

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН УЛУТТУК ОНКОЛОГИЯ ЖАНА
ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ**

**И. К. АХУНБАЕВ атындагы
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

Д 14.22.655 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК 616.006+616.006.01-616.006.021-616.006.037 V.-74

КЫЛЧЫКБАЕВ АЗАМАТ КЕҢЕШБЕКОВИЧ

**ИОНДОШТУРУУЧУ НУРЛАНУУНУН ЖАНА ТӨМӨНКҮ
МОЛЕКУЛЯРДУУ ПЕКТИНДИН ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛЫК
ШИШИКТЕРГЕ АЙКАЛЫШКАН ТААСИРИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫК ИЗИЛДӨӨ)**

14.01.12 – онкология
14.01.13 – нур диагностикасы, нур терапиясы

Медицина илимдеринин кандидаты
окумуштуулук даражасын изденип алуу
үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2024

Иш И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын онкология кафедрасында жана биомедициналык изилдөөлөрдүн тармактар аралык окуу-илимий борборунда аткарылган.

Илимий жетекчилери: **Кудайбергенова Индира Орозобаевна**
медицина илимдеринин доктору, профессор,
И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик
медициналык академиясынын ректору
Аралбаев Рахатбек Туралыевич
медицина илимдеринин доктору, профессор,
Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо
министрлигинин Улуттук онкология жана гематология
борборунун нур терапиясы бөлүмүнүн башчысы

Расмий оппоненттери: **Косырев Владислав Юрьевич**
медицина илимдеринин доктору, профессор,
Н. Н. Блохин атындагы Улуттук медициналык
онкологиялык изилдөө борборунун диагностикалоо
жана дарылоонун рентгенхирургиялык ыкмалары
бөлүмүнүн жетектөөчү илимий кызматкери, Москва ш.
Хмелевский Евгений Витальевич
медицина илимдеринин доктору, профессор,
Россия Федерациясынын Саламаттык сактоо
министрлигинин Федералдык мамлекеттик
бюджеттик мекемесинин «Улуттук радиология
медициналык изилдөө борборунун» нур терапиясы
бөлүмүнүн башчысы

Жетектөөчү уюм: Акционердик коом «Казак онкология жана
радиология» илим-изилдөө борбору, окумуштуулар
кеңеши (050000, Алматы ш., Абай проспектиси, 91).

Коргоо 2024-жылдын 27-июнунда саат 13.00дө медицина илимдеринин
медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо
боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук
онкология жана гематология борбору жана тең уюштуруучу И. К. Ахунбаев
атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясын караштуу Д 14.22.655
диссертациялык кеңешинин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720020, Бишкек ш., И.
Ахунбаев көч., 90а., 2-кабат, конференц-залы. Диссертацияны коргоо боюнча
видеоконференцияга кирүү шилтемеси: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо
министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (720020,
Бишкек ш., Ахунбаев көч., 90 А) жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз
мамлекеттик медициналык академиясынын китепканаларынан (720020, Бишкек ш.,
Ахунбаева көч. 92) жана <https://vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын 16-майында жөнөтүлгөн.

Диссертациялык кеңештин илимий катчысы,
медицина илимдеринин кандидаты

У. А. Тургунбаев

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Бүткүл дүйнөдө залалдуу шишиктердин көбөйүшүнө жана анын өсүү тенденциясына байланыштуу онкологиялык кырдаал тынчсызданууну жаратууда. Рак дүйнөдөгү өлүмдөрдүн негизги себептеринин бири болуп, 2020-жылы дээрлик 10 миллион адамдын өмүрүн алган, же дээрлик ар бир алтынчы өлүмдүн себеби болгон [J. Ferlay et al., 2021; RL. Siegel et al., 2023]. Бул статистиканын басымдуу көпчүлүгү адамдык потенциалдын өнүгүү индекси төмөн жана орто өлкөлөргө туура келет.

Заманбап радиобиологиянын жана онкологиянын актуалдуу милдеттеринин бири - залалдуу шишиктерди дарылоонун оптималдуу ыкмаларын издөө, алардын ишинин натыйжалуулугун баалоо жана шишиктердин терапиялык эффекттерге жеке сезгичтигинин механизмдерин изилдөө болуп саналат.

Нур терапиясы радикалдуу жана паллиативдик максаттарда колдонулган ракты дарылоонун эң маанилүү жана көбүн эсе жалгыз ыкмасы болуп саналат. Өнүккөн өлкөлөрдө бейтаптардын 60 %на чейин нурлануу терапиясын жалгыз же башка ыкмалар менен айкалышып, дарылоонун ар кандай баскычтарында алышат. Нур терапиясынын негизги максаты, курчап турган кадимки кыртыштарга эң аз зыян келтирүү менен шишик клеткаларынын максималдуу санын, жок кылуу болуп саналат. Шишик процессинин олуттуу өсүшүндө, нурлануу, айкалыштырылган жана комплекстүү дарылоонун негизги этаптарынын бири катары колдонулат [К. П. Малеева, Н. А. Каримов, et al. 2018].

Нурлануу терапиясында залалдуу шишиктерге нурлануунун эффективдүүлүгүн жогорулатууга мүмкүндүк берүүчү радиомодификатордук заттарды колдонуу мүмкүнчүлүктөрүнө өзгөчө көңүл бурулат. Зыяндуу шишиктердин радиосезгичтигин радиомодификаторлордун жардамы менен контролдоп, нур терапиясынын натыйжасын жакшыртууга болот [Н. В. Денгина, В. В. Родионов, 2013].

Иондоштуруучу нурланууну дары модификациясы менен айкалыштыруунун пайдасы акыркы 15 жылда бир катар ири рандомизацияланган изилдөөлөрдө ишенимдүү түрдө көрсөтүлгөн [J. A. Bonner, P. M. Harari, J. Giralt, et. al. 2010, K. K. Ang, Q. Zhang, D. I. Rosenthal, P. F. Nguyen-Tan, et. al., 2014]. Радиомодификацияда платина туундуларын, 5-ФУ жана таксандарды колдонуу тажрыйбасы басма сөздө кеңири чагылдырылган [M. R. Posner, L. Le Lann, et. al. 2006, D. Rades, D. S. Aeidl, S. Janssen, et. al., 2016]. Терапевтикалык интервалды ийгиликтүү кеңейтүүнүн жолдорунун бири - модификациялоочу катары цетуксимаб сыяктуу максаттуу дарыларды колдонуунун эсебинен шишиктин радиосезгичтигин тандап жогорулатуу [J. A. Bonner, P. M. Harari, J. Giralt, et. al., 2010].

Акыркы убакта табигый полисахариддер - пектиндер жана алардын модификацияланган нано-өлчөмдүү формалары радиомодификаторлор катары кызыгууну жаратууда [Hui Xu, Xiaojuan Xu, 2016, И. О. Кудайбергенова, Б. Н.

Лепшин, Чакеев ж.б., 2016]. Эксперимент жүзүндө модификацияланган цитрус пектини андроген көз карандысыз агрессивдүү простата шишигин дарылоодо нур терапиясынын таасирин күчөтүп, метастаздардын пайда болуу коркунучун азайтты. Пектиндин таасиринен простата безинин шишик клеткалары нур терапиясына сезгичтиги жогорулады. Модификацияланган цитрус пектининин агрессивдүү простата безинин рак клеткаларынын радиосезгичтигин жогорулатуу жөндөмдүүлүгү илимпоздор жана бейтаптар үчүн кубанычтуу жаңылык болуп эсептелет: мисалы, галектин-3тү ингибирлөө аркылуу сезгенүүдөн жана фиброздон коргоо кадимки ткандарга зыянды азайтууга жардам берет, анткени фиброз нур терапиясынын кеңири таралган терс таасир болуп саналат. Изилдөөдө модификацияланган цитрус пектининин жана анын радиациялык терапия менен айкалышынын простата безинин шишик клеткаларына, тактап айтканда DU-145, PC-3 жана CI-1 линияларына тийгизген таасири талданган. Өзгөртүлгөн цитрус пектининин жана нурлануунун айкалышы DU-145 жана CI-1 клеткаларына синергетикалык таасирин тийгизген, ошондой эле PC-3 клеткаларына каршы эффективдүүлүктү көрсөткөн. Клеткаларды пектин менен дарылоо клетканын миграциясын 20% га, клетканын инвазиясын 40% га азайткан. Изилдөөнүн натыйжалары өзгөртүлгөн цитрус пектинин клетканын нурлануу терапиясына туруктуулугун жеңүү үчүн клетка сенсibilизатору катары колдонулушу мүмкүн экенин көрсөттү [S. Conti, A. Vexler, L. Nagoel, L. Kalich-Philosoph, et.al., 2018]. Физикалык фактор менен өсүмдүктүн же химиялык препараттын өз ара аракеттенүү формасын аныктоого кызыгуу бар экендиги талашсыз.

