

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი,
კომპოზიციური მასალებისა და ნაკეთობების ტექნოლოგიის
მიმართულება,

სტუ ბიონანოკერამიკისა და ნანოკომპოზიტების
მასალათმცოდნეობის ცენტრი

გამოყენებითი სამეცნიერო პროექტი 2011

შიდა საუნივერსიტეტო გრანტი №45

მართვადი ლოკალური ჰიპერთერმია კიბოს დაავადებების
სამკურნალოდ

პროექტის ფარგლებში მისაღები შედეგების ვალდებულებათა
ნუსხა

I ეტაპი

- ჰემატიტის ნაწილაკების ფიზიკური თვისებების შესწავლა
- ნანონაწილაკების ზომისა და ხსნარში მათი კონცენტრაციების გავლენის შესწავლა მაგნიტური ჰიპერთერმიის მიმდინარეობაზე
- ჰიპერთერმიული გაზომვები სხვადასხვა სიხშირეებსა და მაგნიტურ ველებზე ჰიპერთერმიის მექანიზმის დასადგენად და ნანონაწილაკების გამათბობელი სიმძლავრის კორელირებისათვის მათ მაგნიტურ თვისებებთან.
06.05 – 31.08.2011

II ეტაპი

- მაგნეტიტის ნანო-ნაწილაკებით გამოწვეული ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო თვისებების და მათი მოქმედების მექანიზმების შედარებითი შესწავლა ექსპერიმენტულ ცხოველებზე
- მაგნეტიტის ნანო-ნაწილაკების პრეპარატის მომზადება-კონცენტრირება, აქტივობის კონტროლი
- პრეპარატის სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობის შედარებითი შესწავლა; ოპტიმალური რეჟიმისა და სქემების დადგენა-შემუშავება.
- ექსპერიმენტში გამოვიყენოთ 3-3,5 თვის უჯიშო (არახაზოვანი) თეთრი თაგვები (18-20გრ. მასით) და ვირთაგვები (100-120გრ. მასით). ექსპერიმენტისთვის შერჩევის შემდეგ 10-14 დღის განმავლობაში ცხოველების ვივარიუმში საკარანტინო რეჟიმში განთავსება. თითოეულ ცხოველზე უნდა შედგეს ინდივიდუალურ ოქმი. ცხოველებისათვის უნდა შეიქმნას ერთნაირი კვებისა და მოვლის პირობები.
01.09-31.12.2011

ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის ჰიპერთერმიული მეთოდის დამუშავება.

1. თემის აქტუალობა.

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეები შედგებიან ორგანიზმის საკუთარი უჯრედებისაგან, რომლებიც ნორმისაგან 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 ქიმიური და ბიოფიზიკური ზემოქმედების გამოყენება, რომელიც დროის ერთ მონაკვეთში ამოწურავს გადაგვარებული უჯრედების ენერგეტიკულ პოტენციალს, გამოიწვევს მათი ცილების დენატურაციას (დაღუპვას), ამავე დროს შენარჩუნებული იქნება ჯანმრთელი უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა.

ასეთი ბიოფიზიკური ზემოქმედება შეიძლება იყოს ადგილობრივი ჰიპერთერმია (+43 - +45°C).

კიბოს უჯრედები იღუპება ჩვეულებრივ დაახლოებით 43°C, რადგან უანგბადის 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[1-3].

კერამიკული მიკროსფეროები კიბოს რადიოთერაპიისთვის $Y_2O_3 - Al_2O_3 - SiO_2$ მინის მიკროსფეროები

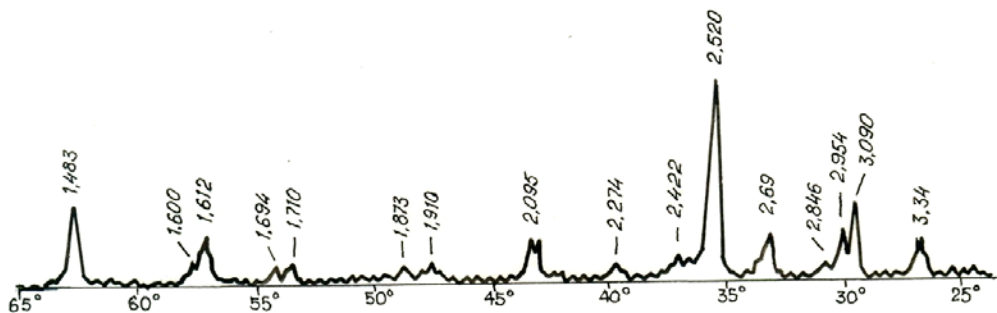
1987 წელს ჰიატმა და დეიმ[4] და ერბემ და დეიმ [5] პირველად დაადასტურეს, რომ $17Y_2O_3 - 19Al_2O_3 - 64SiO_2$ (მოლ %) 20-30 მკმ დიამეტრის მინის მიკროსფეროების გამოყენება შესაძლებელი იყო კიბოს in situ (ადგილზე) დასხივებისთვის. იტრიუმ-89 (^{89}Y) ამ მინაში არის არარადიოაქტიური იზოტოპი, რომელიც ბუნებაში არსებობს 100% რაოდენობით, მაგრამ ნეიტრონული დასხივება ახდენს ^{89}Y -ის გააქტივებას და წარმოქმნის β -გამომსხივებელი ^{90}Y , რომლის ნახევარ სიცოცხლე 64.1 საათა. როდესაც ეს 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 β სხივებს. β -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 ^{90}Y მიკროსფერო ძირითადად რჩება პაციენტის შიგნით მოთავსებისას და არ მოქმედებს მეზობელ ჯანმრთელ ქსოვილზე. ^{90}Y -ის რადიოაქტიობა ნეიტრონით დასხივებისას [6] 21 დღეში უმნიშვნელო დონემდე მცირდება; ამიტომ მიკროსფეროები კარგავენ აქტიურობას მალევე კიბოს მკურნალობის შემდეგ. ისინი უკვე გამოიყენება კლინიკურად ღვიძლის კიბოს სამკურნალოდ კანადაში, აშშ-ში, და ჩინეთში, ისინი გამოიყენება კლინიკურ

ცდებში დაავადებული თირკმლის და ელენთის მკურნალობაში და არტრიტული სახსრების დასხივების სინოვექტომიაში[7-20].

