

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

**ხატია ბლუაშვილი**

მართვადი მაგნიტური და ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს  
დაავადებების სამკურნალოდ

წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სადოქტორო პროგრამა – ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია  
შიფრი-0410

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი  
თბილისი, 0175, საქართველო  
ივლისი, 2018 წ.

საავტორო უფლება ©2018 წელი, ხატია ბლუაშვილი

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

2018

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერი ვადასტურებთ, რომ გავეცანით ხატია ბლუაშვილის მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: „მართვადი მაგნიტური და ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ“ და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოში მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

2018 წელი

ხელმძღვანელი:

პროფ. ზვიად კოვზირიძე  
ასოც.პროფ. გულიკო ტაბატაძე

რეცენზენტი:

---

რეცენზენტი:

---

რეცენზენტი:

---

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2018

ავტორი: ხატია ბლუაშვილი

დასახელება: მართვადი მაგნიტური და ლოკალური ჰიპერთერმია  
კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ

ფაკულტეტი: ქიმიური ტექნოლოგია და მეტალურგია

ხარისხი: დოქტორი

სხდომა ჩატარდა:

ინდივიდუალური პიროვნებების ან ინსტიტუტების მიერ შემომოყვანილი 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 დაუშვებელია ავტორის წერილობითი ნებართვის გარეშე.

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

## რეზიუმე

სამუშაოს მიზანს შეადგენს: 1.კერამიკული ნანო- და მიკრო ნაწილაკების მიღება და მათი გამოყენება კიბოს დაავადებების წინააღმდეგ მართვადი ლოკალური მაგნიტური ჰიპერთერმიის მეთოდით და 2. ტემპერატურული ველის გამოყენებით კიბოს დაავადებების წინააღმდეგ მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიული მეთოდით. ამისათვის სტუ-ბიონანოკერამიკისა და ნანოკომპოზიტების მასალთმცოდნეობის ცენტრში შეიქმნა ნანონაწილაკების მისაღები ძეტა-პოტენციალის ხელსაწყო. ამ საკითხზე საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნულ ცენტრში “საქპატენტი”მიღებულია პატენტი 5721 გამოგონება “ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკების მიღების ხერხი”. (პატენტთმფლობელი: საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი. ძალაში შესვლის თარიღი: 2010-03-15. გაცემის თარიღი: 2013-01-28. ავტორი: ზვიად კოვზირიძე). ცენტრში ასევე შექმნილია ლაბორატორიული ხელსაწყო “LEZI lab.” სითბოს გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიისათვის. (შედეგები დეპონირებულია “საქპატენტში”, როგორც სამეცნიერო ნაშრომი “მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ” #5054, 2012 წელი).

ჩვენს მიერ შექმნილი ხელსაწყოს საუალებით მივიღეთ ნანონაწილაკები დისპერსიულობის ინტერვალით 30-80 ნმ, რომელთა კიურის ტემპერატურაზე გამოწვის შემდეგ მიღებულ იქნა ჰემატიტი  $a\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . ჰემატიტის ნანოფხვნილი შესწავლილი იქნა გერმანიის ქ.კლაუსტალის ტექნიკურ უნივერსიტეტში ელექტრონულ მიკროსკოპიული კვლევით და შემდგომ ქ.კლაუსტალის ფხვნილის სახლში NANOPHOX-ის ხელსაწყოზე. In vitro ტექნოლოგიით მიღებული იქნა სამკურნალო ტემპერატურა 42-45 °C . საქართველოში ფიზიკოსები ცვლად მაგნიტურ ველებზე არ მუშაობენ, შესაბამისად ცვლადი მაგნიტური ველის ძალური ხელსაწყო არ არსებობს,ამიტომ სამუშაოები გაგრძელდა მეორე მეთოდის გამოყენებით.

რამდენიმე წლის მუშაობის შედეგად მიღებულია საუკეთესო ეფექტური შედეგი ცხოველებზე მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის ტექნოლოგიის გამოყენებით. ექსპერიმენტისათვის ცენტრში გამოიყო იზოლირებული ოთახი, სადაც მოეწყო ვივარიუმი ცხოველებისათვის. ჯგუფში მუშაობენ: კერამიკოსები, ონკოლოგები, ფიზიკოსები, იმუნოლოგები და ელექტრონიკის დარგის წარმომადგენლები.

ყველა ცხოველში (ალბინოსი 2-3 თვის თაგვები) დაფიქსირდა სიმსივნური დაავადებების შეჩერება და ინტრატუმორული ნეკროზი. 7-10 სეანსის შემდეგ სიმსივნე დაწყულდა, რაც პროცესის შეუქცევადობაზე და გამოყენებული ჰიპერთერმიის მეთოდის ეფექტურობაზე მიუთითებს (პათოლოგიურ ანატომიური ლაბორატორიის დასკვნა “პათჯეო”#3119012 თბილისი, საქართველო).

შედეგების შესახებ არსებობს პათოლოგიურ-ანატომიური ლაბორატორიის “პათჯეო” დადებითი დასკვნა, ფორმა# 1V -200 -6/ა მაკრო-და მიკრომორფოლოგიური აღწერის შესახებ.

სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი ფასდება სიმსივნური მასის შემცირებით, სიმსივნური ქსოვილის ნეკროზით, სიმსივნის სრული გაქრობით.ასევე, დინამიკაში შესწავლილია სიმსივნური ქსოვილი მორფოლოგიური კვლევის მეთოდით, სიმსივნის ნეკროზითა და სიმსივნური მასის დანეკროზული უბნების კორელაციით.

მორფოლოგიური კვლევის შედეგების შესწავლის საფუძველზე დადგინდა, რომ ღვიძლი და ფილტვები (ძირითადი სამიზნე ორგანოები) ინტაქტურია, მეორადი სიმსივნური უჯრედები არ ფიქსირდება.

ამდენად შეიძლება დავასკვნათ, რომ სიმსივნის ლიზისის პროცესში მეორადი სიმსივნური უჯრედები არ წარმოიქმნება.

ონკოლოგებთან შეთანხმებით კონსტრუირებულია მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო კლინიკური აპარატურა პაციენტებისათვის „Lezi“ და 2. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით პროექტოლოგიური და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალო აპარატურა „Lezi 1“.

## Abstract

The goal of the research is: 1. obtaining of ceramic nano- and microparticles and their application in controlled local magnetic hyperthermia method against cancer diseases and 2. by application of temperature field by the use of controlled local hyperthermia method against cancer diseases. This is why a zeta-potential device was created in Bionanoceramis and Nanocomposite Material science Center of GTU to obtain nanoparticles. In this respect National Center of Intellectual property of Georgia "SAQPATENTI" issued the patent 5721 for the invention "Method of obtaining bionanoceramic super paramagnetics", Patent holder is Georgian Technical University. Date of enforcement: 2010-03-15. Date of issue: 10-01-28. Author: Zviad Kovziridze. The above stated Center has also created laboratory device "Lezi lab." for controlled local hyperthermia by the use of heat. Results are deposited to the "Georgian Patent, as a scientific work "Controlled local hyperthermia against cancer diseases" # 5054, 2012.

Device created by us for obtaining nanoparticles enables us to obtain particles of 30-80 nm size after burning at Curie temperature, was obtained hematite  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. It was proved at Claustahl Technical University, Germany, by electron microscopic study, and further again by investigations performed at Claustahl Powder House with NANOPHOX device. Using in vitro technology was achieved the temperature of 42-45 °C. Physicists in Georgia don't work with alternating magnetic fields and the power tool for alternating magnetic fields does not exist. Because of this the work was continued using the second method. As a result of several years the best efficient result was obtained on animals by the application of the second method. A special room was apportioned at the Center and vivarium was organized there. The research group unites: oncologists, ceramists, immunologists, physicists, and specialists of electronics sphere.

In all animals (albino rat, 2-3 month age mice) inhibition of cancer disease and development of intra-tumor necrosis were fixed. After 7-10 sessions tumor was ulcerated, that refers to possible of the process and the showiness of the applied method of hyperthermia (Conclusion of Laboratory of "PathGeo". Examination # 3119012, Tbilisi, Georgia).

It is worth noting that experiments on animals were best. There is a positive conclusion of Laboratory "PathGeo", # IV-200-6/a about macro- and micro-morphologic description. Anti-cancer effect is estimated by decrease of tumor mass, cancer tissue necrosis, absolute mizzled of cancer. Likewise, cancer material was studied in the dynamics by morphological method, by ratio of cancer necrosis and necrotic section and cancer mass.

On the basis of results of morphological learn it was proved that liver and lungs (main target bodies) are intact; secondary tumor injuries are not fixed.

Thus, we can conclude, that during cancer mass lyses that is stipulated by local hyperthermia, metastasis in bodies doesn't take place.

Clinical device "Lezi" was created for controlled local hyperthermia to treat surface diseases of patients. 2. Clinical device "Lezi 1" was created for controlled local hyperthermia for treatment of proctologic (rectum) and cervix uterus cancer diseases to treat of patients.

## შინაარსი

შესავალი .....	12
1. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	14
1.1. კერამიკული მიკროსფეროები სიმსივნის რადიოთერაპიისთვის, მინის მიკროსფეროები.....	14
1.2. სიმსივნური უჯრედების გახურების მეთოდები.....	16
1.3. მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმია.....	19
1.4. რელაქსაციის მექანიზმები და სითბური გაბნევა ნეელის რელაქსაციით.....	20
1.5. ნანოტექნოლოგია.....	27
1.6. რელაქსაციის მოქმედი მექანიზმები.....	29
2. შედეგები და მათი განსჯა.....	34
2.1 . ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობის მეთოდები.....	34
2.3. მუშაობა სიმსივნური დაავადებების წინააღმდეგ, კერამიკული ნანო- და მიკრონაწილაკების მიღება და მათი გამოყენება და „ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ჰიპერთერმიული მეთოდით“ .....	35
3. ექსპერიმენტული ნაწილი.....	28
3.1. მაგნიტური ჰიპერთერმია.....	38
3.1.1. ნანოფხვნილის მიღება მბრუნავი კათოდის მეთოდით.....	38
3.1.2. მიღებული ნანო ნაწილაკების და ორგანული ნივთიერებების სუსპენზიების მომზადება და მაგნიტურ ველებში გამოცდა.....	41
3.1.3. კერამიკული ნაწილაკების მაგნიტური თვისებების შესწავლა.....	42
3.1.4. ნანონაწილეკების შესწავლა რენტგენოსტრუქტურული და ელექტრონულ-მიკროსკოპიული ანალიზის მეთოდით.....	53
3.2. ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია.....	61
3.2.1. შემუშავებული ჰიპერთერმიული კვლევის მიზანი და ამოცანები.....	61
3.2.2. ლაბორატორიული ხელსაწყო “lezi lab“ .....	61
3.2.3. კვლევის მასალა და მეთოდები .....	64
3.2.4. ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი.....	69
3.2.5. ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შედეგები.....	70
3.2.6. სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტის შეფასება.....	76
3.2.7. უსაფრთხოების შემოკლებული პროგრამის შესწავლა აპარატურაზე .....	77
3.2.8. უსაფრთხოების შემოკლებული პროგრამის შესწავლა.....	82
3.2.9. კვლევის შედეგების შეფასება .....	88
დასკვნა.....	90
გამოყენებული ლიტერატურა.....	93

## ცხრილების ნუსხა

ცხრილი.1. ჰისტერეზისის ყულფის პარამეტრები.....	32
ცხრილი2. განაწილების ინტენსივობის მახასიათებლები.....	56
ცხრილი 3. ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები.....	63
ცხრილი 4. ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები.....	64
ცხრილი 5 ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები.....	68



## სურათების ნუსხა

სურათი 1. $Y_2O_3$ მიკროსფეროების SEM ფოტო .....	15
სურათი 2. მიკროსფეროების შესაყვანი შიმაშიძუს დანადგარი.....	15
სურათი 3. ნანო- და მიკრონაწილაკების ნემსით შეყვანა ორგანიზმში.....	16
სურათი 4. ამიგდალინი, ლაეტრილი.....	18
სურათი. 5. მაგნიტური მომენტის ბრუნვა ნანო-ნაწილაკებში.....	21
სურათი 6.განტოლებები მაგნიტური ნაწილაკების ნეელის ( $\tau_N$ ) და ბრაუნის ( $\tau_B$ ) რელაქსაციების დროისათვის.....	21
სურათი 7. მაგნიტური მომენტის დამახასიათებელი რელაქსაციის დრო ....	22
სურათი 8. სითბოს გაბნევის განტოლება .....	23
სურათი 9. კუთრი შთანთქმის ეფექტური ESAR სიჩქარის მნიშვნელობები.....	24
სურათი 10. ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციებით სითბოს თეორიული გაბნევა წყალში.....	25
სურათი 11. ფერომაგნეტიკის დამაგნიტების მრუდი და ჰისტერეზისის ყულფი.....	31
სურათი 12. ფერიტების ჰისტერეზისის ყულფების ფორმები.....	32
სურათი 13. ფერიტების სპინების განლაგების სქემატური მოდელი.....	32
სურათი 14. რკინის ნანონაწილაკების მისაღები მეტა პოტენციალის ხელსაწყო.....	39
სურათი 15. ორიგინალური ცვლადი დენის ძალური კვების წყარო.....	43
სურათი 16. თერმოწყვილი ციფრულ ტესტერთან ერთად გამოცდის დროს .....	43
სურათი 17. შერჩეული მაგნიტოგამტარების ტიპები .....	44
სურათი 18. შუშის მილისგან დამზადებული სინჯარები.....	44
სურათი 19. . გამოცდის მიმდინარეობის პროცესი.....	44
სურათი 20. № 0063-8270 ხვრელიან საცერში გატარებული ფხვნილის ანალიზი.....	46
სურათი 21. № 0063-8270 ხვრელიან საცერში გატარებული ფხვნილის მეტა-პოტენციალი.....	47
სურათი 22 . 2 საათის განმავლობაში ფაიფურის ჯამში ხელით დამუშავებული ფხვნილის ანალიზი.....	48
სურათი 23. 2 საათის განმავლობაში ვიბროწისქვილში დამუშავებული ფხვნილის ანალიზი.....	49
სურათი 24. 5 საათის განმავლობაში ვიბროწისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ანალიზი.....	50
სურათი 25. 5 საათის განმავლობაში ვიბროწისქვილში დაფქვილი ფხვნილის მეტა პოტენციალ.....	51
სურათი 26. ჰემატიტის( $Fe_2O_3$ ) ფხვნილის დამაგნიტების დამოკიდებულება ტემპერატურაზე.....	52
სურათი 27. ჰემატიტის ჰისტერეზისის ყულფი.....	52
სურათი 28. მიღებული ნანოკერამიკული ნაწილაკების რენტგენოგრამა....	54
სურათი 29. მიღებული ნანოკერამიკული ნაწილაკების რენტგენოგრამა	

კიურის ტემპერატურაზე გამოწვის შემდეგ.....	54
სურათი 30. ჰემატიტის აგლომერატების რასტრული ელექტრონულ- მიკროსკოპიული სურათ.....	55
სურათი 31. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების ჯამური მრუდი.....	57
სურათი 32. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების სიმკვრივე.....	58
სურათი 33. ნაწილაკთა განაწილების კომპლექსური მრუდები ზომების მიხედვით ფხვნილის სამივე სინჯისათვის.....	59
სურათი 34. ფხვნილის კორელაციის დიაგრამა.....	59
სურათი 35. ლაბორატორიული ხელსაწყო “lezi lab”.....	62
სურათი 36. პირველი ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	63
სურათი 37. პირველი ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	64
სურათი 38. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	65
სურათი 39. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	65
სურათი 40. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	66
სურათი 41. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი.....	67
სურათი 42. მესამე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული პირველი სეანსის შედეგი.....	68
სურათი 43. მესამე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული მეექვსე სეანსის შედეგი.....	69
სურათი 44. მესამე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული მერვე სეანსის შედეგი.....	69
სურათი 45. A ღვიძლის მორფოლოგიური სურათი.....	71
სურათი 46. A ფილტვის მორფოლოგიური სურათი.....	72
სურათი 47. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი .....	72
სურათი 48. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.....	73
სურათი 49. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.....	73
სურათი 50. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.....	74
სურათი 51. B. ღვიძლი მორფოლოგიური სურათი.....	74
სურათი 52. B ფილტვის მორფოლოგიური სურათი.....	75
სურათი 53. B სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.....	75
სურათი 54. B სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.....	76
სურათი 55. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო აპარატურა „Lezi“.....	77
სურათი 56. აპარატურის გამოცდა უვნებლობაზე თაგვი 1 .....	79
სურათი 57. აპარატურის გამოცდა უვნებლობაზე თაგვი 2.....	80
სურათი 58. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის აპარატი “lezi1”.....	83
სურათი 59. “lezi 1” ჰიდრავლიკური სისტემის ფუნქციონირების სქემა.....	84
სურათი 60. “lezi 1” ჰიდრავლიკური სისტემის ფუნქციონირების სქემა სამკურნალო რეჟიმში.....	85
სურათი 61. “lezi 1 “ ჰიპერთერმიული მეთოდით სწორი ნაწლავის და სამვილოსნოს ყელის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო	

ზონდი.....	86
სურათი 62.უსაფრობოების შესწავლა «Lezi 1 « აპარატურაზე.....	88

## შესავალი

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ავთვისებიანი სიმსივნეებით განპირობებული ავადობისა და მისგან გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი გამუდმებით იზრდება მთელ მსოფლიოში. დღეისათვის ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობაში წამყვანი როლი ენიჭება ქირურგიულ მეთოდებს, ქიმიო- და სხივურთერაპიას. იმუნო- და ჰორმონო თერაპია განიხილება, როგორც ძირითადი მკურნალობის მეთოდების დამატება. თუმცა, ხშირ შემთხვევაში, კვალიფიკურად ჩატარებული ჩარევის მიუხედავად დაავადება ლეტალური გამოსავალით მთავრდება. ამის მიზეზია იმუნური სისტემის დათრგუნვა, მიელოდეპრესია, ლეიკოპენია, კარდიო, ნეფრო-, ჰეპატო- და ნეიროტოქსიკურობა, ინტერკურენტული მიკრობული გართულებები და სხვა. ყოველივე ეს განაპირობებს ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის ახალი გზების ძიების აუცილებლობას, რომლებიც მიმართული იქნება საიმსივნის საწინააღმდეგო სტრატეგიის გასაძლიერებლად.

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეები შედგებიან ორგანიზმი სსაკუთარი უჯრედებისაგან, რომლებიც ნორმალურისაგან მხოლოდ იმით განსხვავდებიან, რომ მათში მიმდინარეობს უკონტროლო შეუზღუდავი გამრავლება და ზრდა. ამიტომ ავთვისებიან სიმსივნეებში მეტაბოლური პროცესების ინტენსიობა და შესაბამისად ენერგეტიკული მოთხოვნილებები უფრო მაღალია, ვიდრე ჩვეულებრივ ქსოვილებში. ამ ფაქტორის გათვალისწინებით პერსპექტიულია ონკოლოგიურად დაავადებულ და მისმოსაზღვრე ქსოვილებზე ისეთი ქიმიური და ბიოფიზიკური ზემოქმედების გამოყენება, რომელიც დროის ერთ მონაკვეთში ამოწურავს გადაგვარებული უჯრედების ენერგეტიკულ პოტენციალს, გამოიწვევს მათი ცილების დენატურაციას(დალუპვას),ამავე დროს შენარჩუნებული იქნება ჯანმრთელი უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა.

ასეთი ბიოფიზიკური ზემოქმედება შეიძლება იყოს ადგილობრივი ჰიპერთერმია(+42 - +45°C).

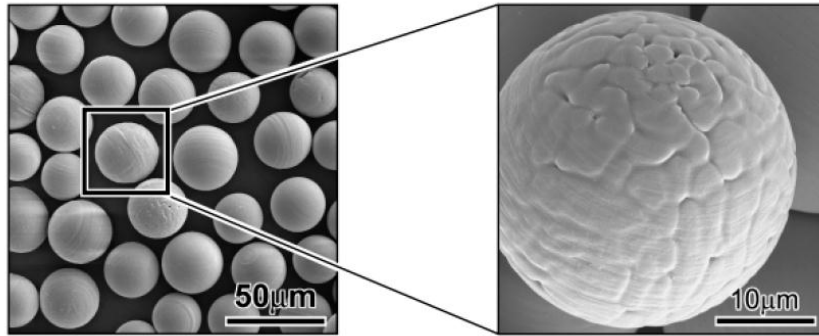
კიბოს უჯრედები იღუპება ჩვეულებრივ დაახლოებით +42 - +45°C-ზე, რადგან ჟანგბადის მიწოდებას სიხლძარღვებით არასაკმარისია, მაშინ როდესაც ნორმალური უჯრედები არ ზიანდება უფრო მაღალი ტემპერატურის დროსაც. გარდა ამისა, სიმსივნე უფრო ადვილად ხურდება, ვიდრე გარშემო მდებარე ნორმალური ქსოვილი, რადგან სისხლძარღვები და ნერვული სისტემები ნაკლებ განვითარებულია სიმსივნეში.

ჰიპერთერმია წარმოადგენს მეთოდს, რომელიც გულისხმობს სიმსივნურ უჯრედებზე ციტოსტატიკუს ზემოქმედებას უჯრედში ტემპერატურის გაზრდით - ჰიპერთერმიული ველით გამოწვეული სითბური გაბნევის მექანიზმებით. ჯგუფში მუშაობენ : კერამიკოსები, ონკოლოგები, ფიზიკოსები, იმუნოლოგები, ელექტრონიკის დარგის წარმომადგენლები.

## 1.ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1. კერამიკული მიკროსფეროების სიმსივნის რადიოთერაპიისთვის, $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$ მინის მიკროსფეროები

1987 წელს ჰიატმა და დეიმ და ერბემ პირველად დაადასტურეს, რომ  $17Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  (მოლ %) 20-30 მკმ დიამეტრის მინის მიკროსფეროების გამოყენება შესაძლებელი იყო კიბოს in situ (ადგილზე) დასხივებისთვის. იტრიუმ-89 ( $Y89$ ) ამ მინაში არის არარადიოაქტიური იზოტოპი, რომელიც ბუნებაში არსებობს 100% რაოდენობით, მაგრამ ნეიტრონული დასხივება ახდენს  $Y89$  -ის გააქტივებას და წარმოქმნის  $\beta$ -გამომსხივებელი  $^{90}Y$ , რომლის სიცოცხლის პერიოდია 64.1 საათი. როდესაც 20-30 მკმ დიამეტრის რადიოაქტიური მინის მიკროსფეროები შეყავთ ორგანოში (მაგ, ღვიძლის კიბოში) ისინი მოხვდებიან სიმსივნის წვრილ სისხლძარღვებში და ბლოკავენ მისთვის საკვების მიწოდებას, გარდა ამისა იძლევიან მოკლე მანძილზე მოქმედ მაღალ-იონიზებულ  $\beta$  სხივებს.  $\beta$ -სხივები არ მოქმედებს სხვა რომელიმე ქიმიურ ელემენტზე და აქვს დაახლოებით 2.5 მმ-ის მოკლე შეღწევადობის დიაპაზონი ცოცხალ ქსოვილში და ამგვარად არ წარმოადგენს რადიაციულ საშიშროებას გარშემო ჯანმრთელი ქსოვილისთვის. ამ მიკროსფეროებს ახასიათებს მაღალი ქიმიური ხანგამძლეობა და ამდენად რადიოაქტიური  $\beta$ - $^{90}Y$  მიკროსფერო ძირითადად რჩება პაციენტის შიგნით მოთავსებისას და არ მოქმედებს მეზობელ ჯანმრთელ ქსოვილზე.  $^{90}Y$ -ის რადიოაქტიობა ნეიტრონით დასხივებისას 21 დღეში უმნიშვნელო დონემდე მცირდება; ამიტომ მიკროსფეროები კარგავენ აქტიურობას მალევე, კიბოს მკურნალობის შემდეგ. ისინი უკვე გამოიყენება კლინიკურად ღვიძლის კიბოს სამკურნალოდ კანადაში, აშშ-ში, დაჩინეთში, გამოიყენება კლინიკურ ცდებში დაავადებული თირკმლის და ელენთის მკურნალობაში და ართრიტული სახსრების დასხივების სინოვექტომიაში [1-21].



სურათი 1.  $Y_2O_3$  მიკროსფეროების SEM (სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპი)ფოტოები



სურათი 2. მიკროსფეროების შესაყვანი შიმაშიძუს დანადგარი

ჰიპერთერმია ბერძნული სიტყვაა და ნიშნავს დათბობას, გადახურებას (ბერძნ. hyper ზედმეტი, ჭარბი, therme სითბო). იგი წარმოადგენს სიმსივნის თერაპიის ერთ-ერთ ალიარებულ მეთოდს ევროპაში, მას არანაირი უკუჩვენებები არ ახლავს [22-38].

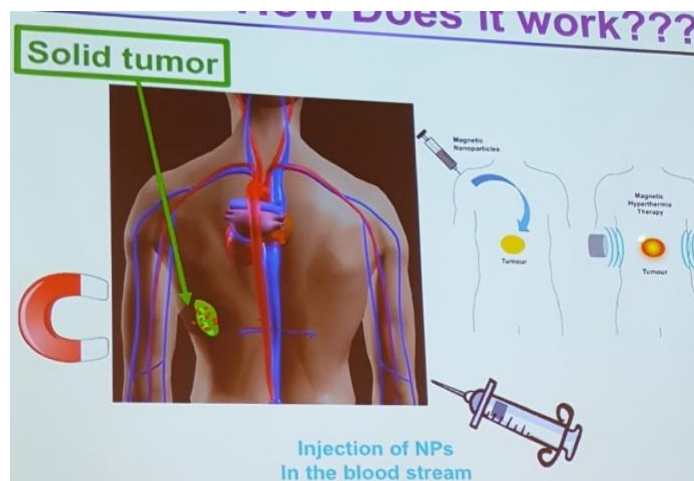
ონკოლოგიური დაავადებების წინააღმდეგ გამოიყენება ორი სახის ჰიპერთერმია: მთელი სხეულის და/ან ლოკალური ჰიპერთერმია. აღნიშნულის დროს ხორციელდება მთელი სხეულის ან კონკრეტული ორგანოების შიდა ტემპერატურის აწევა  $42^{\circ}\text{C}$  -დან  $45^{\circ}\text{C}$ -მდე, რაც იწვევს სიმსივნური უჯრედების განადგურებას. აღნიშნული არ მოიცავს სხეულის გარეკანის მარტივ გათბობას, არამედ მასში იგულისხმება მთელი სხეულის

ან მხოლოდ სიმსივნური წარმონაქმნის მონაკვეთების დათბობა მიკრო- ან რადიოტალღების, ასევე ინფრაწითელი სხივების საშუალებით.

## 1.2. სიმსივნური უჯრედების გახურების მეთოდები

მსოფლიოში სხვადასხვა მეთოდით მკურნალობენ სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებს. სიმსივნური უჯრედების გახურების სხვადასხვა მეთოდები, იყო გამოყენებული:

ნანო- და მიკრო ნაწილაკების გამოყენებით, მკურნალობა ცხელი წყლით, ინფრაწითელი სხივებით, ულტრაბგერით და მიკროტალღებით, ამ მეთოდებით არ ხერხდება ღრმად განლაგებული სიმსივნური უჯრედების ეფექტურად და ლოკალურად გახურება. მეცნიერები მიიჩნევენ, რომ უახლოეს მომავალში მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მეთოდი გახდება. შეერთებულ შტატებში ნანო- და მიკრონაწილაკები ნემსით შეჰყავთ ორგანიზმში და მასზე შემდეგ ცვლადი მაგნიტური ველის ზემოქმედებით წარმოიქმნება სითბო[13-23].



სურათი 3. ნანო- და მიკრონაწილაკების ნემსით შეყვანა ორგანიზმში

მინის ფაზა ეფექტურია კურდღლის თემოს ძვალში გადანერგილი კიბოს უჯრედების დაშლისთვის, როდესაც ის ქინძისთავის ფორმით შეიყვანეს ტვინის არხში და მოათავსეს ცვლად მაგნიტურ ველში. მაგრამ ასეთი მინა-კერამიკული ქინძისთავი არ შეიძლება გამოვიყენოთ კლინიკურად, რადგან სიმსივნური უჯრედები შესაძლებელია გაფანტული იყოს ნორმალური



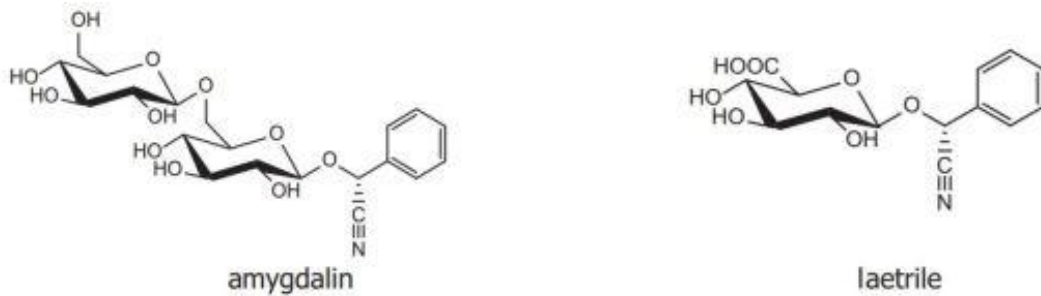
უჯრედების ირგვლივ და სიმსივნეში მინა-კერამიკის ქინძისთავის შეყვანამ შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნის მეტასტაზები. შესაძლებელია 20-30 მკმ დიამეტრის ფერომაგნიტური მიკროსფეროები გამოვიყენოთ კიბოს ადგილობრივად გახურებისთვის, ფერომაგნიტური მასალების მიერ ჰისტერეზისის დაკარგვით კიბოს მეტასტაზების გამოწვევის გარეშე; მიკროსფეროები შესაძლებელია შევიყვანოთ სიმსივნეში სისხლძარღვების საშუალებით და შემდეგ ვიმოქმედოთ ცვლადი მაგნიტურველით.

იმატა იმ პაციენტთა რაოდენობამაც, რომლებიც ექიმ-ონკოლოგს მიმართავენ სიმსივნური პროცესის მოგვიანებითი კლინიკური ნიშნების მანიფესტაციითა და სხვადასხვა მეტაბოლური დარღვევებით.

