

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა  
ბიოლოგია

## ქეთევან ჩუბინიძე

ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში ზრდის  
შემაკავებელი ფაქტორის იდენტიფიცირება და თერაპიული მიზნით მისი  
მიზანშეწონილობის დადგენა

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

დიანა ძიძიგური

ბიოლოგიის მეცნ. დოქტორი, პროფესორი

ომარი მუკბანიანი

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი

2021

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

Faculty of Exact and Natural Sciences

Doctoral Program Biology

Ketavan Chubinidze

Identification of a Growth Inhibitory Factor in Benign Tumor Cells of The Human Prostate  
and Determination its Appropriateness for Therapeutic Purposes

The thesis work is performed to obtain a PhD academic degree in Biology

Scientific Supervisors:

Diana Dzidziguri

Doctor of Biological sciences

Omari Mukbaniani

Doctor of Chemical sciences

Tbilisi

2021

## აბსტრაქტი

ჩატარებულია კომპლექსური კვლევები *in vitro* და *in vivo* სისტემებში. აღნიშნული კვლევების მიზანი იყო თანამედროვე მედიცინის ისეთი უახლესი მიმართულების განვითარების ხელშეწყობა, რომელიც გულისხმობს ერთდროულად: სიმსივნის დიაგნოსტიკას, სხვადასხვა პრეპარატებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად წამლის ლოკალურად მიწოდებას და მკურნალობის ხარისხის გაზრდას. აღნიშნული კვლევებით შესაძლებელია უჯრედების გამრავლების პროცესის ბუნებრივი რეგულატორების იდენტიფიცირება და თერაპიული მიზნით გამოყენების მიზანშეწონილობის დასაბუთება. კერძოდ, წარმოდგენილ ნაშრომში ნაჩვენებია ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი ფაქტორის რაოდენობრივი შემცველობის თავისებურებები. ამ მიზნით, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დიაგნოსტირებული პაციენტების პოსტოპერაციული მასალიდან სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით გამოყოფილი და იდენტიფიცირებული იქნა თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი (თცკ). აღნიშნული კომპლექსის ცილოვანი კომპონენტების შედარებითი შესწავლით დადგინდა, რომ სხვა ეუკარიოტული ორგანიზმების უჯრედებიდან გამოყოფილი ცილოვანი კომპლექსების მსგავსად, პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნის უჯრედებიდან მიღებული კომპლექსი შეიცავს ცილების ორ ქვეფრაქციას: შედარებით მაღალმოლეკულურ 20-120 კდ და დაბალმოლეკულურ 11-17კდ. ამავე დროს, პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის გზით გამოვლინდა ინტაქტური უჯრედების თერმოსტაბილურ ცილოვან კომპლექსთან შედარებითი განსხვავება დაბალმოლეკულური ფრაქციის რაოდენობრივ შემცველობაში. კერძოდ, პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თცკ-ში გამოვლინდა აქტიური კომპონენტის (კალმოდულინი, მოლეკულური წონა 12-14კდ) მინორული შემცველობა. შესწავლილი იქნა თეთრი ვირთაგვის სხვადასხვა (თავის ტვინის, ღვიძლის, გულის და პროსტატის) ქსოვილის თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსები. ნაჩვენებია, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილი ცილოვანი კომპლექსის მსგავსად, ინტაქტური ვირთაგვის პროსტატის ქსოვილში კალმოდულინის

შემცველობა მინორულია, ხოლო ვირთაგვების ღვიძლში და თავის ტვინში უფრო მაღალია შედარებით პროსტატასთან. თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის შემადგენლობაში კალმოდულინის მართლაც მცირე რაოდენობით შემცველობის დადასტურებისათვის ჩატარებულია ექსპერიმენტები ანტიკალმოდულინის ანტისხეულებით. იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის საშუალებით გამოვლინდა, რომ კალმოდულის მინორული შემცველობა ადამიანის კეთილთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში, განსხვავებით ვირთაგვების სხვადასხვა (ღვიძლი, სათესლე და პროსტატა) ქსოვილისაგან. აღნიშნული მეთოდით დადასტურებულია, რომ კალმოდულინის მცირე რაოდენობა ტიპურია ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებისათვის. შესწავლილია ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან და ინტაქტური არახაზოვანი თეთრი ვირთაგვების პროსტატის უჯრედებიდან გამოყოფილი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსების გავლენა მოზარდი ვირთაგვების აქტიურად პროლიფერირებად სხვადასხვა (ღვიძლი და თავის ტვინი) ქსოვილის პროლიფერაციულ აქტიურობაზე. ნაჩვენებია, რომ ცილოვანი კომპლექსები არ ავლენენ დამთრგუნველ ზემოქმედებას მოზარდი თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინისა და ღვიძლის ქსოვილების პროლიფერაციულ აქტიურობაზე. ნაჩვენებია, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან და ინტაქტური ვირთაგვების პროსტატის ქსოვილებიდან გამოყოფილი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსები ინტრაპერიტონეალურად შეყვანის შემდეგ არ ცვლიან მოზარდი ვირთაგვების სხვადასხვა (ღვიძლი და თავის ტვინი) ქსოვილის ნორმალურ ჰისტოარქიტექტონიკას, ვინაიდან არ ახდენენ ტოქსიკურ ზეგავლენას აღნიშნულ ქსოვილებზე. შემუშავებულია ახალი სახეობის, სინათლით და მჟავა/ტუტთანობით მართვადი წამლის მიწოდების სისტემების ე.წ. „ჭკვიანი“ (smart) პლატფორმა, რაც გულისხმობს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების და/ან წამლის სინათლითა და მჟავა/ტუტთანობით კონტროლირებად გამოყოფას ადამიანის ორგანიზმში, სამიზნე ადგილზე და სასურველ დროს. დამზადებული იქნა პოლიმერული ნანოკომპოზიცია, რომელშიც ადგილი აქვს ფლუორესცენციის გაძლიერების მოვლენას. ნაჩვენები იქნა, რომ კალმოდულინთან დაკავშირებულ

ფლუორესცენციურ საღებარსა და ოქროს ნანონაწილაკებს შეუძლიათ ფლუორესცენციის ინტენსიობის გაზრდა აღმგზნები ლაზერული წყაროს ზემოქმედებით. შემოთავაზებული მეთოდი პერსპექტიულია კალმოდულინის ჩართულობით მიმდინარე, ფლუორესცენციურ ვიზუალიზაციაზე დაფუძნებულ, ბიოსამედიცინო კვლევებში. დამზადებულია ნანოკომპოზიცია პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტისხეულის, ფლუორესცენციური საღებარის და ოქროს ნანონაწილაკების გამოყენებით, რაც პროსტატის სპეციფიკურ მემბრანულ ანტიგენთან დაკავშირების და მისი აღმოჩენის საშუალებას იძლევა.

ახლო ინფრაწითელი საღებარის და ოქროს ნანოღეროების გამოყენებით დამზადებულია ნანოკომპოზიცია სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისათვის. რაც ნაჩვენებია პროსტატის სიმსივნური უჯრედების მაგალითზე. პროსტატის პოსტოპერაციული ტრანსურეთრალური ელექტორეზექციის შედეგად მიღებული მასალიდან დამზადებული ანათლების აღნიშნულ ნანოკომპოზიციაში ინკუბაციის და ახლო ინფრაწითელი ფლუორესცენციური საღებარით ქსოვილის ანათლების შეღებვის შემდეგ, მიკროსკოპულად გამოვლინდა თვალსაჩინო სხვაობა. მიღებული შედეგები დადასტურებულია სპექტრალური ანალიზის საშუალებითაც. აღმოჩნდა, რომ ოქროს ნანოღეროები აძლიერებს ახლო ინფრაწითელი საღებარის გამოსხივებას და მისაღებია სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციის ხარისხის გაუმჯობესებისათვის.

ქოლესტერული თხევადი კრისტალის თერმომგრძობიარე ნარევის საფუძველზე დამზადდა მიკროთერმომეტრები, რომელთა სამუშაო ტემპერატურებია  $+25^{\circ} - +49^{\circ} C$ , რაც შესაძლებელს ხდის მათ ბიოლოგიურ სისტემაში გამოყენებას, განსაკუთრებით, სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისა და მათი თერმული დაშლის მოდელირების დროს.

## **Abstract**

The complex studies have been carried out in vitro and in vivo systems. These studies aimed to promote development modern direction of medicine which implies the simultaneous diagnosis of the tumors, the local delivery of drugs, to prevent the side effects caused by various drugs, and to increase the quality of the treatment. These studies can identify the natural regulators of the cell proliferation process and justify their use for therapeutic purposes. In particular, the present work demonstrates the peculiarities of the quantitative content of a protein inhibiting endogenous growth in benign tumor cells of the human prostate. For this purpose, a thermostable protein complex (TPC) was isolated from the postoperative material of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) by the method of alcohol extraction. A comparative study of the protein components of this complex has shown that similar to the protein complexes isolated from the cells of the other eukaryotic organisms, the complex derived from the benign prostate tumor cells contains two sub-fractions of proteins: the relatively high molecular weight 20-120 kDa, and the low molecular weight 11-17 kDa. At the same time, the electrophoresis in the polyacrylamide gel revealed a difference in the quantitative content of the low molecular weight fraction compared to the TPC of intact cells. In particular, the TPC of benign prostate tumor cells revealed a minor content of the active component (calmodulin, MW 12-14 kDa)

TPCs of various (brain, liver, heart, and prostate) tissues of white rats were studied. It has been shown that, like the protein complex isolated from benign tumor cells of the human prostate, the content of calmodulin in the prostate tissue of an intact rat is minor, while it is higher in the liver and brain of rats compared to the prostate. Experiments with anti-calmodulin antibodies have been performed to confirm the relatively small content of calmodulin in the TPC. Immuno-histochemical analysis revealed that the calmodulin minor content in benign human tumor cells was different from that of various rat (liver, testes, and prostate) tissues. This method proves that small amounts of calmodulin are typical for benign tumor cells in the human prostate. The effect of TPC isolated from benign tumor cells of human prostate and intact nonlinear white rat prostate cells on the proliferative activity of various proliferating (liver and brain) tissues of adult rats. Protein complexes have been shown to have no inhibitory

effect on the proliferative activity of brain and liver tissues in adult white rats. It has been shown that TPC isolated from benign tumor cells of the human prostate and prostate tissues of intact rats after intraperitoneal administration, do not alter the normal histoarchitectonics of various tissues (liver and brain) of adolescent rats, as they do not have a toxic effect on the tissues.

New types of light and acid/alkali-controlled drug delivery systems have been developed. "Smart" platform, which means the release of biologically active compounds and/or drugs controlled by light and acid /alkalinity in the human body, at the targeted site and at the desired time. A polymer nanocomposite was prepared, in which the fluorescence enhancement phenomenon takes place. It has shown that calmodulin-conjugated fluorescent dyes and gold nanoparticles can increase the fluorescence intensity upon exposure to an exciting laser source. The proposed method is promising in ongoing biomedical studies based on the inclusion of calmodulin with fluorescence imaging. The nanocomposite was prepared using the prostate-specific membrane antibody, fluorescent dye, and gold nanoparticles, which allows us to bind and detect the prostate-specific membrane antigen.

Using the near-infrared dye and gold nanorods a nanocomposite was prepared to visualize the tumor cells, as shown in the example of prostate tumor cells. Material obtained from the post-surgical transurethral electroresection of the prostate, and stained with the fluorescent dye, microscopically shows significant disparity. The obtained results are confirmed by spectral analysis as well. Gold nanoparticles have been found to enhance near-infrared dye radiation and are acceptable for the improving the visualization quality of tumor cells.

Based on the thermosensitive mixture of the cholesteric liquid crystals, have prepared the micro thermometers, with operating temperatures of  $+ 25^{\circ} - + 49^{\circ} \text{ C}$ , make it possible to use them in the biological system, especially for the visualization of tumor cells and for the modeling of their thermal decomposition.

## სარჩევი

შესავალი .....	11
კვლევის მიზანი და ამოცანები.....	14
თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	15
1.1. ზრდის ფაქტორების ზოგადი მიმოხილვა.....	15
1.1.1. ზრდის შემაკავებელი ენდოგენური ფაქტორები.....	17
1.1.2. ზრდის ფაქტორები და სიმსივნური ტრანსფორმაცია.....	19
1.1.3. ზრდის ფაქტორების ექსპრესიის თავისებურება პროსტატის სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს.....	20
1.1.4. კალმოდულინი და მისი ზოგადი დახასიათება .....	24
1.1.5. ანდროგენის რეცეპტორის ბიოლოგიური როლი პროსტატის ფუნქციონირებაში.....	25
1.1.6. პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ზოგადი დახასიათება.....	31
1.2. ნანოტექნოლოგია და მისი გამოყენება მედიცინაში .....	33
1.2.1. ნანონაწილაკების ზოგადი დახასიათება .....	39
1.2.2. ვერცხლის ნანონაწილაკები და მათი თვისებები.....	40
1.2.4. ოქროს ნანოდეროების დახასიათება .....	42
1.2.5. პოლიმერული ნანოკომპოზიციები და მათი თვისებები .....	43
1.3. სითბური ველების განაწილების ვიზუალიზაცია მეტალურ ნანოკომპოზიციებში თხევადკრისტალური მიკროთერმომეტრების გამოყენებით .....	45
1.3.1. ენერჯის გადაცემის (ტრანსფერის) მოვლენა ფლუორესცენციური საღებარებით ფუნქციონალიზირებულ ნანონაწილაკებში.....	45
1.3.2. თხევადი კრისტალები, მათი თვისებები და ბიოლოგიური როლი ცოცხალ ორგანიზმებში .....	46
1.4. წამლის მიმწოდებელი სისტემები.....	50



1.4.1.	სამიზნე უჯრედებამდე წამლის მიწოდების თავისებურება .....	51
1.4.2.	სპიროპირანების ზოგადი დახასიათება.....	52
თავი 2.	კვლევის მეთოდები.....	53
2.1.	კვლევის ობიექტი და მასალები .....	53
2.2.	თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის გამოყოფა სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით.....	54
2.4.	ცილების შესწავლა ნატიური ელექტროფორეზის პოლიაკრილამიდის გელში.....	55
2.5.	გელის შეღებვა ვერცხლის ნიტრატით.....	55
2.6.	სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის ქსოვილების ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება .....	56
2.7.	მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა .....	56
2.8.	იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვის მეთოდი.....	57
2.9.	სინათლით და pH-ით მართვადი წამლის მიწოდების თხევადკრისტალური მიკროკონტეინერების დამზადება.....	57
2.10.	პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ოქროს ნანონაწილაკებისა და ნილოსის ლურჯ 690 პერქლორატისაგან ფირების დამზადება .....	58
2.11.	პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ანტისხეულის, ოქროს ნანონაწილაკების და ფლუორესცენციური საღებარით ჩამატებული ნანოკომპოზიციის დამზადება.....	59
2.12.	ოქროს ნანოლეროებითა და ინფრაწითელი ფლუორესცენციური საღებარით მოდიფიცირებული პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ინკუბაცია.....	60
2.13.	ფლუორესცენციური საღებარით, ოქროს ნანონაწილაკებით და კალმოდულინით მომზადებული ნანოკომპოზიცია.....	61
2.14.	თხევადი კრისტალების და ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენებით ნანოკომპოზიციის დამზადება .....	62
თავი 3.	შედეგები და განხილვა.....	63
3.1.	პროსტატის ინტაქტური და სიმსივნური ქსოვილების ენდოგენური ზრდის მარეგულირებელი ცილოვანი კომპლექსის შესწავლა .....	63

3.1.1.	ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის იდენტიფიცირება და გამოყოფა .....	63
3.1.2.	ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის შედარებითი დახასიათება .....	66
3.1.3.	პროსტატის ინტაქტური და კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილების შედარებითი იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით .....	70
3.1.4.	მოზარდი ვირთაგვას თავის ტვინისა და ღვიძლის უჯრედების მიტოზურ აქტიურობაზე ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თგკ-ს ზემოქმედების შესწავლა.....	74
3.1.5.	მოზარდი ვირთაგვის თავის ტვინისა და ღვიძლის უჯრედების მიტოზურ აქტიურობაზე ზრდასრული ვირთაგვების პროსტატის ინტაქტური ქსოვილიდან მიღებული თერმოსტაბილური ცილების ზემოქმედების შესწავლა.....	80
3.2.	წამლის მიზნობრივი მიწოდება სინათლით და pH მგრძნობიარე მიკროკონტეინერების საშუალებით .....	85
3.3.	ქსოვილების ვიზუალიზაციის ხარისხის გაუმჯობესება ფლუორესცენციური საღებარი/მეტალური ნანონაწილაკების გამოყენებით. ....	93
3.3.1.	ლუმინესცენციის გაძლიერება ნანოკომპოზიციაში.....	93
3.3.2.	პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ანტისხეულის ურთიერთქმედება ოქროს ნანონაწილაკი/საღებარი ნანოკომპოზიციასთან .....	96
3.3.3.	საღებარი/ოქროს ნანონაწილაკები/კალმოდულინი კომპლექსი ეუკარიოტულ უჯრედებში კალმოდულინით წარმოებული პროცესების მონიშვნისათვის.....	97
3.3.4.	ოქროს ნანოდეროები/ინფრაწითელი საღებარი ნანოკომპოზიციაში პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისათვის .....	103
3.4.	სითბური ველების განაწილების ვიზუალიზაცია თხევადკრისტალური მიკროთერმომეტრების გამოყენებით.....	107
	დასკვნები:.....	113
	გამოყენებული ლიტერატურა:.....	114

## შემოკლებული აღნიშვნები

PSMA (პსმა) პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენი

LNCaP ადამიანის ანდროგენ-მგრძობიარე პროსტატის ადენოკარცინომის სიმსივნური ხაზი.

PC-3 ანდროგენ-რეზისტენტული პროსტატის ადენოკარცინომის სიმსივნური ხაზი.

თცკ -თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი

ნწ ნანონაწილაკები

ვწ ვერცხლის ნანონაწილაკები

ქთკ ქოლესტერული თხევადი კრისტალი

ნთკ ნემატური თხევადი კრისტალი

უი ულტრაიისფერი

ნლ ნილოსის ლურჯი

პსმაა PSMAA პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ანტისხეული

სპ სპიროპირანი

ნლწ ნილოსის წითელი

ტურ-ი ტრანსურეთრალური რეზექცია

მემ-ი მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი

კმმ კონფოკალური მასკანირებელი მიკროსკოპი

ფმ ფლუორესცენციური მიკროსკოპი

ამმ ატომურ ძალური მიკროსკოპი

HGF/c-Met ჰეპატოციტური ზრდის ფაქტორი და მისი რეცეპტორი,

Src kinase პროტო-ონკოგენური თიროზინ-კინაზა

PI3K-ფოსფოინოზიდიტ-3 კინაზა

AKT სერინ/ტრეონინ-სპეციფიკური კინაზა

## შესავალი

თანამედროვე მსოფლიოში ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიების სწრაფი განვითარების მიუხედავად, კაცობრიობისთვის ერთ-ერთ ძირითად საფრთხედ და შესაბამისად, უდიდეს გამოწვევად რჩება ისეთ კომპლექსურ დაავადებებთან ბრძოლა, როგორებიცაა: კარდიოვასკულარული და ნეიროდეგენერაციული დაავადებები და სიმსივნეები. ამ დაავადებების უმეტესობა უარყოფით ზეგავლენას ახდენს არამხოლოდ პაციენტზე, არამედ სოციუმზეც და ხშირად ცვლის ადამიანების ყოფაცხოვრების ჩვეულ რიტმს (<https://etp-nanomedicine.eu/about-nanomedicine/what-is-nanomedicine/>). მსოფლიოს განვითარებულ ქვეყნებში ონკო-უროლოგიურ დაავადებათა შორის აქტიური კვლევის საგანი არის პროსტატის სიმსივნეები, რომლებიც სერიოზულ პრობლემებს და საფრთხეს უქმნის მილიონობით მამაკაცის ჯანმრთელობას და სიცოცხლეს. პროსტატა, პირამიდის ფორმის მილაკოვან-ალვეოლური რეტროპერიტონული ჯირკვალა, რომელშიც კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია ხდება მისი პარენქიმის სხვადასხვა ზონიდან. პროსტატაში არის სამი მკვეთრად გამოიჯნული ზონა: ცენტრალური, პერიფერიული და გარდამავალი. სწორედ, პერიფერიულ ზონაში ვითარდება-პროსტატის სიმსივნეების 70%-80% (აქ ყველაზე ხშირად ვითარდება პროსტატის კიბო), ხოლო გარდამავალში, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია. ასევე, პროსტატის სიმსივნეების განვითარების რისკი, თეთრკანიანებთან შედარებით, 2,5-ჯერ მაღალია შავკანიან მამაკაცებში (<https://sperlingprostatecenter.com/prostate-zone-anatomy-prostate-cancer-and-imaging> 2020/), ( Etzioni R & Nyame Y. A., 2020).

სიმსივნეების კონტროლის საერთაშორისო ორგანიზაციის (UICC) 2020 წლის მონაცემების თანახმად, პროსტატის სიმსივნით დაავადების 1,414 259 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, რაც მამაკაცების სიმსივნეებით დაავადების 14,1%-ია და მეორე ადგილზეა ფილტვის სიმსივნეების შემდეგ (<https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> 2020). პროსტატის სიმსივნეების წარმატებით მკურნალობისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს მისი განვითარების ადრეულ სტადიაზე აღმოჩენასა და მკურნალობას

([who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis](http://who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis)). ამ მიზნით გამოიყენება სკრინინგული მეთოდები. კერძოდ: პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენის რაოდენობის განსაზღვრა, რექტალური გასინჯვა, მაგნიტურ-რეზონანსული, კომპიუტერული, პოზიტრონულ ემისიური/კომპიუტერული ტომოგრაფია. აღნიშნული მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკა და დროულად მკურნალობის დაწყება, რაც პაციენტის სრული გამოჯანმრთელების, ან მისი სიცოცხლის გახანგრძლივების საშუალებას იძლევა (<https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq2020>). მიუხედავად ამისა, სხვა დაავადებების მსგავსად, პროსტატის სიმსივნეების ადრეული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება ბიომედიცინის აქტუალურ პრობლემად რჩება. სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ დღეისათვის ყველაზე პერსპექტიულ მიმართულებად ყალიბდება ბიოთერაპია, რომელიც გულისხმობს ზრდის ფაქტორების და/ან მათი ინჰიბიტორების გამოყენებით ორგანიზმის დამცველობითი მექანიზმების აქტივაციას. ზრდის ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედში, როგორც ფიზიოლოგიური პროცესების, ისე სხვადასხვა დაავადების, მათ შორის სიმსივნეების ფორმირების პროცესში (Hua H et al., 2020); (Isali I et al., 2019); (Rosenberg S A et al., 2011). ისინი მოქმედებენ, როგორც ნორმალური უჯრედების დიფერენცირებაზე, ისე ზრდის მასტიმულირებელი კასკადური გზის გააქტიურებასა და შესაბამისად, უჯრედების ფენოტიპის ცვლილებაზე (William L Stone et al., 2020.); (Aaronson S., 1991). არსებობს პროლიფერაციის, დიფერენცირების და რეგენერაციის პროცესებში ჩართული ზრდის მარეგულირებელი როგორც ენდო, ისე ეგზოგენური ფაქტორები. ეს ნაერთები სიმსივნურ უჯრედებზე ზემოქმედების დროს არ ახდენენ ქიმიური პრეპარატების მსგავს ტოქსიკურ ზეგავლენას სხვა ქსოვილების უჯრედებზე (Nahata M et al., 2003 ); ( Cheung H W et al., 2011).

აღსანიშნავია, რომ უჯრედების გამრავლების დამთრგუნველი ერთ-ერთი ასეთი ენდოგენური ცილოვანი ბუნების ნაერთების კომპლექსი აღწერილია ფილოგენეზურად დამორებული ინდივიდების (ბაქტერიიდან დაწყებული ადამიანის ჩათვლით) ყველა ქსოვილში (Bakuradze E et al., 2014). ნაჩვენებია, რომ ზრდასრული

ვირთაგვების სხვადასხვა ქსოვილიდან (თირკმელი, გული და პანკრეასი) მიღებული თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი (თცკ) ტრანსკრიპციის პროცესის ინჰიბირების გზით ჰომოლოგიური უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას იწვევს. პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეთოდით დადგენილია, რომ თცკ შეიცავს დაბალი (11-17 კდ) და შედარებით მაღალი (20-120 კდ) მოლეკულური მასის ქვეფრაქციებს (Giorgobiani N et al., 2005); (Dzidziguri D et al., 2018). დღეისათვის, რეკომენდებულია უჯრედების პროლიფერაციის დამთრგუნველი ფაქტორების გამოყენება სიმსივნეების მკურნალობაში პერსპექტიულ თერაპიულ აგენტებად. ამავე დროს, გასათვალისწინებელია, რომ როგორც სამკურნალო საშუალებების, ასევე, ზრდის ფაქტორების გამოყენების დროს, თავს იჩენს არასასურველი გვერდითი ეფექტებიც, რაც გამოწვეულია ადამიანის ორგანიზმში წამლის არამიზნობრივი მიწოდებით, რადგან დაავადებულ უჯრედებთან ერთად ჯანმრთელი უჯრედებიც ზიანდება. ბოლო წლებში მნიშვნელოვანი კვლევები მიმდინარეობს წამლის მიზანმიმართული ე. წ. ტარგეტირებული მიწოდების და „ჰკვიანი“ სისტემების შექმნის მიზნით, რაც წამლის ლოკალურად, შესაფერის ადგილზე და დროს, სასურველი დოზით გამოთავისუფლების საშუალებას იძლევა. მკურნალობის ეს მიდგომა წამლის დოზირების შემცირებას და მისი გვერდითი ეფექტების ან უკუჩვენების შესუსტებას უზრუნველყოფს (Volker Schirmacher 2020) (Mu W et al., 2020). სწორედ ამიტომ, უკანასკნელი ათი წლის განმავლობაში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ნანონაწილაკების გამოყენებას სიმსივნური დაავადებების განვითარების ადრეულ სტადიებზე აღმოჩენასა და მკურნალობაში. აღმოჩნდა, რომ ნანონაწილაკები, განსაკუთრებით, მეტალური ნანონაწილაკები აქტიურად ურთიერთქმედებენ ფლუორესცენციურ საღებარებთან და იწვევენ მათი გამოსხივების მნიშვნელოვან ცვლილებას (გამოსხივების გაძლიერებას, შესუსტებას, სინათლის სპექტრის შეცვლას (Sara El-Molla A. F et al., 2017); (Ribeiro T et al., 2017). მეორეს მხრივ, მეტალური ნანონაწილაკები კონცენტრირდებიან სიმსივნური უჯრედების სიახლოვეს თავიანთი დიპოლური ურთიერთქმედების გამო, რაც აუმჯობესებს სიმსივნური უჯრედების აღმოჩენისა და ვიზუალიზაციის ხარისხს (Schaming D & Remita H., 2015).

## კვლევის მიზანი და ამოცანები

სამუშაოს მიზანი: ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების ზრდის შემაკავებელი ენდოგენური ფაქტორის იდენტიფიცირება, შედარებითი შესწავლა და თერაპიული მიზნით გამოყენებისთვის ახალი მიმწოდებელი სისტემების შემუშავება.

კვლევის მიზნის მისაღწევად დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

1. ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის უჯრედებიდან (ტრანსურეთრული რეზექციის შედეგად მიღებული პოსტოპერაციული მასალა) სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით ენდოგენური თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის გამოყოფა და ნაწილობრივი გასუფთავება;
2. პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეთოდით ცილოვანი კომპლექსის აქტიური საწყისის (ცილოვანი ფაქტორის) იდენტიფიცირება და შედარებითი დახასიათება;
3. მოზარდი თეთრი ვირთაგვების სხვადასხვა ქსოვილის (თავის ტვინი და ღვიძლი) პროლიფერაციულ აქტიურობაზე პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის უჯრედებიდან მიღებული ენდოგენური თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის მოქმედების შესწავლა;
4. ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი ფაქტორის თერაპიული მიზნით გამოყენებისათვის სინათლით და pH-ით მართვადი წამლის მიწოდებელი მიკროკონტეინერული სისტემების შემუშავება;
5. ვერცხლის ნანონაწილაკებიან გარემოში ლაზერული სინათლით ზემოქმედებისას, უჯრედშორის სივრცეში ტემპერატურის შესაძლო ცვლილების შესაფასებლად ქოლესტერულ თხევად კრისტალებზე დაფუძნებული, მიკროთერმომეტრების შემუშავება ინ ვიტრო სისტემაში.
6. ოქროს სფერული ნანონაწილაკების, ოქროს ნანოდეროების და ფლუორესცენციური საღებარების გამოყენებით სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის ვიზუალიზაციის ხარისხის გაუმჯობესების დადგენა.

# თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა

## 1.1. ზრდის ფაქტორების ზოგადი მიმოხილვა

ცნობილია, რომ ეუკარიოტული ორგანიზმების სრულყოფილ ზრდისა და განვითარების პროცესებში გარემო ფაქტორებთან ერთად მონაწილეობენ ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემები და ნივთიერებები, რომლებიც ზრდის რეგულაციაზე, როგორც სპეციფიკურ, ისე არასპეციფიკურ ზემოქმედებას ახორციელებენ (Carlson B. M., 2012). მათ შორის, განსაკუთრებული როლი ენიჭება ენდოგენური ზრდის ფაქტორებს. ზრდის ფაქტორები ბუნებრივად წარმოქმნილი ცილებია, რომლებიც უჯრედებისათვის გამრავლების, ფუნქციონირების და დიფერენცირების სიგნალის გადაცემას ახორციელებენ რეცეპტორების საშუალებით. ისინი მრავალ ისეთ უჯრედულ პროცესებს არეგულირებენ, როგორცაა განვითარება, მეტაბოლიზმი ან იმუნური რეაქციები. მოკლე ნახევარგამოყოფის პერიოდისა და დაბალი უჯრედული დიფუზიის გამო, ისინი ორგანიზმში მოქმედებენ ლოკალურად (Olivia Eskens & Samiul Amin., 2020).

რიტა ლევი-მონტალჩინის (Rita Levi-Montalcini) მიერ ნერვული ზრდის ფაქტორის აღმოჩენა მნიშვნელოვანი ფაქტი იყო ბიოლოგიაში, როგორც მიიჩნევა სტატიის ავტორი ლუიჯი ალოი (Aloe L. 2004). ზრდის ფაქტორები ჯერ კიდევ გასული საუკუნიდან არის აქტიური შესწავლის საგანი. ისინი აღწერილია თითქმის ყველა ორგანიზმში, მათ შორის არიან: მწერები, ამფიბიები, მცენარეები, ძუძუმწოვრები და ადამიანი <https://www.britannica.com/science/growth-factor>. (Cohen S. et al. 1954).

ზრდის ფაქტორები წარმოადგენენ დაბალმოლეკულურ პეპტიდებს და მოქმედებენ უჯრედების გამრავლებაზე. მათ შეუძლიათ ხელი შეუწყონ ან დათრგუნონ უჯრედების მიტოზი ან გავლენა მოახდინონ დიფერენცირებაზე. ჰორმონებისაგან განსხვავებით, რომლებიც სპეციალიზირებულ ენდოკრინულ ჯირკვლებში გამომუშავდებიან და მოქმედებენ მხოლოდ კონკრეტულ ორგანოებზე სპეციფიკური უჯრედული და ბირთვული რეცეპტორების საშუალებით, ზრდის ფაქტორები წარმოიქმნიებიან თითქმის ყველა უჯრედში და მაღალი აფინურობით უკავშირდებიან უჯრედების სპეციფიკურ ზედაპირულ რეცეპტორებს, რომლებიც შესაბამის



ინტრაუჯრედულ კომპონენტებს გადასცემენ სიგნალს და იწვევენ გენების ექსპრესირების ცვლილებას (Halper J., 2010). (William L Stone et al., 2021); (Saito A et al., 2018). ზრდის სიგნალის გადაცემა ხდება ცილების ფოსფორილირების კასკადური გზის საშუალებით. ჰორმონებისაგან განსხვავებით რომლებიც სისხლის საშუალებით მოძრაობენ, ისინი გამოიყოფიან უჯრედების მიერ და მოქმედებენ ახლოს მდებარე უჯრედებზე პარაკრინული და აუტოკრინული გზით (Gilbert SF., 2000). ზრდის ფაქტორების შესაბამისი რეცეპტორების უმრავლესობას ახასიათებს თიროზინკინაზული აქტივობა. მაგრამ ზოგიერთ ზრდის ფაქტორების მსგავსს, ცხიმში ხსნად სტეროიდულ ჰორმონს არ აქვს ზედაპირული რეცეპტორები. ამის გამო, ისინი პლაზმურ მემბრანას გაივლიან, უკავშირდებიან ინტრაუჯრედულ ან ბირთვულ რეცეპტორებს და გადასცემენ სიგნალს. ესტროგენები, ანდროგენები და პროგესტოგენები არიან სტეროიდული ჰორმონები, რომლებიც ზრდის ფაქტორებს წარმოადგენენ. ასევე, ზრდის ფაქტორების მსგავსი თვისებებით ხასიათდებიან მცირე ზომის მოლეკულებიც, კერძოდ, აზოტის ოქსიდი და რეაქციული ჟანგბადის სახეობა (ROS) (William L Stone et al., 2021); (Koganti P et al., 2018)

ზრდის ფაქტორები აქტიურად მონაწილეობენ სხვადასხვა პროცესებში, მათ შორის, ჭრილობის შეხორცებაშიც, რომელიც შედგება სამი: ანთებითი, პროლიფერაციული და რემოდელირების ფაზებისაგან. სწორედ, თრომბოციტები არიან ის უჯრედები, რომლებიც ანთებით ფაზაში გამოყოფენ თრომბოციტებიდან წარმოქმნილ PDGF და ტრანსფორმაციულ TGF- $\beta$  ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც იზიდავენ მაკროფაგებს და ნეიტროფილებს (William L. Stone et al., 2021). ზრდის ფაქტორებს ახასიათებთ კოლონიის წარმოქმნის უნარი. მაგალითად, თაგვების AKR-2B და ვირთაგვას NRK არატრანსფორმირებულ უჯრედულ ხაზებში მაღალი კონცენტრაციით ჩანასახის შრატის გადატანამ გამოიწვია კოლონიის წარმოქმნის ინდუცირება. ეს ფაქტი ახსნილი იყო თრომბოციტების არსებობით შრატში, ვინაიდან თრომბოციტებისგან გადარიბებული შრატის დამატების შემთხვევაში აღინიშნებოდა დაბალი აქტივობა. სწორედ, კოლონიის მასტიმულირებელი აქტივობა ამჟღავნებს ტემპერატურისა და მჟავიანობის მიმართ სტაბილურობას და დამოკიდებულია თრომბოციტების კონცენტრაციაზე. ის გამოიყოფა თრომბოციტებიდან,

თავისუფლდება შედეგების პროცესის დროს და, ცნობილია, თრომბოციტებიდან წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორის სახელწოდებით (Childs C. B et al., 1982). მართლაც, თრომბოციტების მონაწილეობა ჭრილობის შეხორცების პროცესში, ადასტურებს მათში ზრდის ფაქტორების არსებობას. ისინი აღმოჩენილია, ემბრიონული და ზრდასრული ორგანიზმების უჯრედების უმრავლესობაში (Heldin C. H., 2001).

ცილოვანი ბუნების ზრდის ფაქტორები პირობითად, დაყოფილია სუპეროჯახებად. მნიშვნელოვანია, რომ მათთვის დამახასიათებელია მსგავსი სტრუქტურული აგებულება. მაგალითად: ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორები FGF, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი EGF, ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორების TGF ოჯახები და ა.შ. (Heath J.K., 2001).

### 1.1.1. ზრდის შემაკავებელი ენდოგენური ფაქტორები

როგორც აღინიშნა, უჯრედების პროლიფერაციის რეგულაცია ხორციელდება, როგორც ეგზოგენური, ისე ენდოგენური ფაქტორებით. ფილოგენეზურად დამორბეული ინდივიდების სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედებში აღმოჩენილი და აღწერილია კონსერვატორული ცილები, მსგავსი ამინომჟავური თანამიმდევრობით. მაგალითად, ბულოუს და ლოურენსის მიერ ვირთაგვის ყურის ეპიდერმისიდან გამოყოფილი და შესწავლილია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ჯგუფი ე. წ. კეილონები, რაც შემასუსტებელს ნიშნავს (W. S. Bullough et al., 1964). აღმოჩნდა, რომ ვირთაგვას ბაზალური ეპიდერმული უჯრედების ექსტრაქტი ამჟღავნებს G-2 ფაზაში ინჰიბიტორულ ზემოქმედებას ეპიდერმული დნმ-ის სინთეზის დათრგუნვის გზით (K. Elgjo et al., 1972).

ხერხემლიანების ეპიდერმისი შეიცავს ანტიმიტოზურ მესენჯერს, რომელსაც ეპიდერმულ კეილონებს უწოდებენ. გარდა ამისა, მსგავსი კეილონები გამოყოფილი იქნა სხვა ქსოვილებიდანაც. აღმოჩნდა, რომ რომ ისინი ხასიათდებიან ქსოვილ-სპეციფიკურობით და არა სახეობა-სპეციფიკურობით. ამასთან, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის მიტოზური აქტიურობის მექანიზმი მსგავსია ყველა ხერხემლიანში, თევზებიდან ძუძუმწოვრების ჩათვლით (BULLOUGH W. S et al., 1967). ცნობილია, რომ კეილონები პროტეინული ბუნების ნივთიერებებია და მოქმედებენ, როგორც

მესენჯერები, რომლებიც ხასიათდებიან ანტიმიტოზური აქტივობით. სხვადასხვა სახეობის სიმსივნეების ექსპერიმენტალური და კლინიკური შესწავლისას ქსოვილებში აღინიშნა ინტრაუჯრედული კეილონების ძალიან დაბალი კონცენტრაცია. მიტოზურ აქტიურობაზე მათი დამთრგუნველი ზემოქმედების გამო, რეკომენდებულია მათი გამოყენება პერსპექტიულ თერაპიულ აგენტებად სიმსივნეების მკურნალობაში (Bullough W. S., 1971). მაგალითად, მელანოციტების მაღალი მიტოზური აქტივობა და სწრაფი ზრდა შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს ამ უჯრედებში კეილონების მცირე რაოდენობით შემცველობასთან (Bullough W. S., 1968). კეილონები შეიცვალა ტერმინით ზრდის მაინჰიბირებელი ოლიგოპეპტიდები (Kjell Elgjo K. L., 2004).

როგორც ცნობილია, პროლიფერაციის ენდოგენური რეგულატორები არიან ცილოვანი მოლეკულები, რომლებიც კოდირებული არიან რეგულატორული გენების საშუალებით. ისინი სამიზნე უჯრედებს გადასცემენ სიგნალს და იწვევენ უჯრედების პროლიფერაციის ინდუცირებას. შესწავლილია უჯრედების პროლიფერაციის დამთრგუნველი ენდოგენური ცილოვანი ფაქტორები, რომლებიც გამოყოფილია თეთრი ვირთაგვას გულის, ღვიძლის, თირკმლის და თავის ტვინის ქსოვილებიდან. აღნიშნული ჰიდროფილური ბუნების მქონე თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსი შემოთავაზებულია, როგორც ორგანოების ზრდის ინჰიბიტორები პოსტნატალურ პერიოდში (N. Giorgobiani 2005). პროლიფერაციის მასტიმულირებელი ფაქტორები უფრო მეტად არის შესწავლილი, მაშინ როცა ინჰიბიტორული ფაქტორების შესახებ მცირე ინფორმაცია მოიპოვება. ერთ-ერთი ასეთი ენდოგენური თვკ იდენტიფიცირებულია ფილოგენეზურად დამორებულ ორგანიზმებში (ბაქტერიიდან ადამიანის ჩათვლით). აღნიშნული კომპლექსი ამცირებს პროლიფერაციას ჰომოლოგიურ უჯრედებში რნმ-ის სინთეზის დათრგუნვით. ის არ არის სახეობა სპეციფიკური, მაგრამ ახასიათებს ორგანო-სპეციფიკურობა. აღმოჩნდა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ძვლის ტვინი შეიცავს დიფერენციაციის სხვადასხვა საფეხურზე მყოფ უჯრედებს, ორგანო-სპეციფიკური ცილების კომპლექსი არ ახდენს გავლენას მოზარდი და ზრდასრული ვირთაგვების ძვლის ტვინის პროლიფერაციულ აქტიურობაზე (Bakuradze E et al., 2014). მიღებული შედეგები შეიძლება გამოყენებული იქნას სიმსივნეების მკურნალობაში. ვირთაგვის

თავის ტვინის თვკ-ს ორგანო-სპეციფიკურობის შესწავლის მიზნით, გამოყენებული იქნა თეთრი ვირთაგვების და მტრედების თავის ტვინის ქსოვილები. აღმოჩნდა, რომ ვირთაგვის თავის ტვინის თვკ 30-50 %-ით ამცირებს ორივე სახეობის თავის ტვინის უჯრედებში რნმ-ის სინთეზს (Dzidziguri D et al., 2018). ამრიგად, თვკ ხასიათდება ორგანო-სპეციფიკურობით და არა სახეობა-სპეციფიკურობით და ტრანსკრიპციის დათრგუნვის გზით იწვევს პროლიფერაციის შეფერხებას (Dzidziguri D et al., 2018).

### 1.1.2. ზრდის ფაქტორები და სიმსივნური ტრანსფორმაცია

ცნობილია, რომ ზრდის ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ორგანიზმში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებში, მაგრამ ზოგჯერ ისინი სიმსივნურ ზრდასაც განაპირობებენ (Halpe J., 2010). ისინი ზეგავლენას ახდენენ, როგორც ნორმალური უჯრედების დიფერენცირებაზე, ისე ზრდის მასტიმულირებელი კასკადური გზის გააქტიურებასა და შესაბამისად, უჯრედების ფენოტიპის ცვლილებაზე (Aaronson S., 1991). რიტა მონტალჩინის და სტენლი გოჰენის (Rita Levi-Montalcini, Stanley Cohen) მიერ ჩატარებული ცდების საფუძველზე, სიმსივნის განვითარებასა და ნერვული ზრდის ფაქტორებს შორის თვალსაჩინო კავშირი გამოვლინდა (Cohen S et al., 1954). მაგალითად, TGF- $\beta$ -ს სასიგნალო გზის დარღვევა აღინიშნება პანკრეასის სიმსივნის დროს. მაგრამ ამასთან ერთად, ის პანკრეასის სიმსივნის განვითარების სხვადასხვა ეტაპებზე ავლენს, სუპრესორის ან პრომოტორის თვისებებს (Ma X et al., 2020). მაგალითად, IL-34-ის ექსპრესია აღინიშნება ჰეპატოკარცინომის, ოსტეოსარკომის, მიელომის, ნაწლავის და ფილტვის სიმსივნეების განვითარების დროს. ისინი ურთიერთქმედებენ შესაბამის რეცეპტორებთან და ააქტიურებენ ინტრაუჯრედულ კასკადურ რეაქციებს. ამ გზით, მიმდინარეობს სიმსივნური უჯრედების ზრდა და განვითარება, სხვადასხვა სახეობის სიმსივნეების დროს. ეს ნივთიერებები წარმოიქმნებიან იმუნური და სტრომალური უჯრედების მიერ და მათი მოლეკულური მასაა 39 kDa (Franzè E et al., 2020). სიმსივნური ტრანსფორმაციის რისკს ზრდის შაქრიანი დიაბეტით დაავადება, რაც დაკავშირებულია, როგორც ჭარბი რაოდენობის ინსულინის, ასევე ინსულინის

მსგავსი ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების (IGFR) და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის (IGF) არსებობასთან (Wang X et al., 2020).

ზოგიერთი ზრდის ფაქტორი, მაგალითად, TGF $\beta$  ამჟღავნებს დუალურ თვისებებს, კერძოდ, ზოგ შემთხვევაში იგი მოქმედებს როგორც პროლიფერაციის პრომოტორი, ზოგჯერ კი, როგორც ინჰიბიტორი (Ikushima H & Miyazono K., 2010). აღნიშნული ზრდის ფაქტორი უჯრედებზე ზემოქმედებს აუტოკრინული ან პარაკრინული გზით (Derynck R et al., 2001). ამასთანავე, TGF- $\beta$  მონაწილეობს უჯრედების პროლიფერაციის, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში (Liu S et al., 2017). სიმსივნეების პროგრესირებაში განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს პათოლოგიურ ანგიოგენეზს და დამახასიათებელია ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) ჭარბი ექსპრესირება. ეს ფაქტი მნიშვნელოვანია ანტიანგიოგენეზური ტარგეტირებისათვის ონკოლოგიაში (Jászai J & Schmidt M., 2019).

### **1.1.3. ზრდის ფაქტორების ექსპრესიის თავისებურება პროსტატის სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს**

როგორც ზემოთ აღინიშნა ზრდის ფაქტორები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ სხვადასხვა სიმსივნეების, მათ შორის, პროსტატის სიმსივნის ინიცირებასა და განვითარებაზე. შესაბამისად, მათი გამოყენება შესაძლებელია სამიზნედ წამლის ზემოქმედებისათვის. მაგალითად, ნერვული ან ნეიროტროპული ზრდის ფაქტორები შეიძლება გამოვიყენოთ კლინიკურად აგრესიული პროსტატის სიმსივნის ბიომარკერად ან თერაპიულ სამიზნედ სიმსივნის პროგრესირების და პრევენციისათვის (March B et al., 2020). ზრდის ფაქტორები მონაწილეობენ პროსტატის სიმსივნის პროგრესირებაში სტეროიდული ჰორმონების დონის ან აქტიური უკუკავშირის მექანიზმით ფერმენტების ეფექტურობის გაზრდით (Joshi G et al., 2015).

პროსტატის ქსოვილებზე ზემოქმედების მიხედვით, ზრდის ფაქტორები პირობითად დაყოფილია სამ ჯგუფად:

1. ზრდის ფაქტორები, რომლებიც დადებითად მოქმედებენ და უზრუნველყოფენ ზრდასა და პროლიფერაციას;

2. ნეგატიური ზრდის ფაქტორები, რომლებიც ახორციელებენ უჯრედების ზრდისა და პროლიფერაციის რეგულირებას და ინჰიბირებას. ასევე, ხშირად იწვევენ აპოპტოზს,

3. ანგიოგენური ფაქტორები, რომლებიც მნიშვნელოვანია ქსოვილების სისხლძარღვების წარმოქმნისა და ჟანგბადით მომარაგებისათვის (Zhu B et al., 2005).

ცნობილია, რომ პროსტატის სიმსივნის პროგრესირება დუნედ მიმდინარე პროცესია და გამოწვეულია სტეროიდული ჰორმონ დიჰიდროტესტოსტერონის ან 5- $\alpha$  რედუქტაზას ჭარბი ექსპრესირებით (Anders Kjellman et al., 2008). ამასთანავე, პროსტატის სიმსივნეს ახასიათებს მეტასტაზირება და ხშირად, არ ექვემდებარება ჰორმონალურ და ქიმიოთერაპიას და ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ხშირად ვლინდება რეზისტენტობა. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია ზრდის სასიგნალო გზების შესწავლა მკურნალობის მიზნობრივი სტრატეგიის შემუშავებისათვის. (Dean M & Lou H., 2013); (Kojima S et al., 2009); (Joshi G et al., 2015). პროსტატის სიმსივნის მეტასტაზირებაში აქტიურად მონაწილეობენ ზრდის ფაქტორები (Isali I et al., 2019). ცნობილია HGF/c-Met, Src კინაზას, PI3K/AKT/mTOR, IGF მეტაბოლური გზის, SDF-1, ანგიოგენინის, HGF/SF, EGF ოჯახის და VEGFs სასიგნალო გზების როლი სიმსივნის ფორმირებაში. აქედან გამომდინარე, სასიგნალო გზების დათრგუნვა წარმოადგენს ეფექტურ სამიზნეს თერაპიული მკურნალობისათვის (Wozney J. L & Antonarakis E. S., 2014).

ასევე, საინტერესოა TGF- $\beta$ s-ის ოჯახის ფაქტორები, ციტოკინები. რომლებიც უჯრედის დიფერენცირების, ანგიოგენეზისა და ანთებით პროცესებში არიან ჩართულები (Worthington J. J et al., 2012). აღნიშნული ზრდის ფაქტორის სასიგნალო გზის ფუნქციის დარღვევა ორგანიზმში მრავალ პათოლოგიას იწვევს, მათ შორის, პროსტატის სიმსივნესაც. მართალია, ის ჯანმრთელ პროსტატაში სიმსივნის სუპრესორულ თვისებებს ამჟღავნებს, მაგრამ კვლევების საფუძველზე ვლინდება მისი დუალური თვისებები და როლი კანცეროგენეზში (Cao Z & Kyprianou N., 2015). ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორის დამაკავშირებელი პროტეინის მარეგულირებელი გენის, LTBP-4-ის დეაქტივაცია განაპირობებს ამ ფაქტორის მომატებას და სიმსივნური პროცესების აქტივაციას. პროსტატის ქსოვილებსა და

შარდში მისი რაოდენობის განსაზღვრა შეიძლება გამოყენებული იყოს პროსტატის სიმსივნის ბიომარკერად (Mitra, A et al., 2021). TGF- $\beta$  ეპითელურ უჯრედებში ხელს უწყობს მეტასტაზირებას (Zhu M & Kyprianou N. 2009). კვლევების საფუძველზე ნაჩვენებია იქნა, რომ მისი ლიგანდების მზარდი რაოდენობა დაკავშირებულია პროსტატის სიმსივნის დაავადების სიმძიმესთან (Principe D. R, et al. 2014). ასევე, IL-6 და TGF- $\beta$ 1 ციტოკინების მომატებული ექსპრესირება შრატში მჭიდროდ არის დაკავშირებული პროსტატის სიმსივნის მეტასტაზირების სიმძიმის ხარისხთან (H L Adler M. A., 1999).

