

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

სოფიო ბაძგარაძე

ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული ციტოსტატიკური
პრეპარატის „მიტომიცინის“ მიღება და კვლევა

სადოქტორო პროგრამა- ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია

შიფრი - 0410

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი 2015 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტში;
საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სამედიცინო პოლიმერებისა და ბიომასალების ცენტრში

ხელმძღვანელები: პროფ. რამაზ ქაცარავა

პროფ. ნაზიბროლა კუციავა

რეცენზენტები: -----

დაცვა შედგება 2015 წლის "11" ივლისს, 14.00 საათზე საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს კოლეგიის სხდომაზე, კორპუსი II, აუდიტორია - კომპიუტერული ცენტრის სასემინარო დარბაზი
მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 68.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში,
ხოლო ავტორეფერატისა - ფაკულტეტის ვებ-გვერდზე

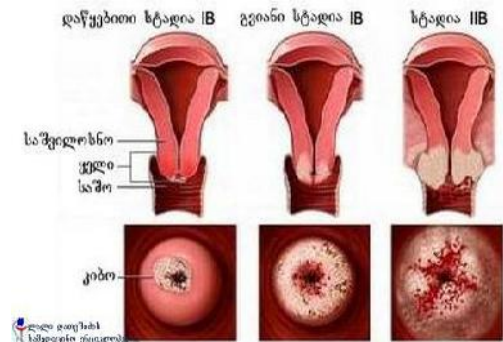
სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა: საშვილოსნოს ყელის დაავადებები დღეს მსოფლიოში ქალის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა, ამასთან, შეიმჩნევა დაავადებულთა რიცხვის მკვეთრი ზრდა. შესაბამისად, აღნიშნული დაავადების ეფექტური მკურნალობა თანამედროვე თერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გამოწვევაა. თემის აქტუალობა დაკავშირებულია ისეთ პრობლემებთან, როგორცაა:

1. მკურნალობის მეთოდების მწირი არჩევანი;
2. სწორად შერჩეული თერაპია;
3. პაციენტისათვის მოხერხებული სამკურნალო ფორმის შემუშავება;
4. სისტემური ქიმიოთერაპიის დროს მთელ ორგანიზმზე პრეპარატების ტოქსიკური ზემოქმედებისგან დაცვა.

საშვილოსნოს კარცინომის მკურნალობის ტაქტიკა დამოკიდებულია ავადმყოფის ასაკზე, მის საერთო მდგომარეობასა და კიბოს კლინიკურ სტადიაზე. მკურნალობა უმთავრესად ქირურგიულია (საშვილოსნოს ექსტირპაცია დანამატებთან ერთად,



ზოგჯერ - მენჯის ლიმფური კვანძების ამოკვეთაც). სურათზე წარმოდგენილია საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა.

სიმსივნეების მკურნალობის ერთ-ერთი ეფექტური მეთოდია ქიმიოთერაპია, რომლის არსია ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობა ქიმიური ნივთიერებებით. ქიმიოთერაპიული პრეპარატების დანიშნულებაა გაანადგუროს სწრაფად მზარდი ავთვისებიანი უჯრედები. ბოლო ათასწლეულებში გამოჩნდა მრავალი ახალი ქიმიოთერაპიული პრეპარატი, მათ შორის ე.წ. თარგენტული (სიმსივნეზე მიზანმიმართული) პრეპარატები. ქიმიურ პრეპარატებს აქვთ

თავისი როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი გვერდითი მოვლენები. ეს პრეპარატები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ძალების დაქვეითებას, მოქმედებენ ჰემოპოეზზე, აქვთ ჰეპატო, ნეირო და უროტოქსიური მოქმედებები. აღნიშნული არასასურველი მოვლენები მკვეთრადაა გამოხატული ქიმიოთერაპიული პრეპარატების სისტემური მიწოდების შემთხვევაში. ამიტომ ქიმიოთერაპიული მკურნალობის გაცილებით პროგრესული მეთოდს წარმოადგენს მათი ლოკალური მიწოდება. ამ მიდგომის უპირატესობა მდგომარეობს ანტისიმსივნური წამლის უკიდურესად მაღალ კონცენტრაციაში სიმსივნის ლოკალიზაციის ადგილში და შესაბამის ეფექტურობაში, დაბალი ინტეგრალური რაოდენობის ფონზე. ეს კი მკვეთრად აქვეითებს არასასურველ გვერდით მოვლენებს, დაკავშირებულს ქიმიოთერაპიული პრეპარატების ძლიერ ტოქსიკურობასთან.

სამკურნალო პრეპარატების ლოკალური მიწოდების ერთ-ერთი გავრცელებული მეთოდია მათი ჩართვა - დეპონირება სხვადასხვა მატრიქსში (შემკვრელებში, წამლის შემდგომი უწყვეტი და კონტროლირებადი გამოთავისუფლებით. მატრიქსის როლი მხოლოდ წამლის დეპონირებით არ შემოიფარგლება - ისინი იცავენ წამლებს და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებს (მაგალითად, ფერმენტებს) სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედებისა და ინაქტივაციისაგან. მატრიქსების სახით იყენებენ სხვადასხვა ბუნებრივ და სინთეზურ ნაერთებს: ალბუმინს, ანტისხეულებს, ლექტინებს, გლიკოპროტეინებს, დნმ-ს, დექსტრანებს, ერითროციტებს, ლიმფური უჯრედებს, ხელოვნური უჯრედებს, ლიპოსომებსა და სხვ. ჩამოთვლილი მატარებლების უმეტესობას ახასიათებს მაღალი ფასი და დაბალი ხელმისაწვდომობა, და რაც მთავარია, მაღალი იმუნოგენურობა. ამიტომ წამლების უწყვეტი და კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების კონსტრუირებისათვის მატრიქსის სახით უპირატესობას ანიჭებენ ნაკლებად იმუნოგენურ, სინთეზურ პოლიმერებს, განსაკუთრებით კი ბიოდეგრადირებად

(ორგანიზმში დაშლად) პოლიმერებს. პერსპექტულია პოლიმერები, რომლების ექვემდებარება ბიოდეგრადაციას ეროზიული (ზედაპირული) მექანიზმითა და მუდმივი, რეგულირებადი სიჩქარით. რეგულირებადი ეროზიის სიჩქარე უაღრესად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან იგი განსაზღვრავს (სხვაგვარად - „აკონტროლებს“) წამლის გამოყოფის სიჩქარესა და კონცენტრაციას მიმდებარე ქსოვილებში. მნიშვნელოვანია ასევე, რომ პოლიმერული მატრიქსი იყოს საკმაოდ ჰიდროფობური, რათა გამოირიცხოს ნაკეთობიდან წამლის არაკონტროლირებადი გამორეცხვა (დიფუზია).

მედიცინაში ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების გამოყენების მნიშვნელოვან მალიმიტირებელ ფაქტორს წარმოადგენს მათი დაშლის პროდუქტების შესაძლო ტოქსიკურობა. აღნიშნულის გათვალისწინებით, უკანასკნელი წლების კვლევები ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზის სფეროში ფოკუსირებულია ისეთ მაკრომოლეკულურ სისტემებზე, რომლებიც აგებულია ბუნებრივი წარმოშობის (ფიზიოლოგიური) და არატოქსიკური „საშენი ბლოკებისაგან“. ასეთი პოლიმერები ორგანიზმში დაშლის შედეგად გამოყოფენ არათუ უვნებელ, არატოქსიკურ ნაერთებს, არამედ ნაერთებს, რომლებიც შეიძლება ასიმილირებულ იქნეს ორგანიზმის მიერ (მეტაბოლურ გზებში ჩართვით) და ამგვარად აქტიურ მონაწილეობას მიიღებენ ქსოვილების აღდგენით, რეგენერაციულ პროცესებში.

სამუშაოს მიზანი: მიზანს წარმოადგენდა ფართოდ გავრცელებული ციტოსტატიკური პრეპარატ „მიტომიცინის“ ლოკალური მიწოდების ფორმის შემუშავება, დახასიათება, ბიოუსაფრთხოების შესწავლა და შეზღუდული კლინიკური გამოყენება საშვილოსნოს ყელის მკურნალობისათვის.

