

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა:
“კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

მარიამ კაკაბაძე

ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობა წამლის ლოკალური მიწოდების
სისტემის გამოყენებით ცხოველებში

„მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია“

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

პროფ. მანანა კაკაბაძე,

პროფ. თამარ რუხაძე

თბილისი

2022

აბსტრაქტი

შესავალი: სტატისტიკური მონაცემების თანახმად, პირის ღრუს კიბოს შემთხვევათა რაოდენობა >300,000-ზე, ხოლო ამ დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 145,400-ს აღწევს წელიწადში. პირის ღრუს ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის, ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე ვლინდება შემთხვევათა 80-90%-ში. დღეისათვის პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის სამკურნალოდ გამოიყენება როგორც ქირურგიული მეთოდები, ასევე ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, იმუნოთერაპია და მათი კომბინაცია. თითოეულ ზემოხსენებულ მეთოდს თავისი დანიშნულება და როლი აქვს სიმსივნის მკურნალობის პროცესში. ქირურგიული ჩარევა მკურნალობის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს, თუმცა სიმსივნის ამოკვეთის შემდგომ, ხშირია „ნარჩენი“ სიმსივნური უჯრედების არსებობა, რაც რეციდივის ჩამოყალიბების მიზეზი ხდება. ჩვენ ვივარაუდეთ რომ, ჰიდროგელის საფუძველზე დამზადებული წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემა შეიძლება გახდეს ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდგომ სიმსივნის სარეცელში არსებული „ნარჩენი“ სიმსივნური უჯრედების გაანადგურების საშუალება, რაც თავის მხრივ ხელს შეუწყობს რეციდივის განვითარების პრევენციას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემის შექმნა და მისი ეფექტურობის განსაზღვრა ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელზე ცხოველებში.

მასალა და მეთოდები: ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელი შედგება ორი შრისაგან. ჰიდროგელის ქვედა შრე იქმნებოდა პეგ-ფიბრინოგენისა და ცისპლატინით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდის (CultiSpher) გამოყენებით. ჰიდროგელის ზედა შრის შესაქმნელად გამოყენებული იყო პეგ-ფიბრინოგენი, რომელშიც მოთავსდა კოლაგენის გადამზიდი (CultiSpher) და ლიოფილიზირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. ჰიდროგელის ეფექტურობის შეფასება მოხდა ენის ბრტყელუჯრედოვანი

კარცინომის მოდელზე ვირთაგვებში. კარცინომის მოდელირებისათვის გამოყენებული იყო 4 ნიტროქუინოლინ 1 ოქსიდი - 4-Nitroquinoline 1-oxide (4NQO).

კვლევის შედეგები: ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელირებიდან 60 დღის შემდეგ, ცხოველების 95 % -ში განვითარდა კარცინომა in situ. პირველი ჯგუფის ყველა ცხოველი დაიღუპა სხვადასხვა ვადებში მოდელირებიდან ხუთი თვის განმავლობაში. დაღუპვის ძირითადი მიზეზი იყო ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის პროგრესირება და ინვაზია მიმდებარე ქსოვილებში. მეორე ჯგუფში სიმსივნის ამოკვეთიდან სამი თვის განმავლობაში დაიღუპა ყველა ცხოველი. დაღუპვის ძირითადი მიზეზი იყო ნარჩენი სიმსივნური უჯრედებიდან განვითარებული კარცინომა ინვაზიით ენის მიმდებარე ქსოვილებში.

მესამე ჯგუფში კარცინომის ამოკვეთიდან სამი თვის განმავლობაში დაიღუპა 6 (30%) ცხოველი. ცხოველების დაღუპვის მიზეზი იყო ნარჩენი სიმსივნური უჯრედებიდან განვითარებული კარცინომა ინვაზიით ენის მიმდებარე ქსოვილებში. დანარჩენი 14 (70%) ცხოველი იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ. დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 150 დღეს. იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ პირველი და მეორე ჯგუფის ცხოველებში გამოავლინა cyclin-D1 მაღალი ექსპრესია და E-cadherin დაბალი ექსპრესია. გარდა ამისა, აღინიშნა p63 და Ki-67 მაღალი ექსპრესია. მესამე ჯგუფის ცხოველებში რომლებშიც ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის 85%-ის ამოკვეთის შემდეგ, სიმსივნის სარეცელი იფარებოდა ორშრიანი ჰიდროგელით სიმსივნის ზრდის შესამჩნევი ინჰიბიცია აღინიშნებოდა 150 დღის განმავლობაში და სიმსივნის რეციდივი არ გამოვლენილა. იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევამ კი დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში გამოავლინა cyclin-D1 დაბალი/ზომიერი ექსპრესია და E-cadherin მაღალი ექსპრესია.

დასკვნა: ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელი ეფექტურად შეიძლება გამოყენებულ იქნას ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდგომ ლოკო/რეგიონალური მეტასტაზის განვითარების პრევენციასათვის. ჰიდროგელი ინარჩუნებს ცისპლატინის საჭირო კონცენტრაციას კარცინომის სარეცელში მისი ამოკვეთის შემდეგ და პროლონგირებულად ზემოქმედებს უშალოდ "ნარჩენ" სიმსივნურ

უჯრედებზე. ჰიდროგელი ასევე ამცირებს ცისპლატინით გამოწვეულ გვერდით მოვლენებს და აძლიერებს მის ანტისიმსივნურ აქტივობას. ჰიდროგელი შეიძლება გამოიყენებულ იქნას სიმსივნის მკურნალობის სხვა მეთოდებთან ერთად კომბინაციაში. ჰიდროგელის შეყვანა უშუალოდ სიმსივნეში ან სიმსივნის სარეცელში მისი ამოკვეთის შემდეგ შესაძლებელს ხდის სიმსივნის საწინააღმდეგო წამლის მრავალჯერადი ინტრავენური ინექციის თავიდან აცილებას.

Abstract

Background. Global incidence of oral cancer is <300,000 cases, annually resulting in 145,400 cancer-associated deaths. The most widespread malignant tumor of the mouth is squamous cell carcinoma. The treatment of oral squamous cell carcinoma includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, and immunotherapy. Surgical resection is a key treatment method for tumors of the oral cavity. However, after tumor resection, the presence of residual tumor cells is frequent, usually leading to tumor recurrence.

We hypothesized that targeted delivery system based on hydrogel can become a solution for destroying residual tumor cells in the tumor bed after the resection of squamous cell carcinoma.

Aim. The aim of the work was to create a controlled drug delivery system and to determine its effectiveness in the treatment of squamous cell carcinoma of the tongue.

Material and Methods. The system consisted of two-layer multicomponent fibrin-based hydrogel. The internal layer of the hydrogel contained cisplatin placed on a collagen microcarrier. The external layer of hydrogel consisted of a microcarrier with lyophilized bone marrow stem cells. The efficacy of two-layer multicomponent fibrin-based hydrogel was evaluated in a rat model of squamous cell carcinoma of the tongue.

Results. Studies have demonstrated that 60 days from modeling, carcinoma in situ has developed in 95% of animals. All animals of the first group have died throughout five months. The main reason of death was the progression of squamous cell carcinoma of the tongue and the invasion into the surrounding tissues.

In the second group, all animals died within three months after the tumor removal. Main cause of death was the same as in the first group.

In the third group, 6 (30%) animals have died within three months from surgery. The cause of death was the same as in the first group. Remaining 14 (70%) animals were under observation. Maximum observation period in this group was 150 days.

Immunohistochemical studies in the first and second group animals have revealed high expression of cyclin-D1 and low expression of E-cadherin. Additionally, high expression of p63 and Ki-67 was noted. In the animals of the third group, after the removal of 85% of squamous cell carcinoma of the tongue, tumor bed was covered with a two-layered hydrogel. A noticeable inhibition of the tumor growth was evident throughout 150 days, and tumor recurrence was not detected. Immunohistochemistry revealed low or moderate expression of cyclin-D1, and high expression of E-cadherin throughout the whole observation period.

Conclusion. Hydrogel can be effectively used to prevent the development of loco/regional metastasis following the removal of squamous cell carcinoma of the tongue. Hydrogel maintains the required concentration of cisplatin in the carcinoma tissue after its removal, and provides a prolonged effect on the "residual" tumor cells. Hydrogel also reduces the side effects caused by cisplatin and enhances its antitumor activity. Hydrogel can be used in combination with other tumor treatment methods. Administration of the hydrogel directly into the tumor or into the tumor bed after its removal provides the possibility to avoid multiple intravenous injections of antitumor drugs.

სარჩევი

აბსტრაქტი	I
Abstract	III
სარჩევი.....	V
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VII
შესავალი.....	1
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა	6
პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა დეფინიცია, ეპიდემიოლოგია.....	6
პირის ღრუს კიბოს TNM კლასიფიკაცია - პირველადი სიმსივნე (T).....	7
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის ეტიოლოგია.....	9
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის პათოგენეზი.....	11
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის კლინიკა და დიაგნოსტიკა.....	13
ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის მეთოდები.....	14
წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემები	18
ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები და უჯრედული თერაპია.....	25
4-ნიტროქვინოლინის 1 ოქსიდი (4NQO).....	29
კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდიკა, მეთოდები	30
მრავალკომპონენტური ორშრიანი ჰიდროგელის შექმნის მეთოდი.....	30
ორშრიანი ჰიდროგელის ქვედა შრის შექმნის მეთოდი	31
ჰიდროგელის ზედა შრის შექმნის მეთოდი.....	34
ვირთავის ენის ანატომიური თავისებურებების შესწავლა	38
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირება	39
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის მეთოდები.....	40
ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები.....	43
სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპული კვლევა	44
კვლევის შედეგები	45

ანატომიური კვლევის შედეგები.....	45
ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის შედეგები.....	53
კვლევის შედეგების ანალიზი	74
დასკვნები	77
პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	78
ბიბლიოგრაფია.....	Error! Bookmark not defined.
გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია	97
მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	97

ცხრილების, გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი1. ოპერაციული ჩარევის სახეები, საცდელი ცხოველების ჯგუფები და რაოდენობა.....	38
გრაფიკი1. ცხოველების სიცოცხლისუნარიანობა მოდელირების და მკურნალობის შემდეგ.....	54
გრაფიკი 2. სიმსივნის ზრდის მაჩვენებელი დინამიკაში.....	54
გრაფიკი 3. ცხოველების სხეულის მასის ცვლილება დინამიკაში.....	55
სურათი1. კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემის სქემა...	28
სურათი2. პეგილირებული ფიბრინოგენი.....	29
სურათი 3. ბიოშეთავსებადი, ფოროვანი წამლის გადამზიდი (CultiSpher).....	30
სურათი4.ბიოშეთავსებადი, ფოროვანი გადამზიდის (CultiSpher) ზედაპირზე მოთავსებული პლატინის ნანონაწილაკები. სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია.....	31
სურათი5. ჰიდროგელი და მასში მოთავსებული გადამზიდი (CultiSpher) სტერეოსკოპული მიკროსკოპია.....	31
სურათი 6. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.....	32
სურათი7, 8, 9, 10 გადამზიდები და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.....	33, 34, 35
სურათი11. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის პროცესი ელექტროკოაგულატორის გამოყენებით.....	38
სურათი12. ჭრილობაში შენარჩუნებული ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ქსოვილის 15%.....	39
სურათი13. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის შემდეგ ჭრილობა იხურება ყრუდ ატრავმული კვანძოვანი ნაკერებით.....	39
სურათი14. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის შემდეგ ჭრილობა იფარებოდა ორშირიანი მრავალკომპონენტური ჰიდროგელით.....	40
სურათი15. ვირთავის ენა ნორნაში.....	42

სურათი16,17. ვირთაგვას ენის ზედა, დორსალური ზედაპირი.....	43
სურათი18,19 ვირთაგვას ენის გასწვრივი, განივი და ვერტიკალური კუნთები.....	44
სურათი20. ვირთაგვას ენის ღრმა შრე.....	45
სურათი21. ვირთაგვას მარჯვენა და მარცხენა საერთო საძილე არტერიები.....	46
სურათი22. ვირთაგვას გარეთა და შიგნითა საძილე არტერიები.....	46
სურათი23. ვირთაგვას საძილე არტერიის ტოტები.....	47
სურათი24. ვირთაგვას ენის არტერია და მისი ტოტები.....	47
სურათი25,26 ვირთაგვას ენის ღრმა არტერია.....	48
სურათი27. ვირთაგვის თავისა და კისრის ვენების კომპიუტერული ტომოგრაფია.....	49
სურათი28. ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელი.....	51
სურათი 29, 30, 31, 32 . კარცინომა in situ.....	51, 52, 53
სურათი33. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმია cyclin-D1 მაღალი ქსპრესია..	55
სურათი34. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმია E-cadherin-ის დაბალი ექსპრესია.....	56
სურათი35. ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის პროგრესირება. დაკვირვების ვადა 30 დღე.....	57
სურათი36. ჭრილობის სიღრმეში აღინიშნება ჩირქოვანი ექსუდატი. დაკვირვების ვადა 16 დღე.....	57
სურათი37, 38. პოსტოპერაციული ჭრილობა, დაკვირვების ვადა 5 დღე.....	58
სურათი39. ჭრილობის ეპითელიზაციის პროცესი (დაკვირვების ვადა ოპერაციიდან ორი თვე).....	59
სურათი40. ჭრილობის ეპითელიზაციის პროცესი პროცესი (დაკვირვების ვადა ოპერაციიდან სამი თვე).....	59
სურათი41. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. Cyclin-D1-ის მაღალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	60
სურათი42. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოგისტოქიმიური სურათი. E-cadherin-ის დაბალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	61

სურათი43. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოგისტოქიმიური სურათი. Ki-67-ის მაღალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	61
სურათი44. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. P-63-ის მაღალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	62
სურათი45. ენის ჭრილობის რეეპითელიზაცია. დაკვირვების ვადა - 3 დღე.....	62
სურათი46. ენის ჭრილობის რეეპითელიზაცია. (დაკვირვების ვადა - 10 დღე).....	63
სურათი 47. ენის ჭრილობის რეეპითელიზაცია. (დაკვირვების ვადა - 18 დღე).....	63
სურათი48. ენის ჭრილობის რეეპითელიზაცია. (დაკვირვების ვადა - 25 დღე).....	64
სურათი49. ჭრილობაში აღინიშნება ნეკროზული ქსოვილი,დაკვირვების ვადა 6 დღე....	64
სურათი50. გადამზიდის გარშემო აღინიშნება ახლად წარმოქმნილი შემაერთებული ქსოვილი დაკვირვების ვადა - 8 დღე.....	65
სურათი51. გადამზიდის გარემო აღინიშნება ახლად წარმოქმნილ სისხლძარღვები. დაკვირვების ვადა - 10 დღე.....	65
სურათი52. გადამზიდები განლაგებულნი არიან გელში ჭრილობის ზედაპირზე.....	66
სურათი53. კოლაგენის გადამზიდები განლაგებულნი არიან ჭრილობაში.....	66
სურათი54. ჭრილობის რეეპითელიზაცია. დაკვირვების ვადა - 14 დღე.....	67
სურათი55. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. Cyclin-D1-ის დაბალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	67
სურათი56. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. E-cadherin-ის საშუალო ექსპრესია. (დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე).....	68
სურათი57. გელში მოთავსებული ცისპლატინით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდები (CultiSpher)	69
სურათი58. ცისპლატინის ცილინდრული ფორმის პლატინის ნანონაწილაკები.....	69
სურათი59. პეგ-ფიბრინის გელის ენერგოდისპერსიული მიკრორეტგენოსპექტრალული ანალიზი.....	70

აბრევიატურების ჩამონათვალი:

4NQO - 4 ნიტროქუინოლინ 1 ოქსიდი

BMSC - ძვლის ტვინის დეროვანი უჯრედები

EGFR - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი

ECM - ექსტრაცელულური მატრიქსი

ESC - ემბრიონული დეროვანი უჯრედები

MSC - მეზენქიმური დეროვანი უჯრედები

OSCC - პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომა

PBS - ფოსფატ-ბუფერული ხსნარი

PDGF - თრომბოციტებიდან წარმოებული ზრდის ფაქტორი

PEG - პოლიეთილენ გლიკოლი

TBS - ტრის-ის ბუფერული ხსნარი

VEGF - სისხლძარღვთა ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი

შესავალი

საკვლევი პრობლემის აქტუალობა

სიმსივნური დაავადება წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ პათოლოგიას, რომელიც ვითარდება ადამიანის თითქმის ყველა ორგანოსა და ქსოვილში და რომლის ავთვისებიანი ფორმით მსოფლიოში ყოველ წელს ათასობით ადამიანი იღუპება. სიმსივნის კვლევის მსოფლიო საერთაშორისო ფონდის (WCRFI) 2020 წლის მონაცემებით, ტუჩისა და პირის ღრუს სიმსივნეები, ავთვისებიან სიმსივნებს შორის სიხშირით მე-16 ადგილზეა (Global Cancer Observatory owned by the World Health Organization/International Agency for Research on Cancer 2022). პირის ღრუში სიმსივნე უმეტესად ვითარდება ტუჩის, ენის ღრძილების, პირის ღრუს ლორწოვანის, პირის ღრუს ფსკერის, მაგარი სასის, ზედაყბის, ქვედაყბის და ხახის მიდამოებში. პირის ღრუს ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა და ვლინდება შემთხვევათა 80-90%-ში (Johnson, Jayasekara, and Amarasinghe 2011).

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის განვითარებას ხელს უწყობს პირის ღრუს ქრონიკული ანთებითი და ტრავმული პროცესები, სხვადასხვა ტიპის ვირუსები და ბაქტერიები. პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის განვითარების გამომწვევ რისკ-ფაქტორებად, ასევე, მიიჩნევა თამბაქო, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება და პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჰიგიენური მდგომარეობა.

დღეისათვის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება როგორც ქირურგიული მეთოდები, ასევე ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, იმუნოთერაპია და მათი კომბინაცია. თითოეულ ზემოხსენებულ მეთოდს თავისი დანიშნულება და როლი აქვს მკურნალობის პროცესში. თუმცა, როგორც მრავალი კლინიკისტი (Kishi et al. 2016; Liao et al. 2008; Feller and Lemmer 2012) აღნიშნავს, სიმსივნის ამოკვეთის შემდგომ ხშირ შემთხვევაში აღინიშნება სიმსივნური უჯრედის „ნარჩენის“ არსებობა, რაც რეციდივის ჩამოყალიბების მიზეზი ხდება.

ტრადიციული ინტრავენური ქიმიოთერაპია კიხასიათდება ტოქსიურობით, რომელიც ზიანს აყენებს არა მარტო სიმსივნურ უჯრედებს, არამედ ჯანმრთელ უჯრედებსა და ქსოვილებს, რაც იწვევს თითქმის ყველა ორგანოთა სისტემაში საკმაოდ მძიმე გვერდითი მოვლენების განვითარებას, იმუნური სისტემის სუპრესიას და სხვა (Neamtu et al. 2017).

დღეისათვის ინტრავენური ქიმიოთერაპიის ალტერნატიულ მეთოდად ითვლება სინსივნის რეგიონში ლოკალური თერაპია. თანამედროვე მედიცინასა და ფარმაციაში მეტად აქტუალური გახდა ისეთი წამალთფორმებისა და სისტემების შექმნა, რომლებიც განაპირობებენ ანტისიმსივნური პრეპარატების მიზანმიმართულ მიწოდებას, სიმსივნურ მიდამოში მათ ადვილად შეღწევადობას, შესაბამისად, მათი ეფექტურობის გაზრდას, ტოქსიურობისა და გვერდითი მოვლენების შემცირებას.

ანტისიმსივნური სამკურნალო ნივთიერებებიდან ცისპლატინი ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული პრეპარატია, რომელსაც იყენებენ სხვადასხვა სიმსივნური წარმონაქმნების სამკურნალოდ, კერძოდ, სათესლის, პროსტატის, შარდის ბუშტის და თირკმლის, მენჯის, ძუძუს, საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელის, კანის, ფილტვის, მელანომის, საჭმლის მომნელებელი სისტემის, ასევე, თავისა და კისრის მიდამოების, რბილი ქსოვილების სარკომისა და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ.

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, დღემდე ვერ მოხერხდა ცისპლატინის მიერ გამოწვეული გვერდითი, ტოქსიკური ეფექტების თავიდან აცილება. ცისპლატინის ლოკალური შეყვანა ბიოდეგრადირებადი და ბიოთავსებადი გადამზიდის გამოყენებით საშუალებას მოგვცემს განვახორციელოთ პრეპარატის მიზანმიმართული მიწოდება დოზის კონტროლით, რაც მნიშვნელოვანად შეამცირებს გვერდითი მოვლენების განვითარებას და გაზრდის მისი მოქმედების ეფექტურობას. ჩვენ ვივარაუდეთ რომ, ჰიდროგელის საფუძველზე დამზადებულმა წამლის მიზანმიმართულმა მიწოდების სისტემამ შეიძლება უზრუნველყოს ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდგომ სიმსივნის სარეცელში არსებული „ნარჩენი“ სიმსივნური უჯრედების გაანადგურება, რაც თავის მხრივ, ხელს

შეუწყობს რეციდივის განვითარების პრევენციას და თავიდან აგვაცილებს ცისპლატინით გამოწვეულ გვერდით მოვლენებს.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემის შექმნა და მისი ეფექტურობის განსაზღვრა ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის მოდელზე ცხოველებში.

ამ მიზნის განსახორციელებლად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემის შექმნა ფიბრინოგენ-თრომბინის ორშრიანი ჰიდროგელის საფუძველზე;
- გადამზიდის (CultiSpher-ის) დატვირთვა ცისპლატინით და მისი მოთავსება ჰიდროგელის ქვედა შრეში;
- ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების იზოლაცია, მათი დასმა გადამზიდზე (CultiSpher) და მისი მოთავსება ჰიდროგელის ზედა შრეში;
- ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის მოდელირება თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე;
- ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ქსოვილის 85%-ის ამოკვეთა და სიმსივნის სარეცელის დაფარვა ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელით;
- ცხოველებზე დაკვირვების, ლაბორატორიული, ჰისტოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური, რადიოლოგიური და სკანირებადი ელექტრონური მიკროსკოპიის მეთოდების გამოყენებით ჰიდროგელის ეფექტურობის განსაზღვრა;

მეცნიერული სიახლე

პირველად მსოფლიოში ჩვენს მიერ შემუშავდა ბიოშეთავსებადი, ბიოდეგრადირებადი, ჰიდროგელზე დაფუძნებული ორშრიანი წამლის ლოკალური მიწოდების სისტემა. ჰიდროგელის ქვედა შრეს, რომელიც შეიცავს ცისპლატინით

დატვირთულ გადამზიდებს (CultiSpher) შეუძლია სიმსივნის ამოკვეთის შემდგომ გაანადგუროს ჭრილობაში არსებული „ნარჩენი“ სიმსივნური უჯრედები. ჰიდროგელის ზედა შრე კი, წარმოდგენილი გადამზიდით (CultiSpher) და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით ხელს უწყობს ჭრილობის სწრაფ რეეპითელიზაციას. ჰიდროგელი ჩვენს მიერ პირველად იქნა გამოყენებული ცხოველებზე ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ ნარჩენი სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად. ასევე, ჰიდროგელის საშუალებით შესაძლებელი გახდა ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ სიმსივნის სარეცელში ცისპლატინის პროლონგირებული გამონთავისუფლება და ცისპლატინით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების შემცირება.

პრაქტიკული ღირებულება

ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელის უპირატესობა მსოფლიო ანალოგებთან შედარებით არის ის, რომ სინთეზური პოლიმერებისგან განსხვავებით, ის შეიცავს ფიბრინოგენს რომელშიც მოთავსებულია ცისპლატინით და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდები. ჰიდროგელი გამოიყენება სიმსივნური სარეცელის დაფარვის მიზნით, სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ რაც ხელს უწყობს „ნარჩენი“ სიმსივნური უჯრედების განადგურებას და ლოკო/რეგიონალური მეტასტაზების პრევენციას. გარდა ამისა, ასეთი სამკურნალწამლო ფორმის გამოყენება შესაძლებელს გახდის მრავალჯერადი ინტრავენური ინექციის თავიდან აცილებას. მიღებული კვლევის შედეგი მნიშვნელოვნად გაზრდის ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის ეფექტურობას. ჰიდროგელი შეიძლება გამოყენებულ იქნას სიმსივნის სამკურნალო სხვა მეთოდებთან ერთად კომბინაციაში.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- მსოფლიოს სამედიცინო ბაზარზე არსებული ჰიდროგელებისაგან განსხვავებით ჩვენს მიერ შემუშავებულ ჰიდროგელს გააჩნია მრავალკომპონენტური, ორშრიანი

სტრუქტურა, რომელიც წარმოდგენილია ფიბრინოგენით და მასში მოთავსებული ცისპლატინით და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდებით (CultiSpher).

- ჰიდროგელის გამოყენებით შესალებელია ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ ცისპლატინის მაღალი სიზუსტით მიწოდება სიმსივნის სარეცელში და გადამზიდზე მოთავსებული სიმსივნის საწინაამდდეგო წამლის პროლონგირებული გამოთავისუფლება სიმსივნის ნარჩენი უჯრედების გასანადგურებლად.
- სიმსივნის საწინაამდდეგო წამლის ლოკალური მიწოდების სისტემა სიმსივნის სარეცელში საგრძნობლად ზრდის მკურნალობის ეფექტურობას, ახდენს ლოკო/რეგიონალური მეტასტაზირების პრევენციას და ამცირებს ცისპლატინით გამოწვეულ გვერდით მოვლენებს.
- ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებამ ჰიდროგელს შესძინა ანთების საწინააღმდეგო და ანტიმიკრობული თვისებები რაც ხელს უწყობს ჭრილობის სწრაფ რეპიტელიზაციას.
- ჰიდროგელი არის ბიოლოგიურად უსაფრთხო, ბიოდეგრადირებადი, პირის ღრუს ქსოვილებთან ბიოთავსებადი და აკმაყოფილებს წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემებისთვის წაყენებულ ყველა მოთხოვნას.

შრომის აპრობაცია

კვლევის თითოეულ ეტაპზე მიღებული შედეგები მოხსენებული იყო მე-5 საერთაშორისო კონფერენციაზე სტომატოლოგიური მეცნიერება და განათლება & ქირურგია და ქირურგთა მე-5 საერთაშორისო შეხვედრაზე (ნიუ-იორკი, აშშ 2019); აკად.ნინო ჯავახიშვილის ხსოვნისადმი მიძღვნილ სიმპოზიუმზე (“საუბრები მორფოლოგიაზე” (თბილისი 2021); I საერთაშორისო კონფერენციაზე „ტრანსლაციური და კლინიკური მედიცინა“ თბილისი 2022;

სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა დეფინიცია, ეპიდემიოლოგია

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე ფართოდ გავრცელებული ავთვისებიანი ნეოპლაზიური წარმონაქმნია, რომელიც ვითარდება პირის ღრუს ეპითელიუმიდან (Markopoulos 2012). პირის ღრუს ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის, ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე ვლინდება შემთხვევათა 80-90%-ში (Johnson, Jayasekara, and Amarasinghe 2011). სტატისტიკური მონაცემების თანახმად, პირის ღრუს კიბოს შემთხვევათა რაოდენობა >300,000-ზე, ხოლო ამ დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 145,400-ს აღწევს წელიწადში (Torre et al. 2015). მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით, 2020 წელს დაფიქსირდა პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის 377,713 ახალი შემთხვევა, რომელთაგან 177,757 ლეტალური გამოსავლით დასრულდა (Global Cancer Observatory owned by the World Health Organization/International Agency for Research on Cancer 2022). პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე უმეტესად ვითარდება ტუჩის, ენის, ღრძილების, პირის ღრუს ლორწოვანის, პირის ღრუს ფსკერის, მაგარი სასის, ზედაყბის, ქვედაყბის და ხახის მიდამოებში. დასავლეთის ქვეყნებში, პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, 20-40%-ში ენაზე ვითარდება (Bagan, Sarrion, and Jimenez 2010).

პირის ღრუს კიბოს TNM კლასიფიკაცია - პირველადი სიმსივნე (T)

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ შემუშავებულია პირის ღრუსა და ზაგეების ავთვისებიანი სიმსივნეების TNM კლასიფიკაცია (WHO - World Health Organization 2022), რომლის მიხედვითაც გამოყენებული აღნიშვნები ნიშნავს:

TX: შეფასება შეუძლებელია;

T0: პირველადი სიმსივნე შეუმჩნეველია;

Tis: კარცინომა in situ;

T1: სიმსივნე 2 სმ ან ნაკლები მაქსიმალური ზომით;

T2: სიმსივნე მეტია 2-სმ-ზე, მაგრამ არ აღემატება 4-სმ მაქსიმალური ზომით;

T3: სიმსივნე მეტი 4-სმ-ზე მაქსიმალური ზომით;

T4a: ზომიერად გავრცელებული ლოკალური დაზიანება:

- ტუჩი: სიმსივნე იჭრება ძვლის კორტიკულ შრეში, ქვედა ალვეოლარულ ნერვში, პირის ღრუს ფსკერში, სახის კანში, მაგალითად ცხვირი და ლოყა.
- პირის ღრუ: სიმსივნე იჭრება მხოლოდ მიმდებარე სტრუქტურებში (მაგალითად ქვედა და ზედა ყბაში, ენის ღრმა კუნთებში (ნიკაპ-ენის, ენისქვეშა, ენა-სასისა და სადგის-ენის), ზედა ყბის სინუსში და სახის კანში);

T4b: ძალიან გავრცელებული ლოკალური დაავადება, სიმსივნე იჭრება საღეჭი კუნთის სივრცეში, ფრთისებრ მორჩებში, ან ქალას ფუძეში, ან შიგნითა საძილე არტერიის მიმდებარედ.

რეგიონალური ლიმფური კვანძები (PN)

NX: შეფასება შეუძლებელია;

N0: რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზები არ ვლინდება;

N1: მეტასტაზები აღინიშნება სხეულის ერთ ცალკეულ ზონაში განლაგებულ ლიმფურ კვანძებში. სიმსივნე 3-სმ-ის ან უფრო მცირე ზომის;

N2a: : მეტასტაზები აღინიშნება სხეულის ერთ ცალკეულ ზონაში განლაგებულ ლიმფურ კვანძებში. სიმსივნე ზომით მეტი 3-სმ-ზე, მაგრამ არაუმეტეს 6 სმ-ის;

N2c: მეტასტაზები ბილატერალურ ან კონტრალტერალურ ლიმფურ კვანძებში, არაუმეტეს 6- სმ, დიდ სივრცეში;

N3: მეტასტაზები ლიმფურ კვანძებში, სიმსივნე მეტია 6-სმ-ზე მაქსიმალური ზომით.

