

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხატია ბლუაშვილი

მართვადი მაგნიტური და ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს
დაავადებების სამკურნალოდ

სადოქტორო პროგრამა – ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია

შიფრი-0410

ავტორეფერატი

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

თბილისი

2018

2018 სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ქიმიური ტექნოლოგიის დეპარტამენტის ბიონანოსამედიცინო, კერამიკული და პოლიმერული კომპოზიტების ტექნოლოგია, ინსპექცია, კონტროლი მიმართულებაზე

ხელმძღვანელები: პროფესორი ზ. კოვზირიძე

ასოც. პროფესორი გ. ტაბატაძე

რეცენზენტები: პროფესორი რ.ქაცარავა

პროფესორი ნ. ჯოგლიძე

დაცვა შედგება -----წელი”-----“-----, -----საათი

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს კოლეგიის სხდომაზე, კორპუსი -----, აუდიტორია -----

მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 69.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში, ხოლო ავტორეფერატის-ფაკულტეტის ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალურობა

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 სხივურ თერაპიას. იმუნო- და ჰორმონო თერაპია განიხილება, დროგორც 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 სიმსივნის საწინააღმდეგო სტრატეგიის გასაძლიერებლად.

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 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). ჰიპერთერმია წარმოადგენს მეთოდს, რომელიც გულისხმობს სიმსივნურ უჯრედებზე ციტოსტატიკურ ზემოქმედებას უჯრედში

ტემპერატურის გაზრდით - ჰიპერთერმიული ველით გამოწვეული სითბური გაბნევის მექანიზმებით.

კიბოს უჯრედები ილუპება ჩვეულებრივ დაახლოებით +42 - +45°C-ზე, რადგან ჟანგბადის მიწოდება სიხლძარღვებით არასაკმარისია, მაშინ როდესაც ნორმალური უჯრედები არ ზიანდება უფრო მაღალი ტემპერატურის დროსაც. გარდა ამისა, სიმსივნე უფრო ადვილად ხურდება, ვიდრე გარშემო მდებარე ნორმალური ქსოვილი

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიონანოკერამიკის და ნანოკომპოზიტების მასალათმცოდნეობის ცენტრში 2005 წლიდან ონკოლოგიის ზედამხედველობის ქვეშ მიმდინარეობს სამუშაოები ავთვისებიანი სიმსივნეების წინააღმდეგ ორი მიმართულებით:

1. კერამიკული ნანო- და მიკრონაწილაკების მიღება და მათი გამოყენება მართვადი ლოკალური მაგნიტური ჰიპერთერმიის მეთოდით, ამისათვის შეიქმნა ნანონაწილაკების მისაღები ძეტა-პოტენციალის ხელსაწყო.
2. ტემპერატურული ველის გამოყენებით მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიული მეთოდით. (ჯგუფში მუშაობენ: კერამიკოსები, ონკოლოგები, ფიზიკოსები, იმუნოლოგები, ელექტრონიკის დარგის წარმომადგენლები).

1. ჩვენს მიერ შექმნილი ხელსაწყო ნანონაწილაკების მისაღებად საშუალებას იძლევა მივიღოთ ნაწილაკები დისპერსიულობის ინტერვალით 30-80 ნმ კიურის ტემპერატურაზე გამოწვის შემდეგ, ხოლო სედიმენტაციის მეთოდით მათი ზომები დაყვანილ იქნა 30-35 ნმ ინტერვალში. ეს დადასტურდა გერმანიის ქ. კლაუსტალის ტექნიკურ უნივერსიტეტში ელექტრონულ მიკროსკოპიული კვლევით და შემდგომ იქვე ფხვნილის სახლში გამოკვლევის საფუძველზე.

მიღებულია სუპერპარამაგნეტიკები, $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$. ხურდებიან 42-45°C-მდე. ჰემატიტის ნაწილაკების საშუალო ზომაა 30-80 ნმ. ეს ბევრად ნაკლებია უჯრედების ზომაზე (7-10 მკმ) ასეთი ნაწილაკების უჯრედში განთავსებას ხელს უწყობს მაგნიტური ველი და დაავადებული უჯრედის რეცეპტორები-

ფოლატები, რომლებიც იზიდავენ ამ ნაწილაკებს და რომლებიც ჯანმრთელ უჯრედებს არ გააჩნიათ.

მაგნეტიტის და ჰემატიტის ნაწილაკი, რომელიც სითბოს გააბნევს ნეელის რელაქსაციით იდეალურია მაგნიტური ჰიპერთერმისათვის 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, მაგნეტიტის და ჰემატიტის ნაწილაკი, რომელიც გააბნევს სითბოს ნეელის რელაქსაციით საკმაოდ მცირეა დისპერსიისთვის და შეიძლება გამოყენებულ იქნას მიზანმიმართული მიტანისათვის, რაც წარმოადგენს მაგნიტური სითხის ჰიპერთერმის დამატებით უპირატესობას.

2. რამდენიმე წლის მუშაობის შედეგად მიღებულია საუკეთესო ეფექტური შედეგი ცხოველებზე მეორე მეთოდის გამოყენებით. ასევე გრძელდება ექსპერიმენტები კერამიკული ნანო- და მიკრონაწილაკების გამოყენებისათვის ინ ვივო ტექნოლოგიაში

ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 2–3,5 თვის უჯიშო (არახაზოვანი) თეთრი თაგვები (18–20გრ. მასით). ექსპერიმენტისთვის შერჩევის შემდეგ 10-14 დღის განმავლობაში ცხოველები განთავსდნენ ვივარიუმში საკარანტინო რეჟიმში. თითოეულ ცხოველზე შედგა ინდივიდუალური ოქმი. ცხოველები იმყოფებოდნენ ერთნაირი კვებისა და მოვლის პირობებში.

კვლევები წარმოებდა ერლიხის ადენოკარცინომისა (EAT, ასციტური ვარიანტი) და S-45 სიმსივნური შტამების გამოყენებით. ერლიხის ადენოკარცინომის ინოკულაცია ხდებოდა (ონკოლოგების მიერ) თაგვებში ინტრაპერიტონულად, ბეჭქვეშა მიდამოში.

სიმსივნურ წარმონაქმნზე თავსდებოდა ხელსაწყო, რომლის დაბოლოებაზეც ფიქსირდებოდა 42-45 გრადუსი ტემპერატურა

(ცელსიუსით). ჰიპერტერმიული მანიპულაციის ხანგრძლივობა იყო 5-5 წუთი.

