

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი  
ხელნაწერის უფლებით  
ირაკლი ნადირაძე

პროტონული თერაპიის ეფექტიანობის ამაღლების თვალსაზრისით  
პერსპექტიული ნაონაწილაკების მიკროტალღური სინთეზი და მწვავე  
ტოქსიკურობის ტესტირება

საინჟინრო ფიზიკა  
შიფრი 0719 -----

დოქტორის აკადემიური ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარდგენილი  
დისერტაციის  
ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი  
2025 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტში

ინფორმატიკისა და მართვის სისტემების ფაკულტეტი

ფიზიკის დეპარტამენტი

ხელმძღვანელები: პროფესორი არჩილ ჭირაქაძე

პროფესორი ზაურ ჯაბუა

რეცენზენტები:

დაცვა შედგება დაცვა შედგება წლის ” ” , საათზე

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ინფორმატიკისა და მართვის სისტემების  
ფაკულტეტის სადისერტაციო ნაშრომის დაცვის კოლეგიის სხდომაზე,  
კორპუსი -----, აუდიტორია -----

მისამართი: 0160, თბილისი, კოსტავას 77.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ის ბიბლიოთეკაში, ხოლო ავტორეფერატისა -  
ფაკულტეტის ვებგვერდზე

ფაკულტეტის სწავლული მდივანი პროფ. ო. ხუციშვილი

## თემის აქტუალურობა

- ყველა ცივილიზებული ქვეყნის და სამოქალაქო საზოგადოების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიზანია მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე ზრუნვა და სიცოცხლის დაცვა.
- ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები ადამიანთა სიკვდილიანობის რიგით მეორე წამყვანი მიზეზია (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შემდეგ). მოსახლეობის მუდმივი უკონტროლო ზრდა და დაბერება, ისევე როგორც გარემოს დაბინძურება და შეუქცევადი დეგრადაცია, იწვევს კიბოთი ავადობის და მის მიერ გამოწვეული სიკვდილიანობის მუდმივ სწრაფ ზრდას.
- ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებული არის ფილტვის კიბო, რომელიც სიმსივნეებს შორის პირველ ადგილზეა სიკვდილის გამოწვევის რისკით, მაგალითად: მამაკაცებში, თითქმის 2.5 მილიონი შემთხვევით (საერთო რაოდენობის 1/8)  
1.8 მილიონი სიკვდილით (საერთო რაოდენობის 1/5).
- 21-ე საუკუნის დასაწყისში შეიქმნა კიბოს მკურნალობის მეთოდების ერთგვარი იერარქია:
  - ა) ფართოდ გავრცელებული და საყოველთაოდ აღიარებული მკურნალობის ძირითადი სახეობები: ქირურგია, ქიმიოთერაპია და ფოტონური (რენტგენული) თერაპია;
  - ბ) მიზნობრივი (targeted) თერაპია, გენების ექსპრესიის მოდულატორები, იმუნოთერაპია, ანგიოგენეზის ინჰიბიტორები, ჰორმონული თერაპია და ა. შ., ძირითადად აღიარებული, როგორც უფრო სპეციფიკური და ნაკლებად გავრცელებული დამატებითი (დამხმარე) თერაპიები;
  - გ) კიბოს მკურნალობის ყველა სხვა მოდალობა (ჰიპერთერმია, ფოტოდინამიკური თერაპია, ღეროვანი უჯრედებით თერაპია, პალიატიური თერაპია, დამხმარე თერაპია და დამატებითი თერაპიის სხვა საშუალებები, რომლებიც განიხილება როგორც მკურნალობის ნაკლებად მნიშვნელოვანი მოდალობები.
- ნანოტექნოლოგიების სწრაფმა განვითარებამ და დამატებითი მეთოდების

გამოყენებით გამოწვეულმა აშკარა პროგრესმა, ხელი შეუწყო ახალი მიდგომის ჩამოყალიბებას, ეგრეთ წოდებული ძირითადი და დამხმარე მეთოდების კომბინაციების ერთდროულად, ან დროის გაარკვეული ინტერვალებით დაშორებული გამოყენებით, როგორც მთლიანი სხულის ასევე ძლიერად ლოკალიზებული მკურნალობის რეჟიმში

### **მეცნიერული სიახლე**

პირველად შემუშავდა 100 სხვადასხვა კომბინაცია, სხვადასხვა პერსპექტიული პრეპარატებისგან. შემუშავებული და ტესტირებული კომბინაციები ავლენენ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ სელექტიურობას კიბოს უჯრედების მიმართ, ასევე დაბალ მწვავე ტოქსიკურობას. კომბინაციების სელექტიურობა იზრდება ნაწილობრივად შემცველობის მატებასთან ერთად გარკვეულ მაქსიმუმამდე. ნაწილობრივად შემცველობის ურთიერთქმედება სხვა აქტიურ კომპონენტებთან არის სუპერადიტიურად სინერგიული.

ჩატარდა ტესტირება ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ადამიანის კანის ნორმალური ფიბრობლასტების NHDF უჯრედოვან კულტურებზე.

### **სამუშაოს მიზანი**

- მაღალი ენერჯის დამუხტული ნაწილობრივად თერაპია და პირველ ყოვლისა პროტონული თერაპია არის ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებების მკურნალობის ერთ-ერთი ყველაზე თანამედროვე ფორმა, რომელიც სადღეისოდ ხასიათდება ყველაზე მაღალი ეფექტიანობით და უსაფრთხოებით;
- იმავდროულად, მოწყობილობისა და მკურნალობის მაღალი ფასი, პერსონალის მომზადების სირთულე და ხარჯები გარკვეული ექვსი ქვემ აყენებს პროტონული და მძიმე იონებით მკურნალობის ცენტრების ეკონომიკურ მდგრადობას და კონკურენტუნარიანობას, რაც დასტურდება ყოველწლიურად მწყობრში მოყვანილი, ამჟამად მშენებარე და დაგეგმვის სტადიაზე მყოფი სამკურნალო დანადგარების რიცხვის მკვეთრი კლებით და შესაბამის ცენტრებში პაციენტების საერთო რაოდენობის „გაჯერებისკენ“ აშკარა სწრაფით
- ამ ერთგვარი კრიზისიდან გამოსავლის ერთ-ერთი პრიორიტეტული მიმართულებაა პროტონულ თერაპიაზე დაფუძნებული კომბინირებული თერაპიისა თუ მისი თითოეული კომპონენტის ეფექტიანობის და

უსაფრთხოების ამაღლება.

- დღევანდელი დღის გადაუდებელი ამოცანა არის პროტონული და მძიმე იონებით ჩატარებული თერაპიის ბიოლოგიური ეფექტიანობის და უსაფრთხოების სასწრაფო ზრდა მკურნალობის ღირებულების შენარჩუნების ან შემცირების პირობებში.