ჯერ კიდევ 3000 წლის წინ ჩინეთში ხდებოდა სიმსივნის მკურნალობა ნუშის კურკის გულით, რომელიც B17 ვიტამინს შეიცავს. 1830 წელს აღმოაჩინეს ვიტამინი B17, გერმანელმა პროფესორმა იუსტუს ფონ ლიბიხმა. მან მწარე ნუშის კურკისგან გამოყო ვიტამინი B17 და "ამიგდალინის" სახელით არის ცნობილი. შემდეგ აღმოაჩინეს, რომ ამ ვიტამინს შეიცავს ატმის, ვაშლის, ალუბლის, ყურძნის და გარგარის კურკის გულები. XX საუკუნეში ამიგდალინი B ჯგუფის ვიტამინს დაემატა. დოქტორ კრებმა ლაეტრილის მეშვეობით შექმნა პრეპარატი, რომელიც კიბოთი დაავადებულთათვის იყო განკუთვნილი, თუმცა თავად პირველად ცდა საკუთარ თავზე ჩაატარა რომ დარწმუნებულიყო პრეპარატის უსაფრთხოებაში. დიდი ხნის განმავლობაში ვიტამინი B17 მიღება ლაბორატორიული ხერხით შეუძლებელი იყო. დოქტორმა ერნსტ თეოდორ კრებმა 1952 წელს მისი მიღება გარგარის კურკიდან შეძლომას "ლაეტრილი" უწოდა. გასუფთავებული და კონცენტრირებული სახით. ასევე მოგვიანებით დოქტორ ჯონ რიჩარდსონმა ლაეტრილის ეფექტურობა დაამტკიცა, როდესაც სანფრანცისკოში რამოდენიმე კიბოთი დაავადებული ადამიანი განკურნა.

ვიტამინ B17 უნარი აქვს გაანადგუროს კიბოს უჯრედები ისე, რომ შეინარჩუნოს ჯანსაღი ქსოვილი. ციანიდის ნაერთს შეიცავს ვიტამინი B17 –

ის თითოეული მოლეკულა, რომელიც წარმოადგენს შხამს. იმისათვის, რომ საშიში გახდეს ციანიდი აუცილებელია მოლეკულის განთავისუფლება, რაც სპეციალური ტიპის ენზიმას შეუძლია, ბიოქიმიური რეაქციების დროს. ეს ცილა კატალიზატორის როლს ასრულებს.



სურათი 4. ამიგდალინი, ლაეტრილი

ენზიმას შემცველობა ჩვენს სხეულში საგრძნობლად მცირეა. კიბოს უჯრედებში ენზიმას მოცულობა ასჯერ მეტია. ამიტომ საწამლავი სახელწოდებით "ციანიდი", B17 ვიტამინისგან თავისუფლდება მხოლოდ სხეულის სიმსივნურ უჯრედებში. მისი მოქმედება კიბოს ქსოვილისთვის დამლუპველია და არა ჯანმრთელი უჯრედებისთვის. კიბოს უჯრედები ილუპება, ხოლო ჯანსაღი ქსოვილები რჩება ნორმალურ მდგომარეობაში.

ავთვისებიან სიმსივნეთა მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება ონკოლოგიის მნიშვნელოვანი ამოცანაა. ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევებით დადასტურებული და დებიოთი ეფექტის მქონე სამკურნალწამლო საშუალებისა თუ მკურნალობის მეთოდის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა კი წინ გადადგმული ნაბიჯია ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობის საკითხში[39-53].

### 1.3. მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმია

მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმია არის კიბოს მკურნალობის მეთოდი, რომელშიც გამოყენებულია სითბო, რომელიც გაიბნევა ცვლადი დენის მაგნიტური ველის მოქმედების ქვეშ მყოფი მაგნიტური ნანონაწილაკების მიერ. სითბოს გაბნევა არის სხვადასხვა რელაქსაციის მექანიზმებით

მაგნიტური ენერჯის გარდაქმნა, რაც დამოკიდებულია მაგნიტური ნაწილაკების ფიზიკურ თვისებებზე. მაგნიტური ნაწილაკების შემთხვევაში მაგნიტური ენერჯია გარდაიქმნება სითბოს ენერჯიად, მაგნიტური ნაწილაკების ბრუნვის (ბრაუნის რელაქსაცია) ან ნაწილაკებში მაგნიტური მომენტის (ნეელის რელაქსაცია) ცვლადი მაგნიტური ველისკენ მობრუნების საპასუხოდ. მნიშვნელოვანია თეორიული და ექსპერიმენტული კვლევების განვითარება მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმიის რეალიზაციისათვის (MFH) მაგნეტიტის ნაწილაკების ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციით სითბოს გაბნევის მეშვეობით. თეორიულმა და ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ პაციენტის მკურნალობის განსაკუთრებული ტექნოლოგიის განვითარება, რომელიც დაფუძნებულია საერთო მიდგომაზე, ითვალისწინებს, როგორც სითბურ წყაროდ გამოყენებული მაგნიტური ნაწილაკების ფიზიკურ შეზღუდვებს, ასევე პრაქტიკულად განხორციელებადი ცვლადი მაგნიტური ველის გენერატორების აუცილებლობას მომავალში MGH თერაპიის დასანერგად.

მაგნიტური ჰიპერთერმია წარმოადგენს მეთოდს, რომელიც გულისხმობს კიბოს უჯრედების მოსპობას უჯრედის ტემპერატურის გაზრდით 315-318 K, რომლის დროს გამოიყენება ცვალებადი მაგნიტური ველით გამოწვეული მაგნიტური ნაწილაკების სითბური გაბნევა/მაგნიტური გახურების მოვლენა წარმოადგენს მაგნიტური ნაწილაკების რეაქციას მათზე მოქმედი ცვალებადი დენის (AC) მაგნიტური ველისა, რომელიც გარდაქმნის მაგნიტურ ენერჯიას თბურ ენერჯიად. მაგალითად, როდესაც მაგნიტური ველი, რომლის სიძლიერე აღემატება ნაწილაკის კოერციტიულ ძალას, რომელიც მოქმედებს ნაწილაკის შიგნით მაგნიტური მომენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით, ხდება მაგნიტური მომენტის იძულებითი შეცვლა და ზეერმანის ენერჯია გაიბნევა გარშემო. თუმცა მაგნიტური გახურების მოვლენა შემოთავაზებულია და ექსპერიმენტულად დამტკიცებული 50 წელზე მეტი ხნის წინ, მეოცე საუკუნის ბოლოს მაგნიტური ნაწილაკების ჰიპერთერმიის სფერომ ახალი

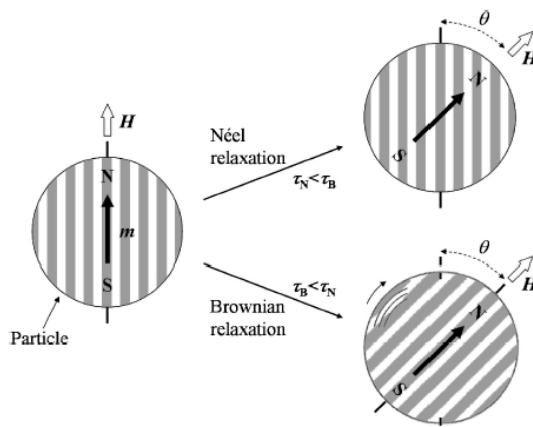
სიცოცხლე მიიღო მაგნიტური ელემენტების შეყვანით, რომლებიც ფერო მაგნიტურთან შედარებით თითქმის სუპერპარამაგნიტურია. შედეგად, პოტენციური თერმული წყაროების შესწავლა გაფართოვდა და მიღწეულია საერთო კონსენსუსი მაგნეტიტის ნანო-ნაწილაკების გამოყენების შესახებ, რაც მდგომარეობს იმაში, რომ სითბური გაბნევით ხდება წამლის გადატანა ერთი მხრივ და მეორე მხრივ, მოქმედებს მაგნიტური ველის გენერატორების პრაქტიკული შეზღუდვების ფარგლებში. მაგრამ, უნდა აღინიშნოს, რომ მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმიის ეფექტური მკურნალობისთვის (MFH) სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს კვლევებს მონოდისპერსული ნაწილაკის სინთეზის სფეროში, მათი სითბური გაბნევის და დიფუზიის მახასიათებლებს და მკურნალობის სპეციფიური სტრატეგიის ფორმულირებას [54-68] .

#### **1.4. რელაქსაციის მექანიზმები და სითბური გაბნევა ნეელის**

##### **რელაქსაციით**

როდესაც ნაწილაკები ნანომეტრის ზომისაა, ამ ნაწილაკების მაგნიტური ვექტორები ვიბრირებენ და არ რჩებიან სტატიკურად მეტასტაბილურ მდგომარეობაში. უფრო მეტიც, როდესაც ეს ნაწილაკები გაბნეულია დაბალი სიბლანტის გამხსნელში, სპინურ ბრუნვასთან ერთად უნდა გავითვალისწინოთ მაგნიტური ვექტორის შეცვლა ნაწილაკების ბრუნვის შედეგად. მაგრამ სპინური ბრუნვითი სისტემით თავისუფალი შეცვლის დროსაც კი, თუ მაგნიტური ველის ცვლილება ხდება შედარებით ძალიან მოკლე დროში, მაგნიტური ვექტორი ვერ ასწრებს საკმარისად სწრაფ რეაქციას და შედეგად მაგნიტური ენერგია გაიბნევა, როგორც სითბო. გარდა ამისა, მაღალი სიბლანტის ხსნარებში ნაწილაკები გააბნევენ სითბოს იძულებითი ბრუნვის საშუალებით მაგნიტური ბრუნვის მომენტის გამო ძლიერი მაგნიტური ველის დროს. მაგნიტური ვექტორის რელაქსაციების დიაგრამული გამოსახულება სპინური ბრუნვით (ნეელი) ან ნაწილაკების ბრუნვით (ბრაუნნი), როდესაც ნაწილაკებზე მოქმედებს ცვალებადი

მაგნიტური ველი მაგნიტური ველის მიმართულების შეცვლის სხვადასხვა დროით მოცემულია სურ.5.



სურათი 5. მაგნიტური მომენტის ბრუნვა ნანო-ნაწილაკებში.

მაგნიტური მომენტის რელაქსაცია ხდება ნეელის ან ბრაუნის რელაქსაციით. მაგნიტური მომენტი ბრუნავს ნეელის რელაქსაციის საშუალებით, როდესაც გაზომვის ტემპერატურა ბლოკირების ტემპერატურაზე მეტია და გაზომვის დრო რელაქსაციის დროზე მეტია. მაგნიტური მომენტი ბრუნავს ბრაუნის რელაქსაციის მეშვეობით, როდესაც გაზომვის ტემპერატურა ნაკლებია ვიდრე ბლოკირების ტემპერატურა და გაზომვის დრო ნაკლებია რელაქსაციის დროზე.

$$\tau_N = \frac{\pi^{1/2}}{2} \tau_0 \frac{\exp \Gamma}{\Gamma^{1/2}}$$

$$\Gamma = \frac{KV_M}{kT}$$

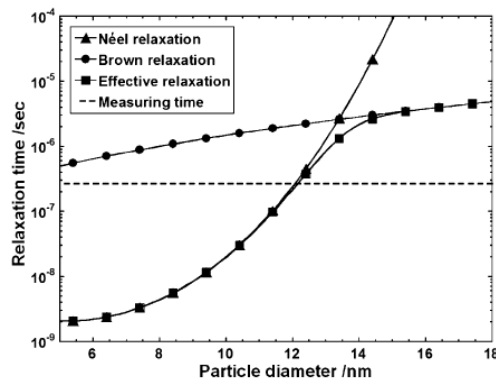
$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT}$$

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N}$$

სურათი 6. განტოლებები მაგნიტური ნაწილაკების ნეელის ( $\tau_N$ ) და ბრაუნის ( $\tau_B$ ) რელაქსაციების დროისათვის

სადაც  $\tau_N$  არის ნეელის რელაქსაციის დრო;  $\tau_B$  არის ბრაუნის რელაქსაციის დრო,  $\tau$  - ეფექტური რელაქსაციის დრო;  $\tau_0 = 10^{-9}$  (წამი);  $K$  არის ანიზოტროპიის მუდმივა,  $V_M$  - ნაწილაკის მოცულობა;  $k$  - ბოლცმანის

მუდმივა,  $T$  - ტემპერატურა;  $\eta$  - ნაწილაკის სიბლანტე;  $V_H$  - ნაწილაკის ჰიდროდინამიკური მოცულობა



სურათი 7. მაგნიტური მომენტის დამახასიათებელი რელაქსაციის დრო.

როგორც ნაწილაკის დიამეტრის ფუნქცია. გამოთვლები დაფუძნებულია შემდეგ მონაცემებზე: ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ფენის სისქე - 3,2ნმ, მაგნეტიტის ანიზოტროპიის მუდმივა- 30  $\text{kJm}^{-3}$ , გაზომვის ტემპერატურა - 300 K, სიბლანტე - 0,00089  $\text{kgm}^{-1}\text{s}^{-1}$ , სიხშირე (გაზომვისდრო) - 600 kHz.

როგორც ზემოთ ითქვა, მაგნიტური ნაწილაკების მიერ გაბნეული სითბო დამოკიდებულია ბრუნვის მექანიზმზე, როგორცაა ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციები. აგრეთვე, მამოძრავებელ ძალის მიხედვით მექანიზმი შეიძლება დაიყოს სუპერპარამაგნიტური და მაგნიტური ველებით გამოწვეული მიმართულების იძულებით ცვლილებად დაბრუნვად. განვიხილოთ შესაძლო მაგნიტური სითბოს გაბნევის მექანიზმები, რომლებიც მოქმედებენ სუპერპარამაგნიტური მაგნეტიტის ნანონაწილაკების შემთხვევაში. ზემოთ მოყვანილი განტოლებებიდან ცხადია, რომ რელაქსაციის დრო დამოკიდებულია ნაწილაკის დიამეტრზე. სურათი 8-ზე მოცემულია დამოკიდებულება მაგნეტიტის ნაწილაკის დიამეტრსა და რელაქსაციის დროს შორის. მაგნიტური მომენტი მცირდება ნეელის რელაქსაციის მეშვეობით, როდესაც ნაწილაკის დიამეტრი 13 ნმ ნაკლებია. ნაწილაკები, რომელთა დიამეტრია 14 ნმ და მეტი მცირდება ბრაუნის რელაქსაციის საშუალებით ოთახის ტემპერატურაზე.

ჩვეულებრივ, არსებული მაგნიტური საკიდარი ხასიათდება ნაწილაკების ზომის ფართო დიაპაზონით. ამგვარად, როდესაც ამ საკიდრებზე მოქმედებს ცვლადი დენის მაგნიტური ველი მაგნიტური შექცევადი დროით, რომელიც ნაკლებია ნაწილაკის მაგნიტური რელაქსაციის დროზე, სითბო გაიბნევა მაგნიტური მომენტის რელაქსაციის დაგვიანების გამო სპინური ბრუნვის და ნაწილაკების ბრუნვის შედეგად. ამგვარად, სითბოს გაბნევის სიდიდის გამოთვლა ხდება ორივე რელაქსაციის ჰარმონიული საშუალოს გამოყენებით და მათი შეფარდებითი წილი დამოკიდებულია ნაწილაკის დიამეტრზე. სითბოს გაბნევის განტოლება მოცემულია ფორმულით:

$$P = \mu_0 \chi'' f H_{\text{applied}}^2$$

სურათი 8. სითბოს გაბნევის განტოლება

სადაც P არის სითბოს გაბნევის მნიშვნელობა;  $\mu_0$  არის თავისუფალი სივრცის შეღწევადობა;  $\chi''$ - ცვლადი დენის მაგნიტური ამთვისებლობა (წარმოსახვითი ნაწილი);  $f$ - ცვლადი დენის მაგნიტური ველის სიხშირე;  $H_{\text{applied}}$  – ცვლადი დენის მაგნიტური ველის ინტენსივობა [69-77].

როგორც განტოლებიდან ჩანს, გაბნეული სითბო პროპორციულია სიხშირის და მაგნიტური ველის ინტენსიობის კვადრატისა. ამჟამად, სითბოს გაბნევის სიდიდე წარმოდგენილია, როგორც სითბოს შთანთქმის კუთრი სიჩქარე, ESAR ე.ი.  $W_g^{-1}$ , რომლის გამოთვლისას მაგნიტური ველის ინტენსიობა და სიხშირის სიდიდე არ გაითვალისწინება. ამგვარად, სითბური წყაროს რეალურ პოტენციალზე არ შეიძლება ვიმსჯელოთ მხოლოდ სითბოს შთანთქმის კუთრი სიჩქარის სიდიდის მიხედვით. მიზანშეწონილია გამოვიყენოთ კუთრი შთანთქმის ეფექტური ESAR სიჩქარის მნიშვნელობები, რომლებიც გამოანგარიშებულია ქვემოთ მოყვანილი განტოლების გამოყენებით მაგნიტური ველის ინტენსივობის და სიხშირის გათვალისწინებით. შთანთქმის ეფექტური კუთრი სიჩქარის

სიდიდის, როგორც ნაწილაკის დიამეტრის (მაქსიმუმ 18 ნმ) ფუნქციის თეორიული შეფასება გამოითვლება განტოლებით Eg (6), თუ  $2.6 \times 10^{-7}$  წმ რელაქსაციის დრო არის საშუალო ჰარმონიული მნიშვნელობა:

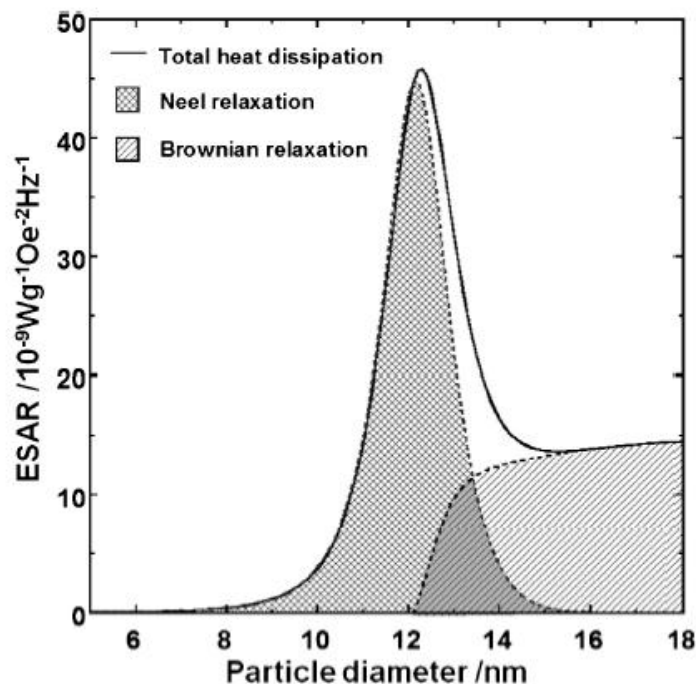
$$ESAR = \frac{\sum_i c_i m_i}{m_{Fe_3O_4}} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{1}{H_{applied}^2 f}$$

სურათი 9. კუთრი შთანთქმის ეფექტური ESAR სიჩქარის მნიშვნელობები

c - კუთრი სითბო;  $m_i$  - თითოეული ნაწილაკის მასა;  $m_{Fe_3O_4}$  - მაგნეტიტის ნაწილაკის მასა; T - ტემპერატურა; t - დრო; f - ცვლადი დენის მაგნიტური ველის სიხშირე;  $H_{applied}$  მოდებული ცვლადი დენის მაგნიტური ველის ინტენსივობა.

მოცემულია შთანთქმის ეფექტური კუთრი სიჩქარის დამოკიდებულება მაგნიტური ნაწილაკის დიამეტრთან. სივრცე მრუდის ქვეშ წარმოადგენს მთელ სითბოს, რომელიც გაბნეულია ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციების საშუალებით. მეორე მხრივ, ნეელის რელაქსაციით გაბნეული სითბო წარმოდგენილია ბადისებრი სივრცით. ამგვარად, ნაწილაკის სიდიდის განაწილებაზე დამოკიდებულებით ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციების შეფარდებითი წილი განსხვავებული იქნება. უნდა აღინიშნოს, რომ ნეელის რელაქსაციით გაბნეულ სითბოზე არ მოქმედებს ნებისმიერ გარემოში გაბნეული ნაწილაკის ლოკალური პირობები.





სურათი 10. ნეელის და ბრაუნის რელაქსაციებით სითბოს თეორიული გაბნევა წყალში.

$f = 600 \text{ kHz}$ ,  $H_{\text{applied}} = 40 \text{ (Oe)}$ ,  $T = 300 \text{ (K)}$ ,  $\eta = 0.89 \text{ (mPa}\cdot\text{s)}$ ,  $M_s = 5.6 \text{ (kOe)}$ ,  $K = 30 \text{ (kJm}^3\text{)}$ , კუთრი სითბო =  $670 \text{ (Jkg}^{-1}\text{K}^{-1}\text{)}$ , სიმკვრივე =  $5180 \text{ (kg m}^{-3}\text{)}$ , მაგნეტიტის ნაწილაკების კონცენტრაცია =  $4.0 \text{ (მას\%)}$ , ESAR - შთანთქმის ეფექტური კუთრი სიჩქარე.

მეორე მხრივ ბრაუნის რელაქსაციით გაბნეულ სითბოზე ძლიერად მოქმედებს ნაწილაკის გარშემო არსებული გარემო. მაგ. თუ გარემოს სიბლანტე, რომელშიც ეს ნაწილაკებია გაბნეული, მაღალია ან თუ ბრუნვის თავისუფლება შეზღუდულია, ბრაუნის რელაქსაციის მეშვეობით ამ ნაწილაკების მიერ გაბნეული სითბო ან შემცირდება, ან შეწყდება. ამგვარად, მსგავსი ESAR სიდიდეების რეალიზაციისათვის ლაბორატორიულ პირობებში ან ექსპერიმენტებით in vivo და in vitro მნიშვნელოვანია ნაწილაკები, რომელთა რელაქსაცია ხდება ნეელის მექანიზმით. თუმცა იმ ნაწილაკების ზომები, რომლებიც სითბოს გააბნევენ მაგნიტური ვექტორის ნეელის და ბრაუნის მოძრაობით, შეიძლება განისაზღვროს თეორიულად, მათი რელევანტური წილი მაგნიტური ჰიპერთერმიის ნებისმიერ ნიმუშშია მათი პრაქტიკული გამოყენების კონცეფცია სათანადოდ არ არის გათვალისწინებული. პრაქტიკული

მნიშვნელობის თვალსაზრისით, უნდა განისაზღვროს ნეელის ან ბრაუნი სრელაქსაციების შეფარდებითი წილი სითბოს გაბნევაში ნებისმიერ ნიმუშისათვის, რადგან გარემომ უჯრედის შიგნით შესაძლოა იმოქმედოს ბრაუნის წილზე და გაბნეული სითბო შესაძლოა იყოს ნაკლები, ვიდრე დასაშვები სიდიდე. არც თუ ისე დიდი ხნის წინ ზემოთ მოყვანილი კონცეფცია ექპერიმენტულად დამტკიცდა რამაც ხაზი გაუსვა შეფარდებითი წილის დეტალური ანალიზის აუცილებლობას ეფექტური მკურნალობისთვის[78-97].

როგორც უკვე ცნობილია, თუ ნეელის რელაქსაციას გამოვიყენებთ დაბალი მაგნიტური ველის დიაპაზონში, მაშინ სითბოს დიდი რაოდენობით მიღების პირობები დიდად არის დამოკიდებული ნაწილაკის ზომაზე. ეს გამოწვეულია რელაქსაციის დროის ექსპონენციურ დამოკიდებულებაზე ზომის მიმართ მგრძობიარე ანიზოტროპულ ენერგიაზე. მეორე მხრივ, თუ ჩვენ გამოვიყენებთ ძლიერი მაგნიტური ველის არეს, სითბოს გაბნევის პირობა ძირითადად დამოკიდებულია კოერციტიულ ძალაზე  $H_c \sim 0.96 H_k$  და ნაწილაკის დიამეტრის გავლენა უმნიშვნელოა, რაც გამოწვეულია გამოყენებული მაგნიტური ველის ინტენსივობის განსხვავებით, იძულებითი გადამაგნიტება განიხილება როგორც უპირატესობა იმ შემთხვევაში, როცა ნაწილაკის ზომის კონტროლი ვერ ხერხდება ნეელის რელაქსაციის შემთხვევასთან შედარებით, სადაც მონოდისპერსიული ნაწილაკების არსებობა წინაპირობაა. მაგნიტური ნაწილაკის სინთეზის მეთოდის გამოყენებისას, წინ წამოიწია პრობლემებმა, რომლებიც დაკავშირებულია მაგნიტური სითბოს ნეელის რელაქსაციით გაბნევასთან და მაგნეტიტის ნაწილაკების გამოყენებასთან.

ჰიპერთერმიის მკურნალობისას ოპტიმალური ეფექტის მისაღებად უნდა განისაზღვროს ნაწილაკები, რომლებიც დააკმაყოფილებს მაგნიტური ველის და სიხშირის (ცვლადი დენის მაგნიტური ველი) პირობებს. ამისათვის საჭიროა რიგი ტექნოლოგიური ბარიერების დაძლევა. მაგრამ არ

შეიძლება დავივიწყოთ, რომ კიბოიანი ავადმყოფები ელიან შესაფერისი მკურნალობის მეთოდის განვითარებას. ამიტომ, უნდა გავითვალისწინოთ ეფექტური პრაქტიკული გადაწყვეტილებები, რომლებიც გამოიყენებენ უკვე ხელმისაწვდომ მაგნიტურ ნანონაწილაკებს. ცნობილია, რომ ზომა მოქმედებს მაგნეტიტის კუთრი შთანთქმის სიჩქარეზე და ნაწილაკები, რომელთა ზომა მერყეობს 40 ნმ (მონოდომენიდან მულტიდომენში გადასვლა) და 10 ნმ შორის განიხილება მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის. 30 ნმ ზევით ნაწილაკები დაჟანგვის მეთოდით, არც მაგნეტიტის ნაწილაკების სინთეზი და არც თბური მარჯვენებლები შუალედურ ზომების ფარგლებში დეტალურად არ შესწავლილა. ამის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია სინთეზის ტექნოლოგიის არ არსებობა მაგნიტური ნანონაწილაკების მისაღებად (MNPs).

ჰემატიტის და მაგნეტიტის ნაწილაკი, რომელიც სითბოს განაბნევს ნეელის რელაქსაციით იდეალურია მაგნიტური ჰიპერთერმიისათვის ორი განსაკუთრებული მიზეზის გამო. პირველი, არ არსებობს არავითარი განსხვავება მაგნეტიტის მიერ სითბოს გაბნევის მახასიათებლებში ხელოვნურ-in vitro და ორგანიზმის პირობებში-in vivo ანალიზის დროს. მეორე, მაგნეტიტის ნაწილაკი, რომელიც გააბნევს სითბოს ნეელის რელაქსაციით საკმაოდ მცირეა დისპერსიისთვის და შეიძლება გამოიყენებულ იქნას მიზანმიმართული მიტანისათვის, რაც წარმოადგენს მაგნიტური სითბის ჰიპერთერმიის დამატებით უპირატესობას[98-120].

## 1.5. ნანოტექნოლოგია

ძალზე აქტუალურია ნანოტექნოლოგიის საკითხი. უამრავი მეცნიერი უთმობს დიდ დროს, ცოდნასა და გამოცდილებას ამ საკითხის კვლევას, რათა დაკმაყოფილდეს თანამედროვე ტექნოლოგიებისთვის მკაცრად წაყენებული უამრავი მოთხოვნა.

ნანოტექნოლოგია- არის მეცნიერებისა და ტექნიკის სფერო, რომელიც მოიცავს ისეთი მასალების, მოწყობილობების და ტექნიკური სისტემების

შექმნასა და გამოყენებას, რომელთა ფუნქციონირება განისაზღვრება ნანოსტრუქტურებით.

არსებობს მოსაზრებათა განსხვავებული აზრი ნანოსტრუქტურული ნაწილაკების ზომების შესახებ; მაგ. IUPAC-ის და სხვა საერთაშორისო ორგანიზაციების მიერ ნანოსტრუქტურულ ნაწილაკებად მიჩნეულია ნაწილაკები, რომელთა ზომა 1-100 ნმ-ია.

ერთ-ერთი განმარტების თანახმად ნანომასალა განისაზღვრება, არა ნანოსტრუქტურებით (ზომებით), არამედ მისი თვისებების მკვეთრი ცვლილებით.

ნანონაწილაკების ძირითადი თვისებურება გამოიხატება იმაში, რომ დამაგნიტება და მაგნიტური ანიზოტროპია შეიძლება გაცილებით მეტი აღმოჩნდეს, ვიდრე ეს მასიურ ნიმუშებშია.

ჩვენი მიზანი მდგომარეობს იმაში, რომ ძეგა პოტენციალის ხელსაწყოში ხდება სუპერნანოკერამიკული ნაწილაკების მიღება და შემდგომში ამ ნაწილაკების უჯრედში განთავსება, რათა შესაძლებელი გახდეს დაავადებული უჯრედების ჰიპერთერმიით 42- 45°C-მდე მკურნალობა. მაგნიტური ჰიპერთერმია წარმოადგენს მეთოდს, რომელიც გულისხმობს კიბოს უჯრედების მოსპობას უჯრედის ტემპერატურის გაზრდით 315-318 K-ზე. ჩნდება კითხვა რა მოვლენაა სითბოს გაბნევა და რაზეა დამოკიდებული იგი? სითბოს გაბნევა არის სხვადასხვა რელაქსაციის მექანიზმებით მაგნიტური ენერჯის გარდაქმნა, რაც დამოკიდებულია მაგნიტური ნაწილაკების ფიზიკურ თვისებებზე. მაგნიტური ნანო-ნაწილაკების შემთხვევაში მაგნიტური ენერჯია გარდაიქმნება სითბოს ენერჯიად, მაგნიტური ნაწილაკების ბრუნვის (ბრაუნის რელაქსაცია) ან ნაწილაკებში მაგნიტური მომენტის (ნეელის რელაქსაცია) ცვლადი მაგნიტური ველისკენ მობრუნების საპასუხოდ.

როგორც ცნობილია, ადამიანის უჯრედის ზომებია 7-10მკმ. 20-30 მიკრონი ზომის ნაწილაკებს შეუძლიათ ზემოქმედება დაავადებულ უჯრედზე, მაგრამ მათი უჯრედში განთავსება შეუძლებელია.

