

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИБРАГИМОВ ШАВКАТ НАРЗИКУЛОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ЎСМАЛАРНИ ДАВОЛАШДА
ЯНГИ МАҲАЛЛИЙ ЎСМАГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР
КОЛХАМИНОЛ ВА КОЛХАМЕТИНЛАРНИНГ
РАДИОСЕЗУВЧАНЛИК ТАЪСИРИ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.19 – Клиник радиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович

Экспериментал ўсмаларни даволашда
янги маҳаллий ўсмага қарши препаратлар
колхаминол ва колхаметинларнинг
радиосезувчанлик таъсири 3

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович

Радиосенсибилизирующее действие
новых отечественных противоопухолевых
препаратов колхаминола и колхаметина
в лечении экспериментальных опухолей 25

Ibragimov Shavkat Narzikulovich

Radiosensitizing effect of new local
anticancer drugs colchaminol and colchametin
in the treatment of experimental tumours 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИБРАГИМОВ ШАВКАТ НАРЗИКУЛОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ЎСМАЛАРНИ ДАВОЛАШДА
ЯНГИ МАҲАЛЛИЙ ЎСМАГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР
КОЛХАМИНОЛ ВА КОЛХАМЕТИНЛАРНИНГ
РАДИОСЕЗУВЧАНЛИК ТАЪСИРИ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.19 – Клиник радиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/Tib200 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ходжибеков Марат Худайкулович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джураев Миржалол Дехқонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кадирова Дилбар Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Қозоғистон онкология ва радиология илмий-текшириш институти (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ кунини соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 383-уй. Тел.: (+998)71-227-13-27; факс: (+998)71-246-29-78; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 383-уй. Тел.: (+998)71-227-13-27; факс: (+998)71-246-29-78; e-mail: info@cancercenter.uz.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунини тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

М. А. Гафур-Ахунов

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш раиси ўринбосари, т.ф.д., профессор

А. А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., доцент

М. Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда онкологик касалликлар инсон саломатлигига бевосита таъсир кўрсатадиган асосий тиббий ва ижтимоий муаммолардан биридир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «... саратон дунёда ўлимнинг иккинчи асосий сабабчиси бўлиб, амалда дунёдаги ҳар олти ўлимнинг бирига сабаб бўлмоқда ...»¹. Ўсмаларни даволашда қўлланиладиган усуллар орасида нур терапияси асосий ўринларда туради. Аммо, стандарт нур терапиясининг имкониятлари ўсмаларни радикал даволаш учун зарур бўлган юқори дозаларда нур беришнинг иложи йўқлиги сабабли чекланган. Бундай шароитда умумий дозани оширишга қаратилган ҳар қандай уриниш нурдан кейин кузатиладиган жиддий шикастланишлар хавфи билан боғлиқ. Холбуки, нур бериш ускуналари ва қўллаш усулларини такомиллаштириш асосий йўналиш бўлиб қолмасдан, балки ўсмаларнинг радиацияга сезувчанлигини оширишга қаратилган тадбирлар эътиборга молик. Бу ҳолат нур терапиясининг асосий вазифаларини ҳал қилишни, яъни нормал ва ўсма тўқималарининг радиосезувчанлик доирасини кенгайтиришни янги усулларини излашга ундайди. Дозани оширмасдан ҳам ионлаштирувчи нурланиш таъсирини маҳаллий гипертермия, гипергликемия, радиосезгирликни оширувчи воситалар - метронидазол ва унинг ҳосилалари, шунингдек нурланиш таъсирини кучайтирадиган кимё-терапевтик препаратлар қўллаш орқали ҳам эришиш мумкин. Радиацион терапия таъсирини кучайтириш хусусиятига эга ўсмага қарши дориларни қўллаш энг истиқболли йўналишлардан бири ҳисобланади.

Маълумки, радиация ДНКнинг битта ёки иккита ипини узиб, ДНК синтезини бузилишига олиб келади. Бир қаторли узилишлар тезда тикланади ва иккита ипнинг узилишлари аста-секинлик билан тикланади ёки умуман тикланмайди, натижада ҳужайралар ўлимига олиб келади. Шундай қилиб, ДНКнинг шикастланишига олиб келадиган ёки ДНКни тикланишига халақит берадиган кимё-терапевтик дорилар кимё-радиотерапия учун энг истиқболли йўналиш ҳисобланади. Ушбу маълумотларнинг пайдо бўлиши топоизомеразалар фаолиятини сусайтириш орқали ДНК шикастланишини тиклаш жараёнларига таъсир кўрсатадиган дориларни қидиришни тақозо этади. Радиосенсибилизаторлик таъсирга эга биринчи цитотоксик воситалар: ДНК шикастланишининг ортишига олиб келадиган цисплатин ва ДНКнинг тикланишига тўсқинлик қилувчи 5-фторурацил шу асосда таклиф қилинган. Цисплатин ва 5-фторурацил ҳозирги вақтда АҚШ Миллий Саратон Институти (NCI) томонидан маҳаллий тарқалган бачадон бўйни ва анал канал саратони ҳамда бошқа ўсмалар билан оғриган беморларни даволашда

¹ World Health Organization: Cancer. World Health Organization website 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

стандарт ёндашув сифатида қаралмоқда (Carlomagno C., Farella A., 2009; Гладилина И.А., 2011).

Ҳозирги кунда мамлакатимизда маҳаллий ўсимлик хом-ашёсидан тайёрланадиган импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилган ўсмага қарши дори воситаларини яратиш зарурати яққол намоён бўлмоқда. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИОваРИАТМ) ишлаб чиқилган колхаминдан синтез қилиб олинган колхаминол (К-19) ва колхаметин (К-2) ўсмага қарши препаратларининг радиосенсибилизаторлик фаоллиги тахмин қилинади (Еникеева З.М., 2016). Колхаминол ва колхаметиннинг нурланиш билан биргаликдаги таъсирини интакт ҳайвонларда ўрганиш уларнинг колхициндан кўра кўпроқ нур самарасини оширишини кўрсатди. Бу маълумотлар ушбу препаратларни хавфли ўсмали ҳайвонларда радиосезувчанлик хусусиятини ўрганиш учун қизиқиш уйғотди.

Ушбу диссертация маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947-сонли Фармонида белгиланган вазифаларни ҳамда 2017 йил 4 апрелда қабул қилинган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-2866-сонли Қарорида кўрсатилган «...саратон эпидемиологияси ва хавфли ўсмалар ривожланишининг молекуляр-биологик механизми, ўсмага қарши маҳаллий препаратларни ишлаб чиқиш соҳасида илмий тадқиқотларни амалга ошириш...» вазифасини ва бошқа соҳага оид қабул қилинган меъёрий ҳужжатлар ижросини таъминлашга хизмат қилади².