## კვლევის ობიექტი და მეთოდები

არსებობს მთელი რიგი პრინციპულად ახალი მიდგომებისა, რომელსაც შეუძლია შეამციროს სამკურნალო დოზა და გაზარდოს მკურნალობის ეფექტიანობა და უსაფრთხოება:

1. პროტონული თერაპიის შეთავსება (კომბინირება) ტრადიციული მკურნალობის სხვა მეთოდებთან (ქიმიოთერაპია, ჰიპერთერმია, ფოტოდინამიკური თერაპია და ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) გამოყენება;

2. ზემოქმედების ლოკალიზაციის გაუმჯობესება სხვადასხვა სახის ნანომასალებზე დაფუძნებული სითხეებით;

3. რადიაციული ველისა და სიმსივნის არეალის „გადაფარვის“ გაუმჯობესება;

4. ახალი ნანოგანზომილებიანი მასალების და ბირთვული რეაქციების ( $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha + 8.7 \text{ MeV}$  და  $^{10}\text{B} + n \rightarrow \alpha (1.47 \text{ MeV}) + 7\text{Li} (0.84 \text{ MeV}) + \gamma (0.48 \text{ MeV})$ ) გამოყენება, რათა გაიზარდოს დნმ-ის ძაფების ორმაგი რღვევის (DSBs) წილი და შემცირდეს პირველადი და მეორადი გამოსხივების გავრცელება ჯანსაღ ქსოვილებში, აგრეთვე გაუმჯობესდეს პროტონული სხივის კოლიმაცია სამიზნე ქსოვილებში;

5. დნმ-ის რეპარაციული სინთეზის სხვადასხვა ინჰიბიტორების გამოყენება (მაგალითად, 2,2'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine Hydrochloride (ციტარაბინი) და ჰიდროქსიკარბამიდი) დნმ-ის ჟაჭვის ორმაგი რღვევების (DSBs) წილის გაზრდის მიზნით;

6. თბილსისხლიანი ძუძუმწოვრების (თეთრი ვირთაგვების) აქტივობასა და სასიცოცხლო ფუნქციებზე რადიაციული და ქიმიური ტოქსიკურობის ზემოქმედების ტესტირების ახალი მეთოდების შემუშავება, ლაბორატორიულ

ცხოველებთან ჰუმანური მოპყრობის 4R პრინციპებთან სრული შესაბამისობით;

7. ფრინველთა ემბრიონებზე რადიაციული და სხვა ზემოქმედების ტესტირების ახალი მეთოდების შემუშავება;

8. საქართველოში შესაბამისი პროტონული ამაჩქარებლების არარსებობის გამო, წინასწარი კვლევა უჯრედულ კულტურაში რადიომიმეტური პრეპარატების ადრიამიცინის, დაუნომიცინის, ბლეომიცინის და ვინკრისტინის გამოყენებით და in vivo ტესტირებით თეთრ ვირთაგვებზე;

9. პროტონოთერაპიის ეფექტურობის გაზრდისა და რისკების შემცირების შესაძლებლობის მათემატიკური მოდელირება და შეფასება ბორონ-პროტონული დაჭერის თერაპიის გამოყენებით:  $11B + p \rightarrow 3\alpha$ ;

10. ეფექტურობის გაზრდისა და მეორადი ნეიტრონების ზემოქმედების რისკის შემცირების შესაძლებლობის მათემატიკური სიმულაცია ბორონ-ნეიტრონის დაჭერის თერაპიის გამოყენებით:  $10B + n \rightarrow \alpha + 7Li$ .

ახალი მიდგომა მიზნად ისახავს აღმოაჩინოს, შეიმუშაოს და გამოსცადოს კიბოს მკურნალობის ტრადიციული მეთოდების და საშუალებების ახალი, რამდენჯერმე უფრო მაღალეფექტიანი (სასურველია, სინერგიული სუპერ-ადიტიური) კომბინაციები ახალ მოდალობებთან, ანტისიმსივნიური აქტივობის მქონე გამხსნელებთან და ნანოგანზომილებიან ნაწილაკებთან, რომლებიც ავლენს კიბოს საწინააღმდეგო რამდენჯერმე უფრო მაღალ აქტივობას და უფრო დაბალ მწვავე ტოქსიკურობას. ვიდრე ამჟამად გამოყენებული პრეპარატები.

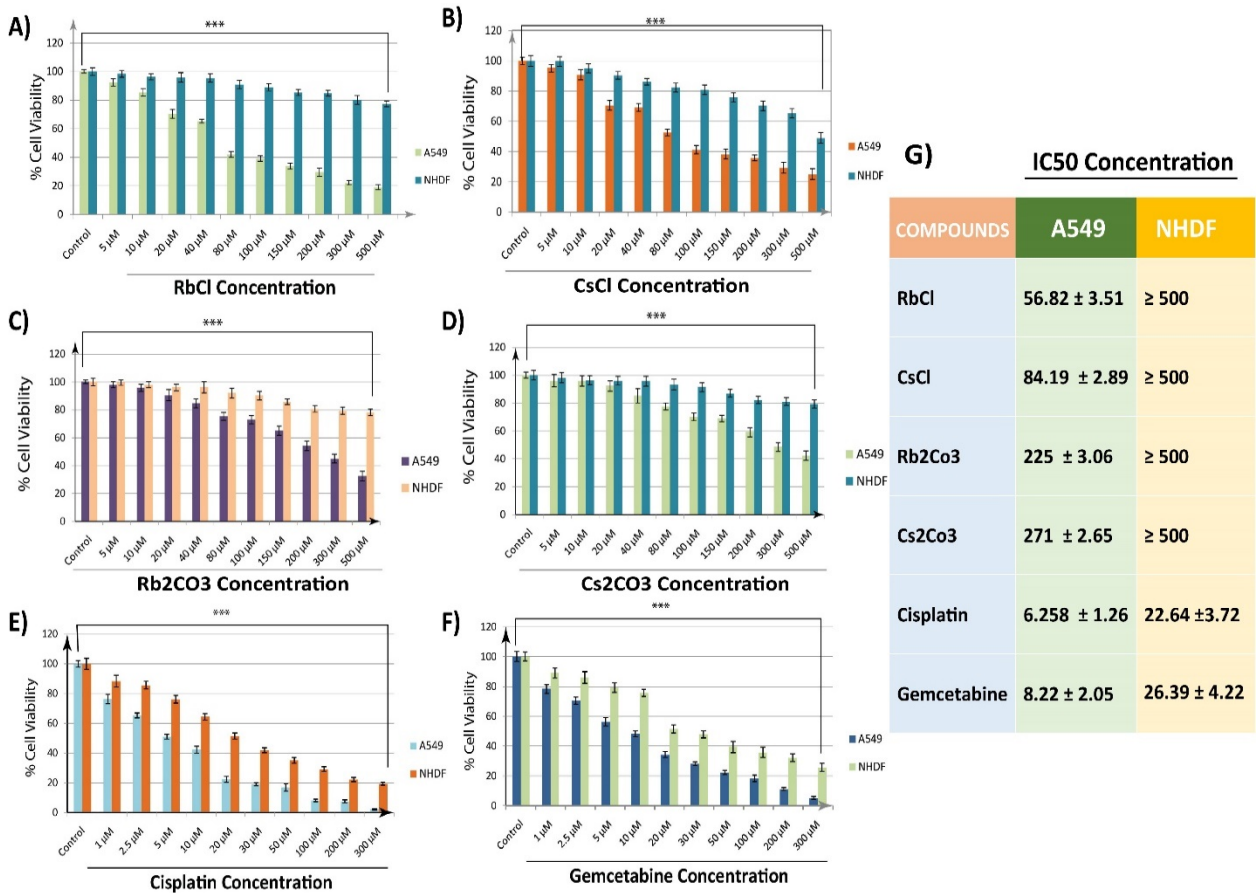
### **კვლევის ძირითადი შედეგები და შედეგების გამოყენების სფერო**