სამუშაოს მიზანი

1. სამუშაოს მიზანს წარმოადგენს ზემოდალი დისპერსიულობის ბიონანოკერამიკული სუპერპარამაგნეტიკების მიღება მართვადი ლოკალური ჰიპერტერმიის შესაქმნელად და მათიმი ზანმიმართული ტრანსპორტირება ცოცხალ ორგანიზმში ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ

2. ჩვენს მიერ კონსტრუირებული პროქტოლოგიური (სწორი ნაწლავი) და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალო კლინიკური აპარატურის შექმნა და მისი გამოცდა ცხოველებზე მართვადი ლოკალური ჰიპერტერმიის მისაღებად. მისი საშუალებით ტემპერატურული ველის მიზანმიმართული ტრანსპორტირება ცოცხალ ორგანიზმში პროქტოლოგიური (სწორი ნაწლავი) და საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ.

სამუშაოს არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ჩვენს მიერ შექმნილი კლინიკური ხელსაწყოს ზონდის (ჰიპერტერმიული თავაკის) მეშვეობით ხდება ტემპერატურული ველის ტრანსპორტირება ადამიანის-ვოლუნტარი პაციენტის ჰიდრო-ჰიპერტერმიული მეთოდით, ამ თავაკის სიმსივნურ უბანში ჩადგმით გარკვეული დროის განმავლობაში, რომელიც განისაზღვრება ემპირიულად, იმისდა მიხედვით თუ როგორ რეაგირებს პაციენტი მკურნალობაზე და როგორ ექვემდებარება დაავადება მკურნალობას. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ტემპერატურული ინტერვალი შეადგენს 42-44°C ხოლო დროის ხანგრძლივობა-20-40 წუთს.

კვლევის ობიექტი და შედეგები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 2-3 თვის 20-25 გრამი მასის უჯიშო არახაზოვანი თეთრი თაგვები და მათი ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედები. ქსპერიმენტი ჩატარდა ცხოველების თორმეტ ჯგუფზე. შედეგები ყველა ჯგუფისათვის თანაბრად დადებითია. შედეგები გამოქვეყნებულია იაპონიაში, აშშ, ევროპასა და საქართველოში. პრეზენტაციები გაკეთებულია საერთაშორისო კონფერენციებზე და მსოფლიო კონგრესებზე. ამ შედეგებზე და რამოდენიმე წლის მუშაობის გამოცდილებაზე დაყრდნობით, გაჩნდა მოტივაცია, რათა შექმნილიყო კლინიკური აპარატურა ვოლუნტარი პაციენტებისათვის. აპარატურა მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კიბოს პროქტოლოგიური (სწორი ნაწლავი) და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალოდ, რომელიც შეიქმნა საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიონანოკერამიკისა და ნანოკომპოზიტების მასალათმცოდნეობის ცენტრში.

ნაშრომის ძირითადი შედეგი და მეცნიერული სიახლე

ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით საქართველოში პირველად იქნა წარმოდგენილი ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი.

მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს მაღალი ანტისიმსივნური ეფექტის მქონე პრინციპულად ახალი ჰიპერთერმიული მეთოდის შექმნა. სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობის შესწავლა ვოლუნტარი პაციენტებისთვის.

შედეგების გამოყენების სფერო

მიღებული შედეგების საფუძველზე ინოვაციური მაღალი ტექნოლოგიის შექმნა მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით კიბოს

მედაპირული (კანის და კანქვეშა), სწორი ნაწლავისა და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალოდ.

ექსპერიმენტულ ცხოველებზე მიღებულია მაღალი ანტიბლასტური ეფექტის მქონე პრინციპულად ახალი მეთოდოლოგია და ტექნოლოგია. შექმნილია კლინიკური ხელსაწყოები „ლეზი“ და „ლეზი 1“ სიმსივნეთა პოლოქიმიო თერაპიული მკურნალობისთვის.

ცხოველთა სიმსივნის მორფოლოგიური კვლევის ჩატარებისას გამოყენებულ იქნა თანამედროვე მეთოდები: ქიმიური, ბიოქიმიური და მიკროსკოპიული.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

ნაშრომი შედგება შესავლის, ლიტერატურული მიმოხილვის, სამი თავისა და დასკვნისაგან, წარმოდგენილია 102 ნაბეჭდ გვერდზე, შეიცავს 4 ცხრილს, 57 სურათს და ერთვის ციტირებული ლიტერატურის ნუსხა (133 დასახელება).

ნაშრომის შედეგები

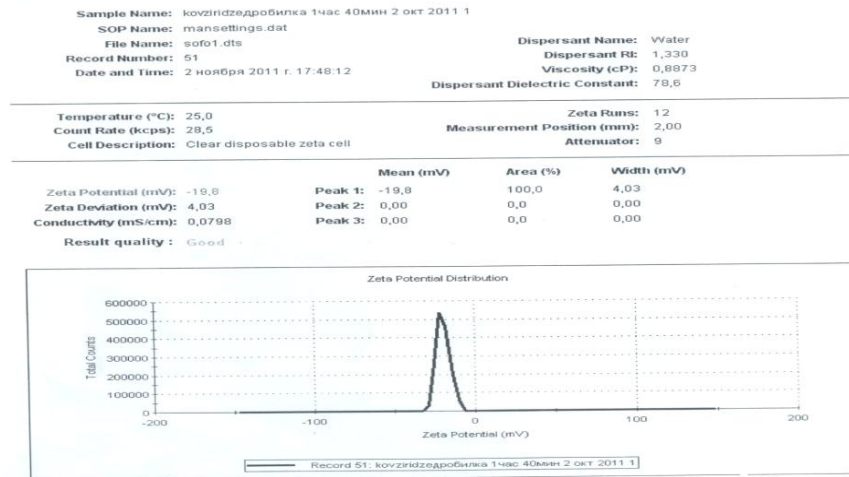
- მეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული იქნა რკინის იონები, რომლებიც შემდეგ დამუშავდა თერმიულად კიურის (769) ტემპერატურაზე, რათა გადაგვეყვანა პარამაგნიტურ მდგომარეობაში. დაჟანგვის მეთოდით მიღებული ჰემატიტის ნანონაწილაკების საშუალო ზომა შეადგენდა 195 ნანომეტრს. სედიმენტაციის მეთოდით ზომები დაყვანილ იქნა 30-80 ნმ-დე.
- ფხვნილი შესწავლილ იქნა გერმანიის ქ. კლაუსტალის ფხვნილის სახლში. აჩვენა კარგი ჰომოგენურობა და ანალიზის პროცესში კარგი სტაბილურობა