შორეული მეტასტაზები

(M0) არ არის გამოვლენილი

M1: ვლინდება შორეული მეტასტაზები

სტადიები

სტადია 0	Tis	N0	M0
სტადია I	T1	N0	M0
სტადია II	T2	N0	M0
სტადია III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1M0	
სტადია IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
სტადია IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
სტადია IVC	Any T	Any N	M1

ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის ეტიოლოგია

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნე პოლიეტიოლოგიური დაავადებაა. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ძირითად გამომწვევ რისკ-ფაქტრებად მიჩნეულია თამბაქოსა და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჰიგიენური მდგომარეობა, ქრონიკული ანთებითი და ტრავმული პროცესები, სხვადასხვა ტიპის ვირუსები და ბაქტერიები (Lazos et al. 2017; Warnakulasuriya 2009). ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებასა და თამბაქოს მოხმარებას შორის არსებობს მტკიცე კავშირი (Gupta et al. 2008; Llewelyn and Mitchell 1994). თამბაქო შედგება მრავალი ინგრედიენტისაგან, რომელიც შეიცავს სიმსივნის გამომწვევ 60-ზე მეტ ტოქსიურ ნივთიერებასა და კანცეროგენს (Ezzati and Lopez 2003). თამბაქოში შემავალ ყველაზე მნიშვნელოვან კანცეროგენებს წარმოადგენს არომატული ნახშირწყალბადი ბენზ-პირენი და თამბაქოს სპეციფიური ნიტროზამინები (TSNs).

ავტორები აღნიშნავენ, რომ ალკოჰოლი პირის ღრუს სიმსივნის გამომწვევი დამოუკიდებელი ფაქტორია. ამავე დროს ცნობილია, რომ ალკოჰოლის გამოყენება თამბაქოსთან ერთად განაპირობებს მათ სინერგისტულ ზემოქმედებას, რაც 35-ჯერ ზრდის პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის განვითარების რისკს (Hashibe et al. 2007). ალკოჰოლი იწვევს ლორწოვანის მორფოლოგიურ ცვლილებას, კერძოდ, ეპითელის ატროფიას, რის გამოც ქვეითდება პირის ღრუს ლორწოვანის ბარიერულ ფუნქცია, შედეგად კი, შესაძლებელი ხდება კანცეროგენების ადვილი შეღწევადობა პირის ღრუს ლორწოვანში (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2010). ასევე, ალკოჰოლის ჭარბი გამოყენება ზრდის ლეიკოპლაკიის, როგორც კიბოსწინარე დაავადების, განვითარების რისკს (Speight, Khurram, and Kujan 2018).

კვლევებით დადგენილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების დაახლოებით 20% დაკავშირებულია ვირუსულ (ეპშტეინ ბარის, B ჰეპატიტის და C ჰეპატიტის ვირუსი, პაპილომა ვირუსი) და ბაქტერიულ ინფექციებთან (*Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa*)(D. Martin and Gutkind 2008; Lafuente Ibáñez de Mendoza et al. 2020).

ასევე დადგენილია, რომ ლორწოვან გარსზე ისეთი ქრონიკული მექანიკური ფაქტორების ზემოქმედება, როგორცაა დეფექტური კბილები (მათი არასწორი მდებარეობა, ბასრი კიდეები), არასწორი ორთოპედიული კონსტრუქციები და მავნე ჩვევები, იწვევს ნორმალური ლორწოვანი გარსის ცვლილებას ან ხელს უწყობს ლორწოვან გარსზე უკვე არსებული დაზიანების გადაგვარებას (Lazos et al. 2017; Piemonte, Lazos, and Brunotto 2010).

ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის განვითარების რისკს მკვეთრად ზრდის სიმსივნედ ტრანსფორმაციის მაღალი უნარის მქონე კიბოსწინარე დაავადებები(Feller and Lemmer 2012). როგორც ავტორები აღნიშნავენ ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (WHO) იმ კლინიკურად გამოვლენილი დაავადების აღსანიშნავად, რომლიდანაც შეიძლება განვითარდეს პირის ღრუს კიბო, იყენებს ტერმინს - „პოტენციურად ავთვისებიანი ორალური დაავადებები“ (Warnakulasuriya, Johnson, and Van Der Waal, n.d.). პირის ღრუში პოტენციურ ავთვისებიან დაავადებებს შორის ყველაზე ხშირად ვლინდება ლეიკოპლაკია და ერითროპლაკია, თუმცა სხვა ავტორების მიხედვით, პირის

ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის დაახლოებით 50% ვითარდება ნორალური ლორწოვანი გარსიდან (Carreras-Torras and Gay-Escoda 2015).

ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის პათოგენეზი

პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნე ვითარდება პირის ღრუს ამომდენი ლორწოვანი გარსის ეპითელური უჯრედებიდან. ჰისტოლოგიურად პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის განვითარება ეტაპობრივად მიმდინარეობს და იწყება ეპითელური უჯრედების ჰიპერპლაზიით, რასაც მოყვება დისპლაზია (მსუბუქი, საშუალო და მძიმე), კარცინომა in situ და, საბოლოოდ, ინვაზიური კარცინომის ჩამოყალიბება (Salahshourifar et al. 2014).

ბოლო წლების სამედიცინო ლიტერატურაში აღნიშნავენ, რომ ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის კანცეროგენეზი რთული მრავალფაქტორული პროცესია, რომლის ეტიოლოგიაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გარემო, გენეტიკური (Jithesh et al. 2013) და ეპიგენეტიკური ფაქტორები (Choi and Myers 2008). კანცეროგენების (თამბაქო, ალკოჰოლი, ონკოგენური ვირუსები და ანთება) ქრონიკულმა ზემოქმედებამ შეიძლება დააზიანოს ცალკეული გენები ან გენეტიკური მასალის უფრო დიდი ნაწილი, მათ შორის ქრომოსომები. ასეთი გენეტიკური ცვლილებების დაგროვება განაპირობებს პრეკანცერულ დაზიანებას, შემდგომ კი ინვაზიური კარცინომის განვითარებას. აღნიშნული გენეტიკური ცვლილებები მოიცავს მუტაციებს, უჯრედების გადარჩენის და პროლიფერაციის ხელშემწყობი ონკოგენების ამპლიფიკაციას და უჯრედების პროლიფერაციის მაინჰიბირებელი, სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაციას. ონკოგენებისა და სიმსივნის სუპრესორული გენების ცვლილებების შედეგად, სიმსივნური უჯრედი იძენს ავტონომიური ზრდის უნარს, თავს არიდებს ზრდის ინჰიბიტორულ სიგნალებს, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების უკონტროლო ზრდას. ამგვარად, სიმსივნური უჯრედები გაურბიან უჯრედის დაპროგრამებულ სიკვდილს და უსასრულოდ მრავლდებიან ტელომერების დაგრძელების გზით. პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვან კარცინომას (OSCC), ისევე

როგორც უმეტეს სიმსივნეებს, შეუძლია სისხლმომარაგების უზრუნველყოფა ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციისა და ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნის სტიმულირებით. OSCC-ის შემდგომი პროგრესირება მოიცავს ქსოვილში მის ინვაზიასა და მეტასტაზირებას. პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის ინვაზია მიმდებარე ნორმალურ ქსოვილში განპირობებულია ამ ქსოვილის უჯრედებში უჯრედული ადჰეზიური მოლეკულების - ინტეგრინისა და კადჰერინის დაკარგვით (Padhi et al. 2017). ავტორები აღნიშნავენ, რომ პირის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის განვითარების დროს CDKN2A/p16 გენის რეგულიციის დარღვევა ყველაზე ხშირი მოვლენაა (Lim et al. 2014). CDKN2A/p16 გენი ლოკალიზებულია 9p21 ქრომოსომაზე და მისი სამი ეგზონი აკოდირებს სიმსივნის სუპრესორ ცილა p16-ს (Boscolo-Rizzo et al. 2016; Burke et al., n.d.; Solomon, Young, and Rischin 2018). CDKN2A არეგულირებს უჯრედული ციკლის პროგრესირებას CCND1-ის (ციკლინ D1) და ციკლინდამოკიდებული კინაზების - CDK6-ისა და CDK4-ის აქტივობის ბლოკირებით, რომლებიც ფოსფორილირებენ და ახდენენ სიმსივნის სუპრესორის Rb1 ინაქტივაციას (Prigge et al., n.d.). აღმოჩნდა, რომ CDKN2A/p16 ინაქტივირებულია OSCC-ის 80%-ზე მეტ შემთხვევაში (Burke et al., n.d.; Pal et al. 2016; Nielsen et al. 1998; Hanken et al. 2014). ასევე, ლიტერატურაში გვხვდება მონაცემები, რომლის თანახმადაც პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის 25-43%-ში აღინიშნება CCND1 გენის ამპლიფიკაცია (Silva Monteiro et al. 2018; Ramos-García, González-Moles, González-Ruiz, et al. 2019; Ramos-García, González-Moles, Ayén, et al. 2019), ხოლო მისი პროდუქტის ციკლინ D1 ჭარბი ექსპრესია აღინიშნება კანცეროგენეზის საწყის ეტაპზე და დაკავშირებულია უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაციასთან (RIVERA and VENEGAS 2014). ასევე, პირის ღრუს ბრტყელ უჯრედოვანი კიბოს შემთხვევათ >50% აღინიშნება P53-გენის მუტაცია აქედან გამომდინარე P53 არის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი სიმსივნური მარკერი უჯრედების პროლიფერაციის დასადგენად. მრავალი ავტორის მონაცემით კანცეროგენეზის პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს NOTCH1-ის (ტრანსლოკაციასთან ასოცირებული მაღალი დონის 1 გენები), EGFR-ის (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი), STAT3-ის (სიგნალის გადამცემი და ტრანსკრიფციის აქტივატორი), Rb-ის (რეტინობლასტომა) ცვლილებაც

(Curry et al. 2014) ნორმალურ ლორწოვანთან შედარებით, EGFR დონე იზრდება თავისა და კისრის სიმსივნეების 95%-ში (Normanno et al. 2006), რაც კორელაციაშია კიბოს აგრესიულ მიმდინარეობასთან (Vermorken et al. 2008) .

ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის კლინიკა და დიაგნოსტიკა

ანამნეზის შეგროვების შემდგომ ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის დიაგნოსტიკაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება პირის ღრუს დათვალიერებას. ასევე, უნდა შეფასდეს თავისა და კისრის ლიმფური ჯირკვლების მდგომარეობა. გამოკვლევის პროცესში ყურადღება უნდა გამახვილდეს შემდეგ სიმპტომებზე: ენის ტკივილი, ენის მიდამოში არსებული შეუხორცებელი წყლული და მეტყველების დარღვევა. ენის ლორწოვან გარსზე არსებული დაზიანება კლინიკურად, უმეტესწილად, ვლინდება გამკვრივებული ფუძისა და წამოწეული კიდეების მქონე წყლულის სახით. დაზიანება ხშირად უმტკივნეულოა, რაც განაპირობებს მის დაგვიანებულ დიაგნოსტიკას. განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც დაზიანება ენის რთულად ვიზუალიზირებად მიდამოშია განვითარებული (ენის უკანა მესამედი).

საექვო პათოლოგიური პროცესის გამოვლენის შემდეგ უცილებელია ქსოვილების ბიოფსიის ჩატარება. ბიოფსია შესაძლებელია ჩატარდეს პუნქციით ან ბიოფსიური მაშის გამოყენებით. ასევე, ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის დროს გამოიყენება გამოკვლევის ციტოლოგიური მეთოდი, რომელიც ხელსაყრელია მეტასტაზების გამოვლენისათვის (Bsoul, Huber, and Terezhalmay 2005; Arrangoiz et al. 2018).

პირის ღრუს სიმსივნეების დიაგნოსტიკისას მნიშვნელოვანია გამოკვლევის ყველაზე ინფორმატიული მეთოდის - კომპიუტერული ტომოგრაფიის გამოყენება. ამ უკანასკნელის საშუალებით შესაძლებელი ხდება სიმსივნის და მიმდებარე ლიმფური კვანძების დაზიანების ხარისხის განსაზღვრა. რაც შეეხება მაგნიტო-რეზონანსულ ტომოგრაფიას, გამოკვლევის ამ მეთოდით ხდება დეტალური ინფორმაციის მიღება სიმსივნის ადგილმდებარეობის, ზომის, რბილი ქსოვილების დაზიანების ხარისხის,

სიმსივნის ადგილობრივი თუ რეგიონალური გავრცელების მაშტაბის შესახებ (Sanderson 2002; Kimple et al. 2014; Arrangoiz et al. 2018).

ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის მეთოდები

ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობის იდეალურ მეთოდად შეიძლება ჩაითვალოს ისეთი მეთოდი, რომლის საშუალებითაც მოხდება ავთვისებიანი უჯრედების სრული განადგურება, ნორმალურ უჯრედებსა თუ ქსოვილებზე ზიანის მიყენების გარეშე. დღეისათვის ავთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება როგორც ქირურგიული მეთოდი, ასევე ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, იმუნოთერაპია და მათი კომბინაცია. თითოეულ ზემოხსენებულ მეთოდს თავისი დანიშნულება და როლი აქვს მკურნალობის პროცესში. მკურნალობის მეთოდის შერჩევა დამოკიდებულია სიმსივნის ლოკალიზაციაზე, მის ზომაზე და ლიმფური ჯირკვლების დაზიანების ხარისხზე.

ქირურგიული ჩარევა ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის ძირითადი მეთოდია. ის მოიცავს სიმსივნის ამოკვეთას და, საჭიროების შემთხვევაში, რეკონსტრუქციას. სიმსივნის ამოკვეთისას ხდება პირველადი სიმსივნის მოცილება \pm კისრის ლიმფური კვანძების კონტროლი \pm საჭიროების შემთხვევაში ქირურგიულად სასუნთქი გზების გამტარიანობის უზრუნველყოფა (ტრაქეოსტომია). რეკონსტრუქციული ქირურგიის დროს კი ხდება ამოკვეთის შედეგში გართულებების მინიმუმამდე შემცირება (მაგ. ქსოვილების მთლიანობის, მეტყველების, ღეჭვის, ყლაპვის ფუნქციების აღდგენა). სიმსივნის ამოკვეთა ხორციელდება ნორმალური ქსოვილის საზღვრით სამ განზომილებაში (Wong and Wiesenfeld 2018). მიმდინარე კლინიკური გაიდლაინების(Friedland et al. 2011)მიხედვით, ქირურგის მიზანს უნდა წარმოადგენდეს სიმსივნის გარშემო 5 მმ სისქის ნორმალური ქსოვილის მიკროსკოპული საზღვარი. აღნიშნულის მისაღწევად ოპერაციის დროს განისაზღვრება სიმსივნის ირგვლივ 10-15 მმ მაკროსკოპული საზღვარი, ხოლო ღრმა საზღვარის განსაზღვრა ხდება პრეოპერაციული სკანირებით და ინტრაოპერაციული პალპაციით. თუმცა აქვე უნდა

აღნიშნოს რომ სხვა ავტორების (Braakhuis et al. 2002; 2010; Levi et al. 2006) მონაცემების მიხედვით ნორმალური 5 მმ სისქის ქსოვილის მიკროსკოპული საზღვრით სიმსივნის ამოკვეთის შემდგომ შემთხვევათა 20-30%-ში ვითარდება ლოკო/რეგიონალური რეციდივი. შესაბამისად აღნიშნულთან დაკავშირებით ლიტერატურაში გვხვდება ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებები (Kurita et al. 2010). მკურნალობის დროს გამოყენებული ქირურგიული მეთოდები განსხვავებულია პირველადი სიმსივნის ზომის, მისი ადგილმდებარეობის და სიმსივნურ პროცესში ლიმფური ჯირკვლების ჩართულობის ხარისხის მიხედვით. ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის დროს უმეტესად ზიანდება ყბისქვეშა, ენისქვეშა და კისრის ღრმა ლიმფური კვანძები. რეგიონული ლიმფური ჯირკვლების დაზიანების გარეშე წარმოდგენილი ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნის დროს ენაზე ჩატარებული ქირურგიული ჩარევა კლასიფიცირდება შემდეგნაირად: 1. ენის ცალმხრივი ამოკვეთა; 2. ენის არასრული ამოკვეთა; 3. ენის ტოტალური ამოკვეთა (P. Benly 2017).

1. ენის ცალმხრივი ამოკვეთა გულისხმობს ენის წვერის ან ენის მთლიანი ფართობის 25%-ის ამოკვეთას. ქირურგიული მკურნალობის ამ მეთოდს მიმართავენ მცირე ზომის დაზიანების დროს (P. Benly 2017). ოპერაციის დროს ენის ნაწილის ამოკვეთასთან ერთად ხდება მისი მიმდებარე ქსოვილების ამოკვეთაც. ამავე დროს, რეკონტრუქციული ქირურგიის გზით ხდება ენის ქსოვილების მთლიანობისა და შესაბამისად დარღვეული მეტყველების ფუნქციის აღდგენა. ტრაქეოსტომია შეიძლება ჩატარდეს პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტისათვის სუნთქვის გაადვილების მიზნით, ხოლო კანის ტრანსპლანტაცია - ამოკვეთილი ქსოვილების ჩანაცვლების მიზნით. ოპერაცია მიმდინარეობს ზოგადი ანესთეზიის ქვეშ რამდენიმე საათის განმავლობაში.

2. ენის არასრული რეზექციის დროს ხდება ენის მთლიანი ნახევრის ან მისი 50%-ის ამოკვეთა. ეს მეთოდი გამოიყენება იმ შემთხვევაში, როდესაც სიმსივნე არ არის გავრცელებული ენის შუა ხაზამდე (P. Benly 2017). ოპერაცია სრულდება ზოგადი ანესთეზიის ქვეშ. ენის ძგიდის რეპარაციისათვის საჭიროა ჭრილობაზე გამწოვი ნაკერების დადება ან მისი ღიად დატოვება.

3. ენის რადიკალური ამოკვეთა ტარდება ისეთი ზომის სიმსივნის დროს, როდესაც ის კვეთს ენის შუა ხაზს (P. Benly 2017). ქირურგიული ჩარევის ეს მეთოდი მოიცავს ენის სრულ ამოკვეთას მისი ფესვის ჩათვლით, რაც იწვევს ყლაპვის ფუნქციის მოშლას, შესაბამისად საკვებისა და თხევადი ნივთიერებების ასპირაციას, მათი პირდაპირ ფილტვებში მოხვედრით. ასპირაციის და პნევმონიის პრევენციის მიზნით, სიმსივნის რადიკალური ამოკვეთა ტარდება ხორხის ამოკვეთასთან ერთად. პოსტოპერაციული პერიოდი ხშირ შემთხვევაში საჭიროებს ფართო რეკონსტრუქციულ ქირურგიას.

ენის ბრტყელ უჯრედოვანი სიმსივნე თანდართული რეგიონული ლიმფური ჯირკვლების დაზიანებით საჭიროებს COMMANDO'S ქირურგიული მეთოდის გამოყენებას, რომელიც გულისხმობს: ენის ნაწილობრივ ამოკვეთას, ნაწილობრივ მანდიბულოექტომიას, პირის ღრუს ფსკერის და კისრის ლიმფური ჯირკვლების რადიკალურ დისექციას (P. Benly 2017).

ქიმიოთერაპია წარმოადგენს სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობის ერთ-ერთ თანამედროვე მაღალტექნოლოგიურ მეთოდს. ქიმიოთერაპიის მიზანია ავთვისებიანი უჯრედების განადგურება ან, მინიმუმ, მათი დათრგუნვა. ქიმიოთერაპია გამოიყენება ადამიანის თითქმის ყველა სახის სიმსივნის სამკურნალოდ როგორც სიმსივნის ამოკვეთამდე, ისე მის შემდეგ. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ინტრავენური სისტემური ქიმიოთერაპიის გამოყენების დროს, ძალზე რთულია სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად წამლის საჭირო თერაპიული დოზის შეტანა სიმსივნეში ან მის ირგვლივ არსებულ ქსოვილებში. კვლევებით დადგენილია, რომ მრავალი ქიმიოთერაპიული პრეპარატის, მაგალითად ისეთი, როგორცაა ცისპლატინის ინტრავენური შეყვანის შემდეგ ამ წამლის 90% უკავშირდება სისხლის ჰემოპროტეინებს და მხოლოდ 10% აღწევს სიმსივნურ უჯრედებამდე. გარდა ამისა, პრეპარატის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია ხშირად კუმულირდება ჯანმრთელ ქსოვილში, რაც იწვევს სერიოზულ გართულებებს (Wolinsky, Colson, and Grinstaff 2012). ქიმიური აგენტები არასელექციურია, ამიტომ მათ შეუძლიათ დააზიანონ ჯანსაღი ნორმალური ქსოვილებიც, რაც, თავის მხრივ, იწვევს მძიმე და არასასურველ გვერდით მოვლენებს (Krukiewicz and Zak 2016). ამავე დროს ამ პრეპარატების ბიოშელწევადობა სიმსივნური

ქსოვილების სიღრმეში შედარებით დაბალია, რაც საჭიროს ხდის ქიმიოპრეპარატების უფრო მაღალი დოზებით მიღებას, ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს ნორმალურ უჯრედებზე ტოქსიკური ზემოქმედების ზრდას და, შესაბამისად, უჯრედის მხრიდან ამ მრავალჯერადი წამლის მიმართ რეზისტენტობის გაზრდას (Wolinsky, Colson, and Grinstaff 2012). ლიტერატურაში გვხვდება მონაცემები იმის თაობაზეც, რომ, ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიერ გამოწვეული მძიმე გვერდითი ეფექტები არის კიბოს მქონე პაციენტების მაღალი სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი (Minami-Shimmyo et al. 2012). პლატინაზე დაფუძნებული ისეთი თერაპიული პრეპარატები, როგორცაა ცისპლატინი და კარბოპლატინი, ფართოდ გამოიყენება ქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში (Kostova 2006; Bendale, Bendale, and Paul 2017) .

სხივური თერაპია ქიმიოთერაპიასთან ერთად სიმსივნესთან ბრძოლის ერთ-ერთი ეფექტური მეთოდია. ის ფართოდ გამოიყენება ავთვისებიანი უჯრედების დაყოფის შესაჩერებლად, აზიანებს რა უჯრედების დნმ-ს ხელს უშლის სიმსივნური უჯრედების გამრავლებას. სხივური თერაპია ქიმიოთერაპიასთან ერთად გამოიყენება როგორც წინასაოპერაციო ნეოადიუვანტური და/ან პოსტოპერაციული ადიუვანტური თერაპია (Lim Id and Kong 2021; Christopherson et al. 2017). მიუხედავად სიმსივნის მკურნალობაში მიღწეული კარგი შედეგებისა, სხივურ თერაპიას ახასიათებს რიგი ადრეული თუ შორეული გართულებები (Katz et al. 2017).

იმუნოთერაპია მიზნად ისახავს ორგანიზმის იმუნური სისტემის სტიმულირებას, სიმსივნური წარმონაქმნების წინააღმდეგ. იმუნოთერაპიის ძირითადი სახეებია: 1. დამიზნებითი ანტისხეულებით თერაპია, 2. იმუნომოდულატორების გამოყენება, 3. ადაპტიური იმუნოთერაპია, 4. ვაქცინებით მკურნალობა. იმუნოთერაპია საშუალებას იძლევა განხორციელდეს მიზანმიმართული ზემოქმედება უშუალოდ სიმსივნურ უჯრედებზე. თუმცა, თუკი სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენი ექსპრესირდება ნორმალურ უჯრედებზეც, მაშინ ვლინდება მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტი. მეთოდის ნაკლს წარმოადგენს ეფექტური ბიომარკერების ნაკლებობა, სიმსივნის ჰეტეროგენულობის გამო განვითარებული რეზისტენტობა და მკურნალობის დიდი ხარჯი. ასევე შეუძლებელია წინასწარ განისაზღვროს მკურნალობის ეფექტურობა და

ორგანიზმის პასუხი თერაპიაზე. პაციენტებში, რომლებიც თავდაპირველად დაექვემდებარნენ მკურნალობას, ხშირად აღინიშნება სიმსივნის პროგრესირების შემთხვევები წლების შემდეგ (Seliger et al. 2020; Mohan et al. 2019).

წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემები

თანამედროვე მედიცინასა და ფარმაციაში მეტად აქტუალური გახდა ისეთი წამალთფორმებისა და სისტემების შექმნა, რომლებიც განაპირობებენ ანტისიმსივნური პრეპარატების მიზანმიმართულ მიწოდებას უშუალოდ სიმსივნურ მიდამოში, მათ ადვილად შეღწევადობას, შესაბამისად მათი ეფექტურობის გაზრდას, ტოქსიურობისა და გვერდითი მოვლენების შემცირებას. ამ მხრივ, პერსპექტიულია როგორც ბიომაკრომოლეკულებისა და ბიონანოსისტემების შემცველი ახალი სამკურნალო ნივთიერებების შექმნა, ისე აქტიური ნივთიერებების გადამზიდების ახალი ფორმების მოძიება.

გადამზიდზე დაფუძნებული წამლის მიწოდების სიტემა გამოიყენება წამლის კონტროლირებადი გამოთავისუფლების მიზნით, რაც მხოლოდ ქიმიოთერაპიული პრეპარატის გამოყენებასთან შედარებით, უზრუნველყოფს წამლის სელექციურობის და ეფექტურობის გაზრდას, გვერდითი მოვლენების შემცირებას (Ketabat et al. 2019). თანამედროვე მედიცინაში ძალზე აქტუალური გახდა ქიმიოთერაპიული პრეპარატების გადამზიდებად ნანონაწილაკების, ნანოლიპიდების, ბიოდეგრადირებადი და ბიოთავსებადი პოლიმერული ჰიდროგელების გამოყენება (Letai 2017). გარდა ამისა, ბოლო პერიოდში პირის ღრუს სიმსივნის სამკურნალოდ დაინერგა ეგზოსომების, როგორც ქიმიოთერაპიული წამლების პოტენციური გადამზიდის გამოყენების, მეთოდი (Ketabat et al. 2019).

ნანონაწილაკებს უნიკალური ბიოლოგიური თვისებები აქვს, რაც განპირობებულია იმით, რომ მათ გააჩნიათ მცირე ზომა (დიამეტრი 1-100 ნმ), ამავე დროს აქვთ მცირე მოცულობა მათი ზედაპირის დიდ ფართობთან შედარებით, ავლენენ მაგნიტურ თვისებებს, რაც საშუალებას აძლევს მათ, შეიერთონ, შთანთქმონ და

გადაიტანონ დიდი ზომის მოლეკულები, როგორცაა, მაგალითად, დნმ-ის, რნმ-ის და ცილების ასევე სამკურნალო ნივთიერებების (წამლების) მოლეკულები (Rizvi and Saleh 2018; Buzea, Pacheco, and Robbie 2007). პირის ღრუს კიბოს სამკურნალოდ ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ოქროს ნანონაწილაკები, ლიპოსომები, მაგნიტური ნანონაწილაკები და პოლიმერული მიცელები (Subramani and Ahmed 2012; Poonia et al. 2017). ამ ნანონაწილაკებს შეუძლიათ კიბოს უჯრედების განადგურება მათში ინკაფსულირებული წამლის მიწოდებით (Poonia et al. 2017; Chorilli et al. 2014). ნანონაწილაკების, როგორც წამლების გადამზიდის გამოყენება შესაძლებელს ხდის ქიმიოთერაპიული მედიკამენტების სტაბილურ, კონტროლირებად გამოთავისუფლებას სიმსივნურ უბანში. წამლის მიზანმიმართული მიწოდება ხელს უწყობს სამკურნალო ნივთიერების პროლონგირებულ გამოთავისუფლებას უშუალოდ სამიზნე მიდამოში, რაც, თავის მხრივ, ამცირებს ქიმიური პრეპარატის მიერ გამოწვეულ სისტემურ ტოქსიკურობას (Brannon-Peppas and Blanchette 2004). ნანონაწილაკებზე დაფუძნებული კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო სისტემის ნაკლი მდგომარეობს იმაში, რომ მათი მცირე ზომა და თირკმლის კლირენსი განაპირობებს მათ სწრაფ გამოდევნას სისხლიდან (Mitchell et al. 2021). ასევე, სიმსივნის მიკროვასკულარული მორფოლოგია, რომელიც ხასიათდება ინტერსტიციული სითხის წნევის მომატებით, ართულებს წამლებით დატვირთული ნანონაწილაკის სიმსივნის შიგნით შეღწევადობას და, შესაბამისად, ამცირებს მის თერაპიულ ეფექტს (Yuko Nakamura et al. 2016).

ამ პრობლემის დასაძლევად ფარმაციაში დაიწყეს ნანოლიპიდების გამოყენება. ნანოლიპიდები წარმოადგენს მყარ ლიპიდებზე დაფუძნებულ ნანოსისტემებს. ისინი, როგორც ქიმიოთერაპიული პრეპარატების გადამზიდები, ადვილად აღწევენ სიმსივნურ უჯრედებში, გააჩნიათ მაღალი სტაბილურობის უნარი, რაც, თავის მხრივ უზრუნველყოფს წამლის კონტროლირებულ გამოთავისუფლებას და მის დაცვას ქიმიური დეგრადაციისაგან. ასეთ სკაფოლდში შეიძლება ინკაფსულირებული იქნას წყალში ხსადობის დაბალი უნარის მქონე წამლები. ამრიგად, როგორც მრავალი ავტორი (Rostami et al. 2014; Gharat, Momin, and Bhavsar 2016) აღნიშნავს, ნანოლიპიდები კარგი საშუალებაა წამლებისა და ქემოპრევენციული საშუალებების ადგილობრივი

მიწოდებისთვის. თუმცა მყარ ლიპიდებზე დაფუძნებულ ნანონაწილაკებსაც აქვს ნაკლი, კერძოდ, მათ გააჩნიათ კრისტალური სტრუქტურა, რაც ზღუდავს სივრცეს წამლის განთავსებისათვის (Ketabat et al. 2019).