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Энг аввало нур терапияси самараси бирламчи тўқимадаги ўсма ҳужайраларининг радиосезгирлик даражасига боғлиқ. Шу сабабли ўсма ҳужайраларининг нурга сезгирлигини ошириб, нормал ҳужайраларни химоя қилиш усуллари яратиш радиобиология ва клиник радиологиянинг асосий

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-2866-сонли Қарори.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.northwestern.edu; www.english.cams.cn; www.cqmu.edu.cn; www.muhs.ac.in; www.gustaveroussy.fr; www.ups.upenn.edu; www.ichilov-israel.com; www.medical-express.ru; germanii/frankfurt-na-maine; www.medical-express.ru; interbalkan; www.medical-express.ru; webmaster@siu.edu; protocollo@pec.unicampania.ito; research@uantwerpen.be; www.by.uclcancer ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

вазифаларидан бири бўлиб қолмоқда. Ўсма хужайралари ва соғлом тўқималар ўртасидаги радиосезгирлик интервалини оширишга қаратилган изланишлар узоқ йиллар давомида олиб борилмоқда.

Ҳозирги кунда АҚШнинг Алабама Университетида цетуксимабнинг радиомодификаторлик хусусиятлари хусусида, Италиянинг «Федерико II» Университетида эса капецитабин ва оксалиплатинларнинг нур таъсирини ошириш имкониятлари бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. АҚШнинг Вандербилт Университети радиацион онкологлари томонидан (EGFR) эпидермал ўсиш факторининг кўшма рецепторлари ва нурланиш комбинациясини самараси борасида, Кореянинг Теджин Университетида колхициндан олинган воситаларнинг радиосенсибилизаторлик таъсирини ўрганиш бўйича изланишлар ўтказилган. Россия Федерациясининг йирик онкологик илмий марказларида нур терапияси самарасини ошириш мақсадида турли агентлар, жумладан электрон-акцептор бирикмалари, ўсмага қарши препаратлар, моноклонал антитаначалар, физик омиллар ўрганилмоқда. Қозоғистон олимлари эса ўсма ичи радиосенсибилизацияси устида тадқиқотлар ўтказишмоқда.

Колхаминдан синтез қилинган колхаминол ва колхаметин ўсмага қарши препаратларининг митотик фаоллиги АҚШнинг Пенсильвания тиббиёт марказида цитофлюориметрик усул ёрдамида текширилган. Колхаминол ва колхаметиннинг токсик таъсири, ўсмага қарши ҳамда радиосезувчанлик таъсири интакт сичқонларда РИОваРИАТМ илмий лабораторияларида ўрганилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий изланишларнинг устувор йўналишларидан бири бу хавfli ўсма билан касалланган беморларни даволашнинг консерватив, органларни сақлайдиган усулларини ишлаб чиқишдир. Шу муносабат билан хавfli ўсма касалликларини комплекс даволашда нур терапиясининг ўрни ортиб бормоқда.

Ўсмалар радиосенсибилизацияси соҳасида иш олиб борган тадқиқотчилар ўсма ва соғлом хужайраларнинг радиофаоллигини сезиларли фарқини таъминлаш мумкин деган хулосага келишган. Бу фарқ касалланган хужайраларга тўлиқ зарар етказган ҳолда соғлом хужайралар фаолиятини сақлаб қолиши лозим (Канаев С.В., 2008; Kaur P., Hurwitz M.D., 2011).

ДНКнинг шикастланиши орқали нур терапиясининг таъсирини кучайтирадиган ёки топоизомеразаларнинг фаоллигини йўқотиш орқали ДНКни тикланишига халақит берадиган ўсмага қарши воситаларни қўллаш энг истиқболли йўналиш бўлиб кўринади. Колхицин ва колхамин илгари ҳам беморларни нур билан даволашда ишлатилган (Вермель Е.М., 1967; Kim S.K., Cho S., 2013). Маҳаллий «кузги савринжон» (*Colchicum autumnale*) ўсимлигидан ажратилган колхамин алкалоидидан олинган ярим синтетик колхаминол (К-19) ва колхаметин (К-2) препаратлари ўзининг кенг таъсири, ўсмага қарши ва радиосезувчанлик фаоллиги, паст токсик даражаси билан

ажралиб туради. Ушбу препаратларнинг фаоллиги АҚШнинг Саратон Миллий институтида 60 та инсон ўсма линияларида *in vitro* ўрганилган. Интакт сичқонларда колхаминол ва колхаметиннинг нур билан қўллагандаги реакцияси ўрганилганда, уларнинг нур самарасини мос равишда ДЎФ (ФИД) 0,72 ва 0,78 га қадар ошиши қайд этилган. К-2 ва К-19 препаратлари АҚШда ўтказилган цитофлюориметрик тадқиқотда синхронизаторлик хусусиятини намоён этиб, ҳужайраларни нурга сезувчан ҳисобланган М фазада максимал тўплаши аниқланган (Диёров Ж., 2010).

Бу хулосалар бизни ушбу препаратларни хавфли ўсмали ҳайвонларда радиосезувчанликни ошириш воситаси сифатида қўллашга ҳамда нурланиш билан биргаликда ишлатиш учун энг мақбул режимларни яратишга ундади.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида амалга оширилган АДСС 15.9.4. «Маҳаллий ўсимлик хом-ашёсидан ўсмага қарши таъсир этувчи янги препаратлар яратиш» амалий лойиҳаси доирасида бажарилди (2015-2017).

Тадқиқотнинг мақсади турли ўсма штаммали ҳайвонларда янги маҳаллий ўсмага қарши колхаминол ва колхаметин препаратларининг радиосенсибилизаторлик таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экспериментал ўсмалар нур терапияси самарасини колхаминол ва колхаметин препаратларини қўллаш орқали оширишнинг мақбул режимларини аниқлаш (дозаси ва қабул қилиш вақти бўйича);

турли ўсма штаммали ҳайвонларда бир марталик ва кўп фракцияли нурланиш режимларида колхаминол ва колхаметинни қўлланилишини ўрганиш;

Уокер карциносаркомали каламушларда колхаминол ва колхаметиннинг ўсма ичига юборилгандаги радиосезувчанлик таъсирини ўрганиш;

колхаметин ва колхаминолнинг нурланиш билан бирга қўлланганда ҳайвонларнинг иммун статуси ва гемопозизига таъсирини ўрганиш;

колхаминол ва колхаметиннинг митотик фаоллиги, нуклеин кислоталарнинг синтезига таъсири, I ва II топоизомеразалар фаолиятига ҳамда талоқдаги колония ҳосил қилувчи бўлинмаларга таъсири орқали радиосезувчанлик механизмини ўрганиш.