შემუშავდა 100 კომბინაცია, რომელთა in vivo da in vitro ტესტირების შედეგად შეგვიძლია გამოვიტანოთ რამდენიმე ძირითადი დასკვნა:

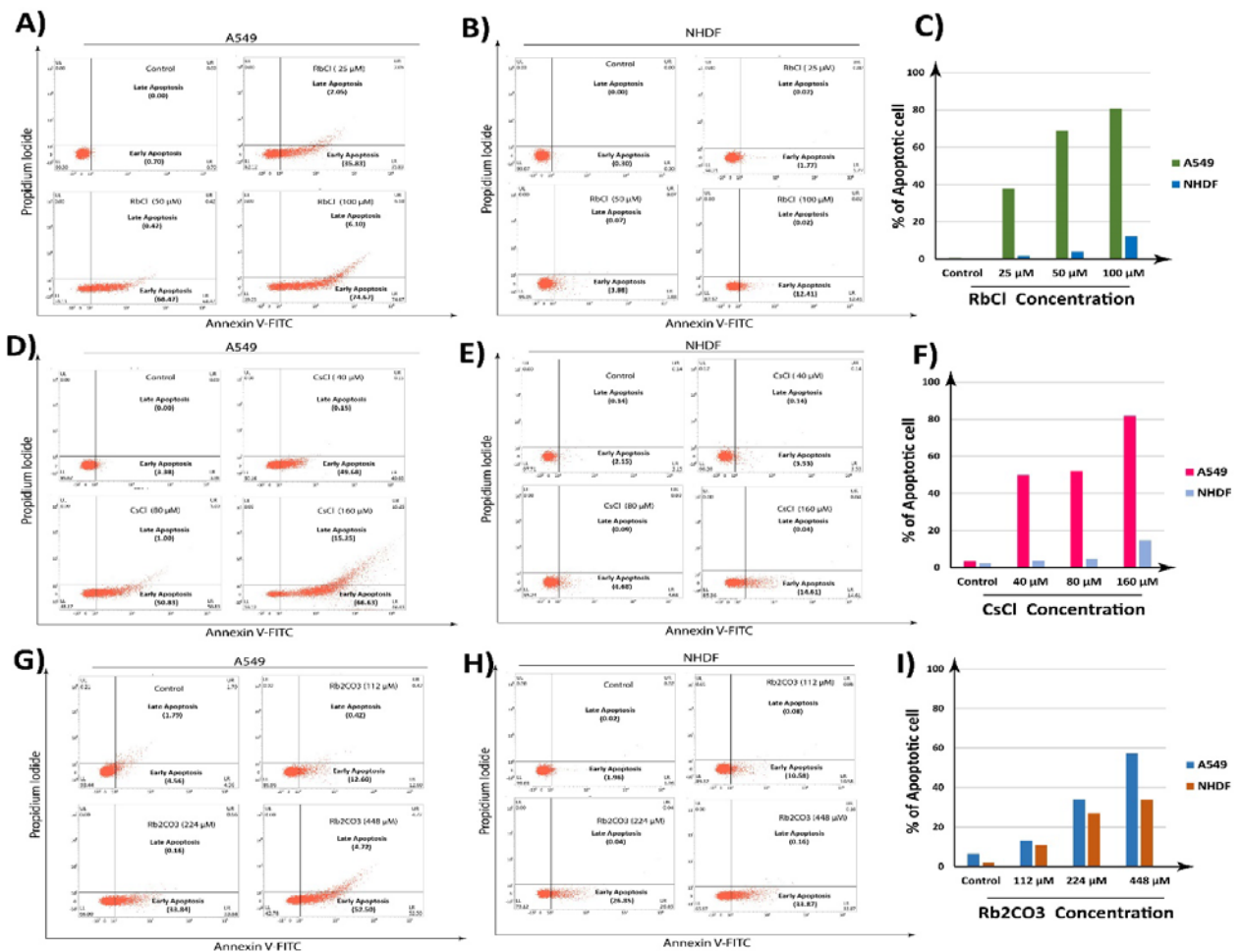
- თამამად შეიძლება ითქვას, რომ შემუშავებული და ტესტირებული კომბინაციები ავლენს მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ სელექტიურობას კიბოს უჯრედების მიმართ, ვიდრე მათი თითოეული ცალკე აღებული კომპონენტი.
- ნანონაწილაკების ურთიერთქმედება სხვა აქტიურ კომპონენტებთან არის სუპერადიტიურად სინერგიული, რაც განაპირობებს მათი სელექტიურობის ნანონაწილაკების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების მრუდების

არამონოტონურობას, ამკარად გამოხატული მაქსიმუმით

- ფრიად მნიშვნელოვანია, რომ ყველა ექსპერიმენტული მონაცემი ორმოცდაათივე კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობის შესახებ, მიღებული თეთრი ვირთაგვების ქცევით და ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე ხანგრძლივი დაკვირვებით, ქათმის ემბრიონების ოვოსკოპით და პლეთისმოგრაფიით, ამკარად გვიჩვენებს, რომ ორმოცდაათივე შემუშავებული კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად (1,5-1,8-ჯერ) უფრო დაბალია, ვიდრე ნებადართული და ფართოდ გამოყენებული კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობა.
- შემუშავებული და გამოცდილი ახალი კომბინაციების მაღალი სელექტიურობა და შედარებით დაბალი მწვავე ტოქსიკურობა საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ გონივრული პროგნოზი კლინიკურ პრაქტიკაში მათი წარმატებით გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.



სურათი 1 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების ანტიპროლიფერაციული აქტივობის MTT ტესტირების ს შედეგები .



სურათი 2 ცეზიუმის და რუბიდიუმის მარილების ბაზაზე დამზადებული კომბინაციების აპოპტოზის ინდუცირების უნარის ტესტირების შედეგები.

### დისერტაციის შინაარსი

დისერტაციის შინაარსში გადმოცემულია თემის აქტუალობა და ამ თემატიკასთან დაკავშირებული სამეცნიერო ლიტერატურის დეტალური მიმოხილვა. ასევე დასაბუთებულია, შემუშავებულია, ტესტირებულია და დახასიათებულია ღია არსებული ძირითადი პრობლემების გადაწყვეტის მეთოდები, სამკურნალო საშუალებები..