ბოლო წლების ლიტერატურაში გვხვდება მონაცემები წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემების გადამზიდებად ეგზოსომების გამოყენების თაობაზე. ეგზოსომები წარმოადგენენ 40-120 ნმ ზომის მემბრანულ ბუმბუკებს, რომლებიც უჯრედშორის სივრცეში სეკრეტირდებიან დენდრიტული უჯრედების, მაკროფაგების, მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედების, ენდოთელური და ეპითელური უჯრედების მიერ (Mathivanan, Ji, and Simpson 2010; Batrakova and Kim 2015; Ha, Yang, and Nadithe 2016; Jiang and Gao 2017). ისინი შეიცავენ მრავალი სახის ბიომოლეკულას და მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედშორის კომუნიკაციაში (Bunggulawa et al. 2018). ადჰეზიური ცილებისა და ლიგანდების საშუალებით უჯრედულ მემბრანასთან მათი შეკავშირების უნარი განაპირობებს გადამზიდად მათ გამოყენებას წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემაში (Batrakova and Kim 2015; Jiang and Gao 2017). კიბოს საწინააღმდეგო წამალთფორმებში ეგზოსომების გამოყენების პერსპექტიული პრეკლინიკური მონაცემების მიუხედავად, კლინიკაში მათ გამოყენებასთან დაკავშირებით მაინც არსებობს გარკვეული უარყოფითი მხარეები. კერძოდ, ეგზოსომებს აქვთ თერაპიული წამლების მაღალი დოზით მიწოდების შეზღუდული უნარი და, როგორც უკანასკნელმა კვლევებმა აჩვენა, ეგზოსომების გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი იმუნური რეაქცია (Ha, Yang, and Nadithe 2016).

ბოლო წლების განმავლობაში არაერთ კვლევაში (Vigata et al. 2020; Narayanaswamy and Torchilin 2019) ჰიდროგელი გამოყენებული იქნა, როგორც სხვადასხვა ბიოლოგიური ფაქტორის, ცილების და წამლების გადამზიდი, თავისი სამგანზომილებიანი სტრუქტურის და ბიოთავსებადობის გამო. ნანონაწილაკების, ნანოლიპიდების და ეგზოსომებისაგან განსხვავებით, ჰიდროგელი წარმოადგენს დიდი რაოდენობით წყლის ან ბიოლოგიური სითხეების შემცველი ჰიდროფილური ბოჭკოებისაგან შექმნილ ბადისმაგვარ სამგანზომილებიან პოლიმერს (Ketabat et al. 2019). ჰიდროგელების ფოროვანი სტრუქტურა და წყლის გარემოსთან თავსებადობა განაპირობებს მათ

უპირატესობას სხვა წამლის მიწოდების ბიოთავსებად გადამზიდებთან შედარებით (Hoare and Kohane 2008). მისი ბიოთავსებადობა განპირობებულია წყლის მაღალი შემცველობით და ფიზიკო-ქიმიური თვისებების მსგავსებით ბუნებრივ უჯრედგარე მატრიქსთან. ჰიდროგელის ფორმონება კი ხელს უწყობს მასში წამლის ინკაფსულირებას და შემდგომ გამოთავისუფლებას. გამოთავისუფლების სიჩქარე დამოკიდებულია ინკაფსულირებული მოლეკულის დიფუზიის კოეფიციენტზე. ასეთ პოლიმერებში სხვადასხვა მოქმედების სპექტრის ინკაფსულირებული სამკურნალო ნივთიერებების შემცველი (სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანთების საწინააღმდეგო, ჰორმონალური და სხვ.) სამკურნალწამლო ფორმები ხასითდებიან პროლონგირებული სამკურნალო მოქმედებით, რაც განპირობებულია ბიოდეგრადირებადი და ბიოთავსებადი პოლიმერების თანდათანობითი გაწოვით და ინკაფსულირებული სამკურნალო ნივთიერების კონტროლირებადი, ხანგრძლივი გამოთავისუფლებით. ეს კი, თავის მხრივ იწვევს მოქმედი პრეპარატის საჭირო კონცენტრაციის შენარჩუნებას და პროლონგირებულ ზემოქმედებას ლოკალურად, უშალოდ სამიზნე ორგანოში ან უბანში (Tan et al. 2021). გელად გარდაქმნის მექანიზმის მიხედვით არსებობს ორი ტიპის ჰიდროგელები: ფიზიკური და ქიმიური. ქიმიურად შექმნილი ჰიდროგელი ფიზიკურთან შედარებით მეტი სტაბილურობით ხასიათება (Jaya Maitra 2014; Ketabat, Khorshidi, and Karkhaneh 2018; Ketabat et al. 2017). ჰიდროგელები შეიძლება დამზადებული იყოს ბუნებრივი (კოლაგენი, ქიტოზანი და ჟელატინი) ან სინთეტიკური პოლიმერებისგან (პოლი ეთილენგლიკოლიდი და პოლივინილის სპირტი) (Drury and Mooney 2003).

ჰიდროგელის კიდევ ერთი უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ შეუძლია ფორმის შეცვლა იმ ზედაპირის ფორმის შესაბამისად, რომელზეც ის გამოიყენება. გარდა ამისა, მისი ლორწოვან-ბიოადჰეზიური თვისებები განაპირობებს სამიზნე მიდამოში მათ მჭიდრო იმობილიზაციას. ჰიდროგელიდან წამლის გამოთავისუფლების რეგულაცია (რამოდენიმე დღიდან რამოდენიმე თვემდე) შესაძლებელია გელის ქიმიური და ფიზიკური თვისებების მოდიფიკაციით (Augst, Kong, and Mooney 2006), მაგალითად, ჰიდროგელის ნანობოჭკოების სიმკვრივის შეცვლით (Koutsopoulos and

Zhang 2012). ჰიდროგელის მოქმედება ხასიათდება გამოხატული უპირატესობით, როდესაც ის გამოიყენება ნანო-გადამტანებთან ერთად (Karavasili et al. 2019). უფრო მეტიც, ჰიდროგელი მრავალბითი სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების მედიკამენტის კომბინირებული და სინერგიული გამოყენების საშუალებას იძლევა და, ამავდროულად, ამცირებს წამლის რეზისტენტობას (Sepantafar et al. 2017). ფერმენტული, ჰიდროლიზური ან გარემო ფაქტორები ხშირად საკმარისია ჰიდროგელიდან წამლის სასურველ ადგილზე გამოთავისუფლების სტიმულირებისათვის (Hoare and Kohane 2008). ავტორები აღნიშნავენ, რომ სიმსივნის და დიაბეტის მკურნალობის პროცესში ხელსაყრელია ისეთ ჰიდროგელებზე დაფუძნებული წამლის მიწოდების სისტემის გამოყენება, რომელიც რეაგირებს დაავადების სხვადასხვა სტადიისთვის დამახასიათებელ სპეციფიკურ ადგილობრივ ფიზიოლოგიურ ცვლილებებზე (pH-ის, ტემპერატურის, იონური სიმძლიერის ან გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილება). სწორედ ჰიდროგელის პოლიმერული ბუნება, განაპირობებს მის მგრძობელობას გარემო ფაქტორებზე (Caló and Khutoryanskiy 2015). ლიტერატურული მონაცემებით, ჰიდროგელები, რომლებიც გამოიყენება წამლის მიწოდების სისტემაში, იქმნება in vitro და წამლის ინკორპორაციის პროცესის შემდეგ თავსდება ადამიანის სხეულში. ზოგიერთ შემთხვევაში, ჰიდროგელები ასევე შეიძლება წარმოიქმნას in situ (ანუ in vivo), თუმცა შემდეგ აუცილებელია ულტრაიისფერი გამოსხივების, ან სხვადასხვა ქიმიური ჯვარედინი შეკავშირების ტექნიკის გამოყენება (Hoare and Kohane 2008). ავტორები აღნიშნავენ, რომ ჰიდროგელებს აქვთ ჭრილობის შეხორცების პოტენციალი, თუმცა ფორების ზომა და დეგრადაციის დრო უნდა იყოს ოპტიმიზირებული (S. Huang and Fu 2010). ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ შესწავლილი არის პოლი ეთილენგლიკოლის (PEG) ჰიდროგელი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ბიოსამედიცინო სფეროში. პოლიეთილენ გლიკოლი არის პოლიმერი წარმოდგენილი აქტიური ჰიდროქსილის ჯგუფებით ორივე ბოლოში. ბიომოლეკულები ან ნანონაწილაკები უკავშირდება პოლიეთილენ გლიკოლს რასაც პეგულირება ეწოდება. როგორც აღნიშნავენ ავტორები (Shi et al. 2021) პეგულირების შემდეგ შეიძლება მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდეს პეპტიდების, ცილების, ჰიდროფობური პოლიმერების, წამლების ან ნანონაწილაკების

ფარმაკოკინეტიკური თვისებები, ხოლო მასალების ტოქსიკურობა კი შემცირდეს. პოლიეთილენის ჰიდროგელზე დაფუძნებული წამლის მიწოდების სისტემის ნაკლი არის ის, რომ წამლების უმეტესობა ჰიდროფობურია. თუმცა, მსგავსი გამოწვევების აღმოსაფხვრელად კონკრეტული წამლის მიწოდებისათვის ჰიდროგელის დიზაინის მუდმივი მოდიფიკაცია ხდება (Narayanaswamy and Torchilin 2019).

უკანასკნელ წლებში ქსოვილოვან ინჟინერიაში არსებითი გამოყენება ჰპოვა ფიბრინის გელმა (Li et al. 2015). ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში ხდებოდა ფიბრინის გელის შესწავლა ჰომეოსტაზის, ჭრილობის შეხორცების და ქსოვილების ჰერმენტიზაციის მიზნით (Antonelli et al. 1991; Radosevich, Goubran, and Burnouf 1997; Flahiff et al. 1992; Jackson et al. 1997; Marx and Mou 2002; MOURITZEN, DROMER, and KEINECKE 1993). ფიბრინის ემულსიის კლინიკური გამოყენება ჭრილობის შეხორცების გაუმჯობესების მიზნით ჯერ კიდევ აღწერილი იქნა Bergel-ის მიერ 1909 წელს (Currie, Sharpe, and Martin 2001). ბოლო წლებში ქსოვილოვან ინჟინერიაში დაიწყო ფიბრინის გელში უჯრედების ინკაფსულირება და, შესაბამისად, მათი გადამზიდებად გამოყენება (Cox, Cole, and Tawil 2004; H. Liu, Collins, and Suggs 2006; G. Zhang et al. 2010; Mogford et al. 2009; Ho et al. 2006; Mooney, Tawil, and Mahoney 2010). ფიბრინის წებო-გელის, როგორც წამლის მიზანმიმართული მიწოდების საშუალების შექმნა, განაპირობა კლინიკაში მისმა ეფექტურმა გამოყენებამ (Spicer and Mikos 2010). ამჟამად ფიბრინოგენზე დაფუძნებული მიკრო- და ნანო-სტრუქტურების ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული გადამზიდები ეფექტურად იხმარება ამ მიზნით. ფიბრინის წებო-გელი წარმატებით იქნა გამოყენებული, როგორც ანტისიმსივნური პრეპარატის - ფლუროურაცილის მატარებელი (Rejinold et al. 2011). ფიბრინის წებო შედგება ორი კომპონენტისგან: ფიბრინოგენის ხსნარი და კალციუმით მდიდარი თრომბინის ხსნარი. მათი მიღება შესაძლებელია ძირითადად ორი მეთოდით, ადამიანის პლაზმიდან მისი კრიოპრეციპიტაციით, ან ეთანოლის ფრაქციონირებით (Sierra 1993).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ფიბრინის გელის გამოყენებისას ვლინდება ნაკლებად გამოხატული ანთებითი პროცესი და უცხო სხეულის რეაქცია, ასევე, ის ადვილად გაიწოვება ჭრილობის ნორმალური შეხორცების პროცესში (Anderson,

Rodriguez, and Chang 2008). სინთეზურ პოლიმერულ მასალებთან შედარებით, ფიბრინის გელს აქვს მრავალი უპირატესობა, კერძოდ, დეგრადაციის კონტროლირებადი სიჩქარე, რომელიც შეესაბამება ქსოვილების რეგენერაციის სიჩქარეს. ამავე დროს, მისი დეგრადაციის შემდგომ მიღებული პროდუქტები არატოქსიკურია და გააჩნიათ კარგი ბიოთავსებადობა (Li et al. 2015). ფიბრინის წებოდან წამლის კონტროლირებადი გამოთავისუფლების უნარს განაპირობებს მისი რამდენიმე მახასიათებელი: კომპონენტების რამდენიმე პარამეტრის ცვლილებით შესაძლებელი ხდება გელის სტრუქტურის, მექანიკური თვისებების და დეგრადაციის პროცესის შეცვლა. მაგალითად Sierra (Sierra 1993) თავის ნაშრომში აღწერს ფიბრინის წებოს ქიმიური და ფიზიკური თვისებების სხვადასხვა სახის ცვლილებას, რომლებიც შეიძლება განხორციელდეს ფიბრინის გელის ორ კომპონენტში გახსნილი ნივთიერებების კონცენტრაციის ცვლილებით.

ფიბრინის გელის ზემოთ აღნიშნული დადებითი მახასიათებლების მიუხედავად, ლიტერატურაში მისი, როგორც ანტისიმსივნური პრეპარატის მიზანმიმართულ გადამზიდად გამოყენების შესახებ გვხვდება ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები. კერძოდ, ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ ფიბრინოგენი გავლენას ახდენს სიმსივნის ზრდასა და მეტასტაზებზე *in vivo* (Costantini and Zacharski 1992; Staton, Brown, and Lewis 2003) ხოლო სამგანზომილებიანი ფიბრინის გელი ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების სელექციასა და პროლიფერაციას (J. Liu et al. 2012). სხვა ავტორების კვლევამ კი აჩვენა, რომ კიბოს საწინააღმდეგო წამლის *in situ* კონდენსაცია ფიბრინის გელში ეფექტურად თრგუნავს სიმსივნური უჯრედების ზრდას (Kuwahara et al. 2019). ადამიანის ფიბრინოგენის თრომბინის პლასტირის (TachoSil®) კლინიკური გამოყენების ეფექტურობა ზედა კუჭ-ნაწლავის კიბოს ქირურგიაში ნაჩვენებია სხვა კვლევაშიც (Marano and Di Martino 2016). ასევე, ცნობილია, რომ ფიბრინის წებო აძლიერებს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას თავის კოლორექტალური კიბოს კანქვეშა და მუცლის მეტასტაზების მოდელებში (Hu et al. 2017).

ბელის ტვინის ღეროვანი უჯრედები და უჯრედული თერაპია

მსოფლიოს წამყვანი მეცნიერების მიერ უჯრედული თერაპია აღიარებულია ერთერთ ყველაზე პერსპექტიულ მიმართულებად თანამედროვე მედიცინაში. ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლები განაპირობებს მათ ფართო სპექტრით გამოყენებას ბიოლოგიურ და სამედიცინო მეცნიერებებში (Chien 2008). ღეროვანი უჯრედები არადიფერენცირებული უჯრედებია, რომლებიც მუდმივად, ორგანიზმის არსებობის ნებისმიერ ეტაპზე, სხვადასხვა ქსოვილებისა და ორგანოების შემადგენელ უჯრედებად დიფერენცირდებიან. ღეროვანი უჯრედების ძირითადი მახასიათებლებია: ა) თვითგანახლება (ექსტენსიურად გამრავლების უნარი), ბ) კლონურობა (როგორც წესი, წარმოიქმნება ერთი უჯრედიდან) და გ) პოტენცია (სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირების უნარი). ეს თვისებები შეიძლება განსხვავდებოდეს სხვადასხვა ღეროვან უჯრედებში. მაგალითად, ბლასტოცისტოციტებიდან მიღებულ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებს (ESCs) აქვთ უფრო მეტი თვითგანახლების და პოტენციალის უნარი მოზრდილ ღეროვან უჯრედებთან შედარებით, რომელსაც მხოლოდ ქსოვილის სპეციფიკურ უჯრედებად დიფერენცირება შეუძლიათ. დიფერენცირების პოტენციალის თვალსაზრისით ღეროვანი უჯრედები კატეგორიზდება: ტოტიპოტენტურ, პლუროპოტენტურ, მულტიპოტენტურ, ჯგუფებად (Kolios and Moodley 2013).

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები (MSCs) ყველაზე ცნობილი მულტიპოტენტური უჯრედებია (Augello, Kurth, and De Bari 2010). ისინი რეგენერაციულ მედიცინაში უჯრედული თერაპიისათვის მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენენ. ავტორები აღნიშნავენ რომ MSCs -ებს აქვთ ჰომინგის უნარი, რაც ნიშნავს იმას, რომ მათ დაზიანებულ უბნებში მიგრაციის, შესაბამისი დაზიანებული უბნის ლოკალურ კომპონენტებად დიფერენცირების და ქემოკინების, ციტოკინების და ზრდის ფაქტორების სეკრეციის უნარი გააჩნიათ. ზრდის ფაქტორები კი, როგორც ცნობილია ხელს უწყობენ ქსოვილის რეგენერაციას (B. Huang et al. 2014; Folestad, Kunath, and Wågsäter 2018; S.-J. Zhang et al. 2016; Gneccchi et al. 2016). აღნიშნულის გამო, მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამოყენებამ როგორც ცხოველთა მოდელებში, ასევე ადამიანებზე

ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში, იმედისმომცემი შედეგები აჩვენა სხვადასხვა დეგენერაციული დაავადებების დროს დაზიანებული ქსოვილების აღდგენის თვალსაზრისით, (Xu et al. 2018; Selvasandran et al. 2018; Oh et al. 2018; Kawai et al. 2015; Kim et al., n.d.; Yoko Nakamura et al. 2013).

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მიღება შესაძლებელია: ა) ძვლის ტვინიდან, ბ) ადიპოზური ქსოვილიდან, გ) სისხლიდან (Augello, Kurth, and De Bari 2010).

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მისაღებად და კულტივაციისათვის ლიტერატურაში ცნობილია რამდენიმე მეთოდი (Chu et al. 2020). ძვლის ტვინის მიღება ხდება ბარძაყის ან თეძოს ძვლიდან. ვირთაგვებში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დიდი წვივის ძვალის (Z. Zhang 2017).

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ღეროვანი უჯრედების პირდაპირი გზით ტრანსპლანტაცია ყველა შემთხვევაში არ არის ეფექტური რადგან:

- ღეროვანი უჯრედების პირდაპირმა ტრანსპლანტაციამ შესაძლებელია შეამციროს გადანერგილი ღეროვანი უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა (Aguado et al., n.d.).
- გადანერგილ ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ ინექციის ადგილას დაყოვნების მცირე დრო და შესაძლებელია მათი დიდი რაოდენობის სწრაფი გადინება (გაჟონვა).
- შესაძლებელია მასპინძელმა ქსოვილმა არ უზრუნველყოს გადანერგილი უჯრედები საკმარისი რაოდენობის იმ ფიზიკური და ქიმიური სიგნალებით, რომელიც ხელს შეუწყობს და წარმართავს მათ გამრავლებასა და დიფერენციაციას (Q. Zhang et al. 2015).

ზემოაღნიშნული საკითხების გადასაჭრელად, ქსოვილოვან ინჟინერიაში პერსპექტიულ სტრატეგიად მიიჩნეულია ბიოთავსებადი მასალებისგან დამზადებული მიკროგადამზიდების გამოყენება (Aguado et al., n.d.). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ მიკროგადამზიდები შეიძლება გამოყენებული იქნას არა მარტო უჯრედების ტრანსპორტირებისათვის, არამედ როგორც წამლის მიზანმიმართული მიწოდების სისტემა (Z. Zhang 2017).

მიკროგადამზიდები წარმოადგენენ დეგრადირებად ფოროვან ან არაფოროვან ბურთულებს, რომლებზედაც ხდება უჯრედების მოთავსება და მათი პროლიფერაცია

საკვებ ნიადაგში (Rodrigues et al. 2014). უჯრედის მიკროგარემოს უკეთესი კონტროლის მიზნით მიკროგადამზიდის დამზადება შესაძლებელია სხვადასხვა ტექნიკით, სხვადასხვა მასალისგან, დაწყებული პოლიმერებიდან არაორგანულ მასალამდე, ორგანულ/არაორგანულ კომპოზიტებამდე, რომლებიც შეიძლება მორგებული იყოს ქსოვილების რეგენერაციის სხვადასხვა მიმდინარეობის შესაბამისად (Z. Zhang 2017). როგორც აღნიშნული იყო მისი დამზადება შესაძლებელია სხვადასხვა მასალებისაგან, როგორცაა ცელულოზა, ქიტოზანი, კოლაგენი, დექსტრანი, ჟელატინი, პოლიეთილენი და პოლისტიროლი (Y. Martin et al. 2011). ჟელატინი ანტიგენობის დაბალი მაჩვენებლის მქონე ნივთიერებაა და აღიარებულია როგორც ჭრილობის შეხორცებისათვის სასარგებლო მასალა (Neumann, Zur, and Ehrenreich 1981). კოლაგენისგან მიღებული ჟელატინი ბიოლოგიური თვისებით ხასიათდება, გააჩნია მოლეკულური მოდიფიკაციის გაზრდილი უნარი. ჟელატინზე დაფუძნებული მიკროგადამზიდის აგლუტინაცია ხდება მაშინ, როდესაც ის ჭრილობაში მოხვდება და სწრაფად წარმოქმნის სტაბილურ, მოქნილ ფოროვან მატრიცას. მატრიცის ფოროვანობა განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის და ინფილტრაციისათვის (Silva et al. 2006). ის ქმნის საყრდენ კარკასს (Lönngqvist et al. 2015), რომელში ჭრილობის მიდამოში არსებულ უჯრედებსა და ECM-ს (ექტრაცელულური მატრიქსი, რომელსაც შეიცავს კოლაგენის ბოჭკოები) შორის მყარდება ურთიერთკავშირი, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ჭრილობის ნორმალური შეხორცებისათვის (Schultz et al. 2011). კანის ჭრილობის შესახორცებლად მიკროგადამზიდების გამოყენების შესახებ ჩატარებული კვლევის ანალიზმა აჩვენა, რომ მიკროგადამზიდების დეგენერაციის სიჩქარე დამოკიდებულია მიკროგადამზიდის ტრანსპლანტირების ადგილზე და ქსოვილის აქტივობაზე (Huss et al. 2010).

მწარმოებლების მიერ მოწოდებული შეზღუდული ინფორმაცია მათი ბიოქიმიური მახასიათებლების შესახებ წარმოადგენს უჯრედების გამრავლების მიზნით მიკროგადამზიდის გამოყენებასთან დაკავშირებულ ერთ-ერთ გამოწვევას. მაგალითად, მიკროგადამზიდის ზედაპირის ხელმისაწვდომი ფართობი, რომელზედაც უჯრედებს შეუძლიათ მიმაგრება, არის მნიშვნელოვანი თვისება, რომელიც გავლენას ახდენს უჯრედების დათესვის სიმჭიდროვეზე და მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული

მიკროგადამზიდის მორფოლოგიაზე (ფორიანობა, ფორების ზომა და ა.შ.), რაც იშვიათად არის მოწოდებული მწარმოებლების მიერ. ეს ინფორმაცია კი ძალზე მნიშვნელოვანია უჯრედების გამრავლების პროცესის პარამეტრების გასაუმჯობესებლად.

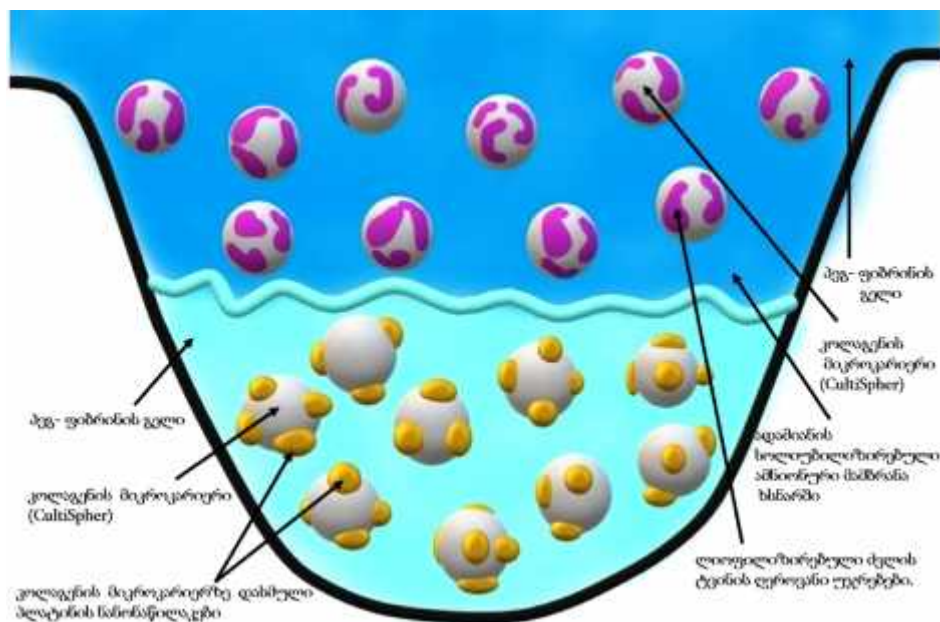
ნიტროქვინოლინის 1 ოქსიდი (4NQO)

ცხოველებში დაავადების მოდელის შექმნა დაავადების პრევენციის, მკურნალობის ახალი მიდგომების შემუშავების და ტესტირების, ადრეული დიაგნოსტიკური მარკერების იდენტიფიცირების, სიმსივნის ინიცირების, განვითარების, პროგრესირების და მეტასტაზირების ბიოლოგიური და გენეტიკური ასპექტების შესწავლის საშუალებას იძლევა (Rivera Martínez 2012). უშუალოდ OSSC-ის შესასწავლად მიზანშეწონილია გამოყენებული იქნას ვირთაგვებსა და თაგვებში ინდუცირებული პირის ღრუს სიმსივნის მოდელი, რადგან ამ ცხოველების პირის ღრუს ლორწოვანი გარსი მსგავსია ადამიანის პირის ღრუს ლორწოვანი გარსისა, განსაკუთრებით სასისა და ენის მიდამოში. ცხოველებში ორალური კანცეროგენების ქიმიური ინდუქციისათვის ყველაზე ხშირად გამოიყენება 4-ნიტროქვინოლინ 1 ოქსიდი (4NQO) (Schoop, Noteborn, and Baatenburg de Jong 2009). მრავალი ავტორის მონაცემებით, 4 ნიტროქვინოლინის 1 ოქსიდის ფართოდ გამოყენება პირის ღრუს კანცეროგენების შესასწავლად ცხოველებში განპირობებულია იმით, რომ ის იწვევს კანცეროგენების ყველა ფაზის თანმიმდევრულ განვითარებას: ჰიპერპლაზია, დისპლაზია, მწვავე დისპლაზია, კარცინომა in situ და ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომა (El-Rouby 2011).

კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდიკა, მეთოდები

მრავალკომპონენტური ორშრიანი ჰიდროგელის შექმნის მეთოდი

კვლევის პირველი ნაწილი დაეთმო წამლის კონტროლირებადი ლოკალური მიწოდების სისტემის (ჰიდროგელის) შექმნას ფიბრინოგენ-თრომბინის საფუძველზე. ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელი შედგება ორი შრისაგან. ჰიდროგელის ქვედა შრე იქმნებოდა პეგ-ფიბრინის გელის და ცისპლატინით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდის (CultiSpher) გამოყენებით. ჰიდროგელის ზედა შრის შესაქმნელად კი გამოყენებული იყო პეგ-ფიბრინის გელი, რომელშიც მოთავსდა კოლაგენის გადამზიდი (CultiSpher) და ლიოფილიზირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები (სურ.1).



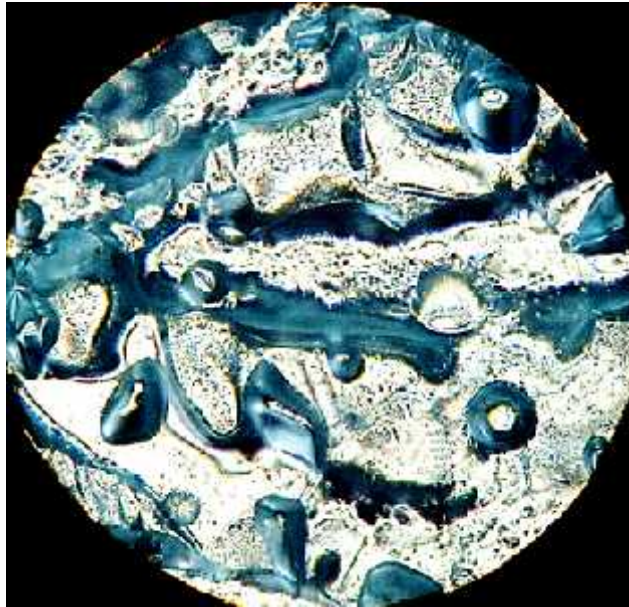
სურათი 1. კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემა.

ბიოთავსებადი, ორშრიანი ჰიდროგელი (სქემა)

ორშრიანი ჰიდროგელის ქვედა შრის შექმნის მეთოდი

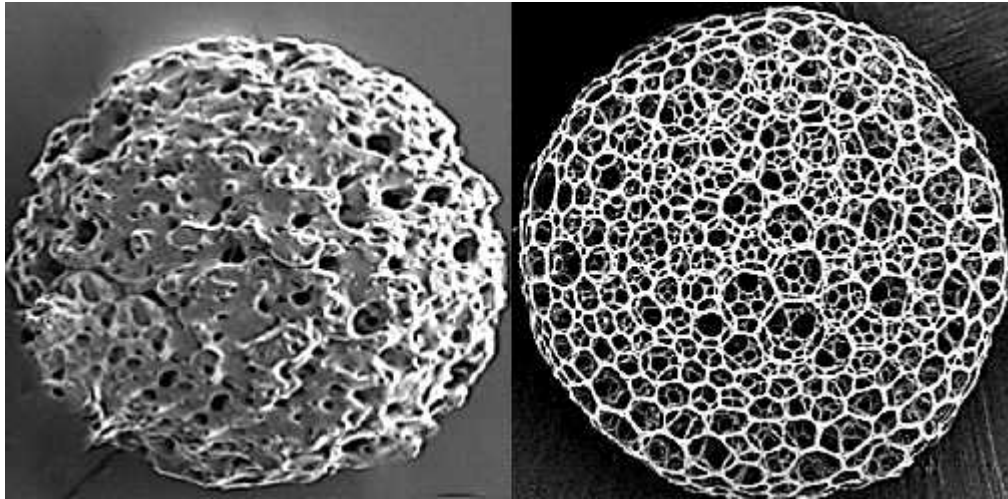
ჰიდროგელის ქვედა შრის შესაქმნელად გამოყენებული იყო Zhang-ის (G. Zhang et al. 2006) მიერ მოწოდებული პეგ-ფიბრინის გელის მიღების პროტოკოლი ჩვენს მიერ შეტანილი მცირე ცვლილებებით .

ამისათვის, კომერციულად შეძენილ 500 μ ლ ფიბრინოგენს (Sigma-Aldrich) ვამატებდით 40mg/mL თრის-ის ბუფერულ ხსნარს Tris Buffered Saline (TBS), pH-ით 7.8 და 250 μ ლ პოლიეთილენ გლიკოლს (PEG). მიღებული ნაერთი თავსდება 24 ფოსფორიანი პლანშეტის ექვს ფოსოში. პლანშეტს ვათავსებდით CO₂ ინკუბატორში 37°C-ზე 20 წუთის განმავლობაში. ამ მეთოდით მიღებულ ნაერთს ეწოდა პეგილირებული ფიბრინოგენი (სურათი 2).