ზრდის სხვა ფაქტორებთან ერთად, IGFs მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმის ნორმალურ ზრდასა და განვითარებაში, ხოლო სიმსივნურ პროცესებში მონაწილეობს უჯრედების პროლიფერაციით და აპოპტოზის დარღვევით. ცნობილია, IGFsI და IGFsII ფორმები (Brahmkhatri V. P et al., 2015). IGF-I წარმოადგენს ჰორმონს და ახასიათებს ძლიერი მიტოგენური ზეგავლენა პროსტატის სიმსივნის ზრდაზე და მისი რაოდენობა მაღალია პროსტატის სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში. ეს ჰორმონი ზრდის დაავადების განვითარების რისკს (Shi R. et al., 2001). IGF-I და IGFBP-3-ის (ინსულინის ზრდის ფაქტორის დამაკავშირებელი პროტეინი-3) ექსპრესირება ზრდის პროსტატის სიმსივნის რისკს (Shi R et al., 2001). IGFsI მოქმედება ხორციელდება თიროზინკინაზული რეცეპტორის (IGF-1R) საშუალებით. ეს რეცეპტორი დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება ჩანასახისა და ახალშობილის ქსოვილებში და მნიშვნელოვანია პროსტატის ჯირკვლის ნორმალური ზრდისა და განვითარებისათვის. (Li R Pourpak A & Morris S., 2009) (Mancarella C et al., 2017). IGFsI სინთეზირდება ღვიძლში. აგრეთვე, წარმოიქმნება სხვადასხვა სიმსივნეების განვითარების დროს და პარაკრინული, აუტოკრინული და ენდოკრინული სასიგნალო გზების საშუალებით გამოიყოფა სიმსივნის ადგილზე (Shi R et al., 2001). აღმოჩნდა, რომ IGF-II დაკავშირებულია პროსტატის სიმსივნის ძვალში მეტასტაზირებასთან (Kimura T et al., 2010).

პროსტატის სიმსივნის პროგრესირებაში აქტიურად მონაწილეობს EGFR ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი (EGFR) (Wee P & Wang Z., 2017). ის მიეკუთვნება ErbB თიროზინკინაზული რეცეპტორების ოჯახს და წამყვან როლს

ასრულებს სიმსივნური წარმონაქმნის ინვაზირებასა და მეტასტაზირებაში. ცნობილია, რომ აღნიშნული ოჯახის წარმომადგენლებია: EGFR (ErbB1), ErbB2, ErbB3 და ErbB4. EGF-ის შესაბამის რეცეპტორთან დაკავშირების შემდეგ ინფორმაციის გადაცემა ხორციელდება ინტრაუჯრედული მესენჯერის საშუალებით ან პირდაპირ რეცეპტორის ტრანსლოკაციით ბირთვში (Wieduwilt M. J & Moasser M. M., 2008);( Uribe M. L. et al., 2021). პროსტატის სიმსივნის ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების მიმანიშნებელია სისხლის პლაზმაში ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორის HGF მაღალი კონცენტრაცია (Gupta A et al., 2008),(Martin T. A et al., 2014).

FGF ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი ურთიერთქმედებს ოთხ თიროზინკინაზულ რეცეპტორთან (Ornitz D. M & Itoh N., 2015). აღნიშნული ზრდის ფაქტორის სასიგნალო გზის ცვლილება აღინიშნება სხვადასხვა ეპითელიური სიმსივნეების, კერძოდ: თავის, კისრის, ფილტვის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის, მელანომის, მკერდის, შარდის ბუშტის და პროსტატის სიმსივნეების დროს (Dienstmann R et al., 2014). მაგრამ, აღსანიშნავია FGF-8-ის ჭარბი ექსპრესირება პროსტატის ეპითელიუმში პროსტატის სიმსივნის დროს. ის ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდასა და ვასკულარიზაციას (Valta M. P et al., 2009). FGF-ის და MAPK-ის მომატებული რაოდენობა განაპირობებს პროსტატის კარცინომის ანდროგენ-დამოუკიდებელი PC-3 უჯრედული ხაზის ზრდას (Bluemn E. G et al., 2017).

პროსტატის სიმსივნის დროს, გლისონის შეფასების სისტემის მაღალი მაჩვენებელი, მეტასტაზირება და კლინიკური გამოსავალი ხშირად განპირობებულია ვასკულარული ენდოთელიური ზრდის ფაქტორის მოქმედებით VEGFs ( Paul G Kluetz, et al. 2010). ცნობილია მისი ოთხი იზოფორმა VEGF-A, -B, -C და -D. ისინი უკავშირდებიან VEGFR-1, VEGFR-2 და VEGFR-3 თიროზინკინაზულ რეცეპტორებს. პროსტატის სიმსივნურ უჯრედებზე ჭარბად ექსპრესირდება VEGF-A, VEGF-B და VEGF რეცეპტორები 1 და 2 (Roberts, E., Cossigny D. A. F & Quan G. M., 2013 ).

ამრიგად, პროსტატის სიმსივნის განვითარებას მრავალი ფაქტორის ერთობლიობა განაპირობებს. მათ შორის, პროსტატის უჯრედების პროლიფერაციაში აქტიურად მონაწილეობს ცილა კალმოდულინი, რომელიც ურთიერთქმედებს ანდროგენის რეცეპტორთან და მისი კორეგულატორია (Eugenia Cifuentes et al., 2003).



#### 1.1.4. კალმოდულინი და მისი ზოგადი დახასიათება

ცნობილია, რომ ზრდასრული ვირთაგვების სხვადასხვა ქსოვილი (თირკმელი, გული და პანკრეასი) შეიცავს თცკ-ს, რომელიც ტრანსკრიპციის პროცესის ინჰიბირების გზით ჰომოლოგიური უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას იწვევს (Dzidziguri D et al., 2018). პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის მეთოდით დადგინდა, რომ თცკ შეიცავს დაბალი (12-17 კდ) და შედარებით მაღალი (60-70 კდ) მოლეკულური მასის სუბფრაქციებს (Giorgobiani N. et al., 2005). მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული მოზრდილი ვირთაგვას სხვადასხვა ორგანოებიდან გამოყოფილი თცკ-ის შესწავლისას (Giorgobiani N et al, 2005). აღმოჩნდა, რომ თცკ-ს დაბალმოლეკულური ფრაქციის ძირითადი, შემადგენელი კომპონენტი კალმოდულინია (I. Modebadze et al., <http://conference.ens-2014.tsu.ge/en/lecture/view/549>).

ცნობილია, რომ უჯრედების პროლიფერაცია მრავალი რეგულატორული ცილის საშუალებით კონტროლდება (Berchtold M.W, & Villalobo A., 2014); (Cheung W. Y., 1970). მათ შორისაა კალმოდულინი, რომელიც ეუკარიოტულ უჯრედში კალციუმ-დამოკიდებული გზით მრავალი ცილის მოდულატორია (Antonio Villalobo et al., 2017). კალმოდულინი და კალმოდულინ-დამოკიდებული სასიგნალო სისტემა ხერხემლიანებში აკონტროლებს უჯრედების პროლიფერაციას, უჯრედის პროგრამირებულ სიკვდილს და აუტოფაგიას (Berchtold M.W & Villalobo A 2014). 1968 წლიდან, კალმოდულინის, როგორც ციკლური ნუკლეოტიდ ფოსფოდიესთერაზის აქტივატორის აღმოჩენის შემდეგ, მრავალი კვლევა მიემდგვნა მისი მოქმედების მექანიზმის შესწავლას (Cheung W.Y., 1970); (Kakiuchi S & Yamazaki R., 1970).

კალმოდულინი გამოირჩევა მრავალმხრივი მოქმედებით, რომელიც განპირობებულია უჯრედში მისი ჩართულობით მიმდინარე პროცესების აქტივაციაში. ამ თვისებამ ფართო ყურადღება მიიპყრო ისეთ მიმართულებებში, როგორებიცაა: უჯრედების გადაადგილება, ციტოჩონჩხის არქიტექტურა და ფუნქციები, უჯრედის პროლიფერაცია და აპოპტოზი, აუტოფაგია, მეტაბოლური ჰომეოსტაზები, ფოსფოლიპიდური ცვლა, პროტეინების დახვევა და ფოსფორილირება/დეფოსფორილირება, იონების ტრანსპორტი, ოსმოსური

კონტროლი, რეპროდუქციული პროცესები, კუნთების შეკუმშვა და გენების ექსპრესია (Chin D & Means A.R., 2000); (Yap K.L et al. 2000); (Hoeflich K.P & Ikura M. 2002); (Zheng J et al., 2003); (Ishida H, & Vogel H.J., 2006);( Ikura M & Ames J.B., 2006); (Huda Abdel-Hami et al., 2010);(Chia-Lin Chyan et al., 2017).

სიმსივნური და ტრანსფორმირებული უჯრედებისათვის დამახასიათებელია კალციუმის იონის ( $Ca^{2+}$ ) მობილიზების ცვლილება, რომელიც სიმსივნის განვითარებისა და პროგრესირების შედეგს წარმოადგენს (Monteith G.R et al., 2012); (Chen Y.F et al., 2013). მრავალრიცხოვანი კვლევის საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ კალციუმის რაოდენობრივი ზრდა წარმოადგენს საშიშ სიგნალს, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის სიკვდილი. ეს შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა გზით, მათ შორისაა: ნეკროზი და აპოპტოზი (Rhoads A. R., 1997). კალმოდულინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი პროცესების რეგულირებაში, როგორებიცაა, მიკროტუბულების აწყობა და დაშლა. ეს პროცესები კონტროლდება პროტეინ კინაზების აქტივობით (Y. C. Mayur et al., 2006). მეტიც, უჯრედში მრავალი პროცესი ხორციელდება კალციუმის მეშვეობით, კერძოდ, მისი დაკავშირებით კალმოდულინთან, რაც თავის მხრივ იწვევს მის მონიშნულ პროტეინებთან დაკავშირებას და აქტივაციას (Miyawaki A et al., 1997). შესაბამისად, ბიოლოგიურ ქსოვილებში იმ უბნების მონიშვნა და ვიზუალიზაცია, რომლებიც გამოირჩევიან  $Ca^{2+}$ /კალმოდულინის კომპლექსის სიჭარბით, შეიძლება გახილული იყოს, როგორც მნიშვნელოვანი, ახალი თერაპიული მიდგომა სიმსივნის დეტექტირების და მკურნალობის სფეროში. ფლუორესცენციური მონიშვნისა და ნანომასალების გამოყენებით ბიოლოგიური ნივთიერებების ვიზუალიზაცია, ზოგადად, დაკავშირებულია ბიოვიზუალიზაციასთან და ქმნის მისი გამოყენების დიდ არეალს (Wolfbeis O.S., 2015).

#### 1.1.5. ანდროგენის რეცეპტორის ბიოლოგიური როლი პროსტატის ფუნქციონირებაში

კალმოდულინი ხასიათდება მრავალმხრივი ფუნქციებით და აქტიურად მონაწილეობს მრავალი უჯრედის, მათ შორის, პროსტატის უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობისა და პროლიფერაციის პროცესში. აღმოჩნდა, რომ ის

უკავშირდება ანდროგენის რეცეპტორს კალციუმის იონის საშუალებით. როგორც ნაჩვენებია, კალმოდულინის რაოდენობა LNCaP უჯრედებში უფრო მაღალია ანდროგენის რეცეპტორის გამო, ვიდრე PC-3 უჯრედებში, რომელთაც ანდროგენის რეცეპტორი მცირე რაოდენობით აქვთ (Eugenia Cifuentes et al., 2003). ანდროგენები და ანდროგენების რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, როგორც ნორმალური პროსტატის ჯირკვლის ფორმირებასა და სრულყოფილ ფუნქციონირებაში, ისე პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიისა და პროსტატის კიბოს ინიციაციაში დაავადების სხვა გამომწვევ მიზეზებთან, როგორცაა ჭარბი წონა, არაჯანსაღი კვება, თამბაქოს მოწევა და სხვა, ერთად აქტიურად მონაწილეობენ ანდროგენის რეცეპტორები სასიგნალო გზის გააქტიურებით (Ye Zhou et al., 2015).

პროსტატა მამაკაცის უროგენიტალური ჯირკვალაია, რომელიც მდებარეობს შარდის ბუშტის ფუძესთან და შარდსადინარის გარშემო. ანდროგენის რეცეპტორი გამოხატულია პროსტატის განვითარების ადრეულ, ემბრიონალურ პერიოდშიც. ანდროგენები მნიშვნელოვანია პროსტატის ჯირკვლის და სხვა რეპროდუქციული ორგანოების ნორმალური განვითარებისათვის ( P S Cooke et al., 1991)

ემბრიონალურ პერიოდში ადამიანის პროსტატის განვითარება იწყება, დაახლოებით, ორსულობის პირველი ტრიმესტრის ბოლოს. "მილაკები" გამოიზრდება პროსტატის ურეთრიდან, ან ადრეული პროსტატის განსაზღვრული ანატომიური უბნებიდან. ამ პროცესებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანდროგენის რეცეპტორი. მისი გენი ლოკალიზებულია X ქრომოსომაში და ექსპრესირებულია სხვადასხვა ქსოვილებში. კერძოდ, ძვალში, კუნთებში, პროსტატაში, ადიპოზურ ქსოვილებში და რეპროდუქციულ, კარდიოვასკულარულ, იმუნურ, ნერვულ და ჰემოპოეტურ სისტემებში (LaTayia Aaron B.S et al., 2016); (Gerald R Cunha et al., 2018); (Rachel A Davey., 2016).

ანდროგენის რეცეპტორი გამოხატულია ნაყოფის უროგენიტალური სინუსის მეზენქიმაში. სტრომალურ რეცეპტორებზე ანდროგენის მოქმედება აუცილებელია სინუსის ეპითელიუმში პროსტატის ჩანასახოვანი დაკვირვისთვის. მაგალითად,

თავგებში ეპითელური პროსტატული დაკვირვის ფორმირება იწყება ემბრიონული პერიოდის დაახლოებით მე-18 დღეს (Janni Mirosevich et al., 2005).

პროსტატა შედგება სამი ჯირკვლოვანი ზონისგან: ცენტრალური, პერიფერიული და გარდამავალი ზონებისაგან (McNeal J. E., 1984). პროსტატის ფუნქციონირებაში მონაწილეობს ჯირკვლოვანი და ფიბრომუსკულარული ქსოვილი. პროსტატის როგორც ნორმალური განვითარების, ისე მისი სტრუქტურული და ფუნქციური მთლიანობის შენარჩუნება დამოკიდებულია სათესლე ჯირკვლის ანდროგენებზე და ანდროგენების რეცეპტორების ნორმალურ ფუნქციონირებაზე. პროსტატის წონა პატარა ბიჭებში დაახლოებით 2 გრ-ია და სქესობრივი მომწიფების დროს ექსპონენციალურად იზრდება, დაახლოებით 20 გ-მდე. შესაბამისად, იზრდება შრატში ტესტოსტერონის დონეც. ადამიანის პროსტატა ნორმალურ ზომას აღწევს 18-20 წლის ასაკში და აჩერებს ზრდას სისხლში მოცირკულირე ანდროგენის დონის მიუხედავად (Renee E Vickman et al., 2020).

პროსტატის უჯრედების გამრავლება/სიკვდილის ბალანსი სტრომასა და ეპითელიუმში შენარჩუნებულია და კონტროლდება ანდროგენის რეცეპტორის სიგნალით. სქესობრივი მომწიფების შემდეგ, პროსტატას წონა სტაბილურია. ასაკის მატებასთან ერთად პროსტატა წონაში და ზომაში იზრდება. ამის გამო, ხანდაზმულ ასაკში პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შემთხვევები იმატებს (S J Berry D. S., 1984)

ანდროგენის რეცეპტორი ტრანსკრიპციის ფაქტორია, რომელიც ანდროგენების შუამავალს წარმოადგენს და, ხშირად, ქსოვილ სპეციფიკურ კოფაქტორებთან ერთად მოქმედებს (Damien A Leach et al., 2017). ანდროგენის რეცეპტორების დელეციები და მუტაციები იწვევს მისი ნორმალური ფუნქციონირების უნარის დაკარგვას, რის გამოც პროსტატა ვერ ვითარდება. ეს მიუთითებს, რომ ის მნიშვნელოვანია პროსტატის უჯრედების ზრდის და განვითარებისათვის (Cunha G. R., 1975).

ანდროგენები სინთეზირდება სათესლეებსა და თირკმელზედა ჯირკვალში, ტესტოსტერონის ძირითადი წყაროა სათესლის ლეიდიგის უჯრედები, ხოლო ანდროსტენდიონი და დიჰიდროეპიანდროსტერონი სინთეზირდება თირკმელზედა ჯირკვალში. ტესტოსტერონის უმეტესობა შრატში უკავშირდება სასქესო

ჰორმონის შემაკავშირებელ გლობულინებს, 1-დან 2%-მდე სისხლში თავისუფალი სახით მოცირკულირე ტესტოსტერონი სისხლის საშუალებით მიაღწევს პროსტატას და 5 $\alpha$ -რედუქტაზას სამი იზოფორმა (SRD5A1, SRD5A2 და SRD5A3) გარდაქმნის ტესტოსტერონს დიჰიდროტესტოსტერონად (DHT), რომელიც პროსტატის უჯრედებში ტესტოსტერონთან შედარებით ორ-ხუთჯერ უფრო მეტი აფინურობით იკავშირებს ანდროგენის რეცეპტორს და ანდროგენის რეცეპტორის სიგნალის გადაცემას დაახლოებით 10-ჯერ ზრდის. იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ ანდროგენის რეცეპტორი უფრო მეტად ექსპრესირდება ლუმინალურ, ფიბრო-მუსკულარულ და ენდოთელურ უჯრედებში, მაშინ როცა ის მცირედ არის წარმოდგენილი ბაზალურ უჯრედებშიც. ეპითელური ანდროგენის რეცეპტორის მოქმედება უზრუნველყოფს პროსტატის ჯირკვალს სეკრეტორული პროტეინებით, მაგალითად, როგორცაა პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენი. სტრომალური ანდროგენის რეცეპტორი მნიშვნელოვანია კუნთოვანი სისტემის ჩამოყალიბების და პროსტატის განვითარებისათვის და განსაზღვრავს მის ზომაში გაზრდას. ის მონაწილეობს პროსტატის კიბოს ფორმირების პროცესში, ასინთეზირებს  $\beta$ -ს, არეგულირებს ლიპიდურ მეტაბოლიზმს, ხელს უწყობს ზრდას და ახორციელებს მრავალ ფუნქციას (Kazutoshi Fujita N. N., 2019).

ანდროგენების დათრგუნვის თერაპია პროსტატის კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთი წარმატებული მიდგომაა, მაგრამ ხშირად ვითარდება კასტრაცია რეზისტენტული პროსტატის სიმსივნე. მის გამომწვევ მიზეზთა შორისაა: ანდროგენის რეცეპტორის წერტილოვანი მუტაციები, ანდროგენის რეცეპტორის გენის ამპლიფიკაცია, ანდროგენების ბიოსინთეზის ცვლილებები, ანდროგენის რეცეპტორების კოფაქტორების ცვლილებები, ანდროგენების რეცეპტორების სპლაისინგური ვარიანტების ექსპრესირება (Kazutoshi Fujita N. N., 2019).

როგორც ზემოთ არის აღნიშნული, ანდროგენის რეცეპტორი ტრანსკრიპციის ფაქტორია, მიეკუთვნება ბირთვული და სტეროიდული რეცეპტორების ჯგუფს. შეიცავს N-ბოლოს, დომენს (NTD), დნმ-ის შემაკავშირებელ დომენს (DBD), გარდამავალ უბანს და C ტერმინალურ შემაკავშირებელ დომენს (LBD). NTD ააქტივებს (AF)-1-ს და LBD არსებობის ან არარსებობის შემთხვევაში ხელს უწყობს ანდროგენის რეცეპტორის

ტრანსკრიპციულ აქტიურობას. DBD შეიცავს თუთიის თითის დომენებს, რომლებიც შეიცნობენ დნმ-ის შემაკავშირებელ და ტრანსკრიპციულ აქტივაციაზე ანდროგენის მორეაგირე ელემენტებს (K Umeson & R M Evans., 1989). გარდამავალი უბანი ცილის დომენებს შორის მოქნილობის საშუალებას იძლევა, მაგრამ, ასევე, შეიცავს ბირთვული ლოკალიზაციის სიგნალს, რომელიც ექსპრესირდება ლიგანდის ანდროგენის რეცეპტორთან დაკავშირების შემდეგ. და, ბოლოს, LBD შეიცავს ანდროგენებთან შემაკავშირებელ საიტს და AF-2 უბანს, რომელიც აუცილებელია ანდროგენის რეცეპტორის კოაქტივატორებთან დაკავშირებისათვის (Nada Lallous et al., 2013).

N-ბოლო ანდროგენის რეცეპტორის ყველაზე ვარიანტული ნაწილია. არააქტიურ მდგომარეობაში ანდროგენის რეცეპტორი დაკავშირებულია სითბური შოკის ცილებთან და ჩაპერონებთან, ბირთვული ლოკალიზაციის სიგნალის მიღების შემდეგ ანდროგენი/ანდროგენის რეცეპტორის კომპლექსი გადაადგილდება ბირთვში, სადაც ARE(ანდროგენზე პასუხისმგებელი ელემენტი) ახორციელებს გენების მოდულირებას და სპეციფიკური კო-რეგულატორების დახმარებით აქტიურდება ტრანსკრიპციის პროცესი. ანდროგენების გააქტიურება ხდება ორი გზით: დნმ-თან დაკავშირების და დნმ-თან შეკავშირების გარეშე. დნმ-თან დაკავშირების გარეშე ე.წ. არაგენომური გააქტიურების დროს ანდროგენ/ანდროგენის რეცეპტორის კომპლექსი ააქტიურებს მეორად მესენჯერულ, მათ შორის ERK, Akt და MAPK სასიგნალო გზას (Rachel A Davey , M. G., 2016).

პროსტატის კიბოს ის შემთხვევებია ცნობილი, როდესაც ის არ არის მგრძნობიარე ანდროგენების მიმართ და ანდროგენის რეცეპტორების სასიგნალო გზის გააქტიურების ნაცვლად აქტიურდება ალერნატიული, სტეროიდული, გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორული გზა (Vivek K Arora et al., 2013). ვარაუდობენ, რომ ანდროგენების დათრგუნვის შემთხვევაში, პროსტატის უჯრედების მიერ შეიძლება გამოყენებული იქნას ანდროგენის რეცეპტორის ე.წ. სპლაისინგური ვარიანტები (AR-Vs), რომლებიც დაკავშირებულია ანდროგენ დამოუკიდებელ ზრდასთან (Zhiyong Guo et al., 2009).

შესწავლილი იქნა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით 30 და პროსტატის კიბოთი დიაგნოსტირებული 25 პაციენტის ტრანსურეთრალური

რეზექტომიის შედეგად მიღებული ქსოვილები გენების ექსპრესირების ანალიზით, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით. ასევე, (AR-Vs)-ს დეტექტირებისათვის. გამოყენებული იქნა მონოკლონური ანტისხეულები. აღმოჩნდა, რომ ისინი განსხვავებულად ექსპრესირდებოდნენ პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიისა და პროსტატის კიბოს დროს. კერძოდ, AR-Vs-ის ერთ-ერთი იზოფორმის, AR-FL-ის mRNA ორივე ჯგუფში ექსპრესირდებოდა თანაბრად, AR-V1 უფრო მაღალია პროსტატის კიბოს დროს, AR-V4, AR-V7 გენების ექსპრესირება კი მაღალია პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. AR-Vs-ს ოჯახის წარმომადგენლები ჩართული არიან პროსტატის სიმსივნეების პათოგენეზში და პროლიფერაცია განსხვავებულად მიმდინარეობს ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებში, რაც განპირობებულია სხვადასხვა იზოფორმების არათანაბარი ექსპრესიით (Ana Caroline Hillebrand et al., 2018).

ანდროგენის რეცეპტორი მოზრდილ ორგანიზმშიც მნიშვნელოვან ფუნქციას იწარჩუნებს. მზარდი პროსტატისგან განსხვავებით, ის უფრო მეტად გამოხატულია სანათურის ეპითელურ უჯრედებში, ვიდრე სტრომალურ უჯრედებში (Isaacs J. T., 2008) ანდროგენის რეცეპტორები მონაწილეობენ ისეთ მრავალ უჯრედულ პროცესებში, როგორცაა დიფერენციაცია, სეკრეტორული ფუნქცია, მეტაბოლიზმი, მორფოლოგია, პროლიფერაცია და გადარჩენა. პროსტატის სიმსივნეში ანდროგენის რეცეპტორი იძენს ონკოგენურ თვისებებს, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის წარმოქმნას და გავრცელებას. ამიტომ მოწინავე თერაპიულ მიდგომად მიიჩნევა ანდროგენებისა და ანდროგენის რეცეპტორების დათრგუნვა. მაგრამ ანდროგენის რეცეპტორები მაინც მნიშვნელოვან ონკოგენურ წარმართველად რჩებიან კასტრაცია რეზისტენტული პროსტატის სიმსივნეების შემთხვევაში.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ანდროგენის რეცეპტორები ავლენენ სიმსივნის სუპრესორის თვისებებს და მცირეა შემთხვევები, როდესაც ისინი გარდაიქმნებიან პროლიფერაციის ისეთ წარმართველად, როგორც ეს დამახასიათებელია პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნისთვის. კერძოდ, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ლუმინალური უჯრედები იწარჩუნებენ დიფერენცირების უნარს, რაც ადასტურებს მოსაზრებას, რომ პროსტატის ეპითელურ

უჯრედებში შენარჩუნებულია ანდროგენის რეცეპტორის სიგნალიზაცია. მაგრამ ანთებითი პროცესები ან ე. წ. ჩანასახის გადაპროგრამირება ცვლის სიგნალის გადაცემის ნორმალურ, სტრომალურ/ეპითელურ პარაკრინულ გზას, ირღვევა უჯრედების პროლიფერაცია/აპოპტოზის თანაფარდობა, რაც დასაბამს აძლევს ანომალურ ზრდას და პროსტატის ზომების ზრდას (Isaacs J T., 2008). ასევე ცნობილია, რომ ნორმალურ პროსტატაში სტრომალურ და ეპითელურ უჯრედებს შორის თანაფარდობა არის 2:1, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს შეცვლილია და არის 5:1 (E Shapiro M. J., 1992).

პროსტატის კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ჯანმრთელი და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზის მქონე პაციენტებში ტესტოსტერონის დონე თანაბარია, მაშინ როცა ასაკოვან მამაკაცებში, ანდროგენების მოციკულირე ფორმების რაოდენობა შემცირებულია. კლინიკური კვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ ხანდაზმულ მამაკაცებში ტესტოსტერონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გამოყენების დროს შრატში იზრდება ტესტოსტერონის დონე, მაგრამ არ იცვლება პროსტატის ქსოვილში ტესტოსტერონი/დიჰიდროტესტოსტერონის თანაფარდობა (Renee E Vickman et al. 2019).

თვალსაჩინოა, რომ ანდროგენის რეცეპტორი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის განვითარებაში, მაგრამ მრავალი საკითხი კვლავ გაურკვეველი რჩება და ბოლომდე შესწავლილი არ არის (Leach DA., 2015).

#### **1.1.6. პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ზოგადი დახასიათება**

პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენი (პსმა), (ცნობილია რამდენიმე სახელწოდებით: გლუტამატ კარბოქსიპეპტიდაზა II (GCP II), N-აცეტილ-L-ასპარტილ-L-გლუტამატ პეპტიდაზა I (NAALA Dase I, ან ფოლატ ჰიდროლაზა) არის M28 პეპტიდაზების ოჯახის წარმომადგენელი II ტიპის ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი მოლეკულური მასით 100 kDa (O' Keefe J et al. ,1998); ( Diao W et al., 2019). აღნიშნული ანტიგენი წარმოადგენს პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკურ და თერაპიულ მარკერს, რომელიც ექსპრესირდება პროსტატის უჯრედებში, მათ შორის,



პროსტატის კარცინომის დროს. ჰსმა, ასევე, ექსპრესირდება თირკმელებში, სანერწყვე ჯირკვლებში, გლიასა და წვრილ ნაწლავებში. განსაკუთრებით მაღალია მისი ექსპრესია (100-ჯერ და 1000-ჯერ) პროსტატის სიმსივნის დროს. ასტროციტებსა და შვანის უჯრედებში ის ავლენს სიგნალის გატარების მოდულაციის უნარს ნეიროტრანსმიტერ N-აცეტილ-ასპარტილ-გლუტამატის ჰიდროლიზის საშუალებით, ნაწლავებში ის ხელს უწყობს ფოლატების შეწოვას C-ტერმინალური გლუტამატის ჩამოშორებით საკვები ფოლატებისგან. ჰსმა მონაწილეობს და ზრდის ფოლიუმის და გლუტამინის უჯრედულ შეთვისებას. მათ მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ დნმ-ს სინთეზსა და აღდგენაში, ამინომჟავებისა და პოლიმერების წარმოქმნაში, PI3K-Akt სასიგნალო გზის გააქტიურებაში. იგი შედგება სამი დომენისგან: ინტრაუჯრედული (19 ამინომჟავა), ტრანსმემბრანული (24 ამინომჟავა) და ექსტრაუჯრედული (707 ამინომჟავა) (Yao V et al., 2010); (Caromile L. A et al., 2017).

ჰსმა არ გამოიყოფა სისხლის შრატში პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენის მსგავსად, არამედ დაკავშირებულია უჯრედის მემბრანასთან და ამჟღავნებს მაღალ სპეციფიკურობას მის მიმართ. ამ თვისების გამო, ის მიმზიდველი სამიზნეა პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის (Ghosh A et al., 2004). ჰსმა-ს მაკოდირებელი გენი ლოკალიზებულია მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარზე. მას ახასიათებს ენზიმური აქტივობა. ის ახორციელებს N-აცეტილ-ასპარტილ გლუტამატის (NAAG)-ის ჰიდროლიზს გლუტამატისა და N-აცეტილ-ასპარტატის (NAA ) წარმოქმნით (Paschalis A et al., 2019). ჰსმა-ს ექსპრესირება კორელაციაშია დაავადების სიმძიმესთან (Perner S et al., 2007); (Silver DA et al., 1997). ჰსმა-ზე დაფუძნებული დიაგნოსტიკა შეიძლება გამოყენებული იქნას პროსტატის სიმსივნის სტადიების დასადგენად. (Tanya B et al., 2019); (Wolfgang P Fendler t al., 2019), (<https://www.chemistdad.com/2019/06/lutetium-psma-therapy-cost-indications-specialized-centers.html>. 2019).

პროსტატის სიმსივნის დიაგნოსტიკისათვის გერმანელი მეცნიერების მიერ შემუშავებული იქნა ჰსმა თერაპია **Lutetium-177**-ით, რომელიც არის ადვილად მართვადი სამიზნე თერაპია პროსტატის მეტასტაზირებული სიმსივნის სამკურნალოდ. მეცნიერების კოორდინირებული მუშაობის შედეგად შეიქმნა ე. წ. ჰსმა-

617 მოლეკულა, რომელსაც აქვს ზუსტად საჭირო ადგილას მიღწევის უნარი. კლინიკური კვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ პაციენტთა 80%-ს ჰქონდა მნიშვნელოვანი დადებითი შედეგი თერაპიაზე. LU-PSMA უკავშირდება უჯრედის ზედაპირზე გამოყოფილ პსმა-ს. აღნიშნული კომპლექსი წარმოადგენს სამიზნეს დასხივებისას და უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედების გაუვნებელყოფას (<https://atlasofscience.org/lutetium-177-radioisotope-targeted-therapy-for-treatment-of-cancer-and-other-diseases/2016>)

უჯრედულ დონეზე პსმა, როგორც II ტიპის გლიკოპროტეინი კოდირებულია ფოლატ ჰიდროლაზას (FOLH1) გენში. ის წარმოადგენილია ორი რეგულატორი ნაწილით, რომელიც აკონტროლებს პსმა-ს ექსპრესირებას: პსმა პრომოტორი და პსმა გამაძლიერებელი (PSME). ისინი ლოკალიზებულია (FOLH1)-ის მესამე ინტრონში. ანდროგენები იწვევენ (FOLH1)-ის გენების ექსპრესიის დეაქტივაციას, ამცირებს პსმა ორნმ-ს და, შესაბამისად, იწვევს პსმა-ს ინჰიბირებას (Vaz A. P et al., 2019). LNCaP სიმსივნურ უჯრედულ ხაზში აღინიშნება პსმა-ს და VEGF-ის ექსპრესირებას შორის კორელაცია. აქედან გამომდინარე, პსმა შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ანგიოგენეზის მარკერი და შეიძლება გამოყენებული იქნას სამიზნე თერაპიისთვის პროსტატის მეტასტაზირების ადრეულ ეტაპზე (Tsui P et al., 2005).

პსმა-ს მიმართ გამომუშავებული სხვადასხვა სახის მონოკლონალური ანტისხეულებიდან ზოგიერთი უკავშირდება მის ექსტრაუჯრედულ, ზოგი კი ინტრაუჯრედულ დომენს (Diao W et al., 2019). ასე მაგალითად, ანტისხეული 7E11 უკავშირდება პსმა-ს ციტოპლაზმურ დომენს. სწორედ, <sup>177</sup>Lu-ით მონიშნული E11 შეიძლება გამოყენებული იყოს პროსტატის სიმსივნის იმუნოთერაპიისთვის (Peter M Smith-Jones et al., 2003).

## 1.2. ნანოტექნოლოგია და მისი გამოყენება მედიცინაში

ნანოტექნოლოგია მეცნიერების ახალი მიმართულებაა, რომელიც შეისწავლის ნანონაწილაკების (1-100 ნმ) თვისებებსა და მათი გამოყენების შესაძლებლობებს მეცნიერების ისეთ დარგებში, როგორებიცაა: ქიმია, ბიოლოგია, ფიზიკა, მედიცინა,

ინჟინერია და სხვა (<https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>.  
(<https://www.britannica.com/technology/nanotechnology/Nanotechnology-research> 2021).  
სახელწოდება „ნანო“ წარმოდგება ბერძნულიდან და ნიშნავს ჯუჯას (Bayda S et al., 2019).

ნანოტექნოლოგიები მეცნიერთა მზარდ ინტერესს იწვევს და თანდათან უფრო დიდ ადგილს იკავებს კაცობრიობის ყოველდღიურ საქმიანობაში. ნანონაწილაკების (ნწ) სინთეზის თანამედროვე ტექნოლოგიები და ტექნიკური ხელსაწყოები ნანოტექნოლოგიების და ნანომეცნიერების სწრაფად განვითარების საშუალებას იძლევა (<https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>). ნანოტექნოლოგიების ფუძემდებლად ითვლება ამერიკელი ფიზიკოსი რიჩარდ ფეიმანი, რომელმაც 1959 წლის 29 დეკემბერს აღწერა პროცესი, რომლის თანახმად, მეცნიერებს ცალკეული ატომების და მოლეკულების გამოყენებისა და მართვის შესაძლებლობა ეძლეოდათ. დაახლოებით, 30 წლის წინ თანამედროვე აპარატების, კერძოდ, მასკანირებელი გვირაბული და ატომურ-ძალური მიკროსკოპების გამოგონებამ, მეცნიერებს ამ მცირე ზომის, მაგრამ უზარმაზარი შესაძლებლობების მქონე სამყაროს შესწავლის საშუალება მისცა (<https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>).

ნანომეცნიერებები და ნანოტექნოლოგიები მეოცე საუკუნის დასასრულის მეცნიერების ახალ კონცეფციად და უდიდეს მიღწევად მიიჩნევა, მაგრამ ცნობილია ისტორიული ფაქტები, რომლთა თანახმად, მეტალურ ნანონაწილაკებს (მნწ) კაცობრიობა ანტიკური პერიოდიდან იყენებდა, განსაკუთრებით, მინისა და კერამიკულ ინდუსტრიაში. აგრეთვე, სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ. მრავალი ისტორიული წყარო ადასტურებს მეტალური ნანონაწილაკების გამოყენებას სამედიცინო მიზნებისათვის. ჯერ კიდევ 2000 წლის წინ, ინდოეთში, სხვადასხვა დაავადების სამკურნალოდ თაფლთან და ერბოსთან ერთად შერეულ ე. წ. ოქროს ფერფლს ანუ ოქროს ნანონაწილაკებს იყენებდნენ ისეთი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორცაა: რევმატოიდული ართრიტი, ბრონქიალური ასთმა, დიაბეტი, ეპილეფსია და ნერვული სისტემის სხვა დაავადებები (Balmain J et al., 1999); (Bowen CE & Tang H., 1996).

ისტორიული წყაროების თანახმად, მწვ-ებს ჯერ კიდევ ქრისტესშობამდე მეთოთხმეტე-მეცამეტე საუკუნეების ეგვიპტესა და მესოპოტამიაში ამატებდნენ მინის წარმოების დროს. სწორედ, მათი გამოყენებით აიხსნება მინების წითელი შეფერილობა. ქიმიური კვლევების საფუძველზე დადგინდა სპილენძის ნწ-ების არსებობა იმ პერიოდში წარმოებული მინის შემადგენლობაში (Brill R.H & Cahill N.D., 1988). მწვ-ების გამოყენების ყველაზე ცნობილ ისტორიულ მაგალითს წარმოადგენს ლონდონის მუზეუმში დაცული, ქრისტესშობიდან მეოთხე საუკუნეში დამზადებული Lycurgus Cup, რომელიც დიქროიზმით ხასიათდება. კერძოდ, სინათლის შიგნიდან დასხივებისას ის მომწვანო-მოყვითალოა, ხოლო გარედან დასხივებისას გამჭვირვალე ლალისფერი.



სურათი 1. Lycurgus Cup თასის ფერები 1) არეკვლილ და 2) გამავალ სინათლეში და 3) ეკლესიის მოზაიკა.

რენტგენის სხივების გამოყენებით ჩატარებული ანალიზით დადგინდა, რომ თასი შედგებოდა ვერცხლისა და ოქროს შენადნობისაგან (7:3 თანაფარდობით) დამზადებული ნწ-ებისაგან. მის შემადგენლობაში აღმოჩენილი იქნა 10%-მდე სპილენძი (Freestone I et al., 2007). ასევე, ცნობილია, რომ რომში მეოთხე და მეთორმეტე საუკუნეებს შორის აშენებული ეკლესიების მოზაიკის შემადგენლობაში აღმოჩენილია ოქრო 10-დან 35-მდე პროცენტული თანაფარდობით (Verita M et al., 2010).

თანამედროვე ტექნოლოგიების განვითარების მიუხედავად, კაცობრიობისთვის ერთ-ერთ ძირითად გამოწვევას და საფრთხეს წარმოადგენს ისეთ სერიოზულ და კომპლექსურ დაავადებებთან ბრძოლა, როგორცაა: სიმსივნე, კარდიოვასკულარული დაავადებები, გაფანტული სკლეროზი, ალცჰაიმერის და პარკინსონის დაავადებები, დიაბეტი, სხვადასხვა სახის ანთებითი და ინფექციური დაავადებები (მაგ: HIV შიდსი). ამ დაავადებების უმეტესობა უარყოფით ზეგავლენას ახდენს არამარტო პაციენტზე, არამედ სოციუმზეც, ხშირად ცვლის ადამიანების ყოფა-ცხოვრების ჩვეულ რიტმს და, შესაბამისად, მჭიდრო კავშირი აქვს საზოგადოების ჯანმრთელობის უსაფრთხოებასთან (<https://etp-nanomedicine.eu/about-nanomedicine/what-is-nanomedicine> 2020).

თანამედროვე ნანომედიცინა პაციენტებისთვის ჯანმრთელობის დაცვის უფრო ეფექტურ და ხელმისაწვდომ საშუალებებს გვთავაზობს. ნანომედიცინა არის თანამედროვე მედიცინის ის მიმართულება, რომელიც გამოიყენებს ნანოტექნოლოგიებს. ნანოტექნოლოგიები ფებს იკიდებს მედიცინის ისეთ მიმართულებებში, როგორცაა: დაავადების დიაგნოსტიკა, მონიტორინგი და, ამავე დროს, მკურნალობა ( Bayda S et al., 2019).

მწწ-ების მედიცინაში გამოყენების თვალსაჩინო მაგალითს წარმოადგენს ე. წ. სენსორები მოლეკულების დეტექტირებისათვის. მაგალითად, ოქროს ნანონაწილაკები (ონწ)-ები, მათი ფუნქციონალიზირების გამო, რაც გამოიხატება სხვადასხვა მოლეკულებთან ადვილად დაკავშირების უნარით. მათ შორისაა: ენზიმები, ანტისხეულები, ფლუორესცენციური საღებარები და სხვა (Schaming D & Remita H 2015). მაგალითად, რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული ოქროს ნანონაწილაკების გამოყენება ჰორმონების მიმართ რეზისტენტული პროსტატის სიმსივნის თერაპიაში (Jain S et al., 2011). ცნობილია მეტალური ნანონაწილაკების (მწწ) უნარი დაუკავშირდნენ ანტისხეულებს, რათა მონიშნული იყოს სპეციფიკური მოლეკულები, სტრუქტურები, უჯრედები, მიკროორგანიზმები. მაგნიტური ნანონაწილაკების გამოყენების მაგალითად შეიძლება განვიხილოთ, მათი საშუალებით სისხლის გაწმენდა მავნე ნივთიერებებისაგან და კვლავ მიმდინარეობს კვლევები ამ მიმართულებით, მიღებული შედეგების გაუმჯობესებისა და მეთოდების

დახვეწისათვის (Herrmann I. K et al., 2010). სუპერპარამაგნიტური ნანონაწილაკები გამოიყენება ლიმფურ კვანძებში სიმსივნის მეტასტაზირების დეტექტირებისათვის, მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის დროს, რაც მაღალი გარჩევადობის გამოსახულების მიღების საშუალებას იძლევა.(Harisinghani M. G et al., 2003).

ონწ-ის ფუნქციონალიზირება ადვილად არის შესაძლებელი სელექცირებული უჯრედების მონიშვნისათვის, თერაპიული მიზნებისათვის და მალიგნიზირებული უჯრედების დეტექტირებისათვის. მაგალითად, მათი გამოყენება შესაძლებელია ტუბერკულოზის გამომწვევი მიკობაქტერიების, ალცჰაიმერის დაავადების დიაგნოსტიკისათვის. ონწ-ების ფუნქციონალიზირება შეიძლება გადოლინიუმით (Ga), რაც კარგ კონტრასტულ აგენტს წარმოადგენს მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახულების და რენტგენის სხივების საშუალებით ტომოგრაფიისათვის. Ga-ით ონწ-ების ფუნქციონალიზება შესაძლებელია სიმსივნური უჯრედების მონიშვნისათვის. მაგალითად, მისი დაკავშირება შეიძლება უჯრედების ზედაპირზე. ბიფუნქციონალიზირებული ნწ-ები გამოიყენება სხვადასხვა დაავადებების დიაგნოსტიკისა და თერაპიული მიზნებისთვის (McMahon S.J et al., 2012).

თანამედროვე მსოფლიოში, მრავალი მკვლევარის ინტერესის სფეროს წარმოადგენს სიმსივნეების მკურნალობაში გაცხელებული ნწ-ების გამოყენება, რაც განიხილება როგორც პოტენციური საშუალება სიმსივნის მკურნალობისთვის და ცნობილია ჰიპერთერმიის სახელწოდებით. ცვლადი მაგნიტური ნაკადის ზემოქმედება რკინის ნანონაწილაკებზე (რნწ) იწვევს სითბოს წარმოქმნას, რომელიც საკმარისია სიმსივნური უჯრედების განადგურებისათვის, ისე რომ ჯანმრთელი უჯრედები არ ზიანდება. ეს ფაქტი ნაჩვენებია იქნა თავის და კისრის სიმსივნეებით დაავადებული ვირთაგვის მაგალითზე. აღსანიშნავია, რომ სიმსივნური უჯრედების დაშლა შესაძლებელია 30 წუთის განმავლობაში, ჯანმრთელი უჯრედების დაუზიანებლად (Jain S et al., 2011).

ბოლო დროინდელი კვლევებით დადგინდა, რომ სწრაფი იონური რადიაციის ჰადრონთერაპიის კომბინირებას პლატინის ნანონაწილაკებთან (პნწ) შეუძლია გააუმჯობესოს სიმსივნის მკურნალობის თერაპიული მიდგომები. დღესდღეობით, ჯერ კიდევ ძნელია საუბარი სრულყოფილი სახის ნანორობოტებზე, მაგრამ სულ

უფრო მეტი მუშაობა მიმდინარეობს ნანობიექტებისა და ნანორბოტების შექმნაზე და მათ გამოყენებაზე მომავლის ნანომედიცინაში (Mura S & Couvreur P., 2012). აღნიშნულ ნანორბოტებს შესაძლებლობა ექნებათ გამოავლინონ მგრძობელობა pH-ის ცვლილებაზე, იონურ ზემოქმედებაზე, ტემპერატურაზე, ულტრაიისფერ, ხილულ და ინფრაწითელ გამოსხივებაზე, ელექტრული, მაგნიტური, აკუსტიკური ველების ცვლილებაზე, რაც გამოიყენება ისეთი სასურველი მიზნების განხორციელებისათვის, როგორებიცაა: მონიშვნა, ვიზუალიზაცია, წამლის მიწოდება, სიმსივნური უჯრედების ჰიპერთერმული დაშლა, ქსოვილებისა და უჯრედების მკურნალობა და ა.შ. ( Pal, D et al., 2014).

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ნანომასალებისთვის შესაძლებელია დამატებითი ფუნქციების მინიჭება, ანუ ფუნქციონალიზირება, რომელიც მდგომარეობს მათ ზედაპირზე ბიოლოგიური სტრუქტურების ან მოლეკულების დაკავშირებაში, რაც შეიძლება გამოყენებული იყოს მიზანმიმართულად. ნანოსისტემების ზომა ბიოლოგიური მოლეკულების და სტრუქტურის მსგავსია, აქედან გამომდინარე, მათი გამოყენება შესაძლებელია, როგორც *in vivo*, ისე *in vitro* ბიოსამედიცინო კვლევებში. ამ მასალების ბიოლოგიასთან ინტეგრაცია დიაგნოსტიკური მოწყობილობების, კონტრასტული აგენტების, ანალიზური ხელსაწყოების, თერაპიული გამოყენების და წამლის გადამტანი სისტემების შექმნის საშუალებას იძლევა (Wagner V et al., 2006); ( A. Freitas Jr J D, R, 2005).

ნწ-ების, როგორც კონტრასტული აგენტების გამოყენება ზრდის გამოსახულების სიმკვეთრეს, რაც თავის მხრივ აუმჯობესებს ულტრაბგერითი და მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევების ეფექტურობას. მათ აქვთ პოტენციური მაღალი გარჩევადობის მქონე კარდიოვასკულარული გამოსახულების მისაღებად და სისხლის მოძრაობის, ანგიოგენეზისის, ათეროსკლეროზისა და ანთებითი დაზიანებების ფოკალური უბნების დაკვირვებისა და შესწავლისათვის. მცირე ზომის ნწ-ები ე.წ. კვანტური წერტილები (Quantum dots) გროვდებიან, ანათებენ და შემოსაზღვრავენ სიმსივნურ უბნებს, რაც ქირურგიაში ამარტივებს სიმსივნური უბნების იდენტიფიცირებას (Wu P & Yan XP., 2013). ნწ-ების გამოყენება შესაძლებელია

ქსოვილთა ინჟინერიაში ახალი ქსოვილების შესაქმნელად, ნაიარევის აღდგენისა და სხვადასხვა მიზნებისათვის (Tocco, I et al., 2012).

### 1.2.1. ნანონაწილაკების ზოგადი დახასიათება

ნწ-ები ობიექტებია, რომლებსაც სულ მცირე ერთი პარამეტრი მაინც აქვს ნანომასშტაბის. ისინი, პირობითად, დაყოფილია ორ ჯგუფად: პირველს მიეკუთვნება ბუნებრივი წარმოშობის, მაგალითად: პროტეინები, ვირუსები, ბაქტერიები, ვულკანური ამოფრქვევის ან ტყეების ხანძრის დროს წარმოქმნილი ნანონაწილაკები, ნანოსტრუქტურული კრისტალები, მინერალები და სხვა (Griffin, S et al., 2017), ხოლო მეორეს-ადამიანის მიერ დამზადებული. მათი სინთეზი ხდება გამოყენებისა და დანიშნულების მიხედვით. ნწ-ების კლასიფიცირება შესაძლებელია ზომის, მორფოლოგიის, ფიზიკური და ქიმიური თვისებების მიხედვით. ნწ-ების დასამზადებლად იყენებენ სხვადასხვა ნივთიერებებს. მათ მიეკუთვნება: მეტალები, მეტალის ოქსიდები, ნახევარგამტარები, პოლიმერები, ნახშირბადი, ლიპიდები, კერამიკული მასალები (Khan I et al., 2019); (Jeevanandam J et al., 2018).

სიტყვა ნანოტექნოლოგია, ძირითადად, აერთიანებს ადამიანის მიერ შექმნილ მასალებს, რომლებიც, პირობითად, დაყოფილია სამ ჯგუფად:

1. ნწ-ები- ნანოობიექტებია, რომლებსაც სამივე განზომილება ნანოზომების აქვთ.
2. ნანოფირები ან ნანოფენები, რომელთაც მხოლოდ ორი განზომილება აქვთ ნანოზომების.
3. ნანომილაკები ან ნანომავთულები, რომელთაც მხოლოდ ერთი განზომილება აქვთ ნანოზომების (Schaming D & Remita H., 2015).

მწწ-ების სინთეზირება და მოდიფიცირება ადვილად არის შესაძლებელი (S. Ram Prasad et al., 2013). ისინი მიმზიდველია თავისი უნიკალური ოპტიკური თვისებებით, რაც განპირობებულია მათი ზედაპირული პლაზმონური რეზონანსის ლოკალიზაციით ოპტიკური სპექტრის ხილულ უბანში. კერძოდ, ამ მეტალების ხსნარების შეფერილობა დამოკიდებულია ნწ-ების ზომასა და ფორმაზე. კეთილშობილი მეტალები, განსაკუთრებით, ოქროს და ვერცხლის ნწ-ები მზარდ ინტერესს იპყრობს მეცნიერების ისეთ მიმართულებებში, როგორცაა; კატალიზი,



ფოტოგრაფია, სამედიცინო სფეროში ანტისიმსივნური და ანტიმიკრობული აგენტების სახით. ნწ-ების ზედაპირის მათ მოცულობასთან მაღალი თანაფარდობა დიფუზიის სიჩქარის ზრდას იწვევს და მათი გამოყენება შესაძლებელია დაბალ ტემპერატურაზეც (Harish Kumar K et al., 2018). ოქროს და ვერცხლის ნწ-ები ეფექტურად ახორციელებენ გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების ზრდის ინჰიბირებას, რის გამოც ისინი წარმოადგენენ მიმზიდველ ანტიბაქტერიულ აგენტებს (Sánchez-López E et al., 2020).