Тадқиқот объекти сифатида РИОваРИАТМ лабораториясида синтез қилинган колхаминол ва колхаметин препаратлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида саркома 180, Эрлих солид ўсмаси, Уокер карциносаркомаси ва саркома 45 ўсма штаммалари трансплантация қилинган 952 та сичқонлар ва 267 та тажриба каламушлари ўрганилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда экспериментал онкология усуллари, иммунологик, патоморфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

саркома 180, Эрлих солид ўсмаси, Уокер карциносаркомаси ва саркома 45 штаммали ҳайвонларда колхаминол ва колхаметиннинг радиосезувчанлик фаоллиги исботланган;

колхаминол ва колхаметиннинг нурланиш билан биргаликда қўллаганда синергик самара берадиган, иммун статусга ижобий таъсир кўрсатадиган мақбул режимлари ишлаб чиқилган;

Уокер карциносаркомали каламушларда колхаминол ва колхаметин интратуморал юборилганда нурланиш таъсирини ошириши исботланган;

колхаминол ва колхаметин препаратларини камайтирилган дозадаги нурланиш (3Гр) билан қўллаганда нурнинг салбий таъсирлари камайиб, уларнинг қўшма таъсири нурланишнинг 4,5Гр ва 6Гр дозадаги таъсиридан юқори бўлиши исботланган;

колхаминол ва колхаметинни нурланиш билан биргаликда қўллаганда радиосезувчанлик даражаси нурнинг 5-фторурацил билан ўша дозаларда қўллашдан кўра анча юқори бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагича:

экспериментда колхаминол ва колхаметиннинг (К-19 ва К-2) нурланиш билан биргаликда қўллашнинг мақбул схемалари аниқланиб, улардан кейинчалик одам ўсмаларини даволашда фойдаланиш имконияти яратилган;

нурланишнинг амалдаги параметрлари билан колхаминол ва колхаметинни биргаликда қўллашнинг янада самарали даволаш имкониятлари асослаб берилган;

ўрганилаётган препаратлар ёрдамида камайтирилган нурланиш остида ҳам амалиётдаги нурланиш эффекига тенг самара олиш мумкинлиги аниқланган;

колхаминол ва колхаметин препаратларининг ўсма ичига юборилганда нурланиш таъсирини кучайтириши асосланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Диссертация ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги етарли миқдордаги ҳайвонлар ва ўсма моделларида ўтказилган экспериментал онкология текшириш усуллари, патоморфологик, иммунологик ҳамда статистик текширувлар натижалари билан тасдиқланган. Барча натижалар ва хулосалар далилий тиббиёт тамойилларига асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, янги маҳаллий ўсмага қарши препаратларнинг радиосезувчанлик фаоллиги саркома 180, Эрлих солид

ўсмаси, Уокер карциносаркомаси ва саркома 45 ўсмали ҳайвонлар билан ўтказилган экспериментларда асосланганлиги сабабли нур терапиясининг имкониятлари янада кенгайди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти экспериментал тадқиқотларда исботланган препаратларнинг радиосезгирлик фаоллигидан нур терапиясини самарасини ошириш билан бир қаторда нурланишнинг салбий таъсирини камайтиришда фойдаланиш мумкинлиги ҳамда колхаминол ва колхаметинни ўсмани ичига юбориш орқали ҳам нурланиш таъсирини ошириш имкони борлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Хавфли ўсмалар нур терапиясини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида 2 та услубий тавсиянома «Онкологик патологияларни даволашда нур таъсирини кучайтириш усули» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 11 ноябрдаги 8н-р/479-сон маълумотномаси) ва «Хавфли ўсмаларни даволашда ўсма ичи радиосезувчанлигини ошириш усули» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 11 ноябрдаги 8н-р/480-сон маълумотномаси) мавзуларида тайёрланган.

Экспериментда хавфли ўсмаларни нур терапиясида радиосезгирликни ошириш ҳисобига даволаш самарасини яхшилашга қаратилган илмий иш натижалари Тошкент тиббиёт академиясининг олий ўқув юртлараро илмий-тадқиқот лабораториясининг биологик тадқиқотлар бўлими ҳамда Тошкент фармацевтика институтининг координацион бирикмалар ва биологик фаол моддаларни фармако-токсикологик тахлили илмий-тадқиқот лабораторияси амалий фаолиятига (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 13 ноябр 8н-я/269-сон маълумотномаси) татбиқ этилган. Тадқиқотнинг таклиф этилган натижалари асосида хавфли ўсмаларни нур давоси самараси ўртача 33% га ошган, радиацион терапиянинг гемопоезга ва иммунитетга салбий таъсирлари камайган ҳамда нурланишнинг камайтирилган дозаларида ҳам юқори натижаларга эришиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 49 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 18 та мақола, жумладан 16 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертациянинг таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган нашрлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Нур терапияси самарасининг ошириш имкониятлари»** деб номланган биринчи бобда адабиётлар шарҳи берилган. Бунда адабиётлардаги нурланиш таъсирини оширишга қаратилган тадқиқотлар натижалари келтирилган. Онкологияда қўлланилган таниқли радиосенсибилизаторлар (метронидазол, мизонидазол, саназол, 5-фторурацил, арглабин, цисплатин, этопозид), ҳамда колхицин ва унинг ҳосилаларини қўллашнинг афзалликлари ва камчиликлари ҳақида маълумотлар тақдим этилган. Бундан ташқари АҚШ Миллий Саратон Институтида *in vitro* ўрганилган ва ундан кейин РИОваРИАТМда интакт ва ўсмали ҳайвонларда *in vivo* тажрибалари ўтказилган янги К-2 ва К-19 препаратларининг токсиклиги ҳамда ўсмага қарши фаоллик даражаси тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

«Радиосенсибилизаторликни ўрганиш материали ва усуллари» деб номланган диссертациянинг иккинчи бобда янги ўсмага қарши колхаминол ва колхаметин препаратларининг, ўсма моделларининг, экспериментал ҳайвонларнинг ҳамда тадқиқотда фойдаланилган текширув усуллариининг умумий тавсифи келтирилган. Тадқиқот объекти сифатида РИОваРИАТМ лабораториясида яратилган колхаминол (К-2) ва колхаметин (К-19) препаратлари ўрганилган. Тадқиқот 952 та 18-23 г массага эга тажриба сичқонлари ва массаси 100-150 г бўлган 267 та тажриба каламушларида ўтказилган.

К-2 ва К-19 препаратларининг ўсмага қарши ва радиосезувчанликни ошириш фаоллиги нурланишнинг бир марталик ва кўп марталик режимига қараб сичқонларда саркома 180 ва Эрлих солид ўсмаси штаммлари трансплантациясидан кейин, каламушларда эса Уокер карциносаркомаси ёки саркома 45 штаммаси трансплантациясидан сўнг ўтказилган. Ўсма штаммлари трансплантацияси маълум услублар ёрдамида, жумладан 30-60мг ўсма аралашмасини 20 г ҳайвон оғирлигига 0,3 мл ҳисобидан ҳайвонлар териси остига юбориш орқали амалга оширилган (Трещалина Е.М., 2005).