სურათი 2. პეგილირებული ფიბრინოგენი

ინკუბაციის შემდეგ პეგილირებულ ფიბრინოგენში ვათავსებდით გადამზიდებს (CultiSpher) (სურ. 3) რომლის ზედაპირზე მოთავსებული იყო სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი ცისპლატინი.



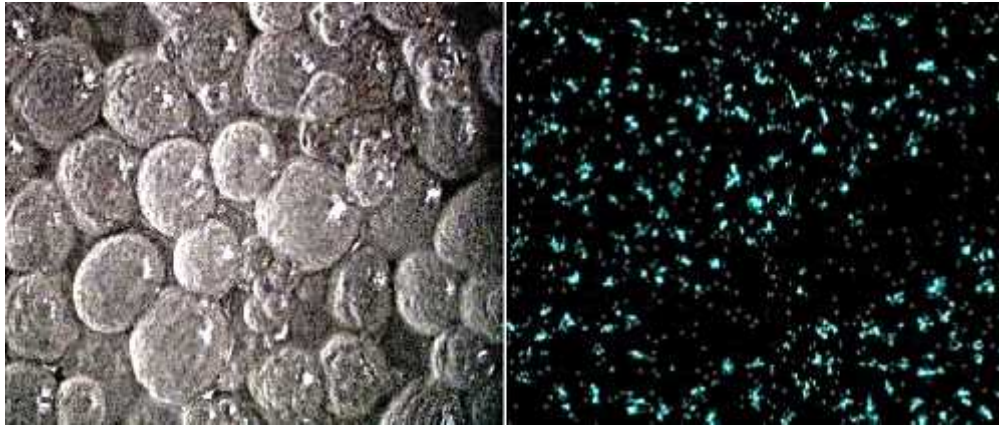
სურათი 3. სამგანზომილებიანი, ბიოშეთავსებადი, ფოროვანი გადამზიდი (CultiSpher)

საბოლოო პროდუქტის მისაღებად პეგილირებული ფიბრინოგენის ქრილობაში მოთავსების შემდეგ ვამატებდით გამოხდილ წყალში განზავებულ თრომბინს (Sigma-Aldrich). ორივე კომპონენტის შერწყმის დროს იქმნებოდა წებოვანი მასა, რომელიც მკვრივდებოდა 5-6 წამში და წარმოადგენდა გამჭირვალე რბილ ჰიდროგელს. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ ჩვენს კვლევაში პეგილირებული ფიბრინოგენიდან პეგილირებულ ფიბრინის ჰიდროგელში გადასაყვანად, 52U/ml თრომბინს ვამატებდით უშუალოდ ქრილობის დამუშავების დროს.

გადამზიდის (CultiSpher-ის) ზედაპირის ცისპლატინით დატვირთვა

კომერციულად შეძენილი გამშრალი სამგანზომილებიანი კოლაგენ-ჟელატინის გადამზიდი (CultiSpher) 100 მიკრონის ზომით, ჰიდრატაციის მიზნით მოთავსდა ერთი საათის განმავლობაში ფოსფატ-ბუფერულ ხსნარში, Phosphate-buffered saline (PBS). ჰიდრატაციის შემდეგ აფუებული კოლაგენის მიკროკარიერები (CultiSpher), 7.0 მლ სიმსივნის საწინააღმდეგო წამლის ხსნარი Cisplatin Solution (50mg/100 ml), (KOSAK FARMA, Turkey) რომლის ძირითად კომპონენტს წარმოადგენს ორვალენტური პლატინის ნანონაწილაკები და 3.0 მლ 1% ნატრიუმის ციტრატი მოთავსდა უჯრედულ მღვებავში Spinner Flasks (Sigma-Aldrich). ნაზად ურევდით 4 საათის განმავლობაში (40 ბრუნვა/წუთში). ამის შემდეგ აღნიშნულ ხსნარს ვამატებდით 15.0 მლ ცისპლატინის

ხსნარს და ვაწარმოებდით ცენტრიფუგირებას 10.000ჯ ბრუნვით. სუპერნატანტის მოცილების შემდეგ გადამზიდების ნაწილი გაგზავნილი იყო მორფოლოგიური კვლევისათვის, მეორე ნაწილი კი ლიოფილიზაციის და სტერილიზაციის შემდეგ შენახული იყო მის შემდგომ გამოყენებამდე (სურათი 4, 5).



სურათი 4. ბიოშეთავსებადი, ფოროვანი გადამზიდის (CultiSpher) ზედაპირზე მოთავსებულია პლატინის ნანონაწილაკები. მასკანირებული ელექტრონული მიკროსკოპია. გადიდება x 1200



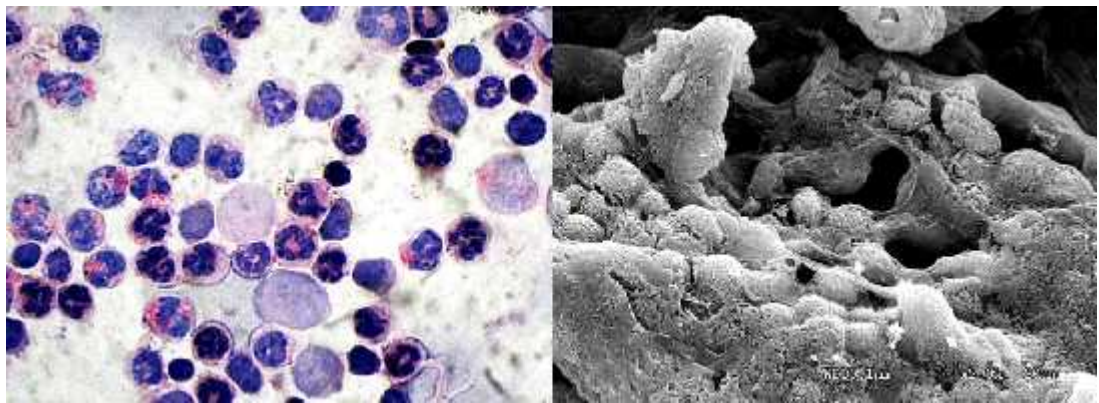
სურათი 5. ჰიდროგელი და მასში მოთავსებული გადამზიდი (CultiSpher) . სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. გადიდება x 200

ჰიდროგელის ზედა შრის შექმნის მეთოდი

ჰიდროგელის ზედა შრის შესაქმნელად ასევე გამოყენებული იყო ჰეგ- ფიბრინის გელი, რომელშიც მოთავსდა გადამზიდი(CultiSpher) და ლიოფილიზირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მიღება და მათი მოთავსება გადამზიდის (CultiSpher) ზედაპირზე

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მისაღებად გამოყენებულ იქნა ორივე სქესის 10 Lewis-ის ხაზის თეთრი ლაბორატორული ვირთაგვა მასით 200-250გ. ლეტალური ინექციის შემდეგ (0,5% ნატრიუმის თიოპენატალის ხსნარი) მოხდა ცხოველების ევთანაზია და ორივე ქვედა კიდურის ამპუტაცია, ბარძაყის ძვლის კუნთოვანი ქსოვილისგან იზოლაცია და ძვლის რეზექცია ეპიფიზისა და დიაფიზის არეში. ძვლის ტვინის ასპირაციის შემდეგ ხდებოდა მისი დისოციაცია ნატრიუმ ციტრატის, Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) და დულბეკო-ს (Dullbeco) ხსნარის გამოყენებით. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქცია გამოიყო გრადიენტული მეთოდით Ficoll Paque Plus-ის გამოყენებით (სურათი 6).



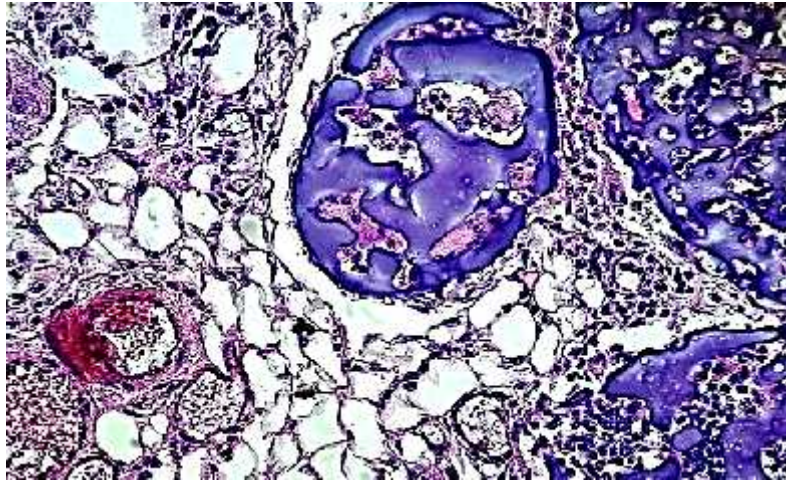
სურათი 6. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. ა) ციტოლოგიური სურათი. შეღებვა გიმზა-რომანოვსკით. გადიდება X 1000. ბ). ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მასკანირებული ელექტრონილი მიკროსკოპია

იზოლირებული მონონუკლეარული უჯრედების მცირე ნაწილი მოთავსდა ნეუბაუერის კამერაში. უჯრედული გამოსავლისა და მათი სიცოცხლისუნარიანობის განსზღვრას ვაწარმოებდით მიკროსკოპში ტრიპან ლურჯის გამოყენებით. უჯრედების მეორე ნაწილი (3,0 X 10⁶) და კოლაგენის მიკროკარიერები (CultiSpher) მოთავსდა 24 - ფოსოიანი პლანშეტის 12 ფოსოში. პლანშეტი მოთავსდა CO₂ ინკუბატორში ტემპერატურით 37°C-ზე 1 საათის განმავლობაში. უჯრედების საკვებ გარემოს წარმოადგენდა Dulbecco's მოდიფიცირებული Eagle's (DMEM) ხსნარი, 10% ხბოს ფეტალური შრატის, 50 U/ml პენიცილინი და 0,05მგ/მლ სტრეპტომიცინი. ამის შემდეგ ინკუბატორში შევიტანეთ ორბიტალური შეიკერი (110 ბრ/წთ) რომელზედაც მოვათავსეთ პლანშეტი. უჯრედების კო-კულტივაციას გადამზიდთან ერთად ვახორციელებდით 7 დღის განმავლობაში. სურათებზე (7-10) მოცემულია გადამზიდი და მასზე მოთავსებული იზოლირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.

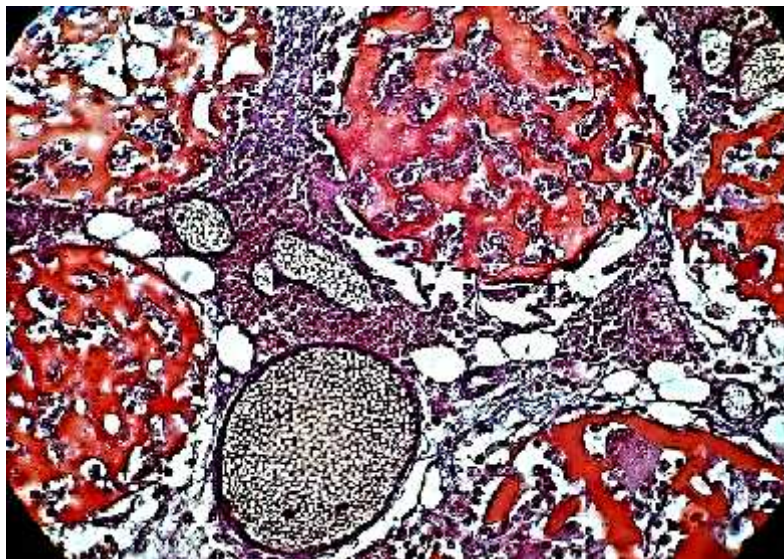


სურათი 7. გადამზიდეები და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.

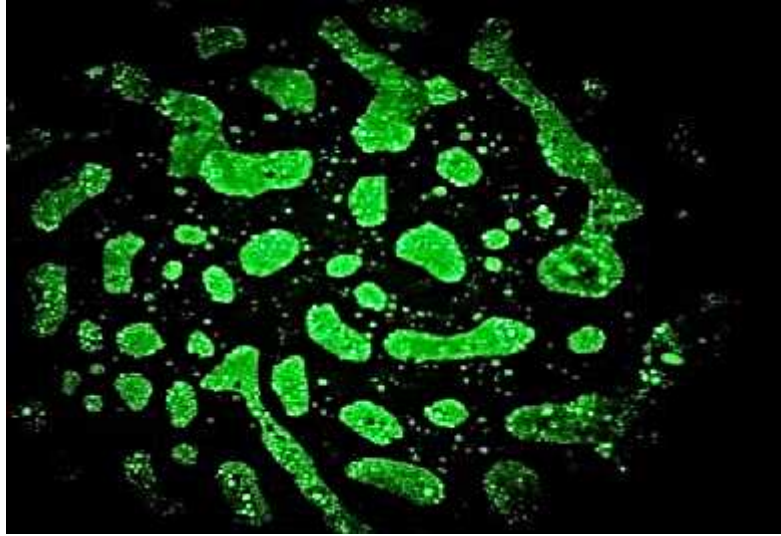
სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. გადიდება X 70;



სურათი 8. გადამზიდები და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.
შელებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400;



სურათი 9. გადამზიდები და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები.
შელებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X 400;



სურათი 10. გადამზიდები და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები მარკირებულია ფლუორესცენტული საღებავით PKH 67 Green . შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X 400;

საკვებ ნიადაგს ვუცვლიდით ყოველ სამი დღის შემდეგ. კო-კულტივაციას დასრულების შემდეგ გადამზიდები და მასზე დასმული ღეროვანი უჯრედები მოვათავსეთ ლიოფილიზაციის აპარატში “Power Dry PL 6000 Freeze Dryers” (Heto Labware). ლიოფილიზაციის შემდეგ გადამზიდები და მასზე დასმული ღეროვანი უჯრედები ინახებოდა ოთახის ტემპერატურაზე მის შემდგომ გამოყენებამდე. პეგილირებული ფიბრინოგენიდან ჰიდროგელში გადასაყვანად, ისევე როგორც პირველი შრის შექმნის დროს, თრომბინს ვამატებდით უშუალოდ ჭრილობის დამუშავებისას.

ვირთაგვის ენის ანატომიური თავისებურებების შესწავლა

ვირთაგვებში ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელის შექმნამდე მოხდა მათი პირის ღრუსა და ენის ანატომიური თავისებურებების შესწავლა. ამისათვის გამოყენებული იყო პირის ღრუს რბილი ქსოვილების შრეობრივი ანატომიური დისექცია, ენის სისხლძარღვების შესწავლა ხდებოდა სისხლძარღვებში ფერადი და

რენტგენოკონტრასტული საღებავების ინექციით. ენის კაპილარული ქსელის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იყო ტრანსლუმინაციის მეთოდი. ასევე მოხდა ვირთაგვის ენის ქსოვილების მორფომეტრული შესწავლა. სისხლძარღვებში ფერადი და რენტგენოკონტრასტული საღებავების ინექციისათვის ზოგადი გაუტკივარების პრობებში ცხოველებს უტარდებოდათ ლაპარატომია. აორტასა და ქვემო ღრუ ვენის გამოყოფის შემდეგ, აორტაში შეგვყავდა რენტგენოკონტრასტული ხსნარი (კარდიოტრასტი) წითელი ფერის ლატექსთან (NAIRIT-L3) ერთად. ქვემო ღრუ ვენაში კი შეგვყავდა ლურჯი ფერის ლატექსი. სისხლძარღვების ვიზუალიზაცია ხდებოდა ტრანსილუმინაციური სტერეოსკოპული მიკროსკოპის MBS-9 LOMO (რუსეთი), ჰალოგენური სინათლის წყაროს OS-100 (რუსეთი) ოპტიკურ ბოჭკოვანი განათების გამოყენებით და რენტგენოლოგიური გამოკვლევით, რომლისთვისაც გამოყენებულ იქნა DVS -100 ვიზიოგრაფი, Diox (DigiMed)-ის რენტგენის აპარატი და კომპიუტერული ტომოგრაფი Orthophos SL 3D.

ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირება

მიღებული ანატომიური კვლევის შედეგების საფუძველზე ვირთაგვის ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირებისათვის შერჩეულ იქნა ორივე სქესის Lewis-ის ხაზის 60 თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვა, 8-10 კვირის ასაკის და 250-300 გრ მასით. ცხოველები მიღებული იყო თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ვივარიუმიდან. ყველა კვლევა ჩატარდა მოქმედი საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამისად (Directive 2010-63-EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes, 2010;) გზამკვლევი ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა და გამოყენებისათვის, 8th ed., 2011). IACUC გაიდლაინის მიხედვით.

ვირთაგვის ენის პრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირებისათვის ვირთაგვებში გამოვიყენეთ 4 ნიტროქუინოლინ 1 ოქსიდი - 4-Nitroquinoline 1-oxide (4NQO) რომელიც წარმოადგენს წყალში ხსნად ქინოლინის ჯგუფის სინთეზურ კანცეროგენს. კვირაში ერთხელ ვამზადებდით ხსნარს (1 მგ/5ლ) და ვანზავებდით

ონკანის წყლით რათა მიგველო ხსნარი 0,001% კონცენტრაციით. ხსნარს ვათავსებდით ბოთლებში და ვაძლევდით ვირთაგვებს 8 კვირის განმავლობაში. ცხოველების 95%-ს 50-55 დღის შემდეგ ენის ძირში, მის ზედაპირზე აღენიშნებოდათ კარგად გამოხატული სიმსივნე დიამეტრით 0.3 სმ. სიმსივნე (კარცინომა in situ) დადასტურდა ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით.

ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის მეთოდები

ყველა ქირურგიული პროცედურა ცხოველებზე ჩატარდა ზოგადი გაუტკივარების პირობებში, ინტრაპერიტონეალურად ეთამინალ-ნატრიუმის (30 მგ/კგ) გამოყენებით, ცხოველები დაიყო 3 ჯგუფად. პირველი ჯგუფის ცხოველები (n = 20), სიმსივნის მოდელირების შემდეგ წარმოადგენდნენ საკონტროლო ჯგუფს და იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ მკურნალობის გარეშე.

მეორე ჯგუფის ცხოველებში (n = 20) განხორციელდა ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთა ელექტროკოაგულატორის გამოყენებით (სურ. 11-13). კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ ენაზე წარმოქმნილი 0.5 სმ დიამეტრის ჭრილობა იხურებოდა კვანძოვანი ატრავმული ნაკერებით (5.0 Ethicon).

მესამე ჯგუფის ცხოველებში (n = 20), ისევე როგორც მეორე ჯგუფში, ვახორციელებდით ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის 85% მასის ამოკვეთას, რის შემდეგაც ენაზე წარმოქმნილი 0.5 სმ დიამეტრის ჭრილობა იფარებოდა ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელის გამოყენებით (სურ. 14). ცხრილი 1-ში ნაჩვენებია ოპერაქციული ჩარევის სახეები, საცდელი ცხოველების ჯგუფები და რაოდენობა.

ცხრილი 1. ოპერაქციული ჩარევის სახეები, საცდელი ცხოველების ჯგუფები და რაოდენობა.

საცდელი ცხოველების ჯგუფები	საცდელი ცხოველების რაოდენობა	ოპერაქციული ჩარევის სახეები
I	20	ვირთაგვის ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირება მკურნალობის გარეშე
II	20	ვირთაგვის ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირება. სიმსივნის ამოკვეთა. ჭრილობის დახურვა კვანზოვანი ნაკერებით
III	20	ვირთაგვის ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირება. სიმსივნის ამოკვეთა. ჭრილობის დაფარვა ბიოთავსებადი, ორშრიანი ჰიდროგელის გამოყენებით



სურათი 11. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის პროცესი ელექტროკოაგულატორის გამოყენებით



სურათი 12. ჭრილობაში შენარჩუნებული ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ქსოვილის 15%.



სურათი 13. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის შემდეგ ჭრილობა იხურება ყრუდ ატრავმული კვანძოვანი ნაკერებით.



სურათი 14. ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მასის 85% ამოკვეთის შემდეგ ჭრილობა იფარებოდა ორშრიანი მრავალკომპონენტური ჰიდროგელით.

ოპერაციის შემდეგ ყველა ცხოველი მოთავსდა ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში და ცდიდან გამოგვყავდა 1, 3, 5, 7, 14, 18, 25, 30, 60, 90, 120 დღის შემდეგ.

ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები

ჰისტოლოგიური კვლევისათვის ოპერაციის შემდგომ სხვადასხვა ვადებში აღებული ვირთაგვის ენის ქსოვილის მასალა ფიქსირდებოდა 10% ნეიტრალურ ფორმალინის ხსნარში, ყალიბდებოდა პარაფინში და იჭრებოდა 5 მიკრონი სისქის ნაჭრებად. დეპარაფინიზაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ ქსოვილი შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით და მასონ ტრიქრომით.

იმუნოჰისტოქიმიური შეღებისათვის გამოყენებული იყო პარაფინში დაფიქსირებული 3 მიკრონი სისქის ქსოვილი. დეპარაფინიზაციის და რეჰიდრატაციის შემდგომ ქსოვილების შეღებვა ხდებოდა ჰემატოქსილინ ეოზინით (Leica Biosystems Newcastle Ltd.) და მასონ ტრიქრომით (Bio-Optica Ltd.) ოთახის ტემპერატურაზე მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლის მიხედვით. იმუნოშეღებვა ხდებოდა

anti-p63 (ინკუბაციის დრო 20 წთ, კლონი - 7 JUL; განზავებით 1:25; (Leica Biosystems Newcastle Ltd. GB), anti-Ki67(ინკუბაციის დრო 20 წთ, კლონი-MM1, განზავებით 1:200; (Leica Biosystems Newcastle Ltd. GB), anti-cyclin-D1 (ინკუბაციის პერიოდი 20 წთ, კლონი - EP12, განზავებით 1:50, PA0046; Leica Biosystems Newcastle Ltd.) და anti-E-cadherin (ინკუბაციის პერიოდი, 20 წთ; კლონი 36B5; განზავებით 1:25; cat. no. PA0387; Leica Biosystems Newcastle Ltd.) ანტისხეულების განსაზღვრა მოხდა მანუალური შედეგის მეთოდით Novolink DAB Polymer Detection სისტემის გამოყენებით (ინკუბაციის დრო 20 წთ; cat no. RE7260-CE; Leica Biosystems Newcastle Ltd. GB), რომელიც განხორციელდა მწარმოებლის რეკომენდაციის გათვალისწინებით. ენდოგენური პეროქსიდაზას აქტივობა განეიტრალდა Peroxidase Block რეაგენტის [3-4% (v/v) წყალბადის ზეჟანგის გამოყენებით; Novolink DAB Polymer Detection სისტემა; კატალოგის N. RE7260- CE; Leica Biosystems Newcastle Ltd.]. პირველადი ანტისხეულის არასპეციფიკური შებოჭვის შესამცირებლად გამოყენებული იქნა Novocastra Protein Block რეაგენტი (0.4% კაზეინის ცილა ფოსფატის ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში, სტაბილიზატორებით, სურფაქტანტით და 0.2% Bronidox L, როგორც კონსერვანტი; Novolink DAB Polymer Detection system). როგორც მეორადი ანტისხეული, გამოყენებული იყო კურდღლის ანტი-თაგვის IgG (≤ 10 მკგ/მლ) 10% (v/v) ცხოველის შრატში Tris-ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში/0.1% ProClin™ 950 (Novolink DAB Polymer Detection system). ყველა იმუნოჰისტოქიმიური რეაქცია ჩატარდა ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ პრეპარატები დათვალიერდა სინათლის მიკროსკოპის ქვეშ. გამოსახულების გადასაღებად გამოყენებული იქნა LAS V4.0 (Leica Microsystems Ltd.) პროგრამული უზრუნველყოფა. სურათები, რომლებიც გაანალიზებულია ImageJ v1.51 (ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი, აშშ) გამოყენებით. დადებითი ბირთვების პროცენტული რაოდენობა დათვლილია ImageJ მაკროსის მოდულის - ImmunoRatio-ს გამოყენებით. ციტოპლაზმური შედეგის ინტენსივობა შეფასდა 4-დონიანი ვიზუალური შეფასების შკალით (0, შედეგის გარეშე; 1+, სუსტი; 2+, საშუალო და 3+, ძლიერი).

სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპიული კვლევა

მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპისათვის ვირთაგვის ენის ქსოვილების რეზექციის შემდეგ არებული მასალა მოთავსდა ლიოფილიზატორში. გამოშრობის დასრულების შემდეგ, ენის ქსოვილი დაიფარა ოქროთი ვაკუუმ ტექნოლოგიის გამოყენებით და მათი გამოსახვა მოხდა JEOL JSM-65 10 LW მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპის მეშვეობით (JEOL Ltd, ტოკიო, იაპონია). ელექტრონული მიკროფოტოსურათების გადაღება წარმოებდა სხვადასხვა გადიდებებზე, მიკრორენტგენოსპექტრალური ანალიზი ტარდებოდა ნიმუშის როგორც წერტილოვანი არედან, ასევე მისი ზედაპირის გარკვეული ფართიდან.

კვლევის შედეგები

ვირთაგვის ენის ანატომიური თავისებურებების შესწავლის შედეგები

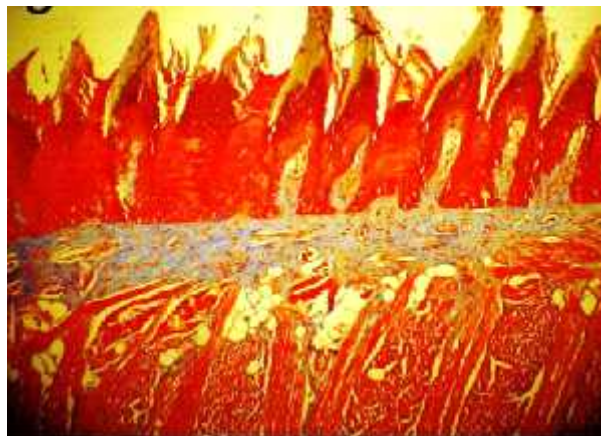
ჩატარებულმა ანატომიურმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვის ენას, ისევე როგორც ადამიანი ენას, გააჩნია წვეტი, სხეული და ძირი. ენას აქვს ზედა, ქვედა და გვერდითი ზედაპირები (სურათი 15).



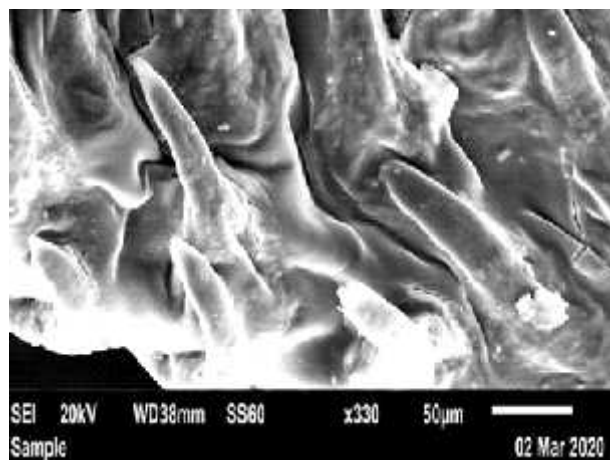
სურათი 15. ლევისის ხაზის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვის ენა ნორნაში.

ენის ზედა, დორსალური ზედაპირი დაფარულია კერატინიზირებული მრავალშრიანი ეპითელიუმით, რომელიც შეიცავს დიდი რაოდენობით სხვადასხვა დვრილებს: 1) ძაფისებრ დვრილებს; 2) სოკოსებრ დვრილებს; 3) ფოთლისებრ დვრილებს და 4) კონუსისებრ დვრილებს (სურათი 16, 17).

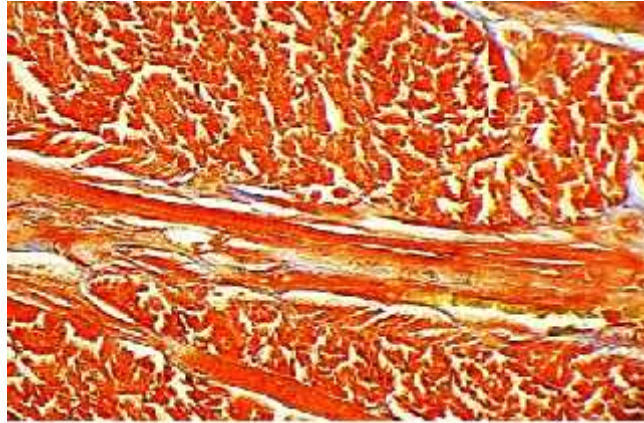
ენის ეპითელური შრის ქვეშ მდებარეობს საკუთარი ფირფიტა რომელიც ძირითადად წარმოდგენილია შემაერთებული ქსოვილით. აღნიშნულნი ერთმანეთისგან გამოყოფილია ბაზალური მემბრანით. ენის სისქეში მდებარე ენის საკუთრივ კუნთები წარმოდგენილია გასწვრივი, განივი და ვერტიკალური კუნთების სახით (სურათი 18-20).



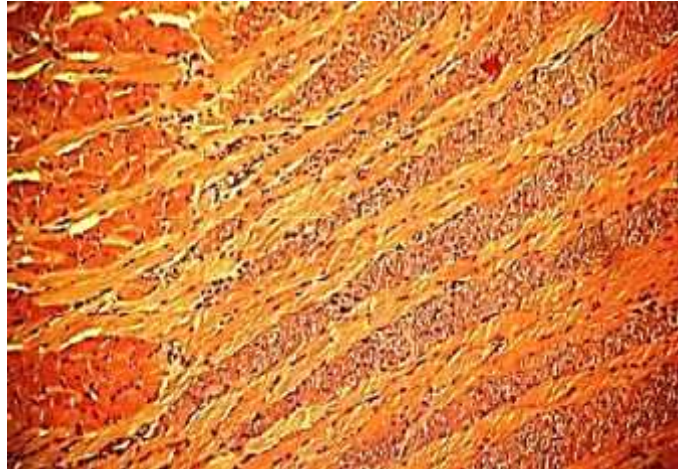
სურათი 16. ვირთაგვას ენის ზედა, დორსალური ზედაპირი. შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება 200.