ამ პრობლემის გადაწყვეტის საშუალება აღმოჩნდა ზემოაღნიშნული დისპერსიულობის ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკების მიღება მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის შესაქმნელად და მათი მიზანმიმართული ტრანსპორტირება ცოცხალ ორგანიზმში ავთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ. ამჟამად ზუსტი ჰიპერთერმიული მექანიზმი კიბოს მკურნალობისთვის ცნობილი არ არის და აგრეთვე, მაგნეტიტის და ჰემატიტის ნაწილაკების ზომა, რომელიც ასეთ შემთხვევაში გამოდგება, აგრეთვე, არ არის ცნობილი. ფაქტიურად, ამ მარტივი კითხვის პასუხი ლიტერატურაში არ არსებობს. ამის ერთ-ერთი მიზეზია ის, რომ მსჯელობათა უმრავლესობა დამყარებულია სითბოს გაბნევის გამოთვლილ ინტენსიობაზე, რომელიც მიღებულია განყენებულად სუპერპარამაგნიტური მოვლენის ცვლადი დენის ამთვისებლობის წარმოსახვითი ნაწილის გამოყენებით ან სტატიკური მაგნიტური ჰისტერეზისის ავტომატური რევერსირებით და ბრუნვით. ამიტომ, ამ შედეგების შედარება შეუძლებელია. მაგრამ, როდესაც მოქმედი მაგნიტური ველი გამოიყენება მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის შესაფერის ტემპერატურაზე, მამოძრავებელი ძალები: სუპერპარამაგნიტური და მაგნიტური მბრუნავი მომენტი რევერსირების ან ბრუნვისთვის არ შეიძლება უგულებელვყოთ.

## 1.6. რელაქსაციის მოქმედი მექანიზმები

მაგნეტიტის და ჰემატიტის ნაწილაკი, რომელიც სითბოს გაბნევს ნეელის რელაქსაციით იდეალურია მაგნიტური ჰიპერთერმიისათვის ორი განსაკუთრებული მიზეზის გამო. პირველი, არ არსებობს არავითარი განსხვავება მაგნეტიტის და ჰემატიტის მიერ სითბოს გაბნევის მახასიათებლებში ხელოვნურ - in vitro და ორგანიზმის პირობებში - in vivo ანალიზის დროს.

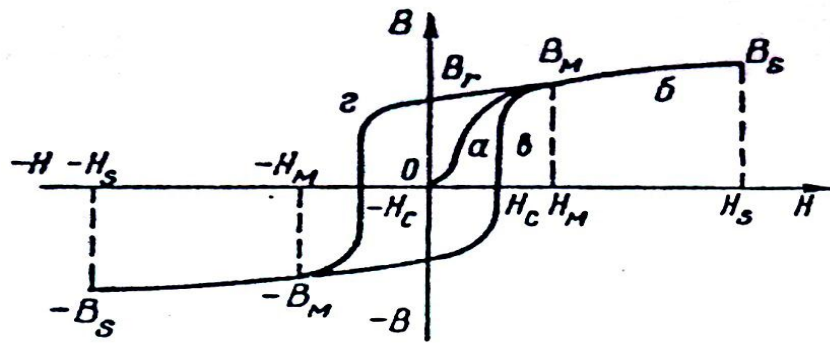
მეორე, მაგნიტიტის და ჰემატიტის ნაწილაკი, რომელიც გააზნევს სითბოს ნეელის რელაქსაციით საკმაოდ მცირეა დისპერსიისთვის და შეიძლება გამოყენებულ იქნას მიზანმიმართული მიტანისათვის, რაც წარმოადგენს მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმიის დამატებით უპირატესობას.

მაგნიტური ნაწილაკების ჰიპერთერმიის სფერომ ახალი სიცოცხლე მიიღო მაგნიტური ელემენტების შეყვანით, რომლებიც ფერომაგნიტურთან შედარებით თითქმის სუპერპარამაგნიტურია.

განვმარტოთ ტერმინი სუპერპარამაგნიტიკები. ნივთიერებებს, რომელთა მაგნიტური ამთვისებლობა დადებითია პარამაგნიტიკები ეწოდებათ.

მაგნიტური ამთვისებლობა ასეთი ნივთიერებების აბსოლუტური მნიშვნელობით მცირეა  $-10^{-4}$ - $10^{-7}$  ГС/ Э (გაუს/ერსტრედი). მხოლოდ მცირე ოდენობას პარამაგნიტური ნივთიერებების აქვს ამთვისებლობა  $10^3$  ГС/ Э-ზე მეტი. ასეთ ნივთიერებებს ფერომაგნიტიკები ეწოდება. მათ განეკუთვნებიან რკინა, ნიკელი, კობალტი და მათი შენადნობები. აგრეთვე კერამიკული ფერომაგნიტური მასალები.

ფერომაგნიტიკებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჰისტერეზისს ანუ დამაგნიტებულობისა და ინდუქციის დამოკიდებულებას ადრე მოქმედი ველებისაგან. დამაგნიტებულობის ჰისტერეზისის ყულფით განისაზღვრება მაგნიტური მასალის ისეთი პარამეტრები, როგორებიცაა კოერციტიული ძალა  $H_c$ , ჰისტერეზისის ციკლის მწვერვალი  $H_m$ , გაჯერების ველის დამაბულობა  $H_s$ , ნარჩენი ინდუქცია  $B_r$ , გაჯერების ინდუქცია  $B_s$  და სხვა პარამეტრები [121-127].



სურათი 11.ფერომაგნეტიკის დამაგნიტების მრუდი და ჰისტერეზისის ყულფი.

- a) დამაგნიტების მრუდი, ჰისტერეზისული უბანი;
- ბ) ჰისტერეზისის გარეთა უბანი;
- ვ) ჰისტერეზისის ყულფი, ზრდადი შტო;რ) იგივე კლებადიშტო

\*დიელექტრიკები - ეწოდებათ ნივთიერებებს, რომლებიც პრაქტიკულად არ ატარებენ ელექტრულ დენს.

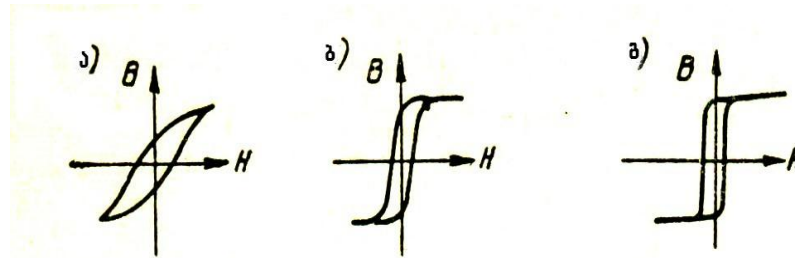
\*ფერომაგნეტიკები - ეწოდებათ ნივთიერებებს, რომლებსაც ახასიათებთ სპონტანური დამაგნიტებულობა, განპირობებული ელექტრონების გაცვლითი ურთიერთქმედებით და მაგნიტური მომენტების პარალელური ორიენტაციით. ფერიტები ხასიათდებიან მაგნიტური შეღწევადობის სიდიდით. ატომების თერმული მოძრაობა არღვევს მაგნიტური მომენტების პარალელურ ორიენტაციას და ფერიტები გადადიან პარამაგნეტიკებში. მეტალების გარდა (რკინა,ნიკელი,კობალტი და სხვა) ფერიტებს ასევე მიეკუთვნებიან ზოგიერთი ბორიდები,კარბიდები,ნიტრიდები,ოქსიდები და სხვა, ძნელლღობადი შენადნობები (მაგ.,Fe<sub>2</sub>B,MnB,Fe<sub>3</sub>C,Fe<sub>4</sub>N,Mn<sub>4</sub>N,CrO<sub>2</sub>,EuO და სხვა)

\*სინერგიზმი - ეწოდება მოვლენას, როდესაც ორი ან მეტი ფაქტორის ქიმიური ზემოქმედება ობიექტზე უფრო ეფექტურია, ვიდრე თითოეული ფაქტორისა ცალცალკე.

\*პოტენციალი - ფიზიკის ერთ-ერთი მცნებაა, რომელიც ხასიათდება ფიზიკური ძალური ველებით (ელექტრული,მაგნიტური,გრავიტაციული) და მთლიანი ველის ვექტორული სიდიდით (მაგ.,ველის სიჩქარე სითხეში).

ფერომაგნეტიკების მნიშვნელოვანი მახასიათებლებია მაგნიტური შეღწევადობის დამოკიდებულება ველის დამაბულობასთან, რომელსაც  $\mu$ -H მრუდს უწოდებენ. მაგნიტურ შეღწევადობას, რომელიც ველის დამაბულობისას იწრაფვის ნულისაკენ ეწოდება საწყისი მაგნიტური შეღწევადობა  $\mu_H$ . ველის გარკვეული დამაბულობის დროს მაგნიტური შეღწევადობა აღწევს მაქსიმუმს, რომელსაც მაქსიმალური მაგნიტური შეღწევადობა ეწოდება  $\mu_m$ . ჰისტერეზისის ყულფის ფორმის მიხედვით ფერიტები იყოფიან - მაგნიტორბილი, ჰისტერეზისის ვიწრო ყულფით და

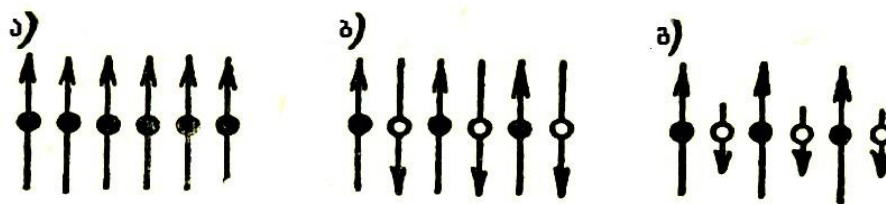
მცირე კოერციტიული ძალით და მაგნიტომაგარი- ჰისტერეზისის ფართო ყულფით და დიდი კოერციტიული ძალით.



სურათი 12. ფერიტების ჰისტერეზისის ყულფების ფორმები  
 ა) დამრეცი; ბ) მკვეთრი; გ) მართკუთხა

**ცხრილი 1. ჰისტერეზისის ყულფის პარამეტრები**

ყულფის ფორმა	ჰისტერეზისის ყულფის პარამეტრები	
	$H_c$	$B_r/B_M$
ა-დამრეცი	მცირეა	>0,5
ბ-მკვეთრი	“	0,5-0,8
გ-მართკუთხა	“	>0,8



სურათი 13. ფერიტების სპინების განლაგების სქემატური მოდელი  
 ა) პარალელური ბ) ანტიპარალელური გ) ლოკალური

\*ჰისტერეზისი (ჩამორჩენა) -ფერომაგნეტიკებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჰისტერეზისს ანუ დამაგნიტებულობისა და ინდუქციის დამოკიდებულებას ადრე მოქმედი ველებისაგან. კიურის ტემპერატურის ქვევით სეგნენტოელექტრიკები ხასიათდებიან დიელექტრიკული ჰისტერეზისით.



---

ჰისტერეზისი განპირობებულია განსხვავებული დომენების არსებობით, მათი მობრუნებით და ორიენტაციით.

\*მაგნიტური ამთვისებლობა - ფიზიკური სიდიდეა, რომელიც ხასიათდება მასალის უნარით დამაგნიტდეს მაგნიტურ ველში ან დაპოლარიზდეს ელექტრულ ველში. დიამაგნეტიკებისთვის მაგნიტური ამთვისებლობა - უარყოფითია, ხოლო პარამაგნეტიკებისთვის - დადებითი. ფერომაგნეტიკების და ფერიმაგნეტიკების მაგნიტური ამთვისებლობა დადებითია და დამოკიდებულია ველის დამაბულობაზე.

\*ინდუქცია - მაგნიტური ველის რაოდენობრივი მახასიათებელი ნივთიერებების ან მასალის შიგნით, რომელიც მოთავსებულია გარე მაგნიტურ ველში. მაგნიტური მდგომარეობა ნაკეთობისა განისაზღვრება მაგნიტური ინდუქციით  $B$  - ვექტორული სიდიდით, რომელიც განისაზღვრება გარე მაგნიტური ველის დამაბულობით  $H$ , რომელშიც ნაკეთობა იმყოფება და თვით დამაგნიტებული სხეულის მიერ შექმნილი ველის დამაბულობით.  $B = \mu H$ , სადაც  $\mu$ -მაგნიტური შეღწევადობაა.

\*მაგნიტორბილი კერამიკა - კერამიკაა, რომელიც შედგება მაგნიტორბილი ფერიტებისგან. ეს უკანასკნელი ხასიათდებიან დამაგნიტებული ჰისტერეზისის ვიწრო ყულფით-შედარებით მცირე კოერციტიული ძალით, არაუმეტეს 4000ა/მ.

## 2. შედეგები და მათი განსჯა

### 2.1. ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობის მეთოდები

დღეისათვის ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობაში წამყვანი როლი ენიჭება:

ქირურგიულ მეთოდებს;

- ქირურგიის შესაძლებლობები მკვეთრად იზღუდება სიმსივნური პროცესის გავრცელებისას. მისი ნაკლოვანი მხარეებია სიმსივნეზე ადგილობრივი ზემოქმედება და ხშირ შემთხვევაში პაციენტის ინვალიდიზაცია.

სხივური ქიმიოთერაპიას;

- ქიმიოთერაპია, ანუ ციტოსტატიური მკურნალობა არის ორგანიზმზე სისტემური ზემოქმედება. ამ პრეპარატების ორგანიზმში შეყვანით ხდება, როგორც ძირითადი სიმსივნის დაზიანება, ასევე უკვე წარმოქმნილ მეტასტაზებზე ზემოქმედება. ამავდროულად ყველა ქიმიოპრეპარატი ხასიათდება სხვადასხვა სახით გამოხატული ტოქსიური ეფექტით, რომელიც ძირითადად აზიანებს ადამიანის სისხლძარღვოვან ორგანოებს. თერაპიული ინტერვალი, ანუ ის შუალედი, როდესაც სიმსივნე ზიანდება, ხოლო ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციები არ ირღვევა, მეტად მცირეა

- სხივურ თერაპიას;

- თერაპია იწვევს სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციას. ის ასევე აზიანებს ჯანმრთელ ქსოვილებს. ხშირ შემთხვევაში სიმსივნის სრული დესტრუქცია შეუძლებელია ირგვლივ მდებარე ქსოვილების შეუქცებადი დაზიანების გარეშე.

- ჰორმონო და იმუნოთერაპია წარმოადგენენ დამხმარე მეთოდებს.

თუმცა, ხშირ შემთხვევაში, კვალიფიციურად ჩატარებული ჩარევის მიუხედავად დაავადება ლეტალური გამოსავალით მთავრდება. გარდა პოლიორგანული უკმარისობისა, ამის მიზეზია ქიმიო-რადიოთერაპიით გამოწვეული იმუნური სისტემის დათრგუნვა, მიელოდეპრესია,

ლეიკოპენია, კარდიო, ნეფრო-, ჰეპატო- და ნეიროტოქსიკურობა, ინტერკურენტული მიკრობული გართულებები და სხვა. ყოველივე ეს განაპირობებს ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის ახალი გზების ძიების აუცილებლობას, რომლებიც მიმართული იქნება სიმსივნის საწინააღმდეგო სტრატეგიის გასაძლიერებლად

### **2.3. მუშაობა სიმსივნური დაავადებების წინააღმდეგ**

#### **1„ კერამიკული ნანო- და მიკრონაწილაკების მიღება და მათი გამოყენება მართვადი ლოკალური მაგნიტური ჰიპერთერმიის მეთოდით" და 2„ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ჰიპერთერმიული მეთოდით“**

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიონანოკერამიკის და ნანოკომპოზიტების მასალათმცოდნეობის ცენტრში 2006 წლიდან ონკოლოგების ზედამხედველობის ქვეშ მიმდინარეობს სამუშაოები ავთვისებიანი სიმსივნეების წინააღმდეგ ორი მიმართულებით:

1. კერამიკული ნანო- და მიკრო ნაწილაკების მიღება და მათი გამოყენება მართვადი ლოკალური მაგნიტური ჰიპერთერმიის მეთოდით და 2. ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიული მეთოდით. ამისათვის შეიქმნა ნანონაწილაკების მისაღები მეტა-პოტენციალის ხელსაწყო. (ამ საკითხზე საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნულ ცენტრში “საქპატენტი” მიღებულია პატენტი 5721 გამოგონება “ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკების მიღების ხერხი”. პატენტმფლობელი: საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი. ძალაში შესვლის თარიღი: 2010-03-15. გაცემის თარიღი: 2013-01-28. ავტორი: ზვიად კოვზირიძე). ცენტრში ასევე შექმნილია ლაბორატორიული ხელსაწყო “ლეზი” სითბოს გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიისათვის. (შედეგები დეპონირებულია “საქპატენტში”, როგორც სამეცნიერო ნაშრომი “მართვადი

ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ” #5054, 2012წელი).

რამდენიმე წლის მუშაობის შედეგად მიღებულია საუკეთესო ეფექტური შედეგი ცხოველებზე ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიული მეთოდის გამოყენებით. ასევე გრძელდება ექსპერიმენტები კერამიკული ნანო- და მიკრო ნაწილაკების გამოყენებისათვის ინვივო ტექნოლოგიაში. ჯგუფში მუშაობენ: კერამიკოსები, ონკოლოგები, ფიზიკოსები, იმუნოლოგები და ელექტრონიკის დარგის წარმომადგენლები. ექსპერიმენტისათვის ცენტრში გამოიყო იზოლირებული ოთახი, სადაც მოეწყობივარაიუმი.

პირველად საქართველოში შევისწავლეთ მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი. ჰიპერთერმია წარმოადგენს მეთოდს, რომელიც გულისხმობს სიმსივნურ უჯრედებზე ციტოსტატიკურ ზემოქმედებას უჯრედში ტემპერატურის გაზრდით – ჩვენ შემთხვევაში ტემპერატურული ველით გამოწვეული სითბური გაბნევით.

საქართველოში ყოველწლიურად ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა რეგისტრირებული რაოდენობა შვიდი ათასს აღწევს. დაავადებულთა საერთო რაოდენობა ოცდათხუთმეტი ათასია.

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეები შედგებიან ორგანიზმის საკუთარი უჯრედებისაგან, რომლებიც ნორმალურისგან მხოლოდ იმით განსხვავდებიან, რომ მათში მიმდინარეობს უკონტროლო შეუზღუდავი გამრავლება და ზრდა. ამიტომ ავთვისებიან სიმსივნეებში მეტაბოლური პროცესების ინტენსიობა და შესაბამისად ენერგეტიკული მოთხოვნილებები უფრო მაღალია, ვიდრე ჩვეულებრივ ქსოვილებში. ამ ფაქტორის გათვალისწინებით პერსპექტიულია ონკოლოგიურად დაავადებულ და მის მოსაზღვრე ქსოვილებზე ისეთი ზემოქმედების გამოყენება, რომელიც დროის ერთ მონაკვეთში ამოწურავს გადაგვარებული უჯრედების ენერგეტიკულ პოტენციალს, გამოიწვევს მათი ცილების დენატურაციას

(დალუპვას), ამავე დროს შენარჩუნებული იქნება ჯანმრთელი უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა.

ასეთი ბიოფიზიკური ზემოქმედება შეიძლება იყოს ადგილობრივი ჰიპერთერმია (+42 - +44°C).

ავთვისებიან სიმსივნეთა მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება ონკოლოგიის მნიშვნელოვანი ამოცანაა. ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევებით დადასტურებული დადებითი ეფექტის მქონე სამკურნალო საშუალებისა თუ მკურნალობის მეთოდის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა კი წინგადადგმული ნაბიჯია ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობის საკითხში.

### 3. ექსპერიმენტული ნაწილი

#### 3.1. მაგნიტური ჰიპერთერმია

##### 3.1.1. ნანოფხვნილის მიღება მბრუნავი კათოდის მეთოდით

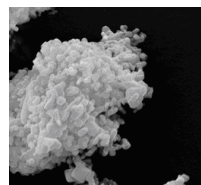
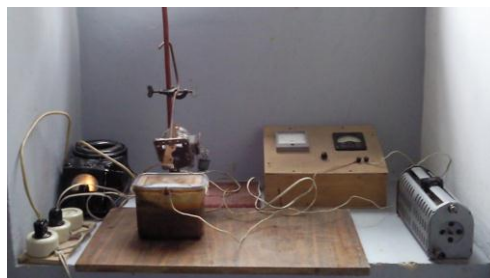
სამუშაოს მიზანს წარმოადგენს ზემადალი დისპერსიულობის ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკების მიღება მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის შესაქმნელად და მათი მიზანმიმართული ტრანსპორტირება ცოცხალ ორგანიზმში ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ

მეტა-პოტენციალის ხელსაწყოში, რომელიც ნაჩვენებია სურათი 22-ზე, ხდება სუპერნანოკერამიკული ნაწილაკების მიღება. ელექტროლიტად ამ შემთხვევაში აიღება რკინის ქლორიდი. მზადდება 5 %-იანი წყლიანი სუსპენზია და თავსდება 500 მილილიტრიან საცავში, რომელშიც ერთი მხრიდან ჩაშვებულია მბრუნავი კათოდი პოლირებული ზედაპირით-რკინის მრგვალი ფირფიტა, ხოლო მეორე მხრიდან რკინის ფირფიტა-ანოდი, იგივე ფართის როგორც კათოდი. ელექტროლიტზე ზემოდან განთავსებულია ორგანული შრე, მასზე ნაკლები კუთრი წონის მქონე ტოლუოლი ( $\rho = 0,87$  გ/სმ<sup>3</sup>)  $C_6H_5CH_3$ , რომელიც წყალში არ იხსნება და არც შეერევა. ტოლუოლში ემატება 0,6-0,7% ერთფუძიანი ოლეინის მჟავა სიმკვრივით 0,825 გ/სმ<sup>3</sup>, რომელიც ზედა ორგანულ ფენაში ხელს უწყობს კათოდზე ადსორბირებული აფსკის წარმოქმნას და ამუხრუჭებს კათოდზე ნაწილაკების კრისტალების ზრდას. ეს აფსკი გამოირჩევა მაღალი ქიმიური მდგრადობით და განისაზღვრება რეაქციის უნარის მქონე კარბოქსილის ჯგუფის არსებობით.

მბრუნავი კათოდის ქვედა ნახევარი ჩაშვებულია ელექტროლიტში, ხოლო ზედა ნახევარი დაფარულია ტოლუოლით. ეს საჭიროა იმისათვის, რათა კათოდის ელექტროლიტში მყოფ ფართზე გამოყოფილი რკინის იონები ბრუნვის დროს ამოტანილ იქნეს ტოლუოლის ფენაში, სადაც ხდება ამ იონების ავტომატურად,

კათოდის ბრუნვის შედეგად ტოლუოლით მოცილება და შედეგად ტოლუოლის ფენის დაბურვა., პროცესი მთავრდება ტოლუოლის ფენის დაბურვის ინტენსიობის მიხედვით და ისაზღვრება მკვლევარის მიერ. ძაბვა ხელსაწყოზე უდრის 25-30 ვოლტს, დენის სიმკვრივე უდრის 0,5A/დმ<sup>2</sup>. დენის გავლის შედეგად ხდება ანოდიდან რკინის იონების გამოყოფა. გამოყოფილი ნაწილაკის ზედაპირსა და დისპერსიულ არეს შორის წარმოქმნილი პოტენციალთა სხვაობა გადაადგილებს გამოყოფილ ნაწილაკებს კათოდისაკენ, ვინაიდან რკინის იონები დადებითად არის დამუხტული. მიმდინარეობს ნაწილაკების დაფენა კათოდზე. მისი ბრუნვის შედეგად ხდება ზევით ტოლუოლის ფენაში ნაწილაკების ამოტანა და ტოლუოლით მოცილება.

ტოლუოლის ფენის გადმოსხმის და გამოშრობის (60-70°C) შემდეგ ხდება ამ ნაწილაკების თერმული დამუშავება კიურის ტემპერატურის ზევით 770-800°C-ზე, რათა მოხდეს რკინის იონების ერთის მხრივ გადასვლა პარამაგნიტურ მდგომარეობაში, მეორეს მხრივ დაჟანგვა და ალფა რკინის ჟანგის მიღება. თერმული დამუშავების რეჟიმი 4-5°C/წთ.



სურათი 14. რკინის ნანონაწილაკების მისაღები ძეგა პოტენციალის ხელსაწყო ხელსაწყო კონსტრუირებულია სტუ ბიონანოკერამიკის და ნანოკომპოზიტების მასალათმცოდნეობის ცენტრში.

მიღებულია ჰემატიტის სუპერპარამაგნეტიკები, რომელთა ფორმულაა  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . ისინი წარმოადგენს დიელექტრიკს, მაგრამ რეაგირებენ მაგნიტურ ველზე და ხურდებიან  $42\text{-}45^\circ\text{C}$ -მდე. მათი საშუალო ზომაა  $30\text{-}80$  ნმ. ეს ბევრად ნაკლებია უჯრედების ზომაზე ( $7\text{-}10$  მკმ), რაც იძლევა საშუალებას, მათი გარკვეული რაოდენობით უჯრედში განსათავსებლად და უჯრედის დასანეკროზებლად მოსაკლავად. ასეთი ნაწილაკების უჯრედში განთავსებას ხელს უწყობს მაგნიტური ველი და დაავადებული უჯრედის რეცეპტორები-ფოლატები, რომლებიც იზიდავენ ამ ნაწილაკებს და რომლებიც ჯამრთელ უჯრედებს არ გააჩნიათ. ნაწილაკები მიღებულია  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -ის ბაზაზე და კომპოზიციებში მისი სხვა სახის კერამიკებთან, როგორებიცაა მაღალი კონცენტრაციის თავისუფალი ელექტრონების მქონე მასალები, რომელთა სპინურ მაგნიტურ მომენტებს თავისი წვლილი შეაქვთ პარამაგნეტიზმში. ასეთი კომპოზიციები იწვევენ, როგორც შედგენილობით ასევე, გარემო ფაქტორებით-ტემპერატურა, ცვლადი მაგნიტური ველი-სინერგიულ ზემოქმედებას დაავადებულ უჯრედზე. ეს მოვლენა დაავადებულ უჯრედზე თავისი ზემოქმედებით სხვა არსებულ მასალებთან შედარებით უფრო ეფექტურია.

ჩვენი ამოცანა იყო ერთ დომენიანი ნაწილაკების მიღება. დომენი - ეს არის ნივთიერების ან მასალის სფეროები თავისთავადი (სპონტანური) დამაგნიტებულობით ან პოლარიზაციით. მიღებულ ნაწილაკებში დომენური სტრუქტურა გამჭრალა და ისინი წარმოადგენენ ერთდომენიან ნაწილაკებს. ნაწილაკები ისეთი ზემადალი დისპერსიულობის არის, რომ მათში ყველა ატომების ელემენტარული მაგნეტები თანაბრად ერთმანეთის მიმართ პარალელურად განლაგდებიან და ერთმანეთის საწინააღმდეგოდ არ მოქმედებენ. ცნობილია, რომ ნივთიერების დამაგნიტებულობის ცვლილებისას დომენის საზღვრები იცვლება. ცვლადი მაგნიტური



ველის ზემოქმედებით სპონტანური დამაგნიტებულობით მიმართულება, ანუ დომენის ვექტორი და გარე მაგნიტური ველის ვექტორის თანხვედრა ჩვენ მიერ რეგულირებადია და ეს იწვევს დომენების ზომების ზრდას.

დომენური საზღვრების მოძრაობას ხელს უშლის: ნაწილაკების საზღვრები, ჩანართები, დისლოკაციები და მესერის სხვა დეფექტები. ეს საშუალებას გვაძლევს კერამიკული სუპერნაწილაკები, ცვლადი მაგნიტური ველის საშუალებით და ველის გარკვეული დატვირთვით ვამოძრაოთ სამიზნისაკენ, ანუ დაავადებული უჯრედისაკენ, რომელიც რეცეპტორების საშუალებით იჭერს ამ კერამიკებს. გარკვეული რაოდენობა ამ სუპერპარამაგნეტიკებისა, რომლებიც გახურებულია 42°C-მდე კლავს უჯრედს. ქიმიური სელექციურობის მიზნით, რათა მოხდეს კერამიკული სუპერნაწილაკების უპირატესი კონცენტრაცია სიმსივნურ უჯრედში და არ დაზიანდეს ჯამრთელი უჯრედი, სუპერნანოკერამიკული ნაწილაკების ზედაპირის მოდიფიცირება ხდება: სილანებით, ამინოჯგუფებით, გლუკოზის მაგვარი ნივთიერებებით და სხვა. ეს ნაწილაკები ჯამრთელ უჯრედებს არ აზიანებენ, მაგრამ დაცვა მაინც საჭიროა. ჯამრთელი უჯრედები, შედარებით მაღალ ტემპერატურებს უძლებენ. ნედლეულ ნივთიერებად ასეთი ბიონანოკერამიკებისათვის გამოიყენება რკინის შენაერთები. ცდის შედეგად მიღებულია ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკები და გამოყენებულია ჰიპერთერმიისათვის ავთვისებიანი დაავადებების სამკურნალოდ.

### **3.1.2. მიღებული ნანო ნაწილაკების და ორგანული ნივთიერებების**

#### **სუსპენზიების მომზადება და მაგნიტურ ველებში გამოცდა**

შესწავლილია ძეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული სუპერნანოკერამიკული ნაწილაკების მიკროსტრუქტურა ელექტრონული მიკროსკოპისა და რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით. ასევე, შესწავლილია ფხვნილის ჰომოგენურობა, ზომების მიხედვით ნაწილაკების

გადანაწილება, შესაბამისად სტაბილურობა და ვიბრაციული მაგნიტომეტრული მეთოდით მაგნიტური ამთვისებლობა.

დადგენილია  $\alpha$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -ის მიღების ძირითადი ტექნოლოგიური პარამეტრები. ნაწილაკების საშუალო ზომები შეადგენს 30-80 ნმ-ს. ფხვნილი ჰომოგენურია და ანალიზის პროცესში აჩვენა კარგი სტაბილურობა. კვლევის ობიექტი სუპერპარამაგნიტიკია. მისი მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს.