ლოკალური მიწოდების ფორმის შესაქმნელად მატრიქსის სახით შევარჩიეთ სინთეზური ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდი, რომელიც შედება ამინომჟავა- ფენილალანინის, სებაცინის მჟავასა და 1,6-ჰექსანდიოლისაგან. აღნიშნული კომპონენტებისგანაა შემდგარი პოლიესტერამიდი,

რომელიც რეგისტრირებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოში (სამკურნალო საშუალებების სარეგისტრაციო მოწმობა #რ 003999, 24.XI.2010). მიტომიცინის პოლიმერული ფორმის შესაქმნელად, კვლევის მიზნებში შედიოდა აღნიშნული პოლიმერის სინთეზი, მასში მიტომიცინის დეპონირება, მიღებული პოლიმერული პრეპარატის ფიზიკურ-ქიმიური შესწავლა, მისი ბიოუსაფრთხოების კვლევა ექსპერიმენტულ ცხოველებზე და ბოლოს პრეპარატის გამოცდა შეზღუდული რაოდენობის პაციენტებზე.

მიზნად დავისახეთ შეგვექმნა პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებული წამალი - პოლიმერის და მიტომიცინის მყარი ხსნარი, რომელიც მიიღება პოლიმერისა და წამლის ხსნარების შერევითა და გამხსნელის აორთქლებით. აღნიშნული მიდგომის შემუშავებისას ვითვალისწინებდით, რომ ალტერნატიული მიდგომა, რომელიც მდგომარეობს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის (წამლის) პოლიმერ-მატარებელთან კოვალენტურ შეკავშირებაში, წარმოადგენს რთულ, მრავალსაფეხურიან და ძვირადღირებულ პროცესს, რომელიც ნაკლებად პერსპექტულია პრაქტიკაში დასაწერგად. გავითვალისწინეთ აგრეთვე ის გარემოებაც, რომ კოვალენტურად მიერთებული აქტიური საწყისის გამოთავისუფლება ყოველთვის არ ხდება პოლიმერ-მატარებელთან კავშირის გაწყვეტის ხარჯზე, ხშირად გამოთავისუფლებული ნივთიერება კოვალენტურად დაკავშირებული რჩება მაკრო ჯაჭვის ფრაგმენტაციის პროდუქტთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ბევრი არასასურველი ეფექტი, მათ შორის პრეპარატის აქტივობის დაკარგვა ან თვისებების შეცვლა. უკანასკნელ წლებში უპირატესობა ენიჭება ე.წ. „წებვად“ ჯგუფებს, სადაც მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედება ხორციელდება არა კოვალენტური კავშირით, არამედ სხვა სუსტი მოლეკულათშორისი ძალების, მაგალითად, ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე. შესაბამისად, ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი მიზანია ჰიდროფობური პოლი-

მერ-მატარებლის სინთეზი და მისი გამოყენებას წამლის მიმწოდებელი სისტემის კონსტრუირებისთვის, კერძოდ მისი დატვირთვა ანტიკანცეროგენული თვისებების მქონე პრეპარატ მიტომიცინით და შესაბამისი გამოკვლევების შემდეგ შეზღუდული გამოცდა პრაქტიკაში.

მეცნიერული სიახლე: სიმსივნეების ქიმიოთერაპიული მკურნალობის პროგრესულ და ეფექტურ მეთოდით დღეს სამართლიანად ითვლება პრეპარატების ლოკალური მიწოდება. ეს მეთოდი უკვე დანერგილია პრაქტიკაში, მაგალითად, ტვინის კიბოს სამკურნალო პრეპარატ „გლიადელის“ (Gliadel®) სახით, რომელიც შემუშავებულია აშშ-ში. ლოკალური მიწოდების მეთოდის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ კარცეროსტატიკური პრეპარატი მოთავსებულია (დეპონირებულია) ბიოდეგრადირებად პოლიმერულ მატრიქსში (ასეთ სისტემას პოლიმერულ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს უწოდებენ). ბიოკომპოზიტური პრეპარატი თავსდება უშუალოდ სიმსივნის ამპუტაციის არეში, სადაც პოლიმერული მატრიქსი იშლება ორგანიზმის აქტიური არეების ზეგავლენით (სასურველი ეროზიული მექანიზმით), რასაც თან ახლავს აქტიური საწყისის (კანცეროსტატიკის) განუწყვეტელი გამოთავისუფლება მიმდებარე ქსოვილებში, ამასთან ეროზიის სიჩქარე (და არა თავისუფალი დიფუზია) არეგულირებს (აკონტროლებს) წამლის გამოთავისუფლების სიჩქარეს. მიწოდების ასეთი მექანიზმი უზრუნველყოფს სიმსივნის ლოკალიზაციის არეში წამლის ძალიან მაღალ კონცენტრაციას, რომელიც შეიძლება მრავალ ასეულჯერ და ათასეულჯერაც კი აღემატებოდეს სისტემური ადმინისტრირებით მიღწეულ კონცენტრაციას. ამასთან უაღრესად მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ დაბალია წამლის ინტეგრალური რაოდენობა, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ორგანიზმის ინტოქსიკაციას.

ჩვენს მიერ მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი წარმოადგენს ბიოდეგრადირებად, ჰიდროფობურ (რათა დავთრგუნოთ თავისუფალი დიფუზია) პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებულ ანტისიმსივნურ

ანტიბიოტიკ მიტომიცინს. ბიოკომპოზიტური პრეპარატი შევქმენით საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეების ლოკალური თერაპიის მიზნით.

ავტორის პირადი წვლილი: სადისერტაციო ნაშრომში პოლიმერის სინთეზი და დახასიათება, ბიოკომპოზიტის მიღება, კალორიმეტრული დახასიათება და წამლის (მიტომიცინის) გამოყოფის კინეტიკის კვლევა ჩატარებულია პირადად ავტორის მიერ. კვლევის ეს ნაწილი ჩატარებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სამედიცინო პოლიმერებისა და ბიომასალების ცენტრში. წინაკლინიკური გამოცდები ჩატარებულია სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში ავტორის აქტიური მონაწილეობით. კლინიკური გამოცდები ჩატარებულია უშუალოდ ავტორის მიერ კლინიკაში შპს „საროველი“ (ქ. ქუთაისი).

სამუშაოს აპრობაცია: დისერტაციის ძირითადი შედეგები აპრობირებულია 5 სამედიცინო-სამეცნიერო კონფერენციაზე:

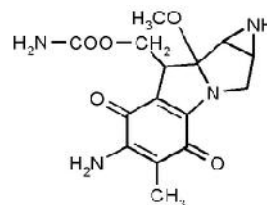
- საქართველო-ისრაელის. ქ. თელ-ავივი 2012 წელი;
- საქართველოს სამედიცინო კონფერენცია "ბაკურიანი-2013";
- საქართველოს სამედიცინო-სამეცნიერო კონფერენცია "ჩაქვი- 2013";
- საქართველო-ისრაელის სამედიცინო-სამეცნიერო კონფერენცია 2015 წელი
- ფარმაცევტული სამეცნიერო კონფერენცია 2015 წელი.

ნაშრომის სტრუქტურა ნაშრომი მოიცავს 110 ნაბეჭდ გვერდს, შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, შესრულებული სამუშაოს განსჯას, ექსპერიმენტულ ნაწილს, დასკვნებს, ციტირებული ლიტერატურის ნუსხას 224 დასახელებას, 8 ნახაზს, 2 ცხრილს. ნაშრომის ლიტერატურის მიმოხილვაში შეკრებილი და გაანალიზებულია ჩვენს კვლევამდე არსებული სამუშაოები.

კვლევის ობიექტები და მეთოდები: კვლევის ძირითად ობიექტს წარმოადგენდა ლოკალური მიწოდების პოლიმერული, ქიმიოთერაპიული, ბიოკომპოზიტური პრეპარატის (დროებითი სახელწოდებით „მიტოკოლი“) გამოყენება საშვილოსნოს ყელის თერაპიაში. ქიმიოთერაპიული მკურნალობის მიზნით პოლიმე-

რული ბიოკომპოზიტი „მიტოკოლი“ პაციენტებს მიეწოდებოდა ორი გზით – ლოკალურად და კომბინირებულად. ლოკალურის შემთხვევაში პაციენტს პრეპარატს ვაწვდიდით მხოლოდ ადგილობრივად, საშოსმხრივი ტამპონადის სახით. კომბინირებული მკურნალობის დროს პრეპარატის ლოკალურად მიწოდებასთან ერთად ავადმყოფებს ვუტარებდით სტანდარტულ (რეგიონალურ) ქიმიოთერაპიას.