Жетишээрлик дэңгээлде негизделген, дары-дармектердин же чөптөрдүн (биологиялык активдүү заттар же физикалык факторлор) фармакодинамикалык өз ара аракеттенүүсүн баалоо ыкмаларынын бири болуп, кылдат иштелип чыккан жана кеңири текшерилген “универсалдуу” Чоу-Талалай теориясы жана анын комбинатордук индекс теоремасы болуп саналат [Т. Чоу, П. Талалай, 1988, Т. Ч. Чоу, 2006]. Мурдараак, төмөн молекулалуу кызылча жана цитрус пектиндерин циклофосфан менен айкалыштырып колдонууда шишикке каршы эффектти потенциалдоо түрүндө синергиялык эффект байкалаары көрсөтүлгөн [Н. Ю. Алимжонов, И. Ш. Чакеев, Б. Н. Лепшин, ж.б. 2014]. Бирок, нур терапиясынын натыйжаларына ар кандай факторлордун өз ара таасиринин даражасын баалоо үчүн изилдөөлөр азырынча жок. Ошентип, *in vivo* моделдеринде төмөн молекулалуу пектиндин радиомодификациялык касиеттерин изилдөө, пектиндин жана нурлануунун биргелешкен таасири астында шишиктеги патоморфологиялык өзгөрүүлөрдү изилдөө жана пектин менен нур терапиясынын биргелешкен таасирин сандык баалоо. практикалык жана теориялык онкология үчүн шексиз кызыкчылык жаратат .

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, негизги илимий программалар (долбоорлор), окуу жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги изилдөө иштери менен байланышы. Иш Кыргыз Республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин «Модификацияланган шишикке каршы терапиянын

морфофункционалдуу ткандык реакциялары» [Мамлекеттик каттоо № 0007693] темасы боюнча илимий-изилдөө иштерине болгон мамлекеттик тапшырыктын алкагында жүргүзүлдү. «Нано-өлчөмдүү пектиндердин, цитостатиктердин жана бигуаниддердин шишикке болгон биргелешкен таасирин сандык баалоо (эксперименталдык изилдөө жана математикалык моделдөө)» [Мамлекеттик каттоо № 4220].

Изилдөөнүн максаты: Өсүмдүк полисахариддеринин – төмөнкү молекулярдык цитрус жана кызылча пектиндеринин радиомодификациялоочу, шишикке каршы потенциалын трансплантациялоочу шишиктердин моделдеринде эксперименталдык жактан баалоо.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Эксперименталдык шишиктердин өсүү параметрлерин, нурлуунун таасиринин фонунда, төмөнкү молекулалуу пектиндерди менен дарылоо фонунда жана ошондой эле аларды бирге колдонуудагы таасиринин фонунда изилдөө.

2. Эксперименталдык шишиктердин, нурлануунун таасиринен, төмөнкү молекулалуу пектиндер менен дарылоодон жана аларды бирге колдонуудан болгон морфологиялык өзгөрүшүн изилдөө.

3. Нурлануу менен төмөнкү молекулалуу пектиндердин бириккен өз ара аракеттенүүсүнүн мүнөзүн аныктоо.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы. Биринчи жолу, кызылчанын төмөнкү молекулалуу пектининин жана төмөнкү молекулалуу цитрус пектининин таасири, радиациялык дарылоо методдору менен айкалыштырылып, эксперименталдык шишик процессинин моделдеринде изилденген.

Төмөнкү молекулалуу пектиндердин радиосенсибилизациялоочу жана радиопротектордук касиеттерин далилдеген натыйжалар алынды.

Комбинатордук көрсөткүч теоремасынын негизинде пектиндер менен нурлануу терапиясынын өз ара аракеттенүүсүнүн формалары аныкталды.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси. Алынган маалыматтар, зыяндуу шишиктердин цитостатикалык терапиясынын жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу максатында, төмөнкү молекулярдык пектиндердин нурлануу терапиясы менен айкалышта болгон шишикке каршы таасирин андан ары терең изилдөө үчүн негиз болуп саналат. «CompuSyn» компьютердик программасын, комбинатордук индекстин маалыматтарын эске алуу менен адаптациялоо жана практикалык колдонуу, нур менен дарылоону жана химиотерапияны эффективдүү жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

Диссертациянын коргоого коюлган негизги жоболору:

1. Модификацияланган цитрус пектини жана төмөнкү молекулярдык кызылча пектини Уокердин карциномасынын жана C-45 саркомасынын шишик клеткаларынын нурлануу терапиясына болгон сезгичтигин жогорулатат жана радиопротектордук таасирге ээ жана бул нерсе шишиктин өсүшүнүн жайланышы жана эксперименталдык жаныбарлардын жашоо убактысынын өсүшү менен далилденет.

2. Ферменттик модификациялоо жолу менен алынган төмөнкү молекулалуу цитрус пектини, шишикке каршы потенциалы боюнча, кызылчадан алынган төмөнкү молекулалуу пектинге окшош.

3. Трансплантациялануучу 45 саркомага болгон радиациянын жана пектиндердин биргелешкен таасири 3-4 даражадагы радиациялык патоморфозду пайда кылат.

4. Нур терапиясы менен пектинди айкалыштыруу үчүн комбинатордук индекс, ED50 жана ED 95 үчүн (эффективдүү дозалар), 0,02 жана 0,31 болгон, бул синергетиканын күчтүү даражасын көрсөтүп турат.

5. CompuSyn программасы шишиктерге болгон нурлануунун жана төмөнкү молекулярдык полисахариддердин биргелешкен таасиринин мүнөзүн баалоо үчүн жарактуу.

Изденүүчүнүн жеке салымы. Изденүүчүнүн жеке катышуусу, адабий булактарды тандоону жана изилдөөнү, пландаштырууну, уюштурууну жана бардык заманбап изилдөө ыкмаларын колдонуу менен эксперимент жүргүзүүгө түздөн-түз катышууну камтыйт. Алынган изилдөөлөрдүн натыйжаларына баа берүү, тиешелүү топторго бөлүү жана сандык параметрлерди статистикалык иштетүү, автордун өзү тарабынан ишке ашырылган.

Диссертациянын натыйжаларын апробациялоо. Диссертациялык иштин негизги жоболору: КМШ жана Евразия өлкөлөрүнүн онкологдорунун жана радиологдорунун XIII конгрессинде (Астана, 2022), И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын илим күндөрүндө (Бишкек, 2022) жана кафедралар аралык отурумунда (Бишкек, 2024) баяндалып талкууланды.

Диссертациянын натыйжаларынын жарыяланышы. Диссертациянын изилдөө материалдарынын негизинде 6 илимий эмгектери чыккан, анын ичинен 1 Кыргыз Республикасынын патенти алынган жана 3 илимий макала - РИНЦ системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү, импакт-фактору 0,1ден кем эмес болгон басылмаларда жарыяланган.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү. Диссертациялык иш 100 бетте компьютердик текстте терилген. Кириш сөздөн; адабий серептен, материалдар жана изилдөө ыкмаларынын, жеке изилдөөлөрдүн натыйжаларын камтыган 3-баптан; корутундулардан жана колдонулган адабияттардын тизмесинен турат. Библиографиялык көрсөткүч 189 булакты камтыйт, анын ичинде 88 орус тилиндеги, 78 чет тилдеги булактар. Диссертацияда 11 таблица жана 17 сүрөт көрсөтүлгөн.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Кириш сөздө изилдөө темасынын актуалдуулугу көрсөтүлүп, максаты жана милдеттери белгиленген, иштин жаңылыгын жана практикалык маанисин, ошондой эле коргоо үчүн чыгарылган диссертациянын негизги жоболору берилген.