Ҳайвонларда даволаш муолажалари трансплантациядан 10-15 кундан сўнг бошланган (етилган ўсмаларда препаратлар таъсирини ўрганиш учун). Препаратлар бир мартада нур беришдан 16 соат аввал сичқон ёки каламуш брюшинаси ичига юборилиб, сўнгга Co^{60} нур манбасига эга, радиофаоллиги

1,25 МэВ бўлган гамматерапевтик «THERATRON -780-E» ускунасида умумий бир марталик 7,5 Гр, 6 Гр, 4,5 Гр ва 3 Гр дозаларда ва кўп марталик, яъни 4,5 Гр ва 3 Гр нур дозаларини учга бўлган ҳолда (1,5 Гр х 3 ва 1 Гр х 3) ўрганилган. Ҳайвонлар махсус тешикли кўрғошинли пластинкалар ёрдамида ҳимояланган. Каламушлардаги ўсмаларга 8,5 Гр ва 7 Гр дозаларда нур берилган. Назорат гуруҳидаги ҳайвонларга препаратлар юбориладиган кунларда худди шу ҳажмда физиологик эритма қилинган. Даволаш муддати тугагандан 7 кун ўтиб ҳайвонлар лаборатор ҳайвонлар учун белгиланган тартибга кўра жонсизлантирилган. Препаратларни қўллаш ёки нур беришдан олдин ҳамда тажриба якунида ҳайвонлар тана массаси ўлчанган. Экспериментдаги ва назорат гуруҳидаги ҳайвонларда ўсманинг ўсиш динамикаси ҳар 5 кунда, то ўлдирилгунга қадар 3 ўлчамда ўлчаш орқали амалга оширилган. Ўсма ўсишининг тўхташи (ЎЎТ) формула орқали ўсма ҳажми (V) ва ўсма массаси (M) асосида аниқланган (Трещалина Е.М., 2005): $ЎЎТ = \frac{V_k - V_o}{V_k} \times 100$ ва $ЎЎТ = \frac{M_k - M_o}{M_k} \times 100$.

Иммун статус кўрсаткичлари ЎЗР ФА иммунология ва инсон геномикаси институти услубий тавсияномаларига асосан тажриба якунида ҳайвонлар қонини текшириш орқали аниқланган (Залялиева М.В., 2004).

Ўтказилган даво муолажаларига ўсманинг таъсирчанлиги гистологик жиҳатдан Г. А. Лавникованинг (1978) даволаш патоморфози таснифномасига асосан баҳоланган.

К-2 ва К-19 препаратларининг нуклеин кислотаси синтези, ўсма ҳужайраларининг нуклеосомлараро деградацияси ва топоизомеразалар фаоллигига таъсири Т.Маниатис (1984) усулида аниқланган. К-2 ва К-19 препаратларининг талокдаги колония ҳосил қилувчи бўлинмаларга таъсири Till J.E. ва McCulloch E.A. (1961) усулида ўрганилган.

«Турли хил ўсма штаммаларида нурланишнинг ҳамда колхаминол ва колхаметинларнинг ўсмага қарши 50% самара берадиган дозаларини аниқлаш» номли диссертациянинг учинчи бобида ушбу препаратларнинг ўсма штаммали ҳайвонларда қўллаш натижалари келтирилган. Препаратларнинг радиосезгирлик таъсирини аниқлаш учун аввало нурланишни бир марталик ва кўп марталик қўлланишида ўсмага қарши 50% ли дозасини аниқлаш зарур бўлади. Турли хил ҳайвонларда нурланишнинг оптимал дозаларини танлаш узок тарихга эга бўлсада, ҳар бир экспериментда ҳайвоннинг тури ва унга трансплантация қилинган ўсма хусусиятидан келиб чиқиб нурланиш дозасини аниқлаш зарур.

Ушбу тадқиқотда К-2 ва К-19 препаратларининг ўсмага қарши ва радиосезувчанликни оширувчи фаоллиги сичқонларда саркома 180 ва Эрлих солид ўсмаси (ЭСЎ) штаммалари трансплантациясидан кейин, каламушларда эса Уокер карциносаркомаси (УКС) ва саркома 45 штаммаси трансплантациясидан кейин ўрганилган. 1-жадвалда нурланишнинг 50% га яқин ўсмага қарши самара берувчи дозалари келтирилган.

Тажриба сичқонлари саркома 180 ва ЭСЎ трансплантациясидан 10-22 кун ўтиб 7,5 Гр ва 6 Гр дозада нурлантирилганда, 98-73% интенсивликни кўрсатган. Бу ҳолат эса препаратларнинг радиосезгирлик таъсирини ўрганиш имкониятини бермайди. Нурланишнинг 4,5 Гр ва 3 Гр дозалари мос равишда 65-56% ва 36-41% ўсмага қарши самара кўрсатган. Қаламушларда эса нурланишнинг 8,5 Гр дозаси 83-87% ўсма ўсишини тўхташини (ЎЎТ) кўрсатган, 7Гр дозада - 43-58%. Шу сабабли кейинги тадқиқотларда 20% ҳайвонларда ўлим кузатилган бўлсада 7 Гр нурланиш дозаси қўлланилган.

Бундан ташқари тажриба сичқонлари ва каламушларида колхаминол ва колхаметиннинг бир марталик қўлланишдаги 50% ли ўсмага қарши самара берадиган дозаси ҳам экспериментда танлаб олинган. К-19 учун оптимал доза сифатида 80 мг/кг ва 52 мг/кг сичқон ўсмаларида ҳамда 50 мг/кг – каламуш ўсмаларида, К-2 препарати учун: 150 мг/кг сичқон ўсмаларида ва 100 мг/кг – каламуш ўсмаларида танланган.

1-жадвал

Сичқон ва каламушларнинг 4 та ўсма штаммларида нурланишнинг ўсмага қарши фаоллиги (бир марталик ва кўп марталик нурланиш)

Нур дозаси, Гр	Сичқонлар				Қаламушлар			
	Саркома 180		ЭСЎ		УКС		Саркома 45	
	ЎЎТ %	ўлим %	ЎЎТ %	ўлим %	ЎЎТ %	ўлим %	ЎЎТ %	ўлим %
8,5					81-86	20	83-78	30
7,5	98-96	50	92	50				
7					57-37	20	43-36	20
6	80-78	30	73	25				
4,5	66-65		63-58					
1,5x3	51-52							
3	36-41		16-41					
1x3	39-40							

Изоҳ: ўсма ўсишини тўхтатиши (ЎЎТ) ўсма ҳажмига ва массасига нисбатан олинган.

«Сичқонларнинг турли ўсма штаммларида колхаминол ва колхаметиннинг радиосенсибилизаторлик таъсирини ўрганиш» номли тўртинчи бобида ҳамда «Қаламушларнинг турли ўсма штаммларида колхаминол ва колхаметиннинг радиосенсибилизаторлик таъсирини ўрганиш» номли бешинчи бобида икки тур ҳайвонларда К-2 и К-19

препаратларининг радиосезувчанликка таъсирини ўрганиш натижалари ёритилган.

Сичқонларда 4,5 Гр дозада ва каламушларда 7 Гр дозада нурланишдан олдин К-19 и К-2 препаратларини бир марталик қўллашнинг мақбул вақтини аниқлаш учун 15 минут, 6, 16 ва 24 соат параметрлари ўрганилган. К-19 препарати бир хил дозада нурланишдан олдин қандай вақтда қўлланганига қараб турли хусусиятларни намоён этган. Жумладан, К-19 4,5 Гр дозали нурланишдан 15 минут ёки 6 соат олдин қўлланганда, нур самарасини атиги 2-8% га оширган, 16 ва 24 соат аввал қўлланганда эса 33-38% га нур таъсирини ошириб аддитив самара кўрсатган ва бунда ён таъсирларни нурга нисбатан камайтирган. К-19 ни (колхаминол) кичик дозада (52 мг/кг) қўллаганда нурнинг самараси ҳам камайган (24%). Нурланиш 3 Гр дозагача камайтирилиб К-19 нурдан 16 соат аввал 80 мг/кг ва 52 мг/кг дозаларда қўлланганда, нурланишга нисбатан потенцир таъсир кўрсатиб мос равишда 60% ва 52% га оширгани ва нурнинг ён таъсир белгиларини камайтиргани кузатилган. Олинган натижадан шундай хулоса келиб чиқадики, К-19 нинг 3 Гр нур билан биргаликдаги самараси 7,5 Гр нур самарасига тенг (98/98%), яъни препаратнинг нурнинг қуйи дозасида қўллаш орқали ҳам нурланиш самарасини 2-2,5 барабар оширишга ва бунда нур асоратларини камайтиришга эришиш мумкин.