ჩვენს მიერ შექმნილ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატ „მიტოკოლში“ აქტიურ საწყისად გამოვიყენეთ სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი „მიტომიცინი“, რომელიც განეკუთვნება მაალკილირებელი ტიპის პრეპარატებს (ნახ.1). შესაბამისად, მიტომიცინის როგორც ანტიბაქტერიული, ასევე სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია დნმ-ის სინთეზის სელექციურ დათრგუნვასთან ალკილირების მეშვეობით, როგორც ბაქტერიულ, ასევე სიმსივნურ უჯრედებში.



ნახ. 1. მიტომიცინის სტრუქტურა

მიტომიცინის სისტემური ადმინისტრირებისას შეიმჩნევა მრავალი გვერდითი მოვლენა. ამ არასასურველი გვერდითი მოვლენების მინიმალიზაციისათვის აქტუალურია პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებული, ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტური პრეპარატის შექმნა და პრაქტიკაში დანერგვა. პოლიმერულ მატრიქსად გამოყენებისათვის არჩევანი შევაჩერეთ ბუნებრივი წარმოშობის ამინომჟავასგან მიღებულ ბიოდეგრადირებად პოლიესტერამიდზე. ამ კლასის ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, მათი მაღალი ბიოშეთავსებადობის გამო, სულ უფრო და უფრო პოპულარული ხდება წამლის მიწოდების სისტემების შესაქმნელად. კონკრეტულად, პოლიმერული მატრიქსის სახით ჩვენ გამოვიყენეთ სამედიცინი საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოს მიერ აპრობირებული ბიოდეგრადირებადი და ბიოშეთავსებადი პოლიესტერამიდი, რომლის შემადგენლობაში შედის

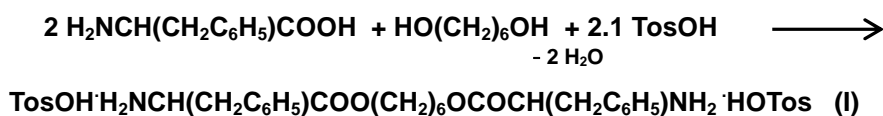
ამინომჟავა L-ფენილალანინი, ადიპინის მჟავა და 1,6-ჰექსანდიოლი. აღნიშნულ პოლიესტერამიდი ჭრილობაზე თხელი აფსკის სახით დატანისას აჩქარებს დაზიანებული ქსოვილების რეგენარაციას და ეპითელიზაციას, არ იწვევს ალერგიულ რეაქციებს და არ ხასიათდება ტოქსიკური ზემოქმედებით ორგანიზმზე.

ნაშრომის ძირითადი შინაარსი

1. მიტომიცინის შემცველი ბიოკომპოზიტის მიღება და კვლევა

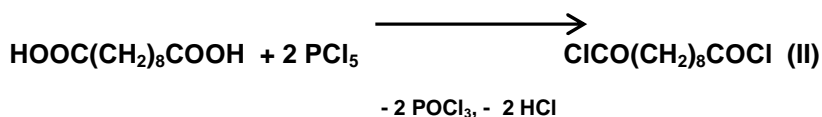
1.1. მონომერების და პოლიმერების სინთეზი

პოლიმერების სინთეზისათვის საჭირო ბის-ნუკლეოფილურ მონომერს - ბის-(ფენილალანინ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის დიტოლუოლსულფონატს (I) ვიღებდით ფენილალანინის (2 მოლი) უშუალო კონდენსაციით 1,6-ჰექსანდიოლთან (1 მოლი) პ-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის (2.1 მოლი) თანაობისას მდუღარე ტოლუოლის არეში, შემდეგი სქემის მიხედვით:



მიღებულ პროდუქტს ვაკრისტალეზდით წყლიდან. გამოსავალი 92%.

პოლიმერების სინთეზისათვის საჭირო ბის-ელექტროფილური მონომერი -სებაცილქლორიდი დავასინთეზეთ მყარი სებაცინის მჟავას (2 მოლი) ურთიერთქმედებით მყარ ხუთქლორიან ფოსფორთან (2 მოლი) რბილ პირობებში (40°C) ნარევის სრულ ჰომოგენიზაციამდე (მყარი ფაზის სრულ გაქრობამდე), შემდეგი სქემის მიხედვით:



გამოყოფილი POCl_3 გამოვხადეთ ვაკუუმში 40°C -ზე, რის შემდეგაც მივიღეთ მონომერული სისუფთავის სებაცილქლორიდი.

კვლევაში გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის (აღნიშნავთ როგორც **8F6**) სინთეზი ჩავატარეთ ბის-(ფენილალანინ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის დიტოლუოლსულფონატის (I) და სებაცილქლორიდის (II) ექვიმოლური რაოდენობების უნთიერთქმედებით ფაზათა გაყოფის (წყალი/ქლოროფორმი) პოლიკონდენსაციის პირობებში, შემდეგი სქემის მიხედვით:



TosOH = პარა – ტოლუოლსულფომჟავა

ფაზათა გაყოფის ზედაპირზე პოლიკონდენსაცია მთავრდება 15-20 წუთში. სარეაქციო ნარევს ვყოფდით გამყოფ ძაბრში. მიღებული ორფაზიანი სისტემის ქვედა ფენა წარმოადგენს პოლიმერის ხსნარს ქლოროფორმში. აღნიშნულ ფენას მრავალჯერ ვრეცხავდით წყლით არაორგანული მარილების მოსაცილებლად, ვაშრობდით უწყლო Na_2SO_4 -ზე და ვიყენებდით მიზნობრივი ბიოკომპოზიტის მისაღებად.

1.2. ბიოკომპოზიტის მიღება

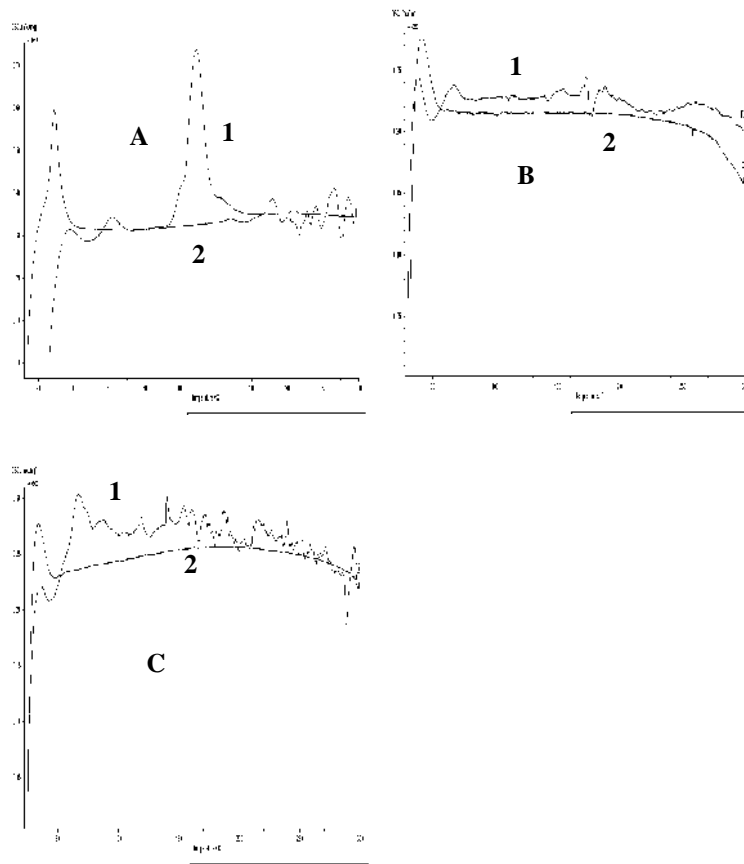
მიზნობრივ ბიოკომპოზიტს ვამზადებდით ორი შემადგენლობით: 1) პოლიმერი + მიტომიცინი; 2) პოლიმერი + მიტომიცინი + ფერმენტი (პროტეაზა) ტრიფსინი. ბიოკომპოზიტის მოსამზადებლად პოლიესტერამიდს (10 გ) მორევის პირობებში ვხსნიდით 100 მლ ამილენით სტაბილიზირებულ ქლოროფორმში ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებულ ხსნარს ვამატებდით 50 მგ მიტომიცინის ფხვნილს და ხსნარს საგულდაგულოდ ვურევდით. ფერმენტის კომპოზიტის მისაღებად პოლიმერ-მიტომიცინის ნარევს ვამატებდით 50 მგ კრისტა-

ლური ტრიფსინის ფხვნილს (მიიღება სუსპენზია). მიღებულ ხსნარებს ცალ-ცალკე ვასხამთ (განსაკუთრებით სწრაფად ფერმენტშემცველი სუსპენზიის შემთხვევაში, რათა არ მოხდეს სუსპენზიის განშრევა) ტეფლონისგან დამზადებული 25სმ x 26სმ ზომების სკაფოლდებზე (ჯამებზე) სტერილურ პირობებში. ქლოროფორმს ვაორთქლებდით სიმშრალემდე ოთახის ტემპერატურაზე და მიღებულ ფირებს, ქლოროფორმის სრული მოშორების მიზნით, დამატებით ვაშრობდით ვაკუუმში 50°C-ზე. ფირს ვჭრიდით სასურველი ზომის ნაჭრებად (3 სმ x 4სმ) და ვფუთავდით სტერილურად პოლიეთილენის პარკებში. ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მივანიჭეთ დროებითი სახელწოდება „მიტოკოლი“.