1-бап. «Өсүмдүктөрдөн даярдалган каражаттардын шишикке каршы кадимки дарылоонун интеграциясы» (адабий сереп). Бул бапта шишиктерди комплекстүү дарылоодо өсүмдүк тектүү крахмалсыз полисахариддерди колдонуунун мүмкүнчүлүктөрү көрсөтүлөт. Пектиндердин касиеттерине кеңири мүнөздөмө берилип, пектиндердин медициналык практикада колдонулуш аймактары көрсөтүлгөн. Нурлануу терапиясын радиомодификациялоо методдору жана пектиндерди радиомодификаторлор катары колдонуу, ошондой эле химиялык жана физикалык факторлордун өз ара таасир этүүсүнүн формалары жана мындай таасирлердин санын аныктоо ыкмалары баяндалган. Адабият таанууда негизинен акыркы жылдардагы адабий маалыматтар пайдаланылып, материал сын көз карашта берилген. Алынган маалыматтарды талдоо - изилдөө темасынын актуалдуулугун тастыктайт.

2-бап. Методология жана изилдөө ыкмаларында материалдар менен изилдөө ыкмалары жөнүндө негизги маалыматтар көрсөтүлгөн.

2.1. Изилдөөнүн объектиси жана предмети. *Изилдөөнүн объектиси:* трансплантацияланган шишиктери бар жаныбарлар болгон. *Изилдөөнүн предмети:* пектин жана нур терапиясынын шишик менен айкалышкан таасири.

Иштин эксперименталдык бөлүгү ар кандай жыныстагы, салмагы жана жашы бирдей болгон 360 тексиз ак келемиштерге (И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын биомедициналык изилдөөлөрдүн тармак аралык илимий-окуу борбору тарабынан берилген) жасалган. Изилдөөлөр тери астында трансплантацияланган шишиктери бар жаныбар-шишик алып жүрүүчүлөргө жүргүзүлгөн. Эксперименттерде, гистологиялык түзүлүшү, өсүү ылдамдыгы жана биологиялык касиеттери боюнча айырмаланган трансплантациялык шишиктердин штаммдары- Уокер-256 карциносаркомасы (W-256) жана 45 саркомасы (C-45) колдонулган. Трансплантация үчүн материал, Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Онкология жана радиология илим-изилдөө институтунун шишик штаммдар банкынан алынган (Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Онкология жана радиология илим-изилдөө институтунун виварий башчысы В. К. Красноштановтун кичи пейилдиги менен берилген).). Жаныбарлар менен иштөө Хельсинки Декларациясынын [14] Европа Шериктештигинин Директивасында [86/609/ЕЕС] баяндалган гумандуулуктун принциптерин колдонуу менен жүргүзүлгөн.

Кызылча пектини, Россиянын медицина илимдер академиясынын химия жана машина куруу институтунун лабораториясынын башчысы, химия илимдеринин доктору К. А. Кыдралиеванын кичи пейилдиги жана жардамы менен камсыздалды.

PectaSol – модификацияланган цитрус пектини, цитрус кабыгынын өзөгүнөн алынат. Зат рН, температура жана ферменттер тарабынан иштетилет. Бул Econugenics фирмасы тарабынан чыгарылган коммерциялык препарат.

Шишиктер менен эмдөө (W-256, C-45), тери астына шишик клеткаларынын гомогендүү суспензиясын 0,5 мл көлөмдө (1:3 же 1:10

катышында суюлтуп) 199 чөйрөдө сайуу менен жүргүзүлдү. Контролдук жана эксперименталдык топтордо жаныбарлардын саны 8-10го барабар болду.

2.2 Шишик алып жүрүүчү жаныбарларды дарылоо ыкмасы. Пектин менен жаныбарларды дарылоо, шишик трансплантациясынан 72 сааттан кийин башталып, 7 күн бою күн сайын жүргүзүлдү. Пектиндер стерилденген, дистилляцияланган жылуу сууда 650 мг/кг жана 325 мг/кг дозада эритилип, жаныбарларга металл зонддун жардамы менен интромастралдык түрдө берилген.

Жаныбарларга эфирдик же хлороформдук наркоздун астында, пектин менен дарылоонун 5- же 7- күндөрүндө (шишиктердин трансплантациясынан кийинки 8- жана 10- күнөрүндө) нурлантуу жүргүзүлдү (2.2.1 жана 2.2.2- сүрөттөр).



2.2.1-сүрөт - ЛУЭВ-15 М1 сызыктуу тездеткичи.



2.2.2-сүрөт – Келемиштерди сызыктуу тездеткичте нурлантуу.

Нурлануунун энергиясы 10 МЭВти, тереңдиги 2 смге барабар болду, 1,5 – 3 Грей дозасында бир жолу нурлантуу жүргүзүлдү. Нурлантуудан кийин, шишиктердин көлөмүнө жараша орточо 4x4 смди түздү.

2.3 Трансплантациялануучу шишиктерге дарылардын жана нурлануунун шишикке каршы таасирин эксперименталдык баалоо методдору. Шишикке каршы таасир, дары алып жаткан жана контролдук (дары албаган) топтордогу жаныбарлардын шишиктеринин орточо көлөмүнүн ($V_{ср.}$, см³), шишиктин өсүшүнүн токтошунун (ШӨТ % менен), орточо жашоо

узактыгынын (ОЖУ, күндөр менен) айырмасы менен салыштырылып жана жаныбарлардын жашоо узактыгынын өсүшү (ЖУӨ % менен) менен бааланган. Шишиктин өсүү динамикасы, шишиктин өлчөмүн штангенциркуль менен өз ара перпендикулярдуу үч тегиздикте өлчөнгөн.

2.4 Натыйжаларды статистикалык иштен чыгуу. Орточо арифметикалык (\bar{x}) жана орточо (sx) катасы эсептелген. Салыштырылган топтордогу айырмачылыктардын маанилүүлүгү Студент-Фишер t-тестинин жана Вилкоксон-Манн-Уитни тестинин [18,19] жардамы менен аныкталган. Жыйынтыктар, маанилүүлүк деңгээли $p < 0,05$ болгондо, ишенимдүү деп эсептелди.

2.5 Лабораториялык жаныбарлардын шишиктеринин гистологиялык препараттарына морфологиялык анализ. Морфологиялык изилдөөлөр үчүн биологиялык материал алуу, дарылоо башталгандан кийин 3, 7, 14, 17 жана 21 же 24-күндөрү ишке ашырылган. Гистологиялык изилдөөлөр стандарттуу методдор боюнча жүргүзүлгөн.

2.6 Комбинатордук көрсөткүч теоремасынын негизинде төмөнкү молекулярдык пектиндин жана радиациялык терапиянын айкалышкан эффекттерине сандык баа берүү. Пектиндин жана жергиликтүү нурлануунун биргелешкен таасири, “доза-таасир” байланышын сүрөттөгөн медианалык таасир теңдемесине негизделген “универсалдуу” Чоу-Талалай теориясынын комбинатордук индекс теоремасынын негизинде иштелип чыккан “CompuSan” компьютердик программасы аркылуу бааланган. СИ аныктоо үчүн дары концентрациясынын туруктуу катышы жана бири-бирин жокко чыгаруучу теңдемелер колдонулган.

3-бап. Жеке изилдөөлөрдүн натыйжалары жана аларды талкуулоо.

3.1 Иондоштуруучу нурлануунун фонунда, пектиндерди киргизүү менен жана алардын айкалышкан таасирлери менен эксперименталдык шишиктердин өсүшүнүн кинетикасы. Төмөнкү молекулалуу кызылча пектининин шишикке каршы активдүүлүгүн жана радиомодификациялоочу касиеттерин баалоо боюнча эксперименттердин биринчи сериялары Уокерд карциносаркома моделинде жүргүзүлгөн (3.1.1, 3.1.2-таблицалар).