მაგნიტური ჰიპერთერმიის მისაღებად რეზონანსული კონტურის გამოყენების ორი პირობა არსებობს: პირველი - ცდის დროს გამოიყენება ინდუქტორის კოჭი, რომელიც აღძრავს ერთგვაროვან მაგნიტურ ველს; მეორე-მისი საშუალებით ხდება ინდუქტორში გატარებული დენის გაძლიერება სიხშირეების ძალიან ვიწრო დიაპაზონში, რაც ნიშნავს, რომ ოპტიმიზაციის დროს სისტემა წარმოქმნის ძლიერ მაგნიტურ ველებს და ეფექტურია გარკვეული ზომის მაგნიტური ნაწილაკებისთვის.

მაგნიტური ჰიპერთერმიის მისაღებად ჩვენი ჯგუფის ფიზიკოსების მიერ აგებული მაგნიტური კოჭის სიგრძე 100 მმ-ია, დიამეტრი 53 მმ და აქვს 55 ხვია, რომლებიც იძლევა 58  $\mu\text{H}$  ინდუქციას. კოჭი ჩართულია 300 pF კონდენსატორის პარალელურად. 0.01  $\mu\text{F}$  კონდენსატორი ჩართულია ერთმანეთის მიმართ მიმდევრობით და ორივე კონდენსატორი კოჭის პარალელურად. თეორიული რეზონანსული სიხშირე შეადგენს 295 kHz-ს.

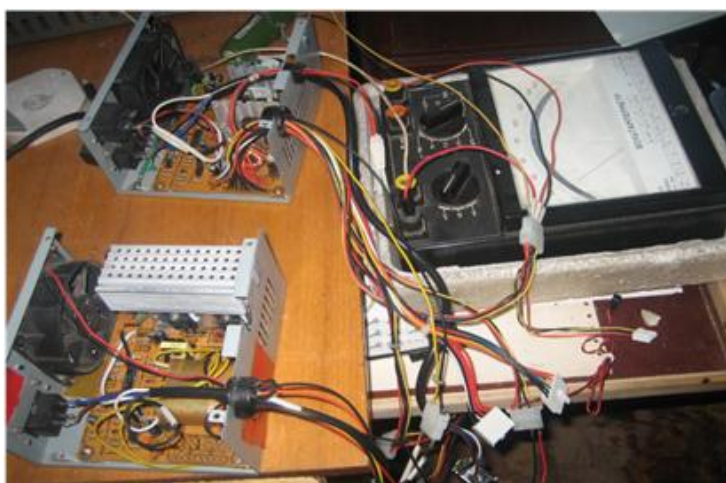
ჩატარდა გამაძლიერებლისკენ არეკლილი სიმძლავრის ანალიზი. მისი მინიმუმი არის დაახლოებით 285 KHz-ზე. ამის დასადასტურებლად მოხდა ნაწილაკების გახურება დანადგარში და იმ წერტილის შესწავლა, სადაც ხდება მაქსიმალური გახურება.

### 3.1.3. კერამიკული ნაწილაკების მაგნიტური თვისებების შესწავლა

მაგნიტური გაზომვები ტარდებოდა ფხვნილისმაგვარი ჰემატიტის ნიმუშებზე, რომლებიც თავსდებოდა  $\sim 5$  მმ ზომის სტანდარტულ პლასტმასის კაფსულებში. გაზომვები ტარდებოდა ვიბრაციულ

მაგნეტომეტრზე - Cryogen Free Mini VSM (Cryogenic Limited), 2-293 K ტემპერატურულ დიაპაზონში T სიდიდის მაგნიტურ ველზეა მდებარე.

ნიმუშების და მაგნიტების გაზომვები ჩატარდა გაცივების რეჟიმში ნულოვან მაგნიტურ ველში (ZFC) და გაცივებისას ნულისაგან განსხვავებულ მაგნიტურ ველში (FC), აგრეთვე გაზომილია მაგნიტური ჰისტერეზისის მრუდები დაბალი და მაღალი ტემპერატურების დროს ნიმუშების გასაზომ შემოთავაზებულ ბლოკირების ტემპერატურასთან ( $T_B$ ) შედარებით.



სურათი 15. ორიგინალური ცვლადი დენის ძალური კვების წყარო



სურათი 16. თერმოქვილი ციფრულ ტესტთან ერთად გამოცდის დროს



სურათი 17. შერჩეული მაგნიტოგამტარების ტიპები.



სურათი 18. გამოცდისათვის განკუთვნილი შუშის მილისგან დამზადებული სინჯარები



სურათი 19. გამოცდის მიმდინარეობის პროცესი

როგორც ცდებმა გვიჩვენა მაგნიტური ჰიპერთერმიის ეფექტური მკურნალობისათვის საჭიროა შედარებით ძლიერი დანადგარი მაღალი 5-10 მეგაჰერცის სიხშირეებით, რათა ჩვენს მიერ მიღებულ ნანო- და მიკროფხვნილებზე ცვლადი მაგნიტური ველის ზემოქმედებით შესაძლებელი გახდეს ნეელის და ბრაუნის მექანიზმების ამოქმედება. სამწუხაროდ როგორც ფიზიკოსებმა გვითხრეს ცვლად მაგნიტურ ველებზე ამჟამად საქართველოში არ მუშაობენ. ასეთი დანადგარის შექმნა კი დიდ თანხებს მოითხოვს. გამომდინარე აქედან ჩვენს მიერ შექმნილი იქნა ახალი ხელსაწყო ჰიპერთერმიული მკურნალობისათვის და შემდგომი ცდები მეორე ეტაპზე გაგრძელდა “ლეზი” ხელსაწყოზე.

მაგნეტიტის ფხვნილის ფიზიკური თვისებები შესწავლილი იქნა ინგლისური წარმოების აპარატ „Nanosizer“-ზე. ფხვნილი წინასწარ გატარებული იქნა №0063-8270 ხვრელიან საცერში.

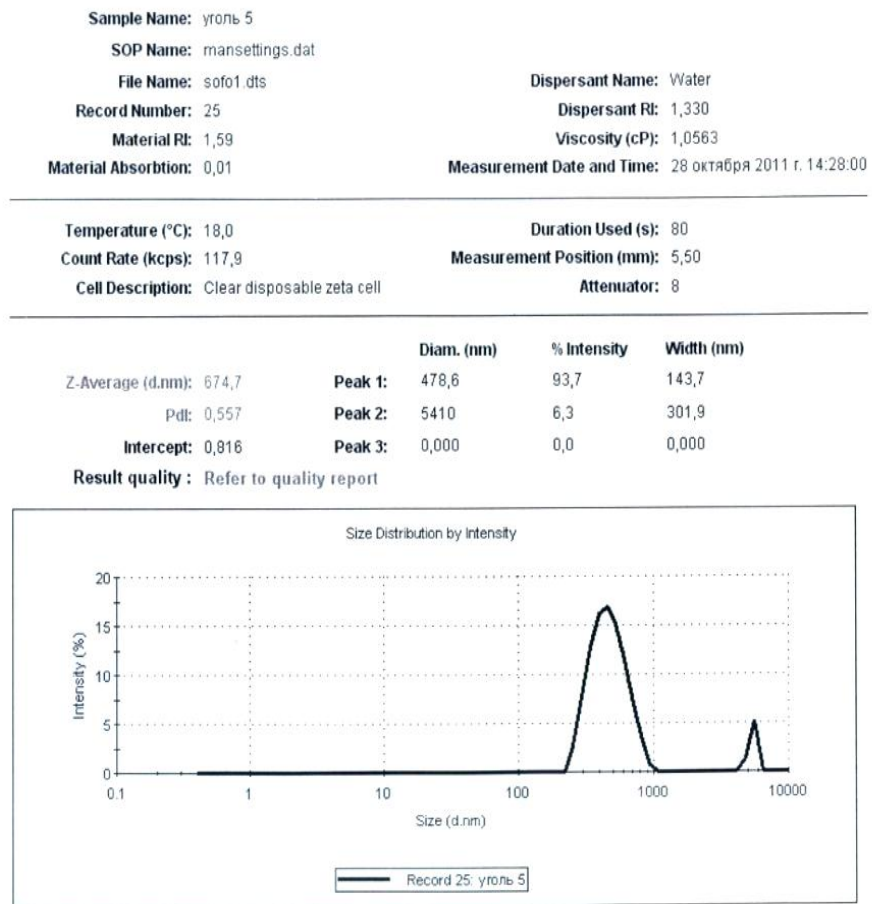
მოყვანილ სურათებზე ინტენსივობა არის გამავალი ლაზერის სხივის ინტენსივობა, Width არის პიკის სიგანე და გვიჩვენებს, თუ როგორია ნაწილაკების განაწილება ზომების მიხედვით. რა ცუფრო ვიწროა პიკი, მით უფრო თანაბარი განაწილებაა.

ნაწილაკების დახასიათებისათვის მნიშვნელოვან სიდიდეებს წარმოადგენს საშუალო ზომა და პოლიდისპერსიულობის ინდექსი: Pdl. თუ მისი მნიშვნელობა 0,1-0,4 ფარგლებშია სუსპენზია კარგი პოლიდისპერსიულია.

ძეტა-პოტენციალი არის ნაწილაკის დიფუზიური შრის პოტენციალი, რომელიც მოთავსებულია გამხსნელში. თუ ძეტა-პოტენციალის მნიშვნელობა -30მვ-დან +30მვ-მდეა, მაშინ ასეთ ნაწილაკს აქვს მიდრეკილება აგრეგაციისაკენ.

ანალიზმა აჩვენა, რომ მიღებული ნაწილაკების ზომები გადანაწილებულია ძირითადად ორ დიაპაზონში. დაახლოებით 93% ნაწილაკებს აქვთ ზომა 200-1000ნმ და მათი საშუალო ზომა შეადგენს 478,6 ნმ-ს. დაახლოებით 7% ნაწილაკების ზომები მოთავსებულია 4-8მკმ-ს შორის.

მათი საშუალო ზომა 5,41მკმ-ია. ეს უნდა იყოს უკვე ნაწონაწილაკების აგრეგაციის შედეგი.



სურათი 20. №0063-8270 ხვრელიან საცერში გატარებული ფხვნილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი.

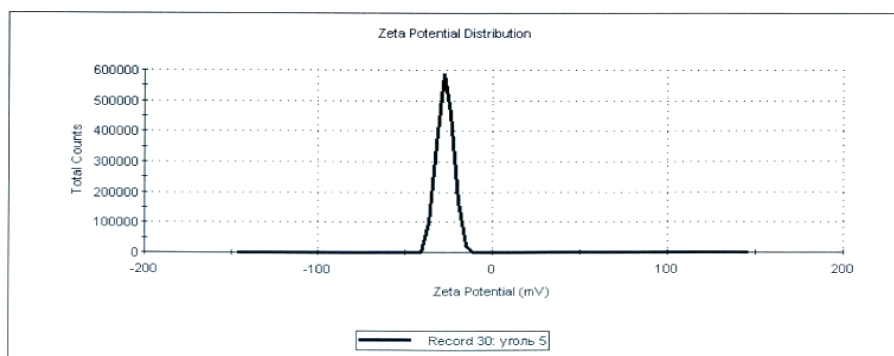
გაზომილი იქნა ასევე ძეტა-პოტენციალის სიდიდე მოცემული ნაწილაკებისათვის და იგი ტოლია -27მვ-ის, რაც შეიძლება ჩაითვალოს ზღვრულ სიდიდედ, რომლის შემდეგაც იზრდება ნაწილაკების მიდრეკილება აგრეგაციისაკენ.

<b>Sample Name:</b> ყრობ 5	<b>SOP Name:</b> mansettings.dat	<b>Dispersant Name:</b> Water
<b>File Name:</b> sofo1.dts	<b>Record Number:</b> 30	<b>Dispersant RI:</b> 1,330
<b>Date and Time:</b> 28 октябрь 2011 г. 14:36:49	<b>Dispersant Dielectric Constant:</b> 81,1	<b>Viscosity (cP):</b> 1,0563
<b>Temperature (°C):</b> 18,0	<b>Zeta Runs:</b> 12	<b>Measurement Position (mm):</b> 2,00
<b>Count Rate (kcps):</b> 32,8	<b>Cell Description:</b> Clear disposable zeta cell	<b>Attenuator:</b> 7

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -27,0	<b>Peak 1:</b> -27,0	100,0	4,64
Zeta Deviation (mV): 4,64	<b>Peak 2:</b> 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,166	<b>Peak 3:</b> 0,00	0,0	0,00

**Result quality :** Good



სურათი 21. №0063-8270 ხერელიან საცერში გატარებული ფხვნილის ძეტა-პოტენციალი

მიღებული ნაწილაკების ზომებზე შემდგომი მექანიკური დამუშავების გავლენის შესასწავლად ორი პარტია დავამუშავეთ ორი მეთოდით: პირველი პარტიის დაფქვა მოხდა ხელით 2 საათის განმავლობაში ფაიფურის ჯამში, ხოლო მეორესი 2 საათის განმავლობაში ერთბურთულიან ვიბრო წისქვილში.

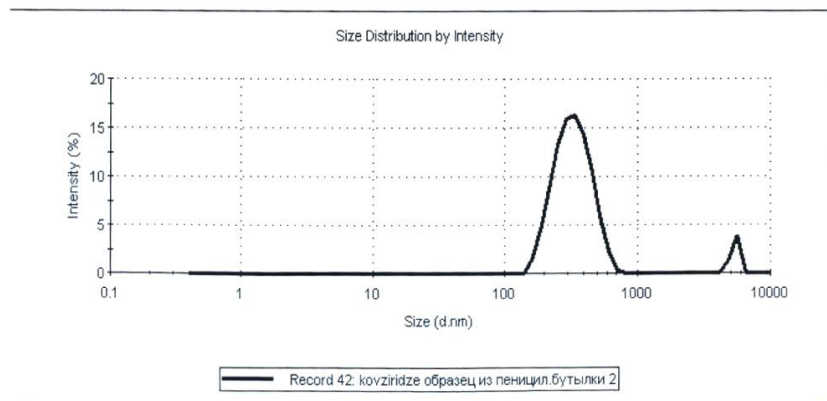


**Sample Name:** kovziridze образец из пеницил.бутылки 2  
**SOP Name:** mansettings.dat  
**File Name:** sofo1.dts  
**Record Number:** 42  
**Material RI:** 1,59  
**Material Absorbion:** 0,01  
**Dispersant Name:** Water  
**Dispersant RI:** 1,330  
**Viscosity (cP):** 0,8872  
**Measurement Date and Time:** 1 ноября 2011 г. 17:40:57

**Temperature (°C):** 25,0  
**Count Rate (kcps):** 54,0  
**Cell Description:** Clear disposable zeta cell  
**Duration Used (s):** 90  
**Measurement Position (mm):** 5,50  
**Attenuator:** 8

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (d.nm): 406,2	<b>Peak 1:</b> 339,6	94,9	105,3
Pdl: 0,416	<b>Peak 2:</b> 5367	5,1	330,3
<b>Intercept:</b> 0,905	<b>Peak 3:</b> 0,000	0,0	0,000

**Result quality :** Refer to quality report



სურათი 22. 2 საათის განმავლობაში ფაიფურის ჯამში ხელით დამუშავებული ფხვნილის ანალიზი.

ფაიფურის ჯამში დამუშავებისას მცირედ გაიზარდა წვრილი ფრაქციის შემცველობა, მაგრამ აგრეგირებული ნაწილაკების გარკვეული რაოდენობა მაინც დარჩა, რაც იმის მანიშნებელია რომ ხელით დაფქვა ვერ უზრუნველყოფს დიდი ნაწილაკების მნიშვნელოვნად დაშლას, თუმცა მაინც ჰქონდა პოზიტიური შედეგი: შემცირდა ნაწილაკების საშუალო ზომა.



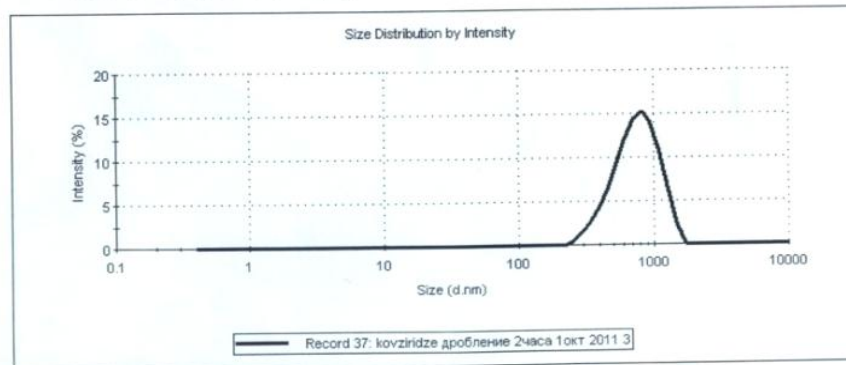
<b>Sample Name:</b> kovziridze დობლება 24სა 1ოქტ 2011 3	<b>Dispersant Name:</b> Water
<b>SOP Name:</b> mansettings.dat	<b>Dispersant RI:</b> 1,330
<b>File Name:</b> sofo1.dts	<b>Viscosity (cP):</b> 0,8871
<b>Record Number:</b> 37	<b>Measurement Date and Time:</b> 1 ноября 2011 г. 17:12:30
<b>Material RI:</b> 1,59	
<b>Material Absorption:</b> 0,01	

---

<b>Temperature (°C):</b> 25,0	<b>Duration Used (s):</b> 80
<b>Count Rate (kcps):</b> 105,1	<b>Measurement Position (mm):</b> 5,50
<b>Cell Description:</b> Clear disposable zeta cell	<b>Attenuator:</b> 6

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (d.nm): 1159	<b>Peak 1:</b> 781,6	100,0	274,6
Pdl: 0,582	<b>Peak 2:</b> 0,000	0,0	0,000
<b>Intercept:</b> 0,797	<b>Peak 3:</b> 0,000	0,0	0,000

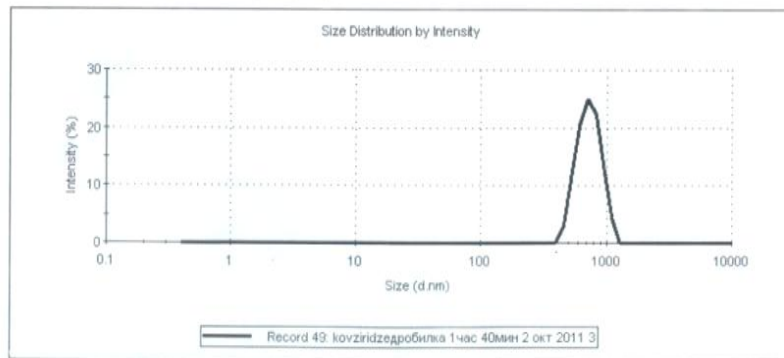
**Result quality :** Refer to quality report



სურათი 23. 2 საათის განმავლობაში ვიბროწისქვილში დამუშავებული ფხენილის ანალიზი.

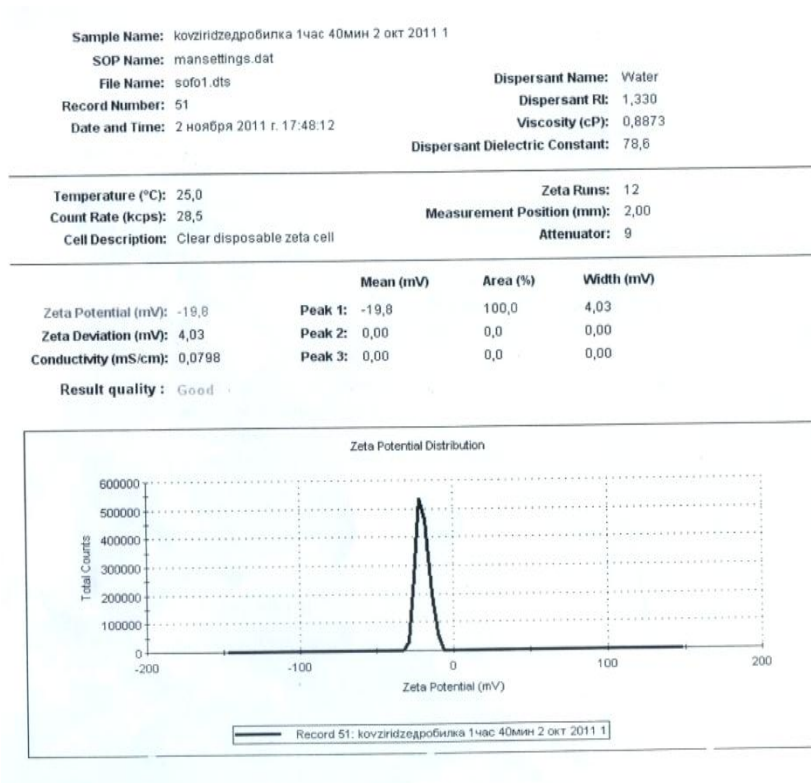
ვიბროწისქვილში 2 საათის დამუშავების შემდეგ მსხვილი ფრაქცია საერთოდ გაქრა, მაგრამ სამაგიეროდ გაიზარდა ნაწილაკების საშუალო ზომა და განაწილების მრუდის სიგანე. ეს შეიძლება ჩაითვალოს იმის შედეგად, რომ ვიბროწისქვილში 2 სთ დაფქვამ მხოლოდ მცირედ შეძლო ნაწილაკების ზომების შემცირება და საჭიროა დაფქვის ხანგრძლივობის გაზრდა.

<b>Sample Name:</b> kovziridzedობილა 1час 40мин 2 окт 2011 3			
<b>SOP Name:</b> mansettings.dat			
<b>File Name:</b> sofo1.dts	<b>Dispersant Name:</b> Water		
<b>Record Number:</b> 49	<b>Dispersant RI:</b> 1,330		
<b>Material RI:</b> 1,59	<b>Viscosity (cP):</b> 0,8881		
<b>Material Absorbion:</b> 0,01	<b>Measurement Date and Time:</b> 2 ноября 2011 г. 17:13:56		
<hr/>			
<b>Temperature (°C):</b> 25,0	<b>Duration Used (s):</b> 70		
<b>Count Rate (kcps):</b> 94,5	<b>Measurement Position (mm):</b> 5,50		
<b>Cell Description:</b> Clear disposable zeta cell	<b>Attenuator:</b> 7		
<hr/>			
<b>Z-Average (d.nm):</b> 1264	<b>Diam. (nm)</b>	<b>% Intensity</b>	<b>Width (nm)</b>
<b>PdI:</b> 0,571	<b>Peak 1:</b> 740,9	100,0	156,6
<b>Intercept:</b> 0,829	<b>Peak 2:</b> 0,000	0,0	0,000
	<b>Peak 3:</b> 0,000	0,0	0,000
<b>Result quality:</b> Refer to quality report			



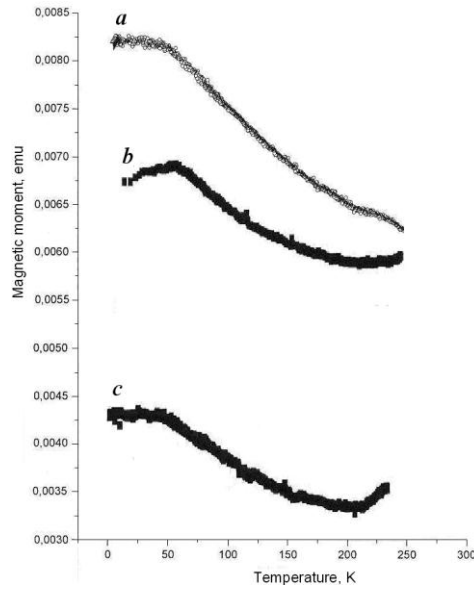
სურათი 24. 5 საათის განმავლობაში ვიბროწისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი.

5 საათი ვიბრო წისქვილში დაფქვის შემდეგ გაქრა დიდი ზომის ნაწილაკები 4-8 მკმ ინტერვალით და საშუალო ზომით 5,41 მკმ. ნაწილაკების საშუალო ზომა 740,9 ნმ-ია. პოლიდისპერსიულობის ინდექსი შეიცვალა 0,557 დან 0,571-მდე, გაიზარდა ნაწილაკების საერთო დისპერსიულობა, რამაც გამოიწვია ძეტა-პოტენციალის შემცირება -19,8 მვ-მდე შედარებით დაუფქველ ფხვნილთან. ეს გვიჩვენებს ამ დისპერსიულობის ფხვნილის მიდრეკილებას აგრეგაციისაკენ.



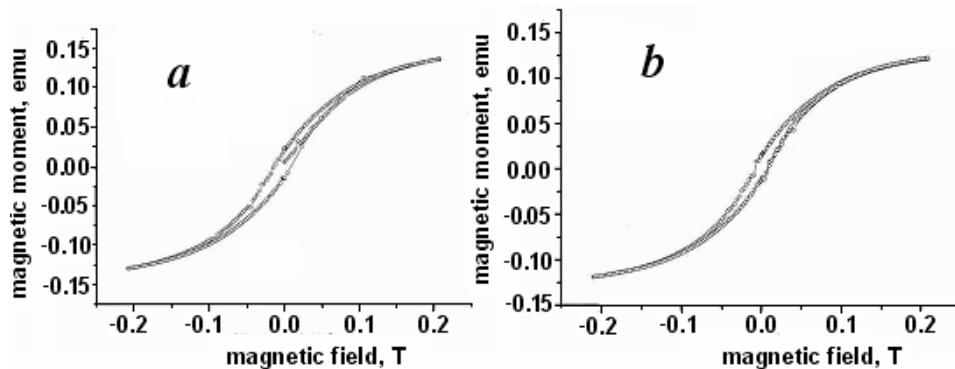
სურათი 25. 5 საათი ვიბროჩისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ძეტა-პოტენციალი. დისპერსანტი – წყალი.

- შესწავლილია ძეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული ნაწილაკების მიკროსტრუქტურა ელექტრონული მიკროსკოპისა და რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით.
- ფხვნილის ჰომოგენურობა,
- მაგნიტური ამთვისებლობავიბრაციული მაგნიტომეტრული მეთოდით
- ფხვნილი ჰომოგენურია და ანალიზის პროცესში აჩვენა კარგი სტაბილურობა.
- კვლევის ობიექტი სუპერპარამაგნიტიკია. მისი მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037- ს შეადგენს.
- შესაძლებელია დასკვნის გამოტანა, რომ ბლოკირების ტემპერატურა მოცემულ სუპერპარამაგნიტურ ქვესისტემაში შეადგენს  $T_B \sim 60$  K.



სურათი 26. ჰემატიტის( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) ფხვნილის დამაგნიტების დამოკიდებულება ტემპერატურაზე

- ა) გაცივებისას ნულისაგან განსხვავებულ მაგნიტურ ველში(FC) 30 G-ზე;
- ბ) გაცივების რეჟიმში ნულოვან მაგნიტურ ველში(ZFC) 30 G-ზე;
- გ) გაცივებული ნულოვან ველში.



სურათი 27. ჰემატიტის ჰისტერეზისის ყულფი

- ა)  $T=3\text{ K}$     ბ)  $T=160\text{ K}$     ტემპერატურებზე.

ფხვნილისმაგვარი ჰემატიტის ნანონაწილაკების ნიმუშებზე ჩატარებული ანალოგიური გაზომვების შედეგები, როდესაც ნანონაწილაკების საშუალო ზომაა  $\varnothing \approx 3\text{ nm}$  შედარებისას საშუალებას

გვადლევს გამოვიტანოთ დასკვნა დამაგნიტებაში უფრო მსხვილი ნაწილაკების მოცულობითი წვლილის ფონთან შედარებით მნიშვნელოვანი სუპერპარამაგნიტური წვლილის არსებობის შესახებ, - როგორცაა ნარჩენი დამაგნიტება ნულოვან ველში გაცივების დროს დადამაგნიტების ნახტომი მაპოლარიზებული ველის ჩართვისას ZFC რეჟიმში.

ZFC მრუდზე მაქსიმუმის ადგილის მიხედვით შესაძლებელია დასკვნის გამოტანა, რომ ბლოკირების ტემპერატურა მოცემულ სუპერპარამაგნიტურ ქვესისტემაში შეადგენს  $T_B \sim 60$  .

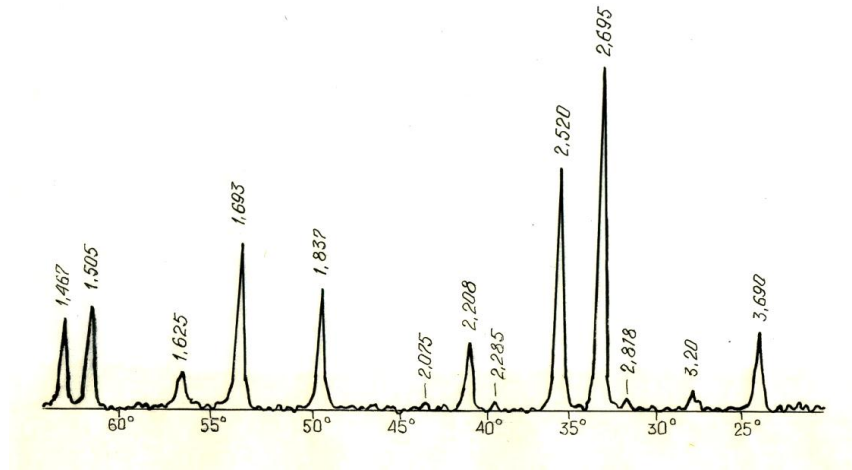
FC მრუდი დამახასიათებელია შესაბამისი სუპერპარამაგნიტური ფხვნილებისთვის ნაწილაკებს შორის ძლიერი ურთიერთქმედების არსებობისას.

ეს შედეგი დასტურდება ასევე ჰისტერეზისის მრუდების გაზომვების ანალიზით (ა)-მდე, და  $T_B$  ბლოკირების ტემპერატურის შემდეგ ( $T=3K$  და  $T=160 K$ , შესაბამისად).