К-2 препаратининг саркома 180 штამмали сичқонларга 6Гр, 4,5 Гр ва 3Гр бир марталик дозалардаги нурланишлар ўтказилгандаги натижалари К-19 препарати билан солиштирилган (2-жадвал).

Бунда 6 Гр нурланиш билан (82/83%) таққосланганда, К-19 ва К-2 нур таъсирини 17% га ошириши, ўсмаларнинг тўлиқ регрессияга учраши кузатилган, аммо шу билан бир қаторда нурланиш гуруҳидаги каби сичқонларнинг 25% ўлиши қайд этилган (К-2 нинг фақат ўзи қўлланилган гуруҳда ўлим ҳолати кузатилмаган). Иккала препарат 6 Гр нурланиш билан биргаликда қўлланганда ҳайвоннинг тана ва талоқ вазнининг ҳамда лейкоцитлар миқдорининг нурдагидек камаймаслигини кўрсатган.

К-19 ва К-2 препаратлари 3 Гр нурланиш билан биргаликда қўлланганда нурнинг таъсирчанлигини 50-54% га ошириши аниқланган. К-2 К-19 га қараганда нур самарасини 4-6% га кўпроқ ошириб, салбий ён таъсирлари камроқ кузатилган.

Худди шу каби тадқиқот Эрлих солид ўсмали сичқонларда К-2 препаратини таъсирини ўрганиш бўйича ҳам ўтказилган, бунда 4,5 Гр нурланишдан олдин турли муддатларда 150 мг/кг доза бир мартада юборилган. Нурланиш гуруҳига қараганда, К-2 15 минут ёки 6 соат олдин юборилгандаги гуруҳда нурланиш таъсири айтарли ўзгармаган, К-2 16 соат олдин юборилганда нурланиш таъсири ўсма ҳажмига кўра 34% га, ўсма массасига қараб 42% га ошганлиги кузатилган. К-2 24 соат аввал юборилганда нурланиш таъсири 34/40% га ошган.

**Саркома 180 штаммали сичқонларни 6 Гр, 4,5 Гр ва 3 Гр
нурлантиришда К-19 ва К-2 препаратларини
радиосенсибилизаторлик фаоллигини таққослаш (M±m)**

Гуруҳлар	Сичқон массаси (г)		Талок вазни (г)	ЎЎТ (%)		Жигар вазни (г)	Лейко- цитлар 10 ⁹ /л
	тажриба -дан олдин	тажриба- дан кейин		ҳажм /масса	регрес сия		
1. Назорат	21,0±0,81	25,3±0,91	0,4±0,03			1,7±0,07	9,9±0,77
2. Нур -7,5 Гр	21,8±0,71	23,4±0,77	0,2±0,02*	98/98	12,5	1,8±0,07	3,9±0,26*
3.Нур - 6 Гр	20,9±1,95	19,7±0,16*	0,2±0,04*	82/83	25	2,0±0,01*	3,3±0,33*
4. Нур - 4,5 Гр	19,5±0,31	18,4±0,14*	0,3±0,03*	67/66	12,5	1,9±0,01*	3,9±0,37*
5. Нур - 3 Гр	21,5±0,36	19,2±0,12*	0,3±0,03*	41/43		1,9±0,01*	4,6±0,43*
6.К-19 80мг/кг	25,0±0,5*	28,9±0,26*	0,4±0,03*	51/51		1,9±0,01*	5,6±0,48*
7.К-2 150мг/кг	22,0±0,28	23,4±0,14*	0,4±0,04	54/57		1,9±0,01*	5,5±0,49*
8.К-19 + Нур- 6 Гр	21,8±0,39	25,7±0,49	0,4±0,18	100	100	1,5±0,08*	4,9±0,49*
9.К-19+ Нур-4,5 Гр	20,4±0,57	23,1±0,19*	0,4±0,07	99/99	62,5	1,4±0,04*	5,2±0,25*
10.К-19 + Нур-3 Гр	22,0±0,36	24,6±0,92	0,4±0,03	91/91	12,5	1,8±0,12	5,7±0,45*
11. К-2 + Нур-6 Гр	20,9±0,86	21,6±0,18*	0,4±0,04	100	100	1,6±0,13	4,9±0,49*
12. К-2 + Нур-4,5 Гр	22,4±0,86	24,5±0,85	0,4±0,01	100/99	62,5	1,8±0,01	5,3±0,45*
13. К-2 + Нур-3 Гр	22,3±0,88	31,8±0,28*	0,5±0,02*	95/97	25	1,8 ±0,08	6,5±0,59*

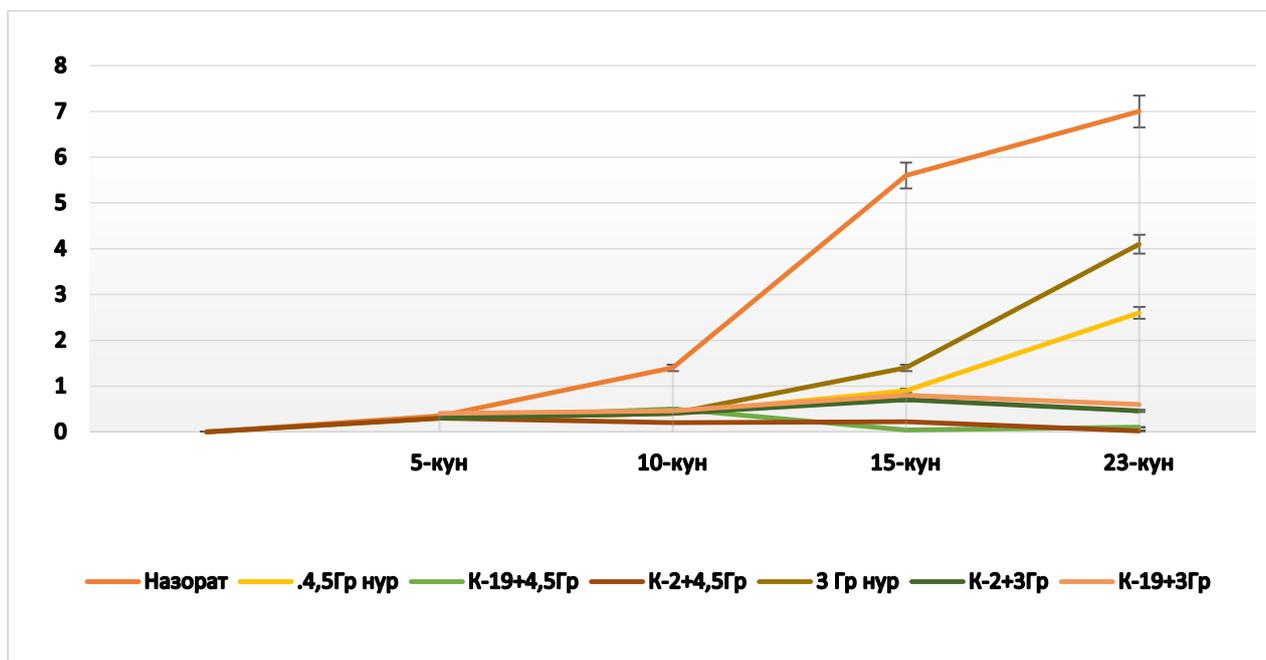
Изоҳ: 1.* $P \leq 0,05$ бўлганда назорат билан фарқ статистик ишончли ҳисобланди. 2.Назорат гуруҳида $n=10$, тажриба гуруҳларида $n=8$.