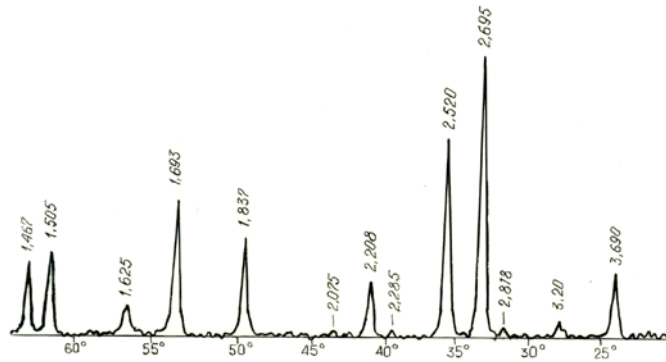
კერამიკული მიკროსფეროები კიბოს ჰიპერთერმიისთვის ფერომაგნიტური მინა-კერამიკა

ამჟამად შემუშავებულია ლითიუმის ფერიტის (LiFe_5O_8) შემცველი მინა-კერამიკა ჰემატიტის ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ბიო-შეთავსებად მატრიცაში და $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ მინისებრი ფაზა[21-27], მაგნეტიტი (Fe_3O_4) β -ვოლასტონიტის ($\beta\text{-CaSiO}_3$) მატრიცაში და $\text{CaO-SiO}_2\text{-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ მინისებრი ფაზა[28-35], $\alpha\text{-Fe}^x$ [36], $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-B}_2\text{O}_3$ -თავისუფალ $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ მინისებრ ფაზაში[37] და ცინკი-რკინის ფერიტი CaO-SiO_2 მინისებრ ფაზაში[38], როგორც თერმომარცვალ კიბოს ჰიპერთერმიაში. მაგ. მინა-კერამიკა, რომელიც შეიცავს Fe_3O_4 -ს $\beta\text{-CaSiO}_3$ მატრიცაში და $\text{CaO-SiO}_2\text{-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ მინის ფაზას ეფექტურია[29-31] კურდღლის თეძოს ძვალში გადანერგილი კიბოს უჯრედების დაშლისთვის, როდესაც ის ქინძისთავის ფორმით შეიყვანეს ტვინის არხში და x [36] მოათავსეს ცვლად მაგნიტურ ველში[33]. 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 [39] და შემდეგ მოვათავსოთ ცვლად მაგნიტურ ველში. მაგრამ ჯერჯერობით 20-30 მკმ დიამეტრის მიკროსფეროები არ შექმნილა და არ გამოუვლენია მაღალი სითბოს წარმოების უნარი.

პირველი ეტაპის შესასრულებლად უპირველესად გადაღებულ იქნა მაგნეტიტის მიკროფხვნილის და ჩვენს მიერ მიღებული ჰემატიტის ნანონაწილაკების რენტგენოგრაფები, სურ. 1 და სურ. 2.



სურ. 1. მაგნეტიტის (Fe_3O_4) მიკროფხვნილის რენტგენოგრაფა



სურ. 2. ჰემატიტის ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ნანოფხვნილის რენტგენოგრამა

როგორც რენტგენოფაზური ანალიზიდან ჩანს მაგნეტიტი შედგება ძირითადად Fe_3O_4 -გან, $d_{hkl}=2,954; 1,520; 2,095; 1,710; 1,612; 1,483\text{\AA}$, ჰემატიტისაგან $d_{hkl}=2,690; 2,520; 2,422; 1,710; 1,694; 1,600\text{\AA}$, CaCO_3 -ის კვალისაგან $d_{hkl}=3,030; 1,910; 1,873$ და SiO_2 -ის კვალისაგან, მაგრამ ძირითადი მასა მაგნეტიტია, შესაბამისად ფხვნილი მუქი შავი ფერისაა.

ჰემატიტის ფხვნილი წითელი ფერისაა და მასა მთლიანად $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -გან შედგება.

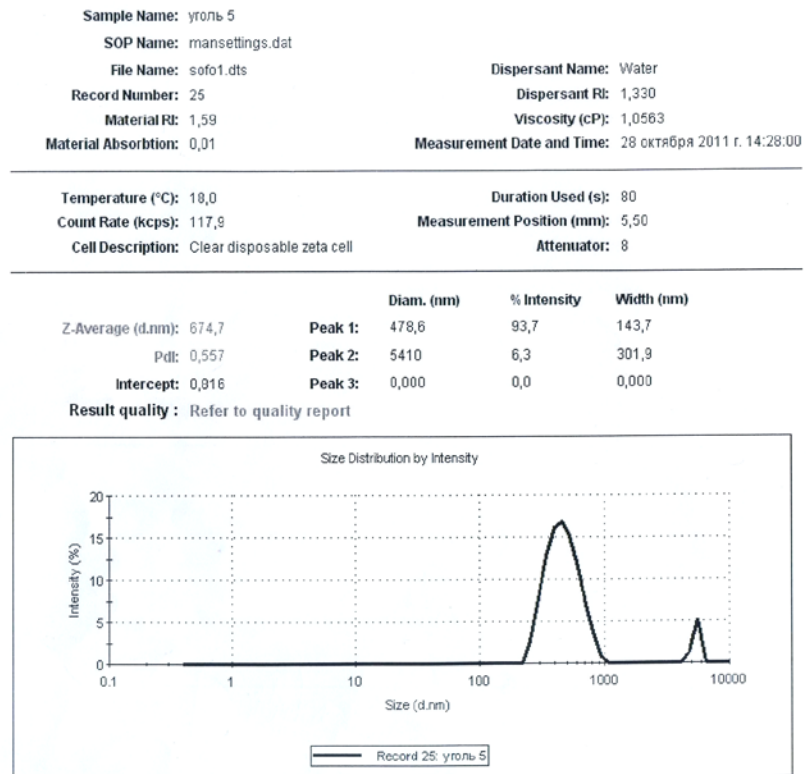
ფაზური ანალიზის შემდეგ მაგნეტიტის ფხვნილის ფიზიკური თვისებები შესწავლილი იქნა ინგლისური წარმოების აპარატ „Nanosizer“-ზე. ფხვნილი წინასწარ გატარებული იქნა №0063-8270 ხვრელიან საცერში.

მოყვანილ სურათებზე ინტენსივობა არის გამავალი ლაზერის სხივის ინტენსივობა, Width არის პიკის სიგანე და გვიჩვენებს, თუ როგორია ნაწილაკების განაწილება ზომების მიხედვით. რაც უფრო 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 ნანონაწილაკების აგრეგაციის შედეგი.



სურ. 3. №0063-8270 ხვრელიან საცერში გატარებული ფხენილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი.

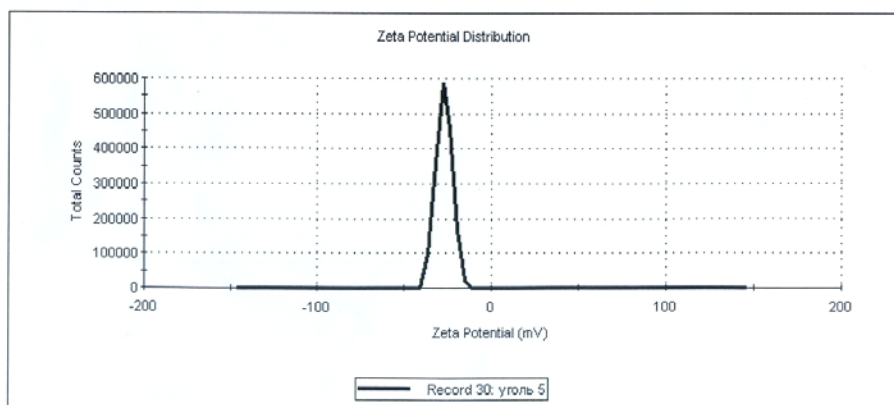
გაზომილი იქნა ასევე ძეტა-პოტენციალის სიდიდე მოცემული ნაწილაკებისათვის და იგი ტოლია -27მვ-ის, რაც შეიძლება ჩაითვალოს ზღვრულ სიდიდედ, რომლის შემდგომაც იზრდება ნაწილაკების მიდრეკილება აგრეგაციისაკენ.