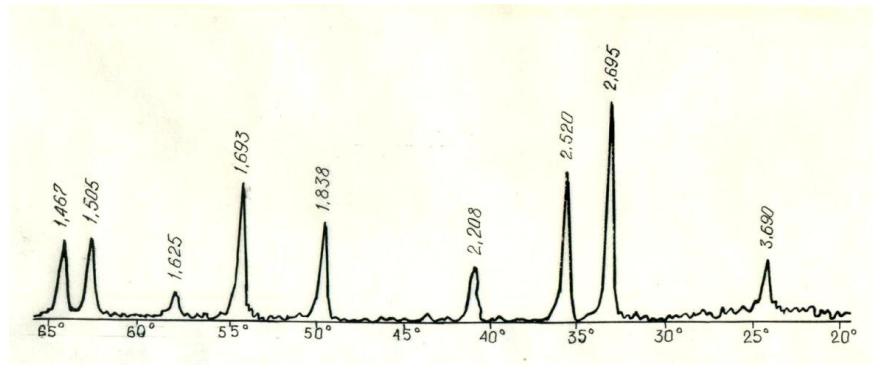
მაღალი ტემპერატურების დროს კოერციული ძალა არსებითად ნაკლებია, ვიდრე პირველ შემთხვევაში, მაგრამ არ უდრის ნულს, როგორც ამას ადგილი აქვს სუპერ პარამაგნიტური სისტემებისთვის.

### **3.1.4. ნაწილაკების შესწავლა რენტგენოსტრუქტურული და ელექტრონულ-მიკროსკოპიული ანალიზის მეთოდით**

ჩატარებულ იქნა რენტგენოსტრუქტურული ანალიზი DRON-3-ზე. პირველ რენტგენოგრამაზე სიბრტყეთაშორისი დაცილებები განეკუთვნება  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -ს (ჰემატიტი): $d_{hkl}$  3,690; 2,695; 2,520; 2,208; 1,837; 1,693; 1,625; 1,505; 1,407 Å, ხოლო 3,20; 2,818; 2,288; 2,075. მეორე რენტგენოგრამაზე ნაჩვენებია მაგნიტით გამოტანილი ფხვნილის რენტგენოგრამა, სადაც ნიმუშის დიფრაქციული მაქსიმუმები განეკუთვნება მხოლოდ ჰემატიტს.

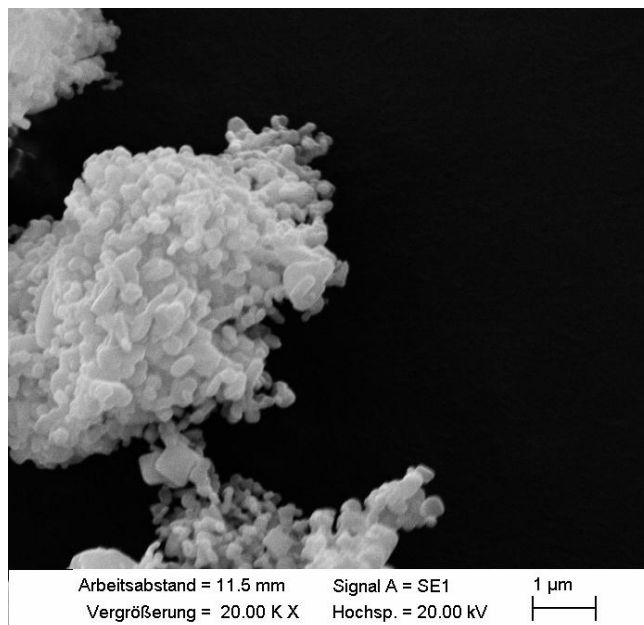
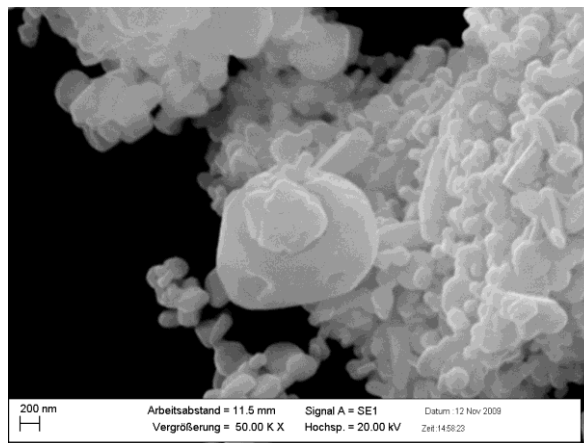
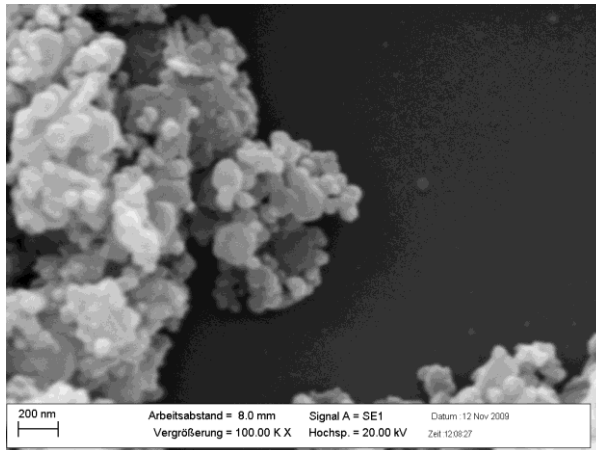


სურათი 28. მიღებული ნანოკერამიკული ნაწილაკების რენტგენოგრამა



სურათი 29. მიღებული ნანოკერამიკული ნაწილაკების რენტგენოგრამა კიურის ტემპურატურაზე გამოწვის შემდეგ

REM Cam Scan- ის ელექტრონულ მიკროსკოპზე გერმანიის ქ. კლაუსტალის ტექნიკური უნივერსიტეტის არამეტალური მასალების ინსტიტუტში შესწავლილ იქნა ფხვნილის სტრუქტურა სხვადასხვა გადიდების დროს.



სურათი 30. ჰემატიტის აგლომერატების რასტრული ელექტრონულ-მიკროსკოპიული სურათი

სურათ 30-ზე ნაჩვენებია, რომ ჰემატიტის ნაწილაკები ძირითადად გაერთიანებული არიან აგლომერატებში. შეინიშნება რამოდენიმე

მსხვილი ნაწილაკი, რომლებიც სავარაუდოდ ფხვნილის კიურის ტემპერატურის ზევით (800°C) თერმული დამუშავების პროცესში გაიზარდა. ასევე ნაწილობრივ გაზრდილია სხვა დანარჩენი ნაწილაკებიც, როგორც თერმული დამუშავების პროცესში, ასევე ძეჭა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული რკინის იონები შემდგომში ღუმელის დამჟანგავ გარემოში რკინის ჟანგად გარდამნის პროცესში.

ფხვნილში ნაწილაკების ზომების მიხედვით განაწილების ინტენსიობის დასახასიათებლად ჩატარებულ იქნა ანალიზი გერმანიის ქ. კლაუსტალის ფხვნილის სახლში “NANOPHOX” ხელსაწყოზე. ფხვნილის ნიმუში 50 მლ დისტილირებულ წყალში იქნა შეყვანილი და უკეთესი დისპერგირებისათვის 15 წუთის განმავლობაში დამუშავდა ულტრაბგერით. მასალის ანალიზისათვის აღებულ იქნა სამი იდენტურად დისპერგირებული ნიმუში და მათზე ჩატარდა გაზომვები. შემდეგ Photon Cross Correlation Spectroscopy (PCCS) მეთოდითა და სინათლის გაბნევის დინამიურ ფიზიკურ პრინციპზე დაყრდნობით, განისაზღვრა ნაწილაკების განაწილების ინტენსიობის მახასიათებელი სიდიდეები, რომლებიც მოცემულია ცხრილში 2.

**ცხრილი 2. განაწილების ინტენსიობის მნიშვნელოვანი მახასიათებლები**

ნიმუში	x <sub>10</sub> [nm]	x <sub>16</sub> [nm]	x <sub>50</sub> [nm]	x <sub>84</sub> [nm]	x <sub>90</sub> [nm]	x <sub>99</sub> [nm]
რკინის ოქსიდი	140,14	149,17	188,40	1251,88	1529,92	2433,81
ზემალაი დისპერსიული ხსნარი	დაახლოებით 10 nm და 60 nm შორის					
აგლომერატი	დაახლოებით 100 nm და 300 nm შორის					
უხეში ნაწილი	მეტი 600 nm					

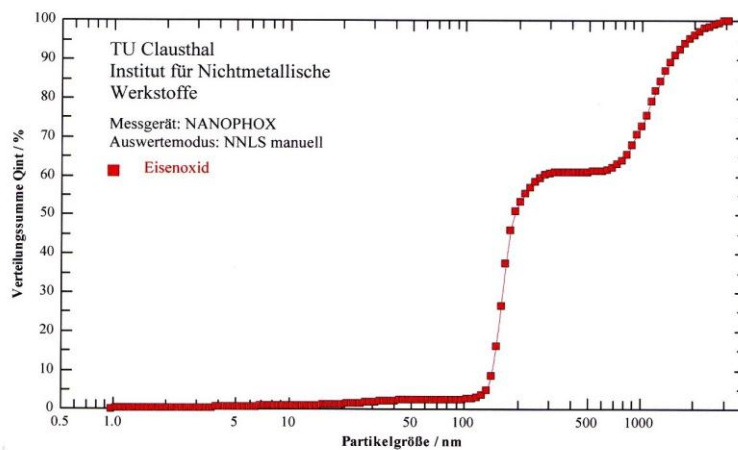
მაგალითისათვის ცხრილში X<sub>50</sub>[nm] ნიშნავს, რომ 50%-ს მთლიანი მასიდან შეადგენს ნაწილაკები ზომით ნაკლები 188,40 ნანომეტრზე. ცხრილიდან ჩანს, რომ განისაზღვრა დისპერსიულობის ხარისხის სამი ძირითადი მაჩვენებელი: 10-60 ნმ-ს შორის, დაახლოებით 100-300 ნმ-ს



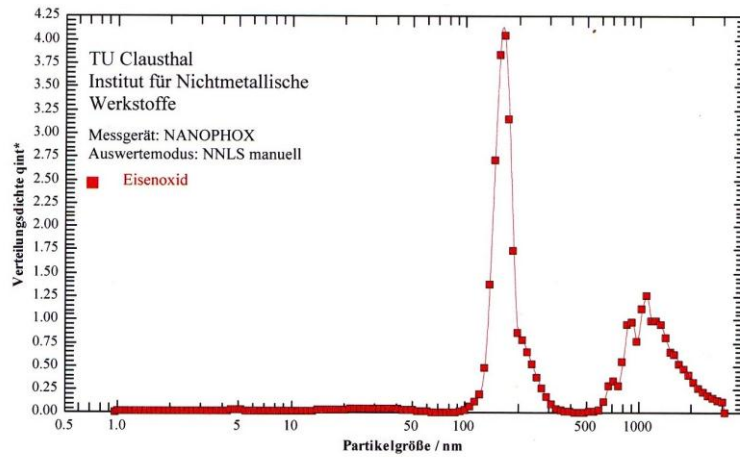
შორის და მეტი 600 ნმ-ზე. თითქმის 100 % ფხვნილისა ნაკლებია ზომაზე 2,434 მკმ. ანუ ჩვენს მიერ აწყობილ ძეგტა პოტენციალის ხელსაწყოზე და შემდგომ კიურის ტემპერატურაზე დამუშავებით მიიღება ამ სიდიდეზე ნაკლები ზომის ნაწილაკები, რაც შემდგომში საშუალებას იძლევა ზომისეულად მათ უჯრედში განსათავსებლად და იქ ჰიპერთერმიის ჩასატარებლად.

ეს ნაწილაკები ერთდომენიანია. შესწავლილ იქნა მიღებული ერთდომენიანი  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -ის მაგნიტური ამთვისებლობა ვიბრაციული მაგნიტომეტრული მეთოდით 10 კილოერსტედი დამაბულობის მუდმივ მაგნიტურ ველში. მაგნიტური ველი შექმნილია FL -2 ტიპის მაგნიტზე. ნაჩვენებია, რომ კვლევის ობიექტი პარამაგნიტურია. ამ სუპერპარამაგნეტიკების მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს.

**Produktspezifische Darstellung**

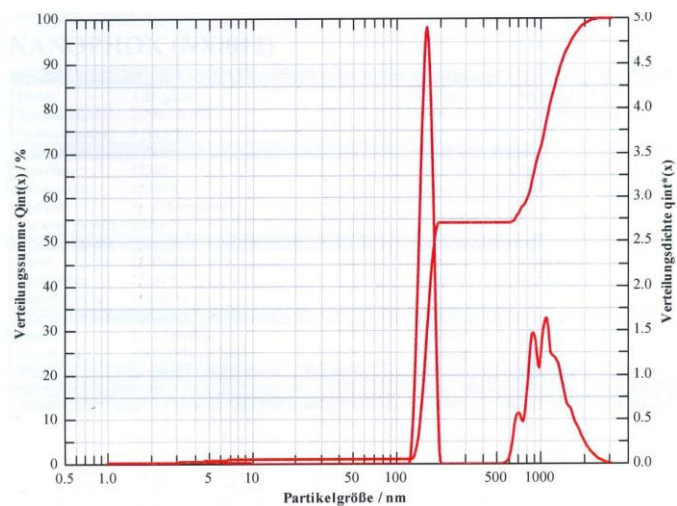


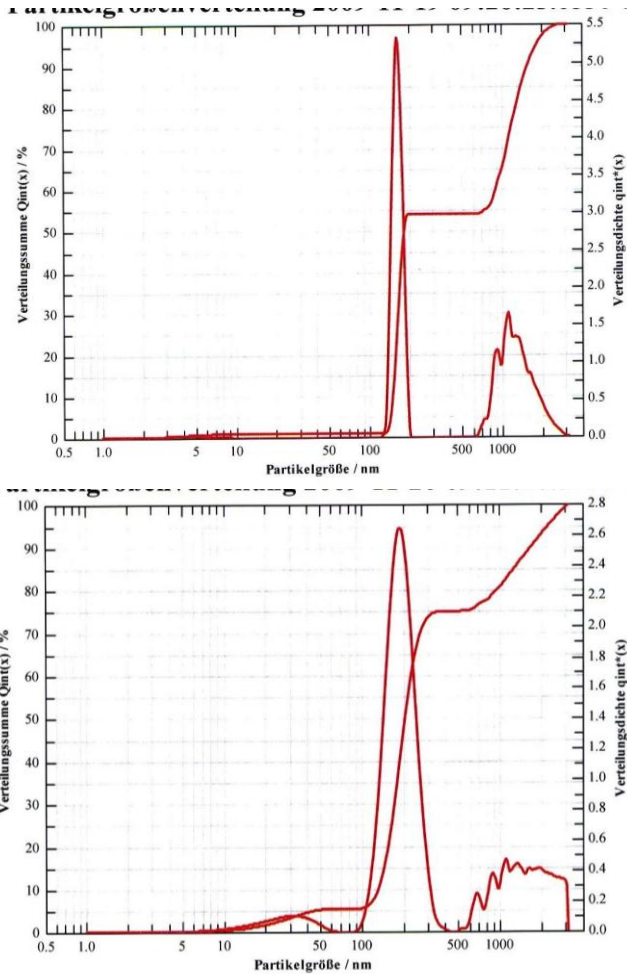
სურათი 31. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების ჯამური მრუდი



სურათი 32. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების სიმკვრივე.

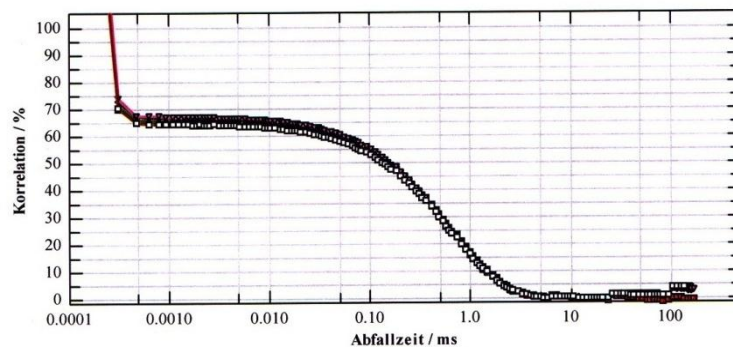
NANOPHOX- ის ხელსაწყოზე განისაზღვრა ნაწილაკთა განაწილების ჯამური მრუდი და განაწილების სიმკვრივე – გაუსის ნორმალური განაწილება. ნახაზებიდან ჩანს, რომ ფხვნილში ნაწილაკები ზომით 100 ნმ-ზე ქვევით დაახლოებით 5%-ია, ხოლო 100-200 ნმ-მდე 62-63%, რაც ძირითადად ემთხვევა ცხრილი 1-ის მონაცემებს.





სურათი 33. ნაწილაკთა განაწილების კომპლექსური მრუდები ზომების მიხედვით ფხვნილის სამივე სინჯისათვის.

არსებული ფხვნილის სამივე ნაწილისათვის შედგენილ იქნა კომპლექსური მრუდები (სურ. 11). სურათებიდან ჩანს, რომ სამივე ნიმუშის კომპლექსური მრუდები თითქმის იდენტურია. ოდნავ განსხვავებას იძლევა მესამე ნიმუში



სურათი 34. ფხვნილის კორელაციის დიაგრამა

სურათ 34-ზე მოცემულია ფხვნილის სტაბილურობის ანალიზის გრაფიკული გამოსახულება. ანალიზის პროცესში ფხვნილმა აჩვენა ჰომოგენურობა, ზომების მიხედვით თანაბარი განაწილება და შესაბამისად კარგი სტაბილურობა.

მეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული რკინის იონების შემდგომი დამუშავებით კიურის (769°C) ტემპერატურის ზევით (800°C) რეჟიმით 4-5°C/წთ დამყანავ გარემოში მიღებულ იქნა ჰემატიტის ნანონაწილაკები 30-80 ნმ ზომით. ელექტრონულ-მიკროსკოპიულმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ეს ნაწილაკები აგლომერირებულია. NANOPHOX ხელსაწყო აფიქსირებს აგლომერირებულ მთლიან კლასტერს, რამაც ფხვნილში მარცვალთა საშუალო ზომა გაზარდა და განსაზღვრა საშუალოდ 195 ნანომეტრით. მიუხედავად ამისა ასეთი განზომილება საშუალებას იძლევა მიღებული ერთდომენიანი სუპერპარამაგნეტიკური ნაწილაკები განთავსებულ იქნეს უჯრედში მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის პროცესში კიბოს ზედაპირული დაავადებების სამკურნალოდ.

მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმიის მეთოდით *in-vitro* მიღებულია ტემპერატურა 42-45 °C , მაგრამ *in-vivo* მკურნალობა ვერ განხორციელდა, ვინაიდან საქართველოში ფიზიკოსები ცვლად მაგნიტურ ველებზე არ მუშაობენ. შემდგომი მუშაობა გაგრძელდა თერმო-მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით ლაბორატორიაში შექმნილი ხელსაწყოს მეშვეობით “Lezi lab.”

## **3.2. ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია**

### **3.2.1. შემუშავებული ჰიპერთერმიული კვლევის მიზანი და ამოცანები**

კვლევის მიზანია ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის უახლოესი და შორეული შედეგების გაუმჯობესება სიმსივნურ წარმონაქმნზე მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის გამოყენებით .

1) ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტის შესწავლა.

2) ექსპერიმენტში ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტის დადგენა პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. ჰიპერთერმიის სხვადასხვა რეჟიმის შესწავლა მკურნალობის უშუალო და შორეულ შედეგებზე.

### **3.2.2. ლაბორატორიული ხელსაწყო “lezi lab.”**

ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით საქართველოში ჩვენს მიერ პირველად იქნა წარმოდგენილი ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში

რამდენიმე წლის მუშაობის შედეგად მიღებულია საუკეთესო ეფექტური შედეგები ცხოველებზე. სამუშაოს არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ჩვენს მიერ ლაბორატორიულ პირობებში შექმნილი ხელსაწყო ჰიპერთერმიული თავაკის მეშვეობით ხდება ტემპერატურული ველის ტრანსპორტირება ცხოველის კანზე და კანქვეშ, ამ თავაკის სიმსივნურ უბანზე დადებით გარკვეული დროის განმავლობაში, რომელიც განისაზღვრება ემპირიულად, იმის და მიხედვით თუ როგორ რეაგირებს ცხოველი მკურნალობაზე და როგორ ექვემდებარება დაავადება მკურნალობას.



სურათი 35. ლაბორატორიული ხელსაწყო “lezi lab”  
(მარცხნივ), გალია თავუნებით (მარჯვნივ)

### 3.2.3. კვლევის მასალა და მეთოდები

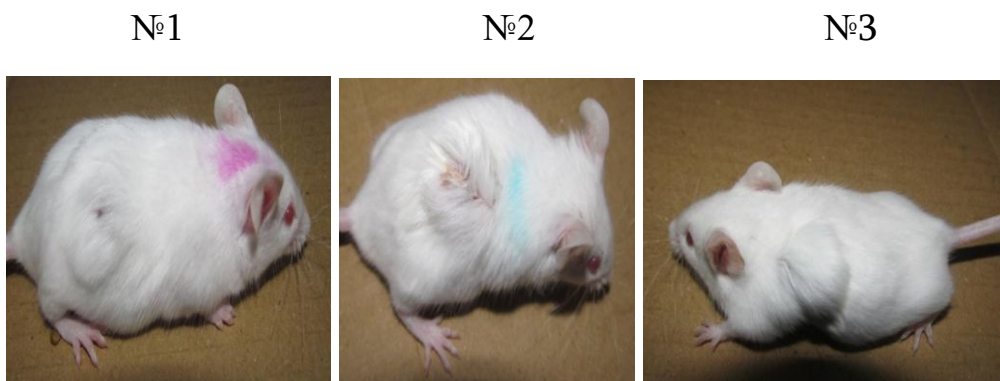
კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 2-3 თვის 18-25 გრამი მასის უჯიშო არახაზოვანი თეთრი თავგები და მათი ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედები. კიბოს უჯრედები ილუპება ჩვეულებრივ დაახლოებით 42-44°C, რადგან ჟანგბადის მიწოდება სისხლძარღვებით არასაკმარისია, მაშინ როდესაც ნორმალური უჯრედები არ ზიანდება უფრო მაღალი ტემპერატურის დროსაც. გარდა ამისა, სიმსივნე უფრო ადვილად ხურდება, ვიდრე გარშემო მდებარე ნორმალური ქსოვილი, რადგან სისხლძარღვები და ნერვული სისტემები ნაკლებ განვითარებულია სიმსივნეში ექსპერიმენტი ჩატარდა ცხოველების თორმეტ ჯგუფზე. შედეგები ყველა ჯგუფისათვის თანაბრად დადებითია. შედეგები გამოქვეყნებულია იაპონიაში, აშშ, ევროპასა და საქართველოში. პრეზენტაციები გაკეთებულია საერთაშორისო კონფერენციებზე და მსოფლიო კონგრესებზე .

ექსპერიმენტის პირველ დღეს – 18.11.2011 - განხორციელდა თ–ის სიმსივნური შტამის კანქვეშა ინოკულაცია. საკვლევი ჯგუფის ყველა ცხოველებს სიმსივნე განუვითარდა.

28.11.2011წ. გაზომვით ცხოველთა სიმსივნეები და ეს გაზომვები ვაწარმოეთ ყოველ 3 დღეში ერთხელ; ხოლო 01.12.2011 წ. ჩატარდა ჰიპერთერმიის პირველი სეანსი. აღნიშნული სეანსები გაგრძელდა 11.12.2011 წ. ჩათვლით. სიმსივნურ წარმონაქმნზე თავსდებოდა ხელსაწყო, რომლის დაბოლოებაზეც ფიქსირდებოდა 43-45 გრადუსი ტემპერატურა (ცელსიუსით). ჰიპერთერმიული მანიპულაციის ხანგრძლივობა იყო 5-5 წუთი. რამოდენიმე წლის განმავლობაში შევისწავლეთ ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი.

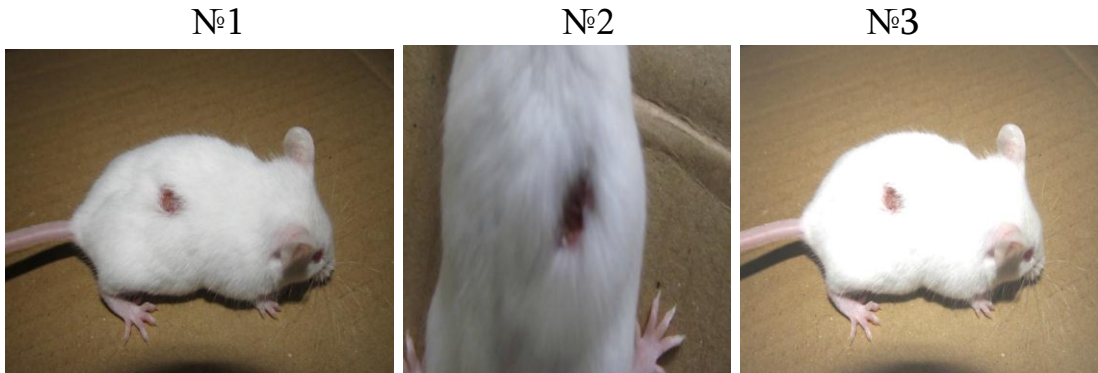
**ცხრილი 3. ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები**

cxov #	28.11.11	01.12.11	04.12.11	07.12.11	11.12.11	14.12.11	17.12.11
1	3/3/3 მმ	5/3/3 მმ	5/3/3 მმ	5/3/3 მმ	5/3/3 მმ	5/3/3 მმ	5/3/3 მმ
2	13/10/5 მმ	16/12/8 მმ	18/12/10 (დაწყლულდა)	19/13/8 მმ	20/14/10 მმ	23/16/10 მმ	25/16/10 მმ
3	8/5/5 მმ	10/8/5 მმ	11/8/5 მმ	11/8/5 მმ	11/8/5 მმ	12/10/5 მმ	12/10/5 მმ
4	12/10/5 მმ	14/10/8 მმ	16/12/10 მმ (დაწყლულდა)	18/13/10 მმ	20/15/10 მმ	22/17/10 მმ	24/18/10 მმ
5	8/5/5 მმ	10/8/5 მმ	12/8/5 მმ	12/8/5 მმ	12/8/5 მმ	12/10/5 მმ	12/10/8 მმ
6	12/8/8 მმ	13/10/8 მმ	15/10/8 მმ (დაწყლულდა)	16/10/8 მმ	18/10/8 მმ	19/10/8 მმ	21/10/8 მმ



სურ. 36 . პირველი ჯგუფის თავგების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი 01.12.11





სურათი 37. პირველი ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი  
მერვე სეანსის შემდეგ: 17.12.11

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ I , III და V ცხოველში დაფიქსირდა სიმსივნური ზრდის შეფერხება (შეჩერება), ხოლო II, IV და VI ცხოველების სიმსივნეებში განვითარდა ე.წ. “ინტრატუმორული ნეკროზი” – სიმსივნური უჯრედების დანეკროზება. ყველაფერი ეს ჩვენი აზრით, განპირობებულია ჰიპერთერმიის ზემოქმედებით.

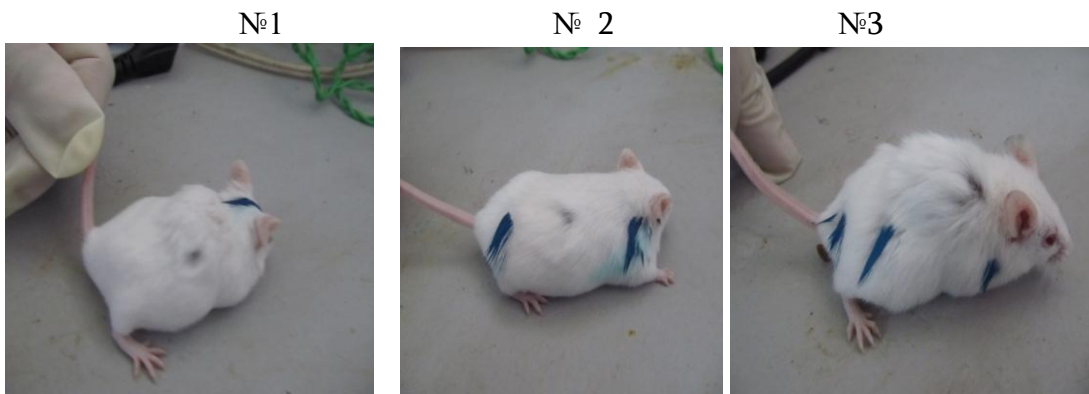
#### ცხრილი 4. ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები

№	ცხოველთა სეანსის ნომერი და სიმსივნის ზომის აღების თარიღი					
	I 13.01.2012	II 16.01.2012	III 18.01.2012	IV 21.01.2012	VII 27.01.2012	X 06.02.2012
1	8/8/5/ 10/8/5	8/8/5/ 10/5/5	10/8/5/ 8/5/3 (ნეკროზი)	10/8/5/ 5/5/3 (ნეკროზი)	12/10/8/ 5/5/3 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)	10/10/8 /8/8/5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)
2	10/8/5	10/8/5	8/8/5 (ნეკროზი)	8/6/3 (ნეკროზი)	16/12/5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)	12/9/5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)
3	16/14/10	16/14/10	16/14/10 (ნეკროზი)	16/14/5 (ნეკროზი)	17/14/5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)	21/14/8 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწყლულება)

13.01.2012წ. – გავზომეთ ცხოველთა სიმსივნეები, გაზომვები ვაწარმოეთ ყოველი 3 სეანსის შემდეგ. 13.01.2012 ჩატარდა ჰიპერთერმიის პირველი



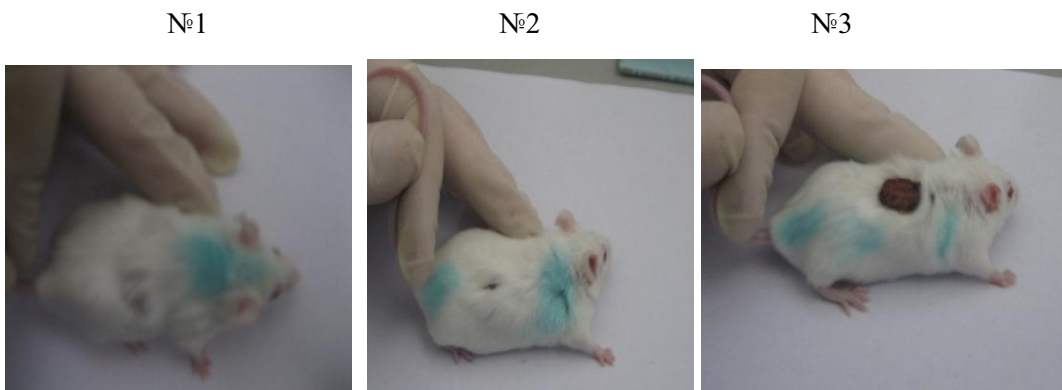
სეანსი. აღნიშნული სეანსები ტარდებოდა ყოველ მეორე დღეს. სიმსივნურ წარმონაქმნზე თავსდებოდა ხელსაწყო, რომლის დაბოლოებაზეც ფიქსირდებოდა 42-45 გრადუსი ტემპერატურა (ცელსიუსით). ჰიპერტერმიული მანიპულაციის ხანგრძლივობა იყო 30, 40 და 50 წუთი შესაბამისად I, II და III ცხოველზე. პირველი ცხოველი ორკუზიანია. მკურნალობა განხორციელდა მარჯვენა კუზზე.