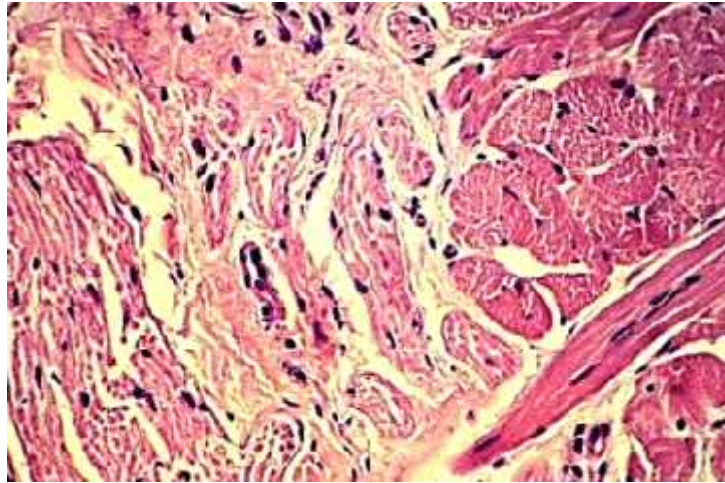
სურათი 17. ვირთაგვას ენის ზედა, დორსალური ზედაპირი. მასკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია. გადიდება x 330



სურათი 18. ვირთაგვას ენის გასწვრივი, განივი და ვერტიკალური კუნთები. შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X 200;

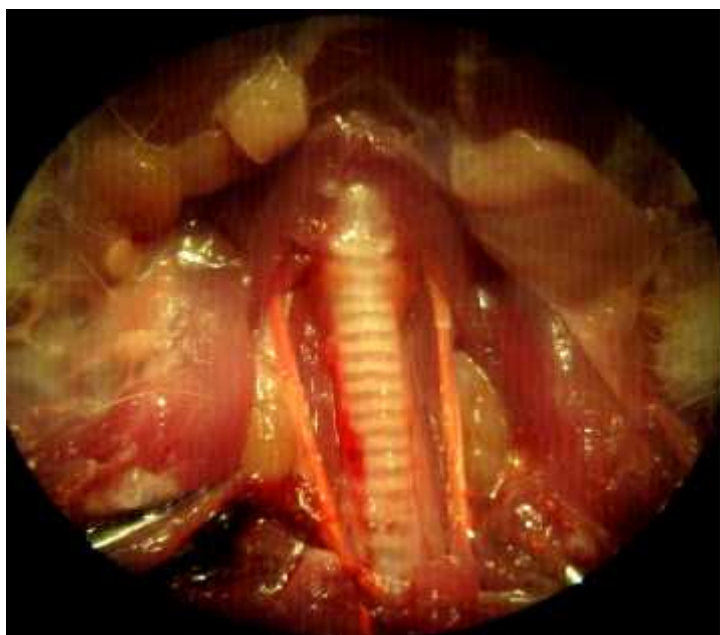


სურათი 19. ვირთაგვას ენის გასწვრივი, განივი და ვერტიკალური კუნთები. შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X 400;



სურათი 20. ვირთაგვას ენის ღრმა შრე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X400.

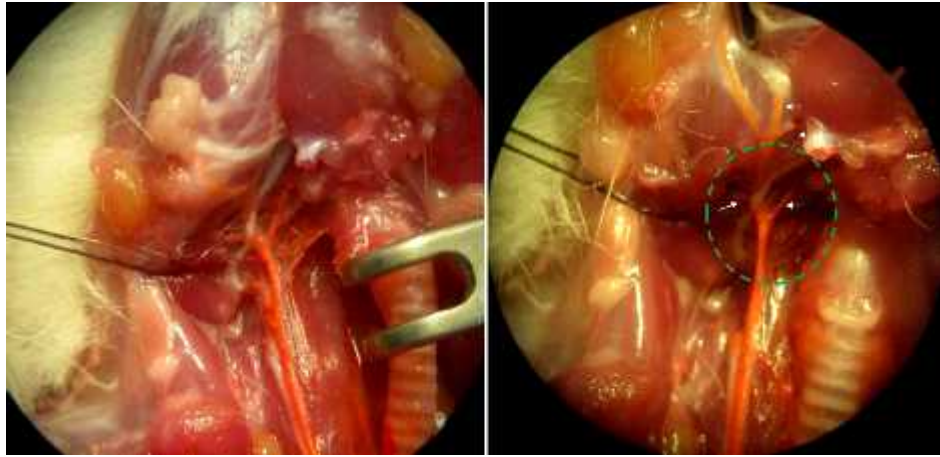
ვირთაგვის ენის ანატომიური კვლევის დროს ჩვენი ყურადღება მიიპყრო ვირთაგვის თავისა და კისრის სისხლძარღვების თავისებურებამ. ანატომიურმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ ვირთაგვის მარცხენა საერთო საძილე არტერია გამოეყოფა აორტის რკალს, მარჯვენა კი - მხარ-თავის ღეროს. კისრის მიდამოში ორივე საერთო საძილე არტერიები განლაგებული არიან ტრაქეის პარალელურად და მიემართებიან კრანიალურად. ფარისებრი ჯირკვლის დონეზე საერთო საძილე არტერიები გარეთა და შიგნითა საძილე არტერიებად იყოფა (სურათი 21, 22). გარეთა საძილე არტერია შიგნითა საძილე არტერიის მედიალურად და შედარებით ზედაპირულად მდებარეობს (სურათი 23).



სურათი 21. ვირთაგვას მარჯვენა და მარცხენა საერთო
საძილე არტერიები.



სურათი 22. ვირთაგვას გარეთა და შიგნითა
საძილე არტერიები.

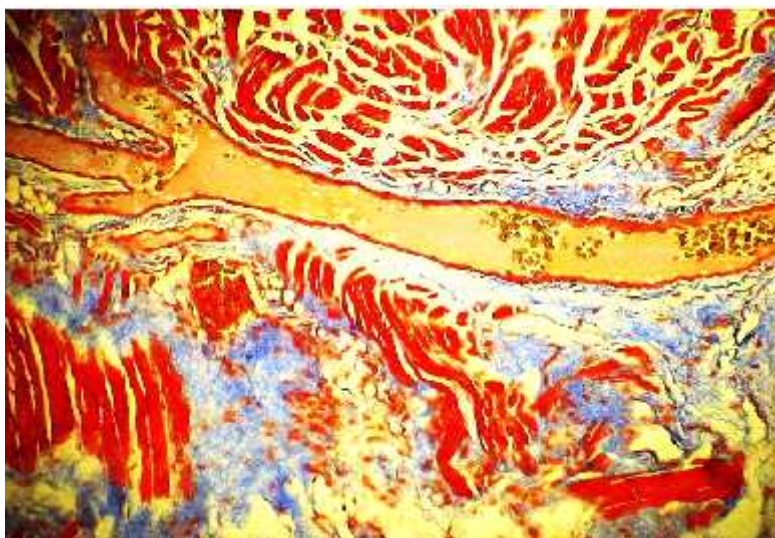


სურათი 23. ვირთაგვას საძილე არტერიის ტოტები.

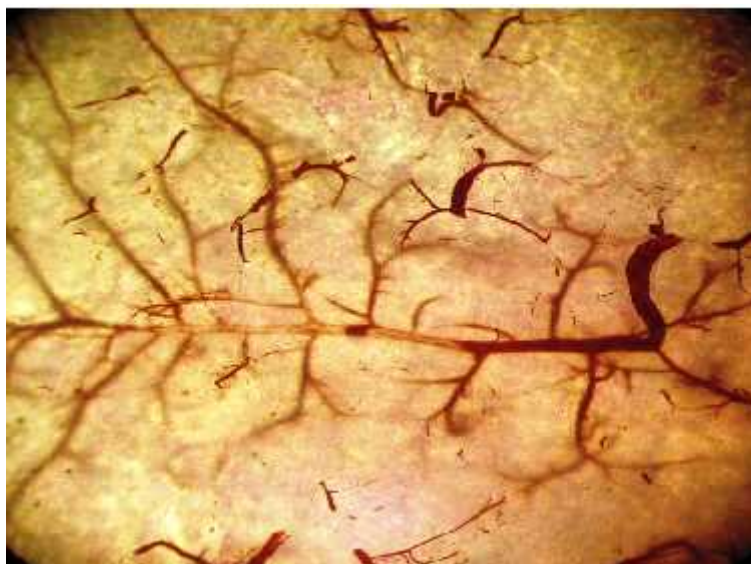
ნაშრომის მიზნიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის ინტერესს წარმოადგენდა ვირთაგვის ენის სისხლძარღვების ტოპოგრაფიული ანატომია. ვირთაგვის ენას სისხლით ამარაგებს გარეთა საძილე არტერიის ტოტი -ენის არტერია, რომელიც თავის მხრივ ენის დორსალურ და ღრმა არტერიებად იყოფა (სურათი 24-26). ენის არტერიას ასევე გამოეყოფა ენისქვეშა არტერია. ენის არტერიის ტოტებს მიჰყვება თანამოსახელე ვენები.



სურათი 24. ვირთაგვას ენის არტერია და მისი ტოტები.

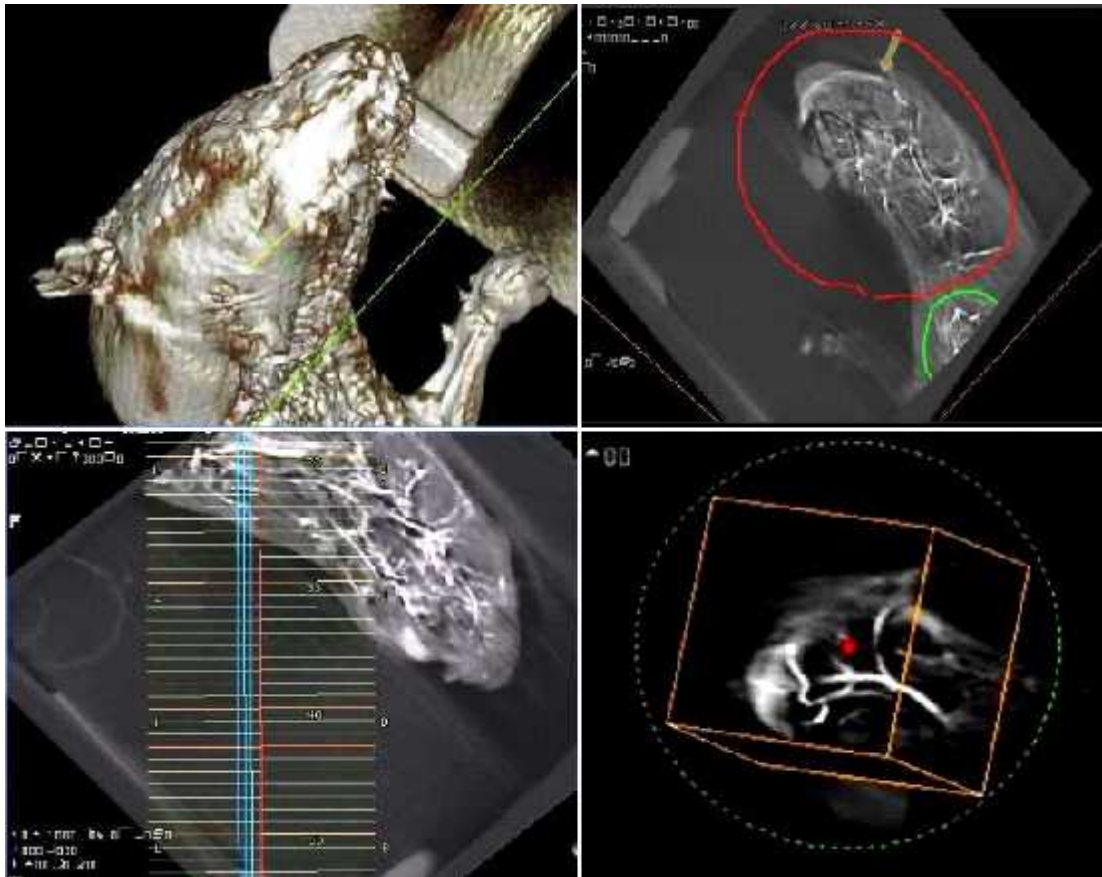


სურათი 25. ვირთაგვას ენის ღრმა არტერია. შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X400;



სურათი 26. ვირთაგვას ენის ღრმა არტერია. ტრანსილუმინაციის მეთოდი.
სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. გადიდება x 80

ჩატარებულმა ანატომიურმა კვლევებმა გვიჩვენა რომ ვირთაგვის თავისა და კისრის ვენური სისტემა განსხვავდება ადამიანის თავისა და კისრის ვენური სისტემებისაგან. გარეთა საუფლე ვენა შეიძლება წარმოვიდგინოდ როგორც ვირთაგვის კისრის ძირითადი ვენა. ის წარმოიქმნება დინგის კრანიალური და დინგის კაუდალური ვენების შეერთებით. დინგის კრანიალური ვენის ტოტები წარმოდგენილია ზედა ტუჩის და ქვედა ტუჩის ვენებით, ნიკაპქვეშა, ხორხის და ენისქვეშა ვენებით (სურათი 27).



სურათი 27. კომპიუტერული ტომოგრაფია. ტომოგრამაზე მოცემულია ვირთაგვის თავისა და კისრის ვენები.

დინგის კაუდალური ვენების ტოტები კი წარმოდგენილია საფეთქლის ზედაპირული და ზედაყბის ვენებით. ასევე დინგის კაუდალური ვენების ტოტებს მიეკუთნება თვალის ვენა, რომელიც ერთვება საფეთქლის ზედაპირულ ვენას, დინგის

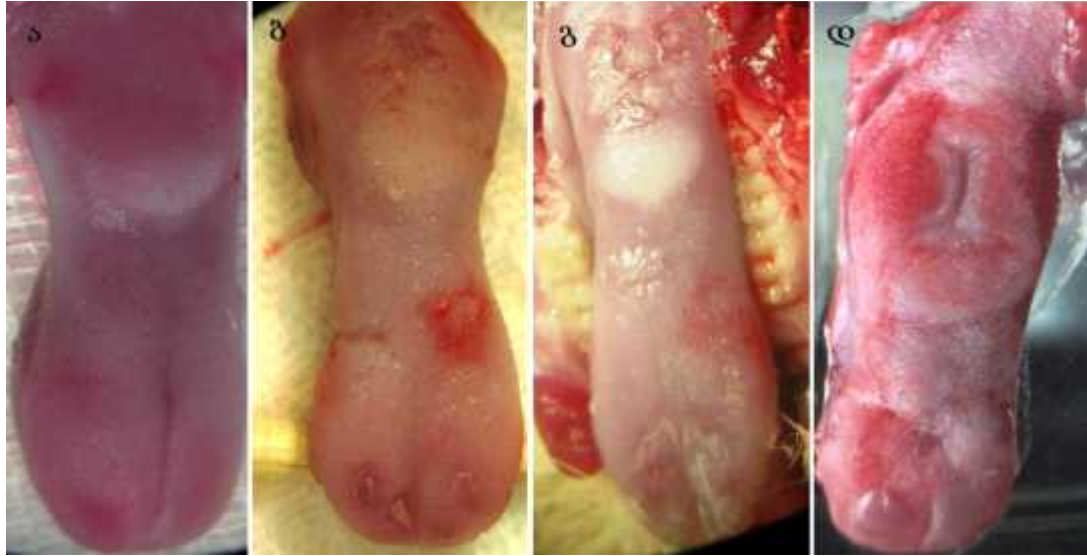
განივი ვენა და ლოყის ვენები. გარეთა საულლე ვენა მიემართება კაუდალურად და ერთვის ლავიწქვეშა ვენას (სურათი 18). შიგნითა საულლე ვენა წარმოიქმნება ზედა და ქვედა ყბის ვენების შეერთებით. ასევე, შიგნითა საულლე ვენის ტოტებს მიეკუთვნება კეფის, ხახის, ფარისებრი ჯირკვლის და საყლაპავის კისრის ნაწილის ვენები. შიგნითა საულლე ვენა ერთვის ზემო ღრუ ვენას.

ენის კუნთებს ინერვაცია ხორციელდება ენისქვეშა ნერვით (n. hypoglossus), ხოლო ლორწოვანი გარსის წინა ზედაპირის 2/3-ის მგრძნობიარე ინერვაცია ხორციელდება ენისა და შუამდებარე ნერვებით (n. Lingualis et n. Intermedius), უკანა ზედაპირი კი - ენა-ხახის ნერვით (n. glossopharyngeus).

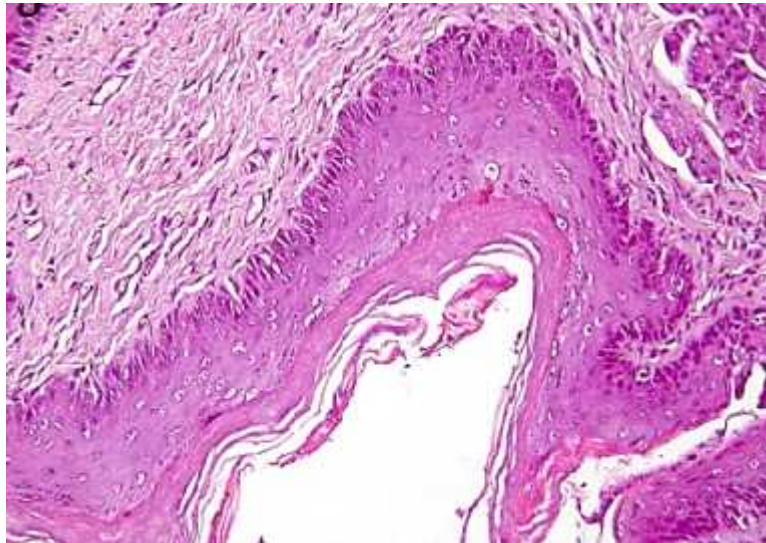
კვლევებით ასევე დადგინდა, რომ ადამიანის და ვირთაგვის ენის ანატომიური და ჰისტოლოგიური აგებულება ძალიან მსგავსია, თუმცა არსებობს რამოდენიმე განსხვავება. მაგალითად, ადამიანის ლორწოვანი წარმოდგენილია არაგარქოვანებული მრავალშრიანი ეპითელიუმით, ხოლო ვირთაგვაში იგი გარქოვანებული ეპითელიუმისაგან შედგება. განსხვავებულია ასევე შრეების სისქე და რაოდენობა, რაც საკვების თავისებურებასთანაა დაკავშირებული. განსხვავებულია ადამიანის და ვირთაგვის ენის ფორმა და ზომა, რაც ასევე საკვებს უკავშირდება. ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვა შეიძლება გამოყენებულ იქნას პირის ღრუს სხვადასხვა პათოლოგიის მოდელირებისათვის, კერძოდ ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოდელირებისათვის.

ვირთაგვის ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მკურნალობის შედეგები

ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელირებიდან 60 დღის შემდეგ, ცხოველების 95%-ში ვითარდება კარცინომა in situ (სურათი 28). ჰისტოლოგიური კვლევის მეთოდებმა გამოავლინეს ეპითელიური უჯრედების პოლარობის დაკარგვა, ბირთვული პლეომორფიზმი და ჰიპერქრომატიზმი (სურათი 29-32).



სურათი 28. ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელი. ა) ვირთაგვის ენა ნორნაში; მოდელირებიდან: ბ) ერთი თვის შემდეგ; გ) თვე ნახევრის შემდეგ; დ) ორი თვის შემდეგ



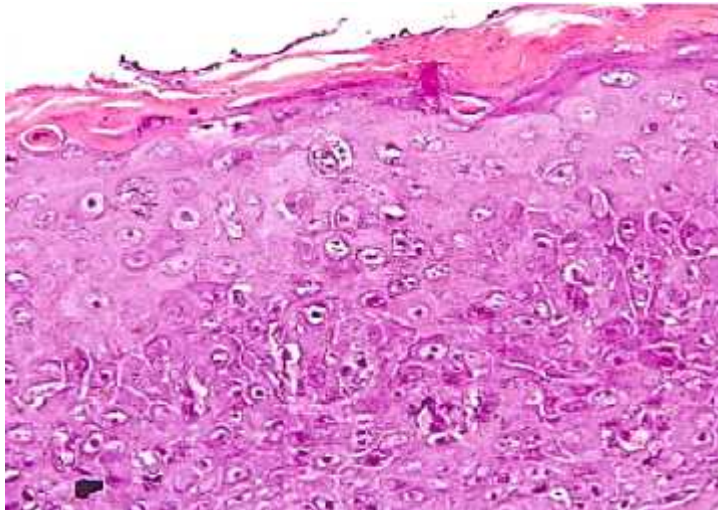
სურათი 29. ნორმალური შენების და ჰიპერპლაზირებული ეპითელის გადასვლის ადგილი. კარგად ჩანს განსხვავება სისქეში, უჯრედების შრეობრიობა დარღვეულია. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X400. დაკვირვების ვადა - ორი თვე.



სურათი 30. ნორმალური შენების ეპითელი კარგად გამოხატული აკანთოზური (დაკბილული) კონტურით ეპითელიუმისა და ლორწქვეშ შრის საზღვარზე. უჯრედები ერთგვაროვანია, შრეობრიობა კარგადაა გამოხატული; შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400. დაკვირვების ვადა - ორი თვე.



სურათი 31. აკანთოზური კონტური ეპიდერმისისა და ლორწქვეშ შრის საზღვარზე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 800.



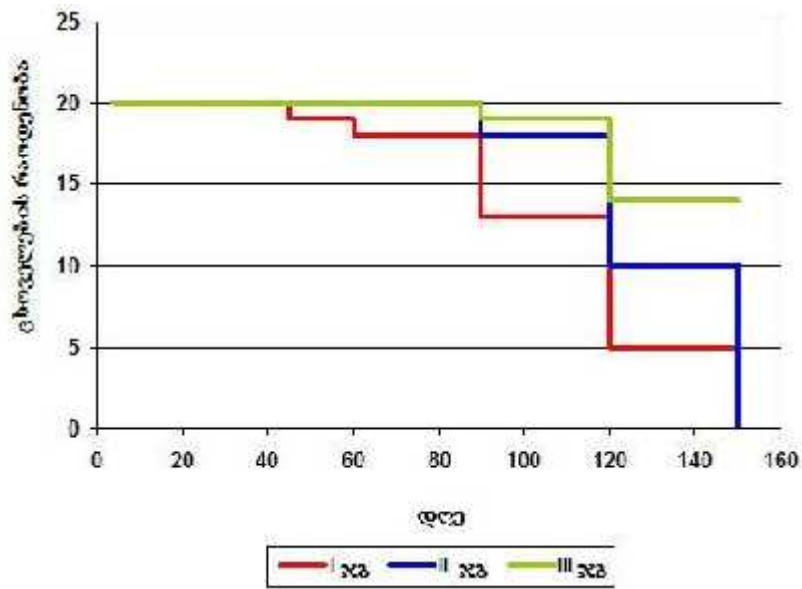
სურათი 32. კარცინომა in situ. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის (პრეკანცერი) უბანი.

შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 800.

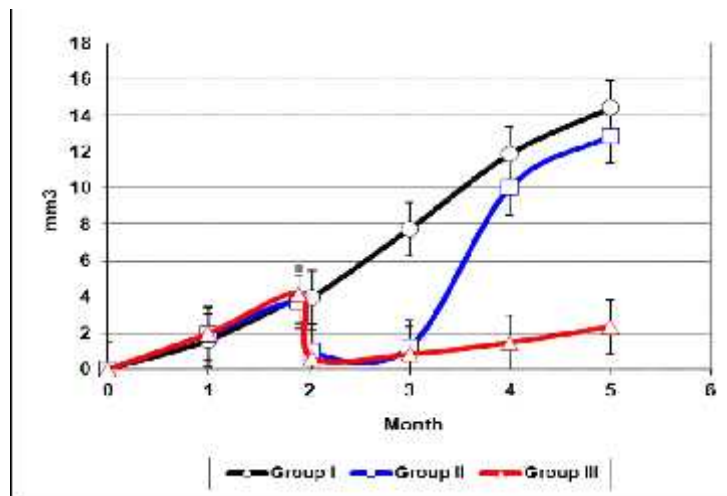
ზემოთ მოცემულ სურათებზე ნათლად ჩანს ცალკეული უჯრედების პათოლოგიური კერატინიზაცია (დისკერატოზი), ციტოლოგიური დეზორგანიზაცია და პათოლოგიური მიტოზები ლორწქვეშა გარსის ინვაზიის გარეშე. შემაერთებელ ქსოვილში აღენიშნებოდა ანთებითი უჯრედები.

პირველი ჯგუფის ყველა ცხოველი დაიღუპა სხვადასხვა ვადებში მოდელირებიდან ხუთი თვის განმავლობაში. დაღუპვის ძირითადი მიზეზი იყო ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის პროგრესირება და ინვაზია მიმდებარე ქსოვილებში. მეორე ჯგუფში სიმსივნის ამოკვეთიდან სამი თვის განმავლობაში დაიღუპა ყველა ცხოველი. დაღუპვის ძირითადი მიზეზი იყო ნარჩენი სიმსივნური უჯრედებიდან განვითარებული კარცინომა ინვაზიით ენის მიმდებარე ქსოვილებში. მესამე ჯგუფში კარცინომის ამოკვეთიდან სამი თვის განმავლობაში დაიღუპა 6 (30%) ცხოველი. ცხოველების დაღუპვის მიზეზი იყო ნარჩენი სიმსივნური უჯრედებიდან განვითარებული კარცინომა ინვაზიით ენის მიმდებარე ქსოვილებში. დანარჩენი 14 (70%) ცხოველი იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ. ამ ჯგუფის ცხოველებში დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 150 დღეს. ცხრილში 1 მოცემულია ცხოველების სიცოცხლისუნარიანობა მოდელირების და მკურნალობის შემდეგ.

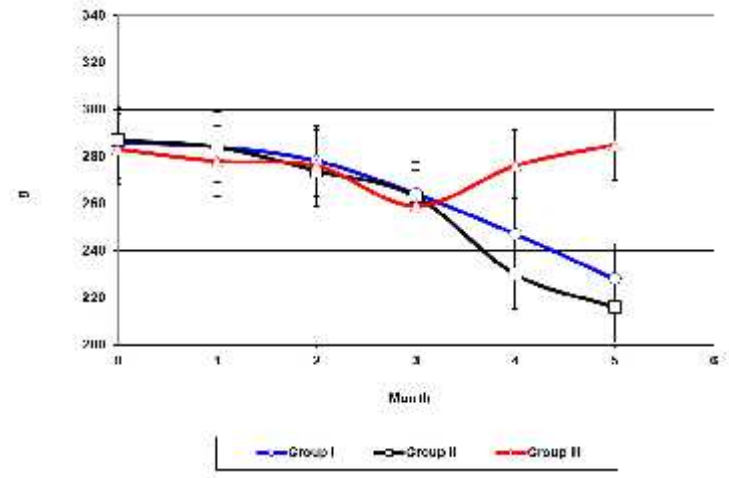
ცხრილებში 2 და 3 მოცემულია სიმსივნის ზრდის მაჩვენებელი და ცხოველების სხეულის მასის ცვლილება დინამიკაში.



გრაფიკი 1. ცხოველების სიცოცხლისუნარიანობა მოდელირების და მკურნალობის შემდეგ.

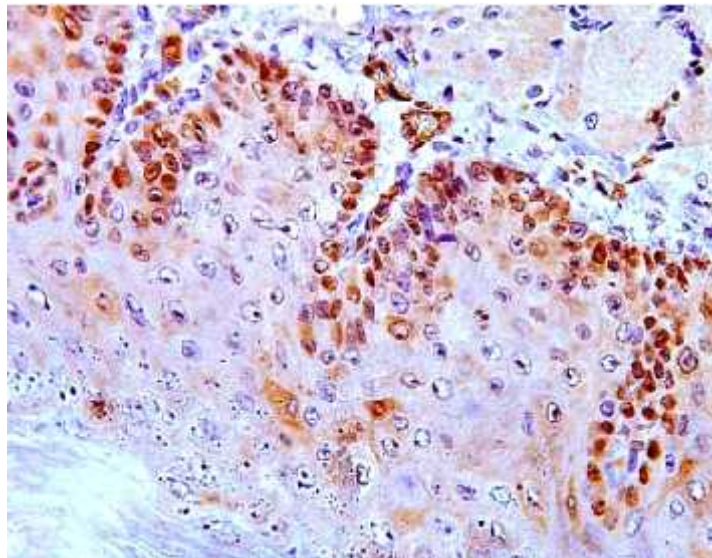


გრაფიკი 2. სიმსივნის ზრდის მაჩვენებელი დინამიკაში

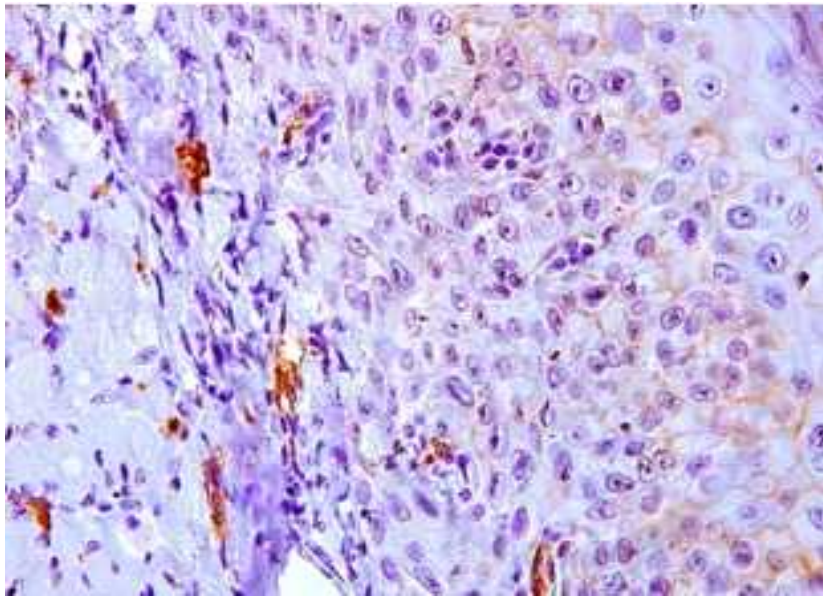


გრაფიკი 3. ცხოველების სხეულის მასის ცვლილება დინამიკაში

ცხრილებიდან ნათლად ჩანს, რომ მესამე ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით პირველი და მეორე ჯგუფის ცხოველებში დაფიქსირდა სხეულის მასის მკვეთრი შემცირება. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით გამოვლინდა cyclin-D1-ის მაღალი და E-cadherin-ის დაბალი ექსპრესია (სურათი 33, 34).



სურათი 33. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიკა. აღინშნება cyclin-D1-ის ნორმასთან შედარებით მაღალი ექსპრესია ყველა შრეში; გადიდება X 800



სურათი 34. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმია. E-cadherin-ის დაბალი ექსპრესია; გადიდება X 800

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პირველი ჯგუფის ცხოველებში მოდელირებიდან 60 დღის შემდეგ (ორი თვე), განვითარდა კარგად დიფერენცირებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, კერატინის ფორმირების ნიშნებით. კარცინომის უჯრედებს ახასიათებდა პლეომორფული ჰიპერქრომატული ბირთვი და შეცვლილი ბირთვ/ციტოპლაზმის თანაფარდობა. ბაზალური მემბრანა იყო წყვეტილი. სიმსივნის ინვაზია ნელნელა ხდებოდა ენის კუნთოვან ბოჭკოებში. ჰისტოლოგიურ სურათზე კარგად იყო გამოხატული მარგალიტის ფერის მარცვლები.