Sample Name: ყიონი 5
SOP Name: mansettings.dat
File Name: sofo1.dts
Record Number: 30
Date and Time: 28 октября 2011 г. 14:36:49
Dispersant Name: Water
Dispersant RI: 1,330
Viscosity (cP): 1,0563
Dispersant Dielectric Constant: 81,1

Temperature (°C): 18,0
Count Rate (kcps): 32,8
Cell Description: Clear disposable zeta cell
Zeta Runs: 12
Measurement Position (mm): 2,00
Attenuator: 7

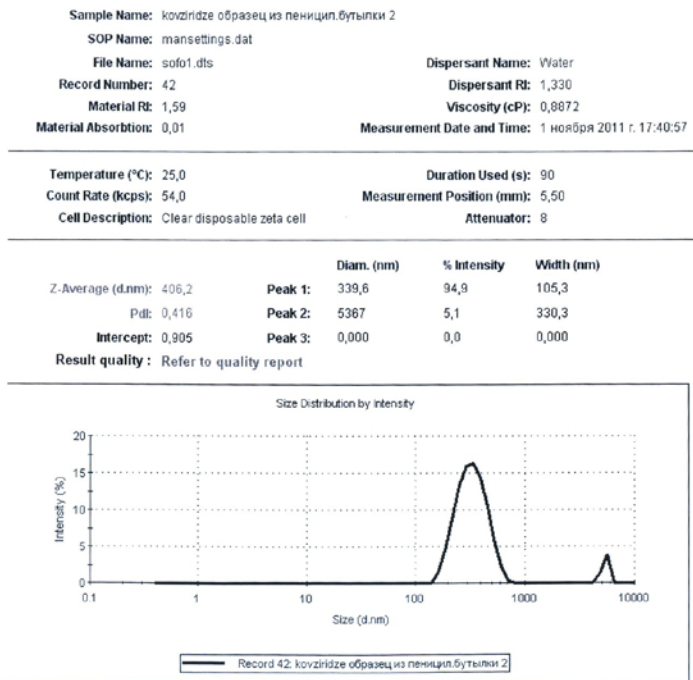
| | Mean (mV) | Area (%) | Width (mV) |
|-----------------------------|---------------|----------|------------|
| Zeta Potential (mV): -27,0 | Peak 1: -27,0 | 100,0 | 4,64 |
| Zeta Deviation (mV): 4,64 | Peak 2: 0,00 | 0,0 | 0,00 |
| Conductivity (mS/cm): 0,166 | Peak 3: 0,00 | 0,0 | 0,00 |

Result quality : Good



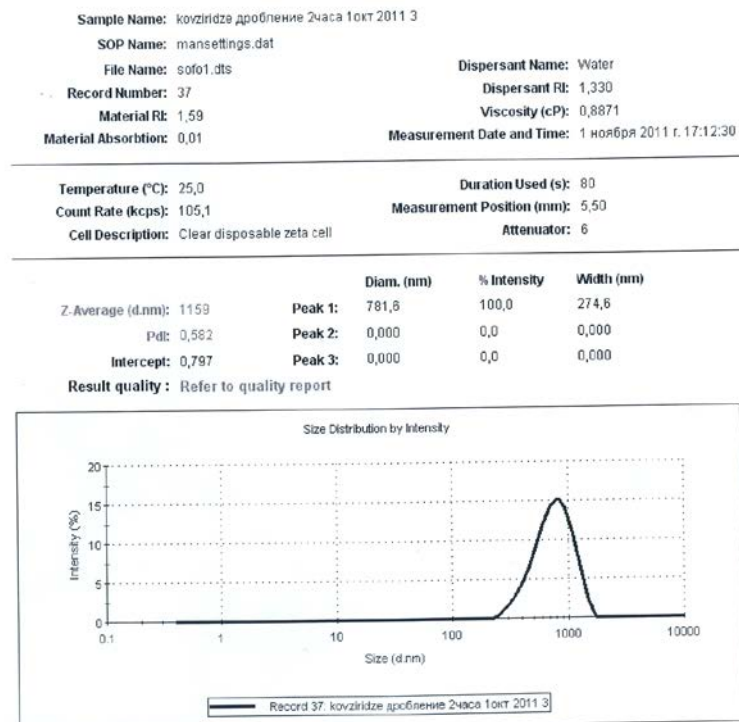
სურ. 4. სურ. 1. №0063-8270 ხვრელიან საცერში გატარებული ფხვნილის ძეტა-პოტენციალი. დისპერსანტი – წყალი.

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 ვიბროწისქვილში.



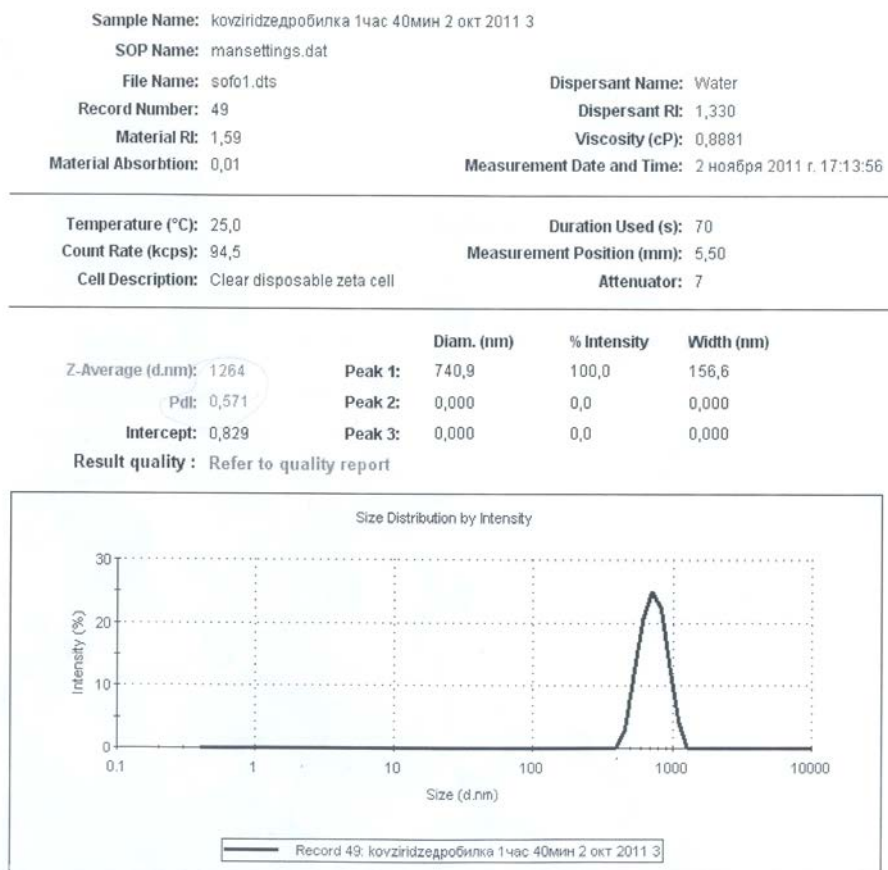
სურ. 5. 2 საათი ფაიფურის ჯამში ხელით დამუშავებული ფხვნილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი..

ფაიფურის ჯამში დამუშავებისას (სურ. 5) 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.



სურ. 6. 2 საათი ვიბროწისქვილში დამუშავებული ფხვნილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი.

ვიბროწისქვილში 2 საათის დამუშავების შემდეგ (სურ. 6) 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.