ქიმიური და ფიზიკური მეთოდების გარდა, მწ-ების სინთეზის ალტერნატიულ საშუალებად შეიძლება გამოყენებული იქნას ბიოლოგიური ორგანიზმები: სოკოები, ბაქტერიები და მცენარეები (Guilger-Casagrande M et al., 2019); (Pantidos,N., 2014). მწ-ების გამოყენება შესაძლებელია HIV შიდსის პრევენციული თერაპიისათვის, ჰერპესის ვირუსის, გრიპის, სხვადასხვა რესპირატორული ვირუსების საწინააღმდეგოდ, სიმსივნეების, რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობისთვის და ა.შ. (Taylor U et al., 2010); (Lara H H et al. 2010); (Baram-Pinto D et al., 2009); (Papp I et al., 2010); (Sun L et al., 2008);

### 1.2.2. ვერცხლის ნანონაწილაკები და მათი თვისებები

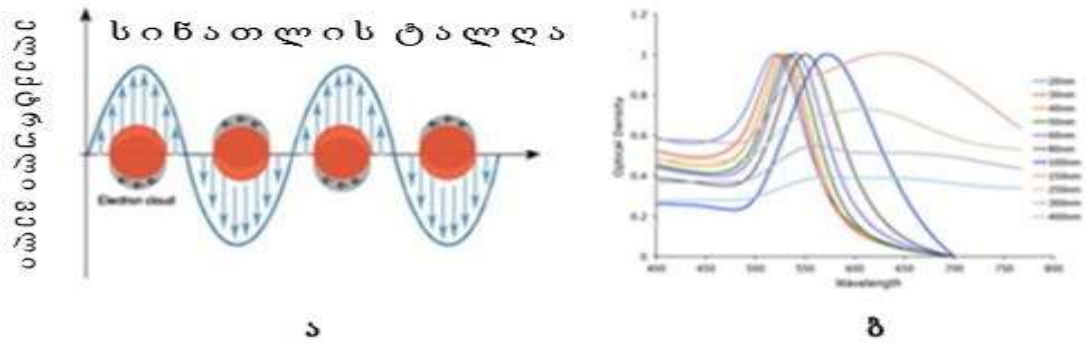
ვერცხლის ნანონაწილაკები (ვწ) მეცნიერთა მზარდ ინტერესს იწვევს თავისი ფიზიკური, ოპტიკური და ქიმიური თვისებების გამო და ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო, ფარმაცევტულ და ინდუსტრიულ მრეწველობაში (Burdusel A. C et al., 2018). კერძოდ, ანტიბაქტერიული მიზნებისათვის, ანტი-სიმსივნური თერაპიისათვის, ანტიფუნგალურ, ანტივირუსულ, ანტიანთებით საშუალებად, ქრილობების მკურნალობისთვის, ოპტოელექტრონიკაში, წყლის დეზინფექციისათვის და სხვა მიზნებისათვის (Firdhouse M. J & Lalitha P., 2015);(Theresa A Dankovich., 2011); (Xi-Feng Zhang,Z.-G. L., (2016).); (Sang Hun Lee & Bong-Hyun Jun 2019).

ვწ-ების ერთ-ერთი გამორჩეული თვისება მდგომარეობს მის უნარში, ეფექტურად გარდაქმნას ოპტიკური ენერგია სითბურ ენერგიად. აღსანიშნავია, რომ ამ გარდაქმნის ეფექტურობა დაახლოებით 10-ჯერ აღემატება ოწ-ების მიერ სინათლის სითბოდ გარდაქმნის ეფექტურობას (Petriashvili G et al., 2017].

### 1.2.3. ოქროს სფერული ნანონაწილაკების დახასიათება

ოქრო ერთ-ერთი ის პირველი მეტალია, რომელსაც კაცობრიობა უხსოვარი დროიდან იყენებს სამეცნიერო კვლევებისა და საყოფაცხოვრებო მიზნებისათვის. 1850 წელს მ. ფარადეის მიერ აღმოჩენილი იქნა, რომ ე.წ. კოლოიდური ოქროს თვისებები მკვეთრად განსხვავდებოდა მისი მოცულობითი მდგომარეობის თვისებებისაგან (Peter P Edwardes & John Meurig., 2007); (M. A. Hayat., 1989). ამ კეთილშობილი მეტალის ფიზიკური და ქიმიური თვისებებიდან, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი ოპტიკური თვისებები, კერძოდ, მისი ურთიერთქმედება სინათლესთან (Jain PK., 2008).

პლაზმონური (კეთილშობილი მეტალების) ნწ-ები სხვა სახის ნწ-ებისაგან განსხვავდებიან უნიკალური ზედაპირული პლაზმონური რეზონანსით. სინათლის ოსცილაციური ელექტრომაგნიტური ველის არსებობისას ონწ-ების პლაზმონური ელექტრონები განიცდიან ოსცილაციას (Link S & El-Sayed M. A., 1999); (Kreibig U & Vollmer M., 1995); (Link S & El-Sayed MA., 2003). ისინი მიმზიდველია მეცნიერებისათვის ბიოლოგიური და სამედიცინო გამოყენების თვალსაზრისით. ვინაიდან, მათ აქვთ უნარი ადვილად დაუკავშირდნენ სხვადასხვა მოლეკულებს: როგორცაა: ოლიგონუკლეოტიდები, პროტეინები და ანტისხეულები, რომლებიც შეიცავენ ფუნქციონალურ ჯგუფებს. მათ მიეკუთვნებიან: თიოლები, მერკაპტანები, ამინები და ამჟღავნებენ ძლიერ თავსებადობას ონწ-ების ზედაპირთან (Alivisatos AP et al., 1996)

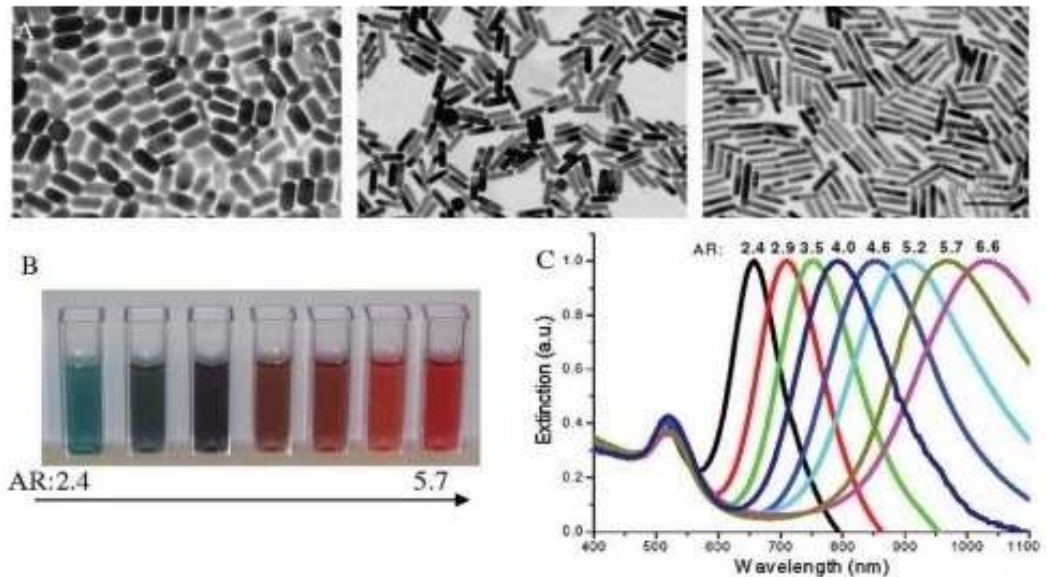


სურათი 2. (ა) ოქროს ნანონაწილაკების ზედაპირული ელექტრონების პლაზმონური რეზონანსი, რომელიც განსაზღვრული ტალღის სიგრძის მქონე დასხივებული სინათლის ზემოქმედებით ზედაპირული ელექტრონების კოლექტიური ოსცილაციით არის გამოწვეული, (ბ) სხვადასხვა ზომის მქონე ოქროს ნანონაწილაკების პლაზმონური შთანთქმის სპექტრები

#### 1.2.4. ოქროს ნანოლეროების დახასიათება

მეცნიერებისთვის, კვლევის ინტერესის განსაკუთრებულ საგანს წარმოადგენს ოქროს ნანოლეროები (ონლ), რადგან მათ ახასიათებთ უნიკალური ოპტიკურად მართვადი თვისებები, ზედაპირების ადვილად მოდიფიცირების უნარი. ამის გამო, ისინი შეიძლება გამოყენებული იქნას ბიოსენსორების, ბიოვიზუალიზაციის და სხვადასხვა დაავადებათა დიაგნოსტიკისათვის (Meng L et al., 2019).

ონლ-ების განსაკუთრებული თვისებები, ასევე, დამოკიდებულია მათ ფორმაზე. მაგალითად, ნწ-ების ხსნარების შეფერილობა განსხვავებულია ფორმის მიხედვით, კერძოდ, ონლ-ებს ახასიათებთ პლაზმონური რხევის ორი ღერძი და მათი თვისებები მკვეთრად არის დამოკიდებული ნანოლეროების (ნლ) სიგრძე/სიგანის თანაფარდობაზე. თუ ეს მაჩვენებელი იზრდება, მაშინ ლოკალიზებული ზედაპირული პლაზმონური რეზონანსის ტალღის სიგრძე წითელი უბნიდან ინაცვლებს ახლო ინფრაწითელი უბნისაკენ და, ამასთანავე, პროგრესულად იზრდება პლაზმონური ელექტრონების ოსცილაციის სიდიდე (Murphy C. J et al., 2003); ( Link S et al., 1999); (Huang X & El-Sayed M. A., 2010).



სურათი 3. ონღ-ები და მათი წანაცვლების სპექტრები

ონღ-ების მიერ შთანთქმული ენერგია გარდაიქმნება სითბურ ენერგიად და გარემომცველ არეში გამოთავისუფლდება სითბოს სახით. ეს პროცესი არარადიაციულია. ეს თვისება შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სიმსივნეების განვითარების ადრეულ სტადიებზე დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისათვის (Hirsch L. R et al., 2003); (Zhang Z et al., 2012). ონღ-ების გამოყენება მისაღებია ბიოსამედიცინო და ბიოქიმიური ტესტირებისათვის, მათი სითხეში ადვილად დისპერსირების უნარისა და ადამიანის ორგანიზმთან ბიოთავსებადობის გამო (Meng L et al., 2019).

### 1.2.5. პოლიმერული ნანოკომპოზიციები და მათი თვისებები

პოლიმერებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ადამიანების ყოველდღიურ ცხოვრებაში (Namazi H., 2017). ცნობილია პოლიმერების შემდეგი ძირითადი სახეობები: ბუნებრივი, ბიოლოგიური და სინთეზური. (Okamura S., 1996). დიდი ბიოლოგიური მოლეკულების უმეტესობა პოლიმერებს წარმოადგენს. მათ მიეკუთვნება: ნახშირწყლები, ნუკლეინის მჟავები და ცილები. მონომერები ერთმანეთთან ქმნიან კოვალენტურ ბმებს და შედეგად, გამოთავისუფლდება წყლის მოლეკულა. პოლიმერები განმეორებადი მონომერებისგან შედგებიან და ხასიათდებიან ფორმებისა და შემადგენლობის მრავალფეროვნებით (Chaffey N., 2014).

ბოლო წლების განმავლობაში მკვლევარების მზარდ ინტერესს იპყრობს წყალში ხსნადი და ბუნებრივი წარმოშობის პოლიმერები, ადამიანისთვის თავისი უვნებლობისა და ადვილად ბიოდეგრადირების გამო. არსებობს საკმაოდ ვრცელი ექსპერიმენტული მასალა სინთეზურ პოლიმერებთან პოლისაქარიდების ურთიერთქმედების შესახებ ([http://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/5344/1/bulletin\\_tpu-2014-325-310](http://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/5344/1/bulletin_tpu-2014-325-310)).

პოლისაქარიდები შეიცავენ ჰიდროქსილისა და ეთერულ ჯგუფებს, ანუ შეუძლიათ წარმოქმნან პოლიმერული კომპლექსები. პოლიმერულ კომპოზიციებში ნანოზომების მქონე ნაწილაკების ჩამატებით მიიღება ახალი თვისებების მქონე მასალები, რომელთა გამოყენება პერსპექტიულია მრავალ, მოწინავე ტექნოლოგიურ და ბიოსამედიცინო მიმართულებებში (Hore M. J. A., 2019). მათ შორის, განსაკუთრებით სიმსივნეების მკურნალობასა და წამლის მიზანმიმართულ მიწოდებაში (Ulbrich K et al., 2016). ნანოობიექტების უნიკალურმა ფიზიკურ-ქიმიურმა თვისებებმა და შესწავლის ინსტრუმენტული მეთოდების მუდმივმა გაუმჯობესებამ, მათი გამოყენების ახალი სტრატეგია გამოავლინა. ნწ-ების შეყვანა პოლიმერულ მატრიცაში ხშირად იწვევს კომპოზიციური მასალების თვისებების მნიშვნელოვან ცვლილებას. ორი პოლიმერის ნარევის ხსნარში მოთავსებული ნწ-ები ურთიერთქმედებენ პოლიმერების ზედაპირებთან და ცვლიან მათ თვისებებს (Ghanipour M & Dorranean D., 2013). პოლიმერულ მოლეკულებს შორის ურთიერთქმედების არარსებობის შემთხვევაში, ნწ-ები შეიძლება განაწილდეს სხვადასხვა სტრუქტურის პოლიმერულ ჯაჭვებში, ან შესაძლებელია რომელიმე ამ პოლიმერის ჯაჭვებთან დაკავშირება მოლეკულათშორისი წყალბადური ბმების წარმოქმნით, რაც იწვევს მათი თვისებების და სტრუქტურების მოდიფიცირებას. დეტალურად შესწავლილია პოლიმერული კომპოზიციები, რომლებიც დაფუძნებულია ნატრიუმის კარბოქსიმეტილ ცელულოზაზე და პოლივინილის სპირტზე. პოლიმერულ კომპოზიციაში ნწ-ების ჩამატებისას ძლიერი ურთიერთქმედება მყარდება ნწ-ებს, პოლივინილის სპირტსა და კარბოქსიმეტილ ცელულოზას შორის OH/COO<sup>-</sup> ჯგუფების საშუალებით (Morsi M et al., 2019). პოლივინილის სპირტი ფართოდ გამოიყენება ნწ-ების სტაბილიზირებისათვის ( Kyrychenko A et al. 2017). ის სხვადასხვა ნივთიერებებთან ამყარებს კავშირს C=O, C-N ბმების საშუალებით (Behera M & Ram S., 2013). ამინომჟავებს, საღებარებსა და მეტალურ ნწ-ებს შორის შეიძლება

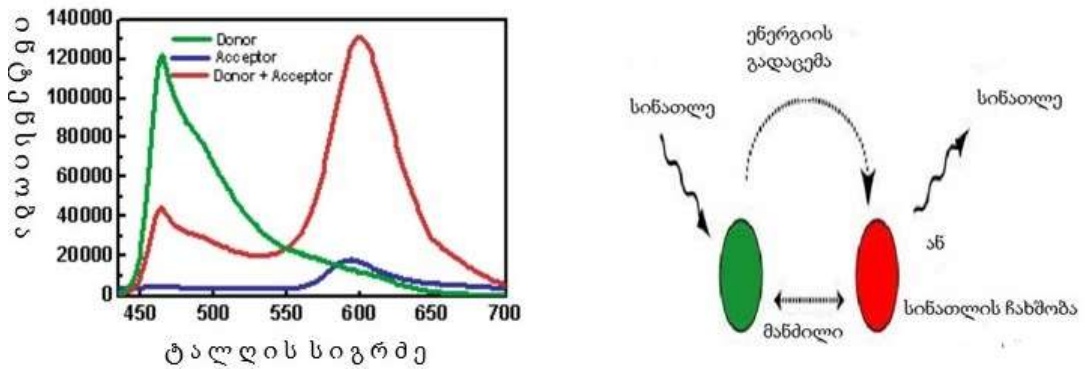
დამყარდეს კავშირები S-H, C-H, N-O ბმების საშუალებით (Sperling R. A & Parak W. J., 2010). პოლიმერულ წყალხსნარებში საღებავები ქმნიან აგრეგაციებს წყალბადური კავშირებისა და ვან-დერ-ვაალსის ძალების საშუალებით. ისინი პასუხისმგებლები არიან საღებარების მოლეკულებს შორის ურთიერთქმედებებზე და იწვევენ მოლეკულური კომპლექსების წარმოქმნას, დაწყებული დიმერებიდან, დამთავრებული აგრეგაციებით, რომლებიც შეიცავენ მრავალ მოლეკულას. პოლივინილის სპირტს გააჩნია ანტიაგრეგაციული ეფექტი, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ფლუორესცენციური საღებარების ოპტიკურ თვისებებს, როგორებიცაა გამოსხივების მაღალი ინტენსიობა და პოლიმერულ სტრუქტურაში ამ ინტენსიობის თანაბარი განაწილება (Park J. Y et al., 2012).

### **1.3. სითბური ველების განაწილების ვიზუალიზაცია მეტალურ ნანოკომპოზიციებში თხევადკრისტალური მიკროთერმომეტრების გამოყენებით**

#### **1.3.1. ენერჯის გადაცემის (ტრანსფერის) მოვლენა ფლუორესცენციური საღებარებით ფუნქციონალიზირებულ ნანონაწილაკებში**

სინათლის ორ მგრძნობიარე მოლეკულას (ქრომოფორები) შორის ფლუორესცენციური რეზონანსული ენერჯის ტრანსფერი (ფრეტი იგივეა, რაც ფორსტერის ენერჯის ტრანსფერი), მნიშვნელოვანი ფიზიკური ფენომენია, რომელიც ბიოლოგიურ სისტემებში მიმდინარე პროცესების ახსნის და ოპტოელექტრონიკაში ამ მოვლენის გამოყენების საშუალებას იძლევა (Kozlov V. G et al., 1997); (C. R. Cantor P. R & Schimmel., 1980). ამ ფენომენის საშუალებით შესაძლებელია მოლეკულების ურთიერთქმედების აღმოჩენა, მათ შორის მანძილის განსაზღვრა და, შესაბამისად, გამოიყენება ბიოლოგიასა და ქიმიაში (Helms V., 2008). ამ მოვლენას გერმანელი მეცნიერის თეოდორ ფორსტერის საპატივცემულოდ უწოდეს. დონორ ქრომოფორს ელექტრონულად აგზნებული მდგომარეობიდან შეუძლია გადასცეს ენერჯია აქცეპტორ ქრომოფორს არარადიაციული, დიპოლ-დიპოლური შეწყვილებით (Fruhwrth G O et al., 2011),(Mo S., 2018). ენერჯის გადატანა შეიძლება

მიმდინარეობდეს გამოსხივების ინტენსიობის გაზრდით, შემცირებით ან სრული ჩახშობით (Ribeiro T et al., 2017).



სურათი 4. ა) ენერჯის დონორ-აქცეპტორული გადაცემის (ფრეტი) გრაფიკული გამოსახულება, ბ) დონორ-აქცეპტორული ურთიერთქმედების სქემატური გამოსახვა.

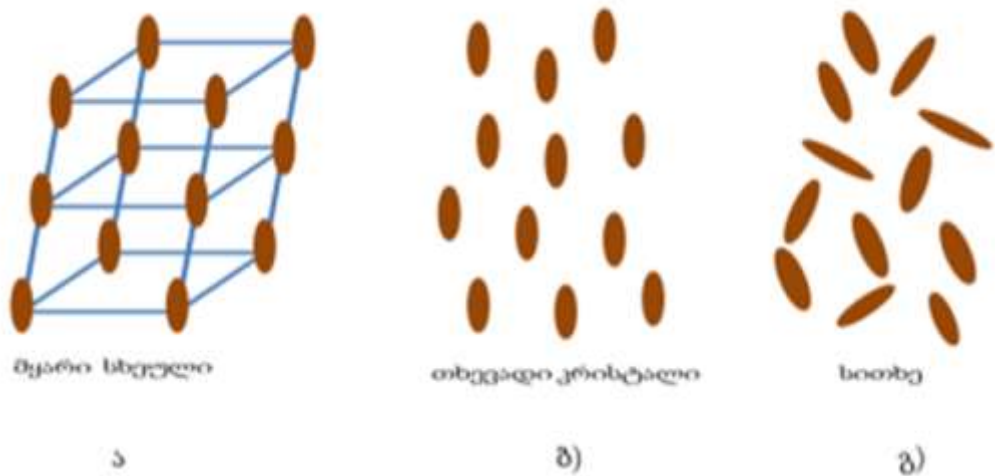
ენერჯის გადაცემის ეს მოვლენა შეიძლება დამზერილი იქნას, როგორც ორ ან მეტ საღებარს, ისე ნწ-ებსა და საღებარებს შორის. ნანოკომპოზიციებში ენერჯის გადაცემის ეფექტურობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ნწ-ებსა და საღებარებს შორის მანძილებზე, ურთიერთორიენტაციებზე, ნწ-ების ფორმებსა და ზომებზე, ტემპერატურაზე და იმ გარემოზე, რომლებშიც ისინი არიან მოთავსებული. (Thomas KG, Kamat PV., 2003).

### 1.3.2. თხევადი კრისტალები, მათი თვისებები და ბიოლოგიური როლი ცოცხალ ორგანიზმებში

მრავალი მეცნიერის და მეცნიერთა ჯგუფის მოსაზრებების მიხედვით, თხევადი კრისტალების გარეშე არ იქნებოდა სიცოცხლე. ამ თეორიის დასადასტურებლად, ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტები და აღმოჩნდა, რომ 4-16 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარ რნმ-ის მცირე ზომის მოლეკულებს, თუ ისინი მაღალი კონცენტრაციით არიან სითხეში, თვითაწყობით შეუძლიათ სპონტანურად წარმოქმნან თხევადკრისტალური ფაზა (<https://www.newscientist.com/article/mg13017695-400-the-world-of-liquid-crystals/>); (H. Kelker et al., 2007).

თხევადი კრისტალები აღმოჩენილი და აღწერილი იქნა ავსტრიელი ბოტანიკოსის მიერ 1888 წელს, ქოლესტერინის ეთერებისგან დამზადებული ნივთიერებების ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლის დროს (Mitov M., 2017).

თხევადი კრისტალები წარმოადგენენ შუალედურ ფაზურ მდგომარეობას მყარ სხეულებსა და სითხეებს შორის. მყარი სხეულების მსგავსად, მათ ახასიათებთ ანიზოტროპია ოპტიკური, ელექტრო-მაგნიტური და აკუსტიკური ველების მიმართ, ხოლო სითხეების მსგავსად გააჩნიათ დენადობა. მყარ სხეულებში (ამ შემთხვევაში მოლეკულურ კრისტალებში) მოლეკულები ერთმანეთის მიმართ სიმეტრიულად არიან განლაგებულები, ისე რომ მათ ახასიათებთ მოლეკულათა მასების ცენტრების მიმართ მოწესრიგება, თხევად კრისტალებში მოწესრიგება არსებობს მხოლოდ მოლეკულების მიმართულებებში, ხოლო სითხეებში მოლეკულები ქაოსურად არიან განლაგებულები და არ არსებობს მოწესრიგება არც მოლეკულათა მასების ცენტრებისა და არც მათი მიმართულებებისადმი. სურათი 5

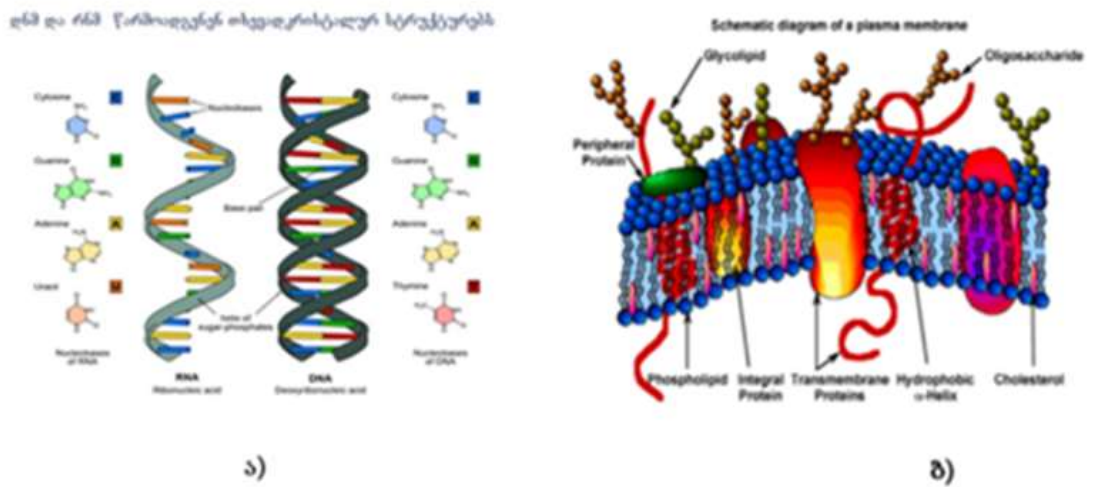


სურათი 5. მოლეკულების სივრცული განლაგება ა) მყარ სხეულში, ბ) თხევად კრისტალში და გ) იზოტროპიულ სითხეში.

ცნობილია, რომ ბუნებაში არსებული მრავალი ბიოლოგიური სტრუქტურა და კომპონენტი პირდაპირ დაკავშირებულია თხევადკრისტალურ მოლეკულებთან. ქოლესტერული თხევადი კრისტალები (ქთკ) წარმოადგენს ნივთიერებებს, რომლებიც ცოცხალი და არაცოცხალი მდგომარეობისთვის არის დამახასიათებელი და ცოცხალი სამყაროს მნიშვნელოვანი მოლეკულებია (Mitov M., 2017). ნემატური თხევადი კრისტალის (ნთკ) მაგალითს წარმოადგენს თამბაქოს მოზაიკის ვირუსი (Peter J.



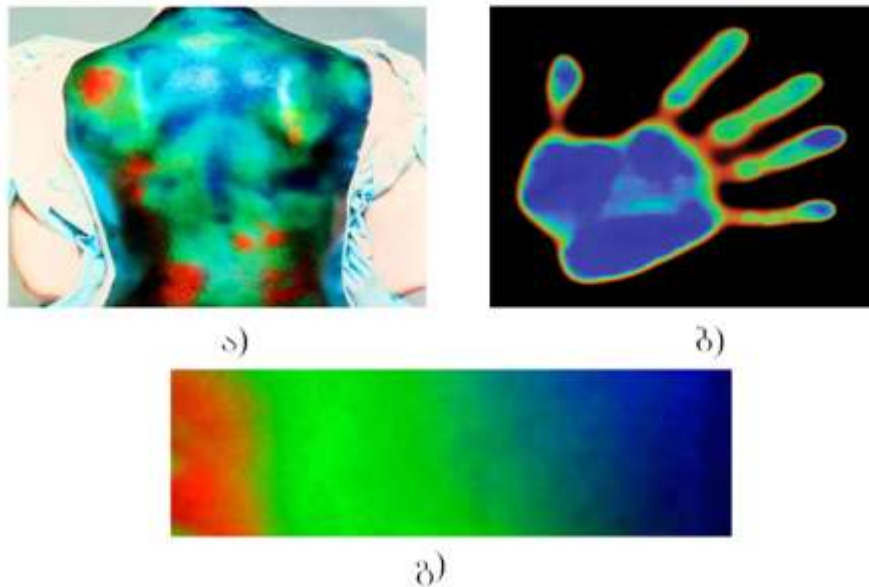
Collings & J. S. Patel., 1997). სურათზე, 6 ნაჩვენებია იმ ბიოლოგიური სტრუქტურების რამდენიმე მაგალითი, რომელთაც თხევადკრისტალური აგებულება და სიმეტრია გააჩნიათ (Andrienko D., 2018); ( Morales-Navarrete H et al., 2019).



სურათი 6. ბიოლოგიური თხევადი კრისტალები: ა) დნმ და რნმ; ბ) უჯრედის მემბრანა

ბიოლოგიური თხევადი კრისტალური სტრუქტურების ერთ-ერთ მაგალითად შეიძლება განხილული იყოს ეპითელიური უჯრედები, რომლებიც თხევადი კრისტალების მოლეკულების მსგავსად, ხასიათდებიან წაგრძელებული ფორმით, ხოლო უჯრედების განლაგება ნთვ-ის მოლეკულების ორიენტაციის მსგავსია (Mitov M., 2017). აგრეთვე, ღვიძლის უჯრედების სივრცული განლაგება წარმოადგენს თხევად კრისტალურ სტრუქტურებს (Hirst, L. S & Charras, G 2017). ქოლესტერული სტრუქტურა აღმოჩენილია თვალის რქოვანაში, მცენარეული უჯრედის კედელში, ძვლებში, მყესებში და ა.შ. (Zhao J et al., 2019). მაგალითად, უჯრედის მემბრანა არსებითად წარმოადგენს ლამელარულ ორგანზომილებიან ფენას, რომელიც შეიცავს ფოსფოლიპიდებს, გლიკოლიპიდებს და ქოლესტეროლს, რომლებიც ფორმირდებიან ისეთ გამხსნელში, როგორც წყალია. აგრეთვე, β გალაქტოზა, მრავალი პროტეინი და თვით დნმ-ის B-ფორმა და რნმ, თხევადკრისტალურ ფაზას წარმოადგენს (Bouligand Y., 2008). ამასთანავე, მნიშვნელოვანია, რომ მრავალი კრისტალური კომპონენტისათვის დამახასიათებელია ძლიერი დიპოლური მომენტი და ადვილად

პოლარიზებადი ჯგუფები (Andrienko D., 2018). მათგან, თავისი უნიკალური ელექტრო და თერმო-ოპტიკური თვისებების გამო, ჩვენთვის ყველაზე საინტერესოს ქოლესტერული თხევადი კრისტალი (ქთკ) წარმოადგენს. ის შედგება კვაზინემატური ფენებისაგან, რომლებიც ერთმანეთის მიმართ გარკვეული კუთხით არიან მობრუნებულნი, ისე რომ სივრცეში ქმნიან სპირალურ სტრუქტურას, რომლის ბიჯი, ანუ პერიოდი ხშირად ემთხვევა ხილული სინათლის ტალღის სიგრძეს და რომელზეც ხდება მოცემული ტალღის სიგრძის არეკვლა. შედეგად, ქთკ არის შეფერილი. ქთკ-ს პერიოდის სიდიდე დამოკიდებულია ტემპერატურაზე, ამიტომ ტემპერატურის ცვლილების შესაბამისად, იგი სხვადასხვა ფერს ღებულობს (Timothy Ogolla et al., 2019). მაგალითად, დაბალ ტემპერატურაზე წითელია, შედარებით მაღალზე ყვითელი ან მწვანე, ხოლო უფრო მაღალზე – ლურჯი, ან იისფერი. რაც შეეხება ტემპერატურულ დამოკიდებულებებს, იგი სხვადასხვა ქთკ-სთვის განსხვავებულია და დამოკიდებულია მათ შემადგენელ კომპონენტებზე (Timothy Ogolla et al., 2019);(Zhang W et al., 2020). ქთკ-ს მოცემული უნიკალური თვისება, ფერი შეიცვალოს ტემპერატურის მიხედვით, გამოიყენება სხვადასხვა ზედაპირებზე ტემპერატურების განაწილებისათვის. განსაკუთრებით, საინტერესოა მათი გამოყენება მედიცინაში ადამიანის სხეულზე ტემპერატურების განაწილების ვიზუალიზაციისათვის სურათი 7. ცნობილია, რომ ადამიანის სხეულში მიმდინარე სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესები ხასიათდება ტემპერატურის ცვლილებით, ძირითადად, ტემპერატურის მატებით, მაგალითად, სხვადასხვა ანთებითი პროცესები, სიმსივნური წარმონაქმნები.



სურათი 7. ქოლესტერული თხევადი კრისტალების გამოყენებით ტემპერატურების (სითბური ველების) განაწილების ვიზუალიზაცია.

თხევადი კრისტალების ბიოსამედიცინო გამოყენების თვალსაზრისით, საინტერესოა მათი ჩართულობა სიმსივნური ბიომარკერების აღმოჩენის და სიმსივნეების მკურნალობისათვის, ვინაიდან, ზოგიერთი მათგანი ავლენს უჯრედული ზრდის დათრგუნვის უნარს. აგრეთვე, ახალი წამლების შექმნისათვის, რაც შეიძლება გამოყენებული იქნას სიმსივნეების დეტექტირებისა და მკურნალობისათვის (Michael Shoikhedbrod., 2018).

#### 1.4. წამლის მიმწოდებელი სისტემები

კაცობრიობა უხსოვარი დროიდან იყენებს დაავადებათა მკურნალობისათვის სხვადასხვა მცენარეულ საშუალებებს, ხოლო ფარმაკოლოგიის განვითარების შემდეგ, სხვადასხვა ქიმიურ პრეპარატებსაც. ნანოტექნოლოგიების განვითარება საშუალებას იძლევა შეიქმნას წამლის მიწოდების კონტროლირებადი სისტემები (Martinho N et al., 2011). რაც მზარდ ინტერესს იწვევს წამლის მიღების ტრადიციულ ფორმებთან შედარებით. წამლის ლოკალურად მიწოდება, მონიშნულ ადგილებში და კონტროლირებადი რაოდენობით არის ყველაზე გავრცელებული გზა, რომლის საშუალებით შესაძლებელია შემცირდეს წამლის მოქმედების გვერდითი ეფექტები,

რაც გამოწვეულია მისი ტოქსიკურობით. წამალი შეიძლება აბსორბირდეს, გაიხსნას ან დისპერსირდეს ნწ-ის კოპლექსების სახით ან შეიძლება კოვალენტურად დაუკავშირდეს სხვადასხვა ზედაპირებს (Rafik Karaman., 2015).

#### 1.4.1. სამიზნე უჯრედებამდე წამლის მიწოდების თავისებურება

მეცნიერების მიერ შემუშავებული იქნა და, კვლავ ინტენსიური სამუშაოები მიმდინარეობს, დისტანციურად მართვად წამლის მიწოდების სხვადასხვა სახეობის სისტემებზე, რომლებიც დაფუძნებულია გარეგანი სტიმულირების საშუალებით წამლის ლოკალურად ჩატვირთვა-მიწოდებაზე (Thakor A. S., & Gambhir S. S., 2013); (S. Shah et al., 2014). იდეალურ შემთხვევაში, ასეთ სისტემებს შეუძლიათ განსაზღვრონ დრო, ხანგრძლივობა, დოზირება და თვით წამლის გამოთავისუფლების ადგილმდებარეობა, რაც თერაპიული აგენტის მიწოდების დისტანციური, არაინვაზიური, განმეორებითი და საიმედო მანიპულირების საშუალებას გვაძლევს (Timko, B.P et al., 2010). აღსანიშნავია, რომ წამლის გამოთავისუფლება შესაძლებელია რამდენიმე საათიდან, თვეების ან წლების განმავლობაში (Donald L Wise, 2000). ერთ-ერთ მაგალითად შეიძლება განხილული იქნას თერმომგრძობიარე პოლიმერები, რომლებიც შედგებიან წამლისა და ოქროს ნანონაწილაკებისაგან. მათ გააჩნიათ წამლის მიწოდების მაღალი საიმედოობა ახლო ინფრაწითელი სინათლით დასხივებისას ონწ-ის ლოკალური გათბობის ხარჯზე (Timko B. P et al., 2014); (Kolin C. Hribar et al., 2011); (Maguregui A & Abe H., 2020). ასეთი სისტემების ნაირსახეობებში მწწ-ები ცვლად მაგნიტური ველთან ერთობლიობაში გამოყენებული იყო ლოკალური გაცხელების გამოსაწვევად ( Hoare T et al., 2011); (Kumar C. S. & Mohammad F., 2011).

ახლახანს, წამლის კონტროლირებადი მიწოდებისათვის შემოთავაზებული იქნა ელექტრომაგნიტური ტალღების ფართო სპექტრი (Hernot A. L. & Klibanov A. L., 2008); (Derfus A et al., 2007). სინათლით აქტივირებულ წამლის მიწოდებას სხვებთან შედარებით გარკვეული უპირატესობა გააჩნია, რადგან მას შეუძლია გამოათავისუფლოს წამალი სასურველ დროსა და ადგილზე, იმგვარად, რომ მხოლოდ ცხელდება შერჩეული უჯრედები და არა მომიჯნავე ჯანმრთელი ქსოვილები (Fan, N. C. et al., 2012).

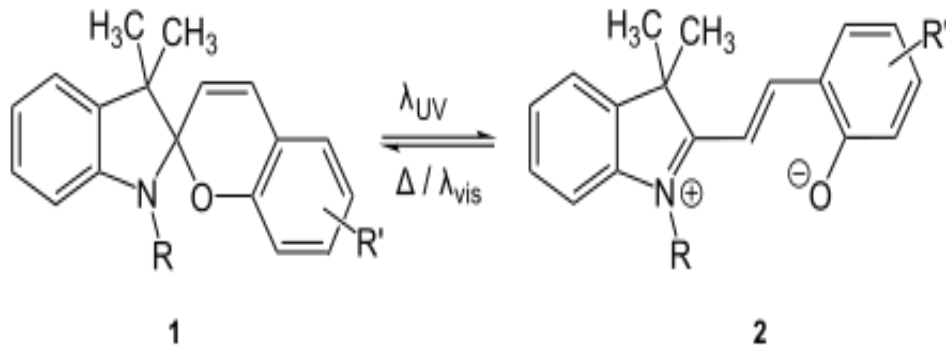
წამლის დოზირებული მიწოდებისათვის გამოიყენება: სითხეები, ლოსიონები, ფხვნილები. სუსპენზიები, აბები, მალამოები და ა.შ. (Amit K Nayak et al., 2018). პრეპარატების მიღება შესაძლებელია: ორალურად, ინჰალაციით, კანიდან შეწოვის საშუალებით, ან ინტრავენურად (<https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner> 2016). წამლის ლოკალურად მიწოდების სისტემების შექმნა მნიშვნელოვნად ამცირებს მის ტოქსიკურ ზემოქმედებას ორგანიზმზე და ზრდის პრეპარატის ბიოშელწევადობას. ამავე დროს, წამლის სასურველ დროსა და ადგილზე მიწოდება, მისი გვერდითი ეფექტების და დოზირების შემცირების საშუალებას იძლევა (LaVan, D. A et al., 2003); (Cavalcanti A et al., 2008). ამ სტრატეგიის უმთავრესი მიზანია, მაქსიმალურად შემცირდეს არასასურველი გავლენა, უმტკივნეულო იყოს პროცედურა და ერთდროულად დაისვას დიაგნოზი და განხორციელდეს შესაბამისი მკურნალობა (<https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner> 2016).

#### 1.4.2. სპიროპირანების ზოგადი დახასიათება

სპიროპირანების (სპ) წინამორბედი წარმოადგენდა ინდოლისა და პირანისაგან ქიმიური სინთეზის საშუალებით მიღებულ ქირალურ მოლეკულას და აღმოაჩინეს კუმარინის წარმოებულის სინთეზის დროს, როგორც ანომალია. პირველად აღწერილი იქნა Decker-ის მიერ 1908 წელს (H. Decker, H. Felser., 1908). ის წარმოადგენს ორგანულ ნივთიერებას. თავისი მიმზიდველი ფიზიკური და ქიმიური თვისებების გამო, პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა მედიცინასა და ტექნოლოგიურ მეცნიერებებში. 1',3',3'-Trimethyl-6-nitro-1',3'-dihydrospiro[chromene-2,2'-indole (Hirshberg Y & Fischer E 1954). ისინი ამჟღავნებენ ძალიან მრავალმხრივ, არაორდინალურ თვისებებს ფოტონების, ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების, ტემპერატურის და pH-ის ცვლილების მიმართ (Moncelsi G & Ballester P 2019)); (Klajn R., 2014); ( Meng Li et al., 2018); (Martin C. J et al., 2018).

სპ-ის არააქტიური ფორმა წარმოადგენს ჩაკეტილ, ციკლურ, არაპოლარულ, ჰიდროფობურ მოლეკულას, რომელსაც არ გააჩნია შეფერილობა. ის ულტრაიისფერი

(უი)/იისფერი სინათლით დასხივების დროს განიცდის გარდაქმნას შეფერილ, პოლარულ მეროციანინად (მც), რაც ხორციელდება სპ-ს ნახშირბად-ჟანგბადური კავშირის გაწყვეტის საშუალებით. მც-ის მოლეკულა განიცდის იზომერიზაციას და სპონტანურად უბრუნდება თავის პირვანდელ სპ-ის მდგომარეობას ხილული სინათლით დასხივების ან გათბობის საშუალებით, სურათი 8. სპ-ისა და მც-ის ფიზიკო-ქიმიური თვისებები ერთმანეთისაგან განსხვავდება (Klajn R 2014).



სურათი 8 სპიროპირანი (1) - მეროციანინის (2) იზომერიზაციის სქემატური გამოსახულება

სპ-ები ხასიათდებიან ჟანგვა-აღდგენითი თვისებებით და მც წარმოადგენს სპ-ის დაჟანგულ ფორმას (Wagner K et al., 2011). ის სინათლეს შთანთქავს ოპტიკური სპექტრის ხილულ უბანში და გააჩნია ფლუორესცენციის უნარი (Kundu P. K et al., 2014). სპ-ს ფოტოქრომული და თერმოქრომული თვისებების გამო, მათი გამოყენება შესაძლებელია მეტალური იონების, ანიონების, ამინომჟავების, დნმ-ის, პეპტიდების სპექტროსკოპული სენსირებისათვის, მრავალჯერადი ჩაწერის ფირების დასამზადებლად და სხვა მიზნებისათვის (Petriashvili G et al., 2018); (Na Shao et al. 2011).

## თავი 2. კვლევის მეთოდები

### 2.1. კვლევის ობიექტი და მასალები

ექსპერიმენტებში გამოყენებული იყო არახაზოვანი თეთრი მოზარდი (6-7 დღიანი) და ზრდასრული ჯანმრთელი ვირთაგვები, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დიაგნოსტირებული პაციენტების (ტრანსურეთრალური რეზექციის

შედეგად მიღებული) პოსტოპერაციული მასალა. ცხოველები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ინტაქტური და 2. საცდელი ვირთაგვები. საცდელ მასალად აღებული იყო: პროსტატის, თავის ტვინის, გულის და ღვიძლის ქსოვილები. ქსოვილებიდან სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით გამოიყო თცკ.

## **2.2. თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის გამოყოფა სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით**

ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური პოსტოპერაციული და თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვების პროსტატის, თავის ტვინის, გულის და ღვიძლის ქსოვილებს დაემატა ცივი დისტილირებული წყალი შეფარდებით 1:8, ქსოვილი ჰომოგენიზატორის საშუალებით დაქუცმაცდა და მიღებული მასა გაიყინა თხევად აზოტში. გაღობის შემდეგ მოცემულ სითხეს დაემატა 96° სპირტი ისეთი რაოდენობით, რომ ხსნარის საბოლოო კონცენტრაცია 50° იყო. მოცემული ხსნარი მოთავსდა +4° C-ზე 1 საათის განმავლობაში, რის შემდეგაც K-23 ტიპის ცენტრიფუგაზე 10 წუთის განმავლობაში 600g დაცენტრიფუგირდა. მიღებულ სუპერნატანტს დაემატა 96° სპირტი ისეთი რაოდენობით, რომ საბოლოო კონცენტრაცია იყო 81°. მოცემული ხსნარი ისევ 1 საათის განმავლობაში მოთავსდა +4° C-ზე და დაცენტრიფუგირდა იმავე რეჟიმში. მიღებული ნალექი გაიხსნა გამოხდილ წყალში და 20 წუთის განმავლობაში 100°C-ზე ადუღდა წყლის აბაზანაში. დაცენტრიფუგირებით მიღებული სუპერნატანტი გაიყინა თხევად აზოტში და ლიოფილიზაცია განხორციელდა ადსორბციულ-კონდესაციურ ლიოფილიზატორში.

## **2.3. ცილის კონცენტრაციის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით**

ცილის კონცენტრაცია განისაზღვრა *ლოურის მეთოდით (Lowry D.J., et al., 1951)*. საკვლევი ნიმუშიდან და სტანდარტული ცილის ფხვნილიდან დამზადდა ხსნარები - 1 მგ ფხვნილი 1 მლ დისტილირებულ წყალში. 1-ლი სინჯარა იყო ფონი; მე-2 სტანდარტი და მე-3-ნიმუში.

1-ლ სინჯარაში ჩაისხა 1,4 მლ გამოხდილი წყალი, მე-2–1,3 მლ გამოხდილი წყალი და 0,1 მლ სტანდარტული ცილის ხსნარი; მე-3–ში-1,3 მლ გამოხდილი წყალი და 0,1 მლ საკვლევი ნიმუშის ხსნარი. სამივე სინჯარას დაემატა 1 მლ რეაქტივი C (1 მლ რეაქტივი A {0.5გრ  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ +1 გრ Na-ის ციტრატი ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ – 100 მლ  $\text{H}_2\text{O}$ )+50 მლ რეაქტივი B {2 გრ  $\text{Na}_2 \text{CO}_3$  + 0,4 გრ  $\text{NaOH}$ -100მლ  $\text{H}_2\text{O}$ }), და დაყოვნდა 10 წთ. შემდეგ ყველა სინჯარას დაემატა 0,1 მლ ფოლინის რეაქტივი და დაყოვნდა 20-25 წთ ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებული ხსნარების შთანთქმა (E) გაიზომა სპექტროფოტომეტრზე 550 ნმ სიგრძის ტალღაზე (ხილულ სინათლეზე). 1-ლი სინჯარა გამოიყენება ფონური შთანთქმის უგულებელსაყოფად. მიღებული ციფრებიდან ნიმუშში ცილის კონცენტრაცია გამოითვალა პროპორციით ( $X = E$  ნიმუში  $\times 100 / E$  სტანდარტი).

#### 2.4. ცილების შესწავლა ნატიური ელექტროფორეზის პოლიაკრილამიდის გელში

ნატიური ელექტროფორეზი ჩატარდა დევისის მეთოდით (Davis B., 1964). გამოყენებული იქნა 10-25 % პოლიაკრილამიდის გელი და სტანდარტული ცილების ნაკრები (11-120 კდ). გელზე გადასატანი ნიმუში გაიხსნა ბუფერში (0.5 M ტრის-HCL pH-6.8; 50% გლიცერინი;  $\beta$ -მერკაპტოეთანოლი; 0.05% ბრომფენოლის ლურჯი), რის შემდეგაც მოხდა ელექტროფორეზული დაყოფა (დენის ძალა - 7mA, ძაბვა - 100V). პროცესის დამთავრების შემდეგ მოხდა გელის შეღებვა ვერცხლის ნიტრატით.

#### 2.5. გელის შეღებვა ვერცხლის ნიტრატით

გელის ვერცხლით შეღებვა მოხდა ნესტერენკოს (Nesterenko et al., 1994) მეთოდით. პოლიაკრილამიდის გელი მოთავსებული იყო ფიქსატორში (60მლ 50% აცეტონი; 1.5 მლ 50% სამქლორიანი ძმარმჟავა) 5 წთ-ის განმავლობაში, შემდგომ გაირეცხა ბიდისტილატში 5 წუთი (ყველა პროცედურა მიმდინარეობდა შენჯღრევით). შემდეგ დამუშავდა 5 წთ აცეტონით (50%-იანი). დაემატა ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარი (100მკლ 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ +60 მლ ბიდისტილატი) 1 წთ. 8 წუთი დამუშავდა ვერცხლის ნიტრატის ხსნარით (0.8 მლ 20%  $\text{AgNO}_3$  + 0.6 მლ 37% ფორმალდეჰიდი + 60



მლ ბიდისტილატი). შემდეგ ნატრიუმის კარბონანტის და ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარი (1.2 გ  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  + 25 მკლ 37% ფორმალდეჰიდი + 25 მკლ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  +60 მლ ბიდისტილატი). დაყოვნდა შეღებვამდე, ხოლო შეღებვა შეჩერდა 4%-იანი ძმარმჟავას ხსნარით. ყოველ პროცედურას შორის გელის გავლება ხდებოდა ბიდისტილატში 3-5 წმ.

## 2.6. სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის ქსოვილების ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება

სინათლის მიკროსკოპში ქსოვილის შესასწავლად ქსოვილის ფიქსაცია მოხდა ტელესნიცკის ფიქსატორში (ეთილის სპირტი, ფორმალინი და ძმარმჟავა თანაფარდობით 8,5:1:0.5) და Na/K ფოსფატურ ბუფერზე დამზადებულ ფორმალდეჰიდის 4%-იან ხსნარში (pH 7,4). ფიქსაციის შემდეგ მასალის გაუწყლოება მოხდა სხვადასხვა კონცენტრაციის სპირტების მზარდ რიგში. დამატებითი გაუწყლოებისთვის გამოყენებული იყო ასევე აცეტონი და ბენზოლი. პარაფინში ჩაყალიბებისა და გამყარების შემდეგ დამზადდა 5 მკმ-ის სისქის ანათლები, რომლებიც დაიჭრა მიკროტომზე LEICA RM 2125RTS და შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით.

## 2.7. მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა

ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან და ვირთაგვას პროსტატის ქსოვილიდან გამოყოფილი თცკ-ს მიტოზური აქტივობის შესაფასებლად, შესწავლილი იქნა მათი ზეგავლენა თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინისა და ღვიძლის ქსოვილებზე. მოზარდი ვირთაგვების საცდელი ჯგუფის ცხოველებში შეყვანილი იქნა 200 მკგ ადამიანის პოსტოპერაციული და ჯანმრთელი ვირთაგვების პროსტატების თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსები. მასალის აღებამდე 2 საათით ადრე გაკეთდა კოლხიცილის ხსნარის ინექციები საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველებში, გადაანგარიშებული ცხოველის წონაზე (1გ/1მკგ.). ZEISS მიკროსკოპში დათვლილი იქნა არანაკლებ 5000

უჯრედი თითო პრეპარატზე და გამოთვლილი იქნა მიტოზური ინდექსი, 1000 უჯრედზე გადათვლით, რომელიც გამოისახება პრომილებით (%). ყოველი ცდისთვის გამოყენებული იყო არანაკლებ 7 ცხოველისა ჯგუფში.

მიღებული მონაცემები დამუშავებული იყო სტანდარტული ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. მონაცემთა სარწმუნოების დასადგენად გამოყენებული იყო Student-ის კრიტერიუმი. მონაცემთა სარწმუნოება 95-99%-ს შეადგენდა.

## **2.8. იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვის მეთოდი**

პარაფინიანი ანათლების დეპარაფინიზაციის შემდეგ პრეპარატები დამუშავდა თერმულად (წყლის აბაზანაზე – 100°C) ციტრატულ ბუფერში (pH=6.0) 10წთ. ენდოგენური პეროქსიდაზას ინჰიბირებისათვის პრეპარატები მოთავსდა 3%-იანი წყალბადის პეროქსიდის ხსნარში 10 წთ. შემდეგ ანათლები დამუშავდა 1% ხარის შრატის ალბუმინის და 0.5% ტრიტონ X100-ის შემცველი 2%-იანი თხის შრატით 37°C-ზე 30წთ-ით. ანათლებს დაემატა პირველადი ანტიკალმოდულინის ანტისხეულები (განზავება 1:100), მოხდა ინკუბაცია 37°C-ზე 2 სთ-ის განმავლობაში. ანათლებს PBS-ში გავლების შემდეგ დაემატა მეორადი ანტისხეული (Anti Rabbit-განზავება 1:200), ინკუბაცია მოხდა 37°C-ზე 2 სთ-ის განმავლობაში. პრეპარატების PBS-ში გავლების შემდეგ დაემატა ექსტრავიდინ პეროქსიდაზა (განზავება 1:1000) ინკუბაცია მოხდა 37°C-ზე 30 წთ-ის განმავლობაში. შეღებილი უჯრედების გამოვლენა მოხდა იმუნოპეროქსიდაზული რეაქციით, რისთვისაც გამოიყენება 3,3-დამინობენზიდინის ტეტრაჰიდროქლორიდის ხსნარი (SIGMAFAST™ DAB– Sigma-Aldrich). ბირთვების კონტრასტირება მოხდა მაიერის ჰემატოქსილინით. პრეპარატები დაიფარა საფარი მინით.