პირველ ჯგუფთან შედარებით, მეორე ჯგუფის ცხოველებში, ოპერაციის შემდეგ სიმსივნის ზრდის მაჩვენებელი დათრგუნული იყო 24 დღის განმავლობაში. თუმცა, 30-35 დღის შემდეგ სიმსივნემ სწრაფად დაიწყო პროგრესირება (სურათი 35).



სურათი 35. ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის პროგრესირება. დაკვირვების ვადა 30 დღე

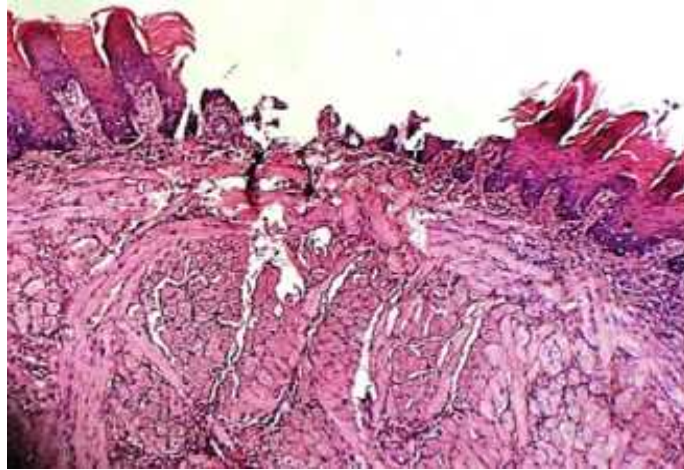
უნდა აღინიშნოს რომ ოპერაციიდან 5-7 დღის შემდეგ ყველა ცხოველს განუვითარდა ჭრილობის ნაკერების უკმარისობა. ჭრილობის კიდეები იყო შემუშპებული, ნეკროზული. ჭრილობის სიღრმეში კი აღინიშნებოდა ჩირქოვანი ექსუდატი (სურათი 36)



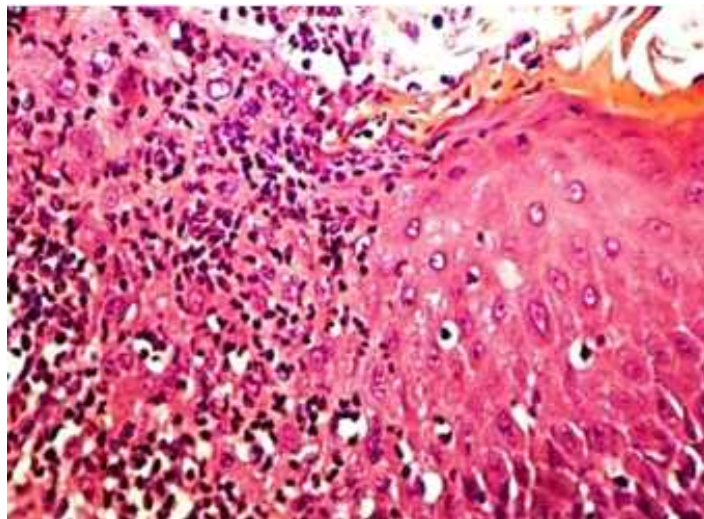
სურათი 36. ჭრილობის სიღრმეში აღინიშნება ჩირქოვანი ექსუდატი. დაკვირვების ვადა 16 დღე.

ჭრილობის ზედაპირი დაფარული იყო ფიბრინის ბოჭკოებით, ნეკროზული ქსოვილით და უხვი პოლინუკლეარული ნეიტროფილებით (სურათი 37, 38). ამ ჯგუფის

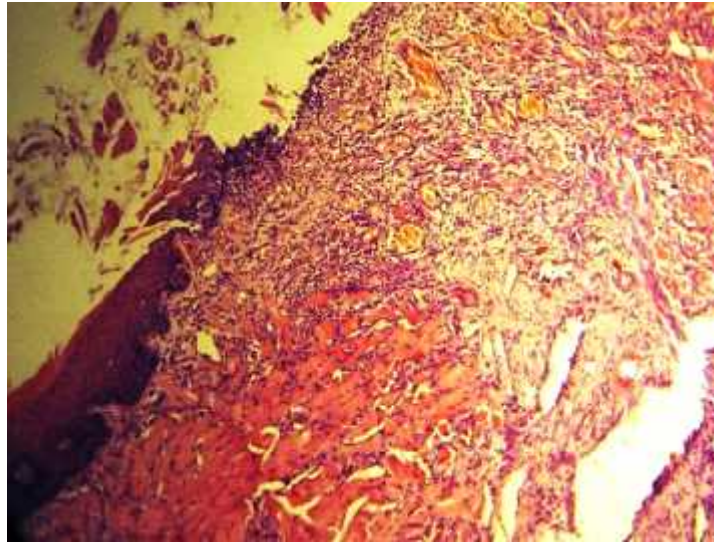
ცხოველებში ოპერაციიდან სამი თვის განმავლობაში ქრილობის სრული რეეპიტელიზაცია არ გამოვლენილა (სურათი 39, 40).



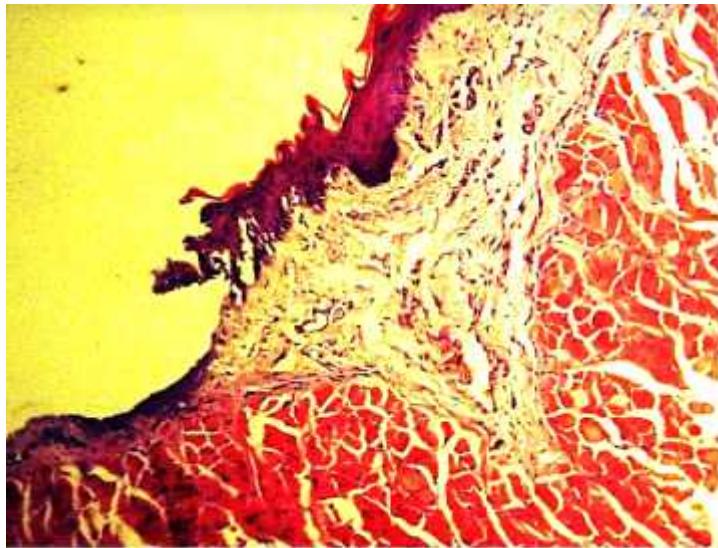
სურათი 37. პოსტოპერაციული ქრილობა. ქრილობის ზედაპირი დაფარულია ფიბრინის ბოჭყოებით და ნეკროზული ქსოვილით. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 800. დაკვირვების ვადა 5 დღე



სურათი 38. პოსტოპერაციული ქრილობა. აღინიშნება ჭარბი ნეიტროფილური ინფილტრაცია. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 800. დაკვირვების ვადა 5 დღე



სურათი 39. ჭრილობის ეპითელიზაციის პროცესი. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400. დაკვირვების ვადა ოპერაციიდან ორი თვე.

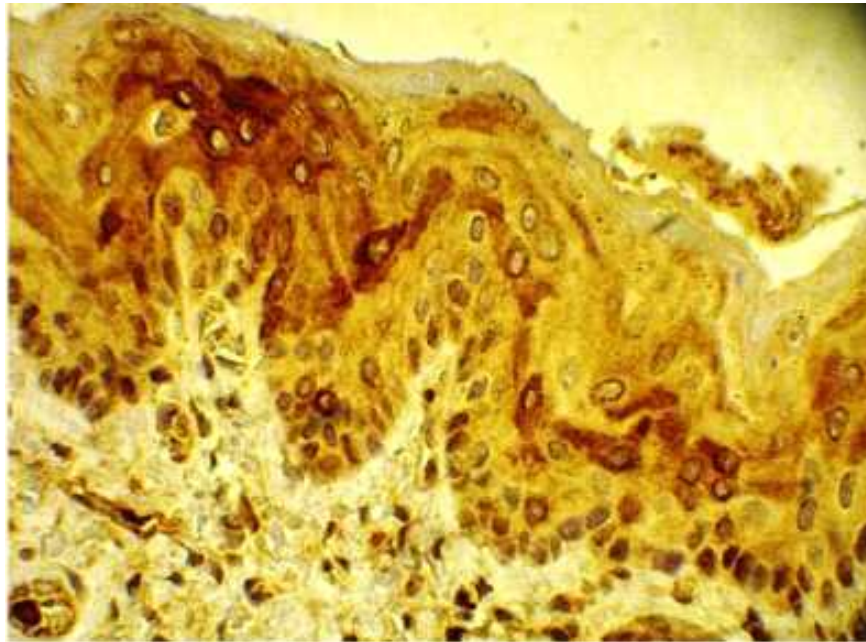


სურათი 40. ჭრილობის ეპითელიზაციის პროცესი. ოპერაციიდან სამი თვის შემდეგ აღინიშნა ჭრილობის ეპითელიზაცია რომელიც მოიცავდა ჭრილობის ფართობის ნახევარზე ნაკლებს. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400.

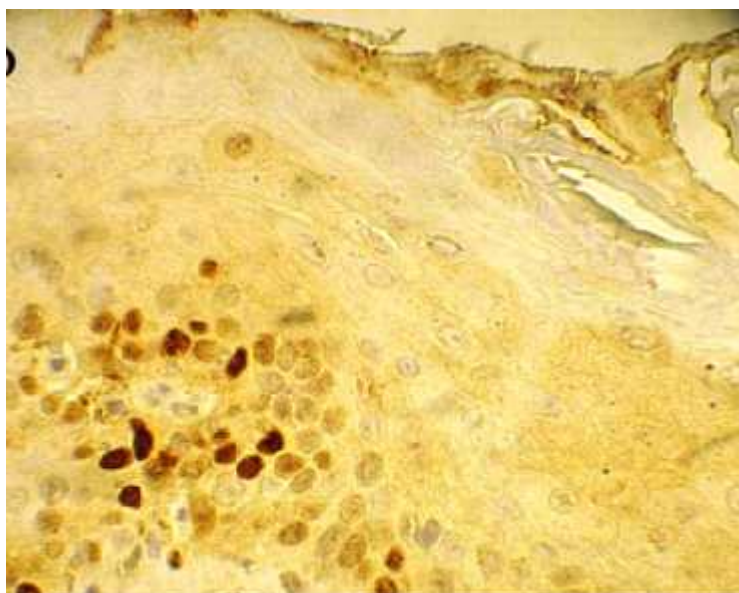
ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ოპერაციიდან სამი თვის განმავლობაში გამოვლინდა ენის მაღალ დიფერენცირებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის 14 (70%) შემთხვევა. ამ ჯგუფის სხვა ცხოველებში

სხვადასხვა დროს დაფიქსირდა ეპითელური დისპლაზია ატიპიის სხვადასხვა ხარისხით.

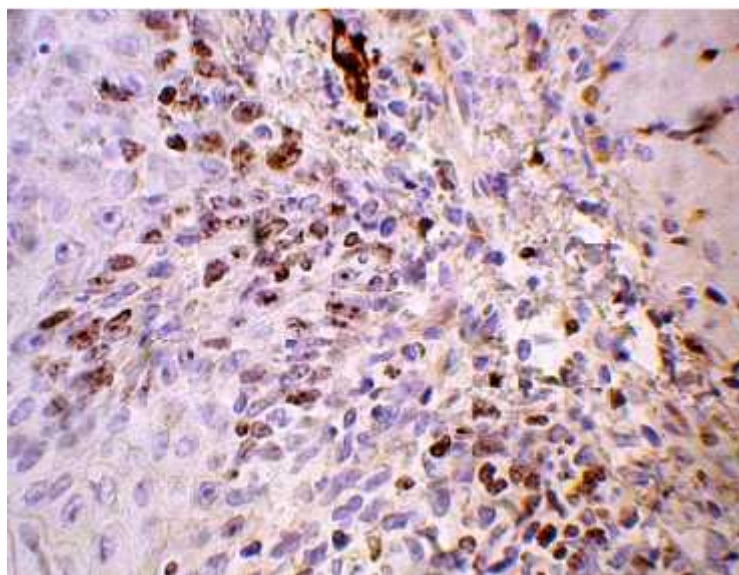
იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევებმა გვიჩვენა cyclin-D1-ის მაღალი ექსპრესია და E-cadherin -ის დაბალი ექსპრესია. ასევე აღინიშნებოდა Ki-67 და p-63 მაღალი ექსპრესია (სურათი 41-44).



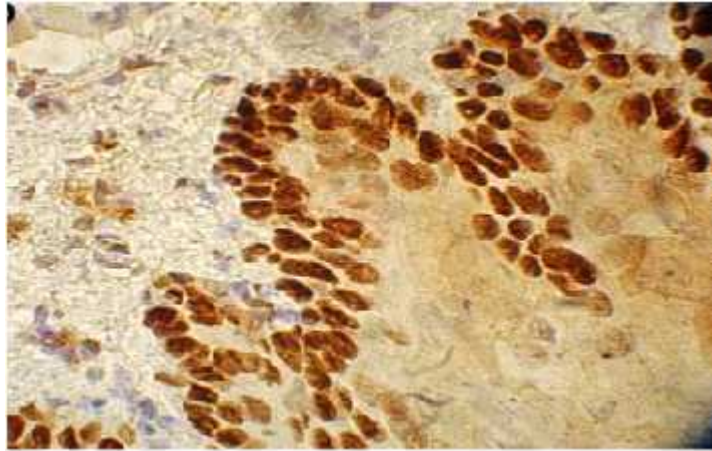
სურათი 41. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. Cyclin-D1-ის მაღალი ექსპრესია. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.



სურათი 42. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიკა. E- cadherin -ის დაბალი ექსპრესია. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.

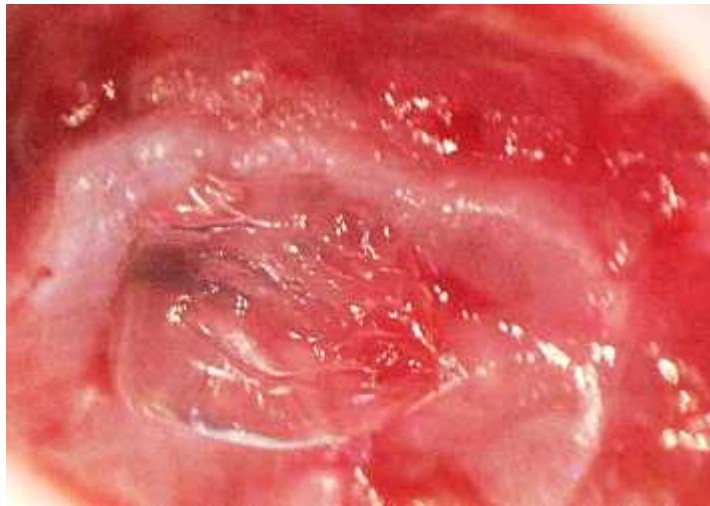


სურათი 43. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. Ki- 67 -ის მაღალი ექსპრესია. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.



სურათი 44. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმია. P-63 -ის მაღალი ექსპრესია. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.

მესამე ჯგუფის ყველა გადარჩენილ ცხოველს ჭრილობა შეუხორცდა სიმსივნის ამოკვეთიდან და ჰიდროგელის გამოყენებიდან 20-25 დღეში . სურათებზე (45-48) ნაჩვენებია ჭრილობის შეხორცების პროცესი დინამიკაში. აქვე უნდა აღინიშნოს რომ, 150 დღის განმავლობაში სიმსივნის ლოკო/რეგიონალური რეციდივი არ გამოვლენილა. ასევე არ აღინიშნებოდა მეტასტაზები ღვიძლში, ფილტვებისა და თირკმლებში.



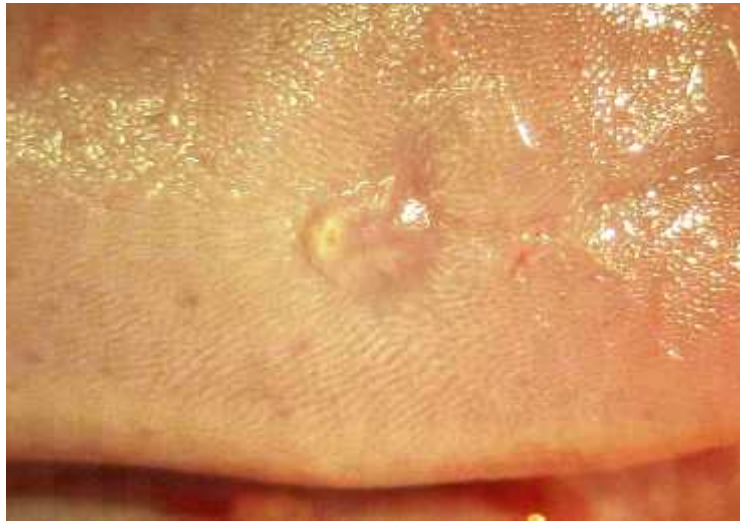
სურათი 45. ენის ჭრილობის რეპიტილიზაცია. დაკვირვების ვადა - 3 დღე;



სურათი 46. ენის ჭრილობის რეეპიტელიზაცია. დაკვირვების ვადა - 10 დღე

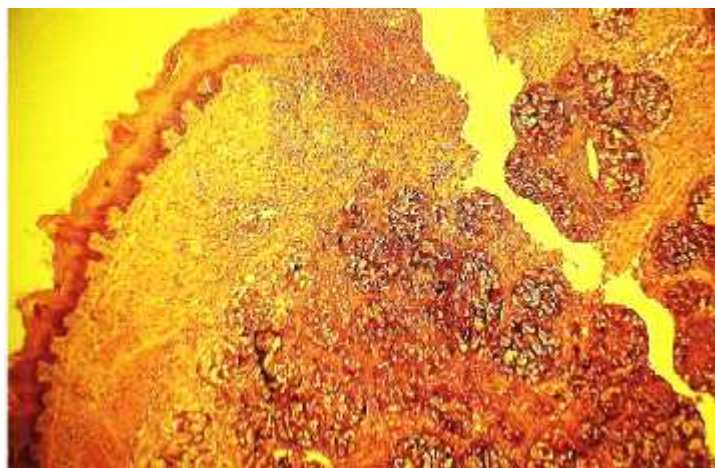


სურათი 47. ენის ჭრილობის რეეპიტელიზაცია. დაკვირვების ვადა - 18 დღე



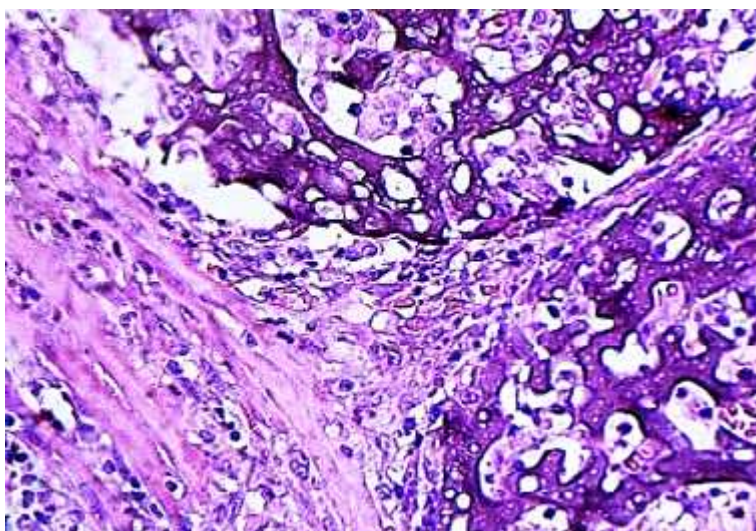
სურათი 48. ენის ჭრილობის რეეპითელიზაცია. დაკვირვების ვადა - 25 დღე

ჭრილობის დაფარვიდან სამი დღის შემდეგ ჰიდროგელმა შეიცვალა ნახევრადგამჭვირვალე ფერი და გახდა მუქი ყავისფერი. ჰირროგელის ქვეშ აღინიშნებოდა ნეკროზული ქსოვილი, რომელიც გარშემორტყმული იყო ანთებითი უჯრედებით, ნეიტროფილებით და ფიბრობლასტებით. 4-6 დღის შემდეგ ჭრილობაში განლაგებულ CultiSpher-ს შორის აღინიშნებოდა შემაერთებული ქსოვილის ჭარბი რაოდენობა (სურათი 49).

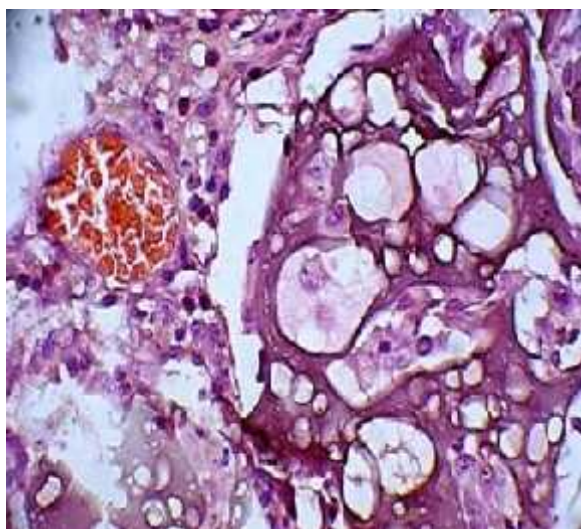


სურათი 49. ჭრილობაში აღინიშნება ნეკროზული ქსოვილი, ნეიტროფილები და ფიბრობლასტები. ჭრილობაში განლაგებულ კოლაგენის გადამზიდებს შორის აღინიშნება შემაერთებული ქსოვილი. დაკვირვების ვადა - 6 დღე. შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება X 200;

მე-8 დღეს, ჭრილობაში ანთებით უჯრედებთან ერთად აღინიშნებოდა გრანულაციური ქსოვილის კუნძულები და ფიბრობლასტები. მე-9-10 დღეს ჭრილობა შევსებული იყო ფიბრობლასტებით და შემაერთებული ქსოვილით. გადამზიდები ჩაფლულები იყვნენ ახლად წარმოქმნილ შემაერთებელ ქსოვილში (სურათი 50). გადამზიდების გარშემო აღინიშნებოდა მრავალი სისხლძარღვი (სურათი 51).

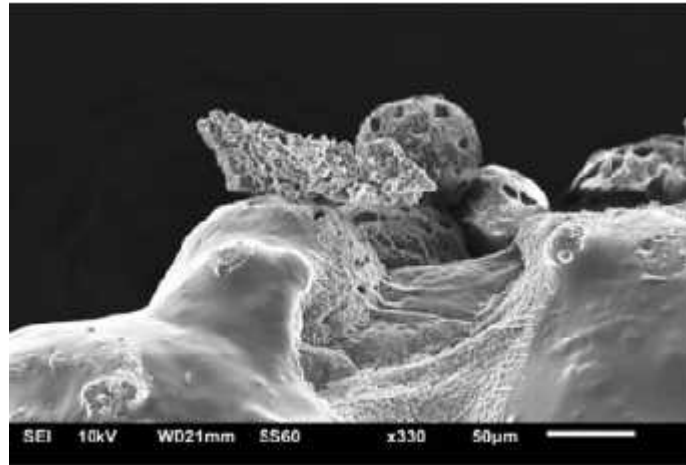


სურათი 50. გადამზიდის გარშემო აღინიშნება ახლად წარმოქმნილ შემაერთებელი ქსოვილი. დაკვირვების ვადა - 8 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400;

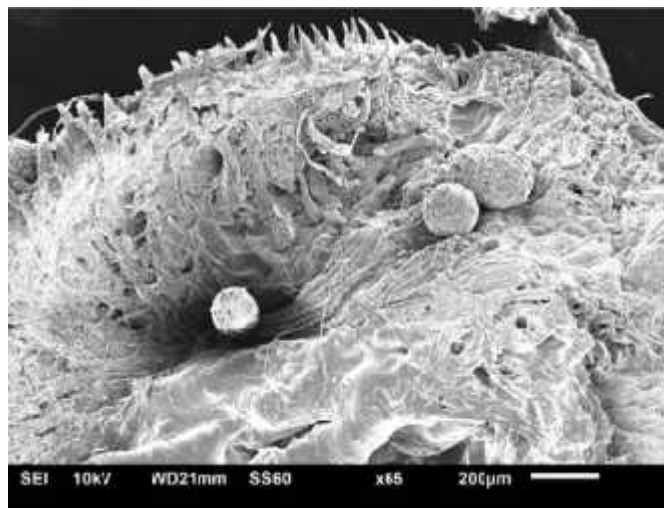


სურათი 51. გადამზიდის გარშემო აღინიშნება ახლად წარმოქმნილ სისხლძარღვები. დაკვირვების ვადა - 10 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 400;

მე-12 დღეს აღინიშნა ეპითელიზაციის დაწყების პროცესი, მათ შორის ჭრილობის კედლების მიახლოება, რომელიც გამოიხატა ორგანიზებული კოლაგენის ჩამოყალიბებაში, ფიბრობლასტების გაზრდილ რაოდენობასა და ვასკულარიზაციაში. გადამზიდები განლაგებულნი იყვნენ ჰიდროგელში როგორც ჭრილობის ზედაპირზე, ასევე ჭრილობაში (სურათი 52, 53).

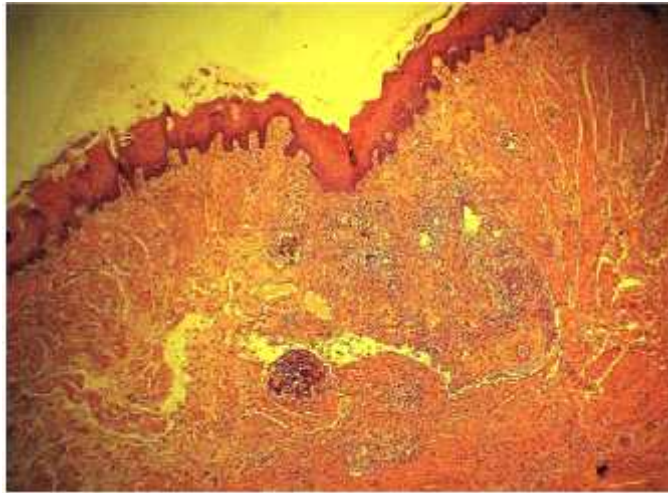


სურათი 52. გადამზიდები განლაგებულნი არიან გელში ჭრილობის ზედაპირზე

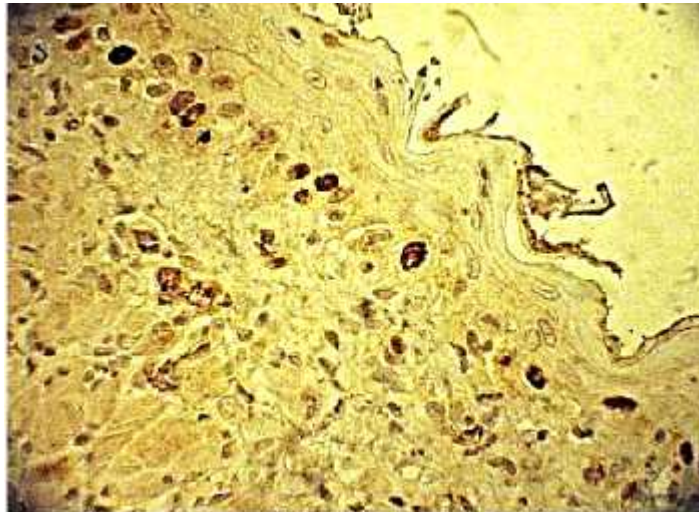


სურათი 53. კოლაგენის გადამზიდები განლაგებულნი არიან ჭრილობაში

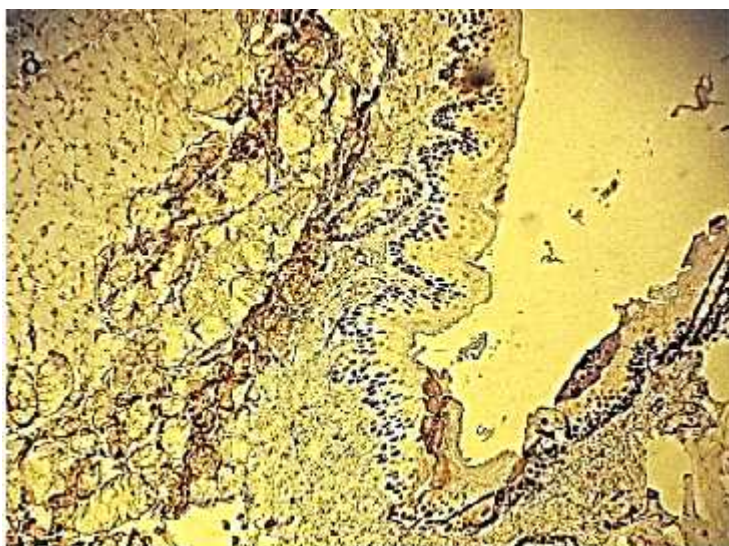
14 დღის შემდეგ ანთებითი პროცესი ნაკლებად იყო გამოხატული. ჭრილობის ნახევარზე მეტი დაფარული იყო ეპითელიუმით, ხოლო ნაწილში ვარდისფერი გრანულაციური ქსოვილი აღინიშნებოდა. გადამზიდები განიცდიდნენ რეზორბციას (სურათი 54).



სურათი 54. ჭრილობის რეპითელიზაცია. მიკროკარიერები განიცდიან რეზორბციას. დაკვირვების ვადა - 14 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X 200; იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით გამოვლინდა cyclin-D1-ის დაბალი და E-cadherin -ის საშუალო ექსპრესია (სურათი 55, 56).

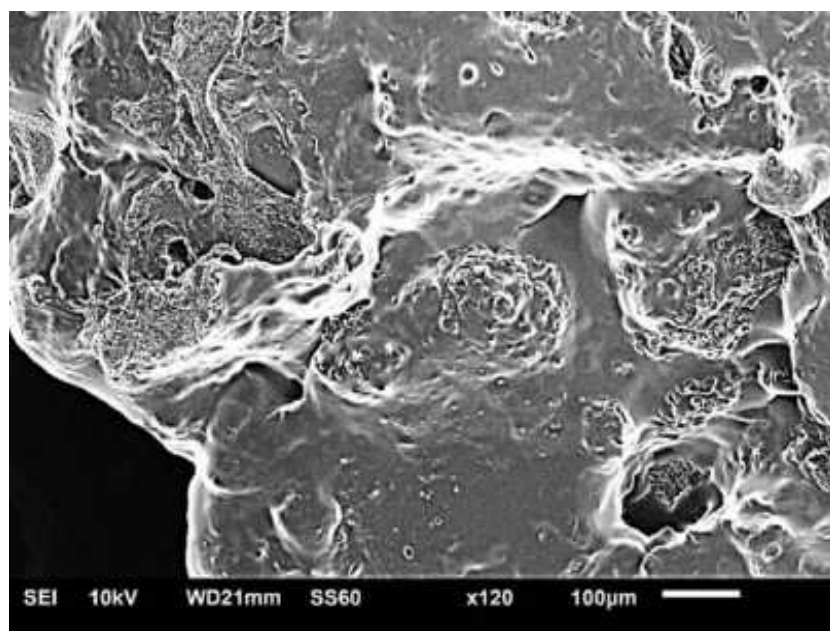


სურათი 55. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური სურათი. Cyclin-D1-ის დაბალი ექსპრესია. გადიდება x 800. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.