- კვლევის ობიექტი სუპერპარამაგნიტიკია. მისი მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს.
- მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდით მკურნალობის უკვე სამი სეანსის შემდეგ ყველა ჯგუფის ცხოველებზე ვიზუალურად შეინიშნება სიმსივნური წარმონაქმნის ზომებში შემცირება და დაავადების ნეკროზი.
ხოლო 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

ნანოფხვნილის მიღება მბრუნავი კათოდის მეთოდით

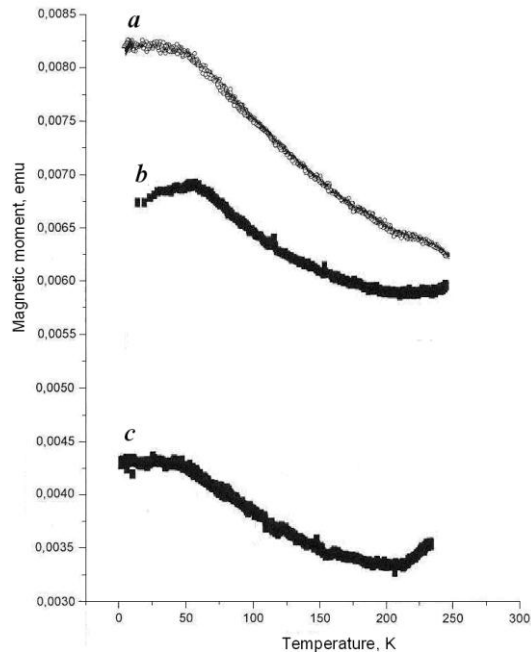
მიღებულია სუპერპარამაგნიტიკები, რომელთა ფორმულაა $a\text{-Fe}_2\text{O}_3$. ისინი წარმოადგენს დიელექტრიკს, მაგრამ რეაგირებენ მაგნიტურ ველზე და ხურდებიან $42\text{-}45^\circ\text{C}$ -მდე. მათი საშუალო ზომაა 30-80 ნმ. ეს ბევრად ნაკლებია უჯრედების ზომაზე (7-10 მკმ), რაც იძლევა საშუალებას, მათი გარკვეული 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 Fe_2O_3 -ის ბაზაზე და კომპოზიციებში მისი სხვა სახის კერამიკებთან, როგორებიცაა მაღალი კონცენტრაციის თავისუფალი ელექტრონების მქონე მასალები, რომელთა სპინურ მაგნიტურ მომენტებს თავისი წვლილი შეაქვთ პარამაგნიტიზმში. 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.

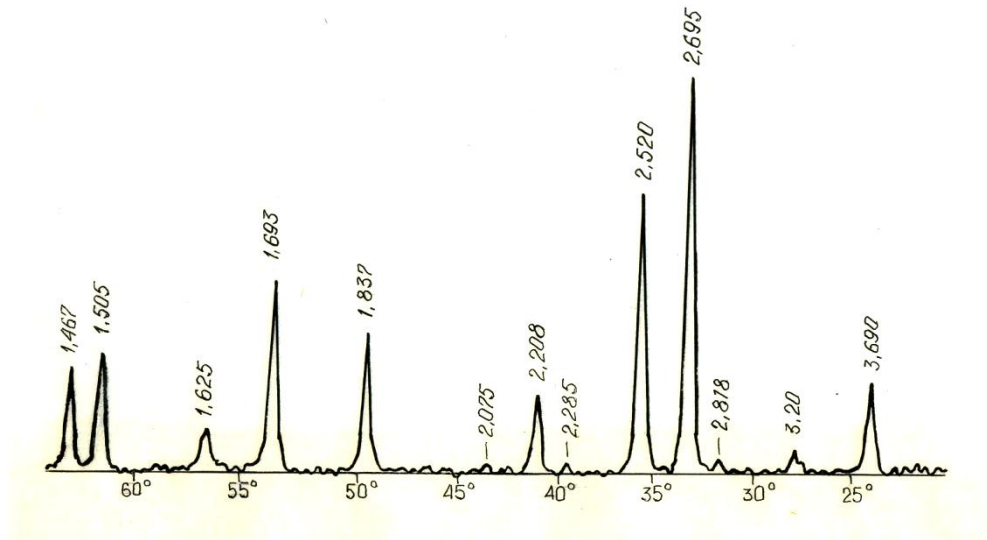


სურ. 1. 5 საათი ვიბროჩისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ძეტა-პოტენციალი. დისპერსანტი – წყალი

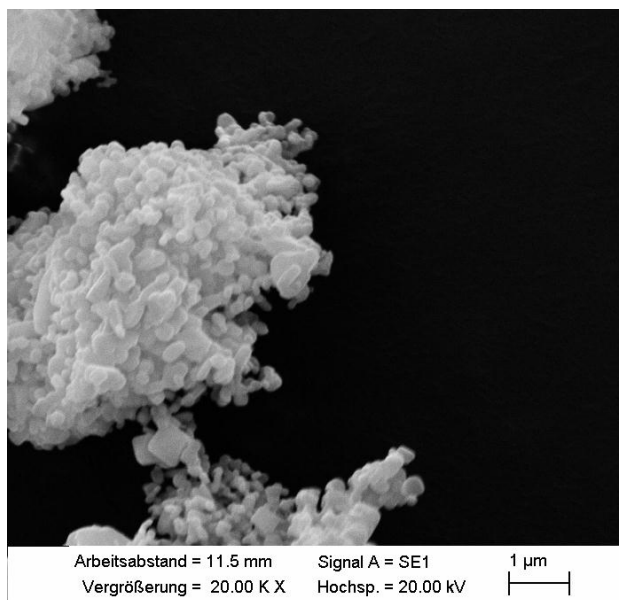
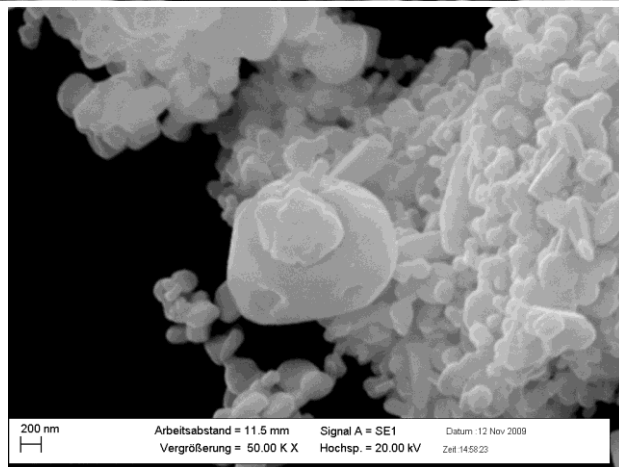
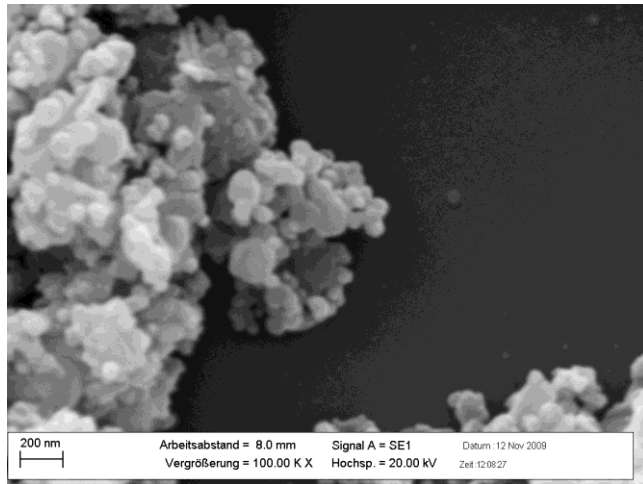
- შესწავლილია ძეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული ნაწილაკების მიკროსტრუქტურა ელექტრონული მიკროსკოპისა და რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით.
- ფხვნილის ჰომოგენურობა,
- მაგნიტური ამთვისებლობავიბრაციული მაგნიტომეტრული მეთოდით
- ფხვნილი ჰომოგენურია და ანალიზის პროცესში აჩვენა კარგი სტაბილურობა.
- კვლევის ობიექტი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