## თავი პირველი

პირველი თავში აღწერილია და გაანალიზებულია ნაწილაკებით თერაპიის სახეობები და მათი განვითარების დინამიკა 19900 – 2028 წლებში და ჩატარებული კვლევის აქტუალურობა. მაღალი ენერჯის პროტონებით და მძიმე იონებით ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების მკურნალობის საფუძვლები, მკურნალობის თანამედროვე კონცეფციები, ძირითადი პრინციპები და მეთოდები. აგრეთვე პროტონული თერაპიის ძირითადი ნაკლოვანებები შეზღუდვები და მათი დამლევის საშუალებები.

პირველი თავში განხილულია სამედიცინო პრეპარატების თერაპევტული ღირებულების შეფასების კრიტერიუმები და დასაბუთებულია ანტისიმსივმური მოქმედების განსხვავებული მექანიზმის მქონე კომპონენტების კომბინირების აუცილებლობა.

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

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

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

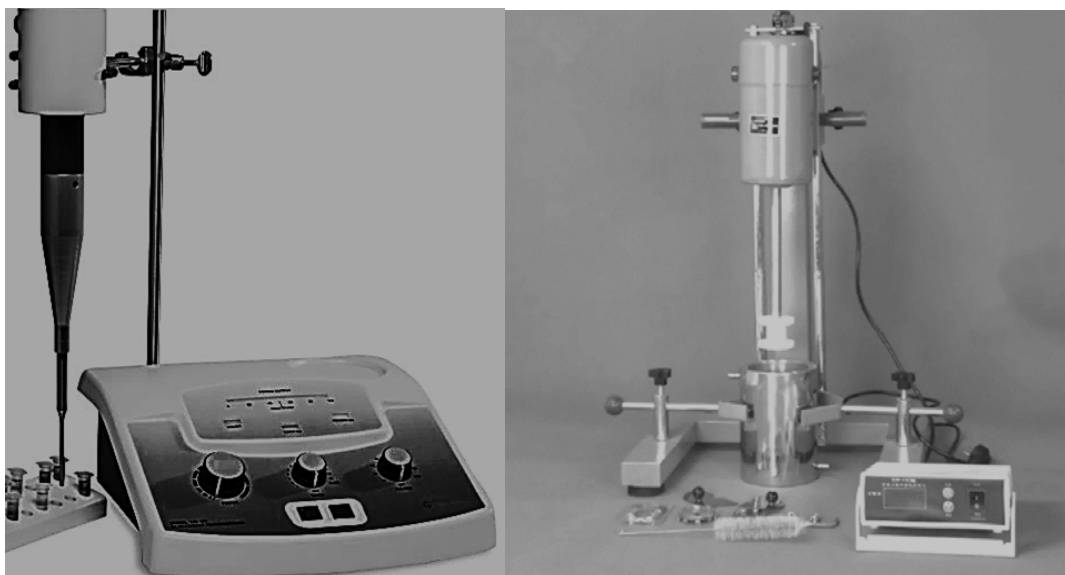
მოდალობების მიზანმიმართული მიწოდების და დოზირების საშუალებები უნდა იყოს რაც შეიძლება ნაკლებად ინვაზიური და თვითკონტროლირებადი (მაგალითად, კიურის ტემპერატურით თვითკონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმია და ოპტიკურად ან pH-ით მართული ნანოგანზომილებიანი მასალების თხევადკრისტალური დისპერსიები). ასევე მნიშვნელოვანია, რომ ეფექტიანობის ამაღლებასთან ერთად უზრუნველყოფილი იყოს კომბინაციების მკვეთრად გაზრდილი სელექტიურობა, რაც წინა პერიოდის კვლევების შედეგების გათვალისწინებით მიიღწევა მაღალი ანტიისიმსივნური ეფექტის მქონე ფართოდ გამოყენებული წამლების (მაგალითად, გემციტაბინი, ცისპლატინი, კარბოპლატინი, პაკლიტაქსელი, ბლეომოცინი და სხვა რადიომიმეტიკები) ტუტე ლითონების ხსნარების, ლითონის ოქსიდების ნანოგანზომილებიანი დისპერსიების და მაღალი ანტიისიმსივნური აქტივობის მქონე გამხსნელების (მაგალითად, DMSO და ლიმონენ-იზუპროფენის ნარევი) კომბინირებით.

## თავი მეორე

ნაშრომის მეორე თავი დათმობილი აქვს პრაქტიკულ სამოშაოებს. მრავალკომპონენტური სინერგიული კომბინაციური თერაპიის კონცეფციის შესაბამისად შერჩეულ იქნა შემდეგი მაღალი ანტიისიმსივნური აქტივობის მქონე კომპონენტები: აშშ სურსათის და სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ დამტკიცებული და კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის (NCI) მიერ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მკერნალობისთვის სპეციალურად რეკომენდირებული პრეპარატები და მათი კომბინაციები გემციტაბინი+ცისპლატინი, კარბოპლატინი+პაკლიტაქსელი, ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი,რიბრევანტი); მედიცინაში ფართოდ გამოყენებული გამხსნელები დიმეთილსულფოქსიდი (DMSO) და ფიზიოლოგიური ხსნარი; თერაპევტიული დიაპაზონის (41-44 C°) კიურის ტემპერატურის მქონე ზემდაღსიხშირული გახურებით სინთეზირებული სუპერპარამაგნიტური NiCu და La MnO<sub>3</sub> ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები; ტუტე ლითონის RbCl მარილის ხსნარები; ლითონის ოქსიდის CuO და ZnO ნანონაწილაკების წყლოვანი

დისპერსიები; ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტები დეკორირებული რკინის ოქსიდის  $Fe_3O_4$  სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით; სპილენძის ოქსიდის ნანონაწილაკების 20-22 წონითი % წყლის დისპერსიები.