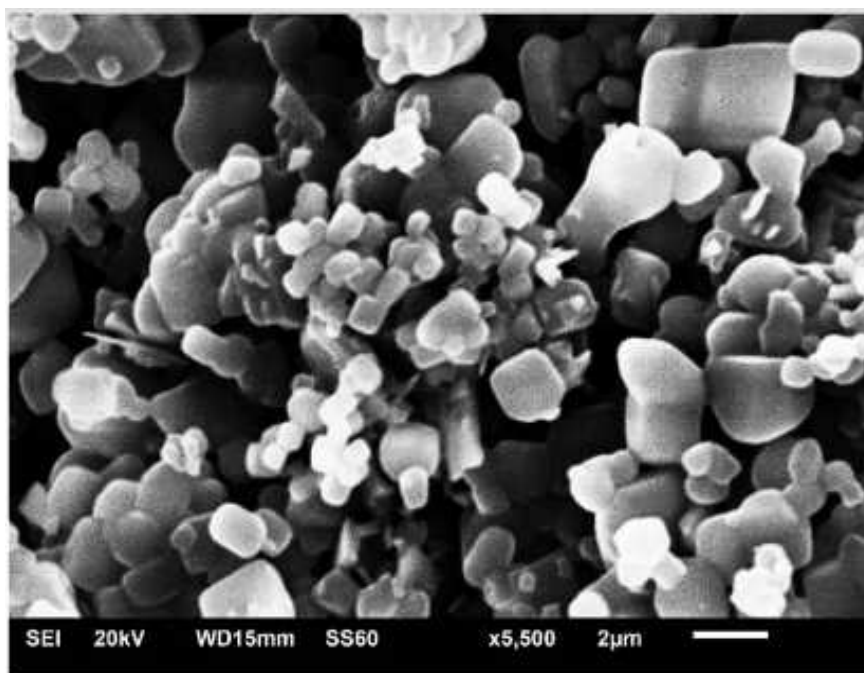


სურათი 56. ვირთაგვის ენის ქსოვილის იმუნოგისტოქიმიური სურათი. E-cadherin -ის საშუალო ექსპრესია. გადიდება x 800. დაკვირვების ვადა - ოპერაციიდან ორი თვე.

ენერგოდისპერსიულმა მიკრორენტგენოსპექტრალურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პეგ-ფიბრინის გელში მოთავსებული კოლაგენის მიკროკარიერები (CultiSpher) დიფუზურად არიან გადანაწილებულნი როგორც გელის ზედაპირზე, ასევე გელის სისქეში (სურათი 57) დაზიანების გარეშე. მათზე მოთავსებულ პლატინის ნანონაწილაკებს ზომით 10.7 – 11.2 nm, ჰქონდათ ცილინდრული ფორმა (სურათი 58). ენერგოდისპერსიულმა მიკრო რენტგენოსპექტრალულმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პეგ-ფიბრინის გელი შეიცავს 29.1 µg პლატინის ნანონაწილაკებს (სურათი 59).

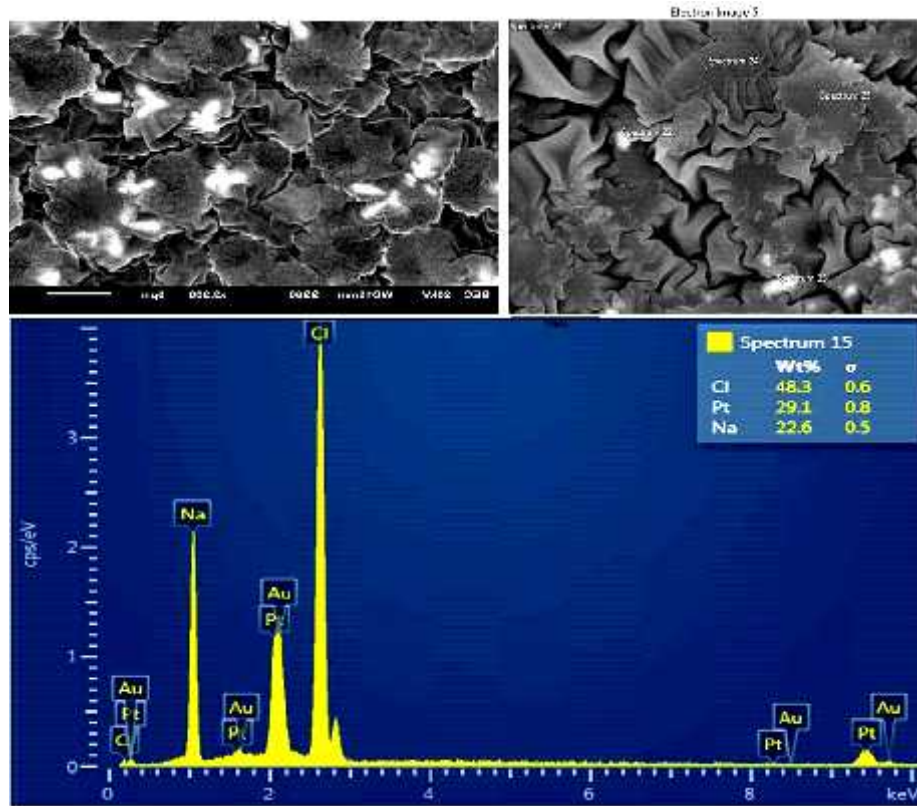


სურათი 57. გელში მოთავსებული ცისპლატინით დატვირთული კოლაგენის გადამზიდები (CultiSpher)



სურათი 58. ცისპლატინის ცილინდრული ფორმის პლატინის ნანონაწილაკები

რაც შეეხება ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებს და მათ როლს ჭრილობის სწრაფ შეხორცების პროცესში, გვინდა ავღნიშნოთ თსსუ-ს ექსპერიმენტულ ანატომიის დეპარტამენტში ადრე ჩატარებულ კვლევების (A. Kakabadze et al. 2017) საფუძველზე დადასტურდა რომ ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები შეიცავს ისეთ ზრდის ფაქტორებისა და ციტოკინების როგორცაა სისხლძარღვთა ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი (VEGF), თრომბოციტებიდან წარმოებული ზრდის ფაქტორები (PDGF), მატრანსფორმირებელ ზრდის ფაქტორი- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), TGF- $\beta 3$, TGF ალფა, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი და სხვა, რომლებიც ჭრილობაში მოთავსების შემდეგ ხელს უწყობენ უჯრედების პროლიფერაციას, მიგრაციას, დიფერენცირებას და როგორც შედეგი, ჭრილობის სწრაფ რეგენერაციას.



სურათი. 59. პეგ- ფიბრინის გელის ენერგოდისპერსიული მიკრორეტგენოსპექტრალული ანალიზი.

კვლევის შედეგების ანალიზი

მრავალი წელია რაც ქირურგიულ პრაქტიკაში ჭრილობის სწრაფი რეპიტელიზაციისთვის ფართოდ გამოიყენება ბიოლოგიურად აქტიური საფენი ფიბრინ/თრომბინის გელი (Rothwell et al. 2009). რომელმაც, უკანასკნელ პერიოდში არსებითი გამოყენება ჰპოვა ქსოვილოვან ინჟინერიაში (Ahmed, Dare, and Hincke 2008) და ონკოლოგიაში. ლიტერატურაში გვხვდება ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ფიბრინის გამოყენებასთან დაკავშირებით. კერძოდ, ზოგიერთი ავტორის აზრით, ფიბრინოგენი გავლენას ახდენს სიმსივნის ზრდასა და მეტასტაზების განვითარებაზე *in vivo* (Costantini and Zacharski 1992; Staton, Brown, and Lewis 2003). ასევე სამგანზომილებიანი ფიბრინის გელი ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების სელექციასა და პროლიფერაციას (J. Liu et al. 2012). სხვა ავტორების მონაცემების მიხედვით კი *in situ* სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატის კონდენსაცია ფიბრინის გელში ახდენს სიმსივნური უჯრედების ზრდის ინჰიბიციას (Kuwahara et al. 2019). მაგალითად, ფიბრინოგენ-თრომბინის საფენი ეფექტურად იყო გამოყენებული კლინიკურ პრაქტიკაში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილის კიბოს ქირურგიული მკურნალობისას (Marano and Di Martino 2016). ამჟამად, ფიბრინოგენიდან დამზადებული მიკრო- და ნანოსტრუქტურული ბიორეზორბირებადი პოლიმერული გადამზიდები ეფექტურად გამოიყენება წამლის მიზანმიმართული სისტემის შესაქმნელად. ასევე უნდა აღინიშნოს რომ ფიბრინოგენი წარმატებულად იქნა გამოყენებული, როგორც სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატის 5-ფლუოროარაცილის გადამზიდი (Rejinold et al. 2011). ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ფიბრინის გელი აძლიერებს წამლის სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებებს თავების კანქვეშა კოლორექტალური სიმსივნის აბდომინალური მეტასტაზის მოდელებში (Lönnqvist et al. 2015).

ჩვენი კვლევის მიზნებიდან გამომდინარე საჭირო იყო ისეთი გელის შექმნა რომელიც შესაძლებელს გახდიდა სიმსივნის საწინააღმდეგო წამლის

გამონთავისუფლებას ლოკალურად, პროლონგირებული მოქმედებით, რაც თავის მხრივ გამოიწვევდა სიმსივნის ამოკვეთის შემდგომ ნარჩენი სიმსივნური უჯრედების განადგურებას და ჭრილობის შეხორცების პროცესის დაჩქარებას.

ვირთაგვებში ენის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოდელის მკურნალობის მიზნით ჩვენს მიერ შემუშავებულმა ჰიდროგელის გამოყენებამ დაადასტურა ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ ნარჩენი სიმსივნური უჯრედების განადგურების ეფექტურობა. აქვე უნდა ითქვას, რომ ჩვენი მეთოდით ნამკურნალები ცხოველების 80%-ში აღინიშნებოდა სიმსივნის ზრდის კარგად გამოხატული სუპრესია და სიმსივნის რეციდივი არ გამოვლენილა 150 დღის განმავლობაში (დაკვირვების სრული პერიოდი). დამატებით უნდა ითქვას, რომ ცხოველების უმეტესობაში სიმსივნის ამოკვეთიდან და ჰიდროგელის ჭრილობაში შეყვანიდან 20-25 დღის შემდეგ მოხდა ჭრილობის სრული რეეპითელიზაცია. მასკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპული ანალიზით დაფიქსირდა პლატინის არსებობა ჰიდროგელში რომელიც თანაბრად იყო გადანაწილებული გელის ზედაპირსა და სიღრმეში. 10.7-11.2 nm-ის ზომის პლატინის ნანონაწილაკებს ჰქონდათ ცილინდრული და ოვალური ფორმა. უნდა აღინიშნოს რომ გელის ჭრილობაში მოთავსების შემდეგ პლატინის შემცველობის მაჩვენებელი არ შეცვლილა 5 თვის განმავლობაში, და შესაბამისად გამოვლინდა ნარჩენ სიმსივნურ უჯრედებზე მათი პროლონგირებული მოქმედების დადებითი ეფექტი.

ჩვენ ვივარაუდეთ რომ სიმსივნის ამოკვეთისა და ჭრილობის ჰიდროგელით დაფარვის შემდეგ ჰიდროგელში არსებული გადამზიდები Cultispher-S შეიძლება გახდეს *in vivo* ხაფანგი ნარჩენი სიმსივნური უჯრედებისათვის. გადამზიდის ფოროვანი სტრუქტურა განაპირობებს სიმსივნის უჯრედების მიმაგრებას და მიგრაციას როგორც გადამზიდის ზედაპირზე, ასევე მის შიგნით, ხოლო ცისპლატინით დატვირთული Cultispher-S გაანადგურებს სიმსივნის უჯრედებს.

ჩვენ ასევე ვივარაუდეთ რომ ჰიდროგელის შიდა ფენას, რომელიც უშუალოდ შედის კონტაქტში ჭრილობის ზედაპირთან, შეუძლია ცისპლატინის ადგილობრივად გამოყოფა გარკვეული პერიოდის განმავლობაში და განადგურება ნებისმიერი ნარჩენი სიმსივნური უჯრედის. ჰიდროგელის ზედა ფენა შედგებოდა გადამზიდი Cultispher-S-სა

და გამშრალი ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან (BMSC). Cultispher-S-მა თავისი სამგანზომილებიანი სტრუქტურების საშუალებით ამოავსო ქრილობის ღრუ, ხოლო გამშრალი BMSC-ების პარაკრინულმა ფაქტორებმა გააძლიერა ქრილობის რეპიტელიზაციის პროცესი. გამშრალი BMSC-ების გამოყენება შეუხორცებელი ქრილობის სამკურნალოდ განხილული იყო წინა კვლევებში. კერძოდ, გამშრალი ღეროვანი უჯრედები ეფექტურად იქნა გამოყენებული რადიაციული თერაპიის შედეგად განვითარებული შეუხორცებელი ქრილობის სამკურნალოდ. აღნიშნულმა კვლევამ დაადასტურა, რომ ლიოფილიზირებული BMSC-ები ინარჩუნებენ თავის უნიკალურ პარაკრინულ ფაქტორებს და აღნიშნულით ხელს უწყობენ შეუხორცებელი ქრილობის რეპიტელიზაციას (Z. Kakabadze et al. 2019). ქრონიკული შეუხორცებელი ქრილობის ღეროვანი უჯრედებით თერაპიულმა მკურნალობამ აჩვენა დიდი პოტენციალი მთელ რიგ პრეკლინიკურ და კლინიკურ კვლევებში (Marfia et al. 2015; Asanuma, Meldrum, and Meldrum 2010). როგორც ავნიშნეთ ლიტერატურულ მიმოხილვაში მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები შეიცავს კერატინოციტების ზრდის ფაქტორს, ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს, ენდოთელიალურ ზრდის ფაქტორს და სხვა (Z. Kakabadze et al. 2019). თუმცა დღემდე არ არსებობს მტკიცებითი პასუხი იმ ზუსტ მექანიზმთან დაკავშირებით, რომლითაც BMSC-ების პარაკრინული ფაქტორები დადებით ეფექტს ახდენს ქრილობის შეხორცებაზე. ბოლომდე არ არის ახსნილი მექანიზმი, რომლითაც ჰიდროგელი თრგუნავს სიმსივნური უჯრედების ზრდას. ეს კი მოითხოვს დამატებით კვლევებს ჰიდროგელის მიერ სიმსივნის ზრდის სუპრესიის მექანიზმის გასაგებად.

დასკვნები

- ჩვენს მიერ შემუშავებული ჰიდროგელი ეფექტურად შეიძლება გამოყენებულ იქნას ენის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ამოკვეთის შემდგომ ლოკო/რეგიონალური მეტასტაზის განვითარების პრევენციასათვის.

- ჰიდროგელი ინარჩუნებს ცისპლატინის საჭირო კონცენტრაციას სიმსივნის სარეცელში კარცინომის ამოკვეთის შემდეგ და პროლონგირებულად ზემოქმედებს უშუალოდ "ნარჩენ" სიმსივნურ უჯრედებზე.
- ჰიდროგელი ამცირებს ცისპლატინით გამოწვეულ გვერდით მოვლენებს და აძლიერებს მის ანტისიმსივნურ აქტივობას.
- ჰიდროგელი შეიძლება გამოიყენებულ იქნას სიმსივნის მკურნალობის სხვა მეთოდებთან ერთად კომბინაციაში.
- ჰიდროგელის შეყვანა უშუალოდ სიმსივნეში ან სიმსივნის სარეცელში მისი ამოკვეთის შემდეგ შესაძლებელს ხდის სიმსივნის საწინააღმდეგო წამლების მრავალჯერადი ინტრავენური ინექციის თავიდან აცილებას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

კვლევის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს ის, რომ ჰიდროგელის ადგილობრივი, მიზანმიმართული შეყვანა ჭრილობაში სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ გამოიწვევს ცისპლატინის საჭირო კონცენტრაციის შენარჩუნებას და პროლონგირებულ ზემოქმედებას უშუალოდ ნარჩენ სიმსივნურ უჯრედებზე. ასეთი სამკურნალო ფორმის გამოყენება შესაძლებელს გახდის მრავალჯერადი ინტრავენური ინექციის თავიდან აცილებას. ჰიდროგელი შეიძლება გამოიყენებული იქნას მკურნალობის სხვა მეთოდებთან ერთად კომბინაციაში. მიღებული კვლევის შედეგი მნიშვნელოვნად გაზრდის ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის ეფექტურობას.

ბიბლიოგრაფია

Aguado, Brian A, Widya Mulyasmita, James Su, Kyle J Lampe, and Sarah C Heilshorn. n.d.

“Improving Viability of Stem Cells During Syringe Needle Flow Through the Design of Hydrogel Cell Carriers.” <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0391>.

Ahmed, Tamer A.E., Emma V. Dare, and Max Hincke. 2008. “Fibrin: A Versatile Scaffold for Tissue Engineering Applications.” *Tissue Engineering Part B: Reviews* 14 (2): 199–215. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0435>.

Anderson, James M., Analiz Rodriguez, and David T. Chang. 2008. “Foreign Body Reaction to Biomaterials.” *Seminars in Immunology* 20 (2): 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>.

Antonelli, Massimo, Franco Cicconetti, Gabriella Vivino, and Alessandro Gasparetto. 1991. “Closure of a Tracheoesophageal Fistula by Bronchoscopic Application of Fibrin Glue and Decontamination of the Oral Cavity.” *Chest* 100 (2): 578–79. <https://doi.org/10.1378/chest.100.2.578>.

Arrangoiz, Rodrigo, Fernando Cordera, David Caba, Eduardo Moreno, Enrique Luque de Leon, and Manuel Munoz. 2018. “Oral Tongue Cancer: Literature Review and Current Management.” *Cancer Reports and Reviews* 2 (3). <https://doi.org/10.15761/CRR.1000153>.

Asanuma, Hiroshi, Daniel R. Meldrum, and Kirstan K. Meldrum. 2010. “Therapeutic Applications of Mesenchymal Stem Cells to Repair Kidney Injury.” *Journal of Urology* 184 (1): 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.050>.

Augello, A, TB Kurth, and C De Bari. 2010. “Mesenchymal Stem Cells: A Perspective from in Vitro Cultures to in Vivo Migration and Niches.” *European Cells and Materials* 20 (September): 121–33. <https://doi.org/10.22203/eCM.v020a11>.

Augst, Alexander D., Hyun Joon Kong, and David J. Mooney. 2006. “Alginate Hydrogels as Biomaterials.” *Macromolecular Bioscience* 6 (8): 623–33. <https://doi.org/10.1002/mabi.200600069>.

Bagan, Jose, Gracia Sarrion, and Yolanda Jimenez. 2010. “Oral Cancer: Clinical Features.” *Oral Oncology* 46 (6): 414–17. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>.

Batrakova, Elena V., and Myung Soo Kim. 2015. “Using Exosomes, Naturally-Equipped Nanocarriers, for Drug Delivery.” *Journal of Controlled Release* 219 (December): 396–405.

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.07.030>.

Boscolo-Rizzo, Paolo, Maria Cristina, Da Mosto, Enrica Rampazzo, Silvia Giunco, Annarosa Del Mistro, Anna Menegaldo, et al. 2016. "Telomeres and Telomerase in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Clinical Implications." *Cancer and Metastasis Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9633-1>.

Braakhuis, Boudewijn J.M., Elisabeth Bloemena, C. René Leemans, and Ruud H. Brakenhoff. 2010. "Molecular Analysis of Surgical Margins in Head and Neck Cancer: More than a Marginal Issue." *Oral Oncology* 46 (7): 485–91. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.01.019>.

Braakhuis, Boudewijn J.M., Maarten P. Tabor, C. René Leemans, Isaac van der Waal, Gordon B. Snow, and Ruud H. Brakenhoff. 2002. "Second Primary Tumors and Field Cancerization in Oral and Oropharyngeal Cancer: Molecular Techniques Provide New Insights and Definitions." *Head & Neck* 24 (2): 198–206. <https://doi.org/10.1002/hed.10042>.

Brannon-Peppas, Lisa, and James O. Blanchette. 2004. "Nanoparticle and Targeted Systems for Cancer Therapy." *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (11): 1649–59. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.014>.

Bsoul, Samer A., Michael A. Huber, and Geza T. Terezhalmay. 2005. "Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tissues: A Comprehensive Review for Oral Healthcare Providers." *Journal of Contemporary Dental Practice* 6 (4): 1–16. <https://doi.org/10.5005/jcdp-6-4-1>.

Bunggulawa, Edwin J, Wei Wang, Tieying Yin, Nan Wang, Colm Durkan, Yazhou Wang, and Guixue Wang. 2018. "Recent Advancements in the Use of Exosomes as Drug Delivery Systems." *Journal of Nanobiotechnology* 16: 81. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0403-9>.

Burke, Laura S, Paula L Hyland, Ruth M Pfeiffer, Jennifer Prescott, William Wheeler, Lisa Mirabello, Sharon A Savage, et al. n.d. "Telomere Length and the Risk of Cutaneous Malignant Melanoma in Melanoma-Prone Families with and without CDKN2A Mutations." <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071121>.

Buzea, Cristina, Ivan I Pacheco, and Kevin Robbie. 2007. "Nanomaterials and Nanoparticles: Sources and Toxicity ARTICLES YOU MAY BE INTERESTED IN." *Biointerphases* 2: 17. <https://doi.org/10.1116/1.2815690>.

- Caló, Enrica, and Vitaliy V. Khutoryanskiy. 2015. "Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products." *European Polymer Journal* 65 (April): 252–67. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2014.11.024>.
- Carreras-Torras, Clàudia, and Cosme Gay-Escoda. 2015. "Med Oral Patol Oral Cir Bucal" 20 (3): 305–20. <https://doi.org/10.4317/medoral.20347>.
- Chien, Kenneth R. 2008. "Regenerative Medicine and Human Models of Human Disease." *Nature* 453 (7193): 302–5. <https://doi.org/10.1038/nature07037>.
- Choi, S., and J.N. Myers. 2008. "Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma: Implications for Therapy." *Journal of Dental Research* 87 (1): 14–32. <https://doi.org/10.1177/154405910808700104>.
- Chorilli, Marlus, Giovana Calixto, Jéssica Bernegossi, and Bruno Fonseca-Santos. 2014. "Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Treatment of Oral Cancer: A Review Correspondence: Giovana Calixto." *International Journal of Nanomedicine Dovepress*. <https://doi.org/10.2147/IJN.S61670>.
- Christopherson, Kaitlin, Christopher G. Morris, Jessica M. Kirwan, Robert J. Amdur, Peter T. Dziegielewski, Brian J. Boyce, and William M. Mendenhall. 2017. "Radiotherapy Alone or Combined with Chemotherapy for Base of Tongue Squamous Cell Carcinoma." *The Laryngoscope* 127 (7): 1589–94. <https://doi.org/10.1002/lary.26460>.
- Chu, Dinh-Toi, Thuy Nguyen Thi Phuong, Nguyen Le Bao Tien, Dang Khoa Tran, Vo Van Thanh, Thuy Luu Quang, Dang Tien Truong, et al. 2020. "An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells." *International Journal of Molecular Sciences* 21 (3): 708. <https://doi.org/10.3390/ijms21030708>.
- Costantini, Vincenzo, and Leo R. Zacharski. 1992. "The Role of Fibrin in Tumor Metastasis." *Cancer and Metastasis Reviews* 11 (3–4): 283–90. <https://doi.org/10.1007/BF01307183>.
- Cox, Steve, Marietta Cole, and Bill Tawil. 2004. "Behavior of Human Dermal Fibroblasts in Three-Dimensional Fibrin Clots: Dependence on Fibrinogen and Thrombin Concentration." *Tissue Engineering* 10 (5–6): 942–54. <https://doi.org/10.1089/1076327041348392>.

Currie, Lachlan J., Justin R. Sharpe, and Robin Martin. 2001. "The Use of Fibrin Glue in Skin Grafts and Tissue-Engineered Skin Replacements: A Review." *Plastic and Reconstructive Surgery* 108 (6): 1713–26. <https://doi.org/10.1097/00006534-200111000-00045>.

Curry, Joseph M., John Sprandio, David Cognetti, Adam Luginbuhl, Voichita Bar-ad, Edmund Pribitkin, and Madalina Tuluc. 2014. "Tumor Microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *Seminars in Oncology* 41 (2): 217–34. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.003>.

Drury, Jeanie L., and David J. Mooney. 2003. "Hydrogels for Tissue Engineering: Scaffold Design Variables and Applications." *Biomaterials* 24 (24): 4337–51. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5).

El-Rouby, Dalia Hussein. 2011. "Histological and Immunohistochemical Evaluation of the Chemopreventive Role of Lycopene in Tongue Carcinogenesis Induced by 4-Nitroquinoline-1-Oxide." *Archives of Oral Biology* 56 (7): 664–71. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.12.007>.

Ezzati, Majid, and Alan D Lopez. 2003. "Estimates of Global Mortality Attributable to Smoking in 2000." *The Lancet* 362 (9387): 847–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14338-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14338-3).

Feller, Liviu, and Johan Lemmer. 2012. "Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment." *Journal of Cancer Therapy* 03 (04): 263–68. <https://doi.org/10.4236/jct.2012.34037>.

Flahiff, C., D. Feldman, R. Saltz, and S. Huang. 1992. "Mechanical Properties of Fibrin Adhesives for Blood Vessel Anastomosis." *Journal of Biomedical Materials Research* 26 (4): 481–91. <https://doi.org/10.1002/jbm.820260406>.

Folestad, Erika, Anne Kunath, and Dick Wågsäter. 2018. "PDGF-C and PDGF-D Signaling in Vascular Diseases and Animal Models." *Molecular Aspects of Medicine* 62 (August): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.01.005>.

Friedland, P L, B Bozic, J Dewar, R Kuan, C Meyer, and M Phillips. 2011. "Impact of Multidisciplinary Team Management in Head and Neck Cancer Patients." *British Journal of Cancer* 104: 1246–48. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.92>.

Gharat, Sankalp A., Munira Momin, and Chintan Bhavsar. 2016. "Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy." *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* 33 (4): 363–400. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272>.

Global Cancer Observatory owned by the World Health Organization/International Agency for Research on Cancer. 2022. "Mouth and Oral Cancer Statistics." WCRF International. 2022. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/mouth-and-oral-cancer-statistics/>.

Gnecchi, Massimiliano, Patrizia Danieli, Giuseppe Malpasso, and Maria Chiara Ciuffreda. 2016. "Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair." In , 123–46. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0_7.

Gupta, PC, PR Murti, RB Bhonsle, FS Mehta, and JJ Pindborg. 2008. "Effect of Cessation of Tobacco Use on the Incidence of Oral Mucosal Lesions in a 10-Yr Follow-up Study of 12 212 Users." *Oral Diseases* 1 (1): 54–58. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1995.tb00158.x>.

Ha, Dinh, Ningning Yang, and Venkatarreddy Nadithe. 2016. "Exosomes as Therapeutic Drug Carriers and Delivery Vehicles across Biological Membranes: Current Perspectives and Future Challenges." *Acta Pharmaceutica Sinica B* 6 (4): 287–96.

<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.

Hanken, Henning, Alexander Gröbe, Georg Cachovan, Ralf Smeets, Ronald Simon, Guido Sauter, Max Heiland, and Marco Blessmann. 2014. "CCND1 Amplification and Cyclin D1 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas." *Clinical Oral Investigations* 18 (1): 269–76. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0967-6>.

Hashibe, Mia, Paul Brennan, Simone Benhamou, Xavier Castellsague, Chu Chen, Maria Paula Curado, Dal Maso, et al. 2007. "Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>.

Ho, Wendy, Bill Tawil, James C.Y. Dunn, and Benjamin M. Wu. 2006. "The Behavior of Human Mesenchymal Stem Cells in 3D Fibrin Clots: Dependence on Fibrinogen Concentration and Clot Structure." *Tissue Engineering* 12 (6): 1587–95. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1587>.

Hoare, Todd R., and Daniel S. Kohane. 2008. "Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges." *Polymer* 49 (8): 1993–2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>.

Hu, Yuzhu, Ting Yu, Xiaoxiao Liu, Yihong He, Lihong Deng, Jiajuan Guo, Yuanqi Hua, Ting Luo, and Xiang Gao. 2017. "Improved Anti-Tumor Efficacy via Combination of Oxaliplatin and Fibrin Glue in Colorectal Cancer." www.impactjournals.com/oncotarget.

Huang, Bingqing, Juying Qian, Jianying Ma, Zheyong Huang, Yunli Shen, Xueying Chen, Aijun Sun, Junbo Ge, and Haozhu Chen. 2014. "Myocardial Transfection of Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Co-Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Enhance Cardiac Repair in Rats with Experimental Myocardial Infarction." <https://doi.org/10.1186/scrt410>.

Huang, Sha, and Xiaobing Fu. 2010. "Naturally Derived Materials-Based Cell and Drug Delivery Systems in Skin Regeneration." *Journal of Controlled Release* 142 (2): 149–59. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2009.10.018>.

Huss, Fredrik R.M., Erika Nyman, Johanna S.C. Bolin, and Gunnar Kratz. 2010. "Use of Macroporous Gelatine Spheres as a Biodegradable Scaffold for Guided Tissue Regeneration of Healthy Dermis in Humans: An in Vivo Study." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 63 (5): 848–57. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.068>.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010. "Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins." IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010. available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21141240>.

Jackson, Mark R., Stanley A. Friedman, Andrew J. Carter, Vladislav Bayer, J.Robert Burge, Martin J. MacPhee, William N. Drohan, and Barbara M. Alving. 1997. "Hemostatic Efficacy of a Fibrin Sealant-Based Topical Agent in a Femoral Artery Injury Model: A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study." *Journal of Vascular Surgery* 26 (2): 274–80. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70189-7](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70189-7).

Jaya Maitra, Vivek Kumar Shukla. 2014. "Cross-Linking in Hydrogels - A Review." *American Journal of Polymer Science* 4(2): 25–31.