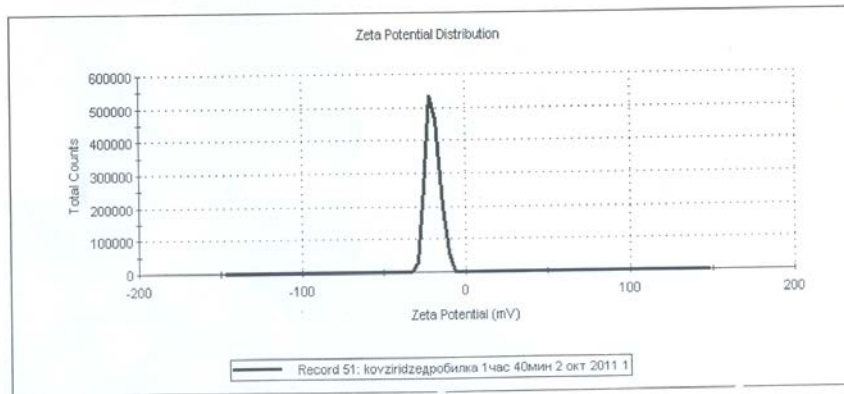
სურ. 7. 5 საათი ვიბროწისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ანალიზი. დისპერსანტი – წყალი.

5 საათი ვიბროწისქვილში 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 (სურ. 7), გაიზარდა ნაწილაკების საერთო დისპერსიულობა, რამაც გამოიწვია ძეცა-პოტენციალის შემცირება -19,8 მვ-მდე (სურ. 8) შედარებით დაუფქველ ფხვნილთან (სურ. 4). ეს გვიჩვენებს ამ დისპერსიულობის ფხვნილის მიდრეკილებას აგრეგაციისაკენ.

| | | | |
|--|--|---------------------------------|--------|
| Sample Name: | kovziridzedrobilka 1час 40мин 2 окт 2011 1 | Dispersant Name: | Water |
| SOP Name: | mansettings.dat | Dispersant RI: | 1,330 |
| File Name: | sofo1.dts | Viscosity (cP): | 0,8873 |
| Record Number: | 51 | Dispersant Dielectric Constant: | 78,6 |
| Date and Time: | 2 ноября 2011 г. 17:48:12 | | |
| Temperature (°C): 25,0 | | Zeta Runs: 12 | |
| Count Rate (kcps): 28,5 | | Measurement Position (mm): 2,00 | |
| Cell Description: Clear disposable zeta cell | | Attenuator: 9 | |

| | Mean (mV) | Area (%) | Width (mV) |
|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Zeta Potential (mV): | -19,8 | 100,0 | 4,03 |
| Zeta Deviation (mV): | 4,03 | 0,0 | 0,00 |
| Conductivity (mS/cm): | 0,0798 | 0,0 | 0,00 |

Result quality : Good



სურ. 8. სურ. 7. 5 საათი ვიბროწისქვილში დაფქვილი ფხვნილის ძეტა-პოტენციალი. დისპერსანტი – წყალი.

კვლევის შემდგომ ეტაპს წარმოადგენდა ხელსაწყოს შექმნა. მაგნიტური ჰიპერთერმიის მეთოდის გამოსაყენებლად, მაგნიტური ნაწილაკების სითბური გაბნევის ეფექტის მისაღწევად [40-42] საჭირო ცვლადი დენის მაგნიტური ველის მისაღებად შეიქმნა ორიგინალური ცვლადი დენის ძალური კვების წყარო, შემდეგი პარამეტრებით:

გამოსავალი ძაბვა 0 - 240 V

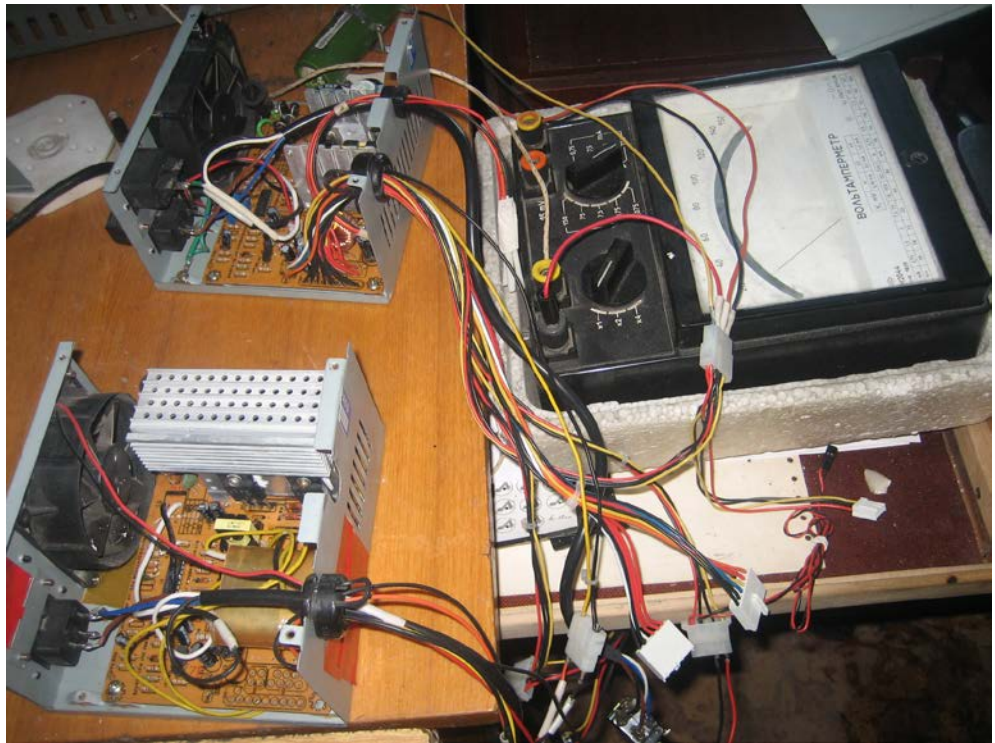
დატვირთვის დენი 10 A (ხანგრძლივი რეჟიმი)

პიკური დატვირთვა 12 A

ცვლადი დენის სიხშირის დიაპაზონი 20 khz - 295 khz

სიხშირის ცვლის ბიჯი 1 khz

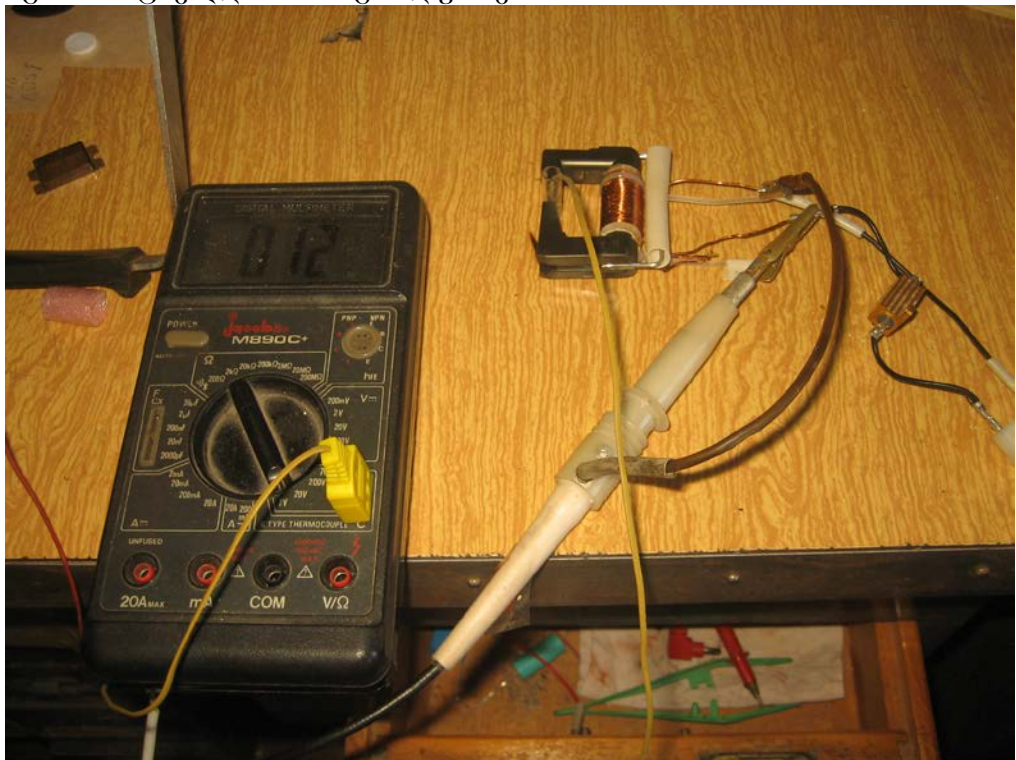
(გამოსავალი ძაბვის სიდიდე შეიზღუდა მხოლოდ უსაფრთხოების დაცვის პირობებით).