3.1.1-таблица - Төмөнкү молекулалуу кызылча пектининин Уокер карциносаркомасына каршы таасирин баалоо

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен:	
	Пектин менен дарылоонун 7-күнү	Пектин менен дарылоонун 14-күнү
Контролдук тайпа	2,09±0,61	23,3±1,64
Кызылча пектини 650мг/кг	0,36±0,24	7,4±1,36
ШӨТ %	82,7%	68,2%

3.2.1-таблица - Уокер карциносаркомасын, төмөнкү молекулалуу кызылча пектинин ооз аркылуу берүү менен катар нурлантуунун натыйжалары. Нурлануу дозасы-3 Гр

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен жана өсүшүнүн токтошу % менен:			Орточо жашоо узактыгы күн менен
	Нурлануудан кийин 2-күн	Нурлануудан кийин 5-күн	Нурлануудан кийин 15-күн	
Нурлануу 3гр	4,1±0,2	9,9±0,5	*	14,3±1,2
Кызылча пектини 650мг/кг + Нурлануу 3гр	1,9±0,1	6,8±0,3	0	90,0±3,2
ШӨТ %	53,7%	31,3%	100%	
ЖУӨ %				529,4%

*- жаныбарлардын өлүшү

Таблицада көрсөтүлгөндөй, кызылча пектинин алган группада дарылоо башталгандан кийин 7 жана 14-күндөрдөгү шишикттн өсүшүнүн басандоосу 82,7% жана 68,2%ти түзүп, күчтүү шишикке каршы таасир берилгени далилденди. Бирок, андан ары шишикттн өсүшүнүн токтошу акырындык менен төмөндөп, жокко эсе азайган.

Тажрыйбалар көрсөткөндөй, бул шишик, 3 Гр нурлануу дозасында нур терапиясына сезгичтигин көрсөткөн жок. Нурлантуудан кийин 2, 5 жана 15-күндөрдө шишиктин өсүшү уланып, трансплантациядан кийин 3-жуманын аягында бул топтун жаныбарлары толук өлүшкөн. Пектин менен нурлануунун айкалышкан таасиринен, өсүштүн олуттуу басандоосу нурлантуудан кийинки 2, 5 жана 15-күндөрүндө $p < 0,01 - 0,001$ маанилик деңгээлинде байкалган. 15-күнү шишиктин өсүшү 100% токтоп, шишик толук регрессия болду. Албетте, бул шишикке каршы таасир жаныбарлардын өмүрүнүн узарышына себеп болду. Пектинди жана нурланууну алган тайпада бардык жаныбарлар аман калып, жашоо узактыгынын өсүшү дээрлик 530% түздү.

Кийинки эксперименттер сериясында төмөнкү молекулалуу цитрус пектининин (PectaSol препараты) монотерапияда жана нурлануу менен айкалышкандагы шишикке каршы касиеттери Уокер карциносаркомасынын моделинде изилденген (3.1.3, 3.1.4-таблицаалар).

3.1.3-таблица - Төмөнкү молекулалуу цитрус пектининин (PectaSol) Уокер карциносаркомасына каршы активдүүлүгүн баалоо

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен:	
	Пектин менен дарылоонун 7-күнү	Пектин менен дарылоонун 14-күнү
Контролдук тайпа	6,02±0,23	7,3±1,55
PectaSol 650мг/кг	3,25±0,22	2,54±1,18
ШӨТ %	45,68%	65,58%

3.1.4-таблица - Төмөнкү молекулалуу цитрус пектинин (PectaSol®) ооз аркылуу берүү менен катар Уокер карциносаркомасын нурлантуунун натыйжалары. Нурлануунун дозасы - 3 Гр

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен жана өсүшүнүн токтошу % менен:		Орточо жашоо узактыгы күн менен
	Нурлануудан кийин 5-күн	Нурлануудан кийин 15-күн	
Нурлануу 3 Гр	8,3±0,4	6,1±0,3	22,3±1,9
PectaSol 650 мг/кг + нурлануу 3 Гр	2,6±0,1	0,5±0,03	79,0±4,1
ШӨТ %	68,7%	91,8%	
ЖУӨ %	254,2%		

PectaSol менен дарылоодо, дарылоо башталгандан тартып 7-14-күндөрүндө шишиктин өсүшү, статистикалык олуттуу түрдө, 45,68 % жана 65,58 %га токтогон.

PectaSol жана нурлануу менен дарыланган жаныбарларда нурлануудан кийинки 15-күнү шишиктин өсүшү дээрлик 92% га токтоп, ал эми жашоо узактыгынын өсүшү 254 %ды түздү.

Андан кийин, төмөнкү молекулалуу цитрус пектининин (PectaSol) шишикке каршы жана радиомодификатордук касиеттери, саркома 45 шишигинин моделинде эксперименталдык сыноодон өткөрүлдү (3.1.5, 3.1.6-таблицалар).

3.1.5-таблица - Төмөнкү молекулярдык цитрус пектининин (PectaSol) 45 саркомасына каршы активдүүлүгүн баалоо

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен:		Орточо жашоо узактыгы күн менен
	Пектин менен дарылоонун 7-күнү	Пектин менен дарылоонун 14-күнү	
Контролдук тайпа	2,52±0,91	6,79±1,89	21,5±3,54
PectaSol 650мг/кг	0,64±0,27	1,02±0,46	58,15±15,03
ШӨТ %	74,6%	85%	
ЖУӨ %	170,46 %		

3.1.6-таблица - Төмөнкү молекулалуу цитрус пектининин (PectaSol) ооз аркылуу берүү менен катар 45 саркомасын нурлантуунун натыйжалары. Нурлануунун дозасы - 3 Гр

Тайпа	Шишиктин орточо көлөмү см ³ менен жана өсүшүнү токтошу % менен:		Орточо жашоо узактыгы күн менен	Шишиксиз тирүү калгандар
	Нурлануудан кийин 7-күн	Нурлануудан кийин 14-күн		
Нурлануу 3 Гр	0,545±0,27	2,11±0,029	17,5±1,63	
PectaSol 650 мг/кг + нурлануу 3 Гр	0,068±0,02	0,041±0,039	62,6±11,47	87,5%
ШӨТ %	87,52%	98,05%		
ЖУӨ %	357,7%			

PectaSol өз алдынча колдонулганда, дарылоо башталгандан тартып 7-14-күндө шишиктин өсүшүнө 74,6-85 %га статистикалык жактан олуттуу тоскоол болгон жана контролдук тайпага салыштырмалуу келемиштердин жашоо узактыгын 170,46 %га жогорулаткан. Ошону менен бирге, кийинки күндөрү өсүү темпинин басаңдашы байкалган жана байкоонун 21-күндө шишиктин өсүшүнүн токтошу таптакыр жок болгон.

3 Гр дозасында жергиликтүү нурланууну жана PectaSol 650 мг/кг биргелешип колдонууда, нурлануудан кийинки 7-күндө шишик түйүндөрүнүн өсүшүнүн токтошу анын көлөмүнүн критерийи боюнча 87,5% га, ал эми нурлануудан кийинки 14-күндө контролго салыштырмалуу 98,05%га барабар болгон. PectaSol радиациялык жаракаттын оордугун азайтып, нурлануучу жаныбарлардын өмүрүнүн узактыгын 357,7% га, шишик регрессиясын 87,5%ке чейин жана байкоонун акырына карата жаныбарлардын толук аман калышын жогорулатты. Салыштыруу үчүн, 3 Гр нурланууда контролдук топтун жаныбарлары шишик трансплантациясынан кийин 2-3 жуманын ичинде өлүп калышкан.

Радиомодификациянын натыйжаларын кайталоо максатында трансплантацияланган 45 саркомасы бар жаныбарларды нурлантуу боюнча эксперименттердин кошумча сериясы өткөрүлдү. Изилдөөнүн маалыматтары 3.1.7, 3.1.8, 3.1.9-таблицаларда көрсөтүлгөн.