Нурланиш дозаси 3 Гр гача камайтирилганда К-2 препаратини қўллаш амалда потенцир самара кўрсатган, яъни умумий эффект нур ва препаратнинг ҳар бирининг алоҳида қўлланишидан кўра кўпроқ. Бунда уларни биргаликда қўллаш самараси нурнинг 6 Грейдан ортиқроқ ва 7,5 Гр нурланиш эффектига яқин келган ҳамда бунда ҳайвонлар ўлими кузатилмаган. Бу ҳолат К-2 препаратини нурдан 16-24 соат олдин қўллаш юқори самара беришини ва салбий ён таъсирлар камайишини намоён этган.

Эрлих солид ўсмаларида 4,5 Гр ва 3 Гр нурланишдан олдин К-19 препаратини бир марталик юбориш (1-расм), 4,5 Гр нурланиш самарасининг 35/32% га ошишини, ўсмаларнинг кучли регрессиясини (50%) ва ҳайвонлар

ўлимнинг кузатилмаганлигини кўрсатган, 3 Гр нурланишда қўллаш эса ЎЎТнинг 43-51% ошиши ва ён таъсирлар камайишини кўрсатган. Саркома 180 ва ЭСЎда К-19 ва К-2 препаратларини бир марталик 16 соат олдин қўллаш, нурланиш таъсирини 4,5 Грейда 32-38% га саркома 180 да ва ЭСЎда 35-42% га, 3 Гр нурланишдан кейин эса 50-54% га саркома 180 да ва ЭСЎда 43-51% га ошишини таъминлаган.

Клиникада нур терапияси асосан кўп марталик режимда ўтказилишини назарда тутиб, К-19 ва К-2 препаратларини сичқонларнинг саркома 180 ва Эрлих солид ўсмаларида кўп марталик қўллаш режимида ўрганилган. Шу мақсадда препаратларнинг ўсмага қарши 50% самара берадиган дозалари учга бўлиниб, яъни К-19 27 мг/кг х 3 ва К-2 50 мг/кг х 3 режимларда қўлланган. Тадқиқотнинг иккинчи мақсади препаратларни кўп марталик қўллашда мақбул режимни танлаш бўлгани учун препаратлар нурланишдан олдин турли схемаларда, шу жумладан 3 кун препарат ва 3 кун нур режимида ҳам қўлланган.



1-расм. Эрлих солид ўсмали штаммали сичқонларда 4,5 Гр ва 3 Гр нурланишдан 16 соат олдин К-19 препаратининг 80 мг/кг ва К-2 препаратининг 150 мг/кг дозада қўллаш

Маълумки, бир марталик умумий нур дозаси биологик таъсирига кўра унинг учга бўлигани билан эквивалент эмас. Аммо, янги препаратларнинг радиосенсибилизаторлик фаоллигини ўрганишда нур терапиясининг қўллаш усулларида, шу жумладан амалиётда кенг тарқалган кўп марталик режим билан таққослаш зарурияти пайдо бўлди.

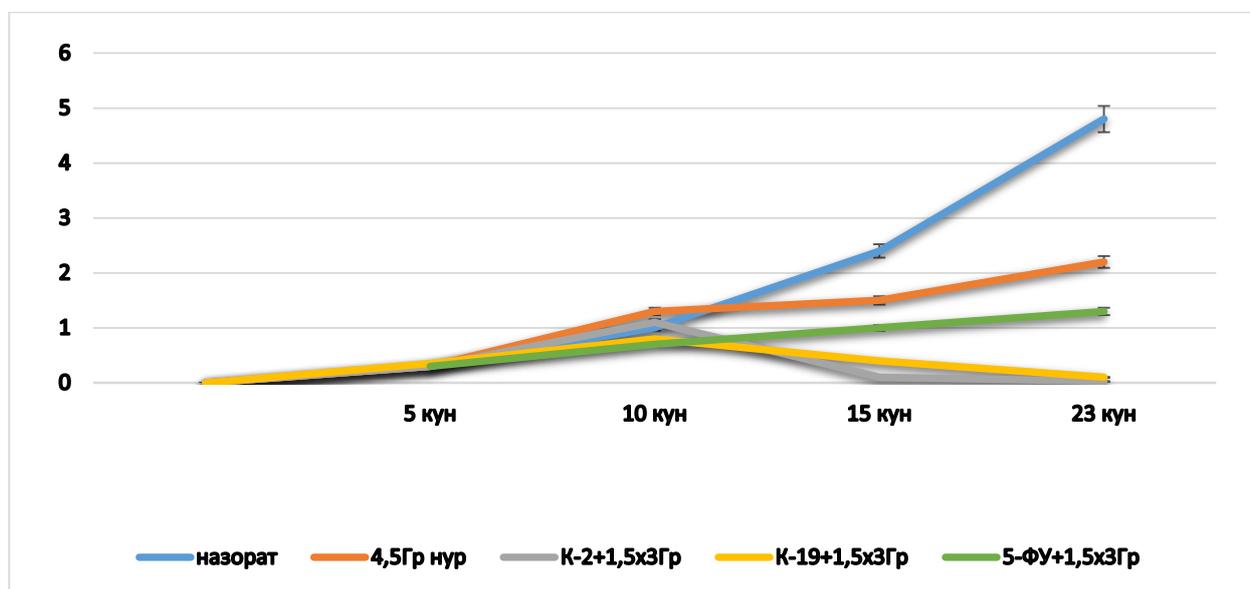
Нурланишдан 16 соат олдин К-19 препаратини қўллаш, уни схемада қўллаш каби 32-36% га нур таъсирини ошириб, нурланиш гуруҳидагига

нисбатан салбий ён таъсирларни камайтирган. К-2 препарати Эрлих солид ўсмали сичқонларга нур беришдан олдин схемада қўлланганда ўсманинг 100% лик регрессияси кузатилган бўлса, К-2 нурланишдан 16 соат олдин қўлланганда 62% регрессия. Иккала ҳолатда ҳам К-2 нурланиш таъсирини 46-43%га оширган ва юқори радиосезувчанлик кўрсатган.