სურ. 9. ორიგინალური ცვლადი დენის ძალური კვების წყარო

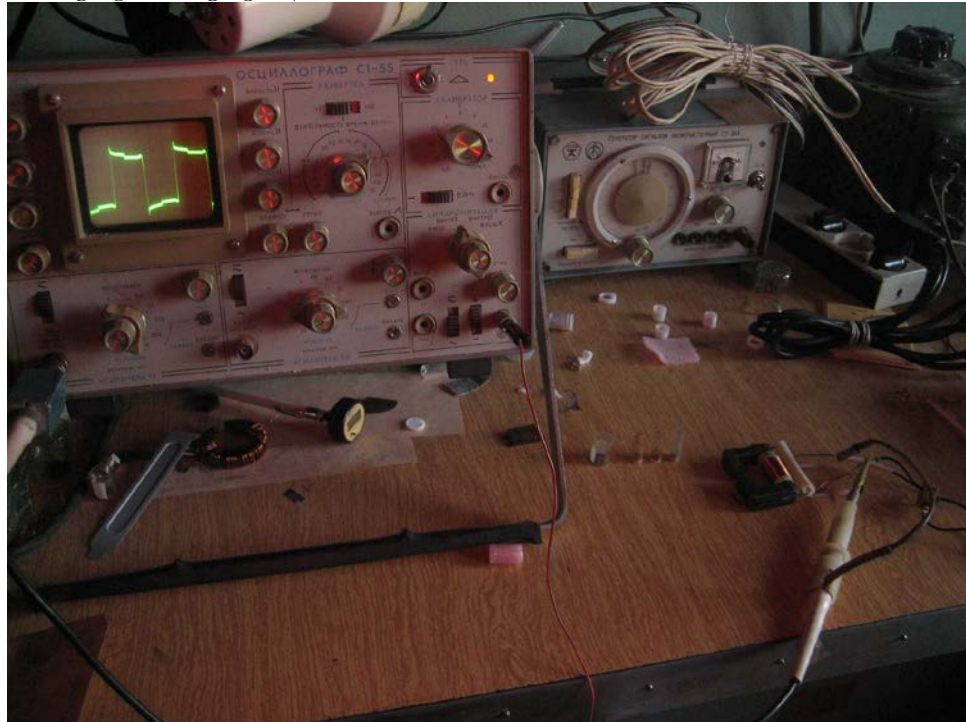
აღნიშნული კვების წყაროს სქემატურ-კონსტრუქციული ტიპი მისი პარამეტრები შეჯერდა შესაქმნელი ცვლადი მაგნიტური ველის ინტენსივობის დონის მიხედვით ექსპერიმენტალურად.

ტემპერატურის გაზომვისთვის გამოყენებული იქნა თერმოწყვილი (სენსორის მცირე ზომების მცირე ინერციულობის გამო) 3.5 თანრიგიან ციფრულ ტესტერთან კომპლექტში. ამ მეთოდის სიზუსტის ასამაღლებლად ტესტერის კალიბრება განხორციელდა 45 °C გრადუსზე.



სურ. 10. თერმოწყვილი ციფრულ ტესტერთან ერთად გამოცდის დროს

დენის ფორმის, მნიშვნელობის და სიხშირის გასაზომად გამოყენებული იქნა ელექტროსიგნური ორარხიანი 1 MHz-იანი ოსცილოგრაფი. მონაცემების აღება ხორციელდებოდა ძალოვან წრედში კოჭასთან მიმდევრობით ჩართული 0.1 ომიანი 0.1% სიზუსტის შუნტიდან.



სურ 11. ორარხიანი ოსცილოგრაფი

მაგნიტური ველის ინტენსივობის საჭირო დონის განსაზღვრა დაეფუძნა შემდეგ ექსპერიმენტს: 10 მმ დიამეტრის PVC (პოლივინილქლორიდი) სინჯარაში 1 გრამი გამოსხილ წყალში ჩაშვებული იქნა 1 x 3 მმ ზომის, 15 მილიგრამი წონის რკინის თხელი ფირფიტა (შემდგომში მოიხსენება როგორც სინჯარა №0). ჩაითვალა, რომ გარკვეული მიახლოებით აღნიშნული კომპოზიცია გამოსაცდელი ფხენილის 1.5% წყალხსნარის შესაბამისი ვარიანტია. ამის შემდეგ სინჯარა მოთავსებული იქნა სხვა და სხვა დაძაბულობის ცვლად მაგნიტურ ველის გავლენის არეში.

გამოიცადა პრაქტიკულად ყველა ტიპის ტოროიდული, TD, E, ELP, U მაგნიტოგამტარები სტანდარტული ზომა-გაბარიტებით.



სურ. 12. გამოცდილი მაგნიტოგამტარების ტიპები.



სურ. 13. შერჩეული მაგნიტოგამტარების ტიპები.

ამოცანის პირობებიდან გამომდინარე მიღებული შედეგების შეჯერების შემდეგ შერჩეულ იქნა \underline{U} ტიპის, MnZn -ის მასალის, 67/ 87 ელექტრომაგნიტური თვისებების მქონე მაგნიტოგამტარები. საჭირო გაბარიტების მისაღებად სტანდარტულის გარდა გამოყენებული იქნა ETD34, E42 და E52 ტიპის სტანდარტული მაგნიტოგამტარების სათანადო მექანიკური დამუშავებით მიღებული საჭირო გაბარიტები.



სურ. 14. შერჩეული მაგნიტოგამტარების ტიპები ამოჭრილი ღრეჩოებით.

შეკრულ მაგნიტოგამტარებში ამოიჭრა სხვადასხვა ზომის ღრეჩოები 20მმ, 16მმ, 12მმ, 10მმ, 8მმ. წინასწარი ცდებით მიღებული გამოცდილებიდან მუშა ღრეჩოებად არჩეული იქნა 10.0 მილიმეტრი და 8.0 მილიმეტრი სიგანე. ასევე შეირჩა მაგნიტოგამტარების ოპტიმალური ზომა გაბარიტები მმ-ში.