სურ. 2. ჰემატიტის(Fe_2O_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.



სურ. 3. მიღებული ნანოკერამიკული ნაწილაკების რენტგენოგრამა კიურის ტემპერატურაზე გამოწვის შემდეგ



სურ. 4. ჰემატიტის აგლომერატების რასტრული ელექტრონულ-
მიკროსკოპიული სურათი

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 ძეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული რკინის იონები შემდგომში ღუმელის დამუშავებამ 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 1.

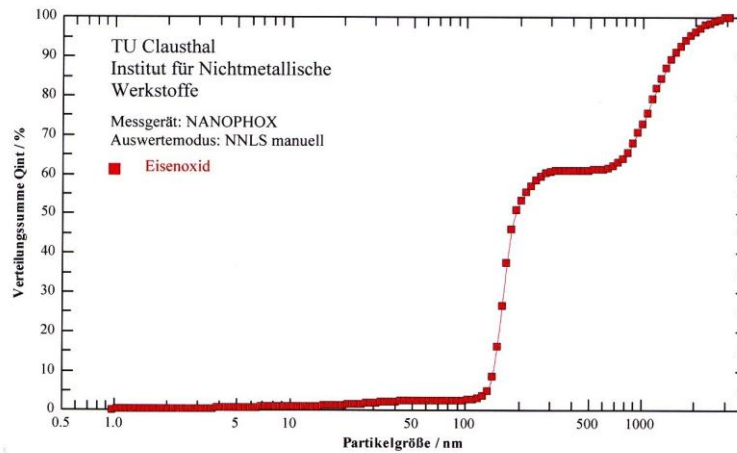
ცხრილი 1. განაწილების ინტენსიობის მნიშვნელოვანი მახასიათებლები

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

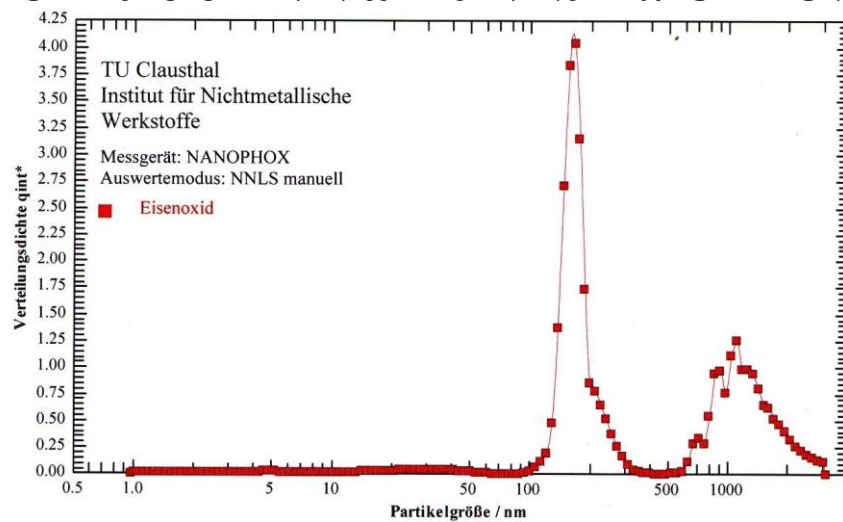
შესწავლილა α -Fe₂O₃-ის მაგნიტური ამთვისებლობა ვიბრაციული მაგნიტომეტრული მეთოდით 10 კილოერსტედი დამაბულობის მუდმივ მაგნიტურ ველში. მაგნიტური ველი შექმნილია FL-2 ტიპის მაგნიტზე. ნაჩვენებია, რომ კვლევის ობიექტი პარამაგნიტურია. ამ

სუპერპარამაგნეტიკების მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს.

