთაგვებზე) ტესტირებისთვის,
- ძალზე მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ რომ in vitro და არალეტალური in vivo ტესტირების შედეგების მაღალი კორელაციის შემთხვევაში ისინი შედარდეს მოდელირებით (მათ შორის, in silico მეთოდით) გამოთვლილ მონაცემებს, რაც მაღალი თანხვედრის შემთხვევაში გახდება მნიშვნელოვანი არგუმენტი არალეტალური ტესტირების სარწმუნოების და სიზუსტის დასამტკიცებლად ექსპერიმენტალურ კვლევაში და მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციაში უაღრესად მნიშვნელოვანი მონაწილეობისათვის.

ციტირებული ლიტერატურის ნუსხა

- ლ. ჭელიძე, ა. ჭირაქაძე, გ. ჯაფარიძე. (2021). ლ. ჭელიძე, ა. ჭირაქაძე, გ. ჯაფარიძე. პროტონული თერაპია: თანამედროვე მდგომარეობა; გამოყენების არე, უპირატესობები, შეზღუდვები და პერსპექტივები. თბილისი: საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ბირთვული ენერჯისა და რადიაციული უსაფრთხოების საბჭო.
- მაქაცარია შ. (2023). ბორის 10B იზოტოპების გადამტანი ნანოაგენტები კიბოს ნეიტრონის ჩაჭერის თერაპიაში. საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი. საინჟინრო ფიზიკის დეპარტამენტოდისერტაცია საინჟინრო ფიზიკის აკადემიური დოქტორის ხარისხის მისაპოვებლად. თბილისი.
- საქართველოს საგარეო საქმეთა სამინისტრო. (2024). ეროვნული უსაფრთხოების კონცეფცია. მოპოვებული https://mfa.gov.ge/national-security-concept#mcetoc_1gn2cre9pipb-დან
- ქიმიური, ბიოლოგიური, რადიაციული და ბირთვული საფრთხეების შემცირების 2021 – 2030 წლების ეროვნული სტრატეგიის დამტკიცების შესახებ.
- Tobias C. A, Anger H. O., Lawrence J. H. (1952). Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med, 67, გვ. 1-27.
- Zhou T., Igawa K., Kasai T, et al. (2022). The current status and novel advances of boron neutron capture therapy clinical trials,. Am. J. Cancer Res, 14, 2, გვ. 429-447.
- 25 year trends in cancer incidence and mortality among adults aged 35-69 years in the UK, 1993-2018: retrospective secondary analysis.
- A. Chirakadze, N. Mitagvaria, D. Jishiashvili, et al. (2021). Development and Testing of Nanoparticles for Treatment of Cancer Cells by Curie Temperature Controlled Magnetic Hyperthermia. BULLETIN OF THE GEORGIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 15, 1, გვ. 91-96.
- Abrosimov N. K, Gavrikov Y. A., Ivanov E. M, Karlin D. L., Khanzadeev A. V., Yalynych N. N., et al. (2006). 1000 MeV Proton beam therapy facility at Petersburg Nuclear Physics Institute Synchrocyclotron. J. Phys. Conf. Ser., 41, გვ. 424-432.
- American Cancer Society. -2024—First Year the US Expects More than 2M New Cases of Cancer. Rising incidences of some of the most common cancers, some that are related to excess body weight, may halt the decline in cancer mortality in the near future. .