სურათი 38. მეორე ჯგუფის ჰიპერტერმიული სეანსის შედეგი

# 1 (ორკუზიანი), #2 და #3 ცხოველები მკურნალობის ერთი სეანსის შემდეგ, 13.01.2012.

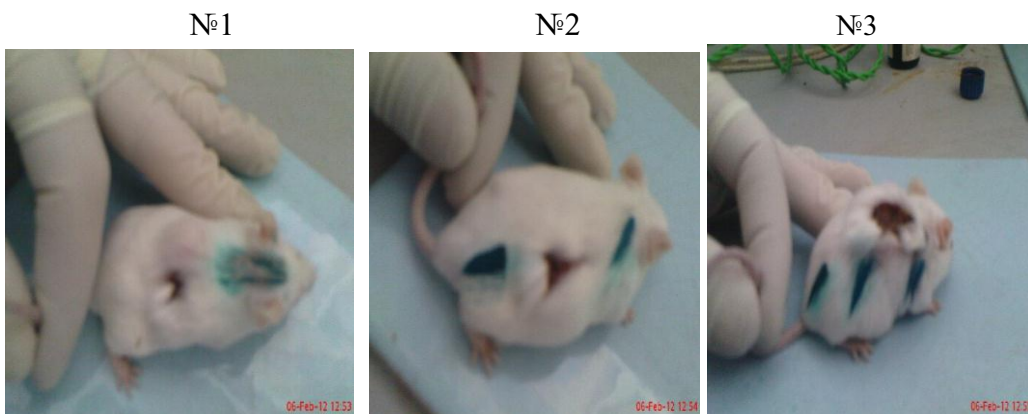
ექსპერიმენტის 3 სეანსის შედეგად დადგინდა, რომ სამივე ცხოველში დაფიქსირდა სიმსივნური ზრდის შეფერხება (შეჩერება), ხოლო II და III ცხოველებს სიმსივნეებში განუვითარდათ ინტრატუმორული ნეკროზი. ამ შემთხვევაშიც, სიმსივნური ზრდის დამუხრუჭება და ინტრატუმორული ნეკროზი განპირობებულია ჰიპერტერმიის ზემოქმედებით.



სურათი 39. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის შემდეგ

№1, №2 და №3 ცხოველები სამი სეანსის შემდეგ. ინტრატუმორული ნეკროზი აღინიშნება II და III შემთხვევაში, I შემთხვევაში აღინიშნება სიმსივნური დაავადების ზრდის შეფერხება 18.01.2012.

შვიდი სეანსის შემდეგ კვლავ ჩატარდა გაზომვები სამივე ცხოველზე. ცხრილი 2ის მიხედვით და ვიზუალურადაც დაიმზირება დაავადების ნეკროზი და დაწყობულება, რაც ექსპერიმენტის დადებით შედეგზე მეტყველებს. ათი სეანსის შემდეგ კვლავ აღინიშნება დაავადების გამოკვეთილი ნეკროზი და დაწყობულება.

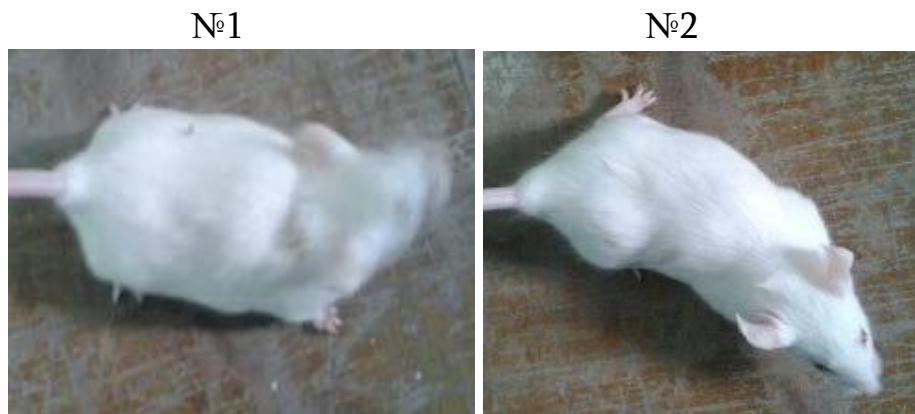


სურათი 40. მეორე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული სეანსის

№ 1, № 2 და №3 ცხოველები ათი სეანსის შემდეგ. აღინიშნება დაავადების დაწყობულება. ნეკროზი გამოკვეთილია, 06.02.2012.

ექსპერიმენტის მსვლელობის პირველივე სეანსის შემდეგ შეინიშნებოდა სიმსივნის ზრდის შეჩერება სამივე ცხოველზე, ხოლო მესამე სეანსის შემდეგ სამივე ცხოველს აღინიშნებოდა სიმსივნური უჯრედების ნეკროზი. თვალში საცემი იყო N2 ცხოველზე განვითარებული ნეკროზი მეოთხე სეანსზე. # 2 ცხოველს უკვე მეოთხე სეანსის შემდეგ აღინიშნებოდა დაავადებული უბნის გარშემო დაწყობულება. უშუალოდ ექსპერიმენტის დროს თაგვები დადებითად რეაგირებდნენ მკურნალობის პროცესზე.

მეხუთე სეანსის შემდეგ სამივე ცხოველზე შეინიშნება დაავადებული უბნის გარშემო დაწყლულება. # 1 ცხოველი მივიღეთ ორი სიმსივნური წანაზარდით. ერთს უმკურნალეთ, ხოლო მეორე სიმსივნე შედარებისთვის დავტოვეთ მკურნალობის გარეშე. მკურნალობის პროცესში აშკარად შეინიშნებოდა ნამკურნალევი სიმსივნის ნეკროზი, ხოლო მეორე სიმსივნე იზრდებოდა. მერვე სეანსის შემდეგ შეინიშნება მთლიანად დაავადებული ნამკურნალევი უბნის ნეკროზი და სიმსივნური უბნის გარშემო დაწყლულება უკვე სამივე ცხოველზე, რაც დაავადების განკურნების ფაზაში გადასვლაზე მიგვანიშნებს. #1 ცხოველი, რომელსაც არანამკურნალევი მეორე სიმსივნე ჰქონდა, მკურნალობის დამთავრებიდან სამი კვირის შემდეგ გარდაიცვალა.



სურათი 41. მეორე ჯგუფის თავგების ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგი ნამკურნალევი ცხოველები 2013 წლის დეკემბერის ბოლოს (მკურნალობის დამთავრებიდან 6 თვის შემდეგ).

10.12.2013 ექსპერიმენტის მსვლელობისას შეინიშნებოდა სიმსივნის ზრდის შეჩერება N1 ცხოველზე, ხოლო N2 ცხოველს ჰქონდა დიდი ზომის სიმსივნური წანაზარდი და ჰიპერთერმიული თავაკი ვერ ფარავდა სრულად, ამიტომ მიმდინარეობდა მხოლოდ სიმსივნური წანაზარდის ნაწილის მკურნალობა და მეორე ნაწილი აგრძელებდა ზრდას. უშუალოდ ექსპერიმენტის დროს თავგები დადებითად რეაგირებდნენ მკურნალობის სეანსზე. ვიზუალურად ნეკროზი დაიმზირებოდა უკვე მეოთხე სეანსზე.

ცხრილი 5. ჩატარებული ჰიპერთერმიული სეანსის შედეგები

ცხოველების დასახელება რიცხვი	#1	#2
10.12.2013 ზომები მკურნალობის დაწყებამდე	8X6X5	10X7X5
10.12.2013 - I სეანსის ხანგრძლივობა	25 wT	25 wT
12.12.2013 (II სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	30wT
14.12.2013 (III სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	30wT
16.12.2013 (ზომები IV სეანსის შემდეგ)	9X7X5	14X11X8
16.12.2013 (IV სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	30wT
18.12.2013 (V სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	30wT
20.12.2013 (VI სეანსის ხანგრძლივობა)	35wT	35wT
22.12.2013 (ზომები VI სეანსის შემდეგ) შეინიშნება ნეკროზი	7X6X5	16X14X9
22.12.2013 (VII სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	
24.12.2013 (VIII სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	
26.12.2013 (IX სეანსის ხანგრძლივობა)	30wT	
შენიშვნა	#2 თავს VII სეანსის შემდეგ აღარ გავუგრძელებთ სეანსი, რადგან სიმსივნეიდან ლიმფა გადმოსდიოდა	

№1

№2



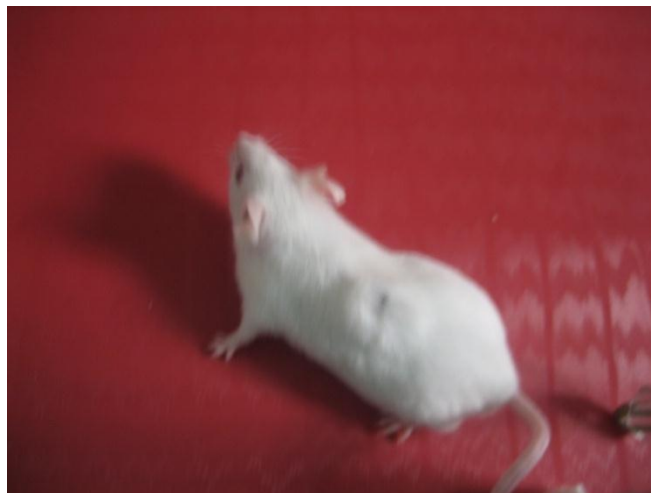
სურათი 42. მესამე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული პირველი სენსის შედეგი

№1

№2



სურათი 43. მესამე ჯგუფის თაგვების ჰიპერთერმიული მეექვსე სენსის შედეგი







სურათი 44. მესამე ჯგუფის თავგების ჰიპერთერმიული მერვე სეანსის შედეგი

### **3.2.4. ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი**

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ 1, 2 და 3 სეანსის შემდეგ ცხოველში დაფიქსირდა სიმსივნური ზრდის შეფერხება (შეჩერება), მეოთხე სეანსისათვის უკვე დაიმზირებოდა ნეკროზი. სიმსივნეებში, ჰიპერთერმიული მკურნალობის შედეგად უკვე მეოთხე სეანსისათვის განვითარდა ე.წ. “ინტრატუმორული ნეკროზი” – სიმსივნური უჯრედების დანეკროზება.

ტემპერატურის თერმომეტრით გაზომვის შემდეგ დადგინდა, რომ სიმსივნის ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ტემპერატურა კლებულობს და უახლოვდება სხეულის ტემპერატურას. ყველაზე მაღალი ტემპერატურა დაფიქსირდა სიმსივნის საპროექციო მიდამოში კანზე და შეადგენდა 44 გრადუსს ცელსიუსით. სიმსივნური ქსოვილიდან 10-12 მმ. მანძილზე დაფიქსირდა ცხეულის ნორმალური ტემპერატურა.

სიმსივნური შტამის ერლიხის ადენოკარცინომის ვარგისიანობის შემოწმება ხდება სიმსივნის პასაჟით - ინოკულაციით ერთი ცხოველიდან მეორეში. ინოკულაცია წარმოებს პერიტონეუმში და

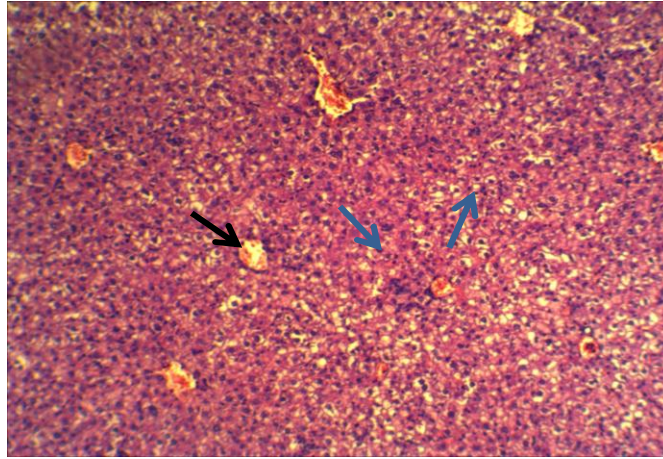
შესაბამისად გადანერგვიდან მეათე-მეთორმეტე დღეს ვითარდება ასციტი.

სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი ფასდება სიმსივნური მასის შემცირებით, სიმსივნური ქსოვილის ნეკროზით, სიმსივნის სრული გაქრობით. ასევე, დინამიკაში შესწავლილია სიმსივნური ქსოვილი მორფოლოგიური კვლევის მეთოდით, სიმსივნის ნეკროზითა და სიმსივნური მასისა და ნეკროზული უბნების კორელაციით.

### **3.2.5 ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შედეგები**

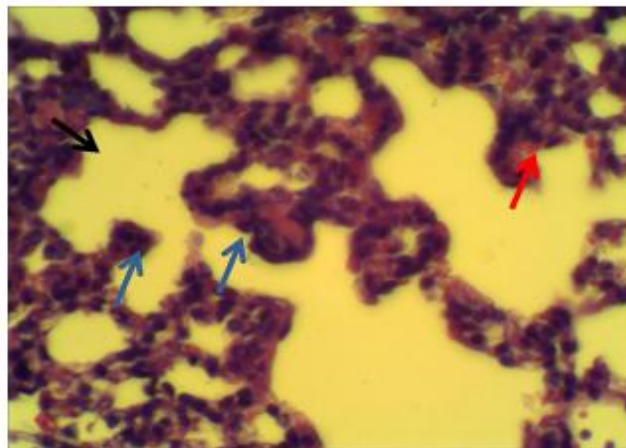
ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შედეგებით დადასტურდა ლოკალური ჰიპერთერმიის მკვეთრად გამოხატული სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი. ქვემოთ მოცემულ სურათებზე ჩანს პოლიმორფული ბირთვის მქონე სიმსივნური უჯრედები და ნეკროზის ვრცელი უბნები – რაც სიმსივნურ ქსოვილზე მაღალი ტემპერატურის მოქმედების შედეგია. აღსანიშნავია, რომ სიმსივნური მასის 70-90% დანეკროზებულია, აღინიშნება ცენტრალური ნეკროზი.

მკურნალობის დამთავრებამდე ორი ცხოველი იქნა დაკლული და პათოლოგიურ-ანატომიურ ლაბორატორიაში “პათჯეო” ჩატარდა ღვიძლის და ფილტვის ანალიზი რათა გვეჩვენებოდა ორგანოებზე სიმსივნის მეტასტაზური გავრცელების შესაძლებლობა. ანალიზი სურათებითა და მათი აღწერილობით წარმოდგენილია ქვემოთ. A და B სხვადასხვა თავის ნაღმნიშვნელია.



სურათი 45 . A ღვიძლის მორფოლოგიური სურათი

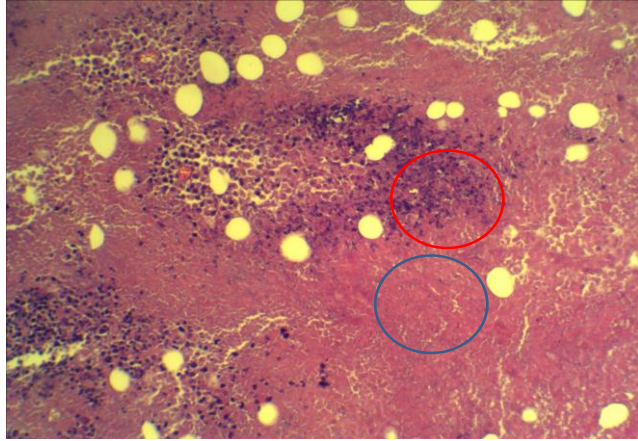
ღვიძლი. შავი ისრით ნაჩვენებია სისხლის მილი მასში ერითროციტების არსებობით. ლურჯი ისრით - სისხლის მილის ირგვლივ ჰეპატოციტები (ღვიძლის უჯრედი). პრეპარატში სიმსივნური უჯრედები არ ფიქსირდება



სურათი 46 . A ფილტვის მორფოლოგიური სურათი

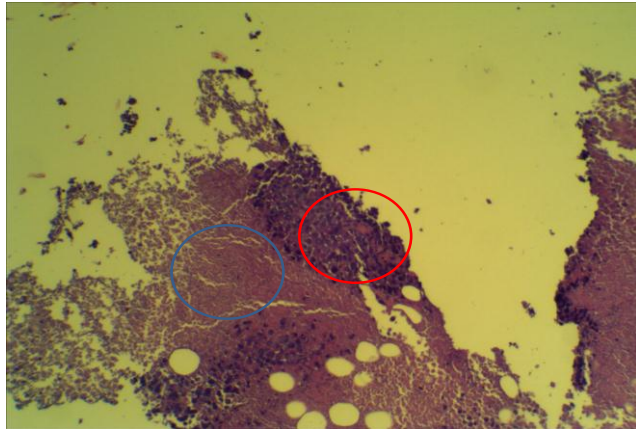
ფილტვი . შავი ისარი - ნაჩვენებია ფილტვი , ლურჯი ისარი - პირველი რიგალვეოლოციტები, წითელი ისარი - ერითროციტი. ამ პრეპარატშიც სიმსივნური უჯრედები არ ფიქსირდება. შესაბამისად მორფოლოგიური კვლევის შედეგთა საფუძველზე ღვიძლსა და ფილტვებში სიმსივნის მეტასტაზები არ იქნა ნანახი.





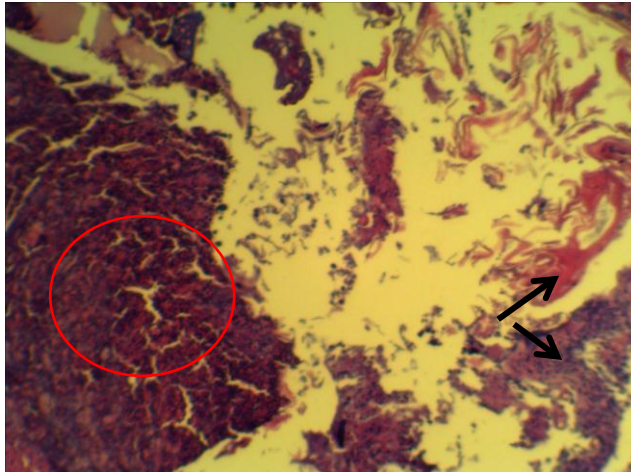
სურათი 47. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი

ღვიძლი. სიმსივნე, ლურჯი წრე - ნეკროზული მასები. წითელი წრე - კარიორექსისი (უჯრედის ბირთვის დაშლის პროცესი). ფიქსირდება სიმსივნური უჯრედები, მკვეთრი პოლიმორფიზმით, რაც ახასიათებს ერლიხის ადენოკარცინომას.



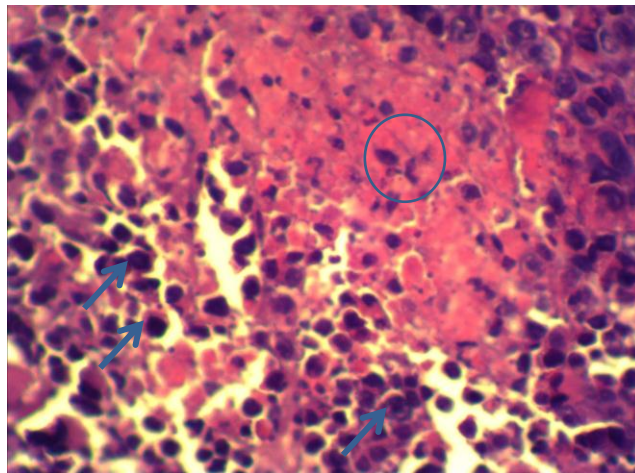
სურათი 48. A სიმსივნე მორფოლოგიური სურათი

. ლურჯი წრე - ნეკროზული უბანი. წითელი წრე - სიმსივნური უჯრედების პლასტი, ხასიათდებიან მკვეთრად გამოხატული ბირთვული პოლიმორფიზმით



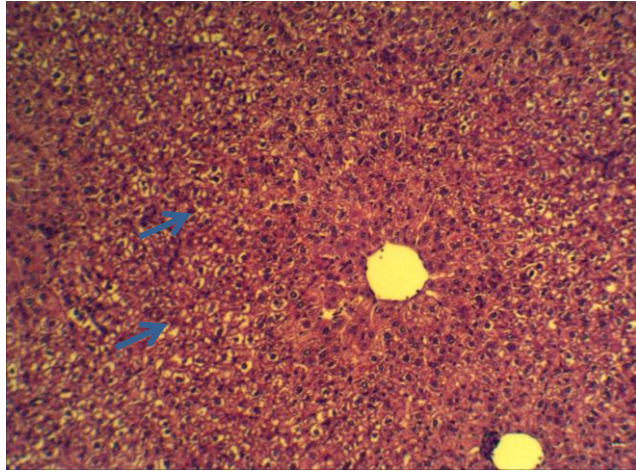
სურათი 49.A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი

შავი ისარი - კანი, ეპიდერმისი, კანქვეშა ქსოვილი. წითელი წრე-  
სიმსივნური უჯრედების სოლიდური პროლიფერატები (გამრავლებად  
უჯრედებს).



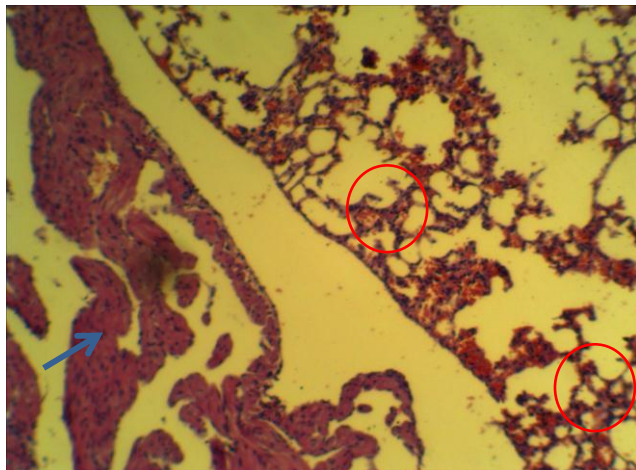
სურათი 50. A. სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი

ლურჯი წრე - ნეკროზის კერა. ლურჯი ისარი - სიმსივნური უჯრედები,  
ხასიათდებიან ჰიპერქრომული, მკვეთრად პოლიმორფული ბირთვებით



სურათი 51 B. ღვიძლის მორფოლოგიური სურათი

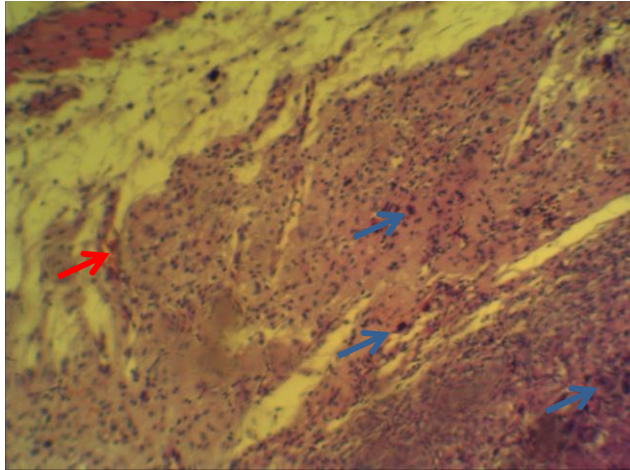
ღვიძლის ქსოვილი სიმსივნური უჯრედები არ ფიქსირდება. ლურჯი ისრით - სისხლის მილის ირგვლივ ჰეპატოციტები



სურათი 52. B ფილტვის მორფოლოგიური სურათი.

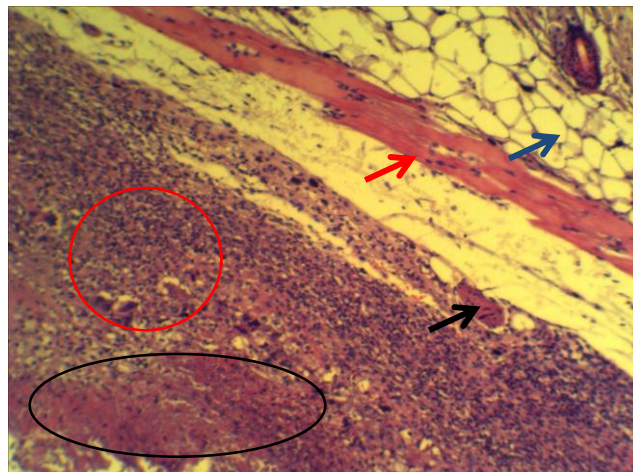
ფილტვი. ლურჯი წრე - ნეკროზული მასები. წითელიწრე - კარიორექსისი (უჯრედის ბირთვის დაშლის პროცესი). ფიქსირდება სიმსივნური უჯრედები, მკვეთრი პოლიმორფიზმით, რაც ახასიათებს ერლიხის ადენოკარცინომას.





სურათი 53. B სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი.

ფილტვი.სიმსივნე. წითელი ისარი - სისხლის მილი, ერითროციტებით.  
 ლურჯი ისარი - სიმსივნური უჯრედები



სურათი 54. B სიმსივნე. მორფოლოგიური სურათი

სიმსივნე ლურჯი ისარი - კანკეშა ცხიმოვანი ქსოვილი. წითელი ისარი -  
 პლატიზმის განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილი. შავი ისარი - ნერვული  
 ბოჭკო. წითელი წრე - სიმსივნური უჯრედების პროლიფერატი. შავი ოვალი  
 - ნეკროზის კერა

### 3.2.6. სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტის შეფასება

სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი ფასდება სიმსივნური მასის შემცირებით, სიმსივნური ქსოვილის ნეკროზით, სიმსივნის სრული გაქრობით. ასევე, დინამიკაში შესწავლილია სიმსივნური ქსოვილი

მორფოლოგიური კვლევის მეთოდით, სიმსივნის ნეკროზითა და სიმსივნური მასისა და ნეკროზული უბნების კორელაციით. მორფოლოგიური კვლევის შედეგის საფუძველზე დადგენილია, რომ ღვიძლი და ფილტვები ( ძირითადი სამიზნე ორგანოები) ინტაქტურია, მეორადი სიმსივნური დაზიანებები არ ფიქსირდება.

ჰიპერთერმიული მკურნალობის უკვე სამი სეანსის შემდეგ ყველა ჯგუფის ცხოველებზე ვიზუალურად შეინიშნება სიმსივნური წარმონაქმნის ზომებში შემცირება და დაავადების ნეკროზი. ხოლო მასიური ნეკროზი, შვიდი სეანსის შემდეგ. ყველა შემთხვევაში აღინიშნება დაავადების ნეკროზი და დაწყლულება, რაც სიმსივნის განკურნების ფაზაში გადასვლაზე მეტყველებს. რვა-ათი სეანსის შემდეგ კვლავ აღინიშნება დაავადების ნეკროზი და დაწყლულება, რაც პროცესის შეუქცევადობაზე და გამოყენებული ჰიპერთერმიული მეთოდის ეფექტურობაზე მეტყველებს. ყველა შემთხვევაში სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება და ინტრატუმორული ნეკროზი განპირობებულია ჰიპერთერმიის

### **3.2.7. მითითებული მეთოდის უსაფრთხოების შესწავლა კანქვეშა**

#### **სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო აპარატურაზე**

ჩვენი ჯგუფის მიერ კონსტრუირებულია სრულიად ახალი კლინიკური ხელსაწყო „ლეზი 1,, რომლის საშუალებითაც კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტში, თბილისში, ლიუბლიანას ქ. №5, შესაბამისი ნებართვის მიღების შემდეგ, მოხდება ვოლუნტარი პაციენტებზე ზედაპირული სიმსივნური დაავადებების მკურნალობა ჩვენი ჯგუფის მიერ შემუშავებული მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიული მეთოდით.



სურათი 55. მარტვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო აპარატურა.

ზემოთ მითითებული მეთოდის უსაფრთხოება შემოკლებული პროგრამით შესწავლილი იქნა  $200 \pm 5$  გ წონის თეთრ ვირთაგვებზე.

ექსპერიმენტისთვის შეირჩა ვირთაგვების საცდელი და საკონტროლო ჯგუფები. თითოეულ ჯგუფში შედიოდა 6 მამრობითი და 6 მდედრობითი სქესის ვირთაგვა. საცდელი ჯგუფის ცხოველებს დეპილირებული ზურგის არეში ვაფენდით თერმოპადს (ჰიპერთერმიულ თავაკს). თერმოპადი შეერთებული იყო სითბოს გამომმუშავებელ ხელსაწყოსთან. თერმოპადის საშუალებით ხდებოდა ტემპერატურული ვეილს ტრანსპორტირება ვირთაგვების სხეულის დეპილირებულ მონაკვეთზე. პროცედურა გრძელდებოდა 10 წუთის განმავლობაში. საკონტროლო ცხოველების სხეულის დეპილირებულ მონაკვეთზე ვაფენდით თერმოპადს გამორთულ მდგომარეობაში. ორივე ჯგუფის ცხოველებზე ექსპერიმენტი გრძელდებოდა 14 დღის განმავლობაში. ექსპერიმენტის წინა პერიოდში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ 2 კვირიან კარანტინში.

თითოეულ ვირთაგვაზე პროცედურის 10 წუთიანი ხანგრძლივობა 10 დღის განმავლობაში დადგინდა მკურნალობის მეთოდის ავტორების მიერ ადამიანზე დადგენილი 30 წუთიანი პროცედურიდან გამომდინარე რაც 100-ჯერ აღემატებოდა ვირთაგვის სითბურ ველში ყოფნის ნორმას, გამომდინარე ავტორების მიერ მოწოდებული ადამიანებისათვის დადგენილი ნორმიდან.

ექსპერიმენტის დასრულებისთანავე მოხდა ცხოველების დეკაპიტაცია შინაგანი ორგანოების შესწავლის მიზნით.