გემციტაბინი+ცისპლატინი, კარბოპლატინი+ტაქსოლი (პაკლიტაქსელი), ტეპოტინიბი, ოსიბერტინიბი და რიბრევანტი შეძენილი იქნა Selleck Chemical-დან (აშშ) და South Delhi Pharma-დან (ინდოეთი), რუბიდიუმის ქლორიდი და DMSO შეძენილი იყო OTTO Chemie PVT- დან. 20-50 ნმ  $CuO$  და 25-35 ნმ  $ZnO$  ნანონაწილაკების წყლის დისპერსი შეძენილი იქნა Nanografi Nanotechnologies- დან (თურქეთი); 80-140 ნმ h-BN ნანოფურცლები, დეკორირებული 15-35 ნმ  $Fe_3O_4$  სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით, იყო სინთეზირებული საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნულ ცენტრში და დეკორირებული საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ვლადიმერ ჭავჭავაძის სახელობის კიბერნეტიკის ინსტიტუტში. ძირითადი 50 კომბინაციის შემადგენლობა ანტისიმსივნური კომბინაციების დამზადება ხდებოდა ანტისიმსივნური პრეპარატების ლიოფილიზირებული ფხვნილების, რუბიდიუმის ქლორიდის ფხვნილის, სპილენძის და თუთიის ოქსიდების წყლოვანი დისპერსიების, დიმეთილსულფოქსიდის და ფიზიოლოგიური ხსნარის შერევით და მექანიკური მორევის და და ულტრაბგერითი ჰომოგენიზაციის მოწყობილობებით



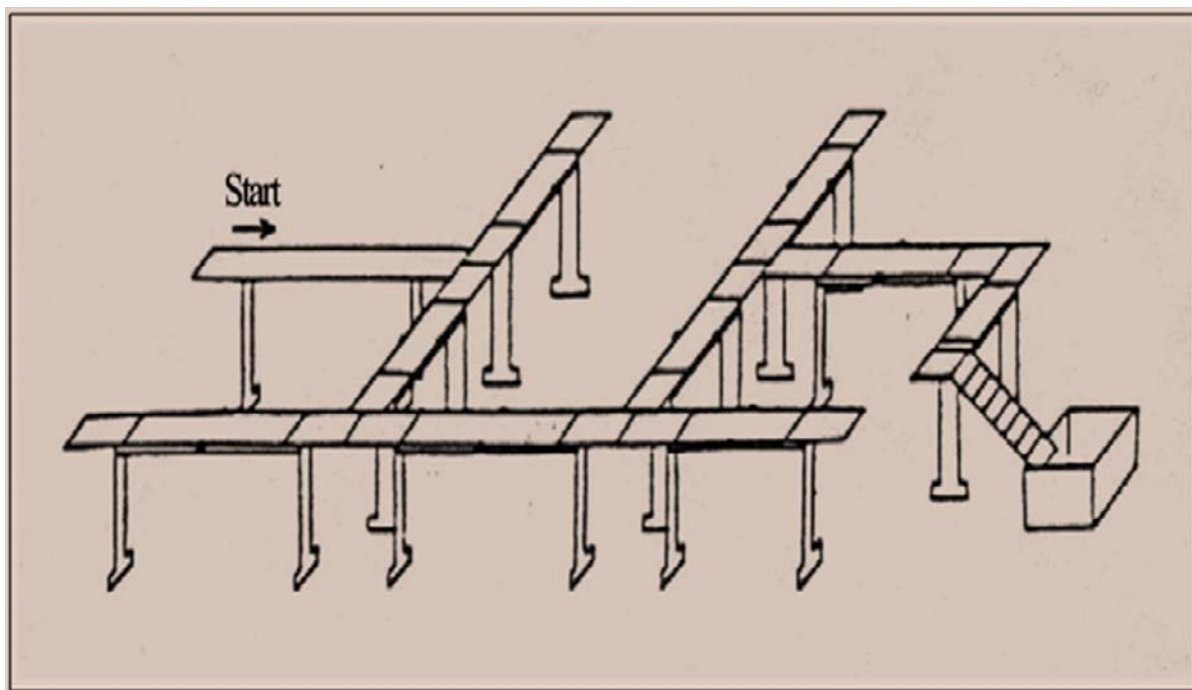
სურათი 3 მექანიკური მორევის და და ულტრაბგერითი ჰომოგენიზაციის მოწყობილობები HSDLM-11 და LIH13-150

ხდებოდა დამზადებული კომბინაციების სინჯების მწვავე ტოქსიკურობის ანტისიმისივნიური ანტიპროლიფერაციული და აპოპტოზური ეფექტიანობის და სელექტიურობის in vitro და in vivo სწრაფი ტესტირება ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ადამიანის კანის ნორმალური ფიბრობლასტების NHDF უჯრედოვან კულტურებზე, რის შედეგადაც დადასტურდა შემუშავებული კომბინაციების მაღალი სტაბილურობა შენახვის ზემოთ მოცემულ პირობებში. გადმოცემულია ახალი მოდალობები ფრინველის ემბრიონზე და თეთრ ვირთაგვებზე ტესტირების. ემბრიონების მიმართ მწვავე ტოქსიკურობის ინდექსი TI (%) განისაზღვრებოდა ფორმულით:

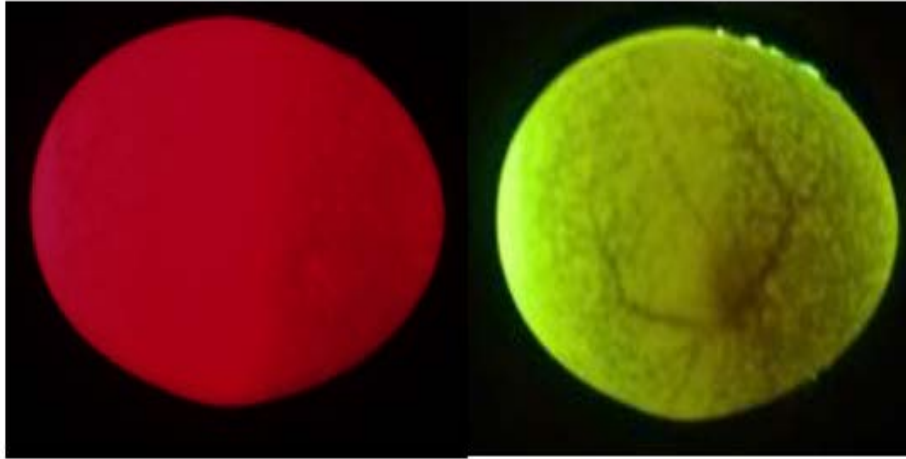
$$TI (\%) = [(V_c - V_T) / V_c] \cdot 100$$

წამლების კომბინაციების მწვავე ტოქსიკურობის ინდექსის ATI-ის დასახასიათებლად ექსპოზიციის მქონე ცხოველებზე:

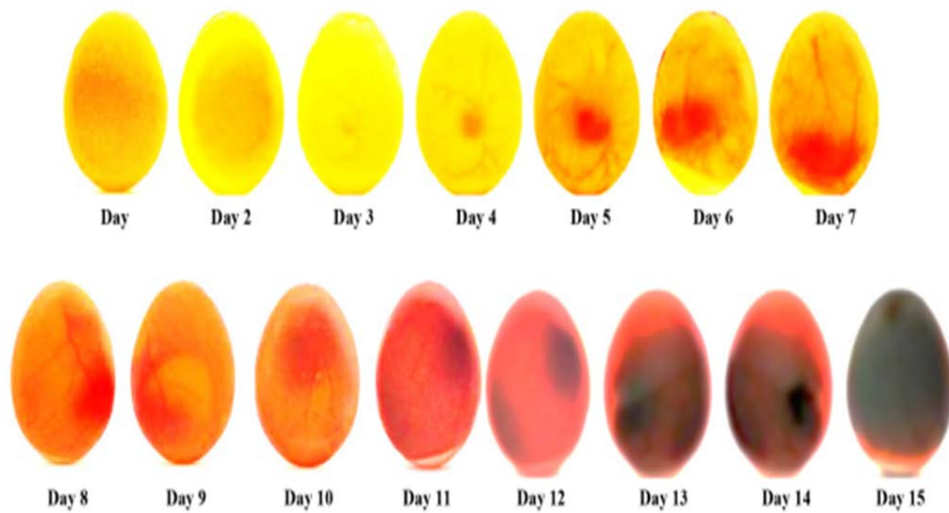
$$ATI = N1/N + T_{Exp.}/T_{Unexp.} + TL/TD + (\Delta BP + \Delta BT + \Delta ROS) / S$$