## **2.9. სინათლით და pH-ით მართვადი წამლის მიწოდების თხევადკრისტალური მიკროკონტეინერების დამზადება**

სპ-ნოკ-ის ნარევის მოსამზადებლად გამოყენებულია შემდეგი კომერციულად ხელმისაწვდომი ნივთიერებები: BL-038, როგორც ნემატური მასპინძელი (Merck),

ხოლო ფოტოქრომული ნივთიერების (სპ) სახით 1',3',3'-Trimethyl-6-nitro-1',3'-dihydrospiro[chromene-2,2'-indole], (Sigma-Aldrich). აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტში გამოყენებული სპ აბსოლუტურად უხსნადია წყალში, მაშინ, როცა მისი ხსნადობა ნთკ-ში ძალიან მაღალია—3-4% წონის მიხედვით. ნარევის ფოტოგადართვის თვისებები და შთანთქმის სპექტრი გამოკვლეულია უი/ხილული სპექტრომეტრით (AvaSpec 2048, Avantes) ოთახის ტემპერატურაზე. სინათლით ინდუცირებული პოლარულ-შეფერილი მც-ს ფორმის წარმოქმნისათვის ნიმუშები დასხივდა 100 ვტ-იანი ვერცხლისწყლის ნათურით (HG 100 AS, Jelosil), რომელიც აღჭურვილია 320–410 ნმ ზონური ფილტრით. ნიმუში ასევე, დასხივდა მყარი ტანის დიოდური ლაზერით (Shangai Dream Lasers Technology Co. Ltd.) სიმძლავრით 50 mW და ტალღის სიგრძით  $\lambda=405$  ნმ. სპ/ნთკ/წყალი ემულსიის საფუძვლიანი მორევისათვის გამოყენებულია მიქსერი, ბრუნვის მართვადი სიჩქარით, რომელიც იცვლება 0–2800 ბრ/წუთში ინტერვალში. ემულსიები მოთავსდა მცირე ზომის მინის ლაბორატორიულ ბოთლებში. სპ-ნთკ ემულსირებული მიკროსფეროების გამოსახულება მიღებული იყო CCD კამერით აღჭურვილ პოლარიზაციული (Polam) და ფლოუორესცენციური (Nicon ) მიკროსკოპების გამოყენებით. თავდაპირველად, სპ-ით ჩამატებული ნარევი დამზადდა ნემატური მასპინძლისა და სპ-ის შერევით, შემდეგი კონცენტრაციული თანაფარდობით 96 wt.% BL-038 + 4wt.% SP.

pH-ით მართვადი თხევადკრისტალური კონტეინერები დამზადდა ისეთივე მეთოდით, როგორც სინათლით მართვადი სპ-ით ჩამატებული მიკროკონტეინერები. ამ შემთხვევაში გამოყენებული იქნა ტუტე/მჟავიანობა მგრძნობიარე საღებარი ნილოსის წითელი (ნლწ);, ხოლო თხევადკრისტალური მატრიცის სახით დამზადდა ქოლესტერული ნარევი BL-038 LC+ZLI-811 ( Merck) თხევადი კრისტალი.

## 2.10. პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ოქროს ნანონაწილაკებისა და ნილოსის ლურჯ 690 პერქლორატისაგან ფირების დამზადება

ექსპერიმენტალური ნიმუშების მოსამზადებლად გამოყენებული იყო შემდეგი ნივთიერებები: პოლივინილის სპირტი, რომლის საშუალო მოლეკულური წონა არის  $M_w = 85,000-124,000$ , კოლოიდური მონოდისპერსირებული ონწ-ები ზომით

40 ნმ, რომელიც დისპერსირებულია წყლის ბუფერში თანაფარდობით (0,02 მგ/მლ), ხოლო ლუმინესცენციური საღებარის სახით ნილოსის ლურჯი (ნლ) 690 პერქლორატი. ჩამოთვლილი მასალების საფუძველზე დამზადდა სამი ნარევი. აქედან პირველი შეიცავდა პოლივინილის სპირტში ჩამატებულ ონწ-ებს, მეორე პოლივინილის სპირტში ჩამატებულ ნლ 690 პერქლორატს და მესამე პოლივინილის სპირტში ჩამატებულ ნლ 690 პერქლორატსა და ონწ-ებს. თითოეული ნარევი ჩასხმული იყო მცირე ზომის სინჯარებში და მოხდა მათი მორევა 3 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ამის შემდეგ, თითოეული სინჯარიდან მინის ზედაპირზე დაესხა ნარევები, მოხდა მათი თანაბარი გაშლა მთელ ზედაპირზე და თითოეული ნიმუში შრებოდა 48 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. გაშრობის შემდეგ ფირები აიძრო მინის ზედაპირებიდან და გაიზომა მათი სისქეები, რომლებიც საშუალოდ შეადგენდა 50  $\mu\text{m}$  -ს.

## **2.11. პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ანტისხეულის, ოქროს ნანონაწილაკების და ფლუორესცენციური საღებარით ჩამატებული ნანოკომპოზიციის დამზადება**

შეირჩა მაღალი ფლუორესცენციური გამოსავლის მქონე საღებარი და მოხდა მისი ჩამატება ჟელატინის მატრიცაში. მოცემულ მატრიცას, ერთიდაიგივე კონცენტრაციით დაემატა ონწ-ები და პსმაა. შედეგად, მიღებული იქნა ფლუორესცენციური საღებარით, ონწ-ებითა და პსმაა-თი ჩამატებული მატრიცები. მომზადდა სამი ფირი, რომლებიც შედგებოდა: პირველი-ჟელატინის და მასში ჩამატებული საღებარი ნლ, მეორე-ჟელატინის, პსმაა და ნლ, მესამე-ჟელატინის-პსმაა, ნლ და ონწ-ებისაგან. ნანოკომპოზიცია დამზადდა შემადგენელი კომპონენტების შემდეგი თანაფარდობით: 100 მლ წყალს დაემატა 5 გ ჟელატინის ფხვნილი, მიღებული ნარევი დაყოვნდა ოთახის ტემპერატურაზე 2 საათის განმავლობაში ჟელატინის გასაჯირჯვებლად. შემდეგ ერთგვაროვანი ნარევის მისაღებად გამოყენებული იყო სარეველა. მორევა ხდებოდა 600 ბრ/წთ სიჩქარით 20 წთ-ს განმავლობაში 35<sup>0</sup> C-ზე. მიღებული ხსნარიდან ამოღებული იყო 50 მლ/წყალი- ჟელატინი/ $2 \times 10^{-5}$  გ ნლ : 2.5 მლ წყალი/5.0 მგ პსმაა და 50 მლ/წყალი-ჟელატინი/ $2 \times 10^{-5}$  გ ნლ: 2.5 მლ წყალი/5.0 მგ

პსმაა/7.15  $\times 10^{10}$  N ონწ/მლ, რომელიც დისპერსირებულია წყლიან ბუფერში (0.02მგ/მლ). მიღებული ნარევეები დაისხა წინასწარ დეიონიზირებული წყლით გარეცხილ პეტრის თასებზე, ნიმუშები დაყოვნდა ოთახის ტემპერატურაზე 24 საათის განმავლობაში, გამოსაშრობად. შემდეგ მოხდა ფირის აძრობა მინიდან შესაბამისი ოპტიკური გაზომვების ჩასატარებლად.

## 2.12. ოქროს ნანოღეროებითა და ინფრაწითელი ფლუორესცენციური საღებარით მოდიფიცირებული პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ინკუბაცია

ექსპერიმენტებში გამოყენებულია ახლო ინფრაწითელი ფლუორესცენციური საღებარი (აიწფს) 3,3'-Diethylthiatricarbocyanineiodide, (შემდგომში-3,3'-D) და ონდ-ები, რომლის გრძივი ზომა 40 ნმ-ია, ხოლო განივი ზომა 10 ნმ. ორივე ნივთიერება შეძენილი იქნა Sigma-Aldrich-ისგან. ასევე, ტურ-ის შედეგად მიღებული ადამიანის პროსტატის ქსოვილები, ხოლო პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციის *in vitro* დემონსტრირებისათვის ფლუორესცენციურ საღებართან შეკავშირებულია ონდ-ები, როგორც კონტრასტული აგენტი. 3,3'-D/ონდ-ებით მონიშვნისათვის ტურ-ის შედეგად მიღებული ქსოვილები მოთავსდა წინასწარ მომზადებულ ნარევეში.

პირველ ფინჯანში მოთავსდა ქსოვილი, რომელსაც დაესხა ორჯერ დისტილირებული წყალი, მეორე ფინჯანში ქსოვილი რომელსაც დაესხა ორჯერ დისტილირებულ წყალში გახსნილი საღებარი 3,3'-D  $-2 \times 10^{-5}$  გ / 1.5 მლ/წყალი, ხოლო მესამეში ქსოვილი, რომელსაც დაესხა ორჯერ დისტილირებულ წყალში გახსნილი საღებარი და ონდ-ები შემდეგი კონცენტრაციებით: 3,3'-D  $-2 \times 10^{-5}$  გ/1.5 მლ/0.02 მგ/მლ/7.15  $\times 10^{10}$  N ონდ. ფინჯნები ინკუბაციისათვის მოთავსდა ტენიან გარემოში, 37°C ტემპერატურაზე, 24 საათის განმავლობაში. ინკუბაციის შემდეგ, ნიმუშები გადაირეცხა მარილის წყალხსნარით (1.5 მლ ფოსფატის ბუფერი). საბოლოოდ ნიმუშები გადატანილი იქნა წინასწარ დეიონიზირებული წყლით გარეცხილ მინაზე და დაყოვნდა ოთახის ტემპერატურაზე 24 საათის განმავლობაში წყლის სრულად აორთქლებამდე. მომზადებული ნიმუშები შესწავლილია ოპტიკურ-პოლარიზაციული და კონფოკალური მიკროსკოპების გამოყენებით.

## 2.13. ფლუორესცენციური საღებარით, ოქროს ნანონაწილაკებით და კალმოდულინით მომზადებული ნანოკომპოზიცია

ექსპერიმენტებში გამოყენებულია შემდეგი საწყისი ნივთიერებები: 50 ნმ ზომის კოლოიდური მონოდისპერსული ონწ-ები, კონცენტრაციით  $7.15 \times 10^{10}$  N/მლ, მოლეკულური წონით 196.97 გ/ მოლ, დისპერსირებული წყალი/ციტრატის ბუფერში (0.02 მგ/მლ), კალმოდულინის ლიოფილიზებული ფხვნილი 98%, მოლეკულური მასა: 16.79 kDa, Sigma–Aldrich-საგან. ფლუორესცენციურ საღებრად შერჩეული იქნა ნლ. პირველ სინჯარაში მოთავსდა ნლ ფლუორესცენციური საღებარი გახსნილი ორმაგად დისტილირებულ წყალში, კონცენტრაციით  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/pH 7.5, მეორეში- $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი/pH 7.5-ით. ხოლო მესამე- $2 \times 10^{-2}$  მგ ონწ/მლ/ $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1 მლ წყალი/pH 7.5-ით. აგრეგაციების თავიდან ასაცილებლად და ჰომოგენურობის მისაღებად, თითოეული ნარევი მორეული იყო 20 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მომზადებული ხსნარები მოთავსდა კიუვეტაში, რომლის ფუძე იყო (1 სმ x 1 სმ) და 3 სმ-ის სიმაღლე. ერთში  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი, ხოლო დანარჩენ ორში, შესაბამისად,  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1 მლ და  $2 \times 10^{-2}$  მგ ონწ/ მლ / $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ /1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი. მომზადებული ხსნარები დაყოვნდა ოთახის ტემპერატურაზე. შთანთქმისა და ფლუორესცენციის სპექტრები ჩაიწერა მულტი-ბოჭკოვანი ოპტიკური სპექტრომეტრის (Avaspec-2048,“Avantes”) გამოყენებით. ნანოკომპოზიციების ფოტოაღზნება განხორციელდა ტალღის სიგრძეზე  $\lambda=532$  ნმ. მოცემული ნიმუშების ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებულია მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი (მემ) და ფლუორესცენციური მიკროსკოპი (ფმ) რომელიც აღჭურვილია მწვანე ლაზერული სინათლის წყაროთი, რომელთა გამოყენებით კალმოდულინს, ნლ-ს და ონწ-ებს შორის ურთიერთქმედებაზე დაკვირვების საშუალება მოგვეცა.

## 2.14. თხევადი კრისტალების და ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენებით ნანოკომპოზიციის დამზადება

დასახული ამოცანის შესაბამისად, შეირჩა ისეთი ქოკ, რომელიც  $25^{\circ}$ – $49^{\circ}\text{C}$  ტემპერატურულ ინტერვალში იცვლის ფერს წითელიდან ლურჯამდე. თავდაპირველად, ქოლესტერული ნარევი დამზადდა ნემატური თხევადი კრისტალ BL-006-ზე მარცხნივ მაბრუნებელი ქირალური აგენტის ZLI-811 დამატებით (Merck), შემდეგი წონითი პროცენტული თანაფარდობით: 71% BL-006+29% ZLI-811. ნარევი მორეული იქნა იზოტროპულ მდგომარეობაში დაახლოებით  $110^{\circ}\text{C}$ -ზე 30 წუთის განმავლობაში. თერმო-ოპტიკური თვისებების შესაწავლად თხევადკრისტალური ნარევი მოთავსდა ორი მინის ფირფიტისაგან აგებულ ოპტიკურ უჯრედში. ოპტიკური უჯრედის სისქე იყო 12 მკმ, რომელიც დაფიქსირებული იყო ტეფლონის ფირებით. პოლივინილის სპირტი დაიფინა მინების ზედაპირზე და გაიხეხა თხევადი კრისტალის პლანარული (ზედაპირის მიმართ პარალელური განლაგება) ორიენტაციის მისაღებად. შემდეგ ნარევი კაპილარული ძალებით შეყვანილი იქნა ოპტიკურ უჯრედში. უჯრედის ტემპერატურის კონტროლისათვის გამოყენებული იქნა თერმოსტატი-გამაცხელებელი, რომელსაც გააჩნია ტემპერატურის მართვის  $0.1^{\circ}\text{C}$  სიზუსტე. ექსპერიმენტის მეორე ეტაპისათვის ცალკე დამზადდა ნივთიერება, რომელიც შედგება ვერცხლის ნანონაწილაკებიან ციტრატთან სითხეში ჩამატებული გლიცერინის და თხევადკრისტალური ნივთიერებისაგან. გამოყენებული იყო 40 ნმ-ის ზომის ვნწ-ები (Sigma-Aldric). ქოკ-ების მიკრობურთულების სახით დასამზადებლად: ქოლესტერული თხევადი კრისტალის მცირე რაოდენობა, დაახლოებით 5% წონის მიხედვით, მოთავსდა სინჯარაში, რომელშიც ნარევის სტაბილიზაციისათვის წინასწარ წყალში ჩამატებული იყო გლიცერინი და ამის შემდეგ, სპეციალური სარეველას საშუალებით მოხდა მოცემული შედგენილობის მორევა გარკვეული სიჩქარით. სიჩქარის რეგულირებით შესაძლებელია მიკრობურთულების ზომების კონტროლი, რომლებიც შეიძლება იცვლებოდეს რამდენიმე მიკრონიდან 100 მიკრონამდე.

### თავი 3. შედეგები და განხილვა

#### 3.1. პროსტატის ინტაქტური და სიმსივნური ქსოვილების ენდოგენური ზრდის მარეგულირებელი ცილოვანი კომპლექსის შესწავლა

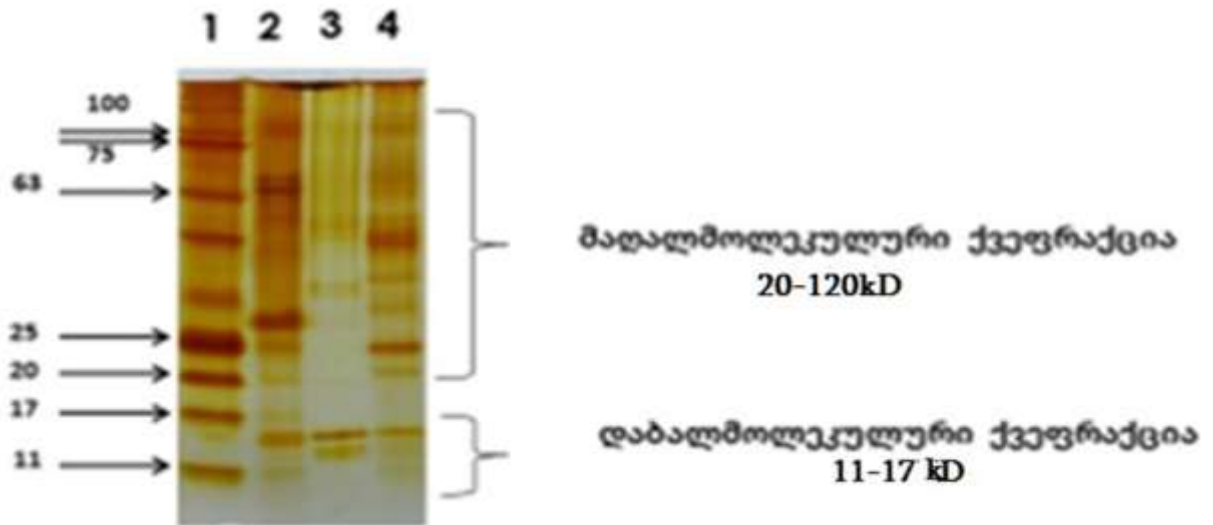
##### 3.1.1. ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის იდენტიფიცირება და გამოყოფა

პროსტატის სიმსივნეების მკურნალობისთვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი საშუალებაა ენდოგენური ზრდის ფაქტორების და/ან მათი ინჰიბიტორების გამოყენება, რაც დღეისათვის შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი. აქედან გამომდინარე, კვლევის საწყის ეტაპზე მიზნად დავისახეთ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის უჯრედებიდან ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ფაქტორის იდენტიფიცირება და გამოყოფა. ამ მიზნის მისაღწევად გამოყენებულია ცილების სპირტული ექსტრაქციის კარგად ცნობილი მეთოდი, რომელშიც ცილების ფრაქციონირების ერთ-ერთი მიდგომა გულისხმობს მათ თერმულ დამუშავებას. აღნიშნული მეთოდით მიიღწევა თერმოსტაბილური ცილების გამოყოფა (Dzidziguri D et al. 2018) ლიტერატურული მონაცემებით, ზრდასრული ვირთავების სხვადასხვა ქსოვილიდან გამოყოფილი და შესწავლილი ენდოგენური ცილოვანი კომპლექსები შეიცავს ცილების ორ ქვეჯგუფს. ესენია: მაღალმოლეკულური (20-120)კდ და დაბალმოლეკულური (11-17კდ) წონის ცილების ქვეფრაქციები (Rukhadze, M. D et al., 2005).

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, თავდაპირველად ცილოვანი კომპლექსები გამოვყავით ზრდასრული თეთრი ვირთავების თავის ტვინის, პანკრეასის და გულის ქსოვილებიდან და ჩავატარეთ მათი კომპონენტების შედარებითი ელექტროფორეზული ანალიზი. კვლევებით დადასტურდა დაახლოებით

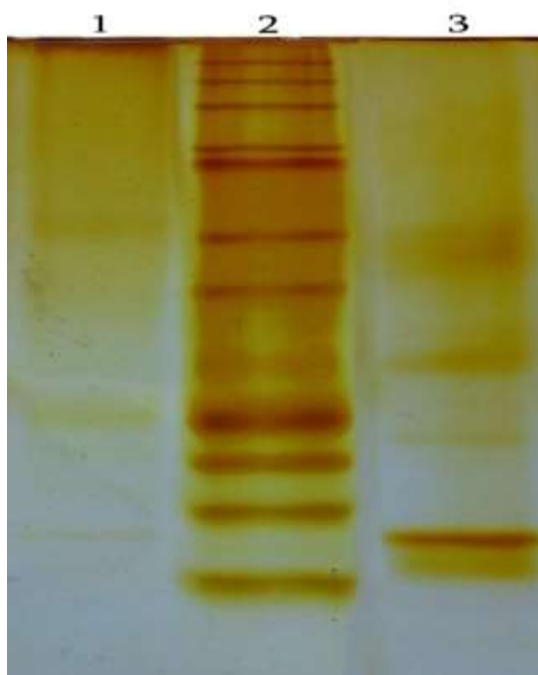


ანალოგიური ქვეფრაქციების არსებობა ყველა საკვლევ ნიმუშში (სურათი 9).



სურათი 9. ცილების ნატიური გელ-ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გრადიენტულ გელში (10-25%): 1.მარკერული ცილები (მ.წ.დიაპაზონში 11-120კდ); 2, 3, და 4. ზრდასრული ვირთაგვების პანკრეასის, თავის ტვინის და გულის ქსოვილებიდან გამოყოფილი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსები, შესაბამისად.

ჩვენს მიერ, მიღებული შედეგები გამოყენებული იქნა, როგორც კონტროლი ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან თცკ-ს (დამზადდა ცილების სპირტული ექსტრაქციის მეთოდით) კომპონენტების იდენტიფიცირებისათვის. ამ შემთხვევაში შევარჩიეთ საკონტროლოდ ზრდასრული ვირთაგვას პანკრეასის თცკ. აღმოჩნდა, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის უჯრედები, ვირთაგვას პანკრეასის მსგავსად, შეიცავს თერმოსტაბილური ცილების ორ, შედარებით მაღალმოლეკულურ და დაბალმოლეკულურ ქვეფრაქციებს. ამავე დროს, გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება დაბალმოლეკულური კომპონენტის რაოდენობრივ შემცველობაში. კერძოდ, ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან მიღებულ თცკ-ში დაბალმოლეკულური ქვეფრაქცია იდენტიფიცირდება, მაგრამ მხოლოდ მინორული რაოდენობით (სურათი 10).

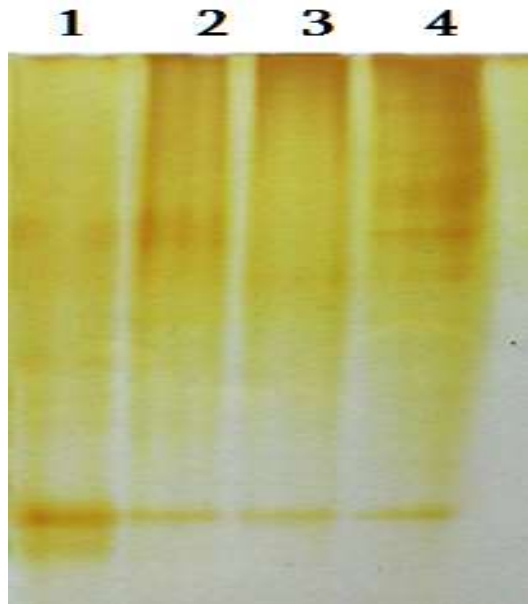


სურათი 10. თერმოსტაბილური ცილების ნატიური გელ-ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გრადიენტულ გელში (10-25%). 1. ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თცკ; 2. მარკერული ცილები; 3. ზრდასრული ვირთაგვას პანკრეასის თცკ.

ლიტერატურული მონაცემებით, თცკ-ს დაბალმოლეკულური ქვეფრაქცია ტრანსკრიპციის ინჰიბირების გზით, უჯრედების გამრავლების შეფერხებას იწვევს (Dzidziguri D et al., 2018); ანალოგიური შედეგები აღწერილია მოზარდი ბავშვების კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თცკ-ს (ჰემანგიომა) შემთხვევაშიც (Vadachkoria Z et al., 2015). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე და ლიტერატურული მონაცემების გათვალისწინებით კვლევის შემდგომ ეტაპზე მიზნად დავისახეთ იმავე დიაგნოზის მქონე, კიდევ რამდენიმე პაციენტის პოსტოპერაციული მასალის შედარებითი შესწავლა.

### 3.1.2. ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის შედარებითი დახასიათება

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩატარდა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დიაგნოსტირებული სამი პაციენტის პროსტატის პოსტოპერაციული ქსოვილიდან გამოყოფილი ცილოვანი კომპლექსების შედარებითი ანალიზი. დადგინდა, რომ: 1. ყველა (სამი სხვადასხვა პაციენტის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან მიღებული) განხილულ ნიმუშში ვლინდება აღნიშნული დაბალმოლეკულური კომპონენტი. 2. სამივე ნიმუშში აღნიშნული კომპონენტის შემცველობა ასევე მინორულია (სურათი 11).

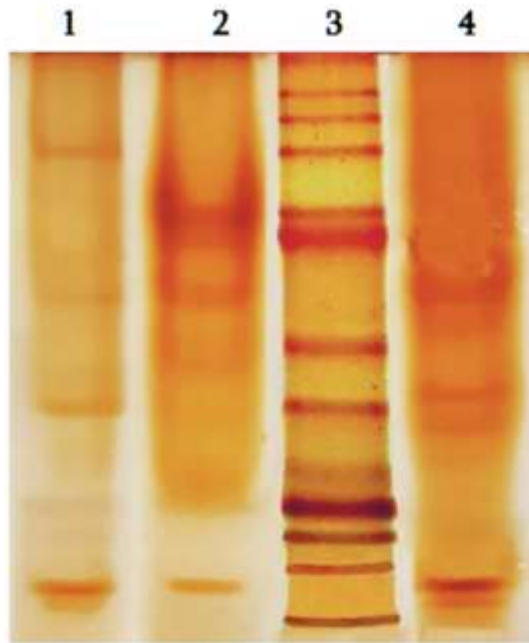


სურათი 11. ცილების ნატიური გელ-ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გრადიენტულ გელში (10-25%). 1. ზრდასრული ვირთაგვას პანკრეასის თცკ. 2, 3 და 4 სამი სხვადასხვა პაციენტის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თცკ.

ზრდის შემაკავებელი თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი, როგორც ცნობილია, გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია სხვადასხვა სახეობის ორგანიზმების ქსოვილებიდან, ბაქტერიიდან დაწყებული ადამიანის ჩათვლით. ამასთანავე, თითქმის ყველა კომპლექსის კომპონენტები დაახლოებით მსგავსია მოლეკულური მასების მიხედვით (დიაპაზონში 12-120კდ) მაგრამ აღინიშნება

განსხვავება მათ რაოდენობრივ შემცველობაში. დაბალმოლეკულური კომპონენტის გამოყოფის და გასუფთავების შემდეგ, მასსპექტრული ანალიზის მეთოდით შესაძლებელი გახდა მისი იდენტიფიცირება. კერძოდ, დადგინდა, რომ ეს არის კარგად ცნობილი ცილა კალმოდულინი (I. Modebadze, et al. <http://conference.ens-2014.tsu.ge/en/lecture/view/549>). კალმოდულინი და კალმოდულინი-დამოკიდებული სასიგნალო სისტემა, როგორც ცნობილია, ძუძუმწოვრებში აკონტროლებს უჯრედების პროლიფერაციას, უჯრედის პროგრამირებულ სიკვდილს, აუტოფაგიას და სხვა სასიცოცხლო პროცესებს (Berchtold M.W, & Villalobo A 2014). ნაჩვენებია, რომ Ca-ის იონი და კალმოდულინი აქტიურად მონაწილეობენ პროსტატის სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და სიცოცხლისუნარიანობაში. საგულისხმოა, რომ პროსტატის როგორც ნორმალურ განვითარებასა და ფუნქციონირებაში, ასევე, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ასევე, ანდროგენის რეცეპტორი (Renee E. Vickman, et al. (2020). ანდროგენის რეცეპტორის ტრანსკრიპციული აქტივობა ხორციელდება ანდროგენ/ანდროგენის რეცეპტორის კომპლექსის საშუალებით, რომელიც გადაადგილდება ბირთვში, განიცდის დიმერიზაციას და უკავშირდება ანდროგენის რეცეპტორის მგრძობიარე ელემენტებს, რომლებიც სამიზნე გენების პრომოტორულ უბანში მდებარეობს. თუმცა, ამასთან დაკავშირებული არაერთი საკითხი ჯერ კიდევ რჩება გაურკვეველი და ბოლომდე შესწავლილი არ არის (Leach D. A et al., 2015); (Rachel A Davey M. G. (2016). აქედან გამომდინარე, ანდროგენის რეცეპტორების შესწავლა კვლავ ინტენსიურად მიმდინარეობს, მაგრამ კლინიკურად ნაჩვენებია, რომ სტრომალური ანდროგენის რეცეპტორის დაკარგვა კორელაციაშია პროსტატის სიმსივნის სიმძიმესთან (Leach D. A., et al. 2015). ერთის მხრივ, ჩვენს მიერ, პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დიაგნოსტირებული სამი პაციენტის პროსტატის პოსტოპერაციული ქსოვილიდან გამოყოფილი ცილოვანი კომპლექსების შედარებითი ელექტროფორეზული ანალიზი გვიჩვენებს, რომ კალმოდულინის შემცველობა ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიან სიმსივნეში მინორულია, მეორეს მხრივ, ლიტერატურის მიხედვით ავთვისებიან სიმსივნეებში მაღალია (Berchtold M.W & Villalobo A 2014).

ცნობილია, რომ ანდროგენის რეცეპტორის მოქმედებაში ჩართულია კალმოდულინი და მისი რაოდენობა დამოკიდებულია ანდროგენის რეცეპტორის ექსპრესირებაზე. პროსტატის სიმსივნის ანდროგენდამოკიდებულების ხარისხით განსხვავებული ორი უჯრედული ხაზი, (ანდროგენ-მგრძნობიარე LNCaP და ანდროგენ-რეზისტენტული PC-3), ხასიათდება კალმოდულინის განსხვავებული შემცველობით. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ კალმოდულინის რაოდენობა LNCaP (ანდროგენ-დამოკიდებელი ავთვისებიანი სიმსივნე) უჯრედებში უფრო მაღალია ანდროგენის რეცეპტორის გამო, ვიდრე PC-3 უჯრედებში (ანდროგენ-რეზისტენტული ავთვისებიანი სიმსივნე), რომელთაც ანდროგენის რეცეპტორი მცირე რაოდენობით აქვთ. უფრო მეტიც, LNCaP უჯრედები რამდენჯერმე უფრო მგრძნობიარე აღმოჩნდნენ კალმოდულინის ანტაგონისტის W-7-ის მიმართ. ამ უჯრედებში, სწორედ, კალმოდულინის სიჭარბის გამო, ანტაგონისტის შეყვანის შემდეგ პროლიფერაცია 100%-ით ითრგუნება, PC-3 უჯრედებში კი მხოლოდ 50%-ით. ამრიგად, დადასტურდა, რომ კალმოდულინის რაოდენობა კორელაციაშია ანდროგენის რეცეპტორების რაოდენობასთან (Eugenia Cifuentes, et al. 2003). სხვადასხვა პაციენტის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილებიდან გამოყოფილი თვკ-ების ელექტროფორეზული ანალიზის მიღებული შედეგები და ლიტერატურაში არსებული ინფორმაცია, იმ ვარაუდის უფლებას იძლევა, რომ კალმოდულინის მინორული შემცველობა ტიპურია კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილების უჯრედებისთვის და შეჭიდულია ანდროგენის რეცეპტორების და/ან მისი იზოფორმების ექსპრესიის ინტენსიურობასთან. აქედან გამომდინარე, სავარაუდო იყო, რომ კალმოდულინის შემცველობა, ასევე, განსხვავებული უნდა ყოფილიყო, მაგალითად, ინტაქტური ვირთაგვების პროსტატაში სხვა ორგანოებთან შედარებით. ამ მოსაზრების შესამოწმებლად, კვლევის შემდგომ ეტაპზე თვკ გამოყოფილი იქნა ზრდასრული თეთრი ინტაქტური ვირთაგვების პროსტატის, ღვიძლის და თავის ტვინის უჯრედებიდან და ჩატარდა ელექტროფორეზული ანალიზი.

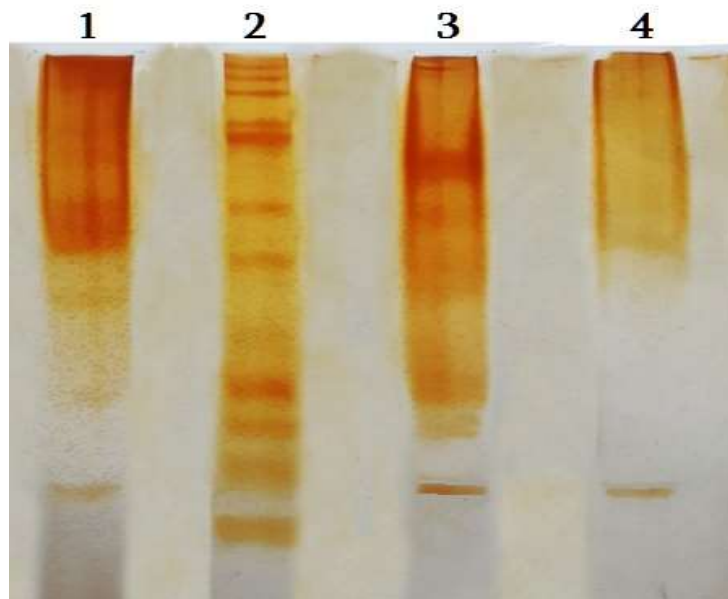


სურათი 12. ცილების ნატიური ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გრადიენტულ გელში (10-25%): 1, 2 და 3-ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის, პროსტატის და ღვიძლის ქსოვილებიდან გამოყოფილი თცკ. 3. მარკერული ცილები.

სურათზე 12, წარმოდგენილი ელექტროფოროგრამის ანალიზი ადასტურებს, რომ ვირთაგვების პროსტატის ნორმალური ქსოვილის თცკ-ში კალმოდულინის შემცველობა განსხვავებულია, ისევე როგორც, ვირთაგვას ღვიძლისა და თავის ტვინის ანალოგიურ კომპლექსებში. ამრიგად, კალმოდულინის შემცველობა სამივე ქსოვილიდან ყველაზე მაღალი იყო ღვიძლში, უფრო მცირე თავის ტვინში და ორივე ქსოვილთან შედარებით, კიდევ უფრო მცირე პროსტატაში.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, ექსპერიმენტების შემდეგ ეტაპზე მნიშვნელოვანი იყო, ადამიანის და ვირთაგვას პროსტატების ცილოვანი კომპლექსების შედარება. ამიტომ ჩატარდა ვირთაგვას ინტაქტური პროსტატის და ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილი თცკ-ების ელექტროფორეზული ანალიზი. მათი შედარებითი შესწავლის დროს, გამოვლინდა სხვაობა დაბალმოლეკულური ფრაქციების რაოდენობრივ შემცველობაში. კერძოდ, ვირთაგვას პროსტატის თცკ-ში კალმოდულინი მცირედ, მაგრამ მაინც განსხვავებულია

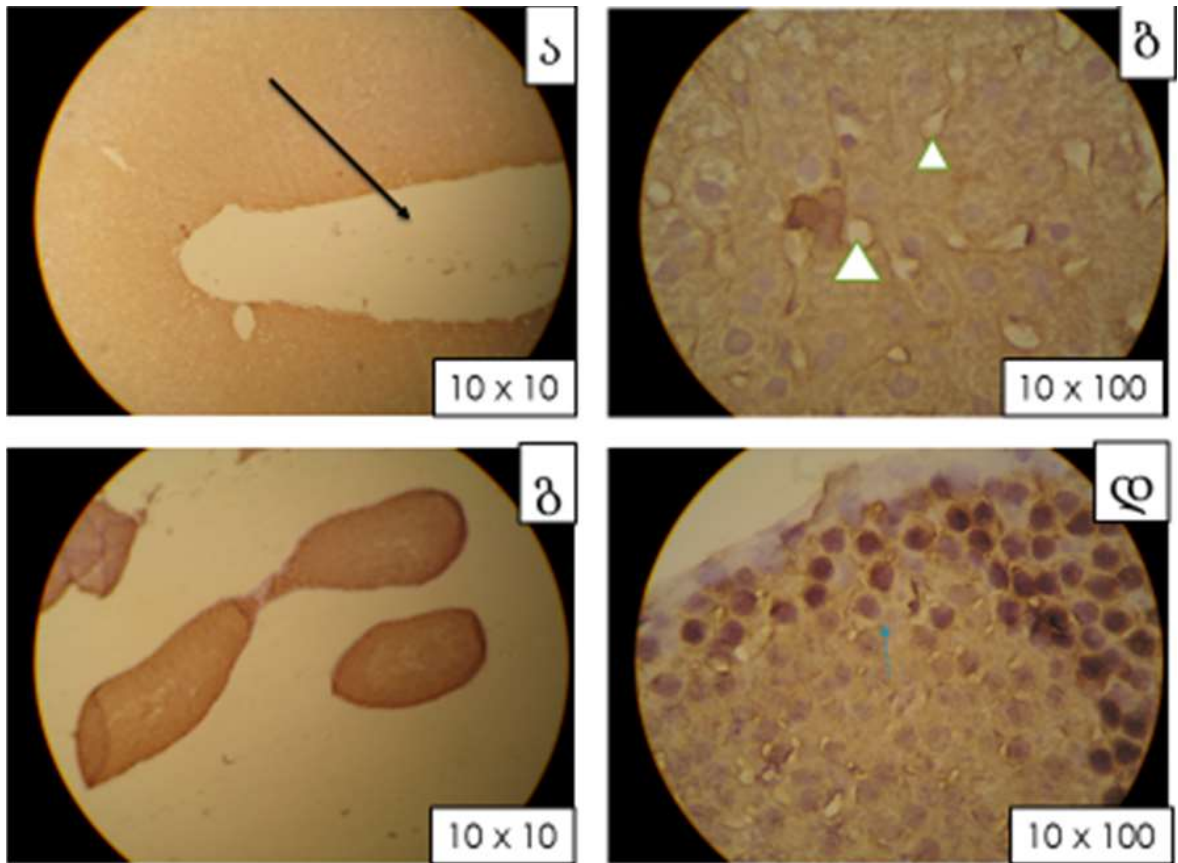
კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიური უჯრედების თვკ-სთან შედარებით, რომელშიც კალმოდულინი ყველა შემთხვევაში მინორული რაოდენობით არის წარმოდგენილი (სურათი 13).



სურათი 13. ცილების ნატიური ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გრადიენტულ გელში (10-25%). 1 და 4. ადამიანის კეთილთვისებიანი პროსტატის თვკ, 2. მარკერული ცილები. 3. ინტაქტური ვირთაგვას პროსტატის თვკ.

### 3.1.3. პროსტატის ინტაქტური და კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილების შედარებითი იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით

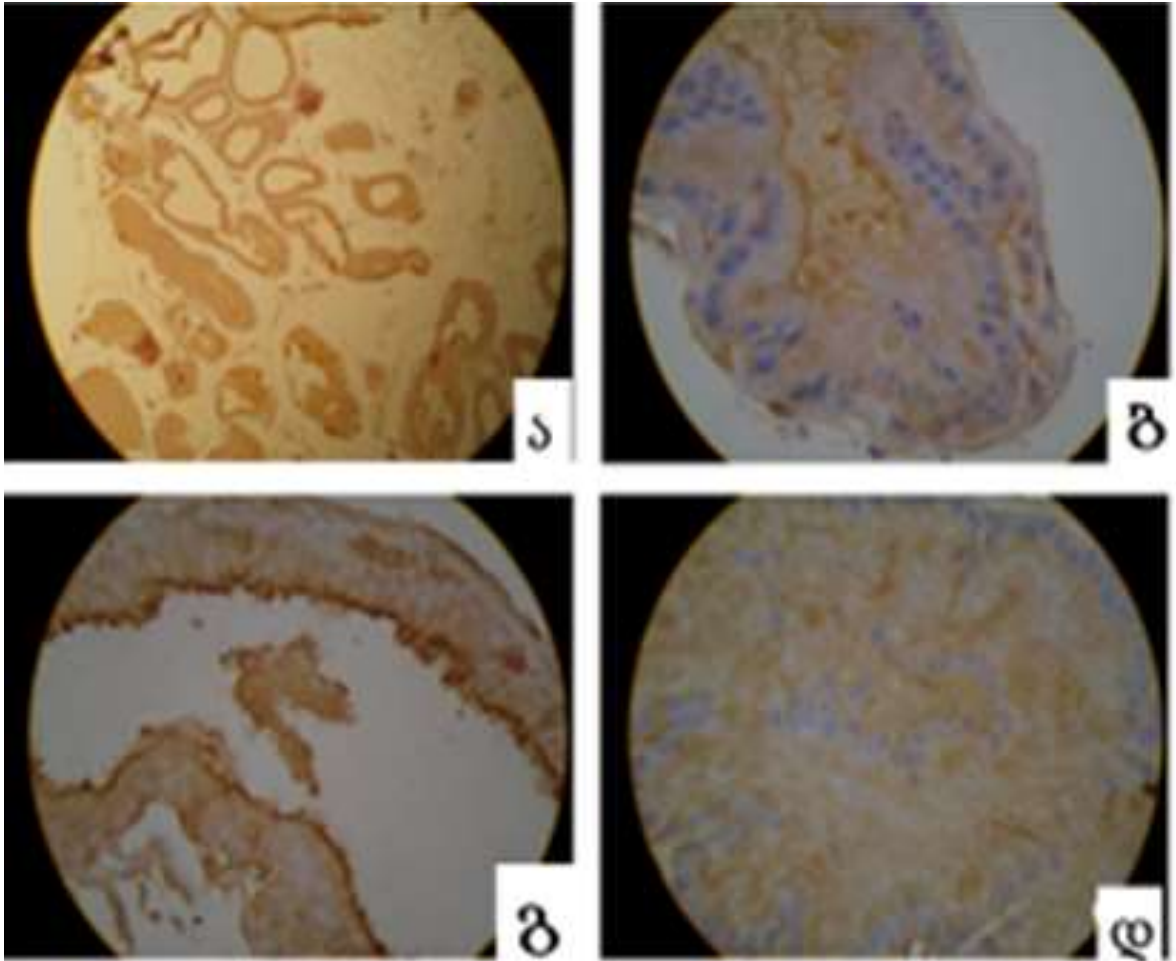
ზემოთ მიღებული შედეგის დასადასტურებლად, ჩავატარეთ იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით. საკვლევ მასალად აღებული იქნა ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის, ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის, სათესლის და პროსტატის ქსოვილების ანათლები. აღნიშნული ქსოვილები შეიღება ზემოთ აღწერილი მეთოდის მიხედვით (თავი 2.8.).



სურათი 14. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლისა და სათესლე ჯირკვლის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით. ა და ბ-ღვიძლის და გ და დ სათესლეს ქსოვილების ანათლები

სურათზე 14 ა და ბ-ზე წარმოდგენილია ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოლოგიური ანათლები. ა) კარგად ჩანს წილაკქვეშა ვენა (მითითებულია ისრით). ბ) იმერსიულ გადიდებაზე სინუსოიდების (პატარა ისრები) გარშემო განლაგებულია ჰეპატოციტების ტრაბეკულები. ღვიძლის უჯრედებში, ჰემატოქსილინით კონტრასტირებული ბირთვების ფონზე კარგად ჩანს, რომ ციტოპლაზმა დადებითია კალმოდულინის ანტისხეულების მიმართ. სურათზე 14 გ) მცირე გადიდებაზე ჩანს, რომ ვირთაგვას სათესლეს მილაკების უჯრედები შეფერილია ყავისფრად, რაც პეროქსიდაზული რეაქციის მიმანიშნებელია და ადასტურებს კალმოდულინის არსებობას, ხოლო დიდ გადიდებაზე, სურათზე 14 დ) კარგად ჩანს, რომ სათესლეში უპირატესად სპერმატოგენეზის ადრეულ სტადიაზე მყოფი უჯრედებია შეღებილი. კერძოდ კი, კალმოდულინის მიმართ დადებითია უმეტესად მათი ბირთვები.

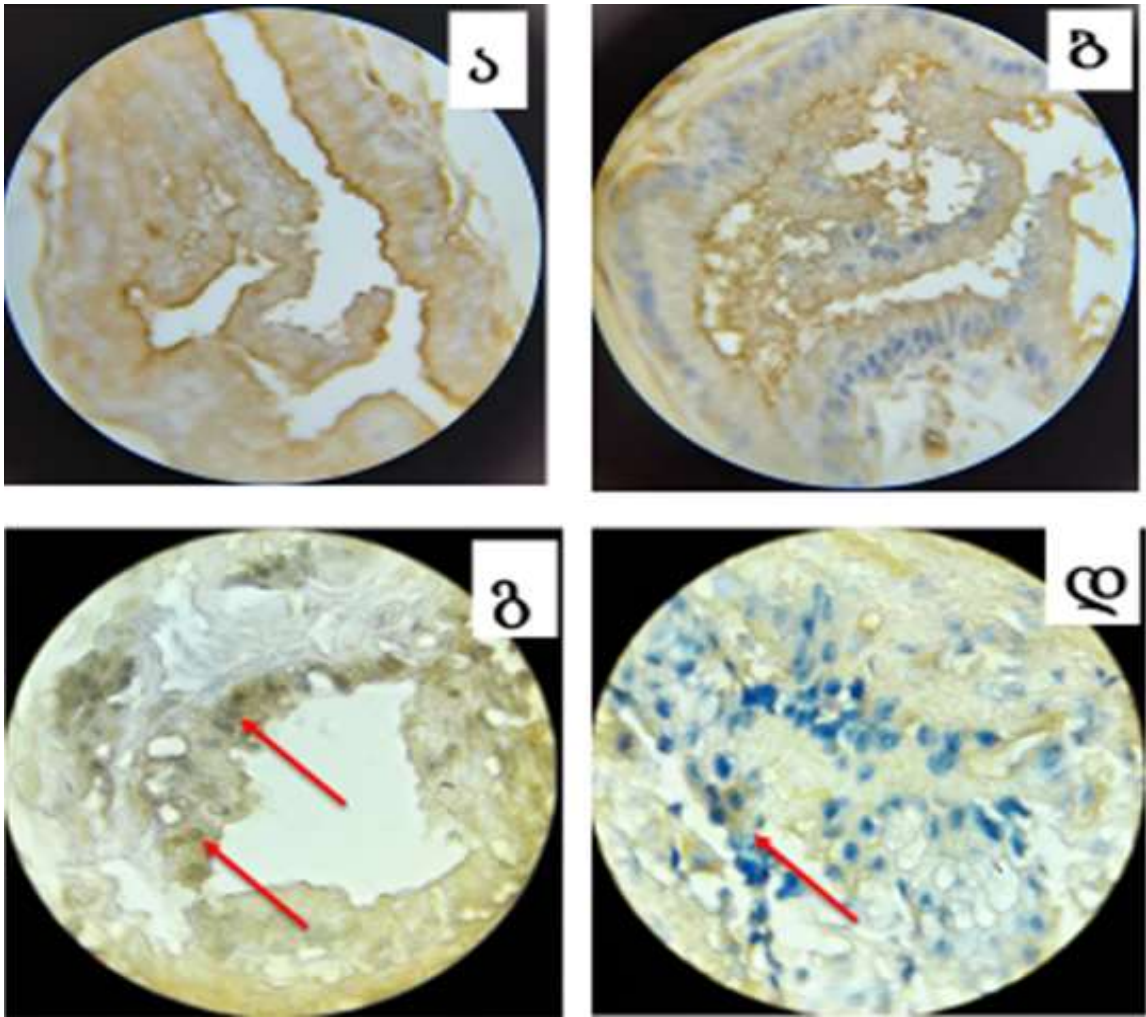




სურათი 15. ზრდასრული ვირთაგვას პროსტატის ქსოვილის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით

ა) და გ) 7x 10, ბ) და დ) 7Xx100

სურათზე 15 ა და ბ წარმოდგენილია ინტაქტური ვირთაგვას პროსტატის ჰისტოლოგიური ანათალი, სადაც განირჩევა მილაკოვან-ალვეოლური ჯირკვლები. სურათიდან კარგად ჩანს, რომ ჯირკვლის ეპითელიოციტების ციტოპლაზმა დადებითია კალმოდულინის მიმართ (ყავისფერი ციტოპლაზმა).



სურათი 16. ა და ბ-ინტაქტური ვირთაგვას პროსტატის, გ და დ-ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილების იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი კალმოდულინის მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით (7x100).

სურათზე 16, ნაჩვენებია, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის მილაკოვან ალვეოლური ნაწილის ეპითელიოციტების ციტოპლაზმა დადებითა კალმოდულინის მიმართ, ამასთან აღინიშნება უბნები, უჯრედების მრავალი შრით, რომელშიც მხოლოდ ზოგიერთი უჯრედია კალმოდულინ პოზიტიური (ნაჩვენებია ისრით). გამოკვლევებით დადგინდა, რომ იმუნოჰისტოქიმიური შედეგის ინტენსიურობის მიხედვით საკვლევი ქსოვილები თვალსაჩინოდ განსხვავდება ერთმანეთისაგან. კალმოდულინის არსებობა დადგინდა ყველა ქსოვილში. ამასთან, შედეგის ყველაზე მაღალი ინტენსიურობა გამოვლინდა ვირთაგვას ღვიძლის და სათესლეების ქსოვილებში. შედარებით ნაკლებად არის

გამონათული შედეგა ვირთაგვების ინტაქტური პროსტატის ქსოვილში და კიდევ უფრო მცირეა ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის შემთხვევაში.

მიღებული მონაცემებით დადასტურდა, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილების უჯრედებში კალმოდულინის შემცველობა მართლაც მინორულია და ტიპურია ამ დაავადებით დიაგნოსტირებული პაციენტებისათვის.