1.3. ბიოკომპოზიტის შესწავლა

ბიოკომპოზიტის ფაზური აღნაგობა. ჩავატარეთ მიღებული ბიოკომპოზიტური პრეპარატის („მიტოკოლის“) და პოლიმერული მატრიქსის კალორიმეტრიული კვლევა (მასკანირებელი კალორიმეტრი Natzsch: DSC 200PH). მიღებული თერმოგრამებიდან ჩანს, რომ პოლიმერს ქლოროფორმის ხსნარიდან დასხმულ პოლიმერულ ფირს (ნახ. 2, A, პირველი სკანი) ახასიათებს მკვეთრად გამოხატული კრისტალური ფაზის ღებობა (ენდოთერმული პიკი 108°C-ზე).

სუფთა პოლიმერის ნიმუშის კალორიმეტრში გაცივებისა და ხელმეორედ გაღებობის შემდეგ (მეორე სკანი) ენდოთერმული პიკი აღარ ფიქსირდება, რაც მიუთითებს პოლიმერის ამორფიზაციაზე. ამავე დროს 0.5% მიტომიციინის შემცველი ბიოკომპოზიტში (რომელიც პოლიმერის მსგავსად დასხმულია ქლოროფორმის ხსნარიდან) კრისტალური ფაზის ღებობის ენდოთერმა არ ფიქსირდება, არც 1-ლ და არც მე-2 სკანზე (ნახ. 2, B). მიტომიციინის კონცენტრაციის გაზრდით 4%-მდე სურათი არ იცვლება.

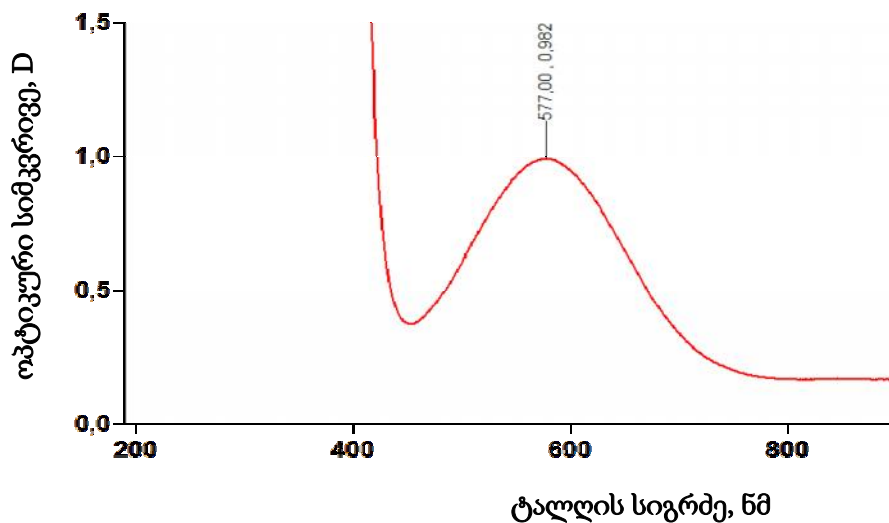


**ნახ. 2. DSC თერმოგრამები: ქლოროფორმიდან დასხმული სუფთა პოლიმერის ფირის (A) და ბიოკომპოზიტის მიტომიციონის 0.5% (B) და 4% შემცველობით (C)
 1 - პირველი სკანი; 2 -მეორე სკანი (ნიმუშის კალორიმეტრში გაციების შემდეგ)**

მიღებული შედეგი გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ პოლიმერის და მიტომიციონის შერევის, ფირად დასხმის და ქლოროფორმის აორთქლების შემდეგ მიიღება ამორფული შემადგენლობის მყარი ხსნარი (მიტომიციონი ხელს უშლის პოლიმერის კრისტალიზაციას), რაც იდეალურია პოლიმერის ბიოდეგრადაციისა და წამლის გამოთავისუფლების თვალსაზრისით.

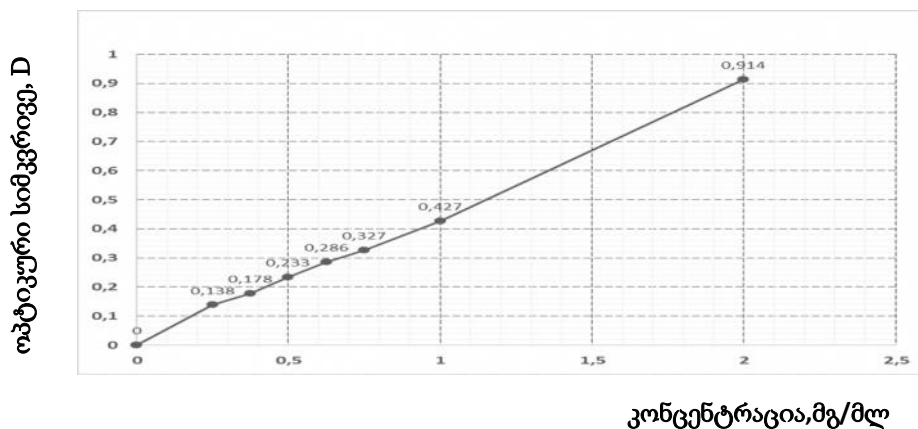
ბიოკომპოზიტური ფირებიდან მიტომიციონის გამოყოფის კინეტიკის შესწავლა ცდებში *in vitro*. პოლიმერული ბიოკომპოზიტური პრეპარატების პრაქტიკული

გამოყენებისათვის აუცილებელია მათგან წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმისა და კინეტიკის ცოდნა.

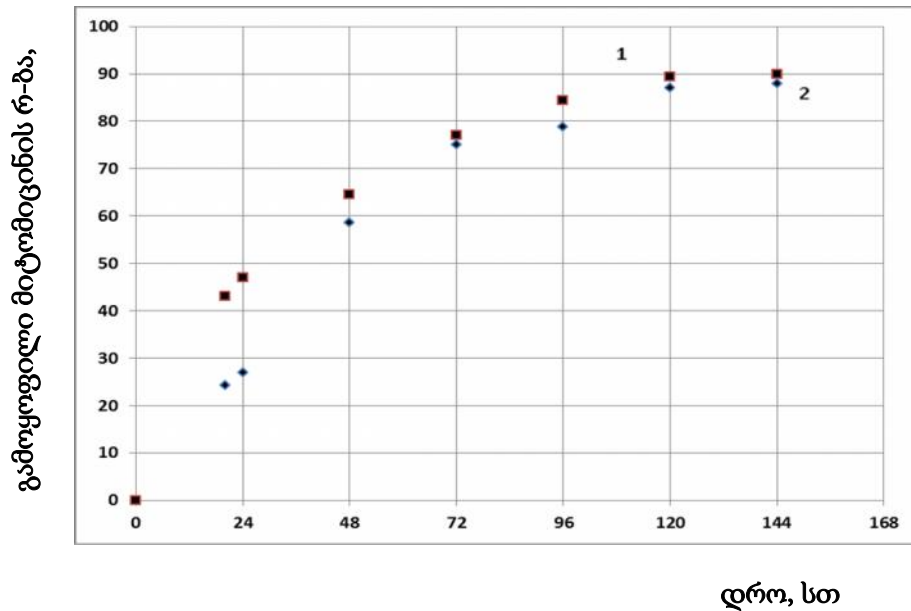


ნახ. 3. მიტომიცინის ელექტრონული სპექტრი ხილულ უბანში.
0.2 N ფოსფატის ბუფერი, pH 7,4.