3.1.7-таблица – контролдук топтор

Топ	№	Трансплантациянын 10-күнүн өлчөө		Топ	№	Трансплантациянын 17-күнүн өлчөө (7 нурлануудан кийин)		Трансплантациянын 24-күнүн өлчөө (14 нурлануудан кийин)	
		өлчөмү	көлөмү см ³			өлчөмү	көлөмү см ³	өлчөмү	көлөмү см ³
Контроль	1	1,5*1,5*1,5	1,69	Контроль Интактн.	1	2,2*2,2*2,2	5,32	4,0*3,8*4,0	30,4
	2	2,5*2,2*2,0	5,5		2	3,5*2,9*2,5	12,7	5,5*5,1*4,2	58,9
	3	2,0*2,0*2,0	4,0		3	3,9*2,2*2,2	9,44	4,8*4,1*3,0	29,5
	4	3,0*2,6*2,0	7,8		4	4,5*2,9*2,2	14,4	5,1*4,4*3,3	37,0
	5	1,8*1,8*1,8	2,9		5	3,6*2,4*2,2	9,5	3,5*3,2*2,6	14,6
	6	2,7*2,2*2,0	5,94		6	4,0*2,2*2,2	9,68	4,8*4,2*3,2	32,3
	7	2,1*2,0*1,8	3,78		7	3,6*2,6*2,2	10,3	-----	
						x±sx	10,2±1,1	x±sx	33,8±5,9
	8	2,8*2,2*2,5	7,7	Нурлануу 3 Гр	1	3,0*2,0*2,0	6,0	3,2*3,2*2,0	10,24
	9	2,0*2,0*1,8	3,6		2	1,8*2,0*1,8	3,24	4,0*4,0*2,0	16,0
	10	2,3*2,3*2,5	6,61		3	0,5*0,5*0,5	5,72	2,2*2,2*1,5	3,63
	11	2,6*2,0*2,0	5,2		4	0,8*0,8*0,8	4,0	3,2*3,0*2,0	9,6
	12	2,0*2,0*1,6	3,2		5	1,2*0,8*0,7	3,96	3,4*3,0*1,9	9,69
	13	1,8*1,8*1,5	2,43		6	0,8*0,6*0,6	2,43	-----	-----
	14	2,1*2,0*1,8	3,78		7	-----	---	-----	-----
	15	2,,0*1,7*1,4	2,38		8	-----	----	-----	-----
		x±sx	4,44±0,497			x±sx ТРО- 58,51%	4,22±0,568	x±sx ТРО- 70,89%	9,83±1,95

3.1.8-таблица - РестаSol препаратынын саркома C-45 радиомодификациялоочу касиеттери

Топ	№	Трансплантациянын 10-күнүн өлчөө		Топ	№	Трансплантациянын 17-күнүн өлчөө (7 нурлануудан кийин)		Трансплантациянын 24-күнүн өлчөө (14 нурлануудан кийин)	
		өлчөмү	көлөмү см ³			өлчөмү	көлөмү см ³	өлчөмү	көлөмү см ³
РестаSol 650мг/кг	1	2,0*2,9*1,8	4,5	РестаSol 650мг/кг	1	2,0*1,9*2,0	3,8	1,5*1,5*1,6	1,8
	2	1,2*1,0*0,8	0,48		2	3,0*2,5*1,5	5,63	3,7*2,8*2,5	12,9
	3	1,6*1,2*1,0	0,96		3	1,9*1,8*1,4	2,39	1,2*1,2*0,8	0,58
	4	2,4*2,0*1,8	4,32		4	2,4*2,2*2,0	5,28	1,2*1,2*1,2	0,86
	5	0,5*0,5*0,5	0,06		5	0,8*0,8*0,8	0,26	1,5*2,0*1,0	1,5
	6	2,4*1,8*1,2	2,59		6	2,2*1,8*1,1	2,18	2,1*2,0*1,5	3,15
	7	0,8*0,8*0,8	0,26		7	0,8*0,8*0,8	0,26	--	
	8	1,5*0,8*0,8	0,48		8	1,8*1,4*0,8	1,01	--	
					x±sx		2,59±0,75	x±sx	3,47±1,93
					TPO-74,43%			TPO-89,72%	
	9	0,5*0,5*0,5	0,06	РестаSol 650мг/кг + Нурлануу 3 Гр	1	0,5*0,5*0,5	0,06	1,5*1,2*2,0	1,8
	10	2,0*1,4*1,2	1,68		2	1,2*0,8*0,8	0,38	0,5*0,5*0,5	0,06
	11	0,8*0,8*0,8	0,26		3	0,8*0,8*0,8	0,25	1,2*1,4*1,2	1,01
	12	1,4*0,8*0,8	0,498		4	1,2*0,8*0,7	0,34	0,3*0,3*0,3	0,01
	13	1,8*1,4*1,2	1,51		5	0,6*0,6*0,6	0,11	1,0*0,8*0,8	0,32
	14	3,0*2,0*2,0	6,0		6	1,2*1,2*1,2	0,86	3,5*2,5*2,0	8,75
	15	0,8*0,8*0,8	0,256		7	2,2*2,0*2,0	4,4		
	16	1,5*1,5*1,5	1,68		8	0,8*0,8*0,8	0,26		
	x±sx 1,63±0,46 TPO-63,28%				x±sx 0,83±0,048 TPO-91,84%			x±sx 1,99±1,37 TPO-94,11%	

3.1.9-таблица - РестаSol препаратын ооз аркылуу берүү менен 45 саркомасын нурлантуунун натыйжалары (жыйынтыктоочу таблица)

Топтор	Трансплантациянын 7-күнү		Трансплантациянын 17-күнү (нурлануудан кийинки 7-күн)		Трансплантациянын 24-күнү (нурлануудан кийинки 14-күн)	
	Көлөмү см ³	ШӨТ %	Көлөмү см ³	ШӨТ %	Көлөмү см ³	ШӨТ %
Контроль (интактлык)	4,44±0,497	--	10,18±1,07	--	33,77±5,89	--
Нурлануу 3 Гр	4,44±0,497	--	4,22±0,568	58,51	9,83±1,95	70,89
РестаSol 650мг/кг	1,63±0,46	63,28	2,59±0,75	74,43	3,47±1,93	89,72
РестаSol 650 мг/кг + Нурлануу 3 Гр		--	0,833±0,048	91,84	1,99±1,37	94,11

3.1.7, 3.1.8 жана 3.1.9 таблицалардан көрүнүп тургандай, нурлантуусуз интактык жаныбарлардын контролдук тобунда шишиктин тез өсүшү байкалган жана трансплантациядан кийин 17 жана 24-күндө шишик көлөмүнүн критерийи боюнча, шишик түйүнүнүн өлчөмү тиешелүүлүгүнө жараша $10,18 \pm 1,07$ жана $33,77 \pm 5,89$ болгон жана жаныбарлар 3 жуманын ичинде өлүшкөн.

PectaSol колдонбостон нурланууга дуушар болгон келемиштердин тайпасында нурланбаган жаныбарлар тайпасына салыштырмалуу шишиктин өсүшүнүн токтошу нурлануудан кийин 7 жана 14-күндөрдө 58,58-70,89% га барабар болуп, бирок натыйжа кыска убакытка созулган, анткени 2-3 жуманын ичинде жаныбарлар өлүп баштаган, шишикти трансплантациялагандан кийин 31-күнүнө карата баары өлүп бүткөн. PectaSol препаратынын жана нурлануунун таасири астындагы тайпада шишиктин өсүшүнүн токтошу 7 жана 14-күндөрүндө жогорку деңгээлде сакталып, 91,84-94,11%ды түзүп, жаныбарлардын жашоо көрсөткүчү жогорулаган, активдүүлүктөрү жана мобилдүүлүктөрү калыбына келтирилген.

Пектиндин жана нурлануунун биргелешкен таасирин баалоо максатында, дозасы 325 мг/кг пектин жана 1,5 Гр дозада нурланууну колдонуп, бир катар эксперименттер жүргүзүлгөн (3.1.8-таблица).

3.1.10-таблица - Төмөн молекулалуу цитрус пектинин (PectaSol) 325 мг/кг дозада ооз аркылуу берүү менен катар 45 саркомасын 1,5 Гр дозада нурлануунун натыйжалары

Тайпа	Шишиктин өлчөмү см ³ менен жана анын өсүшүнүн басаңдашы % менен:		Жашоонун орточо убактысы күн менен
	Нурлануудан кийин 7-күн	Нурлануудан кийин 14-күн	
Контролдук тайпа	4,34±0,512	5,52±0,99	
Нурлануу 1,5 Гр	2,55±0,429	2,34±0,424	19,6±1,48
ШӨТ %	41,24 %	56,54%	
PectaSol 325мг/кг + нурлануу 1,5 Гр	1,648±0,157	1,55±0,311	63,11±9,16,
ШӨТ %	62,03 %	71,9 %	
ЖУӨ %	322,2%		

3.1.10 таблицадан көрүнүп тургандай, нурлануусуз бүтүн жаныбарлардын контролдук тайпасында шишиктин өсүшү трансплантациядан кийин 17 жана 24-күндө байкалган, шишик түйүнүнүн өлчөмү $4,34 \pm 0,512$ см³ жана $5,52 \pm 0,99$ см³ болгон жана жаныбарлар орто эсеп менен 3-4 жуманын ичинде

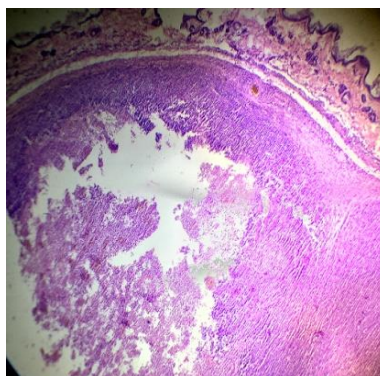
өлүшкөн. PectaSol колдонбостон нурланууга дуушар болгон келемиштердин тобунда шишиктин өсүшүнүн басаңдашы нурлануудан кийин 7 жана 14-күндө $2,55 \pm 0,429$ см³ жана $2,399 \pm 0,424$ см³ ка барабар болуп, бул нурланбаган контролго салыштырмалуу 41,24% жана 56,54%ды түзгөн. PectaSol алаган жана нурланууга дуушар болгон топто, нурлануудан кийин 7 жана 14-күндө шишиктин өсүшүнүн басаңдашы 62,03–71,9 %дык деңгээлде кармалган. Ошондой эле, жаныбарлардын аман калуу деңгээли жогорулаган (жашоо узактыгынын өсүшү – 322,2%).