Produktspezifische Darstellung

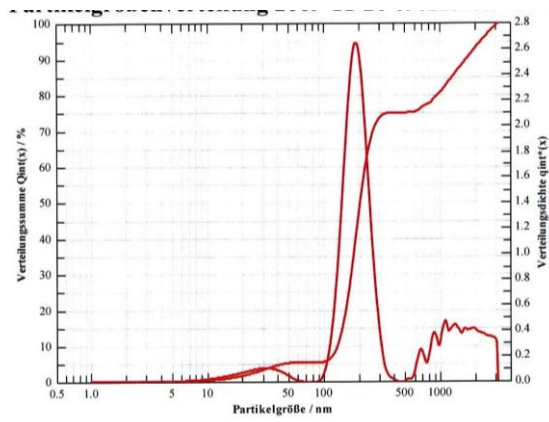
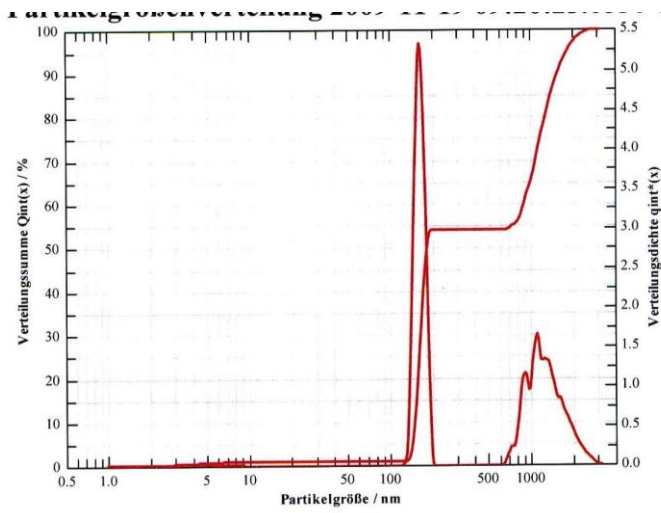
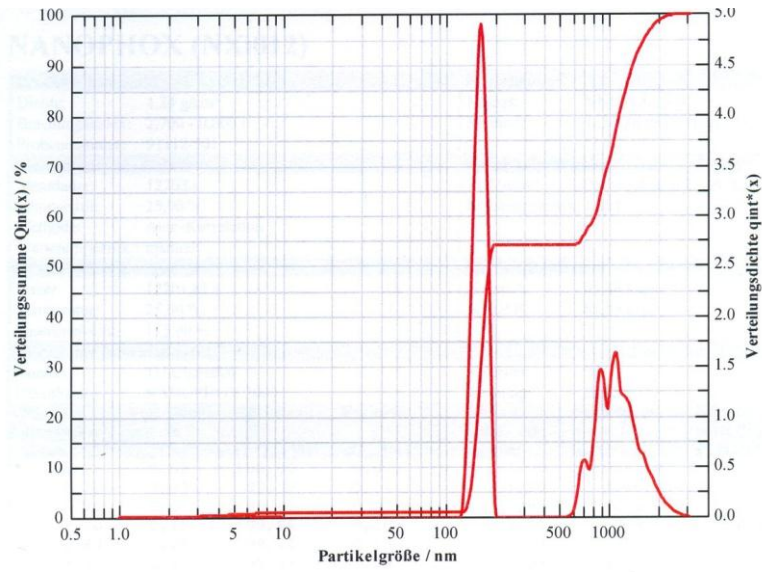


სურ.5. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების ჯამური მრუდი



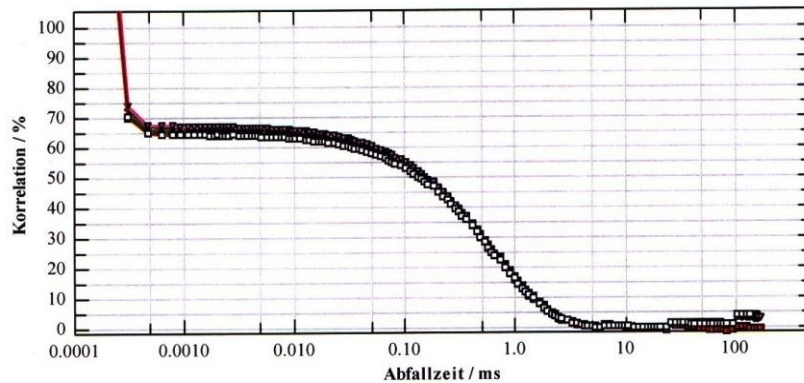
სურ. 6. ჰემატიტის ნაწილაკების განაწილების სიმკვრივე.

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.



სურ. 7. ნაწილაკთა განაწილების კომპლექსური მრუდები ზომების

სურათებიდან ჩანს, რომ სამივე ნიმუშის კომპლექსური მრუდები თითქმის იდენტურია. ოდნავ განსხვავებას იძლევა მესამე ნიმუში.



სურ. 8. ფხვნილის კორელაციის დიაგრამა

სურ. 8-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 დამუხანგავ გარემოში მიღებულ იქნა ჰემატიტის ნანონაწილაკები 30-80 ნმ ზომით. ელექტრონულ-მიკროსკოპიულმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ეს ნაწილაკები აგლომერირებულია. NANOPHOX ხელსაწყო აფიქსირებს აგლომერირებულ მთლიან ნაწილაკს, 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.

სუპერპარამაგნიტური კერამიკული ნაწილაკების გამოსაცდელად სიმსივნური დაავადებების წინააღმდეგ მომზადებულ იქნა ცხოველები (თაგვები) ინ ვივო ტექნოლოგიისათვის და სიმსივნური დაავადებების გამომწვევი გერმანული პრეპარატები. ჩვენი ჯგუფის ფიზიკოსების მიერ

მომზადებული მაგნიტურ-რეზონანსული კონტურის მეშვეობით ხდება ჰემატიტის ფხვნილის 5%-იანი ფიზიოლოგიური ხსნარის გახურება 316K-ზე. მკურნალობა მიმდინარეობს მაგნიტურ-რეზონანსული კონტურიდან გამომავალი სოლენოიდის უშუალო შეხებით ცხოველის კანთან რამოდენიმე წუთის განმავლობაში. მკურნალობის პერიოდი შედგება რამოდენიმე სეანსისაგან. სეანსების რაოდენობა დამოკიდებულია ცხოველის სიმსივნური დაავადების ჰიპერთერმიულ მკურნალობის მიმართ დაქვემდებარებაზე.

კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების მკურნალობა ჰიპერთერმიული მეთოდებით

ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით საქართველოში პირველად იქნა წარმოდგენილი ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში. [108-116].

რამდენიმე წლის მუშაობის შედეგად მიღებულია საუკეთესო ეფექტურ იშედევები ცხოველებზე. შედეგების გაუმჯობესების და მკურნალობის შედეგების სტაბილურობის მიზნით, ასევე ჩვენს მიერ შექმნილი ხელსაწყო «ლეზი» გაუმჯობესების მიზნით, მისი ეფექტური მუშაობის უნარიანობის ასამაღლებლად, რათა მკურნალობა გადატანილ იქნენ კლინიკაში ადამიანების სამკურნალოდ, ონკოლოგიურ ცენტრთან შეთანხმებით, დამზადდა კლინიკური ხელსაწყო, პირველ ეტაპზე ვოლუნტარი პაციენტების სამკურნალოდ.