ამიტომ კვლევის საწყის ეტაპზე შევისწავლეთ „მიტოკოლიდან“ აქტიური საწყისი (ანტიბიოტიკ მიტომიცინის) გამოყოფის კინეტიკა. მიტომიცინის ფორმულიდან ჩანს, რომ მისი მოლეკულა შეიცავს ქინოიდურ სტრუქტურა, რის გამოც პრეპარატი შთანთქმავს ელექტრონული სპექტრის ხილულ უბანში, შთანთქმის მაქსიმუმით $\lambda_{\max} = 577$ ნმ (ნახ. 3) რამაც საშუალება მოგვცა წამლის გამოყოფის მონიტორინგი ჩაგვეტარებინა უი-სპექტროსკოპიის გამოყენებით.



ნახ. 4. მიტომიცინის მაკალიბრებელი მრუდი $\lambda_{\max} = 577$ ნმ-ზე.
0.2 N ფოსფატის ბუფერი, pH 7,4



ნახ. 5. მიტომიცინის ბიოკომპოზიტიდან გამოყოფის კინეტიკური მრუდები
 ■ - ფერმენტით (ტრიფსინით) დატვირთული ბიოკომპოზიტი,
 ◆ - ფერმენტით დაუტვირთავი ბიოკომპოზიტი.

მიტომიცინის გამოყოფას პოლიმერული ფირებიდან (როგორც უფერმენტო, ასევე ტრიფსინით დატვირთული) ვსწავლობდით λ_{\max} 577 ნმ-ზე ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის გაზომვით (სპექტოფოტომეტრი Varian Carry-100). რაოდენობრივი შეფასებისათვის წინასწარ ვაგებდით მაკალიბრებელ მრუდს (ნახ. 4), რომლის მეშვეობითაც ვაფასებთ გამოთავისუფლებული მიტომიცინის პროცენტულ რაოდენობას. ამ რაოდენობის ცვლილება დროში (კინეტიკური მრუდი) მოყვანილია ნახ. 5 ზე. როგორც ნახ. 5-დან ჩანს, პრეპარატის გამოყოფის სიჩქარე ფერმენტით დატვირთული ფირიდან თითქმის ორჯერ უფრო მაღალია (48% 24 საათში), ვიდრე უფერმენტო ფირიდან (28% 24 საათში), რაც უნდა მივაწეროთ ფერმენტ დატვირთული ფირის ეროზიის (რაც განსაზღვრავს პრეპარატის გამოყოფას) უფრო მაღალ სიჩქარეს. ამასთან მიტომიცინის ძირითადი რაოდენობის (59 და 64%) გამოყოფა ხდება პირველ 48 საათში, შემდეგ გამოყოფის სიჩქარე იკლებს და მეტნაკლებად ნიველირება, აღწევს რა 90%-ს 120 საათში. ეს შეიძლება ავხსნათ როგორც ფერმენტის

ინაქტივაციით, ასევე დარჩენილ ფირებში მიტომიცინის კონცენტრაციის მკვეთრი შემცირებით. ჩვენს მიერ მიღებული ორი შემადგენლობის ბიოკომპოზიტიდან პროტეაზული ფერმენტის შემცველი პრეპარატი გვესახება უფრო პერსპექტიულად, ვინაიდან, მიტომიცინის გამოყოფის მაღალი სიჩქარის გარდა, ცნობილია პროტეაზების პოზიტიური როლი ონკოლოგიურ დაავადებათა თერაპიაში.

2. ბიოკომპოზიტ მიტიკოლის უსაფრთხოების კვლევა

მწვავე ტოქსიკურობის შესწავლა თეთრ თაგვებსა და ვირთაგვებზე. კვლევა ჩავატარეთ ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების მიხედვით. ექსპერიმენტში, რადგან თაგვებისა და ვირთაგვების სხეულის ფართს ადამიანის სხეულის ფართს შესაბამისად თაგვისას 350-ჯერ, ხოლო ვირთაგვასას 320-ჯერ აღემატება. ექსპერიმენტის დაწყება ადამიანზე გათვლილი თერაპიული დოზით შეუძებელი აღმოჩნდა, ამიტომ ექსპერიმენტი თავიდანვე 50-ჯერ გაზრდილი თერაპიული დოზით დავიწყეთ. გამოვიყენეთ „მიტოკოლის“ მზარდი ზომის ფირფიტები წონაზე გადაანგარიშებით. კვლევის მიზანი იყო მწვავე ტოქსიკურობის სასიკვდილო დოზის LD 50 დადგენა, აკუმულაციური და ტოქსიკურობის ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია. კანზე ფირფიტის დადებიდან 1 კვირის შემდეგ ვახდენდით საცდელი ცხოველების ევთანაზია ს და დეკაპიტაციას. მომზადდა პრეპარატები მორფოლოგიური შესწავლისათვის. შესადარებლად საკონტროლო ჯგუფში ავიყვანეთ ექსპერიმენტის ჯგუფის ცხოველების ანალოგიური ცხოველები რომელთა კანზედაც მოვატავსეთ იდენტური ფირფიტა „მიტომიცინის“ გარეშე. დაკვირვა ტარდებოდა რანდომიზირებულ 24 თეთრ ლაბორატორიულ თაგვზე და 24 თეთრ ვირთაგვაზე, რომლებიც განაწილდა 4-4 ჯგუფში თანაბარი რაოდენობით. ყოველ მმდევნო ჯგუფში ფირფიტების

ფართი იზრდებოდა თავებში 0,05 სმ²-ით, ვირთავებში 0,5 სმ²-ით. ცხოველების შენახვა ხდებოდა ვივარიუმის პიობებში კარანტინის ვადებისა და კვების რაციონის სრული დაცვით. ექსპერიმენტის დასრულებისას ვახდენდით ცხოველების ევთანაზიას და დეკაპიტაციას მაკროსკოპული გამოკვლევის მიზნით. დაკვირვება ხორციელდებოდა კვლევის დაწყებიდან 10 წუთის, 1, 2, 4 საათის განმავლობაში და შემდგომ ყოველდღიურად, დღეში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში.

„მიტოკოლის“ ზოგადი დესორბციული ტოქსიკური ეფექტების შეფასება ხდებოდა ირვინის შკალის მიხედვით. ფასდებოდა: გარემოში გათვით-ცნობიერება. ორიენტირება და ყნოსვით რეაქციები, განწყობა–ემოციურობა, მოძრაობითი უნარი, ცნს–ის აგზნება; პოზა; მოტორული დისკოორდინაცია; კუნთოვანი ტონუსი; რეფლექსები; ავტონომიური რეაქციები; ციანოზი ან ჰიპერემია. გულისცემის და სუნთქვის სიხშირე. მყისიერი ან დაყოვნებული სიკვდილი. სხეულის მასის ნამატის კონტროლი ხორციელდებოდა ცდის დაწყების დღეს და შემდგომ ყოველ მე-7 დღეს.

კვლევის შედეგები: ფარმაკოლოგიური საშუალება „მიტოკოლის“ გამოყენების და შემდგომი დაკვირვების მთელ პერიოდში, საცდელი ცხოველების ორიენტირება გარემოში, ყნოსვითი რეაქციეი და მოძრაობითი უნარი ნორმაშა. ცხოველებს არ აღენიშნებოდათ მოუსვენრობა და აგრესიულობა. შენარჩუნებულია ნორმალური პოზა, მოტორული აქტივობა, კუნთოვანი ტონუსი და ეფლექსებ გარე გამაღიზიანებლებზე. თავების სხეულის წონის ნამატი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან. ამგვარად სამკურნალო საშალება „მიტოკოლი“-ს გაზრდილი დოზები თავგებსა და ვირთავებში არ ავლენს არც ლეტალურ და არ ტოქსიკურ ეფექტებს. ვინაიდან „მიტოკოლის“ მაქსიმალური დოზის გამოყენებისას, რომელმაც LD 50–ის დოზას 15 ჯერ გადააჭარბა და ტოქსიკური მოვლენები არ გამოვლინდა,

სასიკვდილო დოზის LD₅₀-ის გამომანგარიშება ფორმულით მიზანშეწონილად არ იქნა მიჩნეული.

პათომორფოლოგიური გამოკვლევები თავგებსა და ვირთაგვებში. პათომორფოლოგიური გამოკვლევები ჩავატარეთ „მიტოკოლის“ მწვავე ტოქსიკურობის განსაზღვრის დასრულების შემდეგ. პათომორფოლოგიური გამოკვლევის მიზნით ექსპერიმენტი დასრულდა ცხოველების ევთანაზიით.