- (2024). American Cancer Society. Treatment Types. Types of Cancer Treatment. Other Procedures, Products, and Therapies. მოპოვებული <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types.html> -დან
- (2015). American Society of Clinical Oncology. Focus on Cost. მოპოვებული <http://www.asco.org/practice-research/cancer-care-america-2015/focus-cost>. -დან
- Ashikawa J. K., Sondhaus C. A, Tobias C. A., Kayfetz L. L, Stephens S. O., Donovan M. (1957). Acute effects of high-energy protons and alpha particles in mice. *Radiat Res Suppl.*, 7, გვ. 312–324.
- B. ZERGER. (2023). European Commission: Joint Research Centre Institute for Energy, Summary Report on Nuclear Power Plants Construction, Commissioning and Manufacturing Events. EUR 24674 EN. Luxembourg: Publications Office of the European Union. doi:doi:10.2790/2984
- (2019). Boron Nitride Nanosheets Functionalized with Fe₃O₄ and CoFe₂O₄ Magnetic Nanoparticles for Nanofiltration Applications. *ACS Applied Nano Materials*, 6, 13, მოპოვებული <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsanm.3c02375> -დან
- Bragg W. H., Kleeman R. (1904). On the Ionization Curves of Radium. *Phil. Mag.*, 8, გვ. 726–738.
- Braverman ER, Sohler A, Pfeiffer CC. (1988). Cesium chloride: preventive medicine for radioactive cesium exposure? *Med. Hypotheses*, 26, გვ. 93-95.
- Centeno JA, Pestaner JP, Omalu BI, Torres NL, Field F, Wagner G, Mullick FG. (2003). Blood and tissue concentration of cesium after exposure to cesium chloride. *Biol. Trace Elem. Res.*, 94, გვ. 97-104.
- (2020). Centers for Medicare & Medicaid Services. Better Care. Smarter Spending. Healthier People: Paying Providers for Value, Not Volume. მოპოვებული <http://www.cms.gov/Newsroom/MediaReleaseDatabase/Fact-sheets/2015-Fact-sheets-items/2015-01-26-3.html> -დან
- Chirakadze A., Jishiashvili D., Buachidze Z., Gorgadze K, Shiolashvili Z., Jishiashvili A., Mitagvaria N., Lazrishvili I. (2018). New approaches to development of new nanomaterials for magnetic hyperthermia of cancer cells and prospective of combined treatment of cancer in Georgia. *Journal of Low Dimensional Systems*, 2, გვ. 8-22.
- Chirakadze A., Jishiashvili D., Mitagvaria N., Lazrishvili I., Shiolashvili Z., Jishiadhvili A., Makhatadze N., Buachidze Z., Khuskivadze N. (2019). Studies of the comparatively low-temperature synthesis and preliminary toxic characteristics of silver doped

lanthanum manganite nanoparticles using conventional and microwave heating. Proceedings of MTP: Modern Trends in Physics, 83. 47-51.

Chirakadze A, Dvali N , chelidze L, Chichua T, Chubinidze G, Buachidze K, Gorgadze K, N. Khuskivadze, , Makhviladze N, Razmadze M, Chubinishvili T, Gelashvili T, Nadiradze I , Aphkhazava D, Chigogidze K , Devdariani M , Davlianidze I . Development and testing of new highly effective and safe drugs for highly localized combined therapy of oncological neoplasms (lung tumors) based on cesium and rubidium chlorides and carbonates. - „მკაბე“,2025

Chirakadze A, Dvali N ,Gumberidze I, Sikharulidze N, Khuskivadze N, Chubinishvili T,Gelashvili T, Palavandishvili G, Tserodze K, Khomeriki I, Tavdishvili N, Nadiradze I , Aphkhazava D, Chigogidze K. Non-lethal Simplified Assessment of the Therapeutic Value of the Innovative Adjunct Multicomponent Antitumor Drugs in the Framework of the Strongly Localized Combination Treatment and Proton Therapy of Cancer „მკაბე“ 2025

Chirakadze A , Khuskivadze N , Nadiradze I and Buachidze Z. –Trans development and testing of components for the combined cancer treatment in the framework of the strongly localized combination therapy: a short review of georgian experirnce- Tech Publications (TTP), 2025.

Chirakadze A , Khuskivadze N , Nadiradze I and Buachidze Z New Trends In Enhancing The Biological Efficacy and Safety of Proton Therapy: State of the Art and Prospective. - Tech Publications (TTP), 2025.

D. Hashim¹, P. Boffetta, C. La Vecchia, et al. (2016). The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncology*, 83. 926–933. doi:doi:10.1093/annonc/mdw027.

d'Avila Nunes M. (2015). Proton Therapy versus Carbon Ion Therapy: Advantages, Disadvantages and Similarities. NY: Springer. doi:ISBN 978- 3- 319- 18982- 6

Dzhelepov V. P., Komarov V. I., Savchenko O. V. (1969). Dzhelepov V. P., Komarov V. I., Savchenko O. V. Development of a proton beam synchrocyclotron with energy from 100 to 200MeV for medico-biological research. *Med. Radiol. (Mosk)*, 14, 4, 83. 54-58.

Dzhelepov V. P., Savchenko O. V., Komarov V. I., Abasov V. M., Goldin L. L., Onosovsky K. K. , et al. (1973). Use of USSR proton accelerators for medical purposes. *IEEE Trans Nucl Sci.*, 20, 83. 268-270.

E. Freireich, R. Taylor, J. Hananian, O. Selawry, J. Holland, B. Hoogstraten I. Wolman, E. Abir, A. Sawitsky, S. Lee. (1965). The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood*. 1965, 26, 642-656., 26, 83. 642-656.