აღნიშვნის ღირსია ის, რომ ექსპერიმენტებმა ცხოველებზე წარმატებით ჩაიარა. შედეგების შესახებ არსებობს პათოლოგიურ-ანატომიური ლაბორატორიის “პათჯეო” დადებითი დასკვნა ფორმა № IV -200 -6/ა მაკრომორფოლოგიური და მიკრომორფოლოგიური აღწერის შესახებ.

სამუშაოს არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ჩვენს მიერ ლაბორატორიულ პირობებში შექმნილი ხელსაწყო ჰიპერთერმიული თავაკის მეშვეობით ხდება ტემპერატურული ველის ტრანსპორტირება ცხოველის კანზე და კანქვეშა, ამ

თავაკის სიმსივნურ უბანზე დადებით გარკვეული დროის განმავლობაში, რომელიც განისაზღვრება ემპირიულად, იმის და მიხედვით თუროგორ რეაგირებს ცხოველი მკურნალობაზე და როგორ ექვემდებარება დაავადება მკურნალობას.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ცხოველების 12 ჯგუფზე, ამ თავში მოყვანილია ერთ-ერთი ჯგუფის შედეგები, როგორც საერთო დამახასიათებელი.

ცხრილი 2. 01.07.2014წ. –ცხოველთა სიმსივნეები ზომებში

რიცხვი	N 1 ცხოველი სიმსივნის ზომები L,B,H= 14X9X6	N ცხოველი სიმსივნის ზომები L,B,H= 11X6X5
01.07.2014 (I სეანსის ხანგრძლივობა)	30 წთ	30 წთ
03.07.2014(II სეანსის ხანგრძლივობა))	30 წთ	30 წთ
05.07.2014(III სეანსის ხანგრძლივობა))	30 წთ	30 წთ
07.07.2014(IV სეანსის ხანგრძლივობა))	30 წთ	30 წთ
09.07.2014(V სეანსის ხანგრძლივობა))	30 წთ	30 წთ
11.07.2014(VI სეანსის ხანგრძლივობა))	ნამკურნალები უბნის ზომები L,B,H= 16X11X9	ნამკურნალები უბნის ზომები L,B,H= 12X9X6
13.07.2014(VII სეანსის ხანგრძლივობა))	35 წთ შეინიშნება ნეკროზი	35წთ შეინიშნება ნეკროზი
15.07.2014(VIII სეანსის ხანგრძლივობა))	35 წთ შეინიშნება ნეკროზი	35წთ შეინიშნება ნეკროზი
17.07.2014(IX სეანსის ხანგრძლივობა))	35 წთ	35წთ

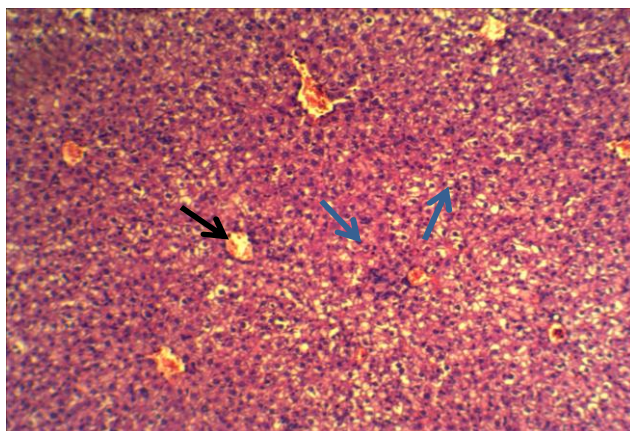
	შეინიშნება ნეკროზი	შეინიშნება ნეკროზი
19.07.2014(X სეანსის ხანგრძლივობა))	35 წთ შეინიშნება ნეკროზული ველის გარშემო დაწყლულება	35 წთ შეინიშნება ნეკროზული ველის გარშემო დაწყლულება
21.07.2014(XI სეანსის ხანგრძლივობა))	35 წთ L,B,H= 20X14X10 შეინიშნება ნეკროზული ველის გარშემო დაწყლულება	35წთ L,B,H=13X7X3 შეინიშნება ნეკროზული ველის გარშემო დაწყლულება

ექსპერიმენტის დროს თავგები დადებითად რეაგირებდნენ მკურნალობის პროცესზე. VII სეანსის შემდეგ შეინიშნება მთლიანად დაავადებული ნამკურნალები უბნის ნეკროზი და სიმსივნური უბნის გარშემო დაწყლულება უკვე ორივე ცხოველზე, რაც დაავადების განკურნების ფაზაში გადასვლაზე მიგვანიშნებს.

მკურნალობის დამთავრებამდე დარჩენილი იყო სამი-ოთხი სეანსი, მაგრამ ონკოლოგების შემოთავაზებით ორივე ცხოველი იქნა დაკლული და პათოლოგიურ-ანატომიურ ლაბორატორიაში “პათჯეო”. ჩატარდა ღვიძლის და ფილტვის ანალიზი რათა გვეჩვენა ორგანოებზე სიმსივნის მეტასტაზური გავრცელების შესაძლებლობა. ანალიზი სურათებითა და მათი აღწერილობით წარმოდგენილია ქვემოთ.

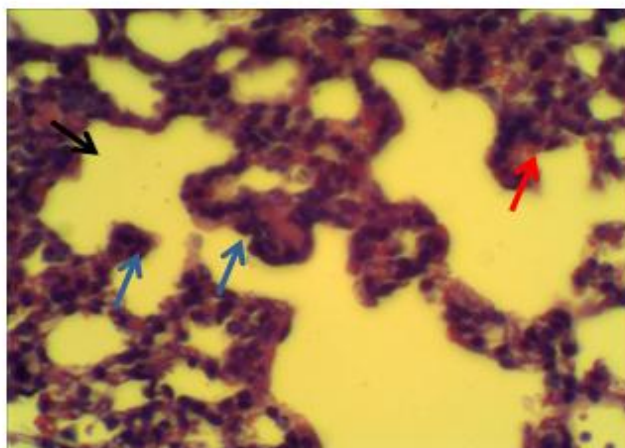
ღვიძლის და ფილტვის ანალიზი

მკურნალობის დამთავრებამდე დარჩენილი იყო სამი-ოთხი სეანსი, მაგრამ ონკოლოგების შემოთავაზებით ორივე ცხოველი იქნა დაკლული და პათოლოგიურ-ანატომიურ ლაბორატორიაში “პათჯეო” ჩატარდა ღვიძლის და ფილტვის ანალიზი რათა გვეჩვენა ორგანოებზე სიმსივნის მეტასტაზური გავრცელების შესაძლებლობა. ანალიზი სურათებითა და მათი აღწერილობით წარმოდგენილია ქვემოთ.