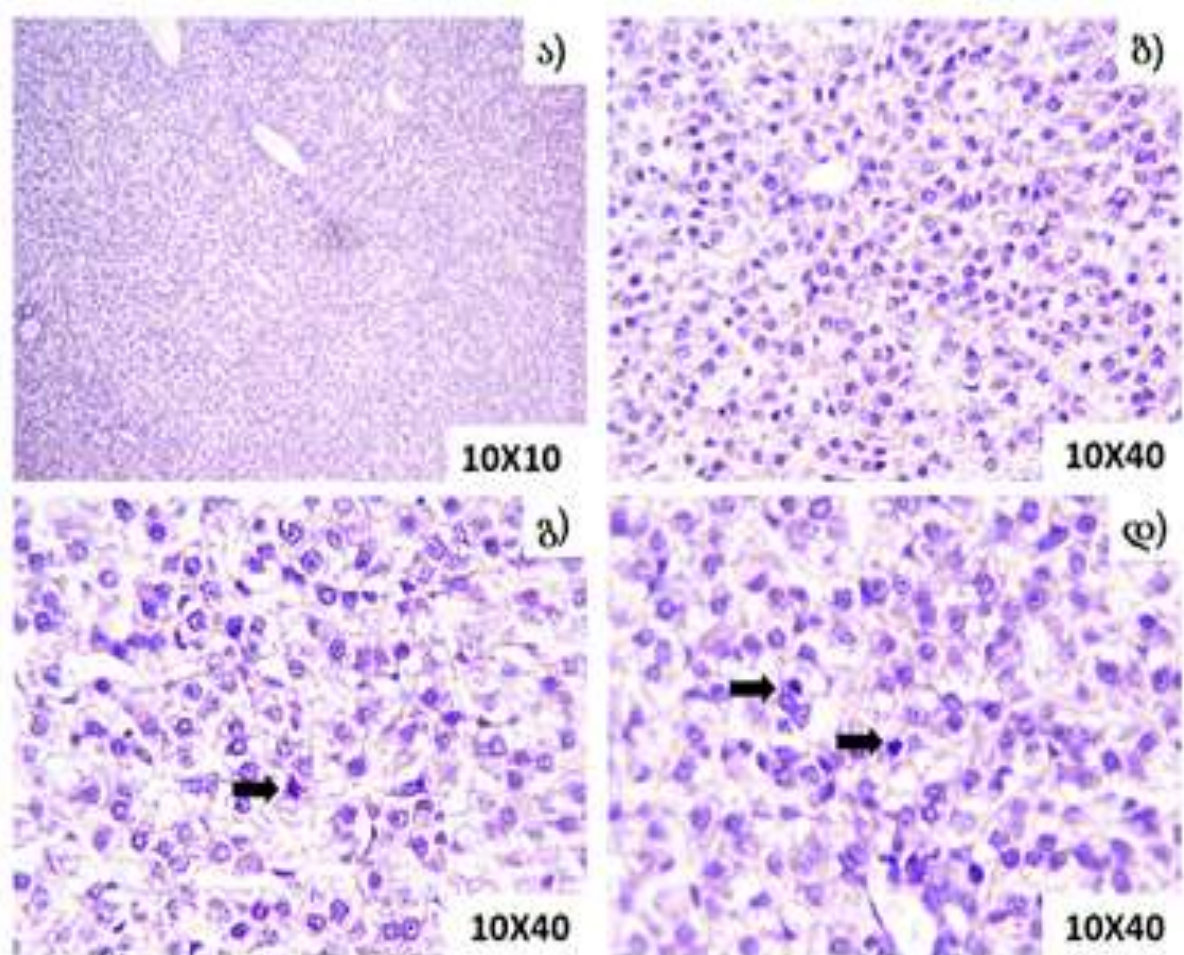
### **3.1.4. მოზარდი ვირთაგვას თავის ტვინისა და ღვიძლის უჯრედების მიტოზურ აქტიურობაზე ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თგვ-ს ზემოქმედების შესწავლა**

ნეიროგენეზი, როგორც ცნობილია, მოზრდილის თავის ტვინის პლასტიურობის მთავარი მექანიზმია, რომელიც თავის ტვინის უწყვეტი განვითარების საშუალებას იძლევა ახალი ნეირონების წარმოქმნით და/ან ნეირონული ცვლით. რაც ნაჩვენებია ცხოველების ფართო სპექტრში კნიდარიადან ძუძუმწოვრებამდე, მათ შორის, ადამიანშიც (Valentina Olivera-Pasilio et al., (2017). ნეიროგენეზის ძირითად წყაროდ ჰიპოკამპის დაკვილული ფასცია ითვლება (Kozareva D.A., et al., 2019). გარდა ამისა, ღვიძლი არის ერთ-ერთი ორგანო ორგანიზმში, რომელსაც მთელი სიცოცხლის განმავლობაში გააჩნია განახლების უნარი (Bhushan, B., & Michalopoulos, G. K., 2020). ღვიძლის რეგენერაცია ხორციელდება მისი შემადგენელი ყველა უჯრედის პროლიფერაციის საშუალებით (Ozaki, M., 2020), რომელთაგან უპირველესი როლი ენიჭება ჰეპატოციტებს. ამიტომ მნიშვნელოვანი იყო ამ უჯრედების პროლიფერაციულ აქტიურობაზე ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თგვ-ს ზემოქმედების შესწავლა.

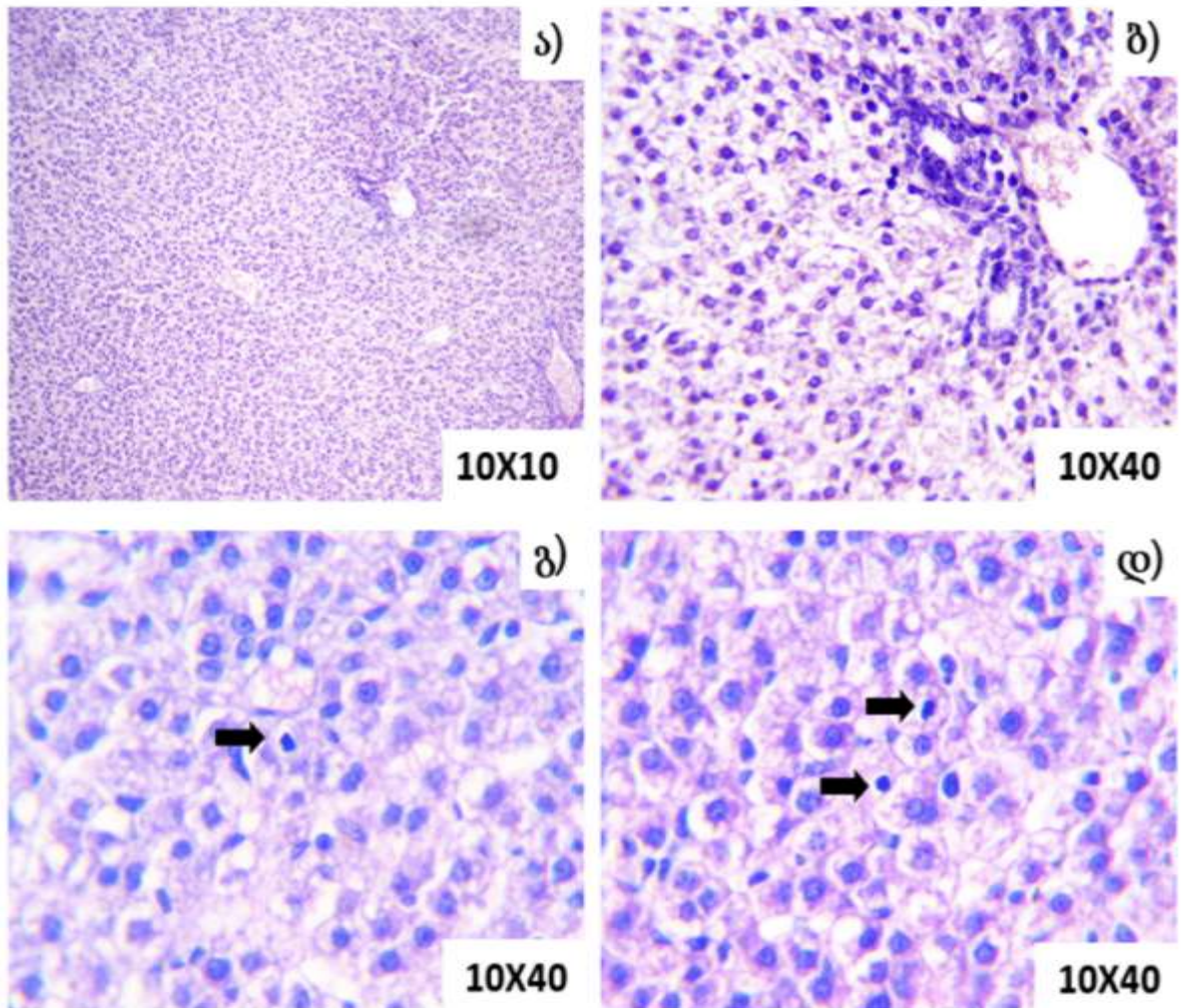
ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის მოზარდი ვირთაგვის ღვიძლის და თავის ტვინის გამრავლებად უჯრედებზე ზემოქმედების შესაფასებლად ცხოველები (7დღიანი) დაყოფილი იყვნენ ორ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი- ინტაქტური ვირთაგვები და 2. საცდელი ჯგუფი-ცხოველები, რომელთაც

ინტრაპერიტონეალურად გაუკეთდათ ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თცკ-ს ინექციები (200მკგ). ინექციიდან ერთ საათში ორივე ჯგუფის ცხოველებს გაუკეთდათ კოლხიცილის ინექცია ინტრაპერიტონეალურად. ორი სთ-ის შემდეგ ეთერის ნარკოზის პირობებში მოვახდინეთ ცხოველების დეკაპიტაცია და ქსოვილების ამოკვეთა. საკვლევი მასალის სტანდარტული მეთოდით დამუშავების შემდეგ დავამზადეთ პარაფინის ანათლები და გამოვიყენეთ ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვის მეთოდი.

თავდაპირველად შევეცადეთ დაგვედგინა ახდენს თუ არა ადამიანის წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თცკ ტოქსიკურ ზეგავლენას საკვლევი ქსოვილების ჰისტოარქიტექტონიკასა და პროლიფერაციულ აქტიურობაზე? ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი თავის ტვინის და ღვიძლის ქსოვილების ანათლების მიკროსკოპული შესწავლისას დადგინდა, რომ ღვიძლის ქსოვილის ბაგირაკოვან სტრუქტურაში, პორტულ ტრიადებსა და სინუსოიდებში დესტრუქციული ცვლილებები არ ისახება. გამოვლინდა, რომ ადამიანის პროსტატის სიმსივნური უჯრედების თცკ-ს მოქმედების შედეგად არ იცვლება საცდელი ჯგუფის მოზარდი ვირთაგვას ღვიძლის ნორმალური ქსოვილი და მსგავსია საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის ჰისტოარქიტექტონიკის (სურათი 17 და 18).

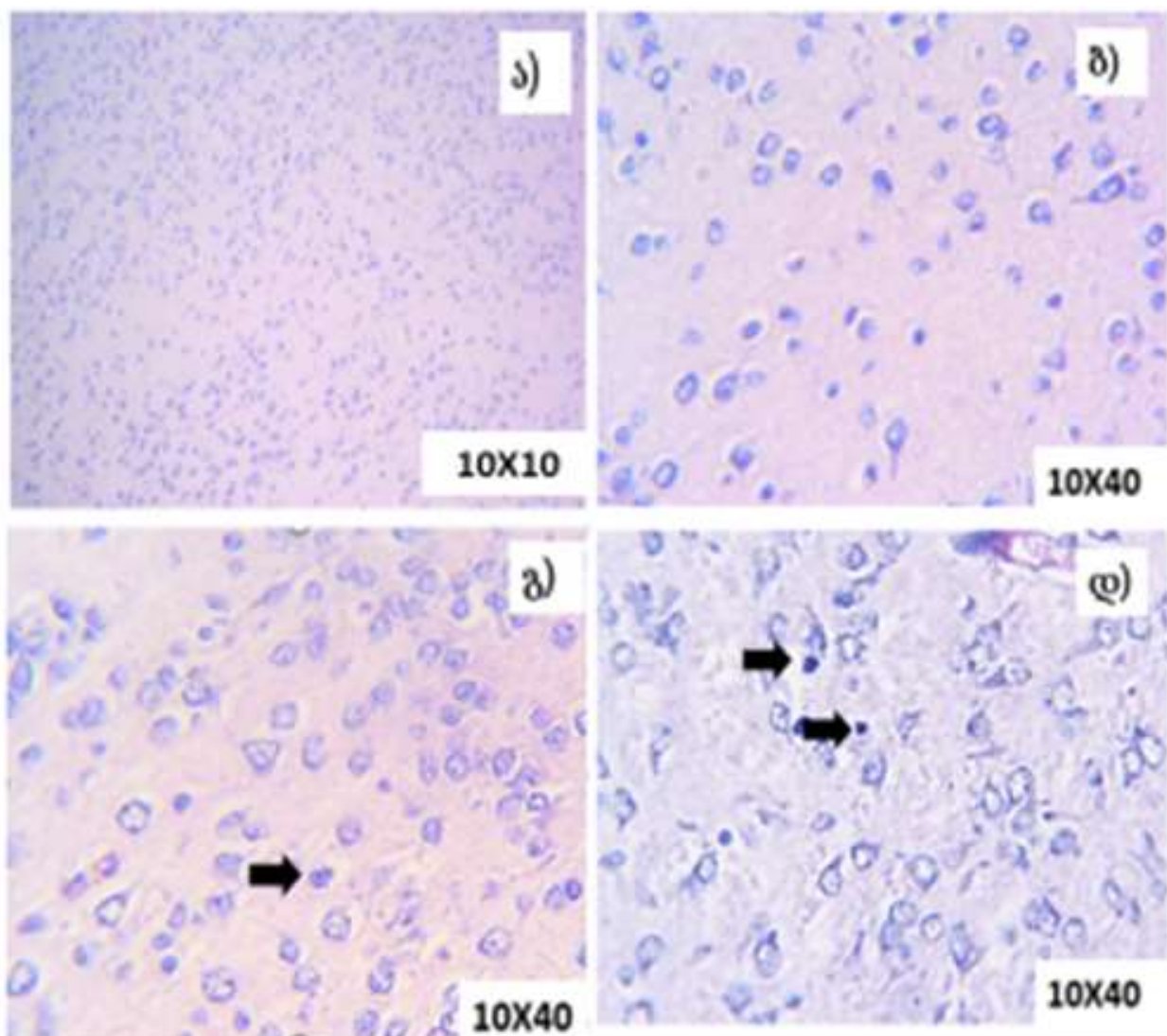


სურათი 17. საკონტროლო ჯგუფის (7დღიანი) ვირთაგვების ღვიძლის  
 ჰისტოარქიტექტონიკა ა)ზოგადი ხედი 10 X10, ბ) ზოგადი ხედი10X40, გ) და დ)  
 მიტოზური ფიგურები ( ნაჩვენებია ისრით)

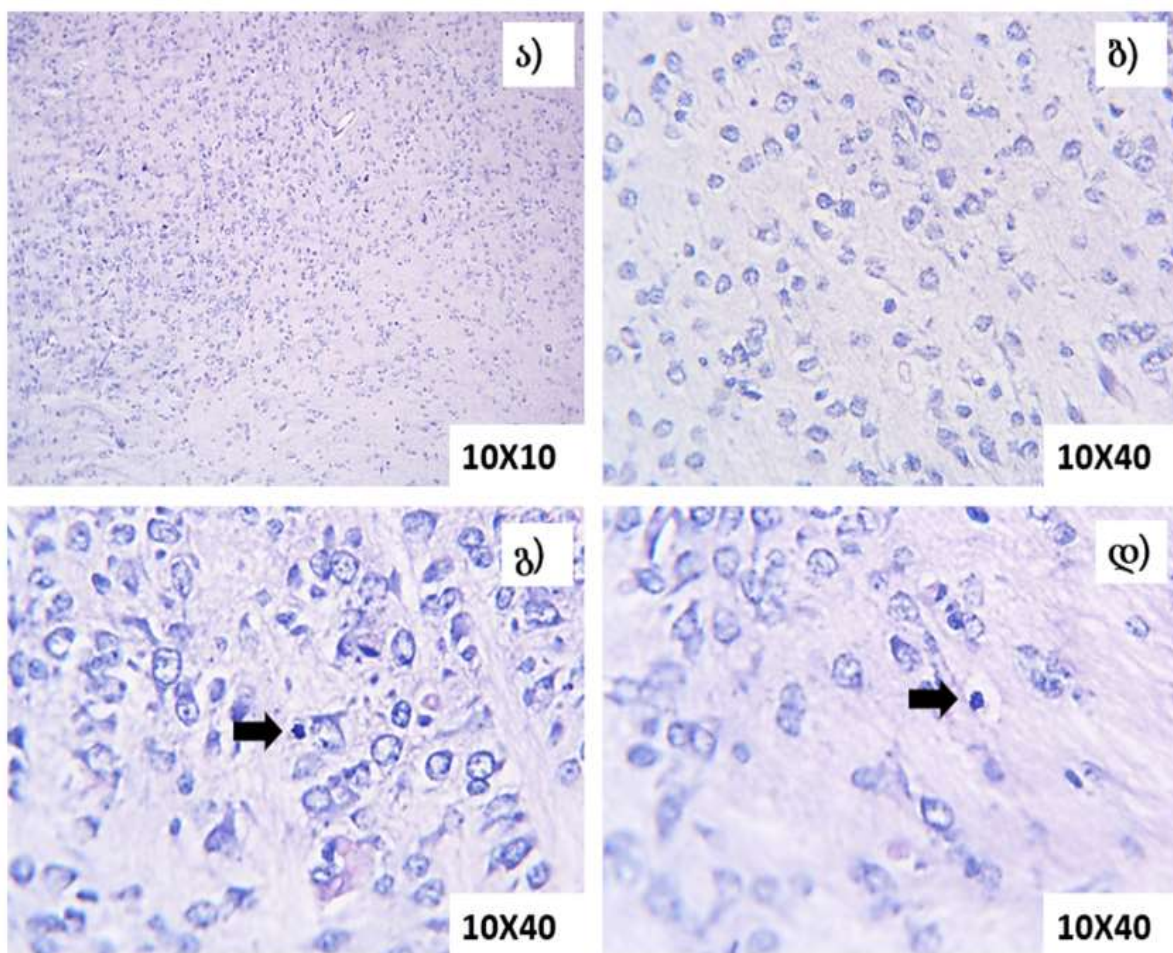


სურათი 18. საცდელი ჯგუფის მოზარდი (7 დღიანი) ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა. ა) ზოგადი ხედი 10X10, ბ) ზოგადი ხედი 10X40, გ) და დ) მიტოზური ფიგურები ( ნაჩვენებია ისრით).

ანალოგიურად შეფასდა ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თცკ-ს გავლენა მოზარდი ვირთაგვას თავის ტვინის ქსოვილზე.



სურათი 19. საკონტროლო ჯგუფის (7 დღიანი) ვირთაგვების თავის ტვინის ჰისტოარქიტექტონიკა. ა) ზოგადი ხედი 10X10, ბ) ზოგადი ხედი 10X40, გ) და დ) მიტოზური ფიგურები (ნაჩვენებია ისრით)



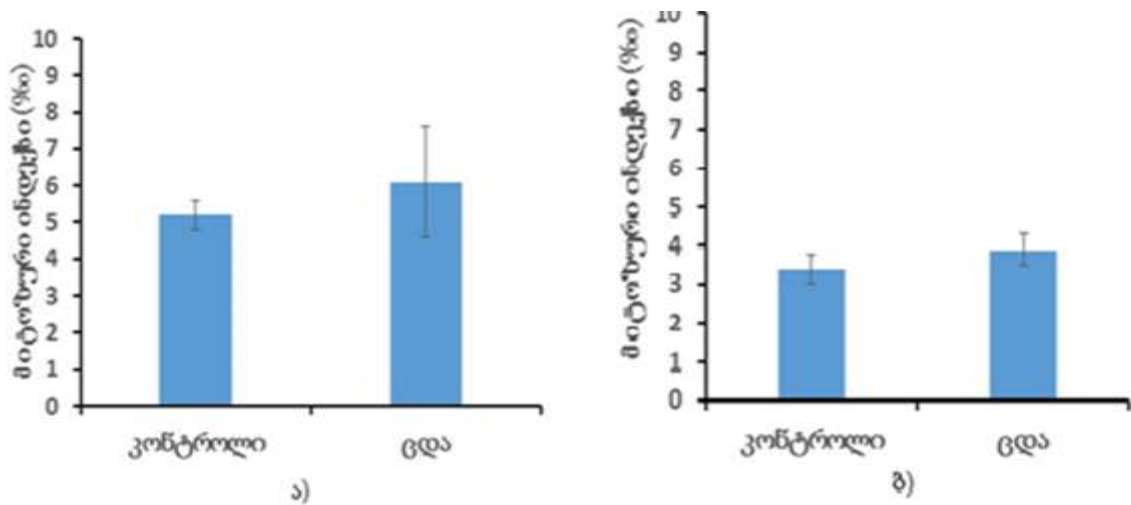
სურათი 20. საცდელი ჯგუფის (7დღიანი) ვირთაგვების თავის ტვინის ჰისტოარქიტექტონიკა ა) ზოგადი ხედი 10X10 და ბ) ზოგადი ხედი 10X40, გ) და დ) მიტოზური ფიგურები (ნაჩვენებია ისრით)

სურათებიდან 19 და 20 ნათლად ჩანს, რომ საცდელი ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინის ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებები არ აღინიშნება, ბირთვები ერთგვაროვანია, თავის ტვინის ნორმალური სტრუქტურა დარღვეული არ არის და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინის ჰისტოარქიტექტონიკის მსგავსია.

პროლიფერაციული აქტიურობის შესაფასებლად საკონტროლო და საცდელ ცხოველებში კოლხიცილის ინექციის შემდეგ, მიტოზური ინდექსის დათვლის შედეგად დადგინდა, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თეც-ს ინექციიდან 3 საათში თავის ტვინის და ღვიძლის ქსოვილების მიტოზური ინდექსის სარწმუნო ცვლილება არ აღინიშნება საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, კერძოდ; თავის ტვინში მიტოზური ინდექსის მაჩვენებელი



3,4 ±0,4 ‰-ის ტოლია, ხოლო ღვიძლის-5,23±0,4‰. თკვ-ს ინექციის შემდეგ თავის ტვინის მიტოზური აქტიურობის მაჩვენებელი 3,9± 0,4 ‰ (p>0.3), ხოლო ღვიძლის 6,1±1,5 ‰ ( p>0.5) (სურათი 21).



სურათი 21. ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის თკვ-ს გავლენა მოზარდი ვირთაგვის ღვიძლის (ა) (p>0.5) და თავის ტვინის (ბ) (p>0.5) პროლიფერაციულ აქტიურობაზე.

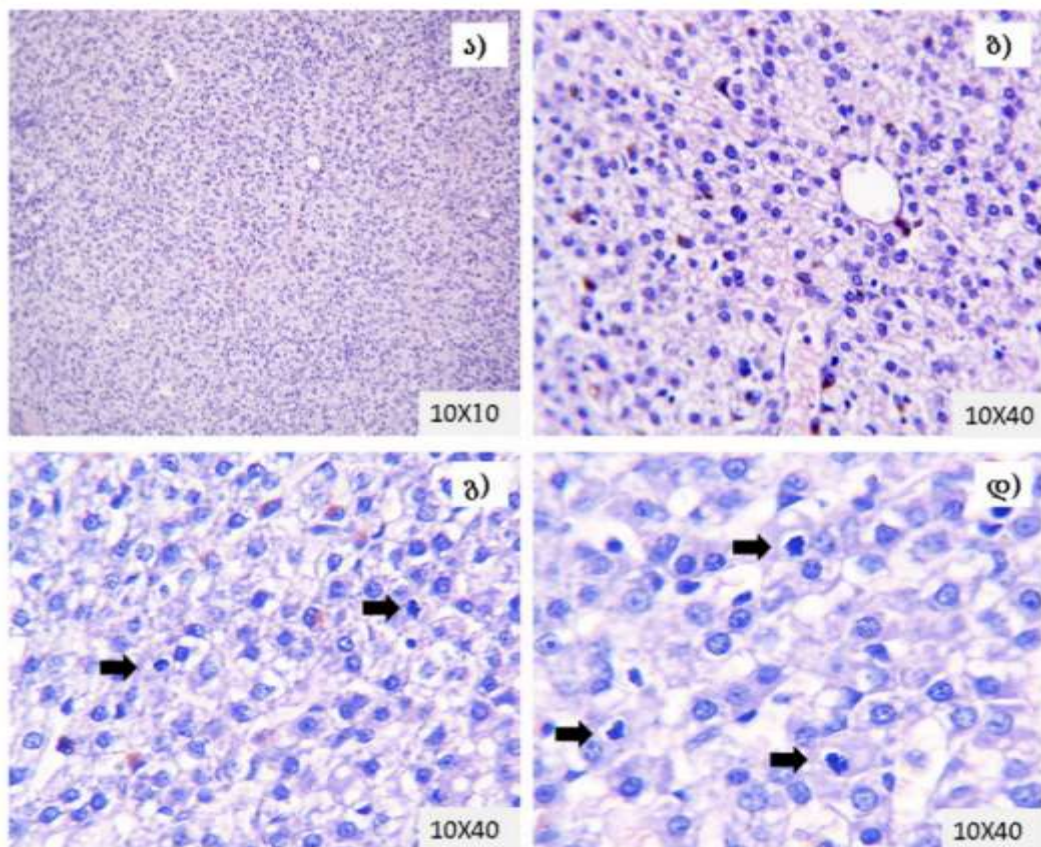
მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების თკვ არ ახდენს ტოქსიკურ გავლენას მოზარდი ვირთაგვის ღვიძლის და თავის ტვინის ქსოვილებზე და არ აფერხებს ამ უჯრედების პროლიფერაციულ აქტიურობას.

### 3.1.5. მოზარდი ვირთაგვის თავის ტვინისა და ღვიძლის უჯრედების მიტოზურ აქტიურობაზე ზრდასრული ვირთაგვების პროსტატის ინტაქტური ქსოვილიდან მიღებული თერმოსტაბილური ცილების ზემოქმედების შესწავლა

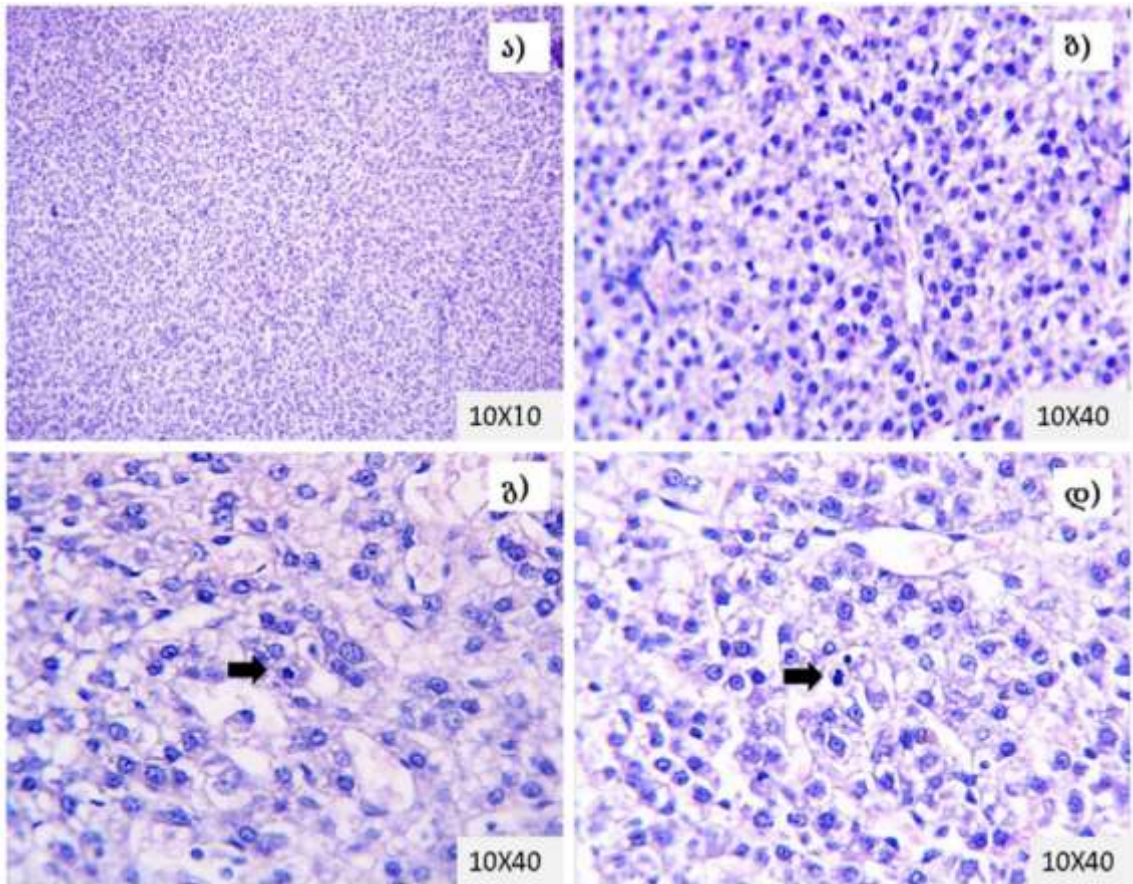
შესწავლილი იქნა ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას პროსტატის უჯრედებიდან გამოყოფილი თკვ-ს გავლენა მოზარდი ვირთაგვას თავის ტვინის და ღვიძლის ქსოვილების მორფო-ფუნქციურ აქტიურობაზე. ამ მიზნით, ექსპერიმენტული მოზარდი ცხოველები (7დღიანი) დაყოფილი იყვნენ ორ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი-ინტაქტური ვირთაგვები და 2. საცდელი ჯგუფი-ცხოველები,

რომელთაც ინტრაპერიტონეალურად გაუკეთდათ ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური პროსტატიდან გამოყოფილი თცკ. ინექციიდან ერთ საათში ორივე ჯგუფის ცხოველებს გაუკეთდათ კოლხიცილის ინექცია ინტრაპერიტონეალურად. ორი სთ-ის შემდეგ ეთერის ნარკოზის პირობებში მოვახდინეთ ცხოველების დეკაპიტაცია და ქსოვილების ამოკვეთა. საკვლევი მასალის სტანდარტული მეთოდით დამუშავების შემდეგ დავამზადეთ პარაფინის ანათლები და გამოვიყენეთ ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღების მეთოდი.

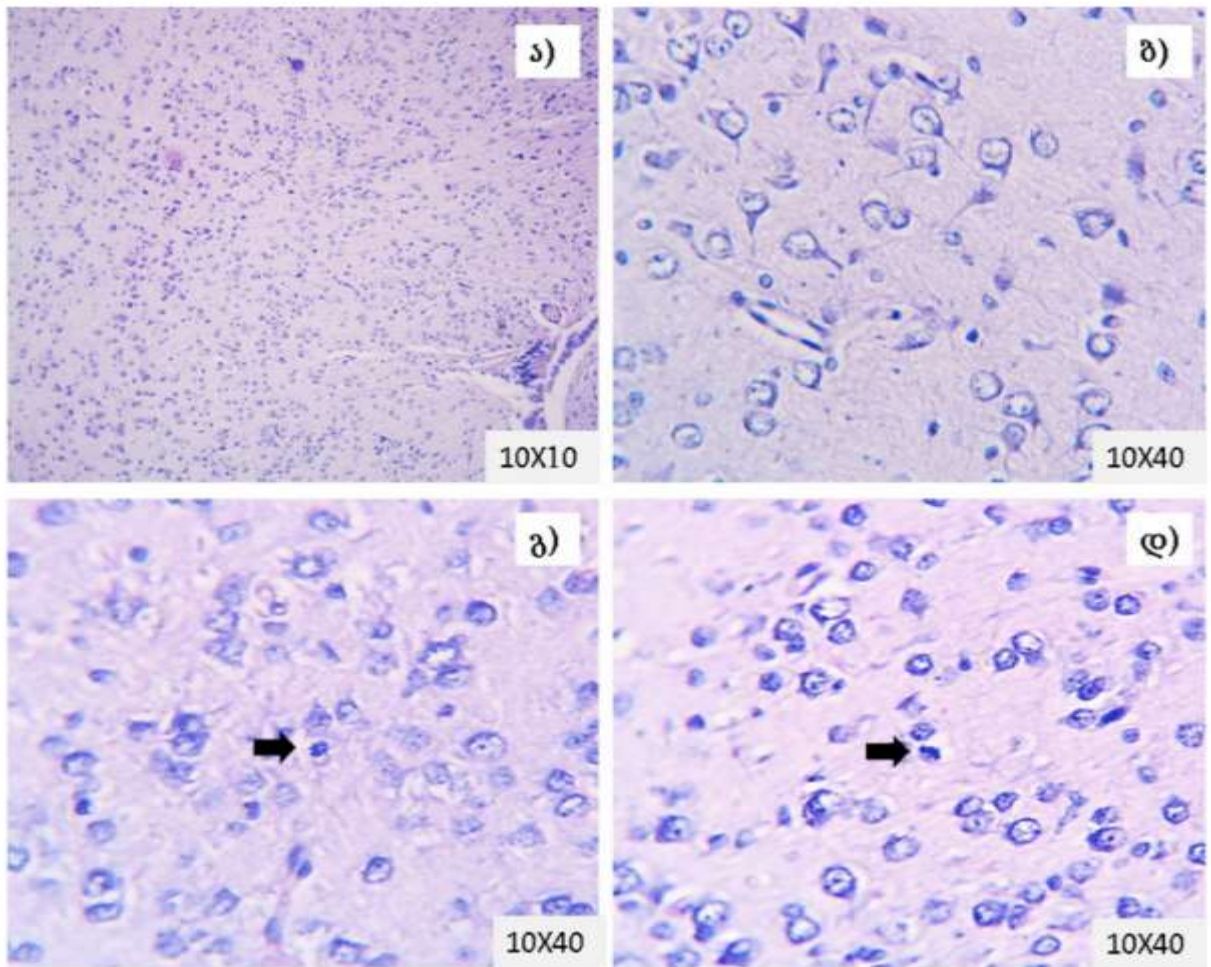
საკვლევი ქსოვილების პარაფინის ანათლების შესწავლის შემდეგ გამოვლინდა, რომ საცდელი ჯგუფის ცხოველების ღვიძლის ქსოვილების ჰისტოარქიტექტონიკა არ იცვლება თცკ-ს ინექციის შემდეგ (სურათი 22, 23). არ გამოვლინდა ვირთაგვის პროსტატის თცკ-ს ტოქსიკური გავლენა არც მოზარდი ვირთაგვების თავის ტვინთან მიმართებაში, თავის ტვინის ჰისტოლოგიური სურათები ( სურათი 24 და 25).



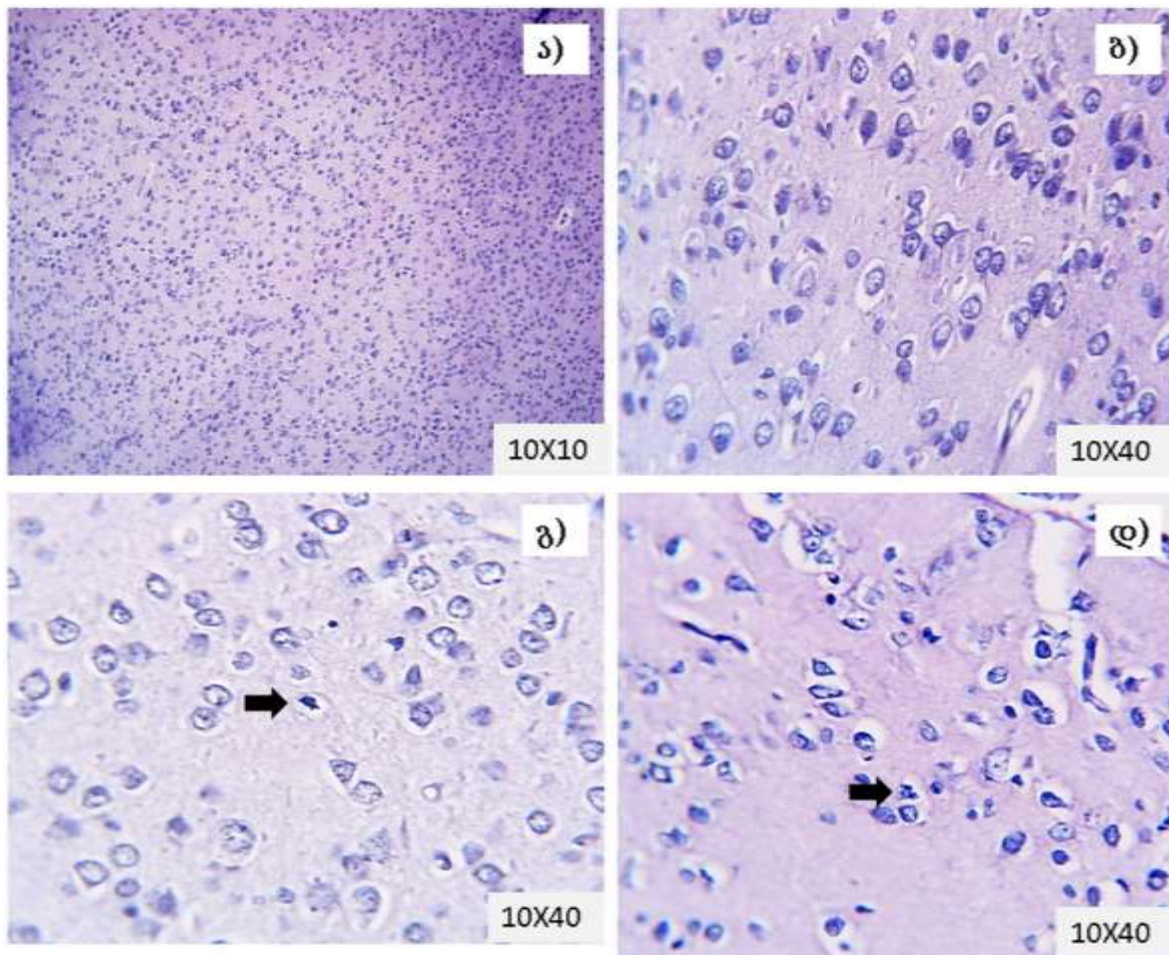
სურათი 22. საკონტროლო ჯგუფის (7დღიანი) ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ა)ზოგადი ხედი (10X10), ბ) ზოგადი ხედი (10X40, გ) და დ) მიტოზური ფიგურები ( ნაჩვენებია ისრით)



სურათი 23. საცდელი ჯგუფის (7დღიანი) ვირთაგვების ღვიძლის  
 ჰისტოარქიტექტონიკა ა) ზოგადი ხედი (10X10), ბ) ზოგადი ხედი (10X40),  
 გ) და დ) მიტოზური ფიგურები ( ნაჩვენებია ისრით)

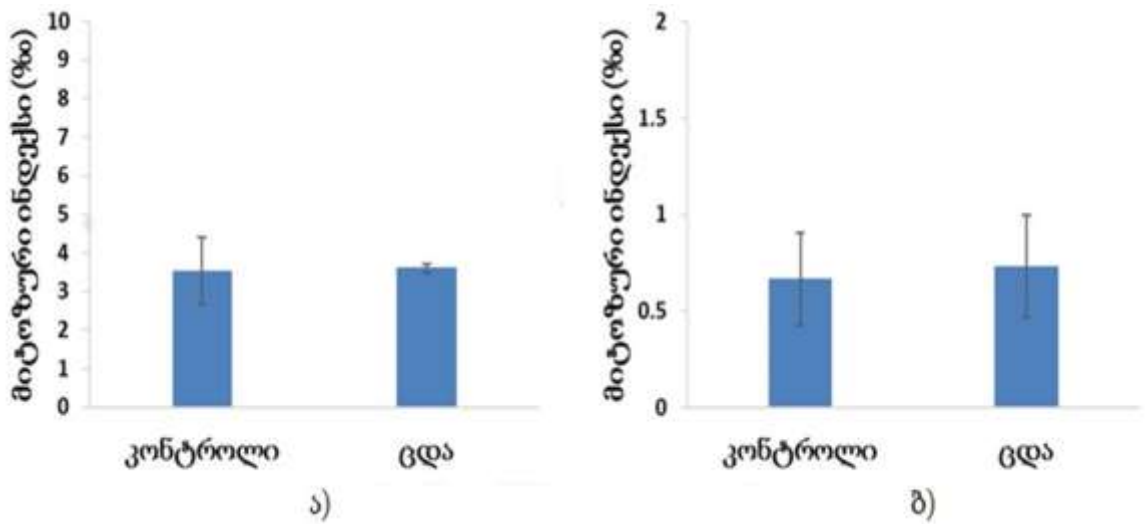


სურათი 24. საკონტროლო ჯგუფის (7დღიანი) ვირთაგვების თავის ტვინის  
 ჰისტოარქიტექტონიკა ა) ზოგადი ხედი (10X10), ბ) ზოგადი ხედი (10X40),  
 გ) და დ) მიტოზური ფიგურები (ნაჩვენებია ისრით)



სურათი 25 საცდელი ჯგუფის ( 7 დღიანი) ვირთაგვების თავის ტვინის ჰისტოარქიტექტონიკა ა) ზოგადი ხედი 10X10, ბ) ზოგადი ხედი 10X40, გ) და დ) მიტოზური ფიგურები (ნაჩვენებია ისრით)

მიტოზური ფიგურების დათვლის შედეგად, თავის ტვინში მიტოზური ინდექსის მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფში  $0,7 \pm 0,2$  ‰-ის ტოლია, ხოლო ღვიძლის- $3,53 \pm 0,86$  ‰. თცკ-ს ინექციის შემდეგ, თავის ტვინის მიტოზური აქტიურობის მაჩვენებელი  $0,73 \pm 0,0,3$  ‰ ( $p > 0.3$ ), ხოლო ღვიძლის  $3,6 \pm 0,11$  ‰ ( $p > 0.5$ ). ადამიანის პროსტატის თცკ-ს მოქმედებით და ვირთაგვას პროსტატიდან გამოყოფილი თცკ-ს მოქმედებით მოზარდი ვირთაგვების, როგორც თავის ტვინის, ასევე ღვიძლის მიტოზური ინდექსის სარწმუნო ცვლილებები არ აღინიშნა, სურათი 26.



სურათი 26. ვირთაგვის პროსტატის უჯრედებიდან გამოყოფილი ენდოგენური თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის გავლენა მოზარდი ვირთაგვის სხვადასხვა ქსოვილების მიტოზურ აქტიურობაზე.  
 ა) ღვიძლის ქსოვილი; ბ) თავის ტვინის ქსოვილი

ამრიგად, ადამიანის ჰიპერპლაზიური და ჯანმრთელი ვირთაგვის პროსტატების უჯრედებიდან გამოყოფილი თცკ-ები ავლენენ მსგავს თვისებებს: კერძოდ, არ ახდენენ ტოქსიკურ ზეგავლენას ღვიძლის და თავის ტვინის უჯრედებზე და არ ავლენენ უჯრედების გამრავლების შეფერხების უნარს, რაც ამ კომპლექსში კალმოდულინის მინორული შემცველობით შეიძლება აიხსნას.

### 3.2. წამლის მიზნობრივი მიწოდება სინათლით და pH მგრძნობიარე მიკროკონტეინერების საშუალებით

ნაშრომში, წარმოდგენილია წამლის მიწოდების სისტემის ახალი კონცეფცია, რომელიც დაფუძნებულია ნთკ-მიკროსფეროებში ჩამატებულ სპ-ებზე. შემოთავაზებული სისტემა წარმოადგენს ემულსიას, რომელიც წარმოქმნილია წყლიან გარემოსა და ნთკ-ის მიკროსფეროებს შორის შეურევადობის შედეგად. სპ-ის სტაბილური მდგომარეობა წარმოადგენს უფერულ ჩაკეტილ მოლეკულურ ფორმას, რომელიც შეიძლება უი/იისფერი დასხივებით ტრანსფორმირდეს მის მც მდგომარეობაში. მც კონფორმაცია სპონტანურად ბრუნდება სპ-ის მდგომარეობაში და

ეს გარდაქმნა შეიძლება სტიმულირებული იყოს ხილული სინათლის დასხივებით ან გაცხელებით. უფრო ზუსტად, სპ-ის მოლეკულის ნახშირბად-ჟანგბადის კავშირი წყდება, როდესაც ის ტრანსფორმირდება მც-ის პოლარულ-შეფერილ ფორმად. ვინაიდან სპ-ის ჩაკეტილ ფორმასა და მც-ის ღია ფორმებს შორის ურთიერთგარდაქმნა, იწვევს მნიშვნელოვან მოლეკულურ ცვლილებას. ამ კლასის ზოგიერთი ნივთიერებები ვერ აღწევენ ფოტოიზომერიზაციას მყარ მდგომარეობაში (R. Klajn., 2014). სპ-ის მოლეკულების ეფექტურად გადართვისათვის, საჭიროა კონფორმაციული თავისუფლება, რაც ჩვეულებრივად შეუძლებელია მყარ მდგომარეობაში მყოფი, მჭიდროდ ჩალაგებული მოლეკულებისათვის. თხევად კრისტალური ნივთიერების უნიკალური თვისებების გამო მიჩნეულია, რომ სპ-ით ჩამატებულ ნთკ-ს გააჩნია მრავალი უპირატესი ოპტიკური მახასიათებლები, რომელებიც მკვეთრად განსხვავდებიან სპ-ით ჩამატებული იზოტროპული სითხეების, ნახევრადგამტარების და პოლიმერული სისტემებისაგან. გარდა ამისა, სპ-ით ჩამატებულ ნთკ-ს აქვს შემდეგი დამატებითი თვისებები:

1. თხევად კრისტალურ მასპინძელში სპ-ს ახასიათებს ექსტრემალურად მაღალი ხსნადობა, რომელიც შეიძლება ვარიირებდეს 3–4%-ით თხევადკრისტალური ფაზის დაუშლელად.

2. სპ-ის მოლეკულების მაღალი ორიენტაციული მოწესრიგების პარამეტრი, რომელიც უზრუნველყოფილია მასპინძელი ნთკ მოლეკულების სივრცული ორიენტაციით.

უი/ისფერი სინათლის დასხივებით სპ-ის ჰიდროფობური ფორმა განიცდის ფოტოიზომერიზაციას მც-ს ჰიდროფილურ ფორმაში, რასაც პოტენციურად შეუძლია ნთკ-წყლის ზედაპირის გამყოფ ფაზებს შორის დესტაბილიზაცია იმგვარად, რომ მც მოლეკულებს წყლიან გარემოში გადასვლის შესაძლებლობა ეძლევათ.

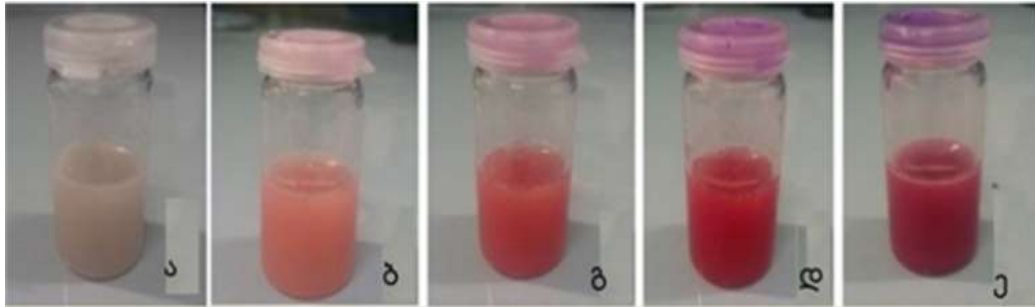
სპ-ნთკ ემულსიის მომზადების შემდეგ, ის მოთავსდა ოპტიკურ უჯრედში. ორ მინას შორის მანძილი არის 100 მკმ. ოპტიკური უჯრედი დასხივდა უი/ხილული ვერცხლისწყლის ნათურით, რომელიც აღჭურვილი იყო 350–410 ნმ ზონური ფილტრით. ნათურასა და ნიმუშს შორის მანძილი დაახლოებით 25 სმ იყო. ნიმუშზე სინათლის ინტენსიობა გაიზომა სიმძლავრის/ენერჯის გამზომი ხელსაწყო

მეშვეობით, რომელიც ტოლი იყო  $0.30 \text{ მგტ/სმ}^2$ , ხოლო დასხივების დრო იყო 5 წამი. ამ დროის განმავლობაში სპ-ის დიდმა ნაწილმა განიცადა ფოტოიზომერიზაცია მც-ის ფორმაში.

ქიმიურად, ნთკ შედგება ამპიფილური მოლეკულებისაგან. ამიტომ მათ ერთი და იგივე მოლეკულას გააჩნია ორი მკვეთრად განსხვავებული თვისება, რომელიც გამოწვეულია პოლარული და არაპოლარული ნაწილებით. ეს თავის მხრივ, იწვევს ძლიერ ჰომეოტროპულ ორიენტაციას ნთკ-წყალი ფაზებს შორის. ელასტიურობასა და ფაზათა შორის დამაბულობის თანაფარდობა, რომელიც წარმოიქმნება ნთკ-ის მიკროსფეროების გარშემო შეიძლება გაკონტროლდეს ორ სითხეს შორის პოლარობის სხვაობით. ფოტოიზომერიზაციის უნარის მქონე მოლეკულები, რომლებიც სინათლის დასხივების ზემოქმედებით განიცდიან კონფორმაციულ ცვლილებებს, წარმოადგენენ პერსპექტიულ კანდიდატებს ორ თხევად გარემოს შორის ელასტიურ/დამაბულობითი ძალების კონტროლისათვის. ფიქსირებული მდგომარეობის ცვლილებას მნიშვნელოვანი ეფექტი აქვს ნემატური სტრუქტურის მოწესრიგების პარამეტრზე, რომელიც წარმოდგენილია ნთკ-წყალი ფაზათა გამყოფზე. ამ შემთხვევაში უი/იისფერი სინათლით დასხივებისას სპ-ის მოლეკულის ფოტოიზომერიზაციისას მც-ში, ამ უკანასკნელს პოტენციურად შეუძლიათ გადალახონ ნთკ-წყალი ბარიერი და გავიდნენ წყლიან გარემოში. სპ/მც-ის ფოტოიზომერიზაცია დაკავშირებულია ნთკ-წყლის ბარიერის დესტაბილიზაციასთან და მც მოლეკულებს შეუძლიათ გადალახონ ფაზური საზღვარი. ამისათვის, ჩატარდა შემდეგი გაზომვები. ესპერიმენტებისათვის გამოყენებული იყო ხუთი მინის ბოთლი, რომელიც შევსებული იყო ახლად დამზადებული [95%wt (90%wt. წყალი+ 10%wt. გლიცერინი) + 5%wt (96%wt.BL-038 + 4%wt. სპ)] ნარევით, სურათი 27. შემდეგ, თითოეული ბოთლი, ერთის გარდა, დასხივდა ვერცხლიწყლის ნათურით, რომელიც აღჭურვილი იყო 350–410 ნმ ზონური ფილტრით. ნიმუშთან გაზომილი სინათლის ინტენსიობა იყო დაახლოებით  $0,50 \text{ მგტ/სმ}^2$  თითოეული ბოთლისთვის ექსპოზიციის დრო იყო განსხვავებული. პირველი დასხივდა 4 წამის, მეორე– 8 წმ, მესამე–12 და მეოთხე–16 წამის განმავლობაში. სინათლის დასხივების შემდეგ, თითოეული ბოთლი დაუსხივებელის ჩათვლით, შენჯღრეული იქნა სპეციალური სარეველას მეშვეობით რომლის მორევის

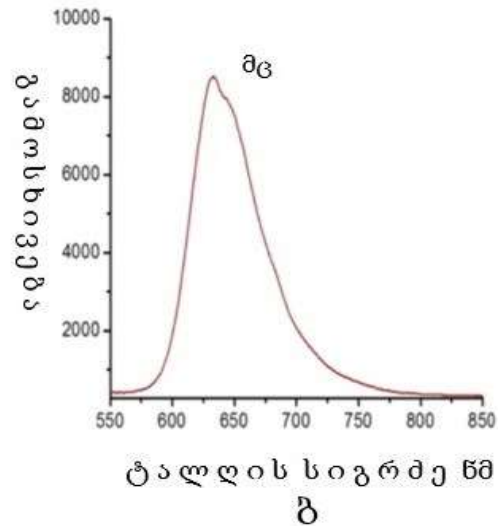
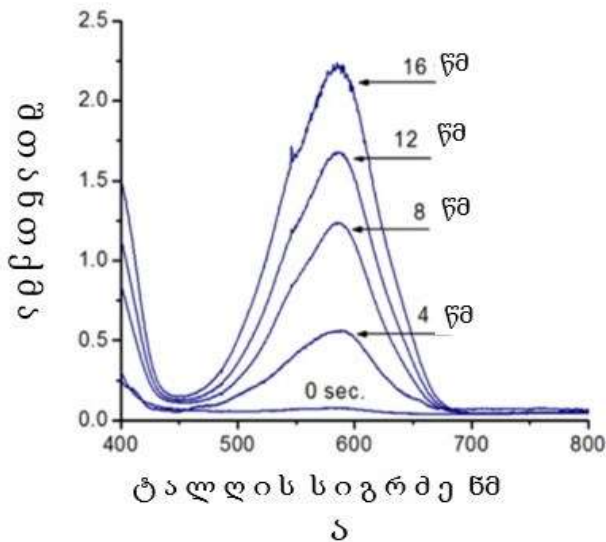


ორბიტალური სიჩქარე ტოლია 80 ბრუნი/წუთში, ხოლო შენჯღრევის დრო 10 წამი. მოცემული პროცედურის შემდეგ, დაუსხივებელი ბოთლი გამოიყურება, როგორც შეუფერადებელი, რძის მაგვარი სუბსტანცია, მაშინ როდესაც ყოველი დასხივებული ბოთლის ფერი თანდათანობით იცვლება მკრთალი მოწითალო ნარინჯისფერიდან ღრმა წითელ–იისფრამდე.