კვლევის შედეგები (მაკროსკოპული გამოკვლევები): ბეწვის საფარი სუფთა, სწორი განლაგება, კიდურებისა და ყურების კანი ვარისფერი, სუფთა. დათვალიერებისას თმის ბუდობრივი ცვენის კერები არ იყო აღმოჩენილი. შინაგანი ორგანოები განლაგებულია სწორად. ქსოვილები სუფთა, ცხიმოვანი ქსოვილი საშუალოდაა განვითარებული. სეროზული გარსების ზედაპირი ნამიანი, კრიალა, გარსები გამჭვირვალეა. მიოკარდიუმი მკვრივი, პარკუჭების ღრუ ცარიელია, ენდოკარდიუმი სუფთა. ფილტვები ვარდისფერი, ჰაეროვანი, პარენქიმაში სისხლჩაქცევები არ აღინშნება. ღვიძლი და ელენთა გადიდებული არ არის. ზედაპირი სადაც განაკვეთზე ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთერება ადვილად გასარჩევია. შარდის ბუშტი სავსეა, შარდი გამჭვირვალე.

კუმულაციური თვისებების განსაზღვრა. დაკვირვება ხორციელდებოდა ორივე სქესის 24 თეთრ თავგზე და 24 თეთრ ვირთხაზე, რომლებიც დაყოფილ იქნა 4-4 ჯგუფად. ცხოველების შენახვა ხდებოდა ვივარიუმის პირობებში. დაცული იყო კვების სტანდარტული რაციონი.

ცხოველებზე ზოგად რეზორბციული მოქმედებების ინტეგრაციული მაჩვენებლების რეგისტრაცია ხორციელდებოდა „მიტოკოლის“ ფირფიტების გამოყენებიდან 10 წუთის, 2 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ ყოველდღიურად დღეში ერთხელ ორი კვირის განმავლობაში. სხეულის მასის კონტროლი ხორციელდებოდა ექსპერიმენტის დაწყების დღეს და შემდგომ ყოველ მეშვიდე დღეს. საცდელ ჯგუფებში ცხოველების ზოგადი მდგომარეობის პარამეტრები საწყისი მაჩვენებლების იდენტურია.

შემდგომში 14 დღიანი დაკვირვების პერიოდში სიკვდილის ან სისტემური ტოქსიკური მოქმედების არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, რის გამოც აღარ გახდა საჭირო LD 50-ის გამოთვლა ფორმულით. ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებით დადგენილია, რომ აკუმულაციური ტოქსიკურობა უფრო დიდია, ვიდრე საკვლევი საშუალებების 300-ჯერადი დოზა.

მაკროსკოპული გამოკვლევა თაგვებში და ვირთაგვებში. პათომორფოლოგიური გამოკვლევების მიზნით ექსპერიმენტი დასრულდა ცხოველების ევთანაზიით. ბეწვის საფარველი სუფთა, სწორი განლაგება, გამონადენი ბუნებრივი ხვრელიდან არ შეიმჩნევა. ქსოვილები სუფთა, სისხლმარღვოვანი სურათის გაძიერება არ შეიმჩნევა. შინაგანი ორგანოები განლაგებულია სწორად. სეროზული გარსები გამჭვირვალე, ნამიანი, კრიალა, ღრუებში სითხე არ შეიმჩნევა. მიოკარდიუმი მკვრივი, კუნთი წითელი ფერის, პარკუჭების ღრუ ცარიელია, ენდოკარდიუმი სადა. ფილტვები ვარდისფერია, ჰაეროვანი, წყალში არ იძირება. ღვიძლია პათოლოგიის გარეშეა, თირკმლების ზედაპირი სადა, შარდი გამჭვირვალე.

პრეპარატის მაქსიმალურმა დოზამ არ გამოიწვია ლეტალობა, რაც აღარ მოითხოვს სასიკვდილო დოზის განსაზღვრას. ჩატარებულმა ექსპერიმენტარულმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ სამკურნალო საშუალება “მიტოკოლს“ აკუმულაციური თვისებები არ გააჩნია.

ალერგიულობის შესწავლა. ცდები ჩავატარეთ 10 თაგვზე, მარჯვენა გვერდის დეპილაციის შემდეგ კანზე რეაქცია არ შეიმჩნეოდა ჰიპერემიისა და შეშუპების სახით. პრეპარატის აპლიკაციის ხანგრძლივობა იყო 21 დღე, სამჯერადი აწონვით და დაკვირვებით. საკონტროლო ჯგუფში იყო 21 დღე, სამჯერადი აწონვით და დაკვირვებით. საკონტროლო ჯგუფში გამოყენებული იყო ინერტული ფირფიტა. ცხოველების დაცემას ადგილი არ ჰქონია. იზომებოდა კანის ნაოჭის სისქე.

ჰისტოლოგიური გამოკვლევა (შეღებვა ჰემატოქსილეოზინით). კვლევებმა აჩვენა, რომ კანზე ეპითელური საფარველის ეფექტი არ შეიმჩნევა, დვრილები წარმოდგენილია ფაშარი შემაერთებული ქსოვილით, დერმის შემაერთებული ქსოვილის დეზორგანიზაცია არ შეიმჩნევა. აღინიშნება უმნიშვნელო შეშუპება, კარგად გამოხატული სისხლძარღვოვანი რეაქცია, კანის ზედაპირის პარალელური არტერიული სისხლძარღვებისა და კაპილარების გაფართოებით, სისხლსავსეობით. სისხლძარღვთა შიგა აგლუტინაცია არ შეიმჩნევა, უჯრედოვანი პროლიფერანტი წარმოდგენილია ლიმფოციტებით და პოლიმორფული ბირთვოვანი ლეიკოციტებით. კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ზოგადი შენების სტრუქტურა არ არის დარღვეული, ლორწოვანის მთლიანობა შენარჩუნებულია. საკუთარ შრეში, როგორც კანის დერმაში, აღინიშნება ანალოგიური სისხლძარღვოვანი რეაქცია, გამოხატულია მკვებავი სისხლძარღვების გაგანიერება, კაპილარების სისხლსავსეობა.

3. „მიტოკოლით“ მკურნალობის მეთოდები და შედეგები

„მიტოკოლის“ გამოყენების მეთოდები. ქიმიოთერაპიული მკურნალობის მიზნით პოლიმერული ბიოკომპოზიტი „მიტოკოლი“ პაციენტებს მიეწოდებოდა ორი გზით – ლოკალურად და კომბინირებულად. ლოკალურის შემთხვევაში პაციენტს პრეპარატს ვაწვდიდით მხოლოდ ადგილობრივად, საშოსმხრივი ტამპონადის სახით. ამგვარად ჩვენს მიერ სინთეზირებულ პრეპარატს, რომელსაც არ გააჩნდა ტოქსიკურ და აკუმულაციური თვისებები ვათავსებდით საშვილოსნოს ყელში და შედეგებს ვამოწმებდით კოლპოსკოპით.

მკურნალობის პროცესის მონიტორინგი. კოლპოცერვიკოსკოპიური გამოკვლევისათვის გამოიყენებოდა კოლპოსკოპი, რომელიც ოპტიკური სისტემის დახმარებით 6-40-ჯერ გადიდებისას დათვალიერება ტარდებოდა კოლპოსკოპის ორი გადიდებით: 6-10-ჯერ გადიდებისას პირველადი დათვალიერება, 16-25-

ჯერ გადიდება საშუალებას იძლეოდა შეგვეფასებინა გამოსაკვლევია უბნების სისხლძარღვოვანი არქიტექტურა და საერთო მდგომარეობა. კოლპოსკოპიური დაკვირვების ქვეშ ხდებოდა მასალის აღება ნაცხის ციტოლოგიური გამოკვლევისთვის სპეციალური ჯაგრისის (cervix brush) გამოყენებით. ციტოლოგიური მასალა აღებულ იქნა ცერვიკალური არხიდან, მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის გარდამავალი ზონიდან, საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილიდან. აღებული მასალა თანაბრად ნაწილდებოდა სასაგნე მინაზე, ფიქსაციისთვის ვიყენებდით 70%-იან სპირტს, რის შემდეგაც მასალა იღებებოდა პაპანიკოლაუს მეთოდით. ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩატარდა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს. პათომორფოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შეფასება ხდებოდა ზოგადი კლასიფიკაციით.

- სისხლის შრატისგან ხორციელდებოდა ონკოლოგიური მარკერის განსაზღვრა, რომლის დანიშნულებაცაა სიმსივნის ადრეული დიფერენციული დიაგნოსტიკა;
- მეტასტაზების აღმოჩენა მათ კლინიკურ გამოვლინებამდე - 6 თვით ადრე;
- სიმსივნის მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.