სურ. 9. A. ღვიძლი

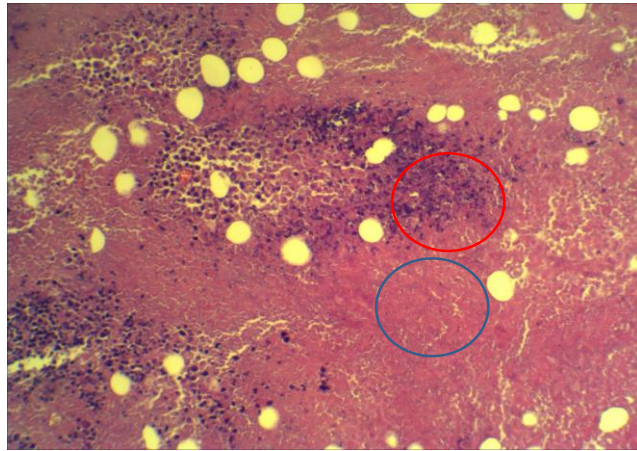
შავი ისრით ნაჩვენებია სისხლის მილი ,მასში ერითროციტების არსებობით ლურჯი ისრით - სისხლის მილის ირგვლივ ჰეპატოციტები (ღვიძლის უჯრედი). პრეპარატში სიმსივნური უჯრედები არ ~ფიქსირდება.



სურ. 10 A. ფილტვი

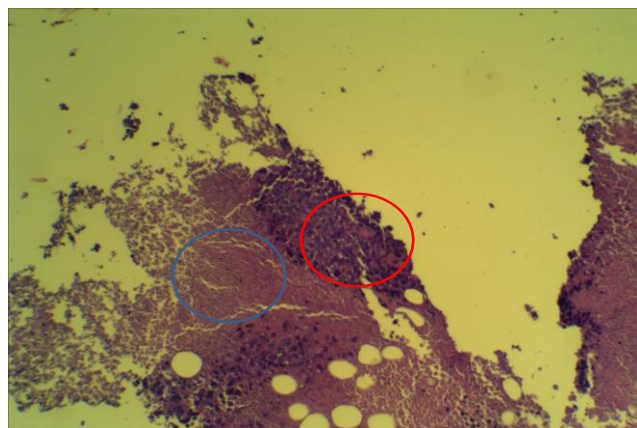
წითელიწრე- ფილტვისალვეოლები, ამოფენილი ალვეოლოციტებით.

ლურჯისარი - ფიბროზულიქსოვილი. აქაც, მორფოლოგიური კვლევის შედეგთა საფუძველზე ღვიძლსა და ფილტვებში სიმსივნის მეტასტაზები არ იქნა ნანახი.



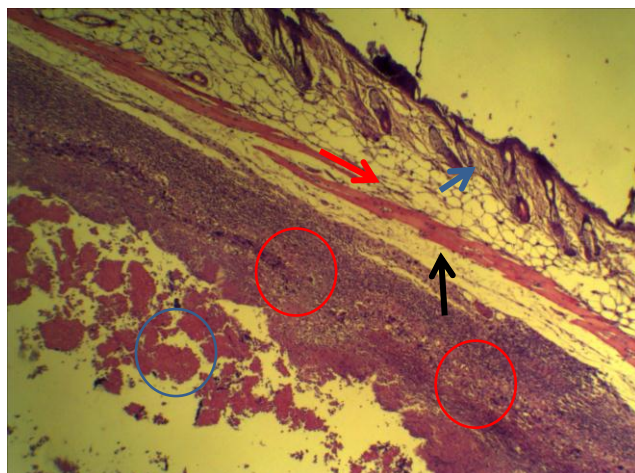
A. სიმსივნე

სურ.11. ლურჯი წრე - ნეკროზული მასები. წითელი წრე - კარიორექსისი (უჯრედის ბირთვის დაშლის პროცესი). ფიქსირდება სიმსივნური უჯრედები, მკვეთრი პოლიმორფიზმით, რაც ახასიათებს ერლიხის ადენოკარცინომას.



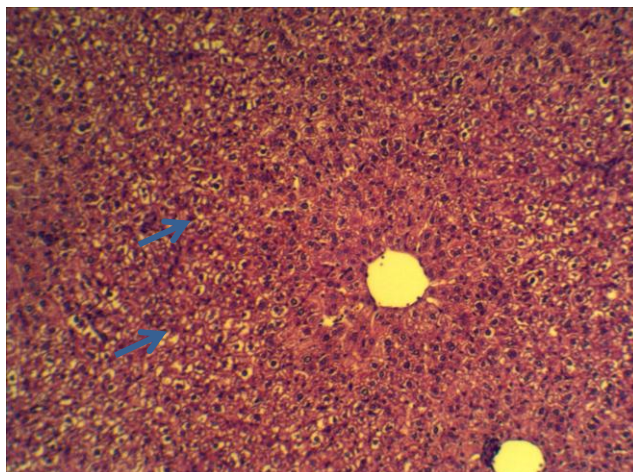
A. სიმსივნე

სურ.12. ლურჯი წრე - ნეკროზული უბანი. წითელი წრე - სიმსივნური უჯრედების პლასტი, ხასიათდებიან მკვეთრადგამოხატული ბირთვული პოლიმორფიზმით (სხვადასვანაირი)



A. სიმსივნე

სურ. 13. ლურჯი ისარი - კანი. წითელი ისარი - კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი.
 ლურჯი წრე-ნეკროზული ქსოვილი. წითელი წრე - სიმსივნური
 უჯრედების პროლიფერატები.



სურ. 14. ღვიძლის ქსოვილი, სიმსივნური უჯრედები არ ფიქსირდება.
 ლურჯი ისრით - სისხლის მილის ირგვლივ ჰეპატოციტები

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 ზემოქმედებით. ვიზუალური დაკვირვებების შედეგები დადასტურებულია ყველა ცხოველზე: სამი, შვიდი და ათი სეანსების შემდეგ ჩატარებული გაზომვებით და ფოტოებით.

დასკვნა

- მეტა პოტენციალის ხელსაწყოში მიღებული იქნა რკინის იონები, რომლებიც შემდეგ დამუშავდა თერმიულად კიურის (769) ტემპერატურაზე, რათა 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. მისი მაგნიტური ამთვისებლობის ფარდობითი სიდიდე 1,00037-ს შეადგენს
- 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.