სურათი 27. ბოთლები სპ–ნთკ–წყალი ემულსიებით. სინათლის დასხივების დრო: ა) 0, წმ ბ) 4 წმ , გ) 8 წამი, დ) 12 წმ, ე) 16 წმ

თითოეული ბოთლიდან ამოღებული იყო ემულსიის მცირე რაოდენობა, რომელიც შეყვანილი იყო ოპტიკურ უჯრედში. ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ, თითოეული ოპტიკური უჯრედისთვის შერჩეული და მონიშნული იყო უბნები, რომელიც თავისუფალი იყო სპ/ნთკ–ის და მც–ნთკ მიკროსფეროებისგან, მიკროსფეროებისაგან გამოწვეული სინათლის გაბნევის მინიმუმამდე შესამცირებლად. უი/ხილული სპექტრომეტრის გამოყენებით ჩაიწერა, შერჩეულ უბნებში გამავალი სინათლის ინტენსიობები. სურათზე 28 ა) ნაჩვენებია ხუთი ოპტიკური უჯრედის დროზე დამოკიდებული შთანთქმის ზრდა. პირველი უჯრედი შეივსო დაუსხივებული სპ/ნთკ–წყალი ემულსიით, ხოლო ოთხი დანარჩენი ნიმუში შეივსო მც/ნთკ–წყალი ემულსიით, მას შემდეგ, რაც დასხივდა უი ნათურით დროის სხვადასხვა ექსპოზიციის განმავლობაში. ამ დამოკიდებულების თანახმად, სინათლის შთანთქმა თანდათანობით იზრდებოდა დასხივების დროის ზრდის შესაბამისად. ცნობილია, რომ სპ–ის ფორმისაგან განსხვავებით, მც–ის ფორმა ხასიათდება ფლუორესცენციური თვისებებით. სურათი 28 (ბ) გვიჩვენებს მც/ნთკ/წყალი ემულსიის სინათლის გამოსხივებას, რომელიც წარმოქმნილია მც–ს მოლეკულებისაგან.

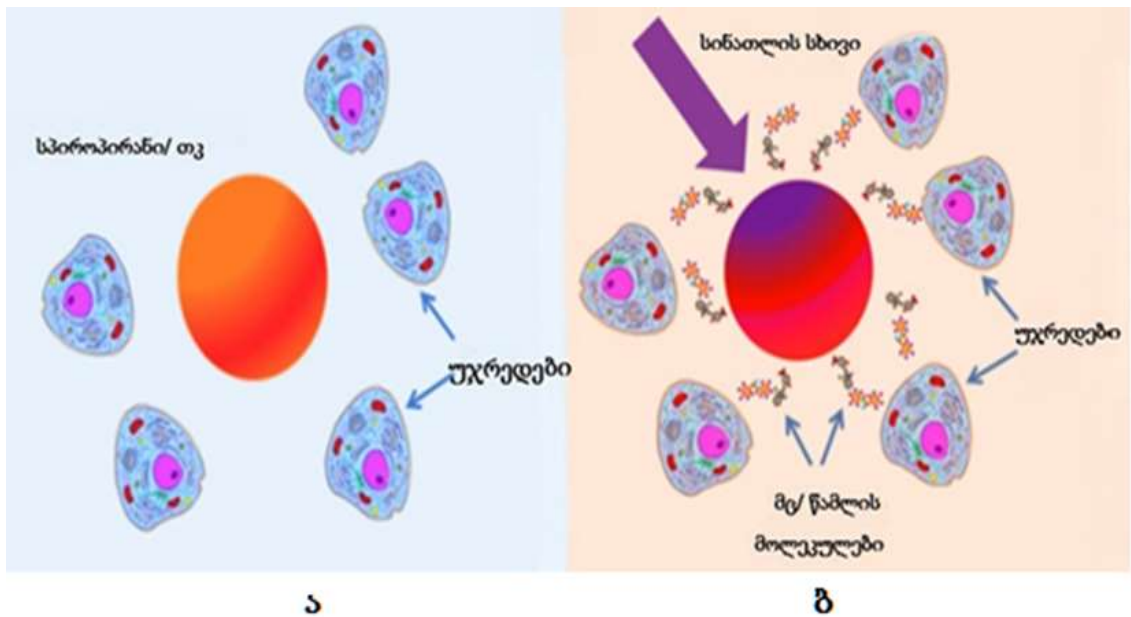


სურათი 28 ა) სპ/ნთკ/წყალი და მც/ნთკ/წყალი ემულსიით სავსე ხუთი ოპტიკური უჯრედის სინათლის შთანთქმა, როგორც დასხივების დროის ფუნქცია, ბ) მც/ნთკ-ის მიკროსფეროებიდან ფლუორესცენციური გამოსხივება.

ფოტოტრანსფორმაციის სიხშირე და მც მოლეკულების ის რაოდენობა, რომელიც გადალახავს ნთკ/წყალი ბარიერს, შეიძლება მნიშვნელოვნად გაიზარდოს ლაზერული გამოსხივების გამოყენებით. სპ/ნთკ/წყალი ემულსიით შევსებული ოპტიკური უჯრედი დასხივდა დიოდური ლაზერის სხივით  $\lambda = 405$  ნმ, 5 წმ განმავლობაში. საინტერესოა, რომ მც-ს ყველა მოლეკულა არ გადადის წყლიან გარემოში და მათი გარკვეული ნაწილი მუდმივად რჩება მც/ნთკ-ის მიკროსფეროებში. როგორც ზემოთ არის აღნიშნული, უი დასხივების გამო მც/ნთკ/წყალი ემულსიის მიკროსფეროები ასხივებს კაშკაშა წითელ სინათლეს. მც-ის მოლეკულების მოცემული ფლუორესცენციური თვისებები წარმოადგენს პერსექტიულ მიმართულებას სპ/ნთკ მიკროკონტეინერებზე დაფუძნებული წამლის მიწოდების სისტემების in vivo ვიზუალიზაციისა და მონიტორინგისათვის.

შემოთავაზებული კონცეფციის თანახმად, თავდაპირველად სპ-ის მოლეკულები დაკავშირებული არიან სპეციფიკურ თერაპიულ წამლის მოლეკულებთან და ეს ერთობლიობა, ფიზიკურად მოთავსებულია ნთკ მიკრო კონტეინერებში. უი/ისფერი სინათლით დასხივების ზემოქმედებით, რაც იწვევს სპ/მც ფოტოიზომერიზაციას,

მც/წამლის კომბინაცია გადაადგილდება ნთვ/წყალი ბარიერზე და თანაბრად განაწილდება უჯრედშორის გარემოში, სურათი 29.

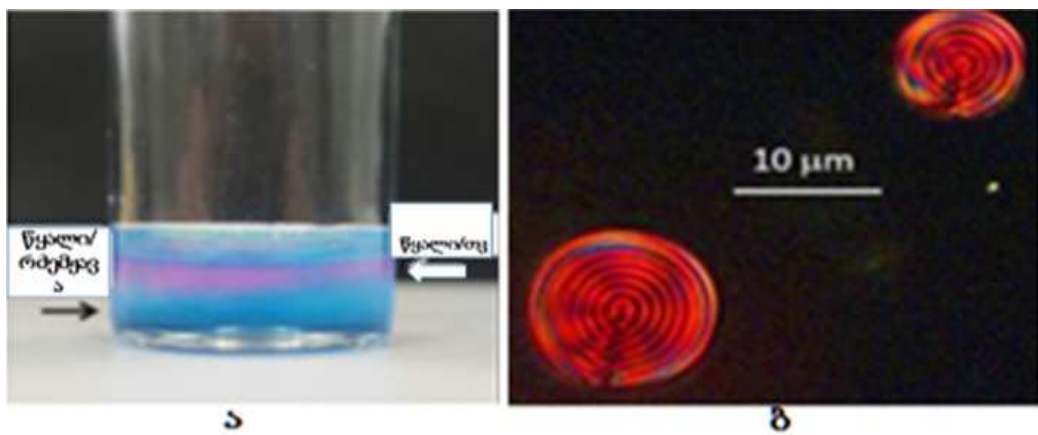


სურათი 29. სინათლით კონტროლირებადი წამლის გამოთავისუფლების სქემატური წარმოდგენა. ა) სპ/ნთვ მიკროსფერო უი/იისფერით აქტივაციამდე და ბ) აქტივაციის შემდეგ.

მთავარ დაბრკოლებას წარმოადგენს ის ფაქტორი, რომ უი/იისფერი გამოსხივებას, რომელიც ასტიმულირებს სპ/ნთვ–ის ფოტოიზომერიზაციას, გააჩნია შეზღუდული შეღწევადობის უნარი ქსოვილში, ვინაიდან ოპტიკური სპექტრის ამ უბანში სინათლე ძლიერად შთანთქმდება და გაიბნევა სხვადასხვა სახეობის შთანთქმის უნარის მქონე ქრომოფორებით. მაგალითად: სისხლი, მელანინი, ცხიმი, ყვითელი პიგმენტი, ქსოვილის ორგანოები და სხვა. ამ დაბრკოლების გადალახვის ერთ–ერთი გზაა ორ–ფოტონიანი აღზნების გამოყენება. ამ მეთოდმა შეიძლება მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოს წამლის მიწოდების სისტემები, ვინაიდან ახლო ინფრაწითელი გამოსხივება (750–900 ნმ) ღრმად აღწევს ბიოლოგიურ ქსოვილებში, შთანთქმისა და გაბნევის მნიშვნელოვნად შემცირების გამო.

თანამედროვე მედიცინაში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა, pH-ით მართვადი წამლის მიწოდების სისტემების შექმნას, რადგან სიმსივნური წარმონაქმნები, ანთებითი პროცესები და სისხლის მიმოქცევის დარღვევები,

ადგილობრივად, იწვევს სხეულის მჟავა/ტუტთანობის წონასწორობის დარღვევებს. აღმოჩნდა, რომ pH მცირდება (ანუ მჟავიანობა იზრდება) თითქმის ყველა სიმსივნური კერების ადგილას, ლოკალურად. აღსანიშნავია, რომ ამ დროს ადგილი აქვს რძემჟავას კონცენტრაციის მომატებას (Gupta, K., 2016). შემუშავებულია, თხევადი კრისტალი/წყალი გარემო, რომელიც შედგება წყლიან მატრიცაში ემულგირებული თხევადკრისტალური მიკროსფეროებისგან, რომელთა ზომებია 5-10  $\mu\text{m}$ . ზემოთ აღწერილი შემთხვევისაგან განსხვავებით, თხევად კრისტალში ჩამატებულია pH მგრძობიარე საღებარი ნილოსის წითელი (ნლწ), რომელსაც ამავე დროს, გააჩნია ფლოუორესცენცია, სურათი 30 ა).

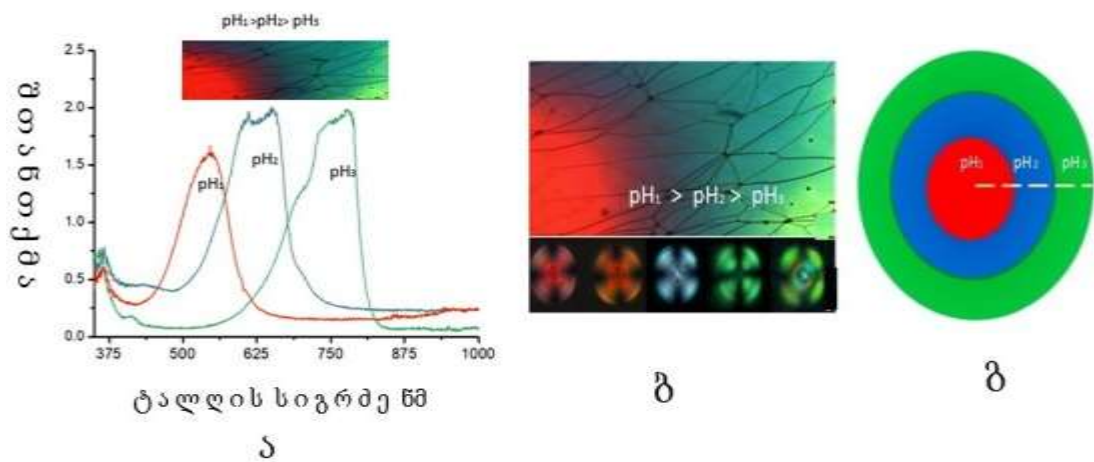


სურათი 30. თხევადი კრისტალი/pH საღებარი/წყალი ემულსია, რომელშიც ჩასხმულია რძემჟავა. ა) pH-მგრძობიარე თხევადკრისტალური მიკროკონტეინერები, ბ) კონფოკალური მასკანირებელი მიკროსკოპის გამოყენებით გადაღებული მიკროფოტო

ლურჯი ფერი შეესაბამება არეს, სადაც რძემჟავამ შეაღწია თხევადკრისტალურ მიკროსფეროებში, წითელი კი, სადაც რძემჟავამ ჯერ ვერ შეაღწია თხევადკრისტალურ მიკროსფეროებში. სურათზე 30 ბ) გამოსახულია თხევადკრისტალური მიკროსფეროები, რომლებიც გადაღებულია კმმ-ით.

pH-ით მართვადი წამლის მიწოდების პრინციპი მდგომარეობს შემდეგში: თავდაპირველად ნლწ გახსნილია თხევადკრისტალურ მიკროსფეროში. გარემოში pH-ის შემცირების შედეგად, მჟავა აღწევს თხევადკრისტალურ მიკროსფეროებში, რომელიც ურთიერთქმედებს საღებართან და გარდაქმნის მას ცხიმხსნადი,

არაპოლარული, ჰიდროფობური მოლეკულიდან, წყალხსნად, ჰიდროფილურ, პოლარულ მოლეკულად, რაც თავის მხრივ, იწვევს წყალი/თხევადი კრისტალი ბარიერის დარღვევას და მოლეკულის გადასვლას წყლიან გარემოში. ფაზათა შორის ბარიერის დარღვევა ხსნის ზედაპირულ ლიპიდურ ბარიერს, რაც წამალს გარეთ გამოსვლის საშუალებას აძლევს, მოცემული წამალი შეიძლება უშუალოდ დაუკავშირდეს pH-მგრძობიარე საღებარს. სურათზე 31 ნაჩვენებია ფლუორესცენციური საღებარის შთანთქმის სპექტრები (ა), თხევადკრისტალურ მიკროსფეროში რძემჟავას შეღწევადობის (ბ) და (გ) განაწილების გრადიენტი.



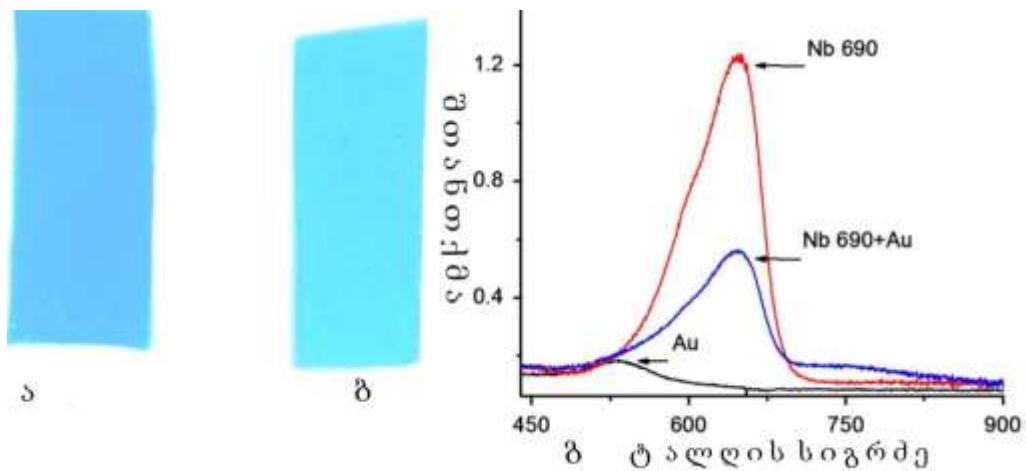
სურათი 31. ა) თხევადკრისტალურ მიკროსფეროებში მოთავსებული pH-მართვადი ფლუორესცენციური საღებარის შთანთქმის სპექტრის წანაცვლება, ბ) თხევადკრისტალურ მიკროსფეროში რძემჟავას შეღწევადობისა და გ) განაწილების გრადიენტი

ამრიგად, შემუშავებულია სინათლითა და pH-ით მართვადი წამლის მიწოდების მიკროკონტეინერები, რომელთა გამოყენება შესაძლებელია წამლის კონტროლირებადი მიწოდებისათვის სასურველ დროს და შესაბამის ადგილზე.

### 3.3. ქსოვილების ვიზუალიზაციის ხარისხის გაუმჯობესება ფლუორესცენციური საღებარი/მეტალური ნანონაწილაკების გამოყენებით.

#### 3.3.1. ლუმინესცენციის გაძლიერება ნანოკომპოზიციაში

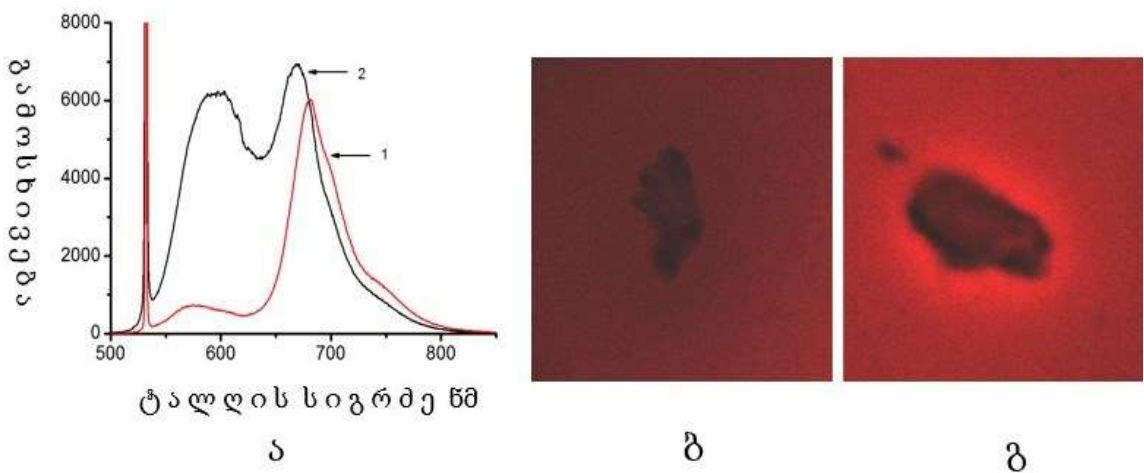
ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ხილული სინათლის გამოსხივება ლუმინესცენციური საღებარით და ონწ-ებით ჩამატებულ პოლიმერულ მატრიცაში შესაძლებელია გაიზარდოს ზედაპირული პლაზმონური დაკავშირების გამოყენებით. ონწ-ებს შეუძლიათ გაზარდონ ახლომდებარე ლუმინესცენციური საღებარების ლუმინესცენციის ინტენსიობა საღებარის დიპოლური მომენტისა და ონწ-ების ზედაპირულ პლაზმონურ ველს შორის ურთიერთქმედებით. ზემოთ აღწერილი მეთოდით დამზადებული ფირების ვიზუალურად შემოწმების შედეგად აღმოჩნდა რომ, ფირები, რომლებიც შეიცავდა პოლივინილის სპირტში ჩამატებულ ნლ 690 პერქლორატსა და ონწ-ებს, ნაკლებად შეფერილია, ვიდრე ფირები, რომლებიც დამზადდა მხოლოდ პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ნლ 690 პერქლორატისაგან, სურათი 32 ა) და ბ)



სურათი 32. ა) პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ნლ 690 პერქლორატისაგან და ბ)

პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ნლ 690 პერქლორატი და ონწ-ებისაგან დამზადებული პოლიმერული, გ) პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ნლ-ს, ონწ-ს, მხოლოდ ნლ-სგან და ონწ-ებისგან დამზადებული პოლიმერული ფირების ოპტიკური სპექტრები.

ფირების შთანთქმის პიკები ჩაიწერა სპექტრომეტრის გამოყენებით, აღმოჩნდა, რომ ფირი ა)-ს მიერ უფრო მეტად ხდება სინათლის შთანთქმა, ვიდრე ფირი ბ)-ს მიერ, სურათი 32 გ) ყოველივე ეს მიუთითებს ონწ-ების ორგანულ ლუმინესცენციურ საღებართან (ნლ 690 პერქლორატი) ძლიერ ურთიერთქმედებაზე, რომელიც ხორციელდება ვან-დერ-ვაალსის ძალების, კერძოდ, დიპოლ-დიპოლური ურთიერთქმედების საშუალებით. ფირები დასხივდა ლაზერის გამოყენებით, რომლის გამოსხივების ტალღის სიგრძეა 532 ნმ და ემთხვევა ონწ-ების პლაზმონურ რეზონანსს.



სურათი 33. ა) პოლიმერული ფირების ლაზერული სინათლით დასხივების სპექტრალური გამოსახულება, ბ) და გ) ნაჩვენებია ნლ 690 პერქლორატის კლასტერები და მათ გარშემო ონწ-ებით გაძლიერებული გამოსხივება.

დასხივების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ის ფირი, რომელიც შეიცავდა პოლივინილის სპირტში ჩამატებულ ნლ 690 პერქლორატსა და ონწ-ებს, ასხივებდა გაცილებით ძლიერად, ვიდრე ფირი რომელიც შედგებოდა მხოლოდ პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ნლ 690 პერქლორატისაგან, სურათი 33 ა) დადასტურდა, რომ ონწ-ები მნიშვნელოვნად აძლიერებენ საღებარის გამოსხივებას. აღმოჩნდა, რომ სინათლის გამოსხივება რამდენჯერმე გაიზარდა. სურათზე 33 ბ) და გ) ნაჩვენებია ნლ 690 პერქლორატის კლასტერები და მათ გარშემო ონწ-ებით გაძლიერებული გამოსხივება.

პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ონწ-ებისა და ნლ 690 პერქლორატის განაწილების ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებულია მასკანირებელი ელექტრონული

მიკროსკოპი. თეთრი წერტილები წარმოადგენენ ონწ-ებს, ხოლო მუქი ხაზები ნლ 690 პერქლორატის კლასტერებს. სურათზე 34, დაიმზირება ონწ-ების განლაგება საღებარის კლასტერების გასწვრივ ახლო მანძილზე, რაც იწვევს ელექტრონების გადასვლას ონწ-ებიდან საღებარზე და, შესაბამისად, ლუმინესცენციის გამლიერებას.



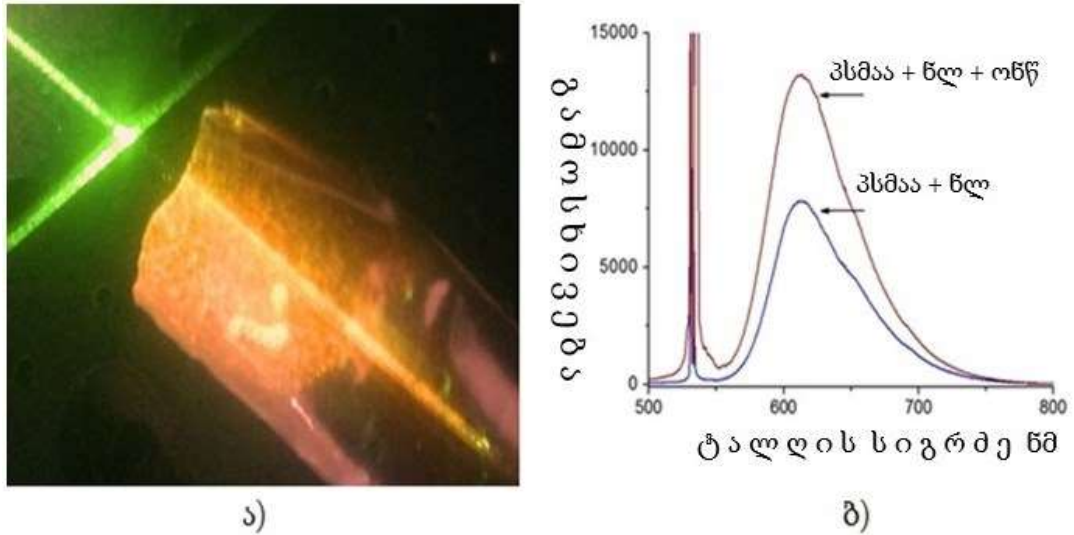
სურათი 34. პოლივინილის სპირტში ჩამატებული ონწ-ებისა და ნლ 690 პერქლორატისაგან შედგენილი ნანოკომპოზიციის ვიზუალიზაცია მემ-ის გამოყენებით

პოლიმერში ჩამატებული ონწ-ებითა და ლუმინესცენციური საღებარით დამზადებულია ნანოკომპოზიცია, რომელშიც ადგილი აქვს ონწ-ებით სტიმულირებულ სინათლის გამლიერებას. აღნიშნული ნანოკომპოზიცია შეიძლება გამოყენებული იქნას ბიოლოგიურ ქსოვილებში სინათლის გამოსხივების ხარისხის გაუმჯობესების მოდელირებისათვის.

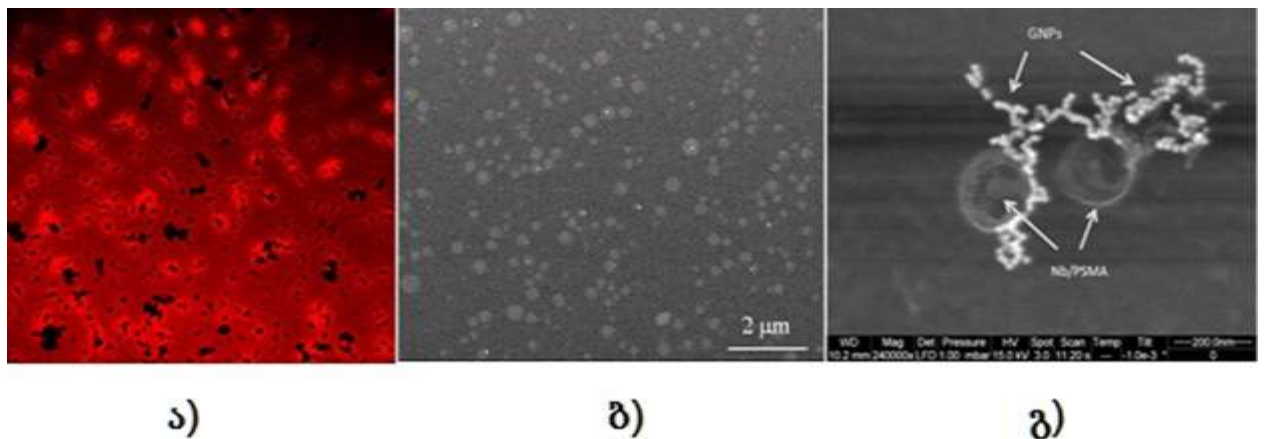


**3.3.2. პროსტატის სპეციფიკური მემბრანული ანტიგენის ანტისხეულის ურთიერთქმედება ოქროს ნანონაწილაკი/საღებარი ნანოკომპოზიციასთან**

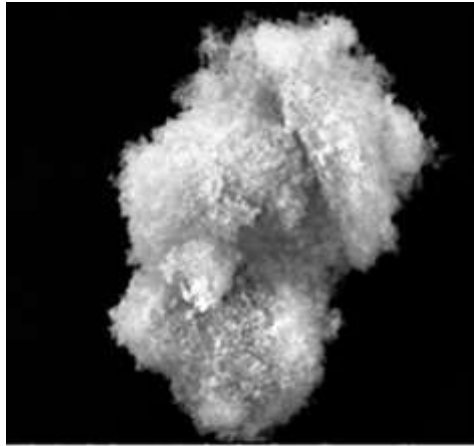
ნაშრომში აღწერილი (თავი 2.11) მეთოდის მიხედვით, მომზადებული ნიმუშების შესწავლისათვის გამოყენებულია კონფოკალური მასკანირებელი მიკროსკოპი, ატომურ ძალური და მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპები.



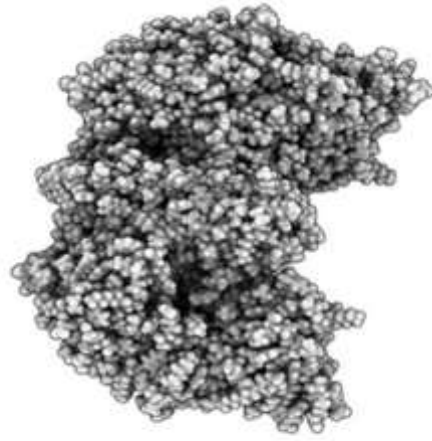
სურათი 35. ა) ონწ-ების მიერ სინათლის გამოსხივების გაძლიერება ჟელატინში ჩამატებული პსმაა/ნლ/ონწ-ის ფირში, ბ) ონწ-ებით სტიმულირებული ფლუორესცენციის გაძლიერება პსმაა/ნლ/ონწ-ის ფირში



სურათი 36. ა) ონწ/ნლ/პსმაა-ს განაწილება ჟელატინის ნანოკომპოზიციაში კმმ-ით ბ) აკმმ-ით გ) მემ მიკროსკოპების გამოყენებით.



ა)



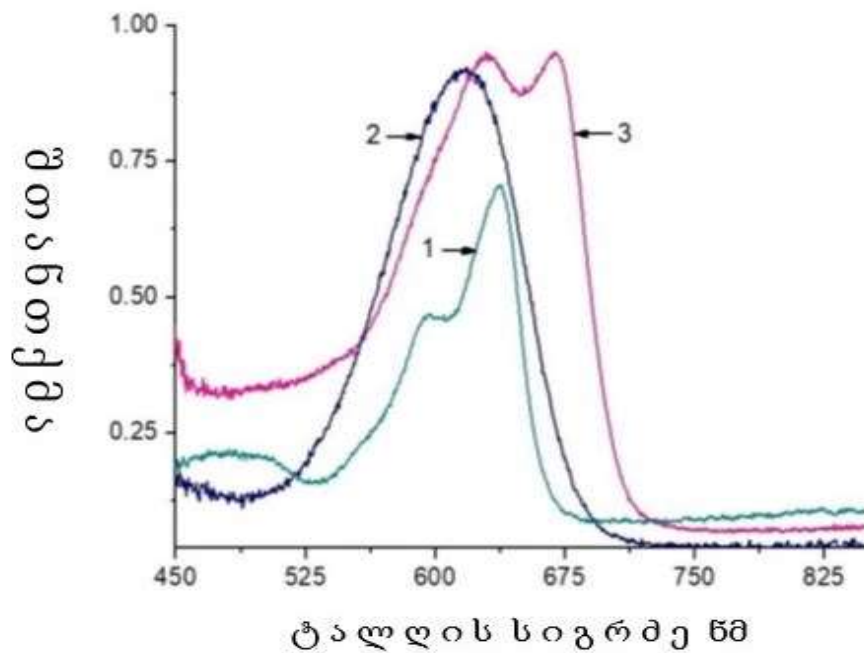
ბ)

სურათი 37. ა) ონწ/ნლ-ით ფუნქციონალიზირებული პსმაა-ს და ბ) პსმაა-ს სტრუქტურული გამოსახულება მემ-ის გამოყენებით.

### 3.3.3. საღებარი/ოქროს ნანონაწილაკები/კალმოდულინი კომპლექსი ეუკარიოტულ უჯრედებში კალმოდულინით წარმოებული პროცესების მონიშვნისათვის

ექსპერიმენტების ჩასატარებლად, შერჩეული იქნა ფლუორესცენციური საღებარი ნილოსის ლურჯი (ნლ), რომელიც არის კათიონური საღებარი და ფართოდ გამოიყენება ბიომოლეკულების მონიშვნისათვის. ნლ-ს წარმოებულები წარმოადგენენ პოტენციურ ფოტომგრძნობიარე მოლეკულებს ავთვისებიანი სიმსივნეების ფოტოდინამიურ თერაპიაში. ამ საღებარის აგრეგაცია ხდება სიმსივნურ უჯრედებში, განსაკუთრებით ლიპიდურ მემბრანებზე ან ხდება მათი გამოყოფა და კონცენტრირება სუბუჯრედულ ორგანოებში (Jose J., & Burgess K. 2006); (Lin CW, et al. 1991). *E. Coli*-ში ექსპრესირებული ხარის რეკომბინანტი კალმოდულინი (მოლეკულური წონა 16,7kDa) ლიოფილიზებული სახით შეძენილია Sigma-Aldrich-ისაგან. ნლ-ის მოლეკულებისა და პლაზმონური შეწყვილებით, ინდუცირებული, ლოკალიზირებული ველების ძლიერი ურთიერთქმედების შედეგად იზრდება ფლუორესცენციის ინტენსიობა, ხოლო ონწ-ის აგრეგაციები იწვევს ფლუორესცენციის გაძლიერებას (Gary R, et al. 2016).

ექსპერიმენტები დაიყო ორ ნაწილად: პირველ ნაწილში ჩაიწერა სამივე ნარევის შთანთქმისა და გამოსხივების სპექტრები. სამივე კიუვეტა შევსებული იყო ნლ/წყალი, ნლ/კალმოდულინი/წყალი და ნლ/კალმოდულინი /ონწ/წყალი ხსნარებით. სურათზე 38, ნაჩვენებია, რომ ნლ/კალმოდულინი/წყალი და ნლ/კალმოდულინი/ონწ/წყალი შთანთქმის უბნები მნიშვნელოვნად არის გაგანიერებული ნლ/წყალი ნარევის შთანთქმის დიაპაზონთან შედარებით. მეტიც, ნლ/ კალმოდულინი/ონწ/წყალის შთანთქმის პიკი ნლ/წყალი შთანთქმის პიკთან შედარებით 18 ნმ-ით არის წანაცვლებული ოპტიკური სპექტრის წითელი უბნისაკენ.

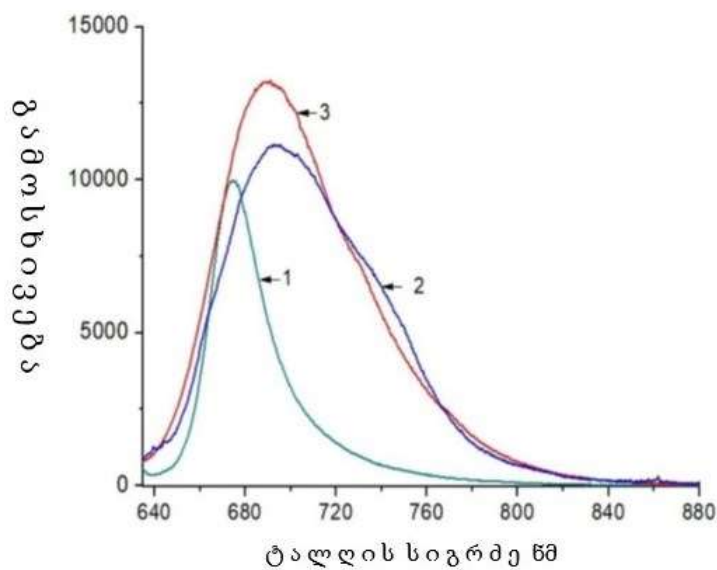


სურათი 38. ხსნარების შთანთქმის სპექტრები:  $5 \times 10^{-3}$  ნლ/1.5 მლ წყალი (1);  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი(2);  $2 \times 10^{-2}$  მგ ონწ / მლ/ $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ /1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ/წყალი (3).

კათიონური თვისებების გამო, ნლ მოქმედებს როგორც კალმოდულინის შემაკავშირებელი მოლეკულა. დაკავშირება ხორციელდება ნლ-ის და კალმოდულინის მოლეკულებს შორის ელექტროსტატიკური მიზიდულობის ფორმირებით. ნლ-სთან დაკავშირებით კალმოდულინი ახდენს მის ელექტროსტატიკურ კონფიგურაციას, რაც იწვევს ნლ-ის მოლეკულების ოპტიკური თვისებების ცვლილებას. ნლ/კალმოდულინი/ონწ ნანოკომპოზიციის შემთხვევაში შთანთქმის პიკის სპექტრალური წანაცვლება და გაგანიერება შეიძლება ახსნილი

იქნას, ნლ/კალმოდულინი კომპოზიციის დაკავშირებით კათიონურ სურფაქტანთან, რომელიც, სტაბილიზატორის სახით გვხვდება ონწ-ის ციტრატინი ბუფერის სუსპენზიაში (Thomas KG. Kamat PV., 2003). ნლ/კალმოდულინი კომპლექსსა და ონწ შორის ადგილი აქვს ე.წ. FRET-ის ეფექტს.

ოპტიკური აღზნების ზემოქმედებით, ნლ/წყალი, ნლ/კალმოდულინი/წყალი და ნლ/კალმოდულინი/ონწ/წყალი ნანოკომპოზიციებში შესწავლილი იქნა, სინათლის გამოსხივების თვისებები. ამ მიზნით,  $\lambda=532$  ნმ სიგრძის ლაზერის სხივი მიმართული იყო შესაბამისი, ნარევებით შევსებული კიუვეტებისაკენ. მათგან გამომავალი სინათლის სხივის ინტენსიობა ჩაიწერა სპექტრომეტრის საშუალებით. სურათზე 50, დემონსტრირებულია შემდეგი კიუვეტებიდან გამოსხივებული სინათლის ინტენსიობები:  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი-(1);  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი- (2); და  $2 \times 10^{-2}$  მგ ონწ / მლ/ $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ /1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი(3).

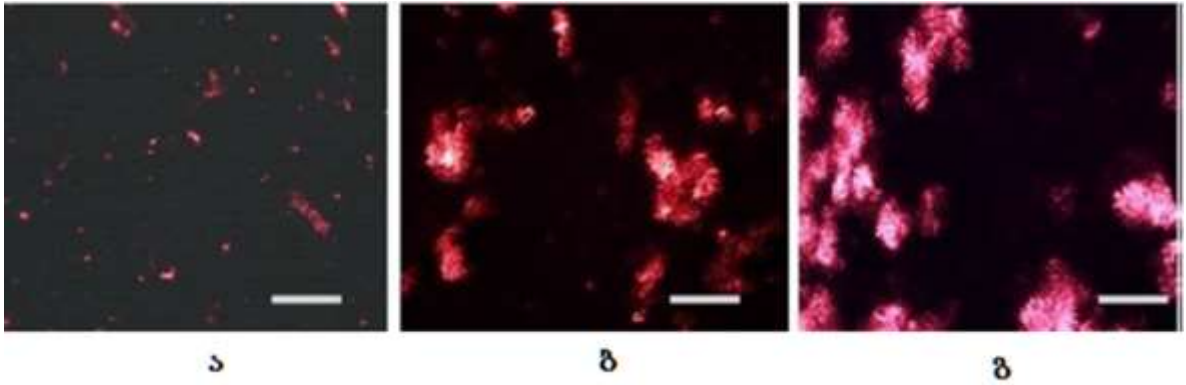


სურათი 39. ხსნარების ფლუორესცენციური გამოსხივების სპექტრები:  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი (1);  $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ/1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი (2);  $2 \times 10^{-2}$  მგ ონწ/ მლ/ $5 \times 10^{-3}$  მგ ნლ /1.5 მლ წყალი/1 მგ კალმოდულინი/1მლ წყალი (3).

როგორც ნაჩვენებია სურათზე 39, მცირე რაოდენობით კალმოდულინის ჩამატება ნლ/წყალი ხსნარში იწვევს ფლუორესცენციური გამოსხივების სპექტრის მნიშვნელოვან გაძლიერებას, რომელიც კიდევ უფრო იზრდება

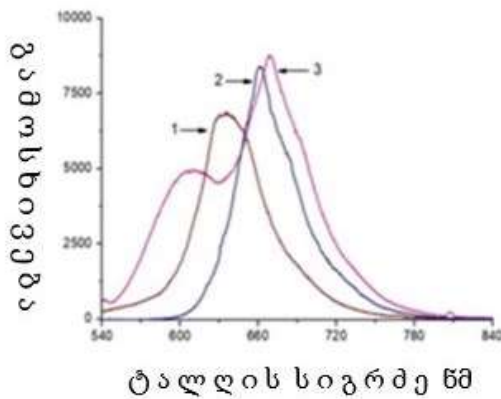
ნლ/კალმოდულინი/ონწ/წყალი ხსნარში. ამ მოვლენის ყველაზე ცნობილი მექანიზმია დიპოლ-დიპოლური ურთიერთქმედება ე.წ. FRET, ანუ ენერჯის ტრანსფერია დონორიდან აქცეპტორზე. *მის* თეორიის თანახმად, მცირე, 40 ნმ-მდე ზომის კოლოიდების დროს, სავარაუდოა, ფლუორესცენციის ჩაქრობა, რადგან შთანთქმა არის დომინანტური მექანიზმი, მაშინ როდესაც 40 ნმ-ზე მეტი კოლოიდების შემთხვევაში მოსალოდნელია ფლუორესცენციის გაძლიერება, რადგან გაბნევა ხდება დომინანტური მექანიზმი. გარდა ამისა, აქ არსებობს არანაკლებ ორი ფაქტორი, რომლებიც ცვლიან ფლუორესცენციური საღებარის თვისებებს ონწ-ების თანაარსებობის დროს. ეს არის ფლუორესცენციურ საღებარსა და ნწ-ებს შორის მანძილი და ფლუორესცენციური საღებარის მოლეკულური დიპოლის ორიენტაცია ნწ-ის ზედაპირთან მიმართებაში (Thomas KG, Kamat PV., 2003); (Swierczewska M et al. 2011).

ექსპერიმენტების მეორე ნაწილში, თითოეული ხსნარი დაისხა დეიონიზირებული წყლით გაწმენდილ სასაგნე მინაზე და მოთავსდა ოთახის ტემპერატურაზე 24 საათის განმავლობაში, წყლის სრულად ასაორთქლებლად. შედეგად, მიღებული იქნა, ნანოკომპოზიციების აგრეგაციები, რომლებიც წარმოქმნიან კლასტერებს. ნლ, ნლ/კალმოდულინი და ნლ/კალმოდულინი/ონწ კლასტერიზირებული კომპოზიციებიდან გამომავალი სინათლის გამოსხივების გამოკვლევის დროს, გამოყენებული იქნა მწვანე ლაზერული სინათლის წყაროთი  $\lambda = 532$  ნმ აღჭურვილი ფლუორესცენციური მიკროსკოპი. ფლუორესცენციური სპექტრი ჩაიწერა სპექტრომეტრით. სურათზე 40 ნაჩვენებია თვითჩამოყალიბებული კლასტერები აგრეგაციის სხვადასხვა დონით. გამოსახულება მიღებულია ფლუორესცენციური მიკროსკოპის გამოყენებით. საინტერესოა, რომ ნლ საღებარის აგრეგაცია ხდება მცირე კლასტერებად, მაშინ როდესაც ნლ/კალმოდულინი, და ნლ/კალმოდულინი/ონწ-ები წარმოდგენილია დიდი კლასტერების სახით. ეს თვითაწყობა ან შეწყობა ნანოკომპოზიციებს შორის დიპოლ-დიპოლური ურთიერთქმედების შედეგია.

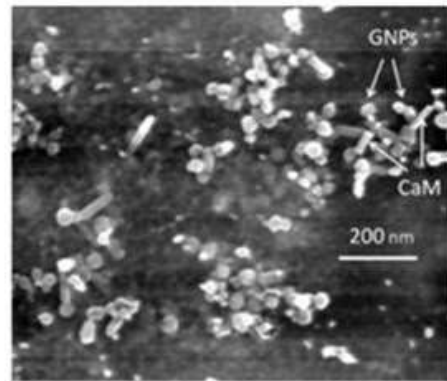


სურათი 40. ფლუორესცენციური მიკროსკოპით გადაღებული, მინის ზედაპირზე არათანაბრად განაწილებული კლასტერების გამოსახულებები: ა) შეესაბამება ნლ-ს, ბ)ნლ/კალმოდულინის გ)ნლ/კალმოდულინი/ონწ-ის აგრეგაციების სივრცულ განაწილებებს. მასშტაბის ზოლი სურათზე შეესაბამება 150  $\mu\text{m}$ .

სურათზე 41, ა) ნაჩვენებია, რომ ნლ-ს აგრეგაციიდან სინათლის გამოსხივებასთან შედარებით, ნლ/კალმოდულინი და ნლ/კალმოდულინი/ონწ ნანოკომპოზიციებში ლაზერის სხივით ზემოქმედებისას, დაიმზირება ფლუორესცენციური პიკების გაძლიერება და მათი სპექტრის წითელი არისკენ წანაცვლება.



ა)



ბ)

სურათი 41. ა) ნლ/კალმოდულინი (2) და ნლ/კალმოდულინი/ონწ ფლუორესცენციის ინტენსიობები (3), ბ) ნლ/კალმოდულინი/ონწ მეშ გამოხატულება.

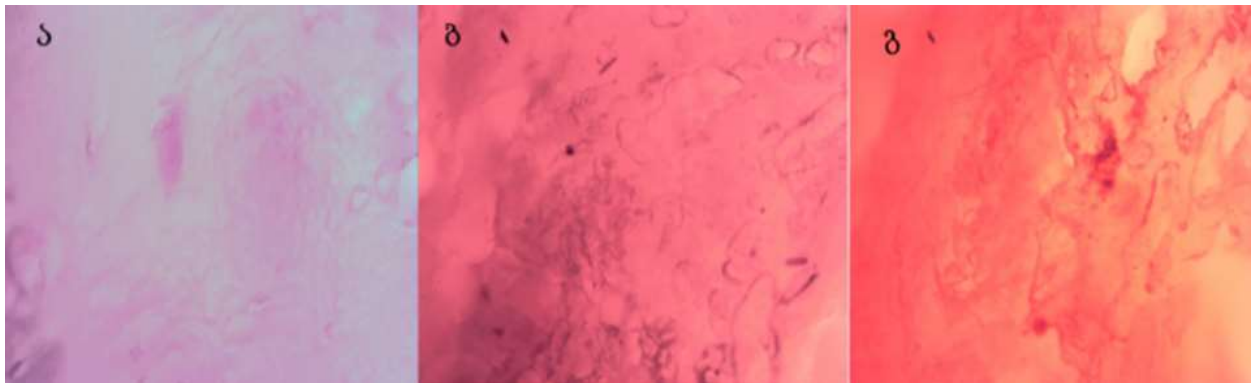
კალმოდულინისა და ონწ-ების აგრეგაციები ზომამში გაზრდილია. ამასთან, FRET-ის პროცესი ნლ/კალმოდულინი/ონწ-დან გამოსხივებული სპექტრების

მნიშვნელოვან გაგანიერებას და სპექტრის წითელი უბნისაკენ წანაცვლების (დაახლოებით 36 ნმ) სტიმულირებას ახორციელებს, ნლ-ის აგრეგაციებთან შედარებით. ორგანული ფლუორესცენციური საღებარიდან ონწ-ებზე ენერგიის ტრანსფერის პროცესში მნიშვნელოვანია მანძილი ფლუორესცენციურ საღებარსა და ონწ-ების ზედაპირს შორის (Thomas KG, Kamat PV., 2003). ონწ-ის შეცვლილი ელექტრომაგნიტური ველი, თავის მხრივ, ცვლის ახლოს მდებარე ნლ-ს თვისებებს. ეს იწვევს გაძლიერების ორ ეფექტს: პირველი, იზრდება საღებარის კვანტური გამოსავალი და მეორე, იზრდება საღებარის აღზნების დონე. ზედაპირულ პლაზმონურ რეზონანსთან დაკავშირებული ელექტრონების ინდუცირებული კოლექტიური ოსცილაცია იწვევს ნწ-ების ზედაპირის ახლოს ელექტრული ველის ზრდას. ენერგიის გადაცემა ფლუორესცენციური საღებარიდან ონწ-ებზე განიხილება, როგორც წარმართავი პროცესი, რომელიც იწვევს საღებარის აღზნებებულ მდგომარეობის აქტივაცია/დეაქტივაციას.