კომბინირებული მკურნალობის დროს პრეპარატის ლოკალურად მიწოდებასთან ერთად ავადმყოფებს ვუტარებდით სტანდარტულ (რეგიონალურ) ქიმიოთერაპიას. მკურნალობის ეფექტის შეფასება ხდებოდა იმუნოფერმენტული კვლევით, პაციენტის სისხლის შრატში მოცირკულირე სიმსივნური უჯრედების რაოდენობის შეფასებით, რასაც ვახდენდით კარცინომბრიონალური ანტიგენის (CEA) გამოკვლევით.

მკურნალობის შედეგების ანალიზი. სისხლის შრატში მოცირკულირე სიმსივნური უჯრედების რაოდენობის შეფასებამ (ცხრილები 1 და 2) აჩვენა, რომ

ცხრილი 1. კომბინირებული ქიმიოთერაპიული მკურნალობა: I-IV-VIII-XII-XVI კვირა

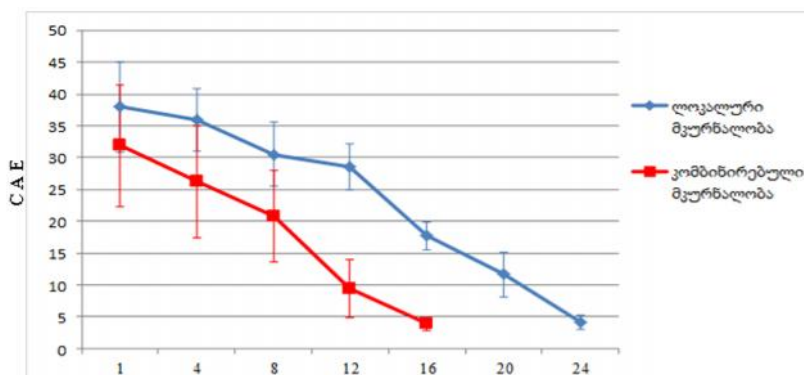
პაგ.	CEA რიგობრივი მაჩვენებელი					პაგ.	CEA რიგობრივი მაჩვენებელი				
	I კვ.	IV კვ.	VIII კვ.	XII კვ.	XVI კვ.		I კვ.	IV კვ.	VIII კვ.	XII კვ.	XVI კვ.
1	22,5	18,3	12,7	8,3	5,0	28	36,8	29,6	22,5	8,4	5,0
2	34,5	17,5	15,5	9,5	3,5	29	34,6	35,8	23,5	9,3	4,7
3	35,5	14,5	13,7	10,5	4,0	30	32,4	37,6	30,5	7,3	6,8
4	52,8	42,5	38,5	35,5	3,0	31	56,2	39,8	24,7	9,5	2,9
5	19,7	17,5	15,5	10,8	2,8	32	23,8	23,8	29,4	8,4	4,8
6	22,5	19,8	18,6	9,8	3,2	33	38,9	29,5	19,4	6,4	4,0
7	25,5	17,5	16,8	9,4	3,0	34	42,7	35,7	25,7	9,7	3,6
8	28,6	9,6	9,0	5,0	4,8	35	39,5	38,4	30,6	9,8	3,0
9	23,4	18,3	21,0	8,5	3,4	36	20,6	19,4	28,4	9,6	4,2
10	32,6	19,4	12,4	9,4	3,5	37	30,8	25,7	19,7	8,5	4,0
11	21,7	32,5	14,0	7,5	2,9	38	36,5	30,5	20,3	7,4	3,9
12	32,5	15,5	18,4	9,0	3,6	39	49,6	44,5	34,6	9,5	5,0
13	32,7	24,4	19,7	6,9	6,8	40	45,9	38,5	20,5	10,3	4,8
14	16,3	18,4	13,6	9,9	2,8	41	45,3	40,4	35,4	18,4	4,9
15	19,5	19,4	19,7	8,9	4,0	42	39,5	30,5	29,4	20,4	3,7
16	23,4	22,3	18,5	7,9	3,9	43	29,6	25,4	30,5	9,4	3,9
17	25,4	19,8	15,8	8,6	2,7	44	39,7	34,5	20,4	16,4	4,9
18	28,4	17,4	14,8	8,7	3,5	45	45,7	40,4	31,3	9,5	3,8
19	27,5	20,4	12,5	7,9	4,8	46	39,5	36,4	34,6	9,0	3,4
20	20,7	18,5	10,4	7,8	2,9	47	30,6	29,4	29,5	8,5	3,6
21	32,5	20,8	15,4	6,9	3,7	48	30,8	25,4	16,8	12,5	4,9
22	27,3	22,4	12,6	5,9	4,7	49	29,9	20,4	22,8	9,8	3,0
23	22,4	21,3	15,8	5,8	2,8	50	43,7	34,5	20,4	9,0	2,9
24	18,4	16,5	16,4	4,9	7,5	51	29,5	20,4	16,4	7,9	4,6
25	21,5	20,4	13,5	5,8	3,0	52	46,3	43,5	19,4	6,9	3,9
26	18,4	19,5	18,5	4,8	2,7	53	39,5	29,4	20,5	8,4	2,8
27	22,4	22,5	19,5	9,0	3,2	54	38,6	32,5	27,5	7,4	4,3

კომბინირებული მკურნალობის დადებით დინამიკა (CEA რაოდენობის შემცირება) მიიღწეოდა უფრო ადრე (16 კვირის შემდეგ), ვიდრე ლოკალურის შემთხვევაში, მაგრამ კლინიკური კვლევებით გაცილებით მაღალი იყო პაციენტთა ინტოქსიკაციის მოვლენები (ალოპეცია, ღებინება, ტოქსიკური ჰეპატიტის მკვეთრი სურათით). ლოკალური მკურნალობის დროს მაქსიმალური ეფექტი გამოიხატა 24 კვირის შემდეგ. სანაცვლოდ პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ ინტოქსიკაციის მოვლენები, რაც თან ახლავს ციტოსტატიკების გამოყენებას.

ცხრილი 2. ლოკალური ქიმიოთერაპიული მკურნალობა: I-VIII-XVI-XX-XXIV კვირა

პაგ.	CEA რიგობრივი მაჩვენებელი					პაგ.	CEA რიგობრივი მაჩვენებელი				
	I კვ.	VIII კვ.	XVI კვ.	XX კვ.	XXIV კვ.		I კვ.	VIII კვ.	XVI კვ.	XX კვ.	XXIV კვ.
1	45,7	30,4	17,9	10,4	5,0	28	45,8	32,6	14,7	7,8	3,4
2	45,8	32,5	22,8	9,5	5,0	29	39,5	34,4	17,3	9,4	4,7
3	37,5	34,6	23,8	10,5	4,0	30	38,4	31,8	18,3	8,4	3,9
4	47,8	32,8	18,9	10,3	3,9	31	29,7	39,2	19,7	9,5	2,5
5	40,7	39,4	14,9	17,4	3,8	32	36,4	34,5	14,6	8,9	4,0
6	39,5	30,1	19,4	19,4	2,9	33	41,2	33,9	19,4	9,7	3,6
7	38,5	34,6	15,8	10,5	4,8	34	38,6	32,5	16,9	9,2	5,0
8	46,8	30,2	19,4	13,5	3,8	35	39,5	30,4	13,7	8,9	1,9
9	45,9	31,5	19,5	11,5	4,9	36	37,4	28,4	18,3	9,7	4,5
10	30,4	30,6	15,7	19,3	3,4	37	35,8	26,9	17,8	8,7	5,0
11	12,5	38,1	18,5	12,4	3,6	38	36,7	25,9	17,5	7,9	3,8
12	30,4	38,4	16,9	17,4	2,6	39	43,7	24,8	19,3	9,7	4,0
13	28,4	30,2	18,4	18,4	3,0	40	37,6	29,9	22,4	10,9	4,5
14	20,5	34,5	19,4	12,4	2,9	41	39,4	26,4	16,9	6,7	3,8
15	38,5	36,4	18,4	19,3	4,8	42	29,8	24,0	15,9	9,3	6,9
16	38,4	34,8	19,5	19,4	3,9	43	46,7	27,5	16,3	9,9	4,6
17	29,6	31,9	18,9	17,5	4,0	44	45,9	26,4	19,3	10,5	3,9
18	30,4	27,8	19,4	17,6	3,8	45	28,9	25,8	18,4	7,9	2,6
19	29,5	29,0	18,3	9,0	4,0	46	38,9	26,8	17,4	10,5	3,9
20	30,3	24,7	18,7	10,4	3,7	47	45,8	20,4	15,9	12,8	4,2
21	38,4	28,6	17,4	18,3	3,5	48	39,7	25,7	14,7	10,3	5,7
22	39,5	25,8	16,9	12,4	3,0	49	40,0	23,8	15,8	9,8	5,0
23	40,3	38,4	15,9	11,5	2,9	50	39,5	28,6	14,3	10,2	4,0
24	47,3	39,0	13,7	12,4	3,9	51	38,7	20,4	19,3	9,9	3,8
25	43,7	40,7	18,4	10,5	3,6	52	48,2	25,8	15,4	10,4	8,9
26	42,6	35,7	19,4	11,5	4,9	53	43,8	27,4	14,8	9,4	5,0
27	29,5	26,5	17,3	11,3	5,0	54	40,6	25,6	15,4	10,3	4,7