Jiang, Xin-Chi, and Jian-Qing Gao. 2017. "Exosomes as Novel Bio-Carriers for Gene and Drug

Delivery.” *International Journal of Pharmaceutics* 521 (1–2): 167–75.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.038>.

Jithesh, P V, J M Risk, A G Schache, J Dhanda, B Lane, T Liloglou, and R J Shaw. 2013. “The Epigenetic Landscape of Oral Squamous Cell Carcinoma.” *British Journal of Cancer*.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.568>.

Johnson, Newell W., Prasanna Jayasekara, and A. A. Hemantha K. Amarasinghe. 2011.

“Squamous Cell Carcinoma and Precursor Lesions of the Oral Cavity: Epidemiology and Aetiology.” *Periodontology 2000* 57 (1): 19–37. [https://doi.org/10.1111/j.1600-](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x)

[0757.2011.00401.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x).

Kakabadze, Ann, Konstantine Mardaleishvili, George Loladze, Lia Karalashvili, Gocha Chutkerashvili, David Chakhunashvili, and Zurab Kakabadze. 2017. “Reconstruction of Mandibular Defects with Autogenous Bone and Decellularized Bovine Bone Grafts with Freeze-Dried Bone Marrow Stem Cell Paracrine Factors.” *Oncology Letters* 13 (3): 1811–18.

<https://doi.org/10.3892/ol.2017.5647>.

Kakabadze, Zurab, David Chakhunashvili, Ketevan Gogilashvili, Ketevan Ediberidze,

Konstantine Chakhunashvili, Konstantine Kalandarishvili, and Lia Karalashvili. 2019. “Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy.” *Experimental and Clinical Transplantation* 17 (Suppl 1): 92–98. <https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2018.O29>.

Karavasili, Christina, Dimitrios A. Andreadis, Orestis L. Katsamenis, Emmanuel Panteris, Pinelopi Anastasiadou, Zacharias Kakazanis, Vasilis Zoumpourlis, et al. 2019. “Synergistic Antitumor Potency of a Self-Assembling Peptide Hydrogel for the Local Co-Delivery of Doxorubicin and Curcumin in the Treatment of Head and Neck Cancer.” *Molecular Pharmaceutics* 16 (6): 2326–41. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01221>.

Katz, Orna, Yuval Nachalon, Ohad Hilly, Thomas Shpitzer, Gideon Bachar, Dror Limon, and Aron Popovtzer. 2017. “Radiotherapy in Early-Stage Tongue Squamous Cell Carcinoma with Minor Adverse Features.” *Head & Neck* 39 (1): 147–50. <https://doi.org/10.1002/hed.24555>.

Kawai, Takamasa, Wataru Katagiri, Masashi Osugi, Yukiko Sugimura, Hideharu Hibi, and

- Minoru Ueda. 2015. "Secretomes from Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Enhance Periodontal Tissue Regeneration." *Cytotherapy* 17 (4): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.11.009>.
- Ketabat, Farinaz, Akbar Karkhaneh, Rouhollah Mehdiavaz Aghdam, and Seyed Hossein Ahmadi Tafti. 2017. "Injectable Conductive Collagen/Alginate/Polypyrrole Hydrogels as a Biocompatible System for Biomedical Applications." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 28 (8): 794–805. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1302314>.
- Ketabat, Farinaz, Sajedah Khorshidi, and Akbar Karkhaneh. 2018. "Application of Minimally Invasive Injectable Conductive Hydrogels as Stimulating Scaffolds for Myocardial Tissue Engineering." *Polymer International* 67 (8): 975–82. <https://doi.org/10.1002/pi.5599>.
- Ketabat, Pundir, Mohabatpour, Lobanova, Koutsopoulos, Hadjiiski, Chen, Papagerakis, and Papagerakis. 2019. "Controlled Drug Delivery Systems for Oral Cancer Treatment—Current Status and Future Perspectives." *Pharmaceutics* 11 (7): 302. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070302>.
- Kim, Hyun-kyung, Seul-gi Lee, Seung-woo Lee, Bae OH Jun, Jae Hyeon Kim, Jeong A Kim, Guisera Lee, Jae-deog Jang, and Young AE Joe. n.d. "A Subset of Paracrine Factors as Efficient Biomarkers for Predicting Vascular Regenerative Efficacy of Mesenchymal Stromal/Stem Cells." <https://doi.org/10.1002/stem.2920>.
- Kimple, Adam J, Chris M Welch, Jose P Zevallos, and Samip N Patel. 2014. "Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma--an Overview." *Oral Health and Dental Management* 13 (3): 877–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284574>.
- Kishi, N., Y. Imai, N. Kanayama, T. Hirata, Y. Kawaguchi, K. Konishi, K. Nishiyama, and T. Teshima. 2016. "Recurrence Patterns of Postoperative Radiation Therapy for Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 96 (2): E389–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.1610>.
- Kolios, George, and Yuben Moodley. 2013. "Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine." *Respiration* 85 (1): 3–10. <https://doi.org/10.1159/000345615>.
- Koutsopoulos, Sotirios, and Shuguang Zhang. 2012. "Two-Layered Injectable Self-Assembling

Peptide Scaffold Hydrogels for Long-Term Sustained Release of Human Antibodies.” *Journal of Controlled Release* 160 (3): 451–58. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.014>.

Krukiewicz, Katarzyna, and Jerzy K. Zak. 2016. “Biomaterial-Based Regional Chemotherapy: Local Anticancer Drug Delivery to Enhance Chemotherapy and Minimize Its Side-Effects.” *Materials Science and Engineering: C* 62 (May): 927–42. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.063>.

Kurita, Hiroshi, Yoshitaka Nakanishi, Rishiho Nishizawa, Tiepeng Xiao, Takahiro Kamata, Takeshi Koike, and Hiroichi Kobayashi. 2010. “Impact of Different Surgical Margin Conditions on Local Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma.” *Oral Oncology* 46 (11): 814–17. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.08.014>.

Kuwahara, Masayasu, Hiroto Fujita, Yuka Kataoka, Yasuyo Nakajima, Masanobu Yamada, and Naoki Sugimoto. 2019. “*In Situ* Condensation of an Anti-Cancer Drug into Fibrin Gel Enabling Effective Inhibition of Tumor Cell Growth.” *Chemical Communications* 55 (78): 11679–82. <https://doi.org/10.1039/C9CC06418D>.

Lafuente Ibáñez de Mendoza, Irene, Xabier Maritxalar Mendia, Ana María García de la Fuente, Guillermo Quindós Andrés, and José Manuel Aguirre Urizar. 2020. “Role of *Porphyromonas Gingivalis* in Oral Squamous Cell Carcinoma Development: A Systematic Review.” *Journal of Periodontal Research* 55 (1): 13–22. <https://doi.org/10.1111/jre.12691>.

Lazos, Jerónimo P, Eduardo D Piemonte, Hector Eduardo Lanfranchi, and Mabel N Brunotto. 2017. “Characterization of Chronic Mechanical Irritation in Oral Cancer.” <https://doi.org/10.1155/2017/6784526>.

Letai, Anthony. 2017. “Functional Precision Cancer Medicine—Moving beyond Pure Genomics.” *Nature Medicine* 23 (9): 1028–35. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>.

Levi, Fabio, Van-Cong Te, Lalao Randimbison, Manuela Maspoli, and Carlo La Vecchia. 2006. “Second Primary Oral and Pharyngeal Cancers in Subjects Diagnosed with Oral and Pharyngeal Cancer.” *International Journal of Cancer* 119 (11): 2702–4. <https://doi.org/10.1002/ijc.22183>.

Li, Yuting, Hao Meng, Yuan Liu, and Bruce P Lee. 2015. “Fibrin Gel as an Injectable Biodegradable Scaffold and Cell Carrier for Tissue Engineering.”

<https://doi.org/10.1155/2015/685690>.

Liao, Chun-Ta, Joseph Tung-Chieh Chang, Hung-Ming Wang, Shu-Hang Ng, Chuen Hsueh, Li-Yu Lee, Chih-Hung Lin, et al. 2008. "Salvage Therapy in Relapsed Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: How and When?" *Cancer* 112 (1): 94–103. <https://doi.org/10.1002/cncr.23142>.

Lim, Annette M, Hongdo Do, Richard J Young, Stephen Q Wong, Christopher Angel, Marnie Collins, Elena A Takano, et al. 2014. "Differential Mechanisms of CDKN2A (P16) Alteration in Oral Tongue Squamous Cell Carcinomas and Correlation with Patient Outcome." *UICC International Journal of Cancer IJC* 135: 887–95. <https://doi.org/10.1002/ijc.28727>.

Lim Id, Yu Jin, and Moonkyoo Kong. 2021. "Population-Based Comparative Survival Analysis of Surgery with or without Adjuvant Radiotherapy and Non-Operative Primary Radiotherapy in Patients with Early-Stage Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma." <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259384>.

Liu, Hui, Scott F. Collins, and Laura J. Suggs. 2006. "Three-Dimensional Culture for Expansion and Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells." *Biomaterials* 27 (36): 6004–14. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.06.016>.

Liu, Jing, Youhua Tan, Huafeng Zhang, Yi Zhang, Pingwei Xu, Junwei Chen, Yeh-Chuin Poh, Ke Tang, Ning Wang, and Bo Huang. 2012. "Soft Fibrin Gels Promote Selection and Growth of Tumorigenic Cells." *Nature Materials* 11 (8): 734–41. <https://doi.org/10.1038/nmat3361>.

Llewelyn, J., and R. Mitchell. 1994. "Smoking, Alcohol and Oral Cancer in South East Scotland: A 10-Year Experience." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 32 (3): 146–52. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(94\)90098-1](https://doi.org/10.1016/0266-4356(94)90098-1).

Lönnqvist, Susanna, Jonathan Rakar, Kristina Briheim, and Gunnar Kratz. 2015. "Biodegradable Gelatin Microcarriers Facilitate Re-Epithelialization of Human Cutaneous Wounds - An In Vitro Study in Human Skin." *PLOS ONE* 10 (6): e0128093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128093>.

Marano, Luigi, and Natale Di Martino. 2016. "Efficacy of Human Fibrinogen-Thrombin Patch (TachoSil) Clinical Application in Upper Gastrointestinal Cancer Surgery." *Journal of Investigative Surgery* 29 (6): 352–58. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1181229>.

Marfia, Giovanni, Stefania Elena Navone, Clara Di Vito, Nicola Ughi, Silvia Tabano, Monica Miozzo, Carlo Tremolada, et al. 2015. "Mesenchymal Stem Cells: Potential for Therapy and Treatment of Chronic Non-Healing Skin Wounds." *Organogenesis* 11 (4): 183–206. <https://doi.org/10.1080/15476278.2015.1126018>.

Markopoulos, Anastasios K. 2012. "Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma." *The Open Dentistry Journal*. Vol. 6.

Martin, D, and J S Gutkind. 2008. "Human Tumor-Associated Viruses and New Insights into the Molecular Mechanisms of Cancer." *Oncogene* 27 (S2): S31–42. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.351>.

Martin, Yella, Mohamed Eldardiri, Diana J. Lawrence-Watt, and Justin R. Sharpe. 2011. "Microcarriers and Their Potential in Tissue Regeneration." *Tissue Engineering Part B: Reviews* 17 (1): 71–80. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2010.0559>.

Marx, Gerard, and Xiaode Mou. 2002. "Characterizing Fibrin Glue Performance as Modulated by Heparin, Aprotinin, and Factor XIII." *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 140 (3): 152–60. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.126413>.

Mathivanan, Suresh, Hong Ji, and Richard J. Simpson. 2010. "Exosomes: Extracellular Organelles Important in Intercellular Communication." *Journal of Proteomics* 73 (10): 1907–20. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006>.

Minami-Shimmyo, Yuko, Yuichiro Ohe, Seiichiro Yamamoto, Minako Sumi, Hiroshi Nokihara, Hidehito Horinouchi, Noboru Yamamoto, Ikuo Sekine, Kaoru Kubota, and Tomohide Tamura. 2012. "Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 7 (1): 177–82. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823c4c07>.

Mitchell, Michael J., Margaret M. Billingsley, Rebecca M. Haley, Marissa E. Wechsler, Nicholas A. Peppas, and Robert Langer. 2021. "Engineering Precision Nanoparticles for Drug Delivery." *Nature Reviews Drug Discovery* 20 (2): 101–24. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>.

Mogford, Jon E., Bill Tawil, Shengxian Jia, and Thomas A. Mustoe. 2009. "Fibrin Sealant Combined with Fibroblasts and Platelet-Derived Growth Factor Enhance Wound Healing in

Excisional Wounds.” *Wound Repair and Regeneration* 17 (3): 405–10.

<https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00481.x>.

Mohan, SunilParamel, ManojK Bhaskaran, AshfordL George, Abhilash Thirutheri, Maya Somasundaran, and Anegh Pavithran. 2019. “Immunotherapy in Oral Cancer.” *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences* 11 (6): 107. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_31_19.

Mooney, Rachael, Bill Tawil, and Melissa Mahoney. 2010. “Specific Fibrinogen and Thrombin Concentrations Promote Neuronal Rather Than Glial Growth When Primary Neural Cells Are Seeded Within Plasma-Derived Fibrin Gels.” *Tissue Engineering Part A* 16 (5): 1607–19.

<https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0372>.

MOURITZEN, C, M DROMER, and H KEINECKE. 1993. “The Effect of Fibrin Glueing to Seal Bronchial and Alveolar Leakages after Pulmonary Resections and Decortications.” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 7 (2): 75–80. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(93\)90184-D](https://doi.org/10.1016/1010-7940(93)90184-D).

Nakamura, Yoko, Hidefumi Ishikawa, Katsuya Kawai, Yasuhiko Tabata, and Shigehiko Suzuki. 2013. “Enhanced Wound Healing by Topical Administration of Mesenchymal Stem Cells Transfected with Stromal Cell-Derived Factor-1.” *Biomaterials* 34 (37): 9393–9400.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.08.053>.

Nakamura, Yuko, Ai Mochida, Peter L. Choyke, and Hisataka Kobayashi. 2016. “Nanodrug Delivery: Is the Enhanced Permeability and Retention Effect Sufficient for Curing Cancer?” *Bioconjugate Chemistry* 27 (10): 2225–38. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00437>.

Narayanaswamy, Radhika, and Vladimir P. Torchilin. 2019. “Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery.” *Molecules* 24 (3): 603. <https://doi.org/10.3390/molecules24030603>.

Neamtu, Iordana, Alina Gabriela Rusu, Alina Diaconu, Loredana Elena, Nita Aurica, and P Chiriac. 2017. “Basic Concepts and Recent Advances in Nanogels as Carriers for Medical Applications.” <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1276232>.

Neumann, P. M., B. Zur, and Y. Ehrenreich. 1981. “Gelatin-Based Sprayable Foam as a Skin Substitute.” *Journal of Biomedical Materials Research* 15 (1): 9–18.

<https://doi.org/10.1002/jbm.820150105>.

Nielsen, Gunnlaugur P., Karen L. Burns, Andrew E. Rosenberg, and David N. Louis. 1998.

“CDKN2A Gene Deletions and Loss of P16 Expression Occur in Osteosarcomas That Lack RB Alterations.” *The American Journal of Pathology* 153 (1): 159–63. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65556-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65556-3).

Normanno, Nicola, Antonella De Luca, Caterina Bianco, Luigi Strizzi, Mario Mancino, Monica R. Maiello, Adele Carotenuto, Gianfranco De Feo, Francesco Caponigro, and David S. Salomon. 2006. “Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling in Cancer.” *Gene* 366 (1): 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.10.018>.

Oh, Eun Jung, Ho Won Lee, Senthilkumar Kalimuthu, Tae Jung Kim, Hyun Mi Kim, Se Hwan Baek, Liya Zhu, et al. 2018. “In Vivo Migration of Mesenchymal Stem Cells to Burn Injury Sites and Their Therapeutic Effects in a Living Mouse Model.” *Journal of Controlled Release* 279 (June): 79–88. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2018.04.020>.

P. Benly, Dr. Dhanraj. 2017. “Management of Squamous Cell Carcinoma of Tongue – A Review” Vol. 9(4): 453–55.

Padhi, Swati Shree, Souvick Roy, Madhabananda Kar, Arka Saha, Shomereeta Roy, Amit Adhya, Manas Baisakh, and Birendranath Banerjee. 2017. “Role of CDKN2A/P16 Expression in the Prognostication of Oral Squamous Cell Carcinoma.” *Oral Oncology* 73 (October): 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.030>.

Pal, Aparna, Thomas P Potjer, Soren K Thomsen, Hui Jin Ng, Amy Barrett, Raphael Scharfmann, Tim J James, et al. 2016. “Loss-of-Function Mutations in the Cell-Cycle Control Gene CDKN2A Impact on Glucose Homeostasis in Humans.” *Diabetes* 65: 527–33. <https://doi.org/10.2337/db15-0602>.

Piemonte, Eduardo David, Jerónimo Pablo Lazos, and Mabel Brunotto. 2010. “Relationship between Chronic Trauma of the Oral Mucosa, Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cancer.” *Journal of Oral Pathology & Medicine*, April, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x>.

Poonia, Monika, Karthikeyan Ramalingam, Sandeep Goyal, and SupreetKaur Sidhu. 2017. “Nanotechnology in Oral Cancer: A Comprehensive Review.” *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 21 (3): 407. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_29_17.

Prigge, Elena-Sophie, Csaba Toth, Gerhard Dyckhoff, Steffen Wagner, Franziska M€ Uller, Claus Wittekindt, Kolja Freier, et al. n.d. “P16 INK4a /Ki-67 Co-Expression Specifically Identifies Transformed Cells in the Head and Neck Region.” <https://doi.org/10.1002/ijc.29130>.

Radosevich, M., H. A. Goubran, and T. Burnouf. 1997. “Fibrin Sealant: Scientific Rationale, Production Methods, Properties, and Current Clinical Use.” *Vox Sanguinis* 72 (3): 133–43. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1997.7230133.x>.

Ramos-García, Pablo, Miguel Ángel González-Moles, Ángela Ayén, Lucía González-Ruiz, Isabel Ruiz-Ávila, Daniel Lenouvel, José Antonio Gil-Montoya, and Manuel Bravo. 2019. “Asymmetrical Proliferative Pattern Loss Linked to Cyclin D1 Overexpression in Adjacent Non-Tumour Epithelium in Oral Squamous Cell Carcinoma.” *Archives of Oral Biology* 97 (January): 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.007>.

Ramos-García, Pablo, Miguel Ángel González-Moles, Lucía González-Ruiz, Ángela Ayén, Isabel Ruiz-Ávila, Manuel Bravo, and José Antonio Gil-Montoya. 2019. “Clinicopathological Significance of Tumor Cyclin D1 Expression in Oral Cancer.” *Archives of Oral Biology* 99 (March): 177–82. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.018>.

Rejinold, N. Sanoj, M. Muthunarayanan, K. P. Chennazhi, S. V. Nair, and R. Jayakumar. 2011. “5-Fluorouracil Loaded Fibrinogen Nanoparticles for Cancer Drug Delivery Applications.” *International Journal of Biological Macromolecules* 48 (1): 98–105. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2010.10.003>.

RIVERA, CÉSAR, and BERNARDO VENEGAS. 2014. “Histological and Molecular Aspects of Oral Squamous Cell Carcinoma (Review).” *Oncology Letters* 8 (1): 7–11. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2103>.

Rivera Martínez, César Andrés. 2012. “4NQO Carcinogenesis: A Model of Oral Squamous Cell Carcinoma.” *International Journal of Morphology* 30 (1): 309–14. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022012000100055>.

Rizvi, Syed A.A., and Ayman M. Saleh. 2018. “Applications of Nanoparticle Systems in Drug Delivery Technology.” *Saudi Pharmaceutical Journal* 26 (1): 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>.

Rodrigues, Maria Elisa, Ana Rita Costa, Mariana Henriques, Joana Azeredo, and Rosário Oliveira. 2014. "Evaluation of Solid and Porous Microcarriers for Cell Growth and Production of Recombinant Proteins." In , 137–47. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-733-4_10.

Rostami, Elham, Soheila Kashanian, Abbas H. Azandaryani, Hossain Faramarzi, Jafar Ezzati Nazhad Dolatabadi, and Kobra Omidfar. 2014. "Drug Targeting Using Solid Lipid Nanoparticles." *Chemistry and Physics of Lipids* 181 (July): 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2014.03.006>.

Rothwell, Stephen W., Evelyn Sawyer, Jennifer Dorsey, William S. Flournoy, Timothy Settle, David Simpson, Gary Cadd, Paul Janmey, Charles White, and Kathleen A. Szabo. 2009. "Wound Healing and the Immune Response in Swine Treated with a Hemostatic Bandage Composed of Salmon Thrombin and Fibrinogen." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 20 (10): 2155–66. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3769-2>.

Salahshourifar, Iman, Vui King Vincent-Chong, Thomas George Kallarakkal, and Rosnah Binti Zain. 2014. "Genomic DNA Copy Number Alterations from Precursor Oral Lesions to Oral Squamous Cell Carcinoma." *Oral Oncology* 50 (5): 404–12. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.02.005>.

Sanderson, R J. 2002. "Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck * Commentary: Head and Neck Carcinomas in the Developing World." *BMJ* 325 (7368): 822–27. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7368.822>.

Schoop, Remilio A. L., Mathieu H. M. Noteborn, and Robert J. Baatenburg de Jong. 2009. "A Mouse Model for Oral Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Molecular Histology* 40 (3): 177–81. <https://doi.org/10.1007/s10735-009-9228-z>.

Schultz, Gregory S., Jeffrey M. Davidson, Robert S. Kirsner, Paul Bornstein, and Ira M. Herman. 2011. "Dynamic Reciprocity in the Wound Microenvironment." *Wound Repair and Regeneration* 19 (2): 134–48. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2011.00673.x>.

Seliger, Barbara, Chiara Massa, Bo Yang, Daniel Bethmann, Matthias Kappler, Alexander Walter Eckert, and Claudia Wickenhauser. 2020. "Immune Escape Mechanisms and Their Clinical Relevance in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *International Journal of Molecular*

Sciences 21 (19): 7032. <https://doi.org/10.3390/ijms21197032>.

Selvasandran, Kaviyanka, Georges Makhoul, Prashant K. Jaiswal, Rishi Jurakhan, Li Li, Khalid Ridwan, and Renzo Cecere. 2018. "A Tumor Necrosis Factor- α and Hypoxia-Induced Secretome Therapy for Myocardial Repair." *The Annals of Thoracic Surgery* 105 (3): 715–23.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.005>.

Sepantafar, Mohammadmajid, Reihan Maheronnaghsh, Hossein Mohammadi, Fatemeh Radmanesh, Mohammad Mahdi Hasani-sadrabadi, Marzieh Ebrahimi, and Hossein Baharvand. 2017. "Engineered Hydrogels in Cancer Therapy and Diagnosis." *Trends in Biotechnology* 35 (11): 1074–87. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.06.015>.

Shi, Liwang, Jinqiu Zhang, Man Zhao, Shukun Tang, Xu Cheng, Wenyuan Zhang, Wenhua Li, Xiaoying Liu, Haisheng Peng, and Qun Wang. 2021. "Effects of Polyethylene Glycol on the Surface of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery." *Nanoscale* 13 (24): 10748–64.

<https://doi.org/10.1039/D1NR02065J>.

Sierra, David H. 1993. "Fibrin Sealant Adhesive Systems: A Review of Their Chemistry, Material Properties and Clinical Applications." *Journal of Biomaterials Applications* 7 (4): 309–52.

<https://doi.org/10.1177/088532829300700402>.

Silva, M. M.C.G., L. A. Cyster, J. J.A. Barry, X. B. Yang, R. O.C. Oreffo, D. M. Grant, C. A.

Scotchford, S. M. Howdle, K. M. Shakesheff, and F. R.A.J. Rose. 2006. "The Effect of Anisotropic Architecture on Cell and Tissue Infiltration into Tissue Engineering Scaffolds." *Biomaterials* 27 (35): 5909–17. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.08.010>.

Silva Monteiro, Luís, Márcio Diniz-Freitas, Saman Warnakulasuriya, Tomás Garcia-Caballero, Jerónimo Forteza-Vila, and Máximo Fraga. 2018. "Prognostic Significance of Cyclins A2, B1, D1, and E1 and CCND1 Numerical Aberrations in Oral Squamous Cell Carcinomas."

<https://doi.org/10.1155/2018/7253510>.

Solomon, Benjamin, Richard J. Young, and Danny Rischin. 2018. "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Genomics and Emerging Biomarkers for Immunomodulatory Cancer Treatments." *Seminars in Cancer Biology* 52 (October): 228–40.

<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.008>.

Speight, Paul M., Syed Ali Khurram, and Omar Kujan. 2018. "Oral Potentially Malignant Disorders: Risk of Progression to Malignancy." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 125 (6): 612–27. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>.

Spicer, Patrick P., and Antonios G. Mikos. 2010. "Fibrin Glue as a Drug Delivery System." *Journal of Controlled Release* 148 (1): 49–55. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2010.06.025>.

Staton, Carolyn A, Nicola J Brown, and Claire E Lewis. 2003. "The Role of Fibrinogen and Related Fragments in Tumour Angiogenesis and Metastasis." *Expert Opinion on Biological Therapy* 3 (7): 1105–20. <https://doi.org/10.1517/14712598.3.7.1105>.

Subramani, K., and W. Ahmed. 2012. "Nanoparticulate Drug Delivery Systems for Oral Cancer Treatment." In *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*, 333–45. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-7862-1.00019-5>.

Tan, Jianying, Li Li, Huanran Wang, Lai Wei, Xiali Gao, Zheng Zeng, Sainan Liu, Yonghong Fan, Tao Liu, and Junying Chen. 2021. "Biofunctionalized Fibrin Gel Co-Embedded with BMSCs and VEGF for Accelerating Skin Injury Repair." *Materials Science and Engineering: C* 121 (February): 111749. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111749>.

Torre, Lindsey A, Freddie Bray, Rebecca L Siegel, Jacques Ferlay, Joannie Lortet-Tieulent, and Ahmedin Jemal. 2015. "Global Cancer Statistics, 2012." *CA Cancer J Clin* 65: 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.

Vermorken, Jan B., Ricard Mesia, Fernando Rivera, Eva Remenar, Andrzej Kawecki, Sylvie Rottey, Jozsef Erfan, et al. 2008. "Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer." *New England Journal of Medicine* 359 (11): 1116–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>.

Vigata, Margaux, Christoph Meinert, Dietmar W. Hutmacher, and Nathalie Bock. 2020. "Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques." *Pharmaceutics* 12 (12): 1188. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121188>.

Warnakulasuriya, S. 2009. "Causes of Oral Cancer – an Appraisal of Controversies." *BDJ*. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.1009>.

Warnakulasuriya, S, Newell W Johnson, and I Van Der Waal. n.d. "Nomenclature and

Classification of Potentially Malignant Disorders of the Oral Mucosa.”

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>.

WHO - World Health Organization. 2022. “TNM Classification of Carcinomas of the Lip and Oral Cavity.” 2022. <https://screening.iarc.fr/atlasoralclassiftnm.php#reference>.

Wolinsky, Jesse B., Yolonda L. Colson, and Mark W. Grinstaff. 2012. “Local Drug Delivery Strategies for Cancer Treatment: Gels, Nanoparticles, Polymeric Films, Rods, and Wafers.” *Journal of Controlled Release* 159 (1): 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.11.031>.

Wong, Tsc, and D Wiesenfeld. 2018. “Oral Cancer.” <https://doi.org/10.1111/adj.12594>.

Xu, Tianwei, Zhengbing Lv, Qiuhua Chen, Min Guo, Xufang Wang, and Fengjie Huang. 2018. “Vascular Endothelial Growth Factor Over-Expressed Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Media Ameliorate Palmitate-Induced Diabetic Endothelial Dysfunction through PI-3K/AKT/mTOR/ENOS and P38/MAPK Signaling Pathway.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 106 (October): 491–98. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.06.129>.

Zhang, Ge, Charles T. Drinnan, Laura R. Geuss, and Laura J. Suggs. 2010. “Vascular Differentiation of Bone Marrow Stem Cells Is Directed by a Tunable Three-Dimensional Matrix.” *Acta Biomaterialia* 6 (9): 3395–3403. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2010.03.019>.

Zhang, Ge, Xiaohong Wang, Zongli Wang, Jianyi Zhang, and Laura Suggs. 2006. “A PEGylated Fibrin Patch for Mesenchymal Stem Cell Delivery.” *Tissue Engineering* 12 (1): 9–19. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.9>.

Zhang, Qinglin, Xun Sun, Jianxun Ding, Ping He, Yujia Liu, Hongjing Cheng, Changlin Zhou, and Xiangwei Meng. 2015. “Autoserum: An Optimal Supplement for Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells of Liver-Injured Rats.” *Stem Cells International* 2015: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/459580>.

Zhang, S-J, X-Y Song, M He, and S-B Yu. 2016. “Effect of TGF-B1/SDF-1/CXCR4 Signal on BM-MSCs Homing in Rat Heart of Ischemia/Perfusion Injury.” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20 (5): 899–905.

Zhang, Zhanpeng. 2017. “Injectable Biomaterials for Stem Cell Delivery and Tissue Regeneration.” *Expert Opinion on Biological Therapy* 17 (1): 49–62.

<https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1256389>.

გამოკვეყნებულ ნაშრომების სია

Kakabadze MZ, Paresishvili T, Karalashvili L, Chakhunashvili D, Kakabadze Z. Oral microbiota and oral cancer: Review. *Oncol Rev.* 2020 Jul 6;14(2):476. doi: 10.4081/oncol.2020.476. PMID: 32676172; PMCID: PMC7358985.

Kakabadze MZ, Paresishvili T, Kordzaia D, Karalashvili L, Chakhunashvili D, Kakabadze Z. RELATIONSHIP BETWEEN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND IMPLANTS (REVIEW). *Georgian Med News.* 2020 Sep;(306):147-151. PMID: 33130663.

Kakabadze MZ, Paresishvili T, Mardaleishvili K, Vadachkoria Z, Kipshidze N, Jangavadze M, Karalashvili L, Ghambashidze K, Chakhunashvili D, Kakabadze Z. Local drug delivery system for the treatment of tongue squamous cell carcinoma in rats. *Oncol Lett.* 2022 Jan;23(1):13. doi: 10.3892/ol.2021.13131. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34820012; PMCID: PMC8607325

მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

კონტროლირებადი მიზანმიმართული წამლის მიწოდების სისტემის შექმნა ბიოთავსებადი, ორშრიანი „სენდვიჩ“ გელის საფუძველზე და მისი გამოყენება ენის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის სამკურნალოდ - აკად.ნინო ჯავახიშვილის ხსოვნისადმი მიძღვნილი სიმპოზიუმი (თბილისი 2021)

Local drug delivery system for the treatment of tongue squamous cell carcinoma- I საერთაშორისო კონფერენცია „ტრანსლაციური და კლინიკური მედიცინა“ (თბილისი 2022)