გამოთვლილია ნლ/კალმოდულინის კომპლექსსა და ონწ-ებს შორის საშუალო მანძილი ნლ/კალმოდულინი/ონწ აგრეგაციებში და გამოირკვა, რომ იგი ტოლია  $R=8\pm 0.7$  ნმ-ის. ნლ/კალმოდულინი/ონწ ნანოკომპოზიციის ვიზუალიზაციისა და სივრცული განაწილებისათვის გამოვიყენეთ მემ-ი. სურათი 41, ბ) გვიჩვენებს ნლ/კალმოდულინი/ონწ ნანოკომპოზიციის მდებარეობასა და მათ სივრცულ განაწილებას. ნლ/კალმოდულინის მოლეკულები წარმოქმნიან 100-150 ნმ ზომის კლასტერებს, რომლებიც განაწილებულია ონწ-ის ახლოს. კალმოდულინთან დაკავშირებულ ფლუორესცენციურ საღებარსა და ონწ-ებს შეუძლიათ ფლუორესცენციის ინტენსიობის გაზრდა აღმზნები ლაზერული წყაროს ზემოქმედებით. შემოთავაზებული მეთოდი პერსპექტიულია კალმოდულინის ჩართულობით მიმდინარე, ფლუორესცენციურ ვიზუალიზაციაზე დაფუძნებულ, ბიოსამედიცინო კვლევებში.

### 3.3.4. ოქროს ნანოღეროები/ინფრაწითელი საღებარი ნანოკომპოზიციაში პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისათვის

ფლუორესცენციური საღებარებით ფუნქციონალიზირებული ონდ, გამოირჩევა მთელი რიგი საინტერესო თვისებებით, რომელთა გამოყენება აქტუალური და პერსპექტიულია თანამედროვე ბიო და ნანოსამედიცინო მიმართულებებში. ამ მხრივ, განსაკუთრებით აღსანიშნავია სიმსივნეების ადრეულ სტადიაზე ვიზუალიზაცია და დიაგნოზირება (Meng, L et al., 2019). წინამდებარე სამუშაოში, ჩატარდა ექსპერიმენტები, სადაც წარმოდგენილია ონდ-ის აიწვს-თან შეკავშირებული (ფუნქციონალიზირებული) ნანოკომპლექსი, როგორც ეფექტური კონტრასტული აგენტი პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისათვის, სურათი 42.

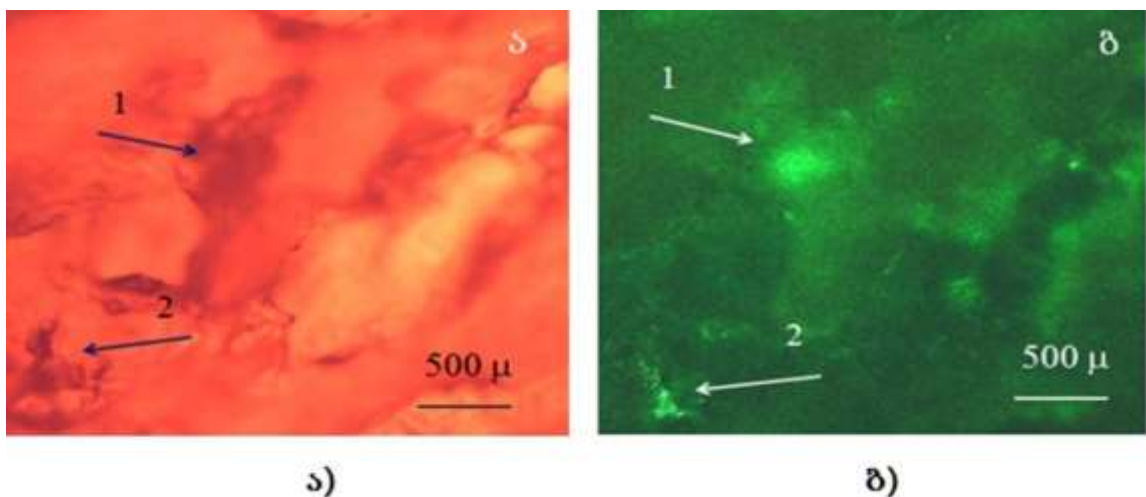


სურათი 42. ტურ-ის მეთოდის გამოყენებით მიღებული პროსტატის ქსოვილების ნიმუშები: ა) აიწვს/ონდ გარეშე, ბ) მხოლოდ აიწვს-ით შეღებილი, გ) აიწვს/ონდ-ით დამუშავებული. ნიმუშები გადაღებულია ოპტიკური მიკროსკოპით.

სპექტრის ხილულ უბანში ფლუორესცენციის გაძლიერების დემონსტრირებისათვის ქსოვილები მოთავსდა 2. 12. თავში აღწერილი მეთოდის მიხედვით დამზადებულ ნარევეებში. ექსპერიმენტალურად ნაჩვენები იქნა: 1. 3,3'-D /ონდ ნანოკომპლექსი უპირატესად განლაგდება პროსტატის სიმსივნური უჯრედების გასწვრივ (სამიზნე არეები წინასწარ განსაზღვრული იყო ჰისტო-მორფოლოგიური გამოკვლევებით). 2. ონდ-ებს შეუძლიათ მნიშვნელოვნად გააძლიერონ ახლომდებარე 3,3'-D ფლუორესცენციური საღებარის გამოსხივების ინტენსიობა, რაც

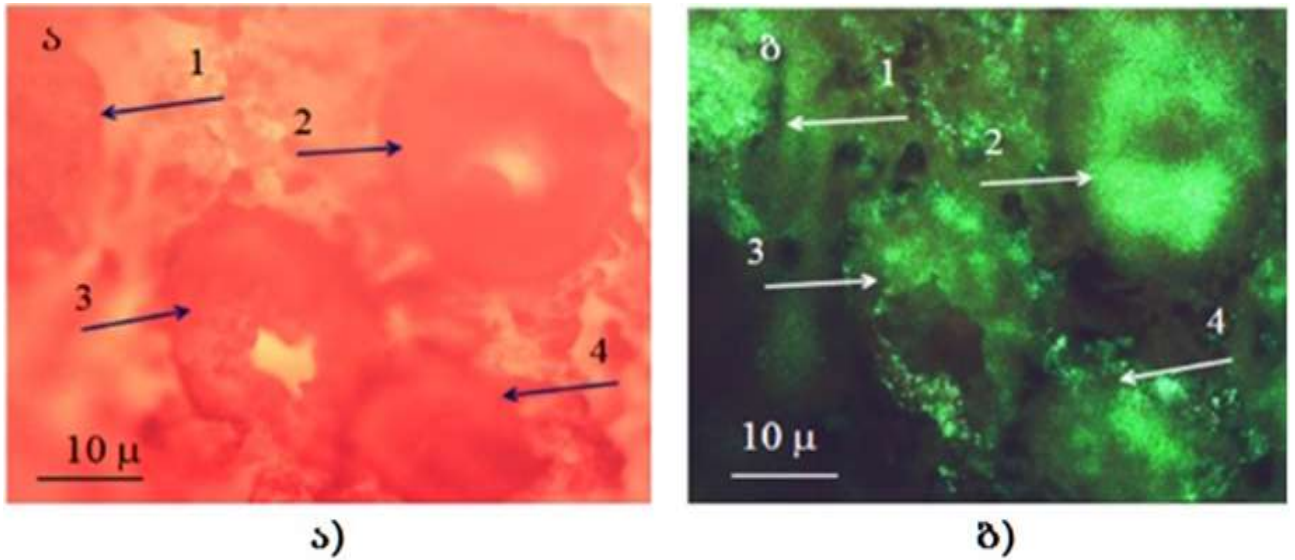


განპირობებულია 3,3'-D-ის დიპოლური მომენტისა და ონდ-ების ზედაპირული პლაზმონური ველის ურთიერთქმედებით. ნიმუშები დასხივდა ახლო ინფრაწითელი ლაზერული გამოსხივებით, რომლის ტალღის სიგრძეა 760 ნანომეტრი. სპეციალური ოპტიკური ფილტრის საშუალებით ჩამოიჭრა ლაზერული გამოსხივება, რათა მას გავლენა არ მოეხდინა მიღებული გამოსახულებების ხარისხზე. 3,3'-D/ონდ ნანოკომპლექსის გამოსხივების ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებული იყო ოპტიკურ და ფლუორესცენციურ მიკროსკოპებთან მიერთებული CCD კამერა. სურათზე 43, ნაჩვენებია ქსოვილის ერთიდაიგივე უბანი, რომელიც გადაღებულია ოპტიკური და ფლუორესცენციური მიკროსკოპების საშუალებით. ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ ქსოვილზე საეჭვო უბნები მუქ არეებად ჩანს, რადგან ამ უბნებში გამავალი სინათლე მეტად შთაინთქმება, რაც მალიგნიზირებული უჯრედების დიდი თავმოყრით აიხსნება. რაც შეეხება ფლუორესცენციური მიკროსკოპით მიღებულ გამოსახულებას, იგივე უბნები გარემომცველ უბნებთან შედარებით მეტადაა განათებული, რაც მიუთითებს მოცემულ არეებში 3,3'-D /ონდ-ის კონცენტრაციების მომატებას. ეს ეფექტი შემდეგნაირად შეიძლება აიხსნას: ცნობილია, რომ სიმსივნური უჯრედები ზომებში იზრდება და სიმეტრიას კარგავს. შედეგად ირღვევა გარე მემბრანული შრე და წარმოიქმნება ზედაპირული თავისუფალი რადიკალები რაც შემდგომში ხელს უწყობს 3,3'-D /ონდ ნანოკომპლექსების მათ სიახლოვეში დაგროვებას.



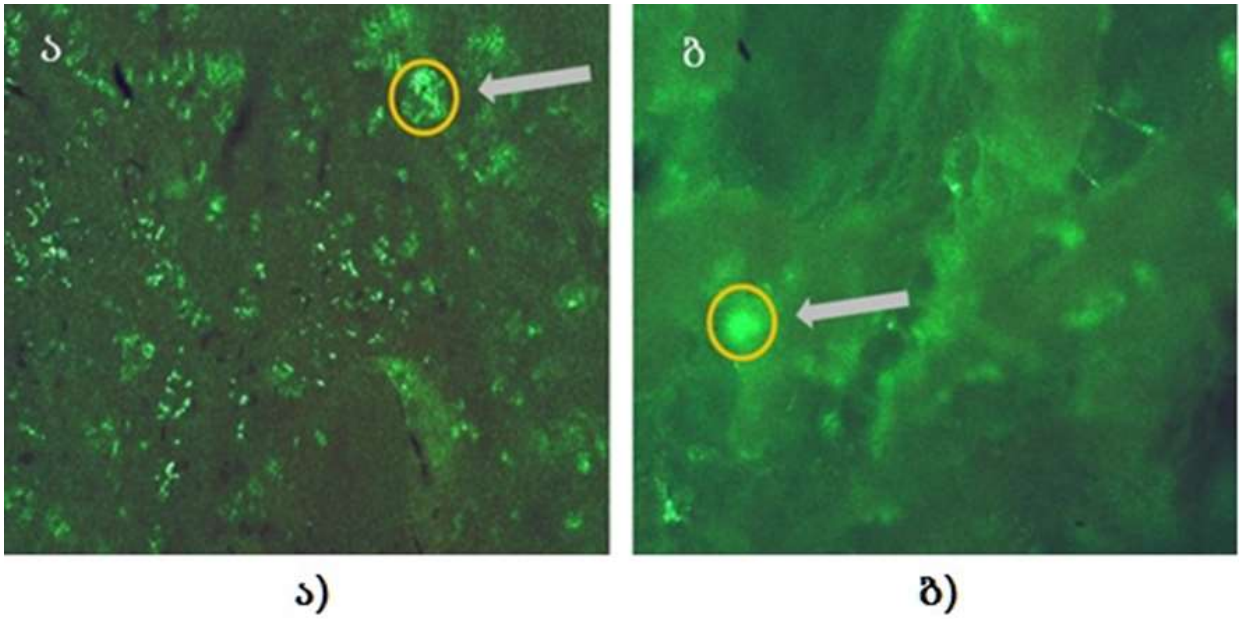
სურათი 43. 3,3'-D /ონდ-ით დამუშავებული პროსტატის სიმსივნური ქსოვილი გადაღებული: ა) ოპტიკური მიკროსკოპის, ბ) ფლუორესცენციური მიკროსკოპის გამოყენებით

სურათზე 44, ნაჩვენებია გადიდებული გამოსახულებები, სადაც ჩანს სავარაუდო სიმსივნური უჯრედები. აქაც, ზემოთ აღნიშნულის მსგავსად, 3,3'-D /ონლ ნანოკომპლექსი კონცენტრირდება სიმსივნური უჯრედების გარშემო, რაც კარგად ჩანს ფლუორესცენციური მიკროსკოპით გადაღებულ სურათზე.

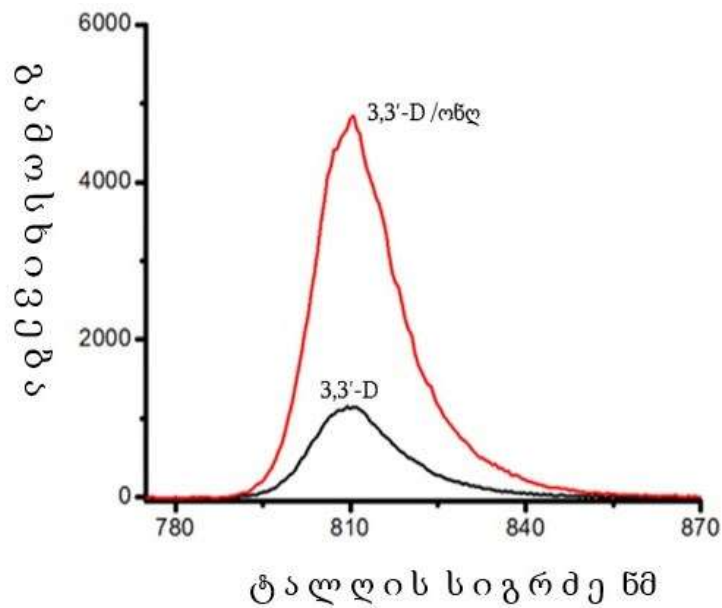


სურათი 44. 3,3'-D /ონლ–ით დამუშავებული პროსტატის სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც გადაღებულია: ა) ოპტიკური მიკროსკოპის, ბ) ფლუორესცენციური მიკროსკოპის გამოყენებით

ონლ-ების ზემოქმედებით, 3,3'-D საღებარის გამოსხივების მნიშვნელოვნად გაძლიერების საჩვენებლად, გამოყენებულია ფლუორესცენციურ მიკროსკოპთან მიერთებული ოპტიკურ-ბოჭკოვანი სპექტრომეტრი Avaspec-2048, და გადაღებულია ორი ქსოვილის ფლუორესცენციის სპექტრები. ამათგან, პირველი ქსოვილი დამუშავებული იყო მხოლოდ 3,3'-D ფლუორესცენციური საღებარით, ხოლო მეორე 3,3'-D/ონლ ნანოკომპლექსით. როგორც ჩანს CCD კამერით (სურათი 45) გადაღებული სურათიდან და სპექტრომეტრით ჩაწერილი მრუდებიდან (სურათი 46) 3,3'-D/ონლ ნანოკომპოზიციაში ადგილი აქვს ფლუორესცენციური გამოსხივების მნიშვნელოვან გაძლიერებას.



სურათი 45. ა) პროსტატის ქსოვილი დამუშავებული მხოლოდ 3,3'-D-ით. ბ) პროსტატის ქსოვილი დამუშავებული 3,3'-D /ონლ-ით.



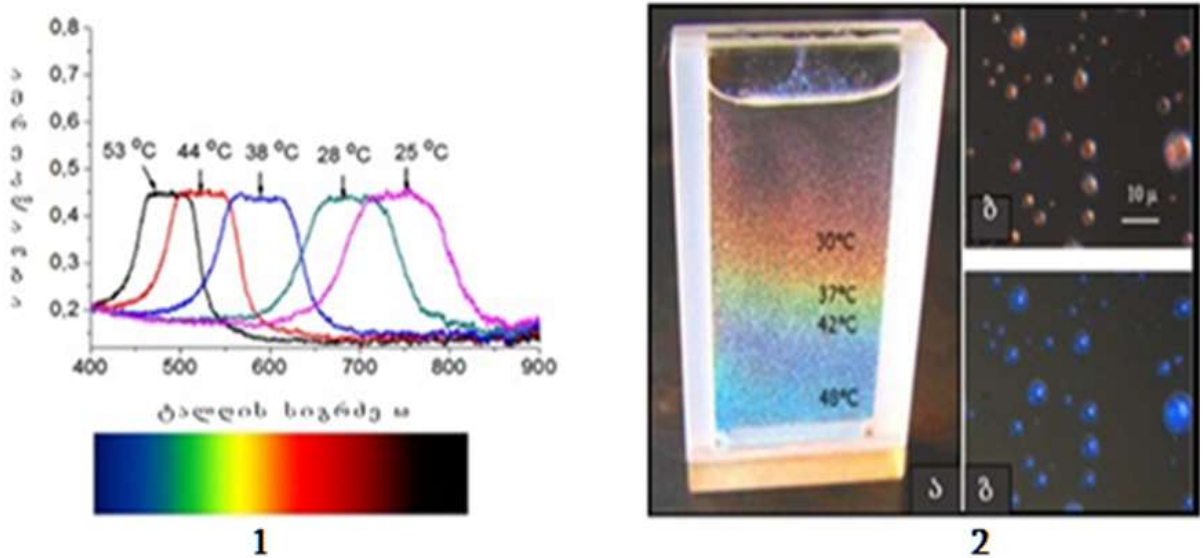
სურათი 46. ონლ-ით გამოწვეული სინათლის გაძლიერების გრაფიკული წარმოდგენა.

ონლ-ებით და ახლო ინფრაწითელი საღებარის გამოყენებით პროსტატის ტურ-ის შედეგად აღებულ ნიმუშებში იდენტიფიცირებულია სიმსივნური წარმონაქმნები და სიმსივნური უჯრედები.

### 3.4. სითბური ველების განაწილების ვიზუალიზაცია თხევადკრისტალური მიკროთერმომეტრების გამოყენებით

თანამედროვე ნანომედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს მიკრონულ და სუბმიკრონულ მასშტაბებში ტემპერატურების განაწილების ვიზუალიზაცია და მათი რიცხვითი მონაცემების შეფასება. ტემპერატურების გაზომვის სტანდარტული მეთოდები ამ შემთხვევებში არ გამოდგება. ნწ-ებისა და თერმომგრძნობიარე ქთკ-ს გამოყენებით შემუშავებულია ტემპერატურების გაზომვის ორიგინალური მეთოდი, რომელიც ემყარება ქთკ-ისა და ნწ-ების უნიკალურ თერმო-ოპტიკურ თვისებებს. უკანასკნელი წლების განმავლობაში ონწ-ებს და ვნწ-ებს განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობათ, რაც გამოწვეულია მათი პლაზმონური რეზონანსის ოპტიკური სპექტრის ხილულ უბანში მდებარეობით (Harish Kumar K, et al. 2018). ონწ-ები და ვნწ-ები შთანთქავენ სინათლეს სპექტრის გარკვეულ უბანში, რაც განპირობებულია ზედაპირული ელექტრონების პლაზმონური რეზონანსით. აღმზნები სინათლის ველის არსებობისას ზედაპირულ პლაზმონებს შეუძლიათ სინათლის შთანთქმა, გაბნევა და ლოკალური ველის გაზრდა. ონწ-ები და ვნწ-ები (რომლებიც მიეკუთვნებიან კეთილშობილ მეტალებს) გამოირჩევიან პლაზმონური რეზონანსით, რომლის პიკიც მდებარეობს ოპტიკური სპექტრის ხილულ უბნებში. მათ შეუძლიათ შთანთქან და გააბნიონ ხილული სინათლე, რომლის რეზონანსული პიკის ტალღის სიგრძე და შთანთქმის სიგანე ძლიერ არის დამოკიდებული ნწ-ების ზომებსა და ფორმებზე, ასევე, გარემოსა და ექსპერიმენტის პირობებზე. გარკვეული სიხშირის მქონე სინათლის ურთერთქმედების დროს პლაზმონთან, რომლის ოსცილაციაც თავსებადია მოცემულ სიხშირესთან, ის ენერგია, რომელიც მიიღება პლაზმონის მიერ, გარდაიქმნება სითბოდ. გაცხელების ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია მნწ-ების შემთხვევაში, რადგან მათ გააჩნიათ ყველაზე მეტი მობილური ელექტრონები. ლაზერული გამოსხივების ელექტრული ველი იწვევს ელექტრონების ძვრადობის მკვეთრ ზრდას ნწ-ების შიგნით. ენერგიის ეს ნამატი ელექტრონების მიერ გარდაიქმნება სითბოდ. ამის შემდეგ ხდება სითბური დიფუზია მნწ-ის ირგვლივ, რაც იწვევს გარემომცველი უბნის ტემპერატურის მკვეთრ ზრდას. მნწ-ების ამ თვისების საფუძველზე, გარდაქმნას ოპტიკური ენერგია სითბოდ, შესწავლილი და

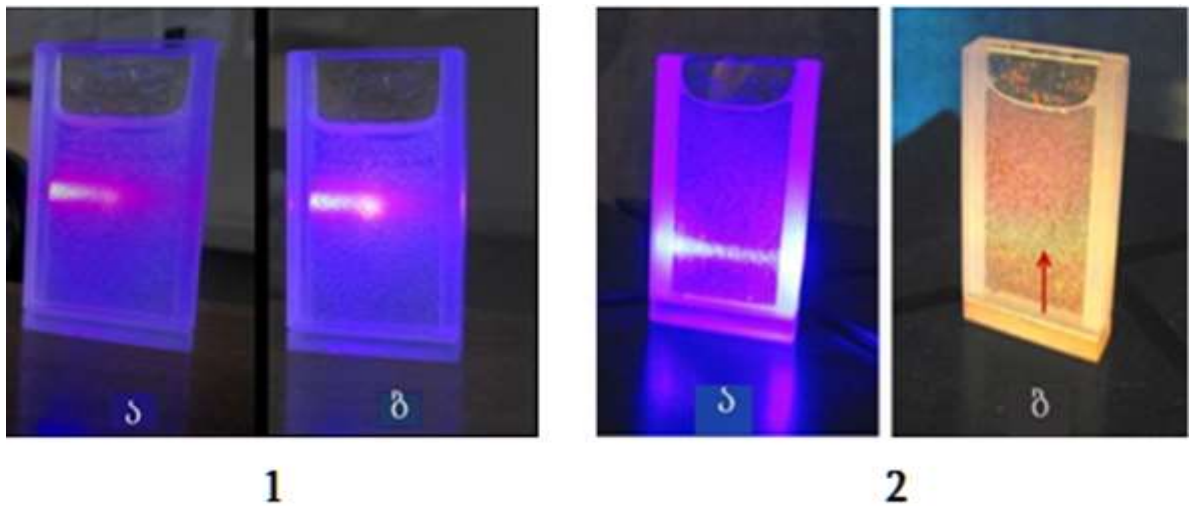
შემუშავებულია ახალი მეთოდი, რომელიც საშუალებას იძლევა ვნწ-ების ახლო გარემოში ტემპერატურის ცვლილება განიხილოს, როგორც დასხივებული სინათლის ექსპოზიციის ფუნქცია. ეს მეთოდი ეფუძნება ქოკ-ს ოპტიკურ თვისებებს, რომლებიც მოთავსებულია გარემოში დისპერგირებულ მიკროწვეთებში და იგი აერთიანებს იმ უპირატესობებს, როლებიც მდგომარეობს მაღალ სივრცულ გარჩევადობაში, ტემპერატურულ სიზუსტესა და ინფორმაციის სწრაფ წაკითხვაში. ქოკ-ს ფერის ტემპერატურასთან შესაბამისობის დადგენის მიზნით, სპექტრომეტრ Avaspec-2048-ის გამოყენებით ჩაიწერა არეკვლის პიკები და თითოეული პიკისათვის გაიზომა შესაბამისი ტემპერატურა, ანუ საბოლოოდ, მოხდა ფერების დაკალიბრება ტემპერატურების მიხედვით, სურათი 47 .



სურათი 47. 1. ქოკ-ს ტემპერატურაზე დამოკიდებული ფერის ცვლილების სპექტრები, 2, ა) ტემპერატურული განაწილების გრადიენტი კიუვეტაში და მიკროსკოპით დამზერის დროს ქოლესტერული მიკროსფეროების გამოსახულება ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ. ბ) წითელი შეესაბამება 25°C , ხოლო ლურჯი გ) მაღალ ტემპერატურას, კერძოდ 42°C.

ვნწ-ები ჩამატებულია ზემოთ აღწერილი მეთოდით მომზადებულ ემულსიაში. ექსპერიმენტში გამოყენებულია 40 ნმ ზომის ვერცხლის ნანონაწილაკები (Sigma-Aldrich) რომლებიც დისპერსირებულია წყლიან ბუფერში 0.02 მგ/მლ

თანაფარდობით, ხოლო სტაბილიზატორის სახით შეიცავს ლიმონმჟავას. ვნწ-ების ოპტიკური თვისებების გამოსაკვლევად, 1მმ-ის ზომის კიუვეტა შევსებული იყო წყალში ჩამატებული 10% გლიცერინისა და ვნწ-ების სუსპენზიით, რომელიც დამზადებული იქნა ოთახის ტემპერატურაზე 20 წთ-იანი მორევით. სპექტრომეტრის საშუალებით ჩატარებული გაზომვის შედეგად, ჩაიწერა სუსპენზირებული ნარევის შთანთქმა, რომლის მაქსიმუმი 450 ნმ-ზე მდებარეობს. ფინალურ ნანოკომპოზიციას აქვს ასეთი პროცენტული თანაფარდობა: 95% (90% ნწ სუსპენზია + 10% გლიცერინი) + 5% ქთკ. ნანოკომპოზიციურ ემულსიაში ქთკ მიკროსფეროების თანაბარი განაწილებისათვის, ის მორეული იქნა ოთახის ტემპერატურაზე 600 ბრწ/წთ სიჩქარით. ექსპერიმენტებში გამოყენებული იქნა მყარი ტანის დიოდური ლაზერი ტალღის სიგრძით 457 ნმ და 50 mW სიმძლავრით, ხოლო ნიმუშის ზედაპირთან ლაზერის გამოსხივების წყაროს სიმძლავრე იყო 30 mW, რომელიც შემცირებული იყო ნეიტრალური ფილტრის გამოყენებით. ნანოკომპოზიციური ემულსიის ფერების ცვლილების ვიზუალიზაციისათვის ხდებოდა კვარცის ვოლფრამულ ჰალოგენური ნათურით, ხოლო არეკვლილი სინათლის შეკრება ოპტიკურ-ბოჭკოვანი სპექტრომეტრის მიერ. ლაზერის გამოსხივებისაგან მიღებული მიეს გაბნევა ჩამოიჭრა ზონური ფილტრით 460 ნმ-ზე, რომელიც მოთავსდა სპექტრომეტრის წინ. კვარცის ფანჯრიანი ვოლფრამ-ჰალოგენის ნათურის მიერ გამოსხივებული სითბოს შესამცირებლად გამოყენებული იყო ოპტიკური ჩამკეტი, ხოლო ოპტიკური გამოსახულების ჩასაწერად-ციფრული კამერა. თავდაპირველად, 1მმ განიკვეთის ლაზერის სხივი მიმართული იყო კიუვეტისაკენ. გარკვეული დროის შემდეგ, ქოლესტერული მიკროსფეროები ლაზერის სხივის მიერ გამოწვეული ლოკალური გაცხელების შედეგად იცვლიან ფერს და მისი ფოტონური ზონის წანაცვლება შეიძლება ზუსტად დაკალიბრდეს.

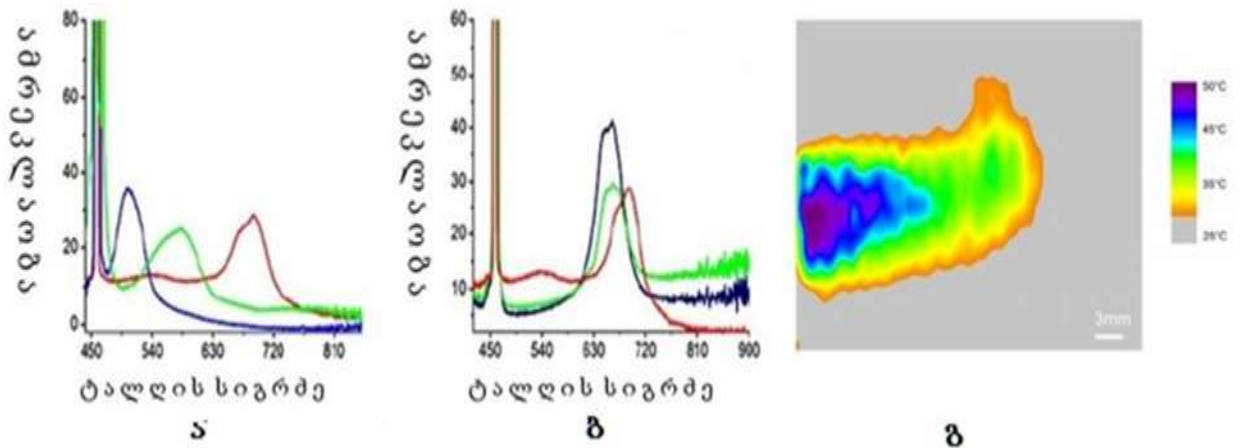


სურათი 48. 1. ა) ლაზერული სხივის გავრცელება ნანოკომპოზიციურ ემულსიაში 10 წმ და (ბ) 30 წმ, 2. ა) ლაზერის სხივის გავრცელება ნანოკომპოზიციურ ემულსიაში და ბ) წითელი ისრით მონიშნულია ლოკალური ტემპერატურა, რომელიც გვიჩვენებს ლაზერის სხივის გავრცელების კვალს მისი გამორთვისთანავე.

სურათი 48 1) გვიჩვენებს ლაზერის სხივის გავრცელებას კიუვეტაში, შესაბამისად, 10 წმ-ის და 30 წმ-ის განმავლობაში დასხივებისას. სითბური კვალი განჭოლავს ნანოკომპოზიციურ ემულსიას და გვიჩვენებს ტემპერატურის განაწილების პროფილს. სურათზე 48, 2) ნაჩვენებია კიუვეტაში ტემპერატურის განაწილება ლაზერის სხივის გამორთვამდე (ა) და გამორთვის შემდეგ (ბ). წითელი ისრით ნაჩვენებია ლაზერის სხივის გავლის კვალი (მწვანე). აშკარაა, რომ მწვანე ზოლი მიუთითებს უფრო მაღალ ტემპერატურას, ვიდრე მის ზემოთ და ქვემოთ მოწითალო უბნები, რომელთაც უფრო დაბალი ტემპერატურა აქვთ. ლაზერის სხივის გავრცელების კარგად გარჩევისათვის კამერის წინ დამატებულია ფილტრი.

ტემპერატურის გავრცელების დინამიკის დამზერისათვის იმ უბნებში, რომლებიც სხივდებოდა ლაზერის მიერ, ნანოკომპოზიციური ემულსიის არეკვლის სპექტრი აღებული იქნა, როგორც დასხივების დროის ფუნქცია. 90 წამის განმავლობაში დასხივების დროს დამზერილი იყო ფოტონური ზონის დაახლოებით, 200 ნმ-იანი წანაცვლება.

აღსანიშნავია, რომ შეირჩა ისეთი ქოკ რომ მისი ფოტონური ზონის წანაცვლება ყოფილიყო ტემპერატურულ უბნებში, რომლებიც ყველაზე ახლოსაა ბიოლოგიურ სისტემებთან.



სურათი 49 ა) ნანოკომპოზიციური ემულსიის ლაზერით დასხივების შედეგად სელექტიური ამრეკლაობის წანაცვლება 6 წმ-ის (წითელი), 35 წმ-ის (მწვანე) და 90 წმ-ის (ცისფერი) განმავლობაში. ბ) ვნწ-ების გარეშე მომზადებული ემულსიის სელექტიური ამრეკლაობის დამოკიდებულება დასხივების დროზე: 6 წმ (წითელი), 35 წმ (მწვანე) და 90 წმ (ცისფერი), გ) ტემპერატურის განაწილება ფსევდო ფერებში.

სინათლის სითბოდ გარდაქმნაში ვნწ-ების გადამწყვეტი როლის დემონსტრირებისათვის მომზადდა ემულსია ვნწ-ების გარეშე და ჩატარდა იგივე სახის ექსპერიმენტები. ამ შემთხვევაში ემულსიის ფოტონური ზონა წანაცვლდა, მაგრამ უფრო ნაკლებ მანძილზე, ვიდრე ვნწ-ის ნანოკომპოზიციური ემულსიის დროს, სურათი 49 ბ) მცირე წანაცვლება შეიძლება ახსნილი იქნას ემულსიაში არსებული მინარევებისა და წყლის შთანთქმის გამო.

ლაზერით დასხივებისას, კიუვეტაში ტემპერატურის განაწილების უკეთესად გამოსახვისათვის, გამოყენებულია, სპეციალური “Origin Lab პროგრამირება. ამ პროგრამის საშუალებით ხდება ტემპერატურის სამ განზომილებიანი ფერითი გარდაქმნა. ტემპერატურაზე ტალღის სიგრძის დამოკიდებულება კალიბრირებული იყო სურათზე 47,1 არსებული მონაცემების გამოყენებით. სურათზე 49 გ) ტემპერატურის განაწილება მოცემულია ფსევდო ფერებში.



ვნი-ებით და თხევად კრისტალურ მიკროსფეროებისაგან მიღებულ ემულსიაში ნაჩვენებია ლაზერული სინათლის ზემოქმედებით ოპტიკურ-თერმული გარდაქმნა, რომელიც შეიძლება გამოყენებული იქნას სიმსივნური უჯრედების ფოტო-თერმული დაშლის მოდელირებისათვის.

## დასკვნები:

1. ადამიანის პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნური უჯრედებში (პოსტოპერაციული მასალა) იდენტიფიცირებულია ნორმალური ქსოვილისთვის დამახასიათებელი ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი კომპლექსი.
2. სიმსივნური უჯრედებიდან მიღებული ენდოგენური თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსისთვის დამახასიათებელია კომპონენტების განსხვავებული რაოდენობრივი თანაფარდობა და აქტიური საწყისის (დაბალმოლეკულური ცილა 12-14კდ) მინორული შემცველობა.
3. სიმსივნური უჯრედების ცილოვანი კომპლექსი არ ავლენს უჯრედების გამრავლების დამთრგუნველ ზემოქმედებას მოზარდი თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინისა და ღვიძლის ქსოვილების პროლიფერაციულ აქტიურობაზე, რაც აიხსნება მასში აქტიური საწყისის მინორული შემცველობით.
4. ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი ფაქტორის და/ან წამლის თერაპიული მიზნით გამოყენებისათვის შემუშავებულია თხევად კრისტალებზე დაფუძნებული მიკროკონტეინერული სისტემები, რომელთა მოქმედება ემყარება სინათლითა და pH-ით მართვის პრინციპს.
5. ოქროს ნანონაწილაკების, ოქროს ნანოღეროების და ფლუორესცენციური საღებარების გამოყენებით მიღებულია სინათლის გამოსხივების გაძლიერება სპექტრის ხილულ და ახლო ინფრაწითელ უბნებში, რომელსაც გააჩნია სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის ვიზუალიზაციის ხარისხის გაუმჯობესების უნარი.
6. ქოლესტერული თხევადი კრისტალის საფუძველზე დამზადებულია ბიოლოგიურ სისტემებში გამოყენებადი მიკროთერმომეტრები, სამუშაო ტემპერატურით (+25°C - +49°C), რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სიმსივნური უჯრედების ვიზუალიზაციისა და მათი თერმული დაშლის მოდელირების სტრატეგიის შემუშავებაში.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

- A. Freitas Jr. JD, R. (2005). What is nanomedicine. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1(1), 2-9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.nano.2004.11.003>
- Aaronson, S. (1991). Growth factors and cancer. *Science*, 254(5035), 1146–1153. <https://doi.org/10.1126/science.1659742>
- Alex P. Vaz, S. K. (2019, March). Coupled ripple oscillations between the medial temporal lobe and neocortex retrieve human memory . *Science*, 363(6430), 975-978. doi:10.1126/science.aau8956
- Alivisatos, A. P., Johnsson, K. P., Peng, X., Wilson, T. E., Loweth, C. J., Bruchez, M. P., & Schultz, P. G. (1996). Organization of “nanocrystal molecules” using DNA. *Nature*, 382(6592), 609–611. <https://doi.org/10.1038/382609a0>
- Genitourinary (Prostate) Cancer. (2019, May). American Society of Clinical Oncology Educational Book, 39. doi:10.1200/EDBK\_239187
- Aloe, L. (2004). Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends Cell Biol*, 395-9. doi: 10.1016/j.tcb.2004.05.011
- Amit K Nayak, Syed A Ahmad Sarwar Beg, Tahseen J, Ara Mohamed, S Hasnain. (2018). Drug delivery: Present, past, and future of medicine Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 25.
- Ana Caroline Hillebrand, Lolita Schneider Pizzolato, Brasil Silva Neto, Gisele Branchin Ilma Simoni Brum. (2018). Androgen receptor isoforms expression in benign prostatic hyperplasia and primary prostate cancer. *PLOS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0200613
- Anders Kjellman Olof Akre, Norming Magnus Törnblom, Ove Gustafsson. (2008). Dihydrotestosterone Levels and Survival in Screening-Detected Prostate Cancer: A 15-yr Follow-up Study. *European Urology*, Volume 53, (Issue 1), 106-111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.063>
- Andrienko, D. (2018). Introduction to liquid crystals. *Journal of Molecular Liquids*, 267, 520–541. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.175>

- Antonio Villalobo, Hiroaki Ishida, Hans J Vogel, Martin W Berchtold. (2017). Calmodulin as a protein linker and a regulator of adaptor/scaffold proteins. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 507-521. doi:DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.12.004
- Atlas of Science. (2016). Lutetium -177 radioisotope targeted therapy for treatment of cancer and other diseases. <https://atlasofscience.org/lutetium-177-radioisotope-targeted-therapy-for-treatment-of-cancer-and-other-diseases/>
- Bakuradze, E., Modebadze, I., Mosidze, G., Peradze, E., & Dzidziguri, D. (2014). The influence of endogenous protein complex on morpho-functional activity of bone marrow cells (616.3). *The FASEB Journal*, 28(S1). [https://doi.org/10.1096/fasebj.28.1\\_supplement.616.3](https://doi.org/10.1096/fasebj.28.1_supplement.616.3)
- Balmain, J., Hannoyer, B., & Lopez, E. (1999). Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction analyses of mineral and organic matrix during heating of mother of pearl (nacre) from the shell of the mollusc *Pinctada maxima*. *Journal of Biomedical Materials Research*, 48(5), 749–754.
- Baram-Pinto, D., Shukla, S., Perkas, N., Gedanken, A., & Sarid, R. (2009). Inhibition of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection by Silver Nanoparticles Capped with Mercaptoethane Sulfonate. *Bioconjugate Chemistry*, 20(8), 1497–1502. <https://doi.org/10.1021/bc900215b>
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019a). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, 25(1), 112. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>
- Behera, M., & Ram, S. (2013). Spectroscopy-based study on the interaction between gold nanoparticle and poly(vinylpyrrolidone) molecules in a non-hydrocolloid. *International Nano Letters*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/2228-5326-3-17Hh>
- Berchtold, M. W., & Villalobo, A. (2014). The many faces of calmodulin in cell proliferation, programmed cell death, autophagy, and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1843(2), 398–435. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.10.021>

- Bhushan, B., & Michalopoulos, G. K. (2020). Role of epidermal growth factor receptor in liver injury and lipid metabolism: Emerging new roles for an old receptor. *Chemico-Biological Interactions*, 324, 109090. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109090>
- Bluemn, E. G., Coleman, I. M., Lucas, J. M., Coleman, R. T., Hernandez-Lopez, S., Tharakan, R., Bianchi-Frias, D., Dumpit, R. F., Kaipainen, A., Corella, A. N., Yang, Y. C., Nyquist, M. D., Mostaghel, E., Hsieh, A. C., Zhang, X., Corey, E., Brown, L. G., Nguyen, H. M., Pienta, K., . . . Nelson, P. S. (2017). Androgen Receptor Pathway-Independent Prostate Cancer Is Sustained through FGF Signaling. *Cancer Cell*, 32(4), 474–489.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.09.003>
- Bouligand, Y. (2008). Liquid crystals and biological morphogenesis: Ancient and new questions. *Comptes Rendus Chimie*, 11(3), 281–296. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2007.10.001>
- Bowen CE & Tang H. (1996). Conchiolin-Protein in Aragonite Shells of Mollusks. *Comparative Biochemistry and Physiology A. Physiology*, 269-275. [doi:https://doi.org/10.1016/S0300-9629\(96\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S0300-9629(96)00059-X)
- Brahmkhatri, V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-Like Growth Factor System in Cancer: Novel Targeted Therapies. *BioMed Research International*, 2015, 1–24. <https://doi.org/10.1155/2015/538019>
- Brenner, S., Miller, J. H., & Broughton, W. J. (2002). *Encyclopedia of Genetics*. Amsterdam University Press.
- Brill, R.H & Cahill, N.D. (1988). A red opaque glass from Sardis and some thoughts on red opaques in general. *J. Glass Stud.*30. *British Journal of Cancer* (2001). *The Journal of Glass Studies* vol. 30 (1998): 16-27 DOI: 10.1007/978-981-33-4753-3\_3
- BULLOUG, W. S., LAURENCE, E. B., IVERSEN, O. H., & ELGJO, K. (1967). The Vertebrate Epidermal Chalone. *Nature*, 214(5088), 578–580. <https://doi.org/10.1038/214578a0>
- Bullough, W. S. (1971). The actions of the chalones. *Agents and Actions*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/bf01965372>

- Bullough, W. S., & Laurence, E. B. (1968). Chalones and Cancer: Melanocyte Chalones and Mitotic Control in Melanoma. *Nature*, 220(5163), 137–138. <https://doi.org/10.1038/220137a0>
- Burduşel, A. C., Gherasim, O., Grumezescu, A. M., Mogoantă, L., Ficiu, A., & Andronescu, E. (2018). Biomedical Applications of Silver Nanoparticles: An Up-to-Date Overview. *Nanomaterials*, 8(9), 681. <https://doi.org/10.3390/nano8090681>
- C.R. Cantor & P.R. Schimmel W.H. (1980). A review of: "Biophysical Chemistry. Oxford.
- Cao, Z., & Kyprianou, N. (2015). Mechanisms navigating the TGF- $\beta$  pathway in prostate cancer. *Asian Journal of Urology*, 2(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2015.04.011>
- Carlson, B. M. (2012). *Human Embryology and Developmental Biology E-Book*. Elsevier.
- Caromile, L. A., Dortche, K., Rahman, M. M., Grant, C. L., Stoddard, C., Ferrer, F. A., & Shapiro, L. H. (2017). PSMA redirects cell survival signaling from the MAPK to the PI3K-AKT pathways to promote the progression of prostate cancer. *Science Signaling*, 10(470), eaag3326. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aag3326>
- Cavalcanti, A., Shirinzadeh, B., Freitas Jr, R. A., & Hogg, T. (2007). Nanorobot architecture for medical target identification. *Nanotechnology*, 19(1), 015103. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/19/01/015103>
- Chaffey, N. (2014). Raven biology of plants, 8th edn. *Annals of Botany*, 113(7), vii. <https://doi.org/10.1093/aob/mcu090>
- Chen, Y. F., Chen, Y. T., Chiu, W. T., & Shen, M. R. (2013). Remodeling of calcium signaling in tumor progression. *Journal of Biomedical Science*, 20(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-23>
- Cheung, H. W., Cowley, G. S., Weir, B. A., Boehm, J. S., Rusin, S., Scott, J. A., East, A., Ali, L. D., Lizotte, P. H., Wong, T. C., Jiang, G., Hsiao, J., Mermel, C. H., Getz, G., Barretina, J., Gopal, S., Tamayo, P., Gould, J., Tsherniak, A., Hahn, W. C. (2011). Systematic investigation of genetic vulnerabilities across cancer cell lines reveals lineage-specific dependencies in ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(30), 12372–12377. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109363108>

- Cheung, W. Y. (1970). Cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 38(3), 533–538. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(70\)90747-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(70)90747-3)
- Chia-Lin Chyan, Irene DeliIrene DeliSin-Mao Lin. (2017). The Recognition of Calmodulin to the Target Sequence of Calcineurin-A Novel Binding Mode. *Molecules*, 22(10), 1584; doi:<https://doi.org/10.3390/molecules22101584>
- Childs, C. B., Proper, J. A., Tucker, R. F., & Moses, H. L. (1982). Serum contains a platelet-derived transforming growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(17), 5312–5316. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.17.5312>
- Chin, D., & Means, A. R. (2000). Calmodulin: a prototypical calcium sensor. *Trends in Cell Biology*, 10(8), 322–328. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(00\)01800-6](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(00)01800-6)
- Cohen, S., Levi-Montalcini, R., & Hamburger, V. (1954). A NERVE GROWTH-STIMULATING FACTOR ISOLATED FROM SARCOM AS 37 AND 180. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 40(10), 1014–1018. <https://doi.org/10.1073/pnas.40.10.1014>
- Cunha, G. R. (1975). The dual origin of vaginal epithelium. *Am J Anat*, 387-92. doi:doi:10.1002/aja.100143030
- D A Silver 1, I Pellicer, W R Fair, W D Heston, C Cordon-Cardo. (1997). Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*, 3(1):81-5.
- Damien A Leach , Vasilios Panagopoulos , Claire Nash , Charlotte Bevan , Axel A Thomson , Luke A Selth , Grant Buchanan. (2017). Cell-lineage specificity and role of AP-1 in the prostate fibroblast androgen receptor cistrome. *Mol Cell Endocrinol*, 261-272. doi:doi:10.1016/j.mce.2016.09.010
- Damien A Leach, Eleanor F Need , Roxanne Toivanen , Andrew P Trotta , Helen M Palethorpe 1. (2015). Stromal androgen receptor regulates the composition of the microenvironment to influence prostate cancer outcome. *Oncotarget*, 16135-50. doi:10.18632/oncotarget.3873

- Davis, B. J. (1964). DISC ELECTROPHORESIS – II METHOD AND APPLICATION TO HUMAN SERUM PROTEINS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 404-427. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1964.tb14213.x>
- Dean, M., & Lou, H. (2013). Genetics and genomics of prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 15(3), 309–313. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.29>
- Derfus, A., von Maltzahn, G., Harris, T., Duza, T., Vecchio, K., Ruoslahti, E., & Bhatia, S. (2007a). Remotely Triggered Release from Magnetic Nanoparticles. *Advanced Materials*, 19(22), 3932–3936. <https://doi.org/10.1002/adma.200700091>
- Derynck, R., Akhurst, R. J., & Balmain, A. (2001). TGF- $\beta$  signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nature Genetics*, 29(2), 117–129. <https://doi.org/10.1038/ng1001-117>
- Diao, W., Cai, H., Chen, L., Jin, X., Liao, X., & Jia, Z. (2019). Recent Advances in Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Radiopharmaceuticals. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(1), 33–56. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190201100739>
- Dienstmann, R., Rodon, J., Prat, A., Perez-Garcia, J., Adamo, B., Felip, E., Cortes, J., Iafrate, A., Nuciforo, P., & Taberero, J. (2014). Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Annals of Oncology*, 25(3), 552–563. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt419>
- Donald L. Wise (2000). *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* BOOK. Boca Raton, FL : CRC Press, 2000.
- Dzidziguri D, Modebadze I, Bakuradze E, Mosidze G, Berulava M. (2018). Determination of The Properties of Rat Brain Thermostable Protein Complex Which Inhibit Cell Proliferation. *Cell J*;19(4):552-558. doi: 10.22074/cellj.4835.
- E Shapiro, M. J. (1992). The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol*, 1293-7. doi:doi: 10.1016/s0022-5347(17)37546-8.
- Edwards, P., & Thomas, J. (2007). Gold in a Metallic Divided State—From Faraday to Present-Day Nanoscience. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(29), 5480–5486. <https://doi.org/10.1002/anie.200700428>



- Etzioni, R., & Nyame, Y. A. (2020). Prostate Cancer Screening Guidelines for Black Men: Spotlight on an Empty Stage. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(6), 650–651. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa172>
- Eugenia Cifuentes, Jennifer M. Mataraza, Barbara A. Yoshida, Mani Menon, David B. Sacks, Evelyn R. Barrack. (2003). Physical and functional interaction of androgen receptor with calmodulin in prostate cancer cells. *PNAS*, vol. 101 no. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0307161101](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0307161101)
- Fan, N. C., Cheng, F. Y., Ho, J. A. A., & Yeh, C. S. (2012). Photocontrolled Targeted Drug Delivery: Photocaged Biologically Active Folic Acid as a Light-Responsive Tumor-Targeting Molecule. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(35), 8806–8810. <https://doi.org/10.1002/anie.201203339>
- Firdhouse, M. J., & Lalitha, P. (2015). Biosynthesis of Silver Nanoparticles and Its Applications. *Journal of Nanotechnology*, 2015, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2015/829526>
- Franzè, E., Stolfi, C., Troncone, E., Scarozza, P., & Monteleone, G. (2020). Role of Interleukin-34 in Cancer. *Cancers*, 12(1), 252. <https://doi.org/10.3390/cancers12010252>
- Freestone, I., Meeks, N., Sax, M., & Higgitt, C. (2007). The Lycurgus Cup — A Roman nanotechnology. *Gold Bulletin*, 40(4), 270–277. <https://doi.org/10.1007/bf03215599>
- Fruhwith, G. O., Fernandes, L. P., Weitsman, G., Patel, G., Kelleher, M., Lawler, K., Brock, A., Poland, S. P., Matthews, D. R., Kéri, G., Barber, P. R., Vojnovic, B., Ameer-Beg, S. M., Coolen, A. C. C., Fraternali, F., & Ng, T. (2011). How Förster Resonance Energy Transfer Imaging Improves the Understanding of Protein Interaction Networks in Cancer Biology. *ChemPhysChem*, 12(3), 442–461. <https://doi.org/10.1002/cphc.201000866>
- Gary, R., Carbone, G., Petriashvili, G., de Santo, M., & Barberi, R. (2016). Detection of Gold Nanoparticles Aggregation Growth Induced by Nucleic Acid through Laser Scanning Confocal Microscopy. *Sensors*, 16(2), 258. <https://doi.org/10.3390/s16020258>
- Gerald R Cunha, Chad M Vezina , Dylan Isaacson , William A Ricke , Barry G Timms 5, Mei Cao 3, Omar Franco 6, Laurence S Baskin. (2018). Development of the human prostate. *Differentiation*, 24-45.