Радиомодификация боюнча эксперименттердин корутундусунда кызылчадан алынган жана механикалык иштетүүгө дуушар болгон пектин шишикке каршы потенциалы боюнча цитрус жемиштеринен ферменттик модификация жолу менен алынган «PectaSol» препаратына туура келгенин белгилей кетүү керек. Ошентип, радиомодификациялоо жөндөмдүүлүгү боюнча пектин менен «PectaSol» препараты дээрлик бирдей болуп чыкты.

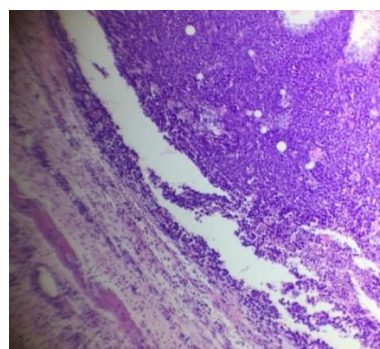
Патоморфологиялык изилдөөлөр. Шишик үлгүлөрү трансплантация жана дарылоо башталгандан тартып 3-7 күн аралыкта изилденген.

Трансплантацияланган С-45 шишигиндеги патоморфологиялык өзгөрүүлөргө ылайык, төмөндөгүлөрдү белгилесе болот:

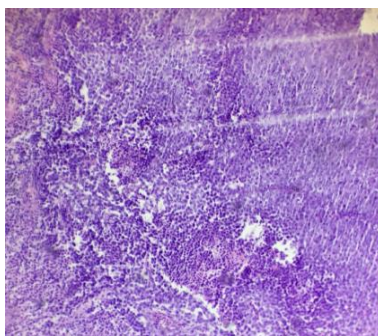
1. Контролдук топтогу шишик, шишик прогрессинин закондору боюнча өнүгөт жана шишик көлөмүнүн өсүшү, шишик паренхимасынын некрозу, шишикктин курчап турган ткандарга болгон инвазиясы жана көптөгөн тамыр метастаздары менен коштолот (3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 жана 3.2.4-сүрөттөр).



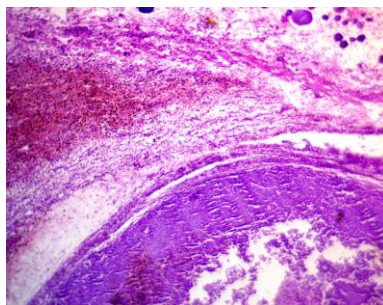
3.2.1-сүрөт. - Саркома С-45 шишик трансплантациясынан кийин 3-күнү.



3.2.2-сүрөт. - Саркома С-45 шишик трансплантациясынан кийин 7-күнү.

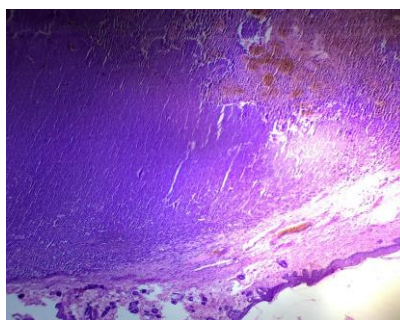


3.2.3-сүрөт. - Саркома С-45 шишик трансплантациясынан кийин 14-күнү.

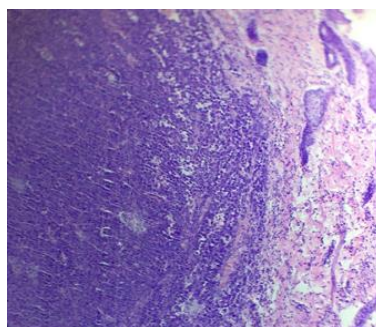


3.2.4-сүрөт. - Саркома С-45 шишик трансплантациясынан кийин 17-күнү.

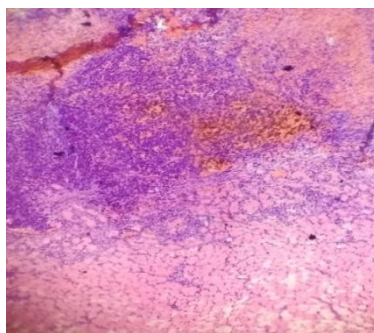
2. РестаSol таасири астында шишик массасынын көлөмү бир аз төмөндөйт, клеткаларда дегенеративдик өзгөрүүлөр жок, бирок некроз аянты көбөйөт. 7-күндөн башталган тутумдаштыргыч ткандардын көбөйүшү 14-күнү да байкалат (3.2.5, 3.2.6, 3.2.7, 3.2.8 жана 3.2.9-сүрөттөр).



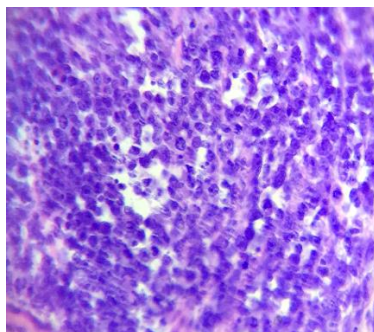
3.2.5-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан кийин 7-күнү.



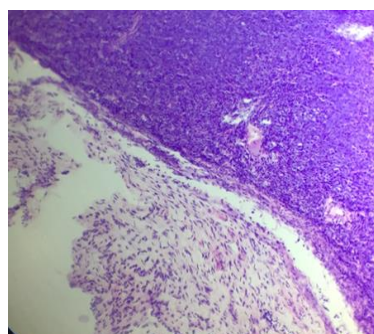
3.2.6-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан кийин 7-күнү (экинчи үлгү).



3.2.7-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан кийин 14-күнү.

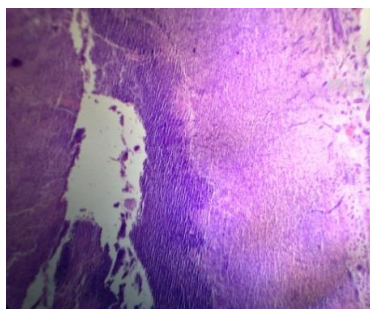


3.2.8-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан кийин 14-күнү.

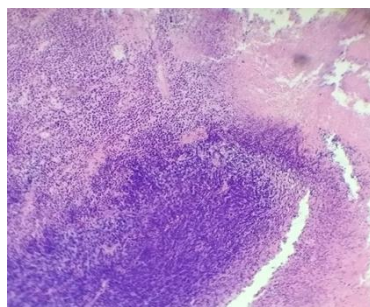


3.2.9-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан кийин 17-күнү.

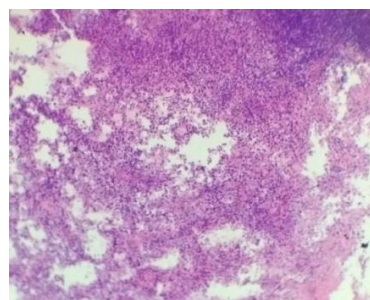
3. Саркома С-45 радиациянын таасиринен пайда болгон патоморфологиялык өзгөрүүлөр. Клетка денелеринин сыныктары түрүндөгү шишик клеткалары клеткалык детриттердин арасында эркин жана перифокалдык түрдө некроздук массалардын айланасында жайгашкан. Строманын, шишик, стаз жана кан тамырлардын тромбозу, кан куюлуу жана гемосидероз очоктору түрүндөгү реакциясы байкалат (3.2.10, 3.2.11, 3.2.12, жана 3.2.13-сүрөттөр).