კვლევის მიზანი იყო სასიკვდილო დოზის ( 50) დადგენა და ასევე ორგანიზმში მიმდინარე უარყოფითი ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია.

კვლევის შედეგების შეფასება ხდებოდა ირვინის შკალის მიხედვით: განწყობა-ემოციურობა (მოუსვენრობის გაღრმავება, აგრესიულობა), მოძრაობითი უნარი; ცნს-ის აგზნება (შეკრთომა, კუდის გაშეშება, კანკალი,კრუნჩხვა); პოზა (პროსტრაცია,შებოჭილობა,კიდურების მდგომარეობა- მოხრილი,გაშლილი); მოტორული დისკორდინაცია (ბარბაცი, უჩვეულო სიარული, დგომის რეფლექსი); კუნთოვანი ტონუსი (ჩაჭიდულობის ძალა, ჩაზნექილი ზურგი,მუცლის დაჭიმულობა); რეფლექსები (ნიჟარას,რქოვანას,იპსილატერული მოხრის რეფლექსი); ავტონომიური რეაქციები (გუგა,ქუთუთოები, ეგზოფთალმი,შარდვა, ნერწყვდენა,ცრემლდენა,აბურმგვნა,კანის ფერი ნიჟარაზე); ციანოზი ან ჰიპერემის.

სხეულის მასის ნამატის კონტროლი ხორციელდებოდა ცდის დაწყების ყოველ მე-7 დღეს.

დაკვირვება ხორციელდებოდა პროცედურის დამთავრებიდან 10 წუთის, 1,2,4 საათის განმავლობაში.



სურათი 56 . აპარატურის გამოცდა უვნებლობაზე თაგვი 1



სურათი 57 აპარატურის გამოცდა უვნებლობაზე თაგვი 2

ექსპერიმენტის ჩატარების და დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში ინტეგრალური მაჩვენებლების არავითარი გადახრა ნორმიდან არ დაფიქსირებულა.

ყველა ცხოველი დაკვირვების პერიოდში ჯანმრთელია, აქტიური . დაკვირვების პერიოდში საცდელი ცხოველების ყნოსვითი რეაქციები ორიენტირება გარემოში, და მოძრაობითი უნარი ნორმაშია. არ აღინიშნება მოუსვენრობა და აგრესიულობა. შენარჩუნებულია ნორმალური პოზა, მოტორული აქტიურობა, კუნთოვანი ტონუსი. რეფლექსები გარე გაღიზიანებაზე (ხმაური, სინათლე, შეხება, ტკივილი, ავტონომიური



რეაქციები ნორმის ფარგლებშია, სუნთქვისა და გულისცემის სიხშირე საწყის მაჩვენებლებს შეესაბამება. თვალთ შესამჩნევი გამოვლინებები არ აღინიშნება. თავგების წონის ნამატი საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისგან. არ განსხვავდებოდა თავგები ნორმალურად მოიხმარდნენ საკვებსა და წყალს. დაკვირვების 14 დღის განმავლობაში ცხოველების დაცემა რეგისტრირებული არ არის. თავგების კვდომის არარსებობის შედეგად შეუძლებელი გახდა Ld 50-ის გათვლა.

დადგინდა, რომ ზემოთ აღნიშნული მეთოდის 100 ჯერ გაზრდილი ხანგრძლივობა ვირთაგვებში არ ავლენს არც ლეტალურ და არც მავნე ეფექტებს ექსპერიმენტალურ ცხოველებზე.

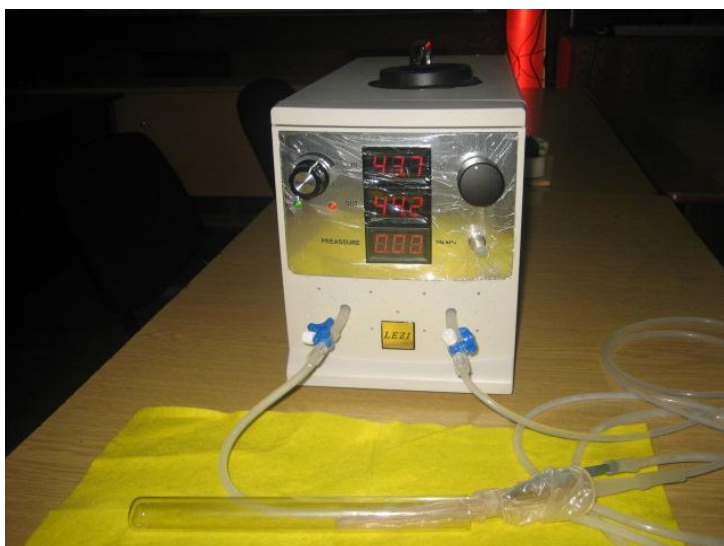
ვირთაგვებში ბეწვის სწორი განლაგება, საფარი სუფთა, კიდურებისა და ყურების კანი ვარდისფერი, სუფთა. დათვალიერებისას თმის ცვენის კერები ბუდობრივი არ იქნა აღმოჩენილი. ბუნებრივი ხვრელიდან გამონადენი არ აღინიშნებათ. სწორად განლაგებულია შინაგანი ორგანოები. ცხიმოვანი ქსოვილი საშუალოდ განვითარებული ქსოვილები სუფთა. სერიოზული გარსების ზედაპირი ნამიანი, კრიალა, გარსები გამჭვირვალეა. პარკუჭების ღრუ ცარიელია, მიოკარდიუმი მკვრივი, ენდოკარდიუმი სუფთა. ფილტვები ვარდისფერი, ჰაეროვანი (წყალში არ იძირება). პარენქიმაში სისხლჩაქცევები არ აღინიშნება. განაკვეთზე სითხე ან სისხლი არ დაედინება. გადიდებული არ არის ღვიძლი და ელენთა. კრიალა, ზედაპირი სადა, ნამიანი, განაკვეთზე ანაფხეკს არ იძლევა. თირკმელების კაფსულა ადვილად სცილდება, ორივე თირკმლის ზედაპირი სადა, განაკვეთზე ქერქოცვანი და ტვინოვანი ნივთიერება ადვილად გასარჩევია.

მკურნალობის ნებისმიერი ახალი მეთოდი შესწავლილი უნდა იქნას უსაფრთხოებაზე. ამ მიზნით ჩატარდა კვლევები თეთრ ვირთაგვებზე. შედეგების სტაბილურობის მიზნით, ასევე ჩვენს მიერ შექმნილი ხელსაწყოს « ლეზი » გაუმჯობესების მიზნით, მისი ეფექტური მუშაობის უნარიანობის ასამაღლებლად, რათა მკურნალობა გადატანილ იქნენ

კლინიკაში ადამიანების სამკურნალოდ, ონკოლოგიურ ცენტრთან შეთანხმებით, დამზადდა კლინიკურიხელ საწყო, პირველ ეტაპზე ვოლუნტარი პაციენტების სამკურნალოდ. აღნიშვნის ღირსიაის, რომ ექსპერიმენტებმა ცხოველებზე წარმატებით ჩაიარა. შედეგების შესახებ არსებობს პათოლოგიურ-ანატომიური ლაბორატორიის “პათჯეო” დადებითი დასკვნაფორმა № IV -200 -6/ა მაკრომორფოლოგიური და მიკრომორფოლოგიური აღწერის შესახებ.

### **3.2.8. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით პროექტოლოგიური (სწორინაწლავი) და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო აპარატი**

ამ შედეგებზე და რამოდენიმე წლის მუშაობის გამოცდილებაზე დაყრდნობით, გაჩნდა მოტივაცია, რათა შექმნილიყო კლინიკური აპარატურა ვოლუნტარი პაციენტებისათვის. აპარატურა მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კიბოს საშვილოსნოს ყელის და პროექტოლოგიური დაავადებების სამკურნალოდ, რომელიც შეიქმნა სტუ-ს ბიონანოკერამიკისა მასალათმცოდნეობის ცენტრში. ჩვენს მიერ შექმნილი კლინიკური ხელსაწყოს ზონდის (ჰიპერთერმიული თავაკის) მეშვეობით ხდება ტემპერატურული ველის ტრანსპორტირება ადამიანის-ვოლუნტარი პაციენტის ჰიდრო-ჰიპერთერმიული მეთოდით, ამ თავაკის სიმსივნურ უბანში ჩადგმით გარკვეული დროის განმავლობაში, რომელიც განისაზღვრება ემპირიულად, იმის და მიხედვით თუ როგორ რეაგირებს პაციენტი მკურნალობაზე და როგორ ექვემდებარება დაავადება მკურნალობას. ზემო თქმულიდან გამომდინარე ტემპერატურული ინტერვალი შეადგენს 42-44°C ხოლო დროის ხანგრძლივობა-20-40 წუთს.



სურათი 58. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით პროექტოლოგიური "lezi 1"

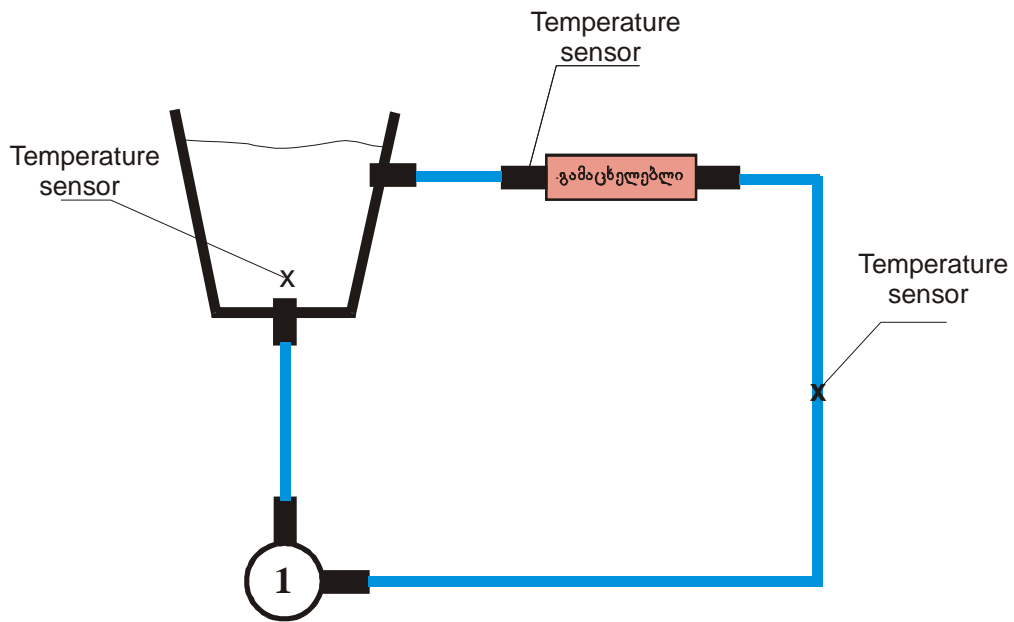
ძირითადი პარამეტრები:

ელექტრო კვება	220ვ 160 ვატი
გამაცხელებლის ელექტროკვება	60ვ 100ვატი
ავზის მოცულობა	0.5 ლიტრი
ტემპერატურის რეგულირების დიაპაზონი გამოსავალზე	40.5 –47.00C
ზონდში სითხის ნაკადის სიჩქარე	250 მლ/წთ

აპარატის დამზადებისას გამოყენებულია სამედიცინო დანიშნულების სილიკონის სადრენაჟო მილები, გამანაწილებლები და სხვა სამედიცინო აქსესუარები. ტემპერატურის კონტროლი ხორციელდება სამი სენსორით. ორი თერმო სენსორი გამოყენებულია ჰიდროსისტემის შესასვლელ-გამოსასვლელზე სითხის ნაკადების ტემპერატურის გასაკონტროლებლად, რომლის შედეგები გამოისახება მართვის პანელზე 3 თანრიგის დისპლეიზე. მესამე სენსორი დამონტაჟებულია გამაცხელებელზე და მისი სიგნალი გამოყენებულია სისტემის ელექტრონული მართვის წრედში.

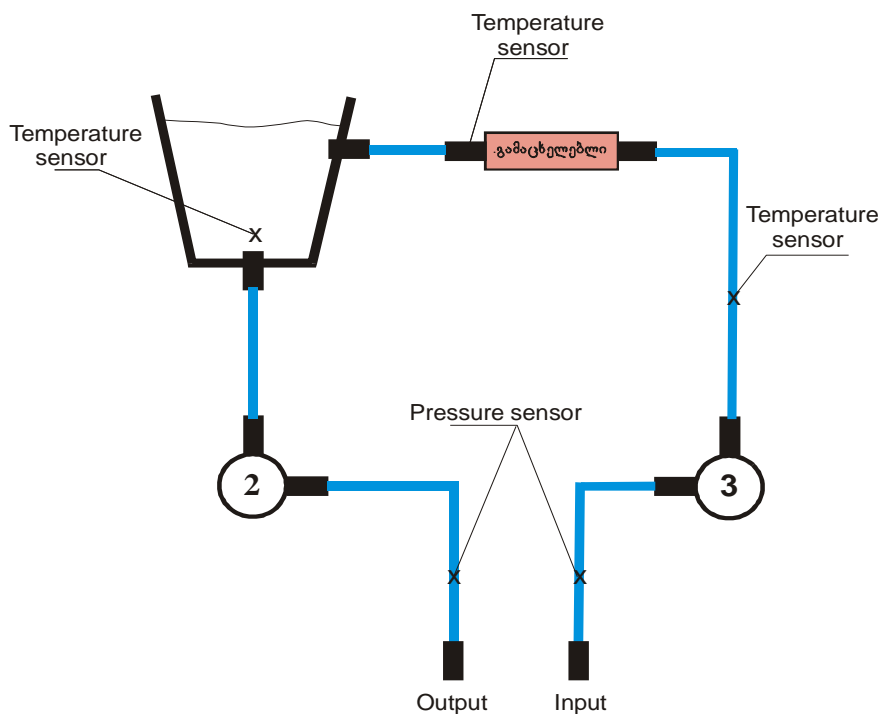
გამაცხელებელი დამზადებულია მაღალი სისუფთავის ვერცხლის 4/7/220 მილისგან. მილის აქტიური არე დაფარულია თბოგამტარი ელექტრო

საიზოლაციო ფენით, რომელზეც დახვეულია სპირალი. მილის დობოლოებაზე დამონტაჟებულია ტემპერატურული სენსორი, რომელიც აღრიცხავს გამაცხელებლიდან გამოსული სითხის ნაკადის ტემპერატურას. კარგების თავიდან აცილების მიზნით გამაცხელებელი მთლიანად დაფარულია თერმოიზოლაციური დამცავი გარსით.



სურათი 59. ჰიდრავლიკური სისტემის ფუნქციონირების სქემა "lezi 1"

ჰიდრავლიკური სისტემის ფუნქციონირებას უზრუნველყოფს სამი მუდმივი დენის დაბალი ძაბვის ელექტრო ტუმბო. ტუმბოების მართვის ელექტრონული ბლოკი ანხორცილებს ერთ სარეზერვო და სამ მუშა რეჟიმს - მუშაობს PUMP1 ტუმბო, რაც განსაზღვრავს ავზში მოთავსებული სითხის ცირკულაციას გამაცხელებლის გავლით. პრაქტიკულად ეს რეჟიმი გამოიყენება აპარატის მოსამზადებლად, ავზში სითხის ტემპერატურა-სტაბილურდება მართვის პანელიდან განსაზღვრულ დონეზე. - მუშაობს



PUMP2 (რევერსულ რეჟიმში) და PUMP3 ტუმბოები. პრაქტიკულად ზონდიდან ამოტუმბება ჰაერის და სითხის ნარჩენები. რეჟიმი განსაზღვრულია გარსაცმიანი ზონდის სხეულში შეყვანის და გამოყვანის პროცესის შესამსუბუქებლად.

მუშაობს PUMP2 და PUMP3 ტუმბოები, ზონდში ცირკულირებს საჭირო ტემპერატურამდე გაცხელებული წყლის ნაკადი. ზონდიდან ამოტუმბული სითხე გამაცხელებლის გავლით ბრუნდება ავზში, მიმდინარეობს სამკურნალო არის გაცხელებაზე დაკარგული ტემპერატურის აღდგენა.

სურათი 60. "Iezi 1" ჰიდრავლიკური სისტემის ფუნქციონირების სქემა სამკურნალო რეჟიმში.

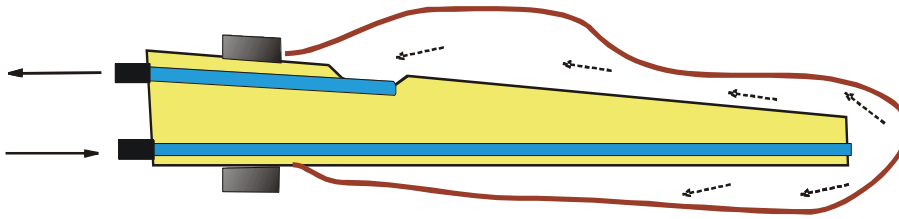
ჰიდრავლიკური სისტემის მართვის სქემა უზრუნველყოფს ტუმბოების მუშაობას მართვის პანელიდან არჩეული რეჟიმის შესაბამისად,

ჰიდრავლიკური სისტემის მართვის სქემა განსაზღვრავს ტუმბოების ინტესივობას ზონდში საჭირო წნევის (მაქსიმალური 50 კპა) შესაქმნელად. ჭარბმა წნევამ შესაძლოა გამოწვიოს სხეულის ქსოვილების დაზიანება. მართვის პანელიდან შესაძლებელია წნევის რეგულირება 10% ფარგლებში. დაავადებულ ქსოვილითან ზონდის შეხების ფართობთა ეფექტური თბოგადაცემის პროცესის მისაღებად დაცული იქნა სათანადო სიჩქარის სითხის ნაკადი. არსებული სისტემის მართვის ელექტრონული სქემა კლინიკური გამოცდის შედეგების მიხედვით მოახდინოს არსებული ფიქსირებული პარამეტრების რეგულირება ფართო დიაპაზონში.

ჰიდრავლიკური სისტემის გამოსასვლელზე შემავალი და გამომავალი ნაკადების შესაერთებლად ზონდის შესაბამის მილებთან გამოყენებულია გადამყვან-ჩამკეტები.

ზონდთან მისაერთებლად გამოყენებულია სილიკონის სქელკედლიანი სადრენაჟო მილები 2x5მმ (შემავალი) და 3x6მმ (გამომავალი). ჰიდრავლიკური სისტემის აპარატის შიდა შეერთებებისთვის გამოყენებულია 4x8მმ სილიკონის მილი. მოწყობლობაში სილიკონის სქელკედლიანი მილების გამოყენებამ, სილიკონის თერმო იზოლაციური თვისებების გათვალისწინებით განაპირობა გარემოს ტემპერატურის უმნიშვნელო გავლენა ცირკულირებადი სითხის ტემპერატურაზე. რეგულირება ხდება ფართო დიაპაზონში.

ჰიდრავლიკური სისტემის გამოსასვლელზე შემავალი და გამომავალი ნაკადების შესაერთებლად ზონდის შესაბამის მილებთან გამოყენებულია გადამყვან-ჩამკეტები. მოწყობლობაში სილიკონის სქელკედლიანი მილების გამოყენებამ, სილიკონის თერმო იზოლაციური თვისებების გათვალისწინებით, განაპირობა გარემოს ტემპერატურის უმნიშვნელო გავლენა ცირკულირებადი სითხის ტემპერატურაზე.



სურათი 61. “lezi 1” ჰიპერთერმიული მეთოდით სწორი ნაწლავის და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო ზონდი.

ზონდი წარმოადგენს სილიკონის მილს, რომელზეც წამოცმულია თხელკედლიანი გარსაცმი.

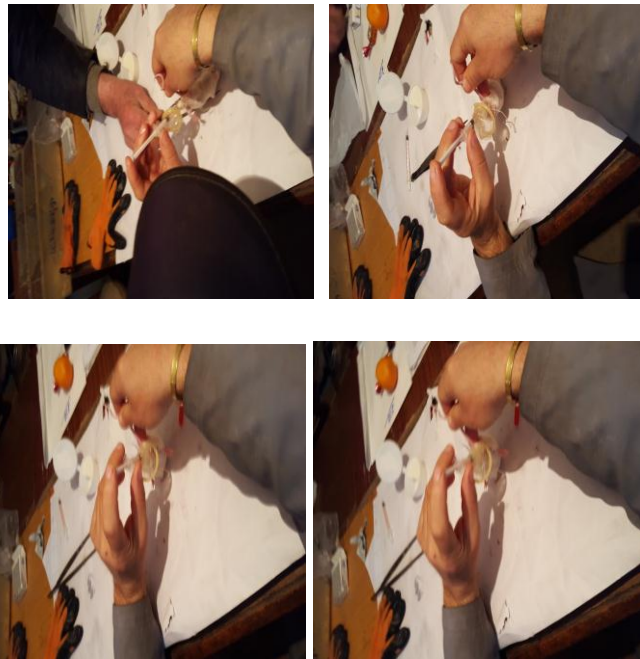
ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით საქართველოში პირველად იქნა წარმოდგენილი მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში სწორინაწლავის და საშვილოსნოს ყელის დაავადებებისათვის.

ექსპერიმენტისთვის შეირჩა ვირთაგვების საცდელი და საკონტროლო ჯგუფები. თითოეულ ჯგუფში შედიოდა 10 მამრობითი და 10 მდედრობითი სქესის ვირთაგვა. საცდელი ჯგუფის ცხოველების საშვილოსნოს ყელში და სწორ ნაწლავში შეგვყავდა სპეციალური ჰიპერთერმიული ზონდი თერმოპადი თავაკით. თერმოპადი შეერთებული იყო სითბოს გამომიშავებულ ხელსაწყოსთან. ორივე ჯგუფის ცხოველებზე ექსპერიმენტი გრძელდებოდა 10 დღის განმავლობაში.

თერმოპადის საშუალებით ხდებოდა ტემპერატურული ველის ტრანსპორტირება ვირთაგვების საშვილოსნოს ყელის და სწორ ნაწლავის გარკვეულ საპროქციო მონაკვეთზე ექსპერიმენტულ ცხოველში, საშვილოსნოს ყელშიდა სწორ ნაწლავში (სურ 61) შეყვანილი ზონდის თავაკი თბებოდა 42-43 და ამ ტემპერატურას აღნიშნული თავაკი ინარჩუნებდა სპეციალური აპარატის საშუალებით. ექსპერიმენტის წინა პერიოდში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ 2 კვირიან კარანტინში.

თითოეულ ვირთაგვაზე პროცედურის 3 წუთიანი ხანგრძლივობა 10 დღის განმავლობაში 100-ჯერ აღმტება მეთოდის ავტორების მიერ მოწოდებული 30 წუთიანი პროცედურის დროს..

ექსპერიმენტის დასრულებისთანავე მოხდა ცხოველების დეკაპიტაცია შინაგანი ორგანოების შესწავლის მიზნით.



სურათი 62. უსაფრთხოების შესწავლა «Lezi 1» აპარატურაზე

კვლევის მიზანი იყო სასიკვდილო დოზის ( 50) დადგენა და ასევე ორგანიზმში მიმდინარე უარყოფითი ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია.

### 3.2.9. კვლევის შედეგების შეფასება

კვლევის შეფასება ხდებოდა ირვინის შკალის მიხედვით. განწყობა-ემოციურობა (მოუსვენრობის გაღრმავება, აგრესიულობა) მოძრაობითი უნარი; ცნს-ის აგზნება (შეკრთომა, კუდის გაშეშება, კანკალი, კრუნჩხვა ) პოზა (პროსტრაცია, შებოჭილობა, კიდურების მდგომარეობა- მოხრილი, გაშლილი); მოტორული დისკორდინაცია (ბარბაცი, უჩვეულო სიარული, დგომის რელაქსი); კუნთოვანი ტონუსი (ჩაჭიდულობის ძალა, ჩაზნექილი ზურგი, მუცლის დაჭიმულობა); რეფლექსები (ნიჟარას



რქოვანას, იპსილატერული მოხრის რეფლექსი); ავტონომიური რეაქციები(გუგა,ქუთუთოები,ეგზოფოალიში,შარდვა,ნერწყვდენა,ცრემლდე ნა,აბურჩგენა, კანის ფერი ნიჟარაზე); ციანოზი ან ჰიპერემის,ს უნთქვის სიხშირე და გულის ცემის , მყისიერი - დაყოვნებული სიკვდილი.

სხეულის მასის ნამატის კონტროლი ხორციელდება ცდის დაწყების დღეს და შემდგომ ყოველ მე-5 დღეს.

დაკვირვება ხორციელდება პროცედურის დამთავრებიდან 10 წუთის ,1,2,4 საათის განმავლობაში და შემდეგ 14 დღის განმავლობაში დღეში ერთხელ ყოველდღიურად.

ექსპერიმენტის ჩატარების და დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში ინტეგრალური მაჩვენებლების არავითარი გადახრა ნორმიდან არ დაფიქსირებულა.

დაკვირვების პერიოდში ყველა ცხოველი ჯანმრთელია , აქტიური. დაკვირვების მთელ პერიოდში გარემოში ცხოველების ორიენტირება , ყნოსვითი რეაქციები და მოძრაობითი უნარ ნორმაშია. არ აღინიშნება აგრესიულობა და მოუსვენრობა, ნორმალური პოზა შენარჩუნებულია, მოტორული აქტიურობა, კუნთოვანი ტონუსი, რეფლექსები გარე გაღიზიანებაზე (სინათლე,ხმაური,ტკივილი, შეხება,). ავტონომიური რეაქციები ნორმის ფარგლებშია, სუნთქვისა და გულისცემის სიხშირე საწყის მაჩვენებლებს შეესაბამება. თვალთ შესამჩნევი გამოვლინებები არ აღინიშნება. თაგვების სხეულის წონის მომატება არ იყო განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან. თაგვები ნორმალურად მოიხმარდნენ საკვებსა და წყალს. დაკვირვების 14 დღის განმავლობაში ცხოველების დაცემა რეგისტრირებული არარის.. თაგვების კვდომის არარსებობისშედეგად შეუძლებელიგახდა 50-ის გათვლა

დადგინდა ,რომ ზემოთ აღნიშნული მეთოდის 100-ჯერ გაზრდილი ხანგრძლივობა ვირთაგვებში არ ავლენს არც ლეტალურ და არც მავნე ეფექტებს ექსპერიმენტალურ ცხოველებზე.

## დასკვნა

- ძეგა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული იქნა რკინის იონები, რომლებიც შემდეგ დამუშავდა თერმიულად კიურის (769) °C ტემპერატურაზე, რათა მიგველო ჰემატიტი და გადაგვეყვანა პარამაგნიტურ მდგომარეობაში.
- დაჟანგვის მეთოდით მიღებული ჰემატიტის ნანონაწილაკების საშუალო ზომა შეადგენდა 195 ნანომეტრს. სედიმენტაციის მეთოდით ზომები დაყვანილ იქნა 30-80 ნმ-დე.
- ფხვნილი შესწავლილ იქნა გერმანიის ქ. კლაუსტალის ფხვნილის სახლში. აჩვენა კარგი ჰომოგენურობა და ანალიზის პროცესში კარგი სტაბილურობა
- კვლევის ობიექტი სუპერპარამაგნიტიკია.
- მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს.
- მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმიის მეთოდით in-vitro მიღებულია ტემპერატურა 42-45 °C, მაგრამ in- vivo მკურნალობა ვერ გაგრძელდა ვინაიდან საქართველოში ფიზიკოსები ცვლად მაგნიტურ ველებზე არ მუშაობენ . ამიტომ შემდგომი მუშაობა გავაგრძელებთ თერმო - მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით ლაბორატორიაში შექმნილი ხელსაწყოს მეშვეობით.
- მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით მკურნალობის უკვე სამი სეანსის შემდეგ ყველა ჯგუფის ცხოველებზე ვიზუალურად შეინიშნება სიმსივნური წარმონაქმნის ზომებში შემცირება და დაავადების ნეკროზი.
- მასიური ნეკროზი შეინიშნება - შვიდი სეანსის შემდეგ. 10-11 სეანსის შემდეგ პროცესი შეუქცევადია და მიმდინარეობს

მთლიანად სიმსივნური უბნის დაწყლულების პროცესი, რაც სიმსივნის განკურნების ფაზაში გადასვლაზე მეტყველებს.

- ექსპერიმენტი ჩატარდა ცხოველების თორმეტ ჯგუფზე. შედეგები ყველა ჯგუფისათვის თანაბრად დადებითია. შედეგები გამოქვეყნებულია იაპონიაში, აშშ, ევროპასა და საქართველოში
- ტემპერატურის თერმომეტრით გაზომვის შემდეგ დადგინდა, რომ სიმსივნის ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ტემპერატურა კლებულობს და უახლოვდება სხეულის ტემპერატურას. სიმსივნური ქსოვილიდან 8-10 მმ. მანძილზე დაფიქსირდა სხეულის ნორმალური ტემპერატურა.
- მორფოლოგიური კვლევის შედეგის საფუძველზე დადგენილია, რომ ღვიძლი და ფილტვები ( ძირითადი სამიზნე ორგანოები) ინტაქტურია, მეორადი სიმსივნური დაზიანებები არ ფიქსირდება.
- სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება და ინტრატუმორული ნეკროზი განპირობებულია ჰიპერთერმიის ზემოქმედებით.
- 2010 წლის 10-13 ოქტომბერს სტუ ბაზაზე ჩატარდა სტუდენტთა და ახლგაზრდა მეცნიერთა საერთაშორისო კონფერენცია მასალათა მეცნიერებების საკითხებში სადაც პრეზენტაციამ თემაზე გაიმარჯვა და პირველი ადგილი აიღო „The receiving and study of hematite nanoparticles for hyperthermia“
- 21-25 აგვისტოს 2016 წელს გერმანიის ქალაქ დრეზდენში ჩატარდა კერამიკოსთა მე-6 მსოფლიო კონგრესი. რაოდენობა იყო 47 მონაწილე ქვეყნების. პრეზენტაციამ თემაზე “Apparatus for treatment of proctologic and cervix uterus cancer diseases by the method of local hyperthermia” გაიმარჯვა და 1 ადგილი აიღო.
- მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით და ონკოლოგებთან შეთანხმებით საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიონანოკერამიკის და ნანოკომპოზიტების მასალათმცოდნეობის ცენტრში შეიქმნა ორი კლინიკური აპარატურა პაციენტებისათვის : 1. ლოკალური

ჰიპერთერმიის მეთოდით კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების სამკურნალო კლინიკური აპარატურა პაციენტებისათვის „Lezi“ და 2. ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით პროქტოლოგიური და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალო აპარატურა „Lezi 1“. ორივე აპარატურისათვის ჩატარდა მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდის გამოყენების უსაფრთხოების შესწავლა შემოკლებული პროგრამით თეთრ ვირთაგვებზე.