- Ehi-Eromosele C. O., Ita B. I., Edobor-Osoha A., Ehi-Eromosele F. E. (2016). Ehi-Eromosele C. O., Ita B. I., Edobor-Osoha A., Ehi-Eromosele F. E. (2016) Low-temperature solution combustion synthesis and magneto-structural characterization of polycrystalline $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_x\text{MnO}_3$ ($y \leq x$) Manganites. *International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis*, 25,1, გვ. 23-29.
- Emanet M, Sen Ö, Taşkin IÇ, Çulha M. (2019). Synthesis, functionalization, and bioapplications of two-dimensional boron nitride nanomaterials. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, გვ. 363-374.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. (2015). Non-small cell lung cancer, version 6. *J Natl Compr Canc Netw*, 13, გვ. 515-524. doi:doi: 10.6004/jnccn.2015.0071
- Fojo T, Mailankody S, Lo A. (2014). Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: The John Conley Lecture.
- Frank J., Zhu R.X. (2020). *Proton Therapy, Indications, Techniques and Outcomes*, 1st Edition. Elsevier.
- Gruessner V. . (2016). CMS innovation center’s role in improving value-based care. Available at <http://healthpayerintelligence.com/news/cms-innovation-centers-role-in-improving-value-based-care>.
- Haubner R, Wilhelm M, Weissenbacher R, Lux B. (თ. გ.). *Boron Nitrides — Properties, Synthesis and Applications. Structure and Bonding* (ხმა 102, გვ. 1-45).-ში
- Hedley-Whyte J, Milamed D. R. (2021). PROTON BEAMS AND NOBEL LAUREATES. *Ulster Med. J.*, 90,1, გვ. 22-27.
- (2018). High-Precision Proton Therapy More Effective in Treating Certain Cancers when Combined with Hyperthermia Therapy. მოპოვებული <https://www.umms.org/umgcc/news/2018/high-precision-proton-therapy>.-ღან
- Hoffman DM, Doll GL, Eklund PC. (1984). Optical properties of pyrolytic boron nitride in the energy range 0.05—10 eV. *Physical Review B*. doi:30:6051–6.
- Hubáček M, Ueki M. J. (1996). Chemical reactions in hexagonal boron nitride system. *Solid State Chem*, 123, გვ. 215-222.
- Hughes V. S., Wiggins J. M., Siemann D. W. (2019). Tumor oxygenation and cancer therapy- then and now. *Brit. J. Radiol*, 92 (1093):20170955. doi:doi: 10.1259/bjr.20170955

- J. Christodouleas, R. Forrest, C. Ainsley, Z. Tochner, S. Hahn, E. Glatstein. (2011). Short-Term and Long-Term Health Risks of Nuclear-Power-Plant Accidents. *The New England Journal of Medicine*, 364, 83. 2334-2341.
- Jiang XF, Weng Q, Wang XB, Li X, Zhang J, Golberg D, Bando Y. J. (2015). Recent Progress on Fabrications and Applications of Boron Nitride Nanomaterials: A Review. *Mater Sci Technol*, 31, 83. 589-598.
- Jin W., Seldon C., Butkus M., Wolfgang Sauerwein W., MD, Giap H. A. (2022). Review of Boron Neutron Capture Therapy: Its History and Current Challenges. *Int. J. Part. Therapy*, 9,1, 83. 71-82.
- K. Kotenko, S. Shinkarev, I. Abramov, E. Granovskaia, V. Iatsenko, I. Gavrilin, I. Margulis, O. Garetskaia, T. Imanaka, M. Khoshi. (2012). Comparative analysis of the radionuclide composition in fallout after the Chernobyl and the Fukushima accidents. *Med. Tr. Prom. Ecol.*, 10, 83. 1-5.
- Khoroshkov V. S., Barabash L. Z., Barkhudarian A. V, Goldin L. L, Lomanov M.F., Pliashkevich L. N., et al. (1969). A proton beam accelerator ITEF for radiation therapy. *Med Radiol. (Mosk)*, 14, 4, 83. 58-62.
- Kim D., Woo H., Hong W. (2009). Mono-energetic Neutron Source Using the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ Reaction. *Journal of the Korean Physical Society*, 55,4, 83. 1404-1408.
- Kjellberg R. N., Koehler A. M., Preston W. M., Sweet W. H. (1960). Stereotaxic instrument for use with the Bragg peak of a proton beam. Confine changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. *Acta Soc Med Ups.*, 65, 83. 51-71.
- Larsson B. . (1960). Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. *Acta Soc Med Ups*, 65, 83. 51-71.
- Larsson B., Leksell L., Rexed B., Sourander P. (1959). Effect of high energy protons on the spinal cord. *Acta Radiol*, 51,1, 83. 52-64.
- Lawrence J. H. (1957). Proton irradiation of the pituitary. *Cancer*, 10, 4, 83. 795-798.
- Leksell L., Larsson B., Andersson B., Rexed B., Sourander P., Mair W. (1960). Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiol.*, 54, 83. 251-264.
- Li L., Dai K., Li J,++ Shi Y., et al. (2021). A Boron-10 nitride nanosheet for combinational boron neutron capture therapy and chemotherapy of tumor. 268. doi:120587, ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120587>