**სურათი 4** თბილისისხლიანი ძუძუმწოვრების ტვინის აქტივობისა და სასიცოცხლო ფუნქციებზე რადიაციული ზემოქმედების დაკვირვება განშტოებულ ლაბირინთში გავლის პროცესში



სურათი 5. ნორმალურად განვითარებადი ემბრიონის გამოსახულებები მიღებული ხილული სინათლის ოვოსკოპით ინკუბაციის მე -12 დღეს

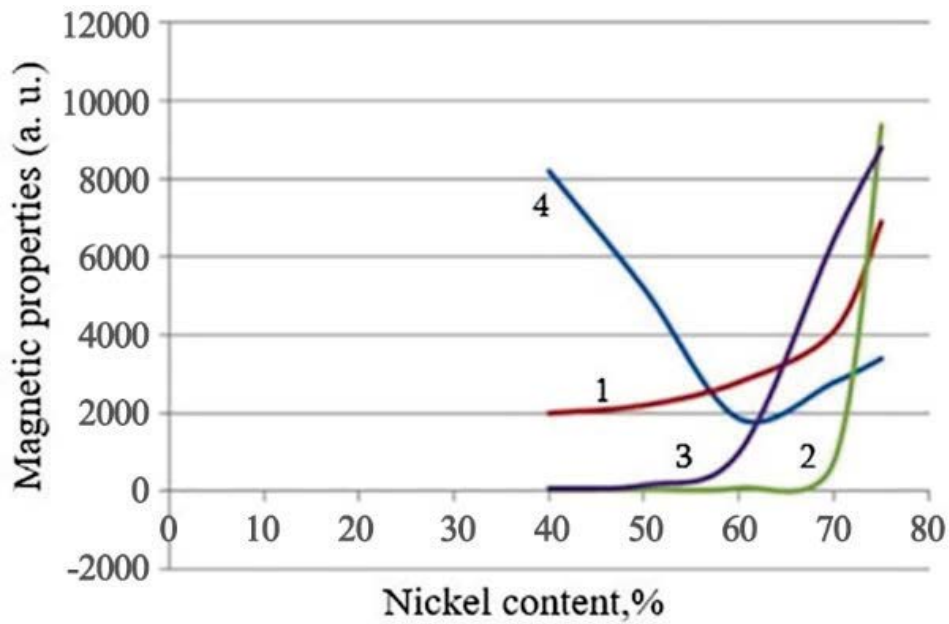


სურათი 6. ოვოსკოპით გადაღებული სურათი

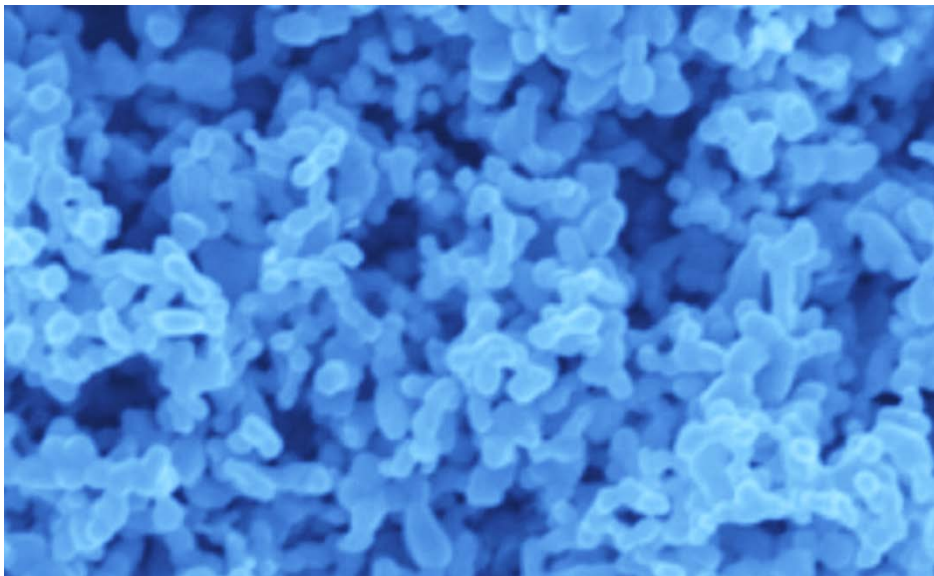
ასევე მეორე თავში გადმოცემულია თერაპევტული დიაპაზონის კიურის ტემპერატურის მქონე სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკების სინთეზის ზემადალსიხშირული ტექნოლოგია და მაგნიტური თვისებების ტესტირების შედეგები. ნიკელ-სპილენძის ნანონაწილაკების 50 ნიმუში (თითოეული  $10 \pm 0.05$  გ მასის) ნიკელის სპილენძთან ატომური პროცენტული შეფარდებით  $(1.9 - 3.0) \pm 0.05$  იყო სინთეზირებული 1500 W მაქსიმალური სიმძლავრის ზემადალსიხშირულ რეაქტორში. განსაკუთრებული ყურადღება იყო ფოკუსირებული  $R=2.3-2.6$

დიაპაზონზე, ვინაიდან იგი მიკროგანზომილებიან ფხვნილებისთვის შეესაბამება თერაპევტიული დიაპაზონის კიურის ტერმპერატურას. მიკროტალღური სინთეზი ჩატარდა რეზისტული გახურების პირობებში კარგად აპრობირებული მეთოდით, რომელიც პირველად იქნა გამოყენებული ზემადალსიხშირული გახურების რეჟიმში ორ ფიქსირებულ სიმძლვერეზე (1450 და 1050 W) ხანგრძლივი დამუშავებით. ექსპერიმენტის მიზანი იყო პროცესის გამოსავლიანობის და ნიმუშების მაგნიტური თვისებების ზემადალსიხშირული გამოსხივების სიმძლავრეზე დამოკიდებულების შესწავლა. სინთეზირებული ნიმუშების კოერციულობა  $H_c$ , ნარჩენი მაგნეტიზაცია  $M_r$  და გაჯერების მაგნეტიზაცია  $M_s$ , რომლებიც შეიძლება ძლიერად იყოს დამოკიდებული სინთეზირებული ნანონაწილაკების ზომაზე, მორფოლოგიაზე, დისპერსიულობაზე და კრისტალურობის ხარისხზე. სინთეზირებული ნანონაწილაკების მაგნიტური თვისებების განსაზღვრა ჩატარდა ერთობლივად ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტის ნანოტექნოლოგიების ცენტრის თანამშრომლებთან, ელექტრონული მიკროსკოპიის და ნანომაგნიტური მოვლენების ლაბორატორიებში.