Саркома 180 штаммали сичқонларда К-19 ва К-2 препаратларини 4,5Гр ва 3 Гр нурланишдан 16 соат олдин кўп марталик қўллашда, К-2 препарати нур самарасини 39/40%га оширган ҳамда тўлиқ ўсма регрессиясига эришилган. К-19 1,5 Гр х 3 режимда 38-39% га нур таъсирини ошириб, ўсманинг 75% регрессияси кузатилган. Кичик дозаларда нур беришда (1Грх3) препаратларни қўллаш нур самарасини 50% га ошириб, 25-50% регрессия кузатилган. К-2 кўп марталик қўллашда саркома 180 штаммасида К-19 га нисбатан анча юқори самара кўрсатган.

К-2 ва К-19 препаратларини таъсири 5-фторурацил билан Эрлих солид ўсмасига кўп марталик нур беришда солиштирилганда К-2 препарати К-19 га нисбатан самаралироқ экани намоён бўлган: 4,5 Гр нурланишда К-2 нур таъсирини 46-43% га ошириб, 75% регрессия кузатилган бўлса, К-19 45-42% самара кўрсатиб, 50% регрессия қайд этилган.

5-фторурацил (5-ФУ) самараси 20-22% ни ташкил қилиб, нурланишнинг ён таъсирларини камайтирмаган. Графикда (2-расм) К-2 ва К-19 препаратларининг 5-фторурацилга нисбатан нур билан биргаликдаги интенсив таъсирини кўриш мумкин.



2-расм. Сичқонларнинг Эрлих солид ўсмаларида К-2 ва К-19 ҳамда 5-фторурацилнинг нурланиш билан биргаликда қўлланилиши

Шундай қилиб, К-2 ва К-19 препаратларининг нур билан биргаликда қўлланганда 5-фторурацилга нисбатан юқори радиосенсибилизаторлик хусусияти намоён бўлган. Бунда иккала препарат ҳам етарлича ўсма ўсишини тўхтатиш ва нур салбий таъсирларини камайтириш хусусиятига эгаллиги ҳамда уларни хар гал нур беришдан олдин ёки аввал препарат юборилиб, сўнгра нур бериш тарзида ҳам қўллаш мумкинлиги аниқланган.

К-19 ва К-2 препаратларини радиосенсибилизаторлик таъсири Уокер карциносаркома ва саркома 45 ўсма штаммлари трансплантация қилинган каламушларда ҳам ўрганилган (3-жадвал).

3-жадвал

Уокер карциносаркома штаммали каламушларда 7 Гр дозадаги нурланишдан олдин К-19 ва К-2 препаратларини турли муддатларда бир марталик қўллаганда радиосезувчанлик таъсири ($M \pm m$)

Гуруҳлар	До ри вақти	Каламуш массаси тажриба яқунида (г)	Ўсма ҳажми тажриба яқунида (г)	Ўсма массаси (г)	ЎЎТ V/m %	Талок массаси (г)	Лейко- цитлар $\times 10^9/\text{л}$
1. Назорат: ўсмали хайвонлар		89,0 \pm 8,29	30,7 \pm 3,9	28,8 \pm 2,95		1,0 \pm 0,26	9,8 \pm 0,35
2. Нур- 8,5Гр		86,7 \pm 2,74	4,2 \pm 1,79*	3,7 \pm 0,59*	86/87	0,4 \pm 0,04*	4,3 \pm 0,15*
3. Нур- 7 Гр		79,2 \pm 2,54*	13,3 \pm 1,66*	12,0 \pm 0,68*	57/58	0,5 \pm 0,15*	6,1 \pm 0,36*
4. К-19 50мг/кг		99,0 \pm 2,48*	16,0 \pm 1,89*	14,3 \pm 2,02*	48/50	0,9 \pm 0,04	9,3 \pm 0,94
5. Нур -7 Гр + К-19	15 мин	117,7 \pm 5,57*	13,0 \pm 1,69*	11,3 \pm 2,91*	58/61	0,8 \pm 0,07	7,5 \pm 0,64*
6. Нур-7 Гр +К-19	6 с	95,0 \pm 1,91*	8,4 \pm 1,17*	7,9 \pm 0,81*	73/73	0,8 \pm 0,05	7,7 \pm 0,62*
7. Нур -7Гр +К-19	16 с	97,0 \pm 3,74*	4,5 \pm 0,68*	3,9 \pm 0,51*	85/86	0,9 \pm 0,05	7,9 \pm 0,63*
8. К-2 100 мг/кг		137,6 \pm 5,12*	12,3 \pm 1,44*	10,8 \pm 1,18*	60/62	1,0 \pm 0,06	9,4 \pm 1,91
9. К-2 + нур- 7Гр	15 мин	118,8 \pm 7,34*	12,3 \pm 1,44*	10,8 \pm 1,28*	61/62	0,8 \pm 0,05	7,3 \pm 0,64*
10. К-2 + нур- 7 Гр	6 с	114,7 \pm 23,3*	7,4 \pm 0,97*	7,1 \pm 0,96*	76/75	0,8 \pm 0,17	7,6 \pm 0,61*
11. К-2 + нур- 7 Гр	16 с	135,3 \pm 4,15*	3,2 \pm 0,43*	3,2 \pm 1,27*	90/90	1,2 \pm 0,15	7,9 \pm 0,55*
12. К-2 + нур - 7 Гр	24 с	117,5 \pm 4,60*	4,4 \pm 0,51*	4,0 \pm 0,44*	86/86	1,0 \pm 0,15	7,8 \pm 0,45*

Изоҳ: 1.* $P \leq 0,05$ бўлганда назорат билан фарқ статистик ишончли ҳисобланган. 2. Назорат гуруҳида $n=8$, тажриба гуруҳларида $n=6$.

К-19 ва К-2 препаратларининг Уокер карциносаркомасида радиосезувчанлик таъсири бир марталик 7 Гр нурланишдан сўнг ўрганилганда, препаратлар бир хил дозада юборилган вақтига қараб турли сифатларни намоён этган.

Нурланишдан 15 минут олдин К-2 ва К-19 юборилганда нур таъсирини 3-5%, 6 соат олдин - 16-19% га оширган бўлса, 16 соат олдин юборилганда К-19 28-29% га, К-2 эса 32-33% га оширган, 24 соат олдин юборилганда К-2 ўсма ўсишини 28-29% га тўхтатган. Бу кўрсаткичлар саркома 180 штаммали сичқонларга нисбатан паст (33-38%), бундан ташқари сичқонларда нурланишнинг салбий таъсирлари ҳам камайган. Каламушларда нурланишдан 6 соат олдин қўлланганда 16-19% ЎЎТ кузатилган бўлса, саркома 180 ўсмали сичқонларда - атиги 7-8%, Эрлих солид ўсмаларида эса - 4-6%.