1. 50 x 50 x 11
2. 60 x 50 x 12
3. 40 x 40 მაგნიტოგამტარის კვეთის ფართი 32 მმ²
4. 40 x 30 მაგნიტოგამტარის კვეთის ფართი 32 მმ²

სიხშირის 20 khz - 295 khz მთელი დიაპაზონის სრული გადაფარვისთვის დამზადდა ელექტრო კოჭები თვითოეული მაგნიტოგამტარისთვის

1. 42 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
2. 36 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი

3. 34 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
4. 30 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
5. 30 ხვია 3X0.6 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
6. 26 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
7. 22 ხვია 2.0 მმ სატრანსფორმატორო სპილენძის გამტარი
8. 18 ხვია 1.5 მმ² კვეთის სამონტაჟო სპილენძის მრავალწვერიანი გამტარი
9. 16 ხვია 1.5 მმ² კვეთის სამონტაჟო სპილენძის მრავალწვერიანი გამტარი
10. 12 ხვია 1.5 მმ² კვეთის სამონტაჟო სპილენძის მრავალწვერიანი გამტარი

დამზადებულმა მაგნიტოგამტარებმა ზემოთ აღნიშნულ ცვლადი დენის ძალური წყაროსთან ერთად საშუალება მოგვცა ჩაგვეტარებინა ექსპერიმენტების სერია სხვადასხვა ველის დაძაბულობების და სიხშირეების პირობებში.

№1 და №2 შესაბამისად ჰემატიტისა და მაგნეტიტის ფხნილებისგან დამზადდა 5% და 10%-იანი სუსპენზიები. 8.0მმ დიამეტრის შუშის მილისგან დამზადდა სინჯარები, რომლებშიც ჩაისხა ზემოთ აღნიშნული სუსპენზიები.



სურ. 15. გამოცდისათვის განკუთვნილი შუშის მილისგან დამზადებული სინჯარები

თავდაპირველად ცდები ჩატარდა 27.7 khz, 33.3 khz, 40.0 khz, 50.0 khz, 66.0 khz, 100.0 khz, 166.0 khz, 200khz, 250 khz და 290 khz სიხშირეებზე.

კვების წყაროდან გამომავალი ძაბვის ცვლილებით ელექტროკოჭებში დავაფიქსირეთ გამავალი დენის 4.0, 6.0, 8.0, 9.0 და 10.0 ამპერის მნიშვნელობები. ტემპერატურის მონიტორინგი ხორციელდებოდა 1წთ, 5წთ, 10წთ და 15წთ შუღედებში. პრაქტიკულად გამოირიცხა 8.0 ამპერზე დაბალი მნიშვნელობის დენით შექმნილი ცვლადი მაგნიტური ველის არეში ექსპერიმენტების გაგრძელების მიზანშეწონილობა, ასავე გამოირიცხა 10მმ-ზე მეტი ღრეჩოების გამოყენებაც. მიღებული იქნა აღნიშნული სიხშირეების შესაბამისი მაგნიტოგამტარებისთვის 8მმ და 10მმ ღრეჩოებში მაგნიტური ველის დაძაბულობის მნიშვნელობები: 4200 A /ხვია, 4000 A/ხვია, 3800 A/ხვია, 3400 A/ხვია, 3200 A/ხვია, 3000 A/ხვია, 2800 A/ხვია, 2600 A/ხვია.



სურ. 16. გამოცდის მიმდინარეობის პროცესი.

ექსპერიმენტების პირველმა სერიამ გვიჩვენა, რომ მაგნიტურ ველში მოთავსებულ სინჯარებში ხსნარების ტემპერატურა გარემოს ტემპერატურასთან შედარებით 15 წუთის განმავლობაში იზრდებოდა მხოლოდ 8.0-10.0 გრადუსით, აქედან 6-7 გრადუსი მოდიოდა პირველ 5 წუთზე. სინჯარა №0 ანალოგიურ დაძაბულობის ველში მოთავსებისას 5 წუთში იძლეოდა 25-30 გრადუსიან ზრდას, აქედან 15-20 გრადუსიანი ზრდა პირველ წუთზე მოდიოდა. ტემპერატურის ზრდის ინტენსივობა პირდაპირ პროპორციული გამოდგა მაგნიტური ველის დაძაბულობასთან. ექსპერიმენტების დროს ღრეოებში მნიშვნელოვანი მაგნიტური ველის დაძაბულობის პირობებში შემჩნეული იქნა მაგნიტოგამტარების და ელექტროკოჭების მნიშვნელოვანი გადახურება, გაზომვებმა გვიჩვენა რომ ცდების ჩატარების პირობებში მაგნიტოგამტარების ზედაპირზე ღრეოებთან ტემპერატურა 50-70 გრადუსამდე აღიოდა, ამდენად გავლენა სინჯარებზეც მნიშვნელოვანი იქნებოდა. ჩატარებული იქნა ცდების სერია რომლებმაც გვიჩვენა რომ სინჯარებში 5 წუთიან შუალედში ტემპერატურის 6-7 გრადუსიანი ზრდა გამოწვეული იყო ღრეოში მაგნიტოგამტარის თბური ზემოქმედებით.

როგორც ცდებმა გვიჩვენა მაგნიტური ჰიპერთერმიის ეფექტური მკურნალობისათვის საჭიროა შედარებით ძლიერ 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 ამ ხელსაწყოზე, რომელსაც პირობითად ვუწოდეთ “ლეზი”, სურ. 17.



სურ. 17. ხელსაწყო “ლეზი” (მარცხნივ), გალია თაგუნებით (მარჯვნივ)

ჰიპერთერმიის ანტიბლასტური ეფექტი ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე ხელსაწყო «ლეზი»-ით მკურნალობის პირობებში

II ეტაპი

მთელ მსოფლიოში ავთვისებიანი სიმსივნეებით განპირობებული ავადობისა და მისგან გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი გამუდმებით იზრდება და კლების ტენდენცია არ გააჩნია. გაძნელებულია ნაადრევი დიაგნოსტიკა და ავადმყოფთა დიდი ნაწილი სტაციონარს გაურცელებული სიმსივნეებით (III-IV სტადია) მიმართავს, როდესაც მათ ქირურგიული, სხივური და მედიკამენტური კომპონენტების გამოყენებით კომბინირებული და კომპლექსური მკურნალობა ესაჭიროებათ. იმატა იმ პაციენტთა რაოდენობამაც, რომლებიც ექიმ-ონკოლოგს მიმართავენ სიმსივნური პროცესის მოგვიანებითი კლინიკური ნიშნების მანიფესტაციითა და სხვადასხვა მეტაბოლური დარღვევებით.

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

ჰიპერთერმიული კვლევის მიზანი და ამოცანები. კვლევის მიზანია ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის უახლოესი და შორეული შედეგების გაუმჯობესება სიმსივნურ წარმონაქმნზე ჰიპერთერმიის გამოყენებით .

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი ამოცანების გადაჭრა:

- 1) ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტის შესწავლა.
- 2) ექსპერიმენტში ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტის დადგენა პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.
- 3) ჰიპერთერმიის სხვადასხვა რეჟიმის შესწავლა მკურნალობის უშუალო და შორეულ შედეგებზე.

მეცნიერული სიახლე.

ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით საქართველოში პირველად იქნა წარმოდგენილი ჰიპერტერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში.

ამ მიზნით შემუშავდება ჰიპერტერმიის რაციონალური სქემები.