- ექსპერიმენტმა გვიჩვენა, რომ ზემოთ აღნიშნული მეთოდის გამოყენება ცხოველებისათვის უსაფრთხოა“

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. M. Hiraoka and G. M. Hahn, “Comparison Between Tumor pH and Cell Sensitivity to Heat in RIF-1 Tumors,” *Cancer Res.*, 49 3734–3736 (1989).
2. N. Araki, Y. Nagata, M. Hiraoka, M. Kawashita, T. Kokubo, Y. Inoue, and Y. Sawada, “Treatment of VX2 Tumors in Rabbit Liver by Radioactive Y2O3 Microspheres,” *Transactions of the 7th World Biomaterials Congress*. Edited by The Australian Society for Biomaterials Inc., Sydney, Australia, 1827, 2004.
3. N. F. Borrelli, A. A. Luderer, J. N. Panzarino, and H. L. Rittler, “Magnetic Glass–Ceramics for Tumor-Therapy by Hyperthermia,” *Am. Ceram. Soc. Bull.*, 61 819–819 (1982).
4. N. F. Borrelli, A. A. Luderer, and J. N. Panzarino, “Hysteresis Heating for the Treatment of Tumors,” *Phys. Med. Biol.*, 29 487–494 (1984).
5. Y. Ebisawa, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, “Bioactivity of CaO \_ SiO<sub>2</sub>-Based Glasses—In Vitro Evaluation,” *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 1 239–244 (1990).
6. Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, “Crystallization of (FeO,Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)–CaO–SiO<sub>2</sub> Glasses and Magnetic 182 *International Journal of Applied Ceramic Technology—Kawashita Vol. 2, No. 3, 2005 Properties of their Crystallized Products,*” 99 7–13 -1991.
7. K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura, and M. Oka, “A Heat-Generating Bioactive Glass–Ceramic for Hyperthermia,” 2 153–159 (1991).
8. T. Kokubo, Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, M. Kiyama, K. Ohura, T. Yamamuro, M. Hiraoka, and M. Abe, “Preparation of Bioactive and Ferrimagnetic Glass–Ceramic for Hyperthermia,” *Bioceramics*, Vol. 3. eds.
9. Y. Ebisawa, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, “Bioactivity of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Containing CaO–SiO<sub>2</sub> Glasses—In-Vitro Evaluation,” 4 225–232 (1993).
10. T. J. Kokubo, *Orthop. Res.*, 11 849 (1993).

11. Y. Ebisawa, F. Miyaji, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Nakamura, “Surface Reaction of Bioactive and Ferrimagnetic Glass–Ceramics in the System FeO–Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–CaO–SiO<sub>2</sub>,” J. Ceram. Soc. Jpn., 105 947–951 (1997).
12. Y. Ebisaw, F. Miyaji, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Nakamura, “Bioactivity of Ferrimagnetic Glass–Ceramics in the System FeO–Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–CaO–SiO<sub>2</sub>,” Biomaterials, 18 1277–1284 (1997).
13. H. Konaka, F. Miyaji, and T. Kokubo, “Preparation and Magnetic Properties of Glass–Ceramics Containing a-Fe for Hyperthermia,” J. Ceram. Soc. Jpn., 105 833–836 (1997).
14. M. Kawashita, H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Magnetite-Containing Glass–Ceramics in Controlled Atmosphere for Hyperthermia of Cancer,” J. Ceram. Soc. Jpn., 109 39–44 (2001).
15. Hyperthermia to Treat cancer (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/hyperthermia.html>
16. The Gold standart in Hyperthermia (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://sennewald.de/en/hyperthermia/hyperthermia-worldwide/>
17. Hyperthermia in Cancer Treatment(უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet#q1>
18. Cancer Treatment Alternative (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://www.lifespan.org/conditions-treatments/diseases-and-conditions/hyperthermia-for-cancer-treatment>
19. ვიტამინი ბ17. ამიგდალინი (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://mwvane-aftiaqi.com/product.php?id=153>
20. Loco-Regional Hyperthermia (LRTH) (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) [http://www.lemmo.com/hyperthermia/loco-regional-hyperthermia/rht/?gclid=Cj0KCQjwybvPBRDBARIsAA7T2kj20gj08\\_mPJB\\_yJNNfVzll2rDs\\_GywIpS6bNG7tCdBm9IC5682\\_TaEaAp2FEALw\\_wcB](http://www.lemmo.com/hyperthermia/loco-regional-hyperthermia/rht/?gclid=Cj0KCQjwybvPBRDBARIsAA7T2kj20gj08_mPJB_yJNNfVzll2rDs_GywIpS6bNG7tCdBm9IC5682_TaEaAp2FEALw_wcB)

21. Alternative cancer Treatment methods at eoromed foundation (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://www.euro-med.us/treatment-methods/hyperthermia/>
22. Immunotherapy Cancer Treatment(უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://www.oasisofhope.com/cancer-treatments-therapies/hyperthermia/>
23. Non-invasive tumor treatment (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <https://staging.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/hyperthermia.html>
24. Primary Cancer Treatments(უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://cancertreatmentmx.com/hyperthermia-cancer-treatment/>
25. Issels Immunotherapy(უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://issels.com/treatment-summary/hyperthermia-in-cancer-treatment/>
26. Using Hyperthermia for Cancer Treatment (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://www.ascopost.com/issues/january-15-2014/using-hyperthermia-for-cancer-treatment-proofs-promises-and-uncertainties.aspx>
27. UROMONITOR- Bladder Cancer (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://www.cancernetwork.com/bladder-cancer/hyperthermia-treatment-bladder-cancer>
28. A systemic review of regional hyperthermia therapy (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018) <http://intermedia.ge/%E1%83%A1%E1%83%A2%E1%83%90%E1%83%A2%E1%83%98%E1%83%90/85610-%E1%83%95%E1%83%98%E1%83%A2%E1%83%90%E1%83%9B%E1%83%98%E1%83%9C%E1%83%98->

29. Hyperthermia in combination with radiation therapy (უკანასკნელად გადამოწმებულ იქნა 02.06.2018)  
<http://fpaparazzi.com/index.php?newsid=17403>
30. K. Overgaard and J. Overgaard, “Investigation on the Possibility of a Thermic Tumour Therapy. II. Action of Combined Heat-Roentgen Treatment on a Transplanted Mouse Mammary Carcinoma,” *Eur. J. Cancer*, 8 573–575 (1972).
31. J. Overgaard, “Effect of Hyperthermia on Malignant Cells In Vivo. A Review and a Hypothesis,” *Cancer*, 39 2637–2646 (1977).
32. M. J. Hyatt and D. E. Day, “Glass Properties of Yttria–Alumina–Silica System,” *J. Am. Ceram. Soc.*, 70 283–287 (1987).
33. E. M. Erbe and D. E. Day, “Chemical Durability of Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–SiO<sub>2</sub> Glasses for the In Vivo Delivery of Beta Radiation,” *J. Biomed. Mater. Res.*, 27 1301–1308 (1993).
34. D. E. Day and T. E. Day, “Radiotherapy Glasses,” L. L. Hench and J. Wilson. World Science, Singapore, 305–317, 1993.
35. G. J. Ehrhardt and D. E. Day, “Therapeutic Use of <sup>90</sup>Y Microspheres,” *J. Nucl. Med.*, 14 233–242 (1987).
36. R. V. Mantravadi, D. G. Spigos, W. S. Tan, and E. L. Felix, “Intraarterial Yttrium 90 in the Treatment of Hepatic Malignancy,” *Radiology*, 142 783–786 (1982).
37. M. J. Herba, F. F. Illescas, M. P. Thirlwell, G. J. Boos, L. Rosenthal, M. Atri, and P. M. Bret, “Hepatic Malignancies: Improved Treatment with Intraarterial Y-90,” *Radiology*, 169 311–314 (1988).
38. I. Wollner, C. Knutsen, P. Smith, D. Prieskorn, C. Chrisp, J. Andrews, J. Juni, S. Warber, J. Klevering, J. Crudup, and W. Ensminger, “Effects of Hepatic
39. S. Houle, T. K. Yip, F. A. Shepherd, L. E. Rotstein, K. W. Sniderman, E. Theis, R. H. Cawthorn and K. Richmond-Cox, “Hepatocellular Carcinoma: Pilot Trial of Treatment with Y-90 Microspheres,” *Radiology*, 172 857–860 (1989).
40. J. H. Anderson, J. A. Goldberg, R. G. Bessent, D. J. Kerr, J. H. McKillop, I. Stewart, T. G. Cooke, and C. S. McArdle, “Glass Yttrium-90 Microspheres



- for Patients with Colorectal Liver Metastases,” *Radiol. Oncol.*, 25 137–139 (1992).
41. M. A. Burton, B. N. Gray, C. Jones, and A. Coletti, “Intraoperative Dosimetry of  $^{90}\text{Y}$  in Liver Tissue,” *J. Nucl. Med.*, 16 495–498 (1989).
  42. Z. P. Yan, G. Lin, H. Y. Zhao, and Y. H. Dong, “Yttrium-90 Glass Microspheres Injected via the Portal Vein,” *Acta Radiol.*, 34 395–398 (1993).
  43. J. C. Andrews, S. C. Walker, R. J. Ackermann, L. A. Cotton, W. D. Ensminger, and B. Shapiro, “Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Containing Glass Microspheres: Preliminary Results and Clinical Follow-Up,” 1637–1644 (1994).
  44. J. H. Tian, B. X. Xu, J. M. Zhang, B. W. Dong, P. Liang, and X. D. Wang, “Ultrasound-Guided Internal Radiotherapy Using Yttrium-90-Glass Microspheres for Liver Malignancies,” *J. Nucl. Med.*, 37 958–963 (1996).
  45. X. Cao, N. He, J. Sun, J. Tan, C. Zhang, J. Yang, T. Lu, and J. Li, “Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Glass Microspheres for Treatment of Primary Liver Cancer,” *Chin. Med. J.*, 112 430–432 (1999).
  46. S. D. Chen, J. F. Hsieh, S. C. Tsai, W. Y. Lin, K. Y. Cheng, and S. J. Wang, “Intra-Tumoural Injection of  $^{90}\text{Y}$  Microspheres into an Animal Model of Hepatoma,” *Nucl. Med. Commun.*, 22 121–125 (2001).
  47. M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka, I. Yamada, Y. Suzuki, and K. Kajiyama, “Phosphorus-Implanted Glass for Radiotherapy: Effect of Implantation Energy,” *J. Am. Ceram. Soc.*, 82 683–688 (1999).
  48. M. Kawashita, Y. Iwahashi, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Glass–Ceramics Containing Ferrimagnetic Zinc-Iron Ferrite for the Hyperthermal Treatment of Cancer,” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 112 373–379 (2004).
  49. Masakazu Kawashita, *Ceramic Microspheres for Biomedical Applications* 173–183 -2005.
  50. Z. Kovziridze, G. Donadze, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, D. Daraselia, D. Japharidze, O. Romelashvili, A. Shengelaia, C. Gavasheli, J.G. Heinrich. THE RECEIVING AND STUDY OF HEMATITE NANOPARTICLES FOR HYPERTHERMIA, 1st International Conference for Students and Young Scientists on Materials Processing Science, Tbilisi, Georgia 10-13 October

- 2010, Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 2(23), 2010,1(24), 2011, Tbilisi, p.37-46.
51. Z.Kovziridze, J.Heinrich, R.Goerke, G.Mamniashvili, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G.Donadze. Production of superparamagnetic nanospheres for hyperthermic therapy of surface (skin) cancer diseases. 3rd International congress on Ceramics, November 14-18, 2010, Osaka, Japan. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2010.
  52. Z.Kovziridze, J. Heinrich, R. Goerke, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G. Donadze. PRODUCTION OF BIONANOCERAMIC SUPERPARAMAGNETICS FOR CREATION OF CONTROLLED. LOCAL HYPERTHERMIA AND THEIR USE, AS THERAPEUTIC AGENTS, FOR PURPOSEFUL TRANSPORTATION IN LIVING ORGANISMS IN SURFACE (SKIN) CANCER TREATMENT. Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 1(22), Tbilisi, 2010, p.43-51.
  53. R. Cavaliere, E. C. Ciocatto, B. C. Giovanella, C. Heidelberger, R. O. Johnson, M. Margottini, B. Mondovi, G. Moricca, and A. Rossi-Fanelli, “Selective Heat Sensitivity of Cancer Cells. Biochemical and Clinical Studies,” *Cancer*, 20 1351–1381 (1967).
  54. K. Overgaard and J. Overgaard, “Investigation on the Possibility of a Thermic Tumour Therapy. II. Action of Combined Heat-Roentgen Treatment on a Transplanted Mouse Mammary Carcinoma,” *Eur. J. Cancer*, 8 573–575 (1972).
  55. J. Overgaard, “Effect of Hyperthermia on Malignant Cells In Vivo. A Review and a Hypothesis,” *Cancer*, 39 2637–2646 (1977).
  56. G. J. Ehrhardt and D. E. Day, “Therapeutic Use of <sup>90</sup>Y Microspheres,” *J. Nucl. Med.*, 14 233–242 (1987).
  57. R. V. Mantravadi, D. G. Spigos, W. S. Tan, and E. L. Felix, “Intraarterial Yttrium 90 in the Treatment of Hepatic Malignancy,” *Radiology*, 142 783–786 (1982).
  58. M. J. Herba, F. F. Illescas, M. P. Thirlwell, G. J. Boos, L. Rosenthal, M. Atri, and P. M. Bret, “Hepatic Malignancies: Improved Treatment with Intraarterial Y-90,” *Radiology*, 169 311–314 (1988).

59. Wollner, C. Knutsen, P. Smith, D. Prieskorn, C. Chrisp, J. Andrews, J. Juni, S. Warber, J. Klevering, J. Crudup, and W. Ensminger, "Effects of Hepatic Arterial Yttrium 90 Glass Microspheres in Dogs," *Cancer*, 61 1336–1344 (1988).
60. S. Houle, T. K. Yip, F. A. Shepherd, L. E. Rotstein, K. W. Sniderman, E. Theis, R. H. Cawthorn and K. Richmond-Cox, "Hepatocellular Carcinoma: Pilot Trial of Treatment with Y-90 Microspheres," *Radiology*, 172 857–860 (1989).
61. J. H. Anderson, J. A. Goldberg, R. G. Bessent, D. J. Kerr, J. H. McKillop, I. Stewart, T. G. Cooke, and C. S. McArdle, "Glass Yttrium-90 Microspheres for Patients with Colorectal Liver Metastases," *Radiol. Oncol.*, 25 137–139 (1992).
62. M. A. Burton, B. N. Gray, C. Jones, and A. Coletti, "Intraoperative Dosimetry of 90Y in Liver Tissue," *J. Nucl. Med.*, 16 495–498 (1989).
63. F. A. Shepherd, L. E. Rotstein, S. Houle, T. C. Yip, K. Paul, and K. W. Sniderman, "A Phase I Dose Escalation Trial of Yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma," *Cancer*, 70 2250–2254 (1992).
64. J. C. Andrews, S. C. Walker, R. J. Ackermann, L. A. Cotton, W. D. Ensminger, and B. Shapiro, "Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Containing Glass Microspheres: Preliminary Results and Clinical Follow-Up," *J. Nucl. Med.*, 35 1637–1644 (1994).
65. J.H. Tian, B.X. Xu, J.M. Zhang, B.W. Dong, P. Liang, and X.D. Wang, "Ultrasound-Guided Internal Radiotherapy Using Yttrium-90-Glass Microspheres for Liver Malignancies," *J. Nucl. Med.*, 37 958–963 (1996).
66. X. Cao, N. He, J. Sun, J. Tan, C. Zhang, J. Yang, T. Lu, and J. Li, "Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Glass Microspheres for Treatment of Primary Liver Cancer," *Chin. Med. J.*, 112 430–432 (1999).
67. M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka, I. Yamada, Y. Suzuki, and K. Kajiyama, "Phosphorus-Implanted Glass for Radiotherapy: Effect of Implantation Energy," *J. Am. Ceram. Soc.*, 82 683–688 (1999).
68. M. Kawashita, R. Shineha, H.-M. Kim, T. Kokubo, Y. Inoue, N. Araki, Y. Nagata, M. Hiraoka, and Y. Sawada, "Preparation of Ceramic Microspheres

- for In Situ Radiotherapy of Deep-Seated Cancer,” *Biomaterials*, 24 2955–2963 (2003).
69. M. Hiraoka and G. M. Hahn, “Comparison Between Tumor pH and Cell Sensitivity to Heat in RIF-1 Tumors,” *Cancer Res.*, 49 3734–3736 (1989).
  70. N. F. Borrelli, A. A. Luderer, and J. N. Panzarino, “Hysteresis Heating for the Treatment of Tumors,” *Phys. Med. Biol.*, 29 487–494 (1984).
  71. K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura, and M. Oka, “A Heat-Generating Bioactive Glass–Ceramic for Hyperthermia,” *J. Appl. Biomater.*, 2 153–159 (1991).
  72. T. Kokubo, Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, M. Kiyama, K. Ohura, T. Yamamuro, M. Hiraoka, and M. Abe, “Preparation of Bioactive and Ferrimagnetic Glass–Ceramic for Hyperthermia,” *Bioceramics*, Vol. 3. eds. J. E. Hulbert and S. F. Hulbert. Rose-Hulman Institute of Technology, Indiana, 213–223, 1992.
  73. M. Ikenaga, K. Ohura, T. Yamamuro, Y. Kotoura, M. Oka, and T. J. Kokubo, *Orthop. Res.*, 11 849 (1993).
  74. H. Konaka, F. Miyaji, and T. Kokubo, “Preparation and Magnetic Properties of Glass–Ceramics Containing  $\alpha$ -Fe for Hyperthermia,” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 105 833–836 (1997).
  75. M. Kawashita, H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Magnetite-Containing Glass–Ceramics in Controlled Atmosphere for Hyperthermia of Cancer,” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 109 39–44 (2001).
  76. M. Kawashita, Y. Iwahashi, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Glass–Ceramics Containing Ferrimagnetic Zinc-Iron Ferrite for the Hyperthermal Treatment of Cancer,” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 112 373–379 (2004).
  77. Masakazu Kawashita, *Ceramic Microspheres for Biomedical Applications Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, 2 [3] 173–183 (2005).
  78. Z.Kovziridze, G. Donadze, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, D. Daraselia, D. Japharidze, O. Romelashvili, A. Shengelaia, C. Gavasheli, J.G. Heinrich. THE RECEIVING AND STUDY OF HEMATITE NANOPARTICLES FOR HYPERTHERMIA, 1st International Conference for Students and Young Scientists on Materials Processing Science, Tbilisi, Georgia 10-13 October

- 2010, Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 2(23), 2010,1(24), 2011, Tbilisi, p.37-46.
79. Z. Kovziridze, J. Heinrich, R. Goerke, G. Mamniashvili, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G. Donadze. Production of superparamagnetic nanospheres for hyperthermic therapy of surface (skin) cancer diseases. 3rd International congress on Ceramics, November 14-18, 2010, Osaka, Japan. 2010. ICC 3 Proceedings, INNOVATIVE TECHNOLOGIES and FUTURE OUTLOOK for CERAMICS, The Ceramic Society of Japan. P.p.1536-1539.
80. Z. Kovziridze, J. Heinrich, R. Goerke, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G. Donadze. PRODUCTION OF BIONANOCERAMIC SUPERPARAMAGNETICS FOR CREATION OF CONTROLLED. LOCAL HYPERTHERMIA AND THEIR USE, AS THERAPEUTIC AGENTS, FOR PURPOSEFUL TRANSPORTATION IN LIVING ORGANISMS IN SURFACE (SKIN) CANCER TREATMENT. Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 1(22), Tbilisi, 2010, p.43-51.
81. Z. Kovziridze, P. Khorava, N. Mitskevich. Controlled Local Hyperthermia and Magnetic Hyperthermia of Surface (Skin) Cancer Diseases. Journal of Cancer Therapy, 2013, 4, # 7, p.p. 1262-1271. USA, Delaware.
82. Z. Kovziridze, E. Nikoleishvili, P. Khorava, A. Eliozashvili, G. Donadze. Controlled Local Hyperthermia for Therapy of Malignancies . 2nd International Conference for Students and Young Scientists on Materials Processing Science, Tbilisi, Georgia, 10-13 October 2012, Journal of Georgian Ceramists Association, 1(29) 2013. P.p. 140 146.
83. z. kovziridze, p. khorava, n. mitskevich, a. eliozashvili, g. donadze. avTvisebiani simsiVneebis mkurnalobis hiperTermiuli meTodis damuSaveba // saqarTvelos keramikosTa asociaciis JurnalI ”keramika”, 2012, #1(27) gv. 16-34.
84. G. Donadze, G. Mamniashvili A. AkhalkatsiD. Daraselid. JapharidzeO. RomelashviliA. ShengelaiaC. GavasheliJ.G. Heinrich. THE RECEIVING AND STUDY OF HEMATITE, NANOPARTICLES FOR HYPERTHERMIA. 1st International Conference for Students and Young Scientists on Materials Processing Science, Tbilisi, Georgia 10-13 October 2010, saqarTvelos keramikosTa asociaciis JurnalI “keramika”, 1(24), 2011, gv. 37-46.

85. დეკონირების მოწმობა “მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ”. ნაბეჭდი. საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნული ცენტრი, საქპატენტი დეკონირების მოწმობა 5054 “მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების სამკურნალოდ”.
86. R. Cavaliere, E. C. Ciocatto, B. C. Giovanella, C. Heidelberger, R. O. Johnson, M. Margottini, B. Mondovi, G. Moricca, and A. Rossi-Fanelli, “Selective Heat Sensitivity of Cancer Cells. Biochemical and Clinical Studies,” *Cancer*, 20 1351–1381 (1967).
87. K. Overgaard and J. Overgaard, “Investigation on the Possibility of a Thermic Tumour Therapy. II. Action of Combined Heat-Roentgen Treatment on a Transplanted Mouse Mammary Carcinoma,” *Eur. J. Cancer*, 8 573–575 (1972).
88. J. Overgaard, “Effect of Hyperthermia on Malignant Cells In Vivo. A Review and a Hypothesis,” *Cancer*, 39 2637–2646 (1977).
89. M. J. Hyatt and D. E. Day, “Glass Properties of Yttria–Alumina–Silica System,” *J. Am. Ceram. Soc.*, 70 283–287 (1987).
90. E. M. Erbe and D. E. Day, “Chemical Durability of Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–SiO<sub>2</sub> Glasses for the In Vivo Delivery of Beta Radiation,” *J. Biomed. Mater. Res.*, 27 1301–1308 (1993).
91. D. E. Day and T. E. Day, “Radiotherapy Glasses,” *An Introduction to Bioceramics*. eds. L. L. Hench and J. Wilson. World Science, Singapore, 305–317, 1993.
92. G. J. Ehrhardt and D. E. Day, “Therapeutic Use of <sup>90</sup>Y Microspheres,” *J. Nucl. Med.*, 14 233–242 (1987).
93. R. V. Mantravadi, D. G. Spigos, W. S. Tan, and E. L. Felix, “Intraarterial Yttrium 90 in the Treatment of Hepatic Malignancy,” *Radiology*, 142 783–786 (1982).
94. M. J. Herba, F. F. Illescas, M. P. Thirlwell, G. J. Boos, L. Rosenthal, M. Atri, and P. M. Bret, “Hepatic Malignancies: Improved Treatment with Intraarterial Y-90,” *Radiology*, 169 311–314 (1988).
95. Y. Ebisaw, F. Miyaji, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Nakamura, “Bioactivity of Ferrimagnetic Glass–Ceramics in the System FeO–Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–CaO–SiO<sub>2</sub>,” *Biomaterials*, 18 1277–1284 (1997).
96. H. Konaka, F. Miyaji, and T. Kokubo, “Preparation and Magnetic Properties of Glass–Ceramics Containing α-Fe for Hyperthermia,” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 105 833–836 (1997).

97. M. Kawashita, H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Magnetite-Containing Glass–Ceramics in Controlled Atmosphere for Hyperthermia of Cancer,” J. Ceram. Soc. Jpn., 109 39–44 (2001).
98. M. Kawashita, Y. Iwahashi, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, and T. Shinjo, “Preparation of Glass–Ceramics Containing Ferrimagnetic Zinc-Iron Ferrite for the Hyperthermal Treatment of Cancer,” J. Ceram. Soc. Jpn., 112 373–379 (2004).
99. Masakazu Kawashita, Ceramic Microspheres for Biomedical Applications Int. J. Appl. Ceram. Technol., 2 [3] 173–183 (2005).
100. Z.Kovziridze, G. Donadze, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, D. Daraselia, D. Japharidze, O. Romelashvili, A. Shengelaia, C. Gavasheli, J.G. Heinrich. THE RECEIVING AND STUDY OF HEMATITE NANOPARTICLES FOR HYPERTHERMIA, 1st International Conference for Students and Young Scientists on Materials Processing Science, Tbilisi, Georgia 10-13 October 2010, Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 2(23), 2010,1(24), 2011, Tbilisi, p.37-46.
101. Z.Kovziridze, J.Heinrich, R.Goerke, G.Mamniashvili, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G.Donadze. Production of superparamagnetic nanospheres for hyperthermic therapy of surface (skin) cancer diseases. 3rd International congress on Ceramics, November 14-18, 2010, Osaka, Japan. [IOP Conference Series: Materials Science and Engineering](#), 2010.
102. Z.Kovziridze, J. Heinrich, R. Goerke, G. Mamniashvili, A. Akhalkatsi, Z. Chachkhiani, N. Mitskevich, G. Donadze. PRODUCTION OF BIONANOCERAMIC SUPERPARAMAGNETICS FOR CREATION OF CONTROLLED. LOCAL HYPERTHERMIA AND THEIR USE, AS THERAPEUTIC AGENTS, FOR PURPOSEFUL TRANSPORTATION IN LIVING ORGANISMS IN SURFACE (SKIN) CANCER TREATMENT. Journal of Georgian Ceramists Association “Ceramics” N 1(22), Tbilisi, 2010, p.43-51.
103. Z. Kovziridze, P. Khorava, N. Mitskevich. Controlled Local Hyperthermia and Magnetic Hyperthermia of Surface (Skin) Cancer Diseases. Journal of Cancer Therapy, 2013. 4. 1262-1271.
104. კოვზირიძე, გ. მენთეშაშვილი, პ. ხორავა, ხ. ბლუაშვილი. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ. ჟურნალი “კერამიკა”, 1(31) 2014. გვ.16-28.
105. P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix and P. M. Schlag, Lancet Oncol., 3, 487489 (2002).
106. P. Moroz, S. K. Jones and B. N. Gray, J. Surg. Oncol., 77, 259269(2001).

107. R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott and C. B. Taylor, *Ann. Surg.*, 146, 596606 (1957).
108. H. Matsuki, T. Yanada, T. Sato, K. Murakami and S. Minakawa, *Mater. Sci. Eng., A*, 181–182, 13661368 (1994).
109. R. Hergt, W. Andra, C. d'Ambly, I. Hilger, W. Kaiser, U. Richter and H. Schmidt, *IEEE Trans. Magn.*, 34, 37453754 (1998).
110. M. Shinkai, M. Yanase, M. Suzuki, H. Honda, T. Wakabayashi, J. Yoshida and T. Kobayashi, *J. Magn. Mater.*, 194, 176184 (1999).
111. A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. H. Föhling and R. Felix, *J. Magn. Mater.*, 201, 13419 (1999).
112. A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nadobny, H. Schirra, H. Schmidt, S. Deger, S. Loening, W. Lanksch and R. Felix, *J. Magn. Mater.*, 225, 118126 (2001).
113. R. Müller, R. Hergt, M. Zeisberger and W. Gawalek, *J. Magn. Mater.*, 289, 1316 (2005).
114. T. Atsumi, B. Jeyadevan, Y. Sato and K. Tohji, *J. Magn. Soc. Jpn.*, 30, 555560 (2006).
115. G. F. Goya, R. Fernandez-Pacheco, M. Arruebo, N. Cassinelli and M. R. Ibarra, *J. Magn. Mater.*, 316, 132135 (2007).
116. T. Atsumi, B. Jeyadevan, Y. Sato and K. Tohji, *J. Magn. Mater.*, 310, 28412843 (2007).
117. L.-Y. Zhang, H.-C. Gu and X.-M. Wang, *J. Magn. Mater.*, 311, 228233 (2007).
118. J.-P. Fortin, C. Wilhelm, J. Servais, C. Ménager, J.-C. Bacri and F. Gazeau, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 26282635 (2007).
119. C. Dennis, A. J. Jackson, J. A. Borchers, R. Ivkov, A. R. Foreman, J. W. Lau, E. Goernitz and C. Gruettner, 52<sup>nd</sup> Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, Nov. 59, Tampa, Florida, (2007) p. 29.
120. R. E. Rosensweig, *J. Magn. Mater.*, 252, 370374 (2002).
121. M. Suto, Y. Hirota, M. Mamiya, A. Fujita, R. Kasuya, K. Tohji and B. Jeyadevan, *J. Magn. Mater.*, 321, 14931496 (2009); M. Suto, Y. Hirota, M. Mamiya, R. Kasuya, A. Fujita, K. Tohji and B. Jeyadevan, *J. Magn. Soc. Jpn.*, 33, 391395 (2009).
122. J.-P. Fortin, F. Gazeau and C. Wilhelm, *Eur. Biophys. J.*, 37, 223228 (2008).
123. T. Sugimoto and E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.*, 74, 227243 (1980).
124. M. Tada, S. Hatanaka, H. Sanbonsugi, N. Matsushita and M. Abe, *J. Appl. Phys.*, 93, 75667568 (2003).



125. B. JEYADEVAN. Present status and prospects of magnetitenanoparticles-based hyperthermia. *Journal of Ceramic Society of Japan*, 118[6], 391-401, 2010.
126. By John Bullivant – Dissertation "Stable superparamagnetic ferrofluids for the treatment of secondary liver cancer by hiperthermia", University of Florida, 2008.
127. R.D.Zysler, D.Fiorani and A.M.Testa. "Investigation of magnetic properties of interacting Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles", *JMMM* 224, 2001, p. 5 – 11