- ლოკალური ჰიპერთერმიის ზემოქმედებით, სიმსივნის დანეკროზებისას, სიმსივნური მასის ლიზისის დროს, თეორიულად ყოველთვის რჩება სიმსივნის სხვა ორგანოებში მეტასტაზირების ალბათობა.
- მორფოლოგიური კვლევის შედეგის საფუძველზე დადგენილია, რომ დიდი და ფილტვები (ძირითადი სამიზნე ორგანოები) ინტაქტურია, მეორადი სიმსივნური დაზიანებები არ ფიქსირდება.
- სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება და ინტრატუმორული ნეკროზი განპირობებულია ჰიპერთერმიის ზემოქმედებით.

**დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ
შრომებში:**

1. ზ.კოვზირიძე , გ.მენტეშაშვილი, პ. ხორავა, ხ.ბლუაშვილი. მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი “კერამიკა” № 1 (31), 2014,გვ. 16-27
2. Z. Kovziridze, G. Menteshashvili, P. Khorava, KH. Bluashvili. Treatment of skin and subcutaneous cancer diseases by hyperthermic methods. International Journal of Cancer Therapy and Oncology. 2015. 3(1)www.ijcto.org Received June 06, 2014; Revised December 17, 2014; Accepted December 20, 2014; Published Online December 23, 2014
3. Z. Kovziridze, G. Menteshashvili, P. Khorava, KH. Bluashvili. CONTROLLED LOCAL HYPERTHERMIA AND MAGNETIC HYPERTHERMIA OF SURFACE (SKIN) CANCER DISEASES. 14th International Conference of European Ceramic Society, 21-25 June, Toledo, Spain, Poster 2349. 2015
4. Z. Kovziridze, G. Menteshashvili, P. Khorava, KH. Bluashvili. Controlled local Hyperthermia and Magnetic Hyperthermia of Surface (skin) cancer Diseases. Innovative Technologies in Metallurgy and Materials science, International conference 16-18 July, 2015, Tbilisi, Georgia Georgian Technical University
5. ზ.კოვზირიძე , გ.მენტეშაშვილი, პ. ხორავა, ხ.ბლუაშვილი. კანის და კანქვეშა სიმსივნური დაავადებების მკურნალობა ჰიპერთერმიული მეთოდებით. საქართველოს ეროვნული მეცნიერებათა აკადემია. „მეცნიერება და ტექნოლოგია“. 2014. №3. გვ. 35-39
6. Z. Kovziridze, KH. Bluashvili. Treatment of skin and subcutaneous cancer diseases by hyperthermic methods. 6th International Congress on Ceramics 21-25 August. Dresden Germany. 2016
7. ზ.კოვზირიძე, ნ. ჯოგლიძენ, ნ. ნიჟარაძე, ხ.ბლუაშვილი. ჰიპერთერმიის მეთოდით სწორი ნაწლავის კიბოსა(პროქტოლოგიური) და საშვილოსნოს ყელის დაავადებების სამკურნალო აპარატი და უსაფრთხოების შესწავლა თეთრ ვირთაგვებზე. საქართველოს

კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“ Vol.18. 1(35). 2016. გვ. 30-40.

8. Z. Kovziridze, KH. Bluashvili. Apparatus for treatment of proctologic(rectum)and cervix uterus cancer diseases by the method of local controlled hyperthermia. 6th International Congress on Ceramics from Lab to Fab, Dresden, Germany, International Congress Center, August 21-25, 2016. p.280
9. ზ.კოვზირიძე, გ.მენტეშაშვილი, პ. ხორავა, ხ.ბლუაშვილი.მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმიის მეთოდის შესწავლა უსაფრთხოებაზე.საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“ Vol.18. 2(36). 2017. გვ. 3-20.
- 10.Z. Kovziridze, G. Menteshashvili, P. Khorava, KH. Bluashvili. CONTROLLED LOCAL HYPERTHERMIA FOR THERAPY OF MALIGNANCIES . BIT's 3rd Annual Congress of Smart materials -2017, March 16-18, 2017, Bangkok, Thailand.
11. G. Menteshashvili, Z. Kovziridze, , KH. Bluashvili. Apparatus for treatment of skin and subcutaneous cancer diseases by hyperthermic methods . 15th Conference&Exhibition of the European Ceramic Society, Ecers 2017, July 9-13,2017/Budapest, Hungary.

Abstract

The goal of the research is: 1. obtaining of ceramic nano- and microparticles and their application in controlled local magnetic hyperthermia method and 2. by application of temperature field by the use of controlled hyperthermia method. This is why a zeta-potential device was created to obtain nanoparticles. In this respect National Center of Intellectual property of Georgia “SAQTATENTI” 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” 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, and by sedimentation method their sizes can be reduced to 30-35 nm range. It was proved at Claustahl Technical University, Germany, by electron microscopic study, and further again there by investigations performed at Powder House.

As a result of several years the best efficient result was obtained on animals by the application of the second method. Experiments are continued for application of nano- and micro-particles in in-vivo technology. The research group unites: ceramists, oncologists, physicists, immunologists and specialists of electronics sphere. A special room was apportioned at the Center and vivarium was organized there.

To develop mono-therapeutic effect of hyperthermia against cancer diseases, on the basis of experimental material, a laboratory device “Lezi”, was used which was created in Georgia at the Bionanoceramic and Nanocomposite Materials Science Center of Georgian Technical University (National Center of Intellectual property of Georgia “Georgian Patent”, Certificate of Deposition # 5054. “Controlled local hyperthermia and magnetic hyperthermia for treatment of cancer diseases”). In all animals (albino rat, 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 irreversibility of the process and the efficiency of the applied method of hyperthermia (Conclusion of Laboratory of Morbid Anatomy “PathGeo”. Examination # 3119012, Tbilisi, Georgia).

It is worth noting that experiments on animals were successful. There is a positive conclusion of Laboratory of Morbid Anatomy “PathGeo”, form # IV-200-6/a about macro-morphologic and micro-morphologic description. Anti-cancer effect is estimated by decrease of tumor mass, cancer tissue necrosis, absolute disappearance of cancer. Likewise, cancer tissue was studied in the dynamics by morphological method, by correlation of cancer necrosis and cancer mass and necrotic section.

On the basis of results of morphological study 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 lysis that is conditioned by local hyperthermia, metastasis in bodies doesn't take place. Clinical device was created for controlled local hyperthermia to treat surface diseases.