კვლევის შინაარსი

კვლევის მასალა და მეთოდები:

ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 3 თვის უჯიშო (არახაზოვანი) თეთრი თაგვები 18–20გრ. მასით. ცხოველთა რაოდენობამ 9 თაგვი შეადგინა.

ექსპერიმენტისთვის შერჩევის შემდეგ 10-14 დღის განმავლობაში ცხოველებს ვივარიუმში საკარანტინო რეჟიმში, სქესის მიხედვით ვათავსებდით. თითოეულ ცხოველზე ვადგენდით ინდივიდუალურ ოქმს. ცხოველები ერთნაირი კვებისა და მოვლის პირობებში იმყოფებოდნენ.

კვლევებს ვაწარმოებდით ერლიხის ადენოკარცინომის (EAT, ასციტური ვარიანტი) სიმსივნური შტამის გამოყენებით. ერლიხის ადენოკარცინომის ინოკულაციას ვახდენდით თაგვებში კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში.

ცდები ჩავატარეთ ექსპერიმენტულ ონკოლოგიაში ფართოდ გამოყენებული მეთოდებით. ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტზე ვმსჯელობდით სიმსივნური ზრდის დამუხრუჭებით, ინტრატუმორული ნეკროზის განვითარების სიხშირითა და ცხოველთა სიცოცხლის გახანგრძლივების მაჩვენებლის ცვლილებით.

მიღებული შედეგები დამუშავდება ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით, ხოლო ცალკეულ ჯგუფებში მონაცემთა შორის სხვაობათა სარწმუნოობა განისაზღვრება სტიუდენტის ტ-კრიტერიუმით.

მიღებული შედეგები და მათი განსჯა.

ჰიპერტერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ჰიპერთერმიული სამკურნალო ეფექტი

I ჯგუფში შევისწავლეთ ჰიპერთერმიის სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი. ექსპერიმენტის პირველ დღეს – 18.11.2011 - განხორციელდა EAT-ის სიმსივნური შტამის კანქვეშა ინოკულაცია. საკვლევი ჯგუფის ყველა ცხოველებს სიმსივნე განუვითარდა.

28.11.2011 წ. – გავზომეთ ცხოველთა სიმსივნეები (იხ. ცხრილი №1) და ეს გაზომვები ვაწარმოეთ ყოველ 3 დღეში ერთხელ; ხოლო 01.12.2011 წ. ჩატარდა ჰიპერტერმიის პირველი სეანსი. აღნიშნული სეანსები გაგრძელდა 11.12.2011 წ. ჩათვლით. სიმსივნურ წარმონაქმნზე თავსდებოდა ხელსაწყო, რომლის დაბოლოებაზეც ფიქსირდებოდა 43-45 გრადუსი ტემპერატურა (ცელსიუსით). ჰიპერტერმიული მანიპულაციის ხანგრძლივობა იყო 5-5 წუთი.

ცხრილი № 1

| ცხოვ № | 28.11.11 | 01.12.11 | 04.12.11 | 07.12.11 | 11.12.11 | 14.12.11 | 17.12.11 |
|-----------|---------------|---------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 3x3x3 mm | 5x3x3 mm | 5x3x3 mm | 5x3x3 mm | 5x3x3 mm | 5x3x3 mm | 5x3x3 mm |
| 2 | 13x10x5 mm | 16x12x8 mm | 18x12x10 (დაწკლულდა) | 19x13x8 mm | 20x14x10 mm | 23x16x10 mm | 25x16x10 mm |
| 3 | 8x5x5 mm | 10x8x5 mm | 11x8x5 mm | 11x8x5 mm | 11x8x5 mm | 12x10x5 mm | 12x10x5 mm |
| 4 | 12x10x5 mm | 14x10x8 mm | 16x12x10 mm (დაწკლულდა) | 18x13x10 mm | 20x15x10 mm | 22x17x10 mm | 24x18x10 mm |
| 5 | 8x5x5 mm | 10x8x5 mm | 12x8x5 mm | 12x8x5 mm | 12x8x5 mm | 12x10x5 mm | 12x10x8 mm |
| 6 | 12x8x8 mm | 13x10x8 mm | 15x10x8 mm (დაწკლულდა) | 16x10x8 mm | 18x10x8 mm | 19x10x8 mm | 21x10x8 mm |

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

ექსპერიმენტულ მეორე ჯგუფში ასევე შევისწავლეთ ჰიპერთერმიის სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი. ექსპერიმენტის პირველ დღეს – 03.01.2012 - განხორციელდა EAT-ის სიმსივნური შტამის კანქვეშა ინოკულაცია. საკვლევი ჯგუფის სამივე ცხოველებს სიმსივნე განუვითარდა.

ცხრილი №2

| ცხოველი № | 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 | 8x8x5/10x8x5 | 8x8x5/10x5x5 | 10x8x5/8x5x3 (ნეკროზი) | 10x8x5/5x5x3 (ნეკროზი) | 12x10x8/5x5x3 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწკლულება) | 10x10x8/8x8x5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწკლულება) |
| 2 | 10x8x5 | 10x8x5 | 8x8x5 (ნეკროზი) | 8x6x3 (ნეკროზი) | 16x12x5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწკლულება) | 12x9x5 (ნეკროზი, აღინიშნება დაწკლულება) |
| 3 | 16x14x10 | 16x14x10 | 16x14x10 (ნეკროზი) | 16x14x5 (ნეკროზი) | 17x14x5 (ნეკროზი, აშკარა დაწკლულება) | 21x14x8 (ნეკროზი, აშკარა დაწკლულება) |

13.01.2012 წ. – გავზომეთ ცხოველთა სიმსივნეები (იხ. ცხრილი №2, სურ. 18). გავზომეები 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 43-45 გრადუსი ტემპერატურა (ცელსიუსით). ჰიპერთერმიული მანიპულაციის ხანგრძლივობა იყო 30, 40 და 50 წუთი შესაბამისად I, II და III ცხოველზე. პირველი ცხოველი ორკუხიანია. მკურნალობა განხორციელდა მარჯვენა კუხზე.



№1



№2



№3

სურ. 18. № 1 (ორკუზიანი), №2 და №3 ცხოველები მკურნალობის ერთი სეანსის შემდეგ, 13.01.2012.

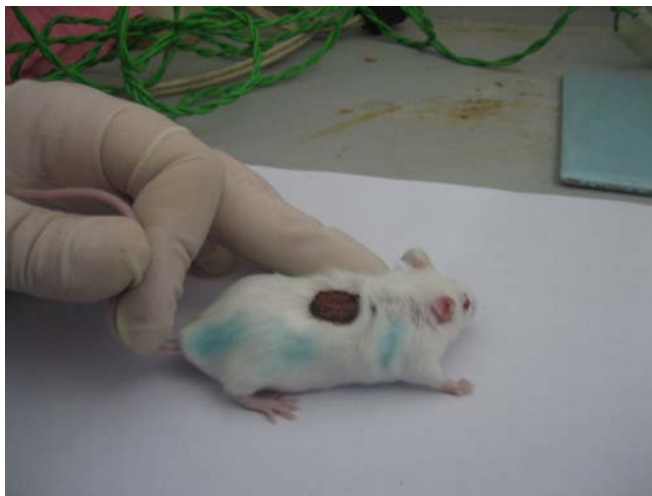
ექსპერიმენტის 3 სეანსის შედეგად დადგინდა, რომ სამივე ცხოველში დაფიქსირდა სიმსივნური ზრდის შეფერვა (შეწერება), ხოლო II და III ცხოველებს სიმსივნეებში განუვითარდათ ინტრატუმორული ნეკროზი (სურ. 19). ამ შემთხვევაშიც, სიმსივნური ზრდის დამუხრუჭება და ინტრატუმორული ნეკროზი განპირობებულია ჰიპერთერმიის ზემოქმედებით.