- M. Thun, J. DeLancey, Melissa Center. (2024). The Global Burden of Cancer: Priorities for Prevention. National Institute of Health (NIH). National Center for Biotechnology Information.
- Mahida Hetavia, Dawn Calderon, Ashish Patel, Mohammad A. Hossain. C. (2019). Cesium-Induced Acquired QT Prolongation Causing Ventricular Tachycardia and Torsades De Pointes: Fatal Complication of Over-the-Counter Supplements. *J Med Cases.*, 10(6), გვ. 155-157.
- Marx V. (2014). Technology Future. Sharp Shooters. *Nature*, 508, გვ. 133-138.
- Melo DR, Lipsztein JH, Oliveira SA, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA. (1997). A biokinetic model for ¹³⁷Cs. *Health Phys.*, 73, გვ. 320-332.
- Miller, E. (2004). Apoptosis measurement by annexin v staining. *Methods Mol. Med.*, 88, გვ. 191– 202.
- Mitagvaria N , Chirakadze A, Dvali N, Nebieridze M , Kvachakidze I, Chigogidze K , Khuskivadze N , Makhviladze N, Razmadze M, Palavandishvili G , Tserodze K , Khomeriki I, Tavdishvili N , Nadiradze I , Aphkhazava D . A new approach to in vitro and in vivo evaluation of the therapeutic value of anticancer drugs and combinations. „მოამბე“ 2024, VOL18, N 4 .
- Mitagvaria N , Chirakadze A, Dvali N , Devdariani M, Davlianidze L , N. Khuskivadze , Makhviladze N, Razmadze M, Palavandishvili G , Tserodze K , Khomeriki I, Tavdishvili N , Nadiradze I , Aphkhazava D. New Trends to Increase the Innovation Rate, Efficacy and Safety of Proton Therapy: in vitro cytotoxicity studies „მოამბე“, 2025
- Mitagvaria N., Chirakadze A., Chubinidze G., Dvali N., Chichua T., Khuskivadze N., Devdariani M., Gumberidze L., Kostichuk N. (2023). Development and acute toxicity testing of anticancer drugs based on alkali metal solutions for treatment of non-small cell lung cancer. *Bull Georg Natl Acad of Sci.* , 17, 2, გვ. 142-147.
- Morris A., Jianfeng Ly J., Lu Y. (2024). Advancing lithium neutron capture therapy: ⁶Li-loaded nanoparticles and laser-driven neutron sources. *Appl. Phys. Lett.*, 124,, 043701, გვ. 124,.
- Nadiradze I. a new approach to development and study of anticancer combinations. საქართველოს საინჟინრო სახელეწი (gen), 2024, n2, vol. 101, pp.118 -124, doi: <https://doi.org/10.36073/1512-0287> issn 1512-0287

- (2024). National Cancer Institute. National Expenditures for Cancer Care. მოპოვებული <http://costprojections.cancer.gov/expenditures.html>. -დან
- (2024). National Cancer Institute. The Imperative of Addressing Cancer Drug Costs and Value. მოპოვებული <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/presidents-cancer-panel-drug-prices>-დან
- (2024). National Cancer Institute. Types of Cancer Treatment. მოპოვებული <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>-დან
- (2016). National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). მოპოვებული <http://www.nccn.org/professionals/default.aspx> -დან
- Newcomer LN. (2012). Newcomer LN. Changing physician incentives for cancer care to reward better patient outcomes instead of use of more costly drugs. Health Aff (Millwood), 31, გვ. 780-785. doi: doi: 10.1377/hlthaff.2012.0002
- Noda S., Lautenschlaeger T., Siedow M. et al. (2009). Technological Advances in Radiation Oncology for Central Nervous System Tumors. Seminars in Radiation Oncology, 19, 3, გვ. 179-186.
- Oshima Lee E, Emanuel EJ. (2013). Shared decision making to improve care and reduce costs. 368, გვ. 6-8. doi:doi: 10.1056/NEJMp1209500
- Paine, R.T. Narula, C.K. (1990). Synthetic routes to boron nitride. Chemical Reviews, 90, გვ. 73-91.
- Particle Therapy Co-Operative Group: Facilities in Operation. (2024). მოპოვებული <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-under-construction> .-დან
- Prjanichnikov A. A., Chernjaev A. P., Khoroshkov V. S. (2019). Introduction in Physics and Techology of Proton Therapy (in Russian). Moscow State University Publishing House. doi:ISBN 978-5-6042768-4-6,
- S. Curtin, R. N. Anderson. (2023). Declines in Cancer Death Rates Among Youth. United States, 2001–2021, Brief No. 484.
- Safai S., Bula C., Meer D., Pedroni E. (2012). Improving the precision and performance of proton pencil beam scanning. Transl Cancer Res, 1,3, გვ. 196-206.
- Sessions D, Heard K, Kosnett M. (2013). Fatal cesium chloride toxicity after alternative cancer treatment. J Altern Complement Med., Epub 2013 Jul 10. PMID: 23841836; PMCID: PMC3868249. doi:doi: 10.1089/acm.2012.0745.