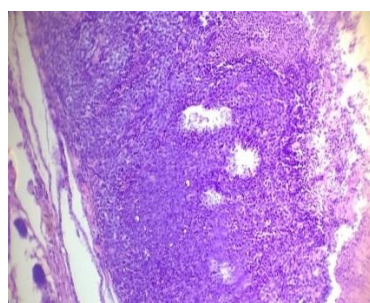
3.2.10-сүрөт. - Саркома С-45 нурлануудан кийин 7-күнү.



3.2.11-сүрөт. - Саркома С-45 нурлануудан кийин 14-күнү.

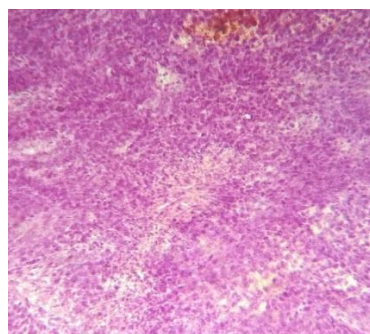


3.2.12-сүрөт. - Саркома С-45 нурлануудан кийин 17-күнү.

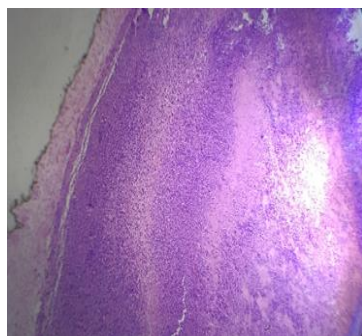


3.2.13-сүрөт. - Саркома С-45 нурлануудан кийин 17-күнү (экинчи үлгү).

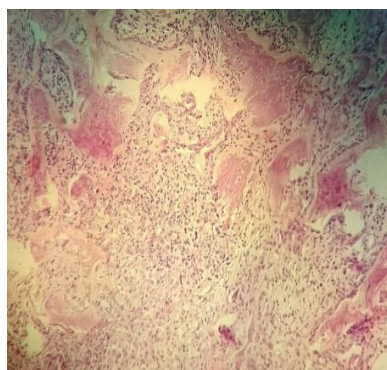
4. Радиациянын жана пектиндин биргелешкен таасиринен болгон патоморфологиялык өзгөрүүлөр нурлануудан кийинки 7-күнү сезгенүү инфильтрациясы, псевдокапсуланын пайда болушу жана неоангиогенез менен мүнөздөлөт. Нурлануудан жана пектинди колдонуудан кийинки 17-күндөн баштап андан ары, көп препараттарда, шишиктин толук регрессиясы менен коштолгон айкалыштыруунун терапиялык таасири көрүнөт (3.2.14, 3.2.15, 3.2.16, жана 3.2.17-сүрөттөр).



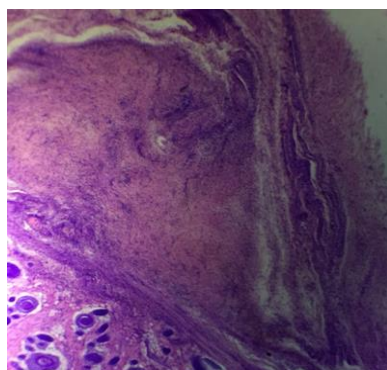
3.2.14-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан жана нурлануудан кийин 7-күнү.



3.2.15-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан жана нурлануудан кийин 7-күнү.



3.2.16-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан жана нурлануудан кийин 14-күнү.



3.2.17-сүрөт. - Саркома С-45 пектин сайгандан жана нурлануудан кийин 17-күнү.

Некроздук массалардын перифериясында лимфоциттер, фибробласттар, лейкоциттер, маста клеткалары, эозинофильдер менен инфильтратталган, шишик, кан тамырлардын парездери жана кан куюлуулары бар кеңири тутумдаштыргыч ткандуу капсуласы бар. 24-күнү түйүн некротикалык массалар менен сүрөттөлөт, жергиликтүү шишик ткандары жок (100% шишиктин некрозу). Пектин менен нурлануу биргелешкен таасири, шишикте 3-4-даражадагы радиациялык патоморфозду пайда кылат деп бааласа болот.

3.3 С-45 шишигине радиациянын жана цитрус пектининин биргелешкен таасирин баалоо. Пектиндердин жана жергиликтүү нурлануунун ортосундагы өз ара аракеттенүүнүн сандык баасы «CompuSan» компьютердик программасы аркылуу бааланган. Нурлануу менен пектиндин айкалышы үчүн

комбинатордук көрсөткүч, нурлануунун дозалары 1,5 менен 3 Гр жана пектиндин дозалары 325 иенен 650 мг/кг болгондо, ЕД50 жана ЕД 95 үчүн (эффektivдүү дозалар) 0,023 жана 0,31 санына барабар болуп, айкалыштын күчтүү даражадагы синергиясы бар экендигин далилдеп, ошону менен бирге, нурлануунун дозасын 1,5 граммга чейин жана пектиндин дозасы 325 мг/кг чейин азайтуу мүмкүнчүлүгү бар экенин белгилейт (3.3.1-таблица).

3.3.1-таблица - «CompuSan» программасы боюнча, нурлануу менен пектиндин айкалышынын комбинатордук көрсөткүчү

Пектиндин дозасы	Нурлануунун дозасы	Эффектиси (коэффициент)	Комбинатордук индекс (CI)
650.0 мг/кг	3.0 Гр	0.9	0.02340
325.0 мг/кг	1.5 Гр	0.7	0.18558
650.0 мг/кг	3.0 Гр	0.9	0.023
325.0 мг/кг	1.5 Гр	0.6	0.310

КОРУТУНДУ:

1. Модификацияланган цитрус пектини жана төмөнкү молекулалуу кызылча пектини Уокердин карциносаркомасынын жана 45-саркомасынын шишик клеткаларынын нурлануу терапиясына сезгичтигин жогорулатат жана бул нерсе шишиктин өсүүсүн токтотуу ылдамдыгынын өсүшү менен тастыкталат.

2. Модификацияланган цитрус пектини жана төмөнкү молекулалуу кызылча пектини радиокоргоочу таасирге ээ жана бул нерсени эксперименталдык жаныбарлардын өмүрүнүн узактыгынын узарышы далилдейт.

3. Нур терапиясынын жана пектиндердин бириккен таасиринен пайда болгон радиациялык патоморфоздун патоморфологиялык сүрөтү, алдын ала таасирсиз нурлануунун сүрөтүнөн айырмаланып, стромалык клеткалардын көбөйүшү менен тутумдаштыргыч ткандардын көбөйүшү менен мүнөздөлөт. Айкалышкан таасирден пайда болгон радиациялык патоморфозду 3-4 даражадагы патоморфоз деп баа берсе болот.

4. Нур терапиясы + PectaSol айкалышы үчүн комбинатордук көрсөткүч ED 50 жана ED 95 (натыйжалуу дозалар) үчүн 0,02 жана 0,18 ди түзүп, синергиянын күчтүү даражасын көрсөттү.

5. «CompuSan» программасы, шишикке нурлануунун жана төмөнкү молекулярдык пектиндердин биргелешкен таасирин изилдөөдө, өз ара аракеттенүүнүн мүнөзүн аныктоо үчүн ылайыктуу..