№1



№2



№3

სურ. 19. №1, №2 და №3 ცხოველები სამი სეანსის შემდეგ. ინტრატუმორული ნეკროზი აღინიშნება II და III შემთხვევაში, I შემთხვევაში აღინიშნება სიმსივნური დაავადების ზრდის შეფერვა 18.01.2012.

შვიდი სენსის შემდეგ კვლავ ჩატარდა გაზომვები სამივე ცხოველზე. ცხრილი 2-ის მიხედვით და ვიზუალურადაც დაიმზირება დაავადების ნეკროზი და დაწყლულება, რაც ექსპერიმენტის დადებით შედეგზე მეტყველებს. ათი სენსის შემდეგ კვლავ აღინიშნება დაავადების გამოკვეთილი ნეკროზი და დაწყლულება, სურ. 20.



№1



№2



№3

სურ. 20. № 1, № 2 და №3 ცხოველები ათი სენსის შემდეგ. აღინიშნება დაავადების დაწყლულება. ნეკროზი გამოკვეთილია, 06.02.2012.

დასკვნა

ჰიპერთერმიული მკურნალობის უკვე სამი სეანსის შემდეგ ვიზუალურად აშკარად შეინიშნება სიმსივნური წარმონაქმნის ზომებში შემცირება (ცხრილი 2), ხოლო II და III შემთხვევაში ნეკროზი, სურ.18. შვიდი სეანსის შემდეგ ყველა შემთხვევაში აღინიშნება დაავადების ნეკროზი და დაწყლულება, რაც სიმსივნის განკურნების ფაზაში გადასვლაზე მეტყველებს. ათი სეანსის შემდეგ კვლავ აღინიშნება დაავადების ნეკროზი და დაწყლულება.

საჭიროდ მიგვაჩნია:

1. მიღებული დადებითი შედეგების სრულყოფისა და კონსოლიდაციის მიზნით კანის ზედაპირული და კანქვეშა დაავადებების სამკურნალოდ ექსპერიმენტების გაგრძელება ცხოველებზე. ჩვენს მიერ შექმნილი ხელსაწყო “ლეზი” საჭიროებს ჰიპერთერმიული ბლოკის დიზაინის მრავალფუნქციურობას, რათა შესაძლებელი იყოს სხვადასხვა ზომის სიმსივნეების მკურნალობა.
2. ჰიპერთერმიული მკურნალობის ტექნოლოგიური პარამეტრების სიზუსტის დადგენა.
3. მკურნალობის ტემპერატურული რეჟიმების დადგენა შედარებით ეფექტური მკურნალობისათვის.
4. სამუშაოების გაგრძელება ორგანიზმის შინაგანი ორგანოების მკურნალობის ეფექტური საშუალებების გამონახვისათვის.
5. ფინანსური საშუალებების გამონახვა მაგნიტური ჰიპერთერმიის და ჰიპერთერმიისათვის საჭირო აპარატურის შესაძენად.

References

1. 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).
2. 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).
3. J. Overgaard, “Effect of Hyperthermia on Malignant Cells In Vivo. A Review and a Hypothesis,” *Cancer*, 39 2637–2646 (1977).
4. M. J. Hyatt and D. E. Day, “Glass Properties of Yttria–Alumina–Silica System,” *J. Am. Ceram. Soc.*, 70 283–287 (1987).
5. E. M. Erbe and D. E. Day, “Chemical Durability of Y₂O₃–Al₂O₃–SiO₂ Glasses for the In Vivo Delivery of Beta Radiation,” *J. Biomed. Mater. Res.*, 27 1301–1308 (1993).
6. 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.
7. G. J. Ehrhardt and D. E. Day, “Therapeutic Use of ⁹⁰Y Microspheres,” *J. Nucl. Med.*, 14 233–242 (1987).
8. 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).
9. 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).

10. 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 Arterial Yttrium 90 Glass Microspheres in Dogs," *Cancer*, 61 1336–1344 (1988).
11. 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).
12. 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).
13. 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).
14. 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).
15. Z. P. Yan, G. Lin, H. Y. Zhao, and Y. H. Dong, "An Experimental Study and Clinical Pilot Trials on Yttrium-90 Glass Microspheres Through the Hepatic Artery for Treatment of Primary Liver Cancer," *Cancer*, 72 3210–3215 (1993).
16. 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).
17. 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).
18. 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).
19. 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).
20. S. D. Chen, J. F. Hsieh, S. C. Tsai, W. Y. Lin, K. Y. Cheng, and S. J. Wang, "Intra-Tumoural Injection of 90Y Microspheres into an Animal Model of Hepatoma," *Nucl. Med. Commun.*, 22 121–125 (2001).
21. 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).
22. 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).
23. 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).
24. 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.
25. 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).
26. A. A. Luderer, N. F. Borrelli, J. N. Panzarino, G. R. Mansfield, D. M. Hess, J. L. Brown, E. H. Barnett, and E. W. Hahn, "Glass–Ceramic-Mediated, Magnetic-Field-Induced Localized Hyperthermia—Response of a Murine Mammary-Carcinoma," *Radiat. Res.*, 94 190–198 (1983).
27. N. F. Borrelli, A. A. Luderer, and J. N. Panzarino, "Hysteresis Heating for the Treatment of Tumors," *Phys. Med. Biol.*, 29 487–494 (1984).
28. Y. Ebisawa, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, "Bioactivity of CaO _ SiO2-Based Glasses—In Vitro Evaluation," *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 1 239–244 (1990).

29. Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, "Crystallization of (FeO,Fe₂O₃)–CaO–SiO₂ Glasses and Magnetic 182 International Journal of Applied Ceramic Technology—Kawashita Vol. 2, No. 3, 2005 Properties of their Crystallized Products," J. Ceram. Soc. Jpn., 99 7–13 (1991).
30. 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).
31. 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.
32. Y. Ebisawa, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Yamamuro, "Bioactivity of Fe₂O₃-Containing CaO–SiO₂ Glasses—In-Vitro Evaluation," J. Mater. Sci.: Mater. Med., 4 225–232 (1993).
33. M. Ikenaga, K. Ohura, T. Yamamuro, Y. Kotoura, M. Oka, and T. J. Kokubo, Orthop. Res., 11 849 (1993).
34. Y. Ebisawa, F. Miyaji, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Nakamura, "Surface Reaction of Bioactive and Ferrimagnetic Glass–Ceramics in the System FeO–Fe₂O₃–CaO–SiO₂," J. Ceram. Soc. Jpn., 105 947–951 (1997).
35. Y. Ebisawa, F. Miyaji, T. Kokubo, K. Ohura, and T. Nakamura, "Bioactivity of Ferrimagnetic Glass–Ceramics in the System FeO–Fe₂O₃–CaO–SiO₂," Biomaterials, 18 1277–1284 (1997).
36. 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).
37. 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).
38. 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).
39. Masakazu Kawashita, Ceramic Microspheres for Biomedical Applications Int. J. Appl. Ceram. Technol., 2 [3] 173–183 (2005).
40. 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.
41. 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.
42. 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.