(2022). Space Agencies, <https://www.unoosa.org/oosa/de/ourwork/space-agencies.html>.
მოპოვებული <https://www.unoosa.org/oosa/de/ourwork/space-agencies.html>. -
დან

Taskaev S., Berendeev E., Bikchurina M., et al. N. (2021). Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target. *Biology*, 10(5), გვ. 350. doi:doi: 10.3390/biology10050350.

Taskaeva I., Kasatova A., Razumov I., Bogatova N., Taskaev S. (2024). Lithium salts cytotoxicity and accumulation in melanoma cells in vitro. *J. Appl. Toxicol*, 44,5, გვ. 712-719.

Taskaeva I., Kasatova A., Surodin D., Bgatova N., Taskaev S. (2023). Study of Lithium Biodistribution and Nephrotoxicity in Skin Melanoma Mice Model: The First Step towards Implementing Lithium Neutron Capture Therapy. *Life*, 13, 2, გვ. 518. doi:doi: 10.3390/life13020518.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *363*, გვ. 733-742. doi: doi: 10.1056/NEJMoa1000678

The World Nuclear Organization: Plans for New Reactors Worldwide. (2023).
მოპოვებული 2023 წლის 2 August, <https://world-nuclear.org/information-library/current-and-future-generation/plans-for-new-reactors-worldwide.aspx/> -
დან

Tobias C. A. , Lawrence J. H, Born J. L., McCombs R., Roberts J. E., Anger H. O., et al. (1958). Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res*, 18, გვ. 121–134.

Twentyman, P. R.. Luscombe, M. (1987). A study of some variables in a tetrazolium dye (MTT) based assay for cell growth and chemosensitivity. *Br. J. Cancer*, 56, გვ. 279-285.

(2024). USA Food and Drug Administration: FDA alerts health care professionals of significant safety risks associated with cesium chloride. მოპოვებული <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-alerts-health-care-professionals-significant-safety-risks-associated-cesium-chloride> -დან

VanLare JM, Conway PH. (2012). Value-based purchasing—National programs to move from volume to value. *N Engl J Med.*, 367, გვ. 292-295. doi:doi: 10.1056/NEJMp1204939

- Villegas-Vázquez E., Itzel Quintas-Granados L., Cortés H., et al. (2023). Lithium: A Promising Anticancer agent. *Life*, 13(2), გვ. 537. doi:doi: 10.3390/life13020537
- Wilson R. R. (1946). Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47, გვ. 487–91.
- Yagawa Y., Tanigawa K., Kobayashi Y., Yamamoto M. (2017). Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery. *J. Cancer Metastasis Treat.*, 3, გვ. 218-230.
- Yarmonenko S. P. (1993.). *Live, cancer and radiation (in Russian)*. Mosk: AT. doi:SBHS-86656-049-6
- Yarmonenko S. P. et al. (1976). *Biological basics of beam therapy of tumors.(in Russian)*. Mosk.: Medicine.
- Yong PL, Olsen LA, McGinnis JM.(Institute of Medicine [U.S.]. (2022). *Roundtable on Value & Science-Driven Health Care*). *Value in Health Care: Accounting for Cost, Quality, Safety, Outcomes, and Innovation* Washington, DC: National Academies Press,201029–38. მოპოვებული [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50926/-](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50926/) დაბ
- Zheng ZY, Cox M, Li B. (2018). Surface modification of hexagonal boron nitride nanomaterials. *Journal of Materials Science*, 53, გვ. 66-99.