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

Изилдөөнүн натыйжалары, залалдуу шишиктерге цитостатикалык терапиянын жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу максатында, нурлануу терапиясы менен айкалышта төмөнкү молекулярдык пектиндердин шишикке каршы таасирин андан ары терең изилдөө үчүн негиз болуп саналат. «CompuSyn» компьютердик программасын, комбинатордук көрсөткүчтүн маалыматтарын эске алуу менен адаптациялоо жана практикалык колдонуу, нур терапиясын натыйжалуу жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. **Кылчыкбаев, А. К.** Противоопухолевые и радиомодифицирующие свойства цитрусового и свеколовичного пектинов на перевиваемых опухолях крыс [Текст] / А. К. Кылчыкбаев, И. О. Кудайбергенова, Р. Т. Аралбаев // Теоретические и практические аспекты современной медицины: сб. ст. матер. I междунар. науч.-практ. конф. - СибАК: Новосибирск, 2017. – № 1 (1). - С. 25-33; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29874742>

2. Количественная оценка комбинированного воздействия низкомолекулярного пектина и циклофосфана на перевиваемую саркому С-45 [Текст] / [А. К. Кылчыкбаев, И. О. Кудайбергенова, У. К. Саяков и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Смоленск, 2019. - Т. 18, № 2. - С. 25-29; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38535366>

3. Пат. 2130 Кыргызская Республика. Способ лечения онкозаболеваний в эксперименте [Текст] / [И. О. Кудайбергенова, И. Ш. Чакеев, А. К. Кылчыкбаев и др.] // опубл. 28.02.2019

4. Экспериментальная оценка противоопухолевой активности препарата «Ректасол» в комплексе с лучевой терапией [Текст] / [И. О. Кудайбергенова, А. К. Кылчыкбаев, А. А. Фаизова и др.] // Инновации в науке: научный журнал. - СибАК: Новосибирск, 2018. - № 7 (83). - С. 17-23; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnaya-otsenka-protivoopuholevoy-aktivnosti-preparata-pectasol-c-v-komplekse-s-luchevoy-terapiy/viewer>

5. Оценка эффективности воздействия гемцитабина, метформина, цитрусового пектина и их комбинаций на рост перевиваемой карциносаркомы Уокера [Текст] / [И. О. Кудайбергенова, И. Ш. Чакеев, А. К. Кылчыкбаев и др.] // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2024. - № 1. - С. 305-310; То же:

[Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=60775133>

6. **Кылчыкбаев, А. К.** Радиомодификация лучевой терапии. [Текст] / А. К. Кылчыкбаев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2024. - Т 24, № 1 -. С. 130-133; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=63289015>

Кылчыкбаев Азамат Кеңешбековичтин «Иондоштуруучу нурлануунун жана төмөнкү молекулалуу пектиндин трансплантациялык шишиктерге биргелешкен таасири (эксперименталдык изилдөө)» деген темада 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – нур диагностикасы, нур терапиясы адистиктери боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: нур терапиясы, полисахариддер, радиомодификаторлор, комбинацияланган терапия, пектазол, комбинатордук көрсөткүч.

Изилдөөнүн максаты: өсүмдүк полисахариддеринин – төмөнкү молекулярдык цитрус жана кызылча пектиндеринин трансплантациялык шишиктердин моделдеринде, радиомодификациялоочу жана шишикке каршы потенциалын эксперименталдык жактан баалоо.

Изилдөөнүн объектиси: Уокердин карциносаркомасы жана С-45 саркомасы трансплантацияланган жаныбарлар.

Изилдөөнүн предмети: пектин жана нур терапиясынын шишикке болгон биргелешкен таасири.

Изилдөө методдору: лабораториялык жаныбарларга трансплантациялануучу шишиктерге дарылардын жана нурлануунун шишикке каршы таасирин эксперименталдык баалоо методдору. Лабораториялык жаныбарлардын шишиктеринин гистологиялык препараттарын морфологиялык анализдөө. Комбинатордук көрсөткүч теоремасынын негизинде төмөнкү молекулярдык пектиндердин жана нурлануу терапиясынын биргелешкен эффекттерине сандык баа берүү. Статистикалык иштеп чыгуу.

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы. Биринчи жолу радиациялык терапия менен айкалыштырылгандагы төмөнкү молекулярдык пектиндердин таасири эксперименталдык шишик процесстеринин моделдеринде изилденди. Модификацияланган цитрус жана кызылча пектиндери шишик клеткаларынын нурлануу терапиясына болгон сезгичтигин жогорулатып, радиопротектордук таасирге ээ экендиги аныкталды. Радиациянын жана пектиндердин С-45 саркомасына болгон биргелешкен таасири 3-4-даражадагы нурлануу патоморфозун пайда кылаары аныкталды. Комбинатордук көрсөткүч теоремасынын негизинде пектиндердин жана нур

терапиясынын өз ара таасиринин формалары аныкталды.

Колдонуу боюнча сунуштар. Изилдөөнүн натыйжалары, залалдуу шишиктерди цитостатикалык дарылоонун жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу максатында, нурлануу терапиясы менен төмөнкү молекулярдык пектиндердин шишикке каршы айкалышкан таасирин андан ары терең изилдөө үчүн негиз болуп саналат. Комбинатордук индекстин маалыматтарын эске алуу менен «CompuSyn» компьютердик программасын адаптациялоо жана практикалык колдонуу, нур менен дарылоону натыйжалуу жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

Колдонуу чөйрөсү: теориялык жана практикалык онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Кылчыкбаева Азамата Кенешбековича на тему «Комбинированное воздействие ионизирующего излучения и низкомолекулярного пектина на перевиваемые опухоли (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Ключевые слова: лучевая терапия, полисахариды, радиомодификаторы, комбинированная терапия, пектасол, комбинаторный индекс.

Цель исследования: экспериментальная оценка радиомодифицирующего, противоопухолевого потенциала растительного полисахарида – низкомолекулярного цитрусового и свекловичного пектинов на моделях перевиваемых опухолей.

Объект исследования: животные с перевитой опухолью – карциносаркомой Уокера и саркомой С-45.

Предмет исследования: комбинированное воздействие на опухоль пектинов и лучевой терапии.

Методы исследования: методы экспериментальной оценки противоопухолевого действия препаратов и облучения на перевиваемые опухоли лабораторных животных. Морфологический анализ гистологических препаратов опухолей лабораторных животных. Количественная оценка комбинированного воздействия низкомолекулярного пектина и лучевой терапии на основе теоремы комбинаторного индекса. Статистическая обработка результатов.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые изучено влияние низкомолекулярных пектинов на моделях экспериментального опухолевого процесса при комбинированном воздействии с лучевой терапией. Показано, что модифицированный цитрусовый и свекловичный пектин повышали чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии и оказывали радиопротекторное действие. Показано, что комбинированное воздействие

облучения и пектинов на саркому С-45 вызывает лучевой патоморфоз 3-4 степени. На основании теоремы комбинаторного индекса определены формы взаимовлияния пектинов и лучевой терапии.

Рекомендации по использованию. Результаты исследования являются основанием для дальнейшего углубленного исследования противоопухолевого эффекта низкомолекулярных пектинов в сочетании с лучевой терапией, с целью разработки новых способов цитостатической терапии злокачественных новообразований. Адаптация и практическое применение компьютерной программы «CompuSyn» позволит более эффективно проводить лучевую терапию с учетом данных комбинаторного индекса.

Область применения: теоретическая и практическая онкология.

SUMMARY

of dissertation Kylchykbaev Azamat Keneshbekovich on the topic «Combined effects of ionizing radiation and low molecular weight pectin on transplantable tumors (experimental study)» for the degree of candidate of medical sciences by the specialty 14.01.12 – oncology, 14.01.13 – radiation diagnostics, radiation therapy

Key words: radiation therapy, polysaccharides, radiomodifiers, combination therapy, pectasol, combinatorial index.

Purpose of the study: experimental assessment of the radiomodifying, antitumor potential of plant polysaccharides - low molecular weight citrus and beet pectins in models of transplantable tumors.

Object of study: animals with transplanted tumors - Walker's carcinosarcoma and C-45 sarcoma.

Subject of research: combined effects of pectin and radiation therapy on tumors.

Research methods: methods for experimental evaluation of the antitumor effect of drugs and irradiation on transplantable tumors in laboratory animals. Morphological analysis of histological preparations of tumors of laboratory animals. Quantitative assessment of the combined effects of low molecular weight pectin and radiation therapy based on the combinatorial index theorem. Statistical processing of results.

The results obtained and their scientific novelty. For the first time, the effect of low molecular weight pectins was studied on models of experimental tumor process when combined with radiation therapy. It was shown that modified citrus and beet pectin increased the sensitivity of tumor cells to radiation therapy and had a radioprotective effect. It has been shown that the combined effect of radiation and pectins on C-45 sarcoma causes grade 3-4 radiation pathomorphosis. Based on the combinatorial index theorem, the forms of mutual influence of pectins and radiation

therapy are determined.

Recommendations for use. The results of the study are the basis for further in-depth study of the antitumor effect of low molecular weight pectins in combination with radiation therapy, with the aim of developing new methods of cytostatic therapy for malignant neoplasms. Adaptation and practical application of the «CompuSyn» computer program will make it possible to more effectively conduct radiation therapy taking into account the combinatorial index data.

Scope of application: theoretical and practical oncology.