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



სურათი 7 ნიკელ სპილენძის მაგნიტური თვისებების დამოკიდებულება ნიკელის შემცველობაზე ატომურ პროცენტებში (1- კიურის ტემპერატურა  $C_T$  ( $^{\circ}C$ ) $\cdot 10^2$ , 2- ნარჩენი მაგნეტიზაცია  $M_r$  ( $A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$ ) $\cdot 10^3$ , 3-გაჯერების მაგნეტიზაცია  $M_s$  ( $A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$ ) $\cdot 10^4$ , 4- კოერციულობა  $H_c$  ( $A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$ )



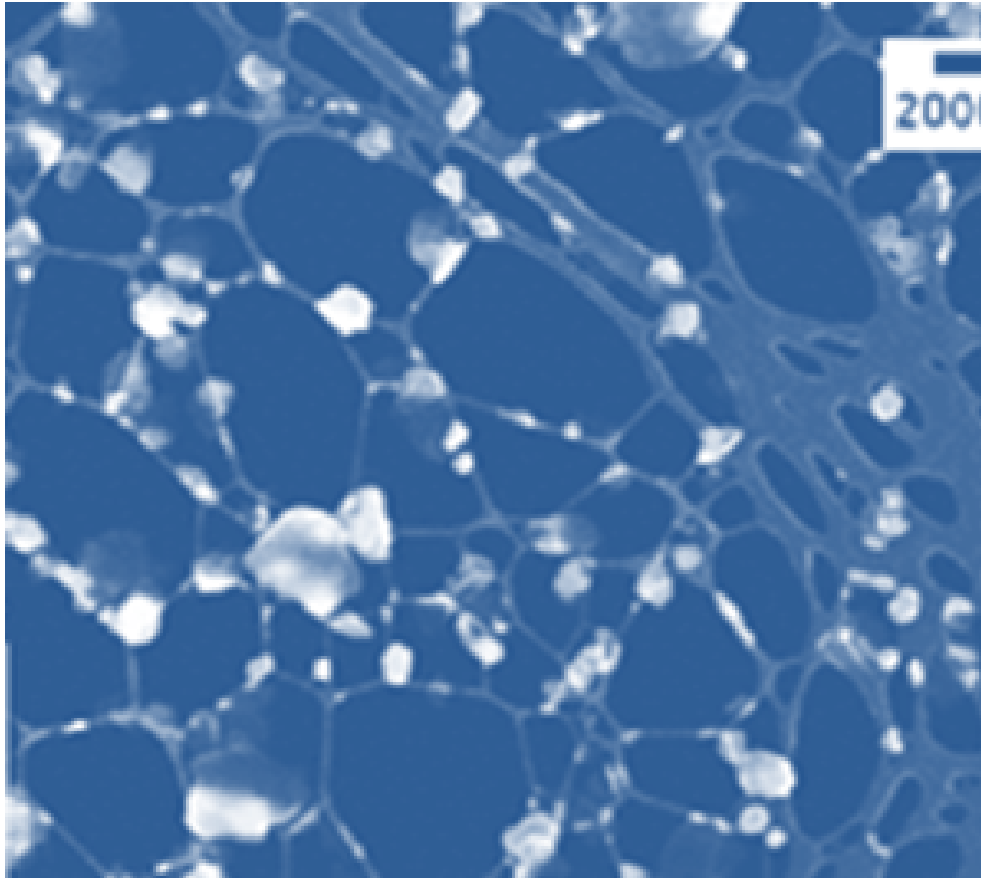
სურათი 8. ნიკელ-სპილენძის 40-90 ნმ ზომის ნანონაწილაკები კიურის ტემპერატურით კონტროლირებადი მაგნიტური ჰიპერთერმიისთვის

## ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტების დაბალტემპერატურული მიკროტალღური სინთეზი და ტესტირება.

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

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





სურათი 9.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკებით ფუნქციონალიზებული ჰექსაგონალური ბორის ნიტრიდის ნანოფირფიტები

### მესამე თავში

მესამე თავში გადმოცემულია კომბინირებული პრეპარატები შემადგენელი კომპონენტები, კვლევის შედეგები და დასკვნები

- კარგად შესწავლილი მაღალი ანტისიმსივნური და დაბალი მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის მქონე ახალი პრეპარატები;
- კარგად შესწავლილი მაღალი ანტისიმსივნური და დაბალი მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის მქონე ნანონაწილაკების წყლოვანი დისპერსიები;
- პრეპარატების საძიებელი კომბინაციის კომპონენტები უნდა ავლენდეს პოზიტიურ ანტისიმსივნურ სუპერ-ადიტიურ სინერგიას. და არ უნდა ავლენდე მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობის სუპერ ადიტიურ სინერგიას
- კომპონენტების ღირებულება უნდა იყოს საკმარისად დაბალი იმისთვის, რომ უზრუნველყოფილი იყოს კომბინაციების სათანადო თერაპიული ღირებულება

(therapeutic value), რომელიც ჩვენ შემთხვევაში განისაზღვრება, როგორც მისი სელექტიურობის ფარდობა მისი წარმოების ფასთან.

დამზადებული ანტიბიოტიკური კომბინირებული პრეპარატების სელექტიურობის ინდექსების განსაზღვრა in vitro მეთოდებით უჯრედული კულტურების სტაბილურობის, ხელმისაწვდომობის და პარტნიორი ორგანიზაციის ფინანსური შესაძლებლობების გათვალისწინებით შეძენილ იქნა კიბოს არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს A549 და ადამიანის ნორმალური დერმალური ფიბრობლასტური NHDF უჯრედოვანი კულტურები. სელექტიურობის კვლევა ჩატარდა ბისამედიცინო კვლევების კომპანია „ბინფოსოლ ფრაივით ლიმიტედ“-ის (ინდოეთი) ლაბორატორიაში 3-ჯერადი რეპლიკაციით.

## დასკვნა

მეტალების ოქსიდების CuO, ZnO და Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ნანონაწილაკების შემცველი წამლების მრავალკომპონენტური კიბოს საწინააღმდეგო კომბინაციების გამოყენების მაღალი მიზანშეწონილობისა და ზოგიერთი მნიშვნელოვანი დეტალის შესახებ.