კომბინირებული და ლოკალური ქიმიოთერაპიული მკურნალობის დინამიკა (სტანდარტული გადახრით) გრაფიკულად წარმოდგენილია ნახ. 6-ზე საიდანაც თვალსაჩინოდ ჩანს ლოკალური მკურნალობის მეტი ხანგრძლივობა, თუმცა მკურნალობის იგივე ეფექტით.



ნახ. 6. კომბინირებული და ლოკალური ქიმიოთერაპიული მკურნალობის დინამიკის გრაფიკული გამოსახვა (სტანდარტული გადახრით).
ლოკალური ქიმიოთერაპიული მკურნალობის შემდეგ.



მკურნალობამდე

მკურნალობის მე-12 კვირა

ნახ. 7. საშვილოსნოს ყელის მდგომარეობა მკურნალობამდე და 12-კვირიანი ლოკალური ქიმიოთერაპიული მკურნალობის შემდეგ.

დასკვნა

1. მიღებულია კანცეროსტატიკული ანტიბიოტიკის „მიტომიცინის“ კონტროლირებადი გამოყოფის, ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტური პრეპარატი „მიტოკოლი“. ბიოკომპოზიტში მატრიქსად გამოყენებულია ორიგინალური, მაღალბიოშეთავსებადი, ბიოდეგრადირებადი ამინომჟავური (L-ფანილალანინის საფუძველზე) პოლიესტერამიდი. ბიოკომპოზიტი მიღებულია ორ სახით - პროტეაზული ფერმენტ ტრიფსინის შემცველი და ფერმენტის გარეშე. პრეპარატი შექმნილია სიშვილოსნოს ყელის ონკოლოგიური პათოლოგიების მკურნალობის მიზნით.
2. დიფერენციალური მასკანირებელი კალორიმეტრიით შესწავლილია ბიოკომპოზიტის ფაზური აღნაგობა. ნაჩვენებია, რომ მიტომიცინის და

პოლიმერის მყარი ხსნარი, განსხვავებით სუფთა პოლიმერული მატრიქსისგან რომელიც არის სემიკრისტალური, არ განიცდის კრისტალიზაციას და მას აქვს ამორფული აღნაგობა. ეს კი განაპირობებს ბიოკომპოზიტის ერთგვაროვან დაშლას ეროზიული მექანიზმით, რაც იდეალურია წამლის (მიტომიციინის) ბიოკომპოზიტიდან გამოყოფის პროფილისა და კინეტიკის თვალსაზრისით.

3. შესწავლილია ბიოკომპოზიტიდან მიტომიციინის გამოყოფის კინეტიკა ცდებში *in vitro*. ნაჩვენებია, რომ პროტეაზას (ტრიფსინის) შემცველი პრეპარატიდან წამალი გამოთავისუფლდება უფრო მაღალი სიჩქარით უფერმენტო პრეპარატთან შედარებით. გამოყოფის მაღალი სიჩქარე, ავთვისებიან წარმონაქმნთა თერაპიაში პროტეაზას პოზიტიური როლის გათვალისწინებით, უპირატესს ხდის ფერმენტშემცველ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატ „მიტოკოლს“.
4. შესწავლილია მიტოკოლის უსაფრთხოება ცდებში *in vivo* (თეთრი თაგვები) და ნაჩვენებია, რომ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მაქსიმალური დოზით გამოყენების შემთხვევაშიც კი არ ახასიათებს მწვავე ტოქსიკური, კუმულაციური, ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და ალერგიული თვისებები.
5. მოხალისეების შეზღუდულ რაოდენობაზე ჩატარებულია საშვილოსნოს ყელის ონკოლოგიური პათოლოგიების ლოკალური ქიმიოთერაპია ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტური პრეპარატ „მიტოკოლის“ გამოყენებით. ჩატარებულია როგორც ლოკალურ, ასევე კომბინირებულ (ლოკალური+რეგიონალური) ქიმიოთერაპია. ნაჩვენებია, რომ ლოკალური თერაპია თუმცა მოითხოვს მეტ დროს სასურველი ეფექტის მისაღწევად, მაგრამ მას გააჩნია აშკარა უპირატესობა კომბინირებულთან შედარებით - საგრძნობლად მცირეა მიტომიციინის მაღალ ტოქსიკურობასთან დაკავშირებული არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შრომებში

1. ს. ბაძგარაძე, ნ.ჯოგლიძე, ნ.კუციავა, რ.ქაცარავა. საშვილოსნოს ყელის მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული მიტომიციინით: პოლიმერული პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა. Georgian Engineering News. №1, 120-123, 2015.
2. ს.ბაძგარაძე, ნ. კუპატაძე, დ. ტულუში, ნ. კუციავა რ.ქაცარავა. საშვილოსნოს ყელის მკურნალობა პოლიმერში დეპონირებული მიტომიციინით: წამლის კონტროლირებადი გამოყოფის შესწავლა. Georgian Engineering News. №4, 68-72, 2015.
3. S.A. Badzgaradze, N.O. Kupatadze, D.S. Tugushi, N.A. Kutsiava, R.D. Katsarava. Treatment of cervix uterus by polymer deposited mitomycin, 3 rd international conference on pharmaceutical sciences, May 29-31, 2015, Tbilisi, Georgia, p. 52.
4. ს. ბაძგარაძე, ნ.კუციავა, რ.ქაცარავა. საშვილოსნოს ყელის მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული მიტომიციინით. კლინიკური

Abstract

An alternative to the systemic drug delivery is the convection-enhanced delivery on the basis of which agents are delivered directly into the tumor and the surrounding infiltrative edges with continuous, positive-pressure infusion, thus allowing direct access to the tumor bed, achieving high local concentrations of the drug with minimal systemic absorption. One of the most effective ways of convection-enhanced drug delivery is the creation of drug-loaded polymeric biocomposites on the basis of biodegradable (bioerodable) polymeric matrices. Once placed on the tumor site or the site of its resection the convection-enhanced delivery of the drug follows the erosion of polymeric matrix that provides sustained/controlled release of the drug.

Keeping this in the mind we decided to create biocomposite on the basis of a bioerodable polymeric matrix containing antibiotic Mitomycin having antitumor properties. An original amino acid (L-phenylalanine) based biodegradable poly(ester amide) was used as the bioerodable polymeric matrix. Two versions of the biocomposite preparation with a provisional name “Mitocol” was prepared – with and without a protease (trypsin). The preparation was designed for treatment of oncological pathologies of cervix uteri.

The phase composition of the “Mitocol” was studied using DSC. This study showed that polymer-Mitomycin form an amorphous solid solution in contrast to the pure polymer which possesses semicrystalline structure. This provides even biodegradation of the biocomposite by erosive mechanism that is almost ideal from the view-point of the Mitomycin releasing profile and kinetics. The *in vitro* kinetic study showed that from the enzyme (trypsin) containing biocomposite Mitomycin released with a higher rate as compared with the biocomposite free of the enzyme. This, along with a positive role of

proteases in tumor therapy, makes the enzyme containing polymeric composition preferable compared to the enzyme free one.

The *in vitro* safety study revealed a high safety of the “Mitocol” - the use of maximum doses of the preparation did not cause either acute toxicity or cumulative, local irritative or allergic response in white mice.

The case studies of treatment of oncological pathologies of cervix uteri were carried out with a confined number of volunteers using the “Mitocol” preparation of local drug delivery. Both local and combined (local+systemic) chemotherapy were done. It was found that local therapy needed more time for the achievement of desired effect, however, side effects caused by a high toxicity of Mitomycin was substantially lowered compared to combined therapy.