- Ghanipour, M., & Dorrnian, D. (2013). Effect of Ag-Nanoparticles Doped in Polyvinyl Alcohol on the Structural and Optical Properties of PVA Films. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/897043>
- Ghosh, A., & Heston, W. D. (2004). Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 91(3), 528–539. <https://doi.org/10.1002/jcb.10661>
- Gia Petriashvili, Lali Devadze, Tsisana Zurabishvili, Nino Sepashvili, and Ketevan Chubinidze, - “Light controlled drug delivery containers based on spiropyran doped liquid crystal micro spheres,” *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS* 442, Vol. 7, No. 2, 2016 (Impact Factor 3,910) <https://doi.org/10.1364/BOE.7.000442>
- Gia Petriashvili, Maria P. De Santo, Ketevan Chubinidze, Ridha Hamdi, and Riccardo Barberi – “Visual micro-thermometers for nanoparticles photo-thermal conversion”- *Optics Express*, Vol. 22 Issue 12, pp.14705-14711, 2014 (Impact Factor 3.561) <https://www.osapublishing.org/oe/fulltext.cfm?uri=oe-22-12-14705&id=289685>
- Gilbert., S. F. (2001). *Developmental Biology*, 6th edition.
- Giorgobiani N, Dzidziguri D, Rukhadze M, Rusishvili L, Tumanishvili G. (2005). Possible role of endogenous growth inhibitors in regeneration of organs: Searching for new approaches. *Cell Biology International*. Volume29, Issue12 December 2005, 1047-1049.
- Griffin, S., Masood, M., Nasim, M., Sarfraz, M., Ebokaiwe, A., Schäfer, K. H., Keck, C., & Jacob, C. (2017). Natural Nanoparticles: A Particular Matter Inspired by Nature. *Antioxidants*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.3390/antiox7010003>
- Guilger-Casagrande, M., Germano-Costa, T., Pasquoto-Stigliani, T., Fraceto, L. F., & Lima, R. D. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles employing *Trichoderma harzianum* with enzymatic stimulation for the control of *Sclerotinia sclerotiorum*. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50871-0>
- Gupta, A., Karakiewicz, P. I., Roehrborn, C. G., Lotan, Y., Zlotta, A. R., & Shariat, S. F. (2008). Predictive value of plasma hepatocyte growth factor/scatter factor levels in patients with clinically localized prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (22):7385–7390.

- Gupta, K. (2016). Cancer generated lactic acid: Novel therapeutic approach. *Int J Appl Basic Med Res.* doi: 10.4103/2229-516X.173976
- H L Adler, M. A. (1999). Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol*, 161(1):182-7.
- H. Decker, H. Felser,(1908) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 41, 1908, 2997–3007.
- H. Kelker,. (2007) *History of Liquid Crystals Molecular Crystals and Liquid Crystals Pages 1-48* | Received 10 Nov 1972, <https://doi.org/10.1080/15421407308083312>
- Halper, J. (2010). Growth factors as active participants in carcinogenesis: a perspective. *Vet Pathol*, 77-97. doi:doi: 10.1177/0300985809352981
- Harish Kumar K, Nagasamy Venkatesh, Himangshu Bhowmik, Anuttam Kuila *Metallic Nanoparticle: A Review Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, vol. 4(2), 3765-3775.
- Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., de la Rosette, J., & Weissleder, R. (2003). Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2491–2499. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022749>
- Heath J.K. (2001) *Growth Factors in Encyclopedia of Genetics.*
- Heldin, C. H. (2001). SIGNAL TRANSDUCTION: RIPping Tyrosine Kinase Receptors Apart. *Science*, 294(5549), 2111–2113. <https://doi.org/10.1126/science.1067628>
- Helms, V. (2008). *Principles of Computational Cell Biology*
- Hernot, S., & Klibanov, A. L. (2008). Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(10), 1153–1166. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.005>
- Herrmann, I. K., Urner, M., Koehler, F. M., Hasler, M., Roth-Z'Graggen, B., Grass, R. N., Ziegler, U., Beck-Schimmer, B., & Stark, W. J. (2010). Blood Purification Using Functionalized Core/Shell Nanomagnets. *Small*, 6(13), 1388–1392. <https://doi.org/10.1002/sml.201000438>
- Hirsch, L. R., Stafford, R. J., Bankson, J. A., Sershen, S. R., Rivera, B., Price, R. E., Hazle, J. D., Halas, N. J., & West, J. L. (2003). Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of

tumors under magnetic resonance guidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13549–13554. <https://doi.org/10.1073/pnas.2232479100>

Hirshberg, Y., & Fischer, E. (1954). Photochromism and reversible multiple internal transitions in some spiropyranes at low temperatures. Part I. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 297. <https://doi.org/10.1039/jr9540000297>

Hirst, L. S., & Charras, G. (2017). Liquid crystals in living tissue. *Nature*, 544(7649), 164–165. <https://doi.org/10.1038/544164a>

Hoare, T., Timko, B. P., Santamaria, J., Goya, G. F., Irusta, S., Lau, S., Stefanescu, C. F., Lin, D., Langer, R., & Kohane, D. S. (2011). Magnetically Triggered Nanocomposite Membranes: A Versatile Platform for Triggered Drug Release. *Nano Letters*, 11(3), 1395–1400. <https://doi.org/10.1021/nl200494t>

Hoeflich, K. P., & Ikura, M. (2002). Calmodulin in Action. *Cell*, 108(6), 739–742. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00682-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00682-7)

Hore, M. J. A. (2019). Polymers on nanoparticles: structure & dynamics. *Soft Matter*, 15(6), 1120–1134. <https://doi.org/10.1039/c8sm02110d>

<http://conference.ens-2014.tsu.ge/en/lecture/view/549>

[http://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/5344/1/bulletin\\_tpu-2014-325-3-10](http://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/5344/1/bulletin_tpu-2014-325-3-10).

<https://atlasofscience.org/lutetium-177-radioisotope-targeted-therapy-for-treatment-of-cancer-and-other-diseases/2016>

<https://etp-nanomedicine.eu/about-nanomedicine/what-is-nanomedicine/>

<https://sperlingprostatecenter.com/prostate-zone-anatomy-prostate-cancer-and-imaging>

<https://www.appleacademicpress.com/chemical-engineering-of-polymers-production-of-functional-and-flexible-materials/9781771884457>

<https://www.appleacademicpress.com/science-and-technology-of-polymers-and-advanced-materials-applied-research-methods/9781771887533>

<https://www.britannica.com/science/growth-factor>

<https://www.britannica.com/technology/nanotechnology>

<https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq> 2020

<https://www.chemistdad.com/2019/06/lutetium-psma-therapy-cost-indications-specialized-centers>.

<https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>

<https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>

<https://www.newscientist.com/article/mg13017695-400-the-world-of-liquid-crystals/>

<https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner> 2016

<https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> 2020

Hua, H., Kong, Q., Yin, J., Zhang, J., & Jiang, Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>

Huang, X., & El-Sayed, M. A. (2010). Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *Journal of Advanced Research*, 1(1), 13–28. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.02.002>

Huda Abdel-Hamid, Kimberley Chin, Dea Shahinas, Wolfgang Moeder, and Keiko Yoshioka. (2010). Calmodulin binding to Arabidopsis cyclic nucleotide gated ion channels. *Plant Signal Behav.*, 1147–1149. doi:doi: 10.4161/psb.5.9.12676

I. Modebadze, S.Kasvandik, A.Salumets, N. Giorgobiani, D. Dzidziguri. (2014). The Study of Growth Inhibitory Protein Complex of Adult Rat Pancreas. The 2nd annual conference in exact and natural sciences. <http://conference.ens-2014.tsu.ge/en/lecture/view/549>

Ikura, M., & Ames, J. B. (2006). Genetic polymorphism and protein conformational plasticity in the calmodulin superfamily: Two ways to promote multifunctionality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(5), 1159–1164. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508640103>

Ikushima, H., & Miyazono, K. (2010). TGF $\beta$  signalling: a complex web in cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 415–424. <https://doi.org/10.1038/nrc2853>

Isaacs, J. T. (2008). Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1025-34. doi:doi: 10.1002/pros.20763

- Isali, I. Mohammed Adel Ali Al-Sadawi, Arshna Qureshi, Ahmad O. Khalifa, Mukesh K. Agrawal, Sanjeev Shukla. (2019). Growth factors involve in cellular proliferation, differentiation and migration during prostate cancer metastasis. *Int J Cell Biol Physiol*. 2(1-2):1-13. PMID: PMC7133721
- Ishida, H., & Vogel, H. (2006). Protein-Peptide Interaction Studies Demonstrate the Versatility of Calmodulin Target Protein Binding. *Protein & Peptide Letters*, 13(5), 455–465. <https://doi.org/10.2174/092986606776819600>
- Jain PK, E.-S. (2008). MA Surface Plasmon Coupling and Its Universal Size Scaling in Metal Nanostructures of Complex Geometry: Elongated Particle Pairs and Nanosphere Trimers 112, 13, 4954–4960. *Physical Chemistry*, 4954-4960. Retrieved from <https://doi.org/10.1021/jp7120356>
- Jain, S., Coulter, J. A., Hounsell, A. R., Butterworth, K. T., McMahon, S. J., Hyland, W. B., Muir, M. F., Dickson, G. R., Prise, K. M., Currell, F. J., O’Sullivan, J. M., & Hirst, D. G. (2011). Cell-Specific Radiosensitization by Gold Nanoparticles at Megavoltage Radiation Energies. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 79(2), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.044>
- Janni Mirosevich 1, Nan Gao, Robert J Matusi. (2005). Expression of Foxa transcription factors in the developing and adult murine prostate. *Prostate*, 1;62(4):339-52. doi:doi: 10.1002/pros.20131
- Jászai, J., & Schmidt, M. (2019). Trends and Challenges in Tumor Anti-Angiogenic Therapies. *Cells*, 8(9), 1102. <https://doi.org/10.3390/cells8091102>
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A., & Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9, 1050–1074. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98>
- Jose, J., & Burgess, K. (2006). Benzophenoxazine-based fluorescent dyes for labeling biomolecules. *Tetrahedron*, 62(48), 11021–11037. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.08.056>
- Joshi, G., Singh, P. K., Negi, A., Rana, A., Singh, S., & Kumar, R. (2015). Growth factors mediated cell signalling in prostate cancer progression: Implications in discovery of

- anti-prostate cancer agents. *Chemico-Biological Interactions*, 240, 120–133.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.08.009>
- K Umesono & R M Evans. (1989). Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors. *Cell*. doi:doi: 10.1016/0092-8674(89)90051-2
- K. Elgjo, O. D. Lærum W. Edgehill. (1972). Growth Regulation in Mouse Epidermis II. Gl-Inhibitor present in the Differentiating Cell Layer. *Virchows Archiv B*. 10, 229–236
- Kakiuchi, S., & Yamazaki, R. (1970). Calcium dependent phosphodiesterase activity and its activating factor (PAF) from brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 41(5), 1104–1110. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(70\)90199-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(70)90199-3)
- Kazutoshi Fujita, N. N. (2019). Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J Mens Health*, 288–295. doi:doi: 10.5534/wjmh.180040
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908–931.  
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Kimura, T., Kuwata, T., Ashimine, S., Yamazaki, M., Yamauchi, C., Nagai, K., Ikehara, A., Feng, Y., Dimitrov, D. S., Saito, S., & Ochiai, A. (2009). Targeting of Bone-Derived Insulin-Like Growth Factor-II by a Human Neutralizing Antibody Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in a Human Bone Environment. *Clinical Cancer Research*, 16(1), 121–129. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0982>
- Kjell Elgjo, K. L. (2004). Chalcones – From Aqueous Extracts to Oligopeptides. *Cell Cycle*, 1206–1209. doi:10.4161/cc.3.9.1087
- Klajn, R. (2014). Spiropyran-based dynamic materials. *Chem. Soc. Rev.*, 43(1), 148–184.  
<https://doi.org/10.1039/c3cs60181a>
- Koganti, P., Levy-Cohen, G., & Blank, M. (2018). Smurfs in Protein Homeostasis, Signaling, and Cancer. *Frontiers in Oncology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00295>
- Kojima, S., Inahara, M., Suzuki, H., Ichikawa, T., & Furuya, Y. (2008). Implications of insulin-like growth factor-I for prostate cancer therapies. *International Journal of Urology*, 16(2), 161–167. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02224.x>

- Kolin C. Hribar, M. H. (2011). Enhanced Release of Small Molecules from Near-Infrared Light Responsive Polymer–Nanorod Composites. *ACS Nano*, 5(4), 2948–2956. Retrieved from <https://doi.org/10.1021/nn103575a>
- Kozareva, D. A., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2019). Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging Cell*, 18(5). <https://doi.org/10.1111/acer.13007>
- Kozlov, V. G., Bulović, V., Burrows, P. E., & Forrest, S. R. (1997). Laser action in organic semiconductor waveguide and double-heterostructure devices. *Nature*, 389(6649), 362–364. <https://doi.org/10.1038/38693>
- Kreibig, U., & Vollmer, M. (1995). *Optical Properties of Metal Clusters*. Springer Series in Materials Science. Published. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-09109-8>
- Kumar, C. S., & Mohammad, F. (2011). Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(9), 789–808. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.008>
- Kundu, P. K., Olsen, G. L., Kiss, V., & Klajn, R. (2014). Nanoporous frameworks exhibiting multiple stimuli responsiveness. *Nature Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms4588>
- Kyrychenko, A., Pasko, D. A., & Kalugin, O. N. (2017). Poly(vinyl alcohol) as a water protecting agent for silver nanoparticles: the role of polymer size and structure. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(13), 8742–8756. <https://doi.org/10.1039/c6cp05562a>
- Lara, H. H., Ayala-Nuñez, N. V., Ixtapan-Turrent, L., & Rodriguez-Padilla, C. (2010). Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-8-1>
- LaTayia Aaron, B.S., Omar Franco, M.D., Simon W. Hayward, . (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Urol Clin North Am*, 279-288.
- LaTayia Aaron, B.S.,<sup>1</sup> Omar Franco, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> and Simon W. Hayward. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Urol Clin North Am.*, 279-288. doi:doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012



- LaVan, D. A., McGuire, T., & Langer, R. (2003). Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nature Biotechnology*, 21(10), 1184–1191. <https://doi.org/10.1038/nbt876>
- Leach, D. A., Need, E. F., Toivanen, R., Trotta, A. P., Palenthorpe, H. M., Tamblyn, D. J., Kopsaftis, T., England, G. M., Smith, E., Drew, P. A., Pinnock, C. B., Lee, P., Holst, J., Risbridger, G. P., Chopra, S., DeFranco, D. B., Taylor, R. A., & Buchanan, G. (2015). Stromal androgen receptor regulates the composition of the microenvironment to influence prostate cancer outcome. *Oncotarget*, 6(18), 16135–16150. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3873>
- Li, R., Pourpak, A., & Morris, S. W. (2009). Inhibition of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R) Tyrosine Kinase as a Novel Cancer Therapy Approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(16), 4981–5004. <https://doi.org/10.1021/jm9002395>
- Lin CW, Shulok JR, Kirley SD, Cincotta L, Foley JW. (1991). Lysosomal localization and mechanism of uptake of Nile blue photosensitizers in tumor cells. *Cancer Research*, 51(10): 2710-9.
- Link, S., & El-Sayed, M. A. (1999). Spectral Properties and Relaxation Dynamics of Surface Plasmon Electronic Oscillations in Gold and Silver Nanodots and Nanorods. *The Journal of Physical Chemistry B*, 103(40), 8410–8426. <https://doi.org/10.1021/jp9917648>
- Link, S., & El-Sayed, M. A. (2003). OPTICAL PROPERTIES AND ULTRA FAST DYNAMICS OF METALLIC NANOCRYSTALS. *Annual Review of Physical Chemistry*, 54(1), 331–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.54.011002.103759>
- Liquid Crystal Microspheres Based Light and pH Controlled Smart Drug Delivery Systems. <https://www.appleacademicpress.com/advanced-materials-polymers-and-composites-new-research-on-properties-techniques-and-applications/9781771889513>
- Liu, S., Chen, S., & Zeng, J. (2017). TGF- $\beta$  signaling: A complex role in tumorigenesis (Review). *Molecular Medicine Reports*. Published. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7970>
- Lowry D.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randell R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275.

- M.A. Hayat, (1989) in *Colloidal gold: principles, methods and applications*, M.A. Hayat (Ed.), Academic Press, San Diego.
- Ma, X., Cui, Z., Du, Z., & Lin, H. (2020). Transforming growth factor- $\beta$  signaling, a potential mechanism associated with diabetes mellitus and pancreatic cancer? *Journal of Cellular Physiology*, 235(9), 5882–5892. <https://doi.org/10.1002/jcp.29605>
- Maguregui, A., & Abe, H. (2020). Developments in siRNA Modification and Ligand Conjugated Delivery To Enhance RNA Interference Ability. *ChemBioChem*, 21(13), 1808–1815. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000009>
- Mancarella, C., Casanova-Salas, I., Calatrava, A., García-Flores, M., Garofalo, C., Grilli, A., Rubio-Briones, J., Scotlandi, K., & López-Guerrero, J. A. (2017). Insulin-like growth factor 1 receptor affects the survival of primary prostate cancer patients depending on TMPRSS2-ERG status. *BMC Cancer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3356-8>
- March, B., Faulkner, S., Jobling, P., Steigler, A., Blatt, A., Denham, J., & Hondermarck, H. (2020). Tumour innervation and neurosignalling in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 17(2), 119–130. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0274-3>
- Maria P. De Santo, Gia Petriashvili, Ketevan Chubinidze, Ridha Hamdi and Riccardo Barberi,- Visual micro-thermometers for nanoparticles photo-thermal conversion - 7th Italian-Japanese workshop on Liquid Crystals and 11th National SICL Meeting Ravenna, Italy, July 7-10, 2014. <http://www.sicl.it/meetings2014/posters>
- Martin, C. J., Rapenne, G., Nakashima, T., & Kawai, T. (2018). Recent progress in development of photoacid generators. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 34, 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2018.01.003>
- MARTIN, T. A., MASON, M. D., & JIANG, W. G. (2014). HGF and the regulation of tight junctions in human prostate cancer cells. *Oncology Reports*, 32(1), 213–224. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3219>
- Martinho, N., Damgé, C., & Reis, C. P. (2011). Recent Advances in Drug Delivery Systems. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 02(05), 510–526. <https://doi.org/10.4236/jbnb.2011.225062>

- McMahon, S. J., Prise, K. M., & Currell, F. J. (2011). Comment on 'Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location.' *Physics in Medicine and Biology*, 57(1), 287–290. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/1/287>
- McNeal, J. E. (1984). *Prog Clin Biol Res*. 145:27-53.
- Meng Li Qi Zhang Yin-Ning Zhoua Shiping Zhua. (2018). Let spiropyran help polymers feel force! *Progress in Polymer Science*, Pages 26-39. doi:<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.11.001>
- Meng, L., Zhang, J., Li, H., Zhao, W., & Zhao, T. (2019). Preparation and Progress in Application of Gold Nanorods. *Journal of Nanomaterials*, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/4925702>
- Miah S. Catto J. (2014). BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol*. 30:214-8
- Michael Shoikhedbrod. (2018). The Use of Cholesteric Liquid Crystals in Oncology, Music Color Device and for Indication of Sorption Process.
- Mitov, M. (2017). Cholesteric liquid crystals in living matter. *Soft Matter*, 13(23), 4176–4209. <https://doi.org/10.1039/c7sm00384f>
- Mitra, A., Das, R., Choubey, S. K., & Mandal, A. K. (2021). Molecular analysis of prostate cancer: prostate tissue and urine proteomics based approach. *BioRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2021.01.02.423577>
- Miyawaki, A., Llopis, J., Heim, R., McCaffery, J. M., Adams, J. A., Ikura, M., & Tsien, R. Y. (1997). Fluorescent indicators for Ca<sup>2+</sup> based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature*, 388(6645), 882–887. <https://doi.org/10.1038/42264>
- Mo, S., Tan, L., Fang, B., Wu, Z., Su, Z., Zhang, Y., & Yin, M. (2018). Mechanically controlled FRET to achieve high-contrast fluorescence switching. *Science China Chemistry*, 61(12), 1587–1593. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9303-9>
- Moncelsi, G., & Ballester, P. (2019). Photoswitchable Host-Guest Systems Incorporating Hemithioindigo and Spiropyran Units. *ChemPhotoChem*, 3(6), 304–317. <https://doi.org/10.1002/cptc.201800249>

- Monteith, G. R., Davis, F. M., & Roberts-Thomson, S. J. (2012). Calcium Channels and Pumps in Cancer: Changes and Consequences. *Journal of Biological Chemistry*, 287(38), 31666–31673. <https://doi.org/10.1074/jbc.r112.343061>
- Morales-Navarrete, H., Nonaka, H., Scholich, A., Segovia-Miranda, F., de Back, W., Meyer, K., Bogorad, R. L., Koteliansky, V., Bruschi, L., Kalaidzidis, Y., Jülicher, F., Friedrich, B. M., & Zerial, M. (2019). Liquid-crystal organization of liver tissue. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/elife.44860>
- Morsi, M., Oraby, A., Elshahawy, A., & Abd El-Hady, R. (2019). Preparation, structural analysis, morphological investigation and electrical properties of gold nanoparticles filled polyvinyl alcohol/carboxymethyl cellulose blend. *Journal of Materials Research and Technology*, 8(6), 5996–6010. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.09.074>
- Mu, W., Chu, Q., Liu, Y., & Zhang, N. (2020a). A Review on Nano-Based Drug Delivery System for Cancer Chemoimmunotherapy. *Nano-Micro Letters*, 12(1). <https://doi.org/10.1007/s40820-020-00482-6>
- Mura, S., & Couvreur, P. (2012). Nanotheranostics for personalized medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1394–1416. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.006>
- Murphy, C. J., Sau, T. K., Gole, A. M., Orendorff, C. J., Gao, J., Gou, L., Hunyadi, S. E., & Li, T. (2005). Anisotropic Metal Nanoparticles: Synthesis, Assembly, and Optical Applications. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(29), 13857–13870. <https://doi.org/10.1021/jp0516846>
- Na Shao, Guang-Xian Pang, Cai-Xia Yan, Gao-Feng Shi, and Ying Cheng\*. (2011). Reaction of  $\beta$ -Lactam Carbenes with 2-Pyridyl Isonitriles: A One-Pot Synthesis of 2-Carbonyl-3-(pyridylamino)imidazo[1,2-a]pyridines Useful as Fluorescent Probes for Mercury Ion. *J. Org. Chem.*, 7458–7465. doi:<https://doi.org/10.1021/jo201273p>
- Nada Lalous, Kush Dalal, Artem Cherkasov, Paul S. Rennie. (2013). Targeting Alternative Sites on the Androgen Receptor to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.*, 12496–12519. doi: 10.3390/ijms140612496

- Nahata, M. C., & Morosco, R. S. (2003). Stability of tiagabine in two oral liquid vehicles. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 60(1), 75–77. <https://doi.org/10.1093/ajhp/60.1.75>
- Namazi, H. (2017). Polymers in our daily life. *BioImpacts*, 7(2), 73–74. <https://doi.org/10.15171/bi.2017.09>
- Nesterenko M., Tilley M, Upton SJ. (1994). A simple modification of Blum's silver stain method allows for 30 minute detection of proteins in polyacrylamide gels. *Biochem. Biophys. Meth*, 28:239-242.
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1373), 1333–1340. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0287>
- Okamura, S. (1996). Polymers as the Basis of Human Body and Mind. *Macromolecular Concept and Strategy for Humanity in Science, Technology and Industry*, 164–167. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-61036-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-642-61036-3_11)
- Olivia Eskens,Samiul Amin. (2020). Challenges and effective routes for formulating and delivery of epidermal growth factors in skin care. *International Journal of Cosmetic Science*, 123-130. doi:<https://doi.org/10.1111/ics.12685>
- Ornitz, D. M., & Itoh, N. (2015). The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 4(3), 215–266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>
- Ozaki, M. (2020). Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 100, 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.10.007>
- P S Cooke , P Young, G R Cunha. (1991). Androgen receptor expression in developing male reproductive organs. *Endocrinology*, 2867-73.
- P S Cooke 1, P. Y. (1991). Androgen receptor expression in developing male reproductive organs. *Endocrinology*, 2867-73.

- Pal, D., Sahu, C., & Haldar, A. (2014). Bhasma : The ancient Indian nanomedicine. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 5(1), 4. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.126980>
- Pantidos, N. (2014). Biological Synthesis of Metallic Nanoparticles by Bacteria, Fungi and Plants. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 05(05). <https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000233>
- Papp, I., Sieben, C., Ludwig, K., Roskamp, M., Böttcher, C., Schlecht, S., Herrmann, A., & Haag, R. (2010). Inhibition of Influenza Virus Infection by Multivalent Sialic-Acid-Functionalized Gold Nanoparticles. *Small*, 6(24), 2900–2906. <https://doi.org/10.1002/sml.2010>
- Park, J. Y., Hirata, Y., & Hamada, K. (2012). Dye aggregation and interaction of dyes with a water-soluble polymer in ink-jet ink for textiles. *Coloration Technology*, 128(3), 184–191. <https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2012.00370.x>
- Paschalis, A., Sheehan, B., Riisnaes, R., Rodrigues, D. N., Gurel, B., Bertan, C., Ferreira, A., Lambros, M. B., Seed, G., Yuan, W., Dolling, D., Welti, J. C., Neeb, A., Sumanasuriya, S., Rescigno, P., Bianchini, D., Tunariu, N., Carreira, S., Sharp, A., . . . de Bono, J. S. (2019). Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *European Urology*, 76(4), 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.030>
- Paul G Kluetz, William D Figg , Pharm D & William L Dahut, Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer 2010 Expert Opinion on Pharmacotherapy Volume 11, 2010 - Issue 2 Pages 233-247. <https://doi.org/10.1517/14656560903451716>
- Perner, S., Hofer, M. D., Kim, R., Shah, R. B., Li, H., Möller, P., Hautmann, R. E., Gschwend, J. E., Kuefer, R., & Rubin, M. A. (2007). Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Human Pathology*, 38(5), 696–701. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.012>
- Peter J. Collings & J. S. Patel. (1997). "Handbook Of Liquid Crystal Research". *Handbook Of Liquid Crystal Research*. <https://works.swarthmore.edu/fac-physics/195>

- Peter M. Smith-Jones, S. V. (n.d.). (2003) Radiolabeled Monoclonal Antibodies Specific to the Extracellular Domain of Prostate-Specific Membrane Antigen: Preclinical Studies in Nude Mice Bearing LNCaP Human Prostate Tumor. *Journal of Nuclear Medicine* , 44(4), 610-617. doi:<https://jnm.snmjournals.org/content/44/4/610.short>
- Peter P. Edwards & John Meurig (2007) Thomas Fein verteiltes Gold – Faradays Beitrag zu den heutigen Nanowissenschaften *Analising and Sensing* p. 5576-5582 <https://doi.org/10.1002/ange.200700428>
- Petriashvili, G., Devadze, L., Chanishvili, A., Zurabishvili, C., Sepashvili, N., Ponjavidze, N., de Santo, M. P., & Barberi, R. (2018). Spiropyran doped rewritable cholesteric liquid crystal polymer film for the generation of quick response codes. *Optical Materials Express*, 8(12), 3708. <https://doi.org/10.1364/ome.8.003708>
- Petriashvili, G., Hamdi, R., Matranga, M. A., de Santo, M. P., Ponjavidze, N., Mazzulla, A., & Barberi, R. (2017). Thermochromism, a perspective of light to heat conversion mediated by metal nanoparticles. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 649(1), 38–44. <https://doi.org/10.1080/15421406.2017.1303864>
- Principe, D. R., Doll, J. A., Bauer, J., Jung, B., Munshi, H. G., Bartholin, L., Pasche, B., Lee, C., & Grippo, P. J. (2014). TGF- : Duality of Function Between Tumor Prevention and Carcinogenesis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 106(2), djt369. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt369>
- Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. (2020, October 9). National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq>
- Prostate Zone Anatomy, Prostate Cancer and Imaging. (2019, March 20). Sperling Prostate Center. <https://sperlingprostatecenter.com/prostate-zone-anatomy-prostate-cancer-and-imaging/>
- Rachel A Davey, M. G. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*, 37(1):3-15. doi:PMID: 27057074
- Rafik Karaman. (2015). *Commonly Used Drugs - Uses, Side Effects, Bioavailability & Approaches to improve it.* 292–pages, ISBN: 978-1-63463-828-9

- Renee E. Vickman, Omar E. Franco, Daniel C. Moline, Donald J. Vander Griend, Praveen Thumbikat, and Simon W. Hayward. (2020). The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol.*, 191-202. doi:doi: 10.1016/j.ajur.2019.10.003
- Rhoads, A. R., & Friedberg, F. (1997). Sequence motifs for calmodulin recognition. *The FASEB Journal*, 11(5), 331–340. <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.5.9141499>
- Ribeiro, T., Baleizão, C., & Farinha, J. P. S. (2017). Artefact-free Evaluation of Metal Enhanced Fluorescence in Silica Coated Gold Nanoparticles. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02678-0>
- Roberts, E., Cossigny, D. A. F., & Quan, G. M. Y. (2013). The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/418340>
- Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Sherry, R. M., Kammula, U. S., Hughes, M. S., Phan, G. Q., Citrin, D. E., Restifo, N. P., Robbins, P. F., Wunderlich, J. R., Morton, K. E., Laurencot, C. M., Steinberg, S. M., White, DE., & Dudley, M. E. (2011). Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 17(13), 4550–4557. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0116>
- Rukhadze, M. D., Dzidziguri, D. V., Giorgobiani, N. M., & Kerkenjia, S. M. (2005). The study of growth inhibitive protein factor by various mode of HPLC and estimation of its binding with drugs. *Biomedical Chromatography*, 19(1), 36–42. <https://doi.org/10.1002/bmc.413>
- S J Berry, D. S. (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 474-9. doi:doi: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4.
- S. Ram Prasad, K.Elango, Devi Damayanthi, J.S.Saranya. (2013). Formulation and Evaluation of Azathioprine Loaded Silver Nanopartilces for The Treatmentof Rheumatoid Arthritis. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 3(23), 28-32



- S. Shah, P. K. Sasmal, and K.-B. Lee, (2014). Photo-triggerable hydrogel–nanoparticle hybrid scaffolds for remotelycontrolled drug delivery, *J. Mater. Chem. B Mater. Biol. Med.* 2(44), 7685–7693 (2014).
- Saito, A., Horie, M., & Nagase, T. (2018). TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
- Saito, H., Harrold, M. E., Cavalheri, V., & McKenna, L. (2018). Scapular focused interventions to improve shoulder pain and function in adults with subacromial pain: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy Theory and Practice*, 34(9), 653–670. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1423656>
- Sánchez-López, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Lopez-Machado, A. L., Galindo, R., Cano, A., Espina, M., Ettcheto, M., Camins, A., Silva, A. M., Durazzo, A., Santini, A., Garcia, M. L., & Souto, E. B. (2020). Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials*, 10(2), 292. <https://doi.org/10.3390/nano10020292>
- Sang Hun Lee & Bong-Hyun Jun. (2019). Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci*, 20(4), 865. doi:10.3390/ijms20040865
- Sara El-Molla, A. F. (2017). Enhancement of Fluorescence and Photostability Based on Interaction of Fluorescent Dyes with Silver Nanoparticles for Luminescent Solar Concentrators. *Journal of Nanomaterials*, 13 pages. 7p.
- Schaming, D., & Remita, H. (2015). Nanotechnology: from the ancient time to nowadays. *Foundations of Chemistry*, 17(3), 187–205. <https://doi.org/10.1007/s10698-015-9235-y>
- Shi, R., Berkel, H. J., & Yu, H. (2001). Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 85(7), 991–996. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1961>
- Silver Nanoparticles Inhibit Replication of Respiratory Syncytial Virus. (2008). *Journal of Biomedical Nanotechnology*. Published.
- Sperling, R. A., & Parak, W. J. (2010). Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. *Philosophical Transactions of the*

- Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 368(1915), 1333–1383. <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0273>
- Sun L, Singh AK, Vig K, Pillai SR, Singh SR. (2008). Silver Nanoparticles Inhibit Replication of Respiratory Syncytial Virus. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4(2):149-158
- Swierczewska M, Lee S, Chen X. (2011). The design and application of fluorophore–gold nanoparticle activatable probes. *Phys Chem Chem Phys*, 13(21):9929-41. doi: 10.1039/c0cp02967j
- Tanya B. Dorff, M. S. (2019). The Evolving Role of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Diagnostics and Therapeutics in Prostate Cancer. *Multicenter Study Clin Cancer Res.*, 7448-7454. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1050
- Taylor, U., Klein, S., Petersen, S., Kues, W., Barcikowski, S., & Rath, D. (2010). Nonendosomal cellular uptake of ligand-free, positively charged gold nanoparticles. *Cytometry Part A*, 9999A, NA. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20846>
- Thakor, A. S., & Gambhir, S. S. (2013). *Nanooncology: The future of cancer diagnosis and therapy*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 63(6), 395–418.
- Theresa A Dankovich, D. G. (2011). Bactericidal paper impregnated with silver nanoparticles for point-of-use water treatment. *Environ Sci Technol*, 1992-8. doi:doi: 10.1021/es103302t
- Thomas KG, Kamat PV. (2003). Chromophore functionalized gold nanoparticles. *Acc. Chem. Res*; 36(12):888-98. doi: 10.1021/ar030030h.
- Timko, B. P., Arruebo, M., Shankarappa, S. A., McAlvin, J. B., Okonkwo, O. S., Mizrahi, B., Stefanescu, C. F., Gomez, L., Zhu, J., Zhu, A., Santamaria, J., Langer, R., & Kohane, D. S. (2014). Near-infrared-actuated devices for remotely controlled drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(4), 1349–1354. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322651111>
- Timko, B. P., Dvir, T., & Kohane, D. S. (2010). Remotely Triggerable Drug Delivery Systems. *Advanced Materials*, 22(44), 4925–4943. <https://doi.org/10.1002/adma.201002072>

- Timothy Ogolla, P. J. (2019). Assembly structure and free energy change of a chromonic liquid crystal formed by a perylene dye. 1551-1557. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/02678292.2019.1587529>
- Tocco, I., Zavan, B., Bassetto, F., & Vindigni, V. (2012). Nanotechnology-Based Therapies for Skin Wound Regeneration. *Journal of Nanomaterials*, 2012, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2012/714134>
- Tsui, P., Rubenstein, M., & Guinan, P. (2005). Correlation Between PSMA and VEGF Expression as Markers for LNCaP Tumor Angiogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2005(3), 287–290. <https://doi.org/10.1155/jbb.2005.287>
- Ulbrich, K., Holá, K., ŠUbr, V., Bakandritsos, A., Tuček, J., & Zbořil, R. (2016). Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control, and Clinical Studies. *Chemical Reviews*, 116(9), 5338–5431. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00589>
- Uribe, M. L., Marrocco, I., & Yarden, Y. (2021). EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers*, 13(11), 2748. <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
- Valentina Olivera-Pasilio, Moira Lasserre & María E. Castelló,. (2017). Cell Proliferation, Migration, and Neurogenesis in the Adult Brain of the Pulse Type Weakly Electric Fish, *Gymnotus omarorum*. *Front. Neurosci.* [doi.org/10.3389/fnins.2017.00437](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00437)
- Valta, M. P., Tuomela, J., Vuorikoski, H., Loponen, N., Väänänen, R. M., Petterson, K., Väänänen, H. K., & Härkönen, P. L. (2009). FGF-8b induces growth and rich vascularization in an orthotopic PC-3 model of prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 107(4), 769–784. <https://doi.org/10.1002/jcb.22175>
- Vaz, A. P., Inati, S. K., Brunel, N., & Zaghoul, K. A. (2019). Coupled ripple oscillations between the medial temporal lobe and neocortex retrieve human memory. *Science*, 363(6430), 975–978. <https://doi.org/10.1126/science.aau8956>
- Verita, M., Santopadre, P. (2010). Analysis of gold-colored ruby glass tesserae in Roman church mosaics of the fourth to 12th centuries. *J. Glass Stud.*

- Vivek K Arora 1, Emily Schenkein, Rajmohan Murali, Sumit K Subudhi, John Wongvipat, Minna D Balbas, Neel Shah, Ling Cai, Eleni Efstathiou, Chris Logothetis, Deyou Zheng, Charles L Sawyers. (2013). Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*, 1309-22. doi:doi: 10.1016/j.cell.2013.11.012.
- Volker Schirmacher. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International Journal Oncology*, 54(2): 407–419 142.
- W. S. Bullough, C. L. Hewett E. B. Laurence. (1964). The Epidermal Chalone: A Preliminary Attempt at Isolation. *Experimental Cell Research*, 36, 192-200.
- Wagner, K., Byrne, R., Zaroni, M., Gambhir, S., Dennany, L., Breukers, R., Higgins, M., Wagner, P., Diamond, D., Wallace, G. G., & Officer, D. L. (2011). A Multiswitchable Poly(terthiophene) Bearing a Spiropyran Functionality: Understanding Photo- and Electrochemical Control. *Journal of the American Chemical Society*, 133(14), 5453–5462. <https://doi.org/10.1021/ja1114634>
- Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A. K., & Zweck, A. (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology*, 24(10), 1211–1217. <https://doi.org/10.1038/nbt1006-1211>
- Wang, X., Wang, H., Zhang, T., Cai, L., Dai, E., & He, J. (2020). Diabetes and its Potential Impact on Head and Neck Oncogenesis. *Journal of Cancer*, 11(3), 583–591. <https://doi.org/10.7150/jca.35607>
- Wang, Z., Xiao, X., Ge, R., Li, J., Johnson, C. W., Rassoulia, C., & Olumi, A. F. (2017). Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PLOS ONE*, 12(3), e0173335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173335>
- Wee P & Wang Z. (2017) Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers* 9 (5). doi: 10.3390/cancers9050052.
- Wieduwilt, M. J., & Moasser, M. M. (2008). The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(10), 1566–1584. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7440-8>

- William L. Stone; Logan Leavitt; Matthew Varacallo.(2020) Physiology, Growth Factor StatPearls
- Wolfbeis, O. S. (2015). An overview of nanoparticles commonly used in fluorescent bioimaging. *Chemical Society Reviews*, 44(14), 4743–4768. <https://doi.org/10.1039/c4cs00392f>
- Wolfgang P Fendler, et al. (2019). Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*; 25(24): 7448-7454. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1050
- Worthington, J. J., Fenton, T. M., Czajkowska, B. I., Klementowicz, J. E., & Travis, M. A. (2012). Regulation of TGF $\beta$  in the immune system: An emerging role for integrins and dendritic cells. *Immunobiology*, 217(12), 1259–1265. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.06.009>
- Wozney, J. L., & Antonarakis, E. S. (2014). Growth factor and signaling pathways and their relevance to prostate cancer therapeutics. *Cancer and Metastasis Reviews*, 33(2–3), 581–594. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9475-z>
- Wu, P., & Yan, X. P. (2013). Doped quantum dots for chemo/biosensing and bioimaging. *Chemical Society Reviews*, 42(12), 5489. <https://doi.org/10.1039/c3cs60017c>
- Xi-Feng Zhang, Z.-G. L. (2016). Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 17(9), 1534. doi:10.3390/ijms17091534
- Y C Mayur, et al. (2006). Targeting calmodulin in reversing multi drug resistance in cancer cells. *Mini Rev Med Chem*, 1383-9. doi:doi: 10.2174/138955706778993021.
- Yao, V., Berkman, C. E., Choi, J. K., O’Keefe, D. S., & Bacich, D. J. (2009). Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *The Prostate*, 70(3), 305–316. <https://doi.org/10.1002/pros.21065>
- Yap, K. L., Kim, J., Truong, K., Sherman, M., Yuan, T., & Ikura, M. (2000). Calmodulin target database. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 1(1), 8–14. <https://doi.org/10.1023/a:1011320027914>

- Ye Zhou, Eric C Bolton<sup>1</sup> and Jeremy O Jones. (2015). Androgens and androgen receptor signaling in prostate tumorigenesis *Journal of Molecular Endocrinology*, 4, R15–R29. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0203>.
- Z. Vadachkoria Diana Dzidziguri, Ekaterine Bakuradze, Irina Modebadze, N Oganezovi, Mariami Mikadze, D Dzidziguri (2015) COMPARATIVE STUDY OF GROWTH INHIBITORY PROTEIN COMPLEX DERIVED FROM DIFFERENT FORMS OF CHILDREN HEMANGIOM *Georgian Medical News* (246):73-7
- Zhang, W., Lub, J., Schenning, A. P., Zhou, G., & de Haan, L. T. (2020). Polymer Stabilized Cholesteric Liquid Crystal Siloxane for Temperature-Responsive Photonic Coatings. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1803. <https://doi.org/10.3390/ijms21051803>
- Zhang, Z., Wang, L., Wang, J., Jiang, X., Li, X., Hu, Z., Ji, Y., Wu, X., & Chen, C. (2012). Mesoporous Silica-Coated Gold Nanorods as a Light-Mediated Multifunctional Theranostic Platform for Cancer Treatment. *Advanced Materials*, 24(11), 1418–1423. <https://doi.org/10.1002/adma.201104714>
- Zhao, J., Gulan, U., Horie, T., Ohmura, N., Han, J., Yang, C., Kong, J., Wang, S., & Xu, B. B. (2019). Advances in Biological Liquid Crystals. *Small*, 15(18), 1900019. <https://doi.org/10.1002/sml.201900019>
- Zheng, J., Varnum, M. D., & Zagotta, W. N. (2003). Disruption of an Intersubunit Interaction Underlies Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin Modulation of Cyclic Nucleotide-Gated Channels. *The Journal of Neuroscience*, 23(22), 8167–8175. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-22-08167.2003>
- Zhiyong Guo<sup>1</sup>, Xi Yang, Feng Sun, Richeng Jiang, Douglas E Linn, Hege Chen, Hegang Chen, Xiangtian Kong, Jonathan Melamed, Clifford G Tepper, Hsing-Jien Kung, Angela M H Brodie, Joanne Edwards, Yun Qiu. (2009). A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res*, 2305-13. doi:doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3795
- Zhu, B., & Kyprianou, N. (2005). Transforming Growth Factor Beta and Prostate Cancer. *Cancer Treatment and Research*, 157–173. [https://doi.org/10.1007/0-387-24361-5\\_7](https://doi.org/10.1007/0-387-24361-5_7)

Zhu, M., & Kyprianou, N. (2009). Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *The FASEB Journal*, 24(3), 769–777F

კვლევის ფარგლებში გამოქვეყნებული შრომების სია:

1. Gia Petriashvili, Maria P. De Santo, **Ketevan Chubinidze**, Ridha Hamdi, and Riccardo Barberi – “**Visual micro-thermometers for nanoparticles photo-thermal conversion**”- *Optics Express*, Vol. 22 Issue 12, pp.14705-14711, 2014 (Impact Factor 3.669) <https://www.osapublishing.org/oe/fulltext.cfm?uri=oe-22-12-14705&id=289685>
2. **Ketevan Chubinidze**, Besarion Partsvania, Tamaz Sulaberidze, Aleksandre Khuskivadze, Elene Davitashvili, and Nana Koshoridze, “**Luminescence enhancement in nanocomposite consisting of polyvinyl alcohol incorporated gold nanoparticales and Nile Blue 690 perchlorate.**” *APPLIED OPTICS*, 53(31):7177- 7181 Nov. 2014 (Impact Factor 1.961) <https://www.osapublishing.org/ao/abstract.cfm?uri=ao-53-31-7177>
3. Gia Petriashvili, Lali Devadze, Tsisana Zurabishvili, Nino Sepashvili, and **Ketevan Chubinidze**, - “**Light controlled drug delivery containers based on spiropyran doped liquid crystal micro spheres,**” *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS* 442, Vol. 7, No. 2, 2016 (Impact Factor 3,921) <https://doi.org/10.1364/BOE.7.000442>
4. **Ketevan Chubinidze**, Besarion Partsvania, Lali Devadze, Tsisana Zurabishvili, Nino Sepashvili, Gia Petriashvili, Mariam Chubinidze, - “**Gold Nanoparticle Conjugated Organic Dye Nanocomposite Based Photostimulated Luminescent Enhancement and Its Application in Nanomedicine,**”. *American Journal of Nano Research and Applications*, 5(3-1): 42-47, 2017. <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo.aspx?journalid=226&doi=10.11648/j.nano.s.2017050301.20>
5. **K. Chubinidze**, B. Partsvania, A. Khuskivadze, P. Burnadze, G. Petriashvili, D. Dzidziguri, O. Mukbaniani “**Modeling of calmodulin-mediated processes in tissues using calmodulin-functionalized gold nanoparticles and fluorescent dyes**” April 2020 *Materiali*

**თავი წიგნიდან:**

1. Ketevan Chubinidze, Elene Davitashvili, Nana Koshoridze, Gia Petriashvili Gold and Silver Nanoparticle Doped Liquid Crystal and Polymer Nanocomposite: Application in Biology and Drug Delivery Systems THE FIRST SDSU – GEORGIA STEM WORKSHOP ON NANOTECHNOLOGY AND ENVIRONMENTAL SCIENCE Chapter September 2015 pages 124-125 <http://eprints.tsu.ge/237/1/abstract%20book-final.pdf>
2. Ketevan Chubinidze M. Chubinidze Investigation Photothermal and Photooptical Energy Conversions in Silver and Gold Nanoparticles Doped Nanocomposites for the Modeling of Cancer Cells Visualization and Photothermal Cancer Therapy: Production of Functional and Flexible Materials Chapter November 2017  
<https://www.appleacademicpress.com/chemical-engineering-of-polymers-production-of-functional-and-flexible-materials/9781771884457>
3. K. Chubinidze, B. Partsvania, A. Khuskivadze, G. Petriashvili, M. Chubinidze Development of In Vitro Prostate Cancer Biomarkers on the Basis of Gelatin Matrix Incorporated Gold Nanoparticles Functionalized with Fluorescent Dye and Prostate Specific Membrane Antigen Science and Technology of Polymers and Advanced Materials Chapter 27, 13 Pages. 2019.  
<https://www.appleacademicpress.com/science-and-technology-of-polymers-and-advanced-materials-applied-research-methods/9781771887533>
4. K. Chubinidze, D. Dzidziguri, O. Mukbaniani, M. Chubinidze, A. Petriashvili, G. Petriashvili, Maria Penelope De Santo, Mauro Daniel Luigi Bruno, and Riccardo Barberi Liquid Crystal Microspheres Based Light and pH Controlled Smart Drug Delivery Systems. <https://www.appleacademicpress.com/advanced-materials-polymers-and-composites-new-research-on-properties-techniques-and-applications/9781771889513>



სამეცნიერო კონფერენციებში მონაწილეობა. დისერტაციაში წარმოდგენილი შედეგები წარდგენილი იქნა საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციებში საქართველოში, იტალიაში.

- Maria P. De Santo, Gia Petriashvili, Ketevan Chubinidze, Ridha Hamdi and Riccardo Barberi,- Visual micro-thermometers for nanoparticles photo-thermal conversion - 7th Italian-Japanese workshop on Liquid Crystals and 11th National SICL Meeting Ravenna, Italy, July 7-10, 2014. <http://www.sicl.it/meetings2014/posters>
- K. R. Chubinidze, M. T. Chubinidze, T. A. Akhvlediani” Gold Nanoparticles Stimulated Luminescence Enhancement in Polymer Nanocomposite for the Modeling of Cancer,” 4th International Caucasian Symposium on Polymers and Advance Materials. Batumi-Georgia, 1-4 July, 2015. <http://www.icsp4.tsu.ge/>
- Ketevan Chubinidze, Elene Davitashvili, Nana Koshoridze, Gia Petriashvili,” Gold and Silver Nanoparticle Doped Liquid Crystal and Polymer Nanocomposite: Application in Biology and Drug Delivery Systems,” The First SDSU – GEORGIA STEM WORKSHOP ON NANOTECHNOLOGY AND ENVIRONMENTAL SCIENCE September 4-5, Tbilisi, Georgia, 2015. <https://sdsu-georgia.stem.2015.tsu.ge/>
- K. Chubinidze, L. Devadze, Ts. Zurabishvili, N. Sepashvili, G. Petriashvili, M.Chubinidze, ”Photo stimulated fluorescent enhancement and optically controlled drug release based on gold nanoparticle conjugated organic dye nanocomposite, and the spiropyran doped liquid crystal microspheres. 4th International Conference "Nanotechnologies" October 24 – 27, 2016, Tbilisi, Georgia. Nano – 2016, Abstracts, p.46, 2016. <http://nano2016.gtu.ge/>
- K.Chubinidze, B. Partsvania, A. Khuskivadze, M. Chubinidze 4th International Conference “Nanotechnologies,” Near Infrared Visualization of Prostate Cancer Cells Using Gold Nanorode Conjugated Fluorescent Dye Complex,” Nano 2016, October 24 -27 Tbilisi, Georgia, 2016. <http://nano2016.gtu.ge/>
- K. Chubinidze, B. Partsvania, A. Khuskivadze, G. Petriashvili, M. Chubinidze, - “Development of iv Vitro Prostate Cancer Biomarker on the Basis of Gelatin Matrix Incorporated Gold Nanoparticle Functionalized with Fluorescent Dye and Prostate

Specific Membrane Antigen, "5th International Caucasian Symposium on Polymers and Advanced Materials. Tbilisi, Georgia 2-5 July, 2017. <https://www.icsp.tsu.ge/>

- Ketevan Chubinidze, Besarion Partsvania, Alexandre Khuskivadze, Paata Burnadze, Gia Petriashvili, Diana Dzidziguri, Omari Mukbaniani Calmodulin Functionalized with the Fluorescent dye and Gold Nanoparticle for the Targeting of Calmodulin Mediated Processes in Eukaryotic Cells POLYCHAR 26 10-13 September. 2018 Tbilisi. Georgia. <http://polychar26.tsu.ge/index.php/Welcome/index/en/VcZ7Xyrswx>

- K. Chubinidze, D. Dzidziguri, O. Mukbaniani, B. Partsvania, A. Khuskivadze, P. Burnadze, A. Petriashvili Gold Nanoparticle and Fluorescent Dye Decorated Calmodulin and Prostate Specific Membrane Antigen Proteins as the Contrast Agents in the Biological Tissues 5th International Conference "Nanotechnologies November 19 – 22, 2018, Tbilisi, Georgia (Nano – 2018) <http://nano2018.gtu.ge/>

K. Chubinidze, D. Dzidziguri, M. Chubinidze, A. Petriashvili, G. Petriashvili, O. Mukbaniani. Liquid Crystal Microspheres Based Light and pH Controlled Smart Drug Delivery Systems. 6th International Caucasian Symposium on Polymers and Advanced Materials. 17-20 July, 2019 Batumi Georgia <http://www.icsp6.tsu.ge/ge/home>

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამის გრანტი: DO171/8-314/14 In vitro investigation of cancer biomarker on the basis of gold nanoparticules functionalized with near infrared fluorescence dyes and prostate specific antigen. დონორი: შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდი წამყვანი ორგანიზაცია: ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი დაწყების და დასრულების თარიღი: 2027-03-20 - 2018-02-20

სამეცნიერო ვიზიტი კალაბრიის უნივერსიტეტში სადისერტაციო ნაშრომის ფარგლებში ექსპერიმენტების ნაწილის შესასრულებლად.

ნაშრომი შესრულებულია: ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის კიბერნეტიკის ინსტიტუტში და კალაბრიის (იტალია) უნივერსიტეტში.