- თამამად შეიძლება ითქვას, რომ შემუშავებული და ტესტირებული კომბინაციები ავლენენ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ სელექტიურობას კიბოს უჯრედების მიმართ, ვიდრე მათი თითოეული ცალკე აღებული კომპონენტი.
- ნანონაწილაკების ურთიერთქმედება სხვა აქტიურ კომპონენტებთან არის სუპერადიტიურად სინერგიული, რაც განაპირობებს სელექტიურობის ნანონაწილაკების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების მრუდების არამონოტონურობას აშკარად გამოხატული მაქსიმუმით.
- როგორც ვხედავთ, კომბინაციების სელექტიურობა იზრდება ნანონაწილაკების შემცველობის მატებასთან ერთად გარკვეულ მაქსიმუმამდე, შემდეგ კი თანდათან მცირდება.
- სელექტიურობის კლება მით უფრო გვიან იწყება, რაც უფრო მაღალია კომბინაციის მაქსიმალური სელექტიურობა. ამ დამოკიდებულების ერთ-ერთი სავარაუდო ახსნა შეიძლება იყოს ნანონაწილაკების დიდი „თერაპიული ფანჯარა“ და ის, რომ მათი ჯანსაღი უჯრედების მიმართ ტოქსიკურობა

ნაონაწილაკების კონცენტრაციის მატებასთან ერთად იზრდება ბევრად უფრო სწრაფად, ვიდრე კიბოს უჯრედების მიმართ.

- ფრიად მნიშვნელოვანია, რომ ყველა ექსპერიმენტული მონაცემი ასივე კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობის შესახებ, მიღებული თეთრი ვირთაგვების ქცევით და ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე ხანგრძლივი დაკვირვებით, ქათმის ემბრიონების ოვოსკოპით და პლეთისმოგრაფიით, აშკარად გვიჩვენებს, რომ ასივე შემუშავებული კომბინაციის მწვავე ტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად (1,5-1,8-ჯერ) უფრო დაბალია, ვიდრე ნებადართული და ფართოდ გამოყენებული კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების მწვავე ტოქსიკურობა.
- შემუშავებული და გამოცდილი ახალი კომბინაციების მაღალი სელექტიურობა და შედარებით დაბალი მწვავე ტოქსიკურობა საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ გონივრული პროგნოზი კლინიკურ პრაქტიკაში მათი წარმატებით გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.
- შემუშავებული ანტისიმსივნური კომბინაციების სელექტიურობის *in vitro* ტესტირების შედეგების საფუძველს ქმნის მათი ემბრიონებზე და თბილსისხლიან ცხოველებზე (თეთრ ვირთაგვებზე) ტესტირებისთვის,
- ძალზე მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ *in vitro* და არალეტალური *in vivo* ტესტირების შედეგების მაღალი კორელაციის შემთხვევაში ისინი შედარდეს მოდელირებით (მათ შორის, *in silico* მეთოდით) გამოთვლილ მონაცემებს, რაც მაღალი თანხვედრის შემთხვევაში გახდება მნიშვნელოვანი არგუმენტი არალეტალური ტესტირების სარწმუნოების და სიზუსტის დასამტკიცებლად ექსპერიმენტულ კვლევაში და მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციაში უაღრესად მნიშვნელოვანი მონაწილეობისთვის.

## ნაშრომის აპოზრაცია

დისერტაციაში გადმოცემული შედეგები ასახულია ავტორის პუბლიკაციებში და კონფერენციებზე.

### გამოქვეყნებული სტატიები

1)Nadiradze I.V. A NEW APPROACH TO DEVELOPMENT AND STUDY OF ANTICANCER COMBINATIONS. საქართველოს საინჟინრო სიახლენი (GEN), 2024,

2) Mitagvaria N , Chirakadze A, Nadiradze I , Khuskivadze N , Davlianidze L ,Sikharulidze N, Chikobava N, Palavandishvili G, Tserodze k. A new approach to in vitro and in vivo evaluation of the therapeutic value of anticancer drugs and combinations - საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე სერია-ბიომედიცინა ტ51 #1-3.

3) Mitagvaria N , Chirakadze A, Nadiradze I , Khuskivadze N ,Devdariani M, Nebieridze M, Chikobava N, Palavandishvili G, Tserodze k. New Trends to Increase the Innovation Rate, Efficacy and Safety of Proton Therapy: in vitro cytotoxicity studies- საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე სერია-ბიომედიცინა ტ51 #1-3.

### მოსხენება კონფერენციაზე

მე-7 საერთაშორისო კონფერენციაში „ნანოტექნოლოგია“ (სტუ ნანო 2024)

1 ) Chirakadze A , Khuskivadze N , Nadiradze I, and Buachidze Z .

New Trends In Enhancing The Biological Efficacy and Safety of Proton Therapy: State of the Art and Prospective

2 ) Chirakadze A , Khuskivadze N , Nadiradze I, and Buachidze Z .

Development and Testing of Components for Combined Cancer Treatment in Framework of Strongly Localized

Combination Therapy: Short Review of Georgian Experience

## Summary

Non-small cell lung cancer (NSCLCs) is the most common and deadly type of lung cancer. The non-small lung cancer cells originate in the lung tissues. Non-small cell lung cancer grows slowly compared to small cell lung cancer, but it often spreads to other parts of the body before the time it's diagnosed. So, early detection and treatment are urgently essential. One of the main reasons of the lag in clinical practice compared to scientific advances and findings is the high cost and the long time of developing, testing, and approving new drugs, that is largely determined by complexity and very long duration of the approval procedure. It is therefore desirable to use various combinations of already approved modalities and drugs with new putative anticancer drugs under investigation to the maximum possible extent, by re-purposing of widely used drugs and modalities. Based on the above considerations and the results of our studies, we selected the following compounds.

- two combinations of drugs (gemcitabine plus cisplatin and carboplatin plus paclitaxel) approved by FDA and recommended by the National Cancer Institute (NCI) as a highly effective modalities for the non-small cell cancer combination therapy;
- the latest highly effective anti-cancer drugs (tepotinib, osibertinib, rybrevant) approved by FDA and recommended by the National Cancer Institute (NCI) as a highly effective modalities for the non-small cell cancer combination therapy;
- dimethylsulfoxide (DMSO), widely used as a highly effective medical solvent and considered to have a considerable anticancer impact;
- water dispersions of hexagonal h-BN boron nitride nanosheets decorated with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> superparamagnetic nanoparticles;
- the actively studied putative anticancer agents – alkali metal salts (rubidium chloride, cesium chloride, rubidium carbonate, cesium carbonate), copper oxide and zinc oxide nanoparticle water dispersions as components of anti-cancer drug combination for adjuvant therapy.
- standard saline solution and distilled deionized water were also used as solvents.

We developed and studied more than 100 combinations containing various concentrations of all selected components and 25 combinations containing only copper oxide

nanoparticles dispersed in water and saline solution (“blank nanoparticle dispersions”), in the nanoparticle concentration range of 0 - 200 mg/ml and 0-400 mg/ml. Necrotic and Apoptotic effectiveness against cancer A549 cells and healthy NHDF cells was determined by MTT and Annexin V-FITC/PI testing and selectivity to cancer cells in comparison with healthy cells was calculated.

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