Қайд этиш керакки, нурланиш билан биргаликда препаратлар қўлланилганда ҳайвонлар ўлими кузатилмаган ҳамда нурланишнинг салбий таъсири камроқ кузатилган. Саркома 45 штаммларида нурланишдан 15 минут олдин қўлланганда янги препаратлар нур самарасини 13-14% га, 6 соат аввал қўлланганда 16-27% га оширган, бунда К-2 эффекти 2-5% юқорироқ экани қайд этилган. К-19 ва К-2 препаратлари 7 Гр дозадаги нурланишдан 16 соат олдин қўлланганда ўсмани ўсишини тўхтатиш кўрсаткичи К-19 да 47/45% ни, К-2 да 49/46% ни ташкил қилган, 16% ўсмалар регрессияга учраган. Саркома 45 ўсмаларида 6 соат олдин препарат қўлланган гуруҳда нур таъсири 23-27% га ошган. Шундай қилиб, К-19 ва К-2 препаратлари каламушларнинг саркома 45 ўсмаларида нурланишдан 16 соат аввал қўлланганда 92-90% ўсма регрессияси кузатилиб, нурланиш самарасини 49-45% га оширган. Бунда нурланишни салбий таъсирлари камроқ кузатилган. Икки тур ҳайвонлар ва 4 хил ўсма штаммларида К-19 ва К-2 препаратларини нурланишдан 16 соат олдин қўллаш энг мақбул вақт деб эътироф этилган, чунки айнан шу вақтда қўлланганда ўсманинг максимал регрессияси (29-36%) кузатилган. Бундан ташқари, нурланиш билан К-19 ва К-2 биргаликда қўлланилишида нурланишга нисбатан ҳайвонлар ўлими камайган, тана вазни ва талоқ массасининг камайиши каби белгилар камроқ кузатилган.

7 Гр доза нурланиш билан биргаликда К-19 ва К-2 препаратлари қўлланилгандаги самара 8,5 Гр нур самарасидан юқорироқ экани қайд этилган. Янги ўсмага қарши К-19 ва К-2 препаратларининг радиосезувчанлик хусусияти уларнинг 7 Гр нурланишдан олдин Уокер карциносаркомасида 16 соат олдин ўсма ичига юбориш вазиятида ҳам ўрганилган.

Препаратларнинг биргина ўзини интратуморал юборганда К-2 50/45% ва К-19 65/64% самара кўрсатган. Нурланишнинг К-2 билан биргаликда қўлланилишида аддитив эффект кузатилган, яъни нурланишдан кўра 22/21%

юқори самара қайд этилган. К-19 препарати 7 Гр нур эффектини 25% га оширган.

Шундай қилиб, УКС штаммасида иккала препарат ҳам интратуморал юборилганда етарлича радиосенсибилизаторлик таъсирини кўрсатган ва нурланишда кўп кузатиладиган тана вазнининг ва талоқ массасининг камайиш каби белгилари камроқ намоён бўлган.

Онкология амалиётида кимё ва нур терапиясининг гемопозни сусайтириши ва иммун танқислигини чуқурлаштириш маълум. Шу сабабли янги биологик фаол ўсмага қарши препаратларнинг нурланиш билан биргаликда экспериментал ўсмали ҳайвонларни даволаш учун қўллаганда уларнинг иммун тизимга таъсирини ўрганиш мақсадга мувофиқдир. Саркома 180 штаммали сичқонларда К-19 ва К-2 препаратлари 4,5 Гр нурланишдан олдин 3 марталик қўллаганда иммунологик кўрсаткичлар интакт ҳайвонлар, ўсмали ҳайвонлар (К₂), фақатгина К-19 ва К-2 препаратлари юборилган ҳайвонлар ҳамда 3 марта К-19 ва К-2 препаратлари юборилиб 1,5Грх3 нурланиш олган ҳайвонларда таққосланиб ўрганилган (2-расм). Бунда интакт гуруҳдагиларга нисбатан ўсмали ҳайвонлар гуруҳида Т-лимфоцитлар (CD3+) ва уларнинг регулятор субпопуляциялари CD4+, CD8+ ва В-лимфоцитларнинг (CD19+) камайиши кузатилган. Нурланиш таъсирида CD16+ (табiiй киллер хужайралар) ҳамда CD95+ фоизининг камайиши аниқланган. К-19 ва К-2 препаратлари эса нурланишга нисбатан лейкоцитлар ва лимфоцитлар сонига камроқ таъсир кўрсатиб, CD3+ лимфоцитлар рецепторларининг ва CD16+ (табiiй киллер хужайралар) ингибициясини намоён қилган ва CD95+ миқдорини оширган. CD4+, CD8+, CD19+ рецепторлар экспрессиясида катта фарқ аниқланмаган. К-2 қўлланганда CD95+ миқдори ошган, аммо К-19 га нисбатан камроқ. Препаратлар қўлланган гуруҳда иммунологик кўрсаткичлар фақат нур олган гуруҳга нисбатан юқори бўлган, аммо интакт ҳайвонлар ва нур олмаган ҳайвонлар гуруҳига нисбатан иммун курсаткичлар тушган. К-19 ва К-2 препаратлари қўлланган гуруҳда нурланиш гуруҳига нисбатан CD4+, CD8+, CD19+ рецепторлар экспрессиясида сезиларни фарқ аниқланмаган. Препаратларнинг нурланиш билан биргаликда қўллаш нурнинг иммунитетга таъсирини камайтирган, жумладан лейкопения 31-36% га ва лимфопения 31-33% га ошган. Бундан ташқари, нурланиш гуруҳига нисбатан Т-лимфоцитлар (CD3+) ва уларнинг регулятор субпопуляциялари CD4+ и CD8+ и В-лимфоцитлар (CD19+), ҳамда CD16+ сони ошган, апоптознинг юқори даражаси қайд этилган, CD95+ кўрсаткичлари 40-50% га ошган. К-19 ва К-2 препаратлари нурланишнинг айниқса Т-хужайрали иммунитет фаоллигига камроқ таъсир кўрсатишини таъминлаган. Бунда К-2 нинг салбий таъсири К-19 га нисбатан камроқ намоён бўлган. Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, К-19 ва К-2 алоҳида қўлланганда ҳам, нурланиш билан биргаликда қўлланганда ҳам саркома 180 штаммали сичқонларда

радиосенсибилизаторлик хусусиятини намоён этиб, нурланишнинг ўсмага қарши таъсирини оширишга хизмат қилган ва нурланишнинг иммунитетга салбий таъсирини камайтиришда аҳамиятлидир. К-19 ни 40 мг/кг ва К-2 препаратини 100 мг/кг дозаларда алоҳида қўллаш иммун танқислигини чуқурлаштирган бўлсада, уларнинг нурланиш билан биргаликда қўллаш иммун тизим кўрсаткичларини оширишда ёрдам берган. Бу ҳолат ушбу препаратлар томонидан талокдаги колония ҳосил қилувчи бўлинмаларни стимуляцияси билан боғлиқлигини кўрсатган.

Экспериментда даволаш усулини баҳолаш учун Лавникова Г.А.(1978й.) таснифида патоморфоз даражаси ўрганилганда (расм 2), 4,5 Гр нур билан препаратлар олган гуруҳда патоморфознинг III даражаси (44,3%) ва IV даражаси (23,9%) кузатилган. К-19 ва К-2 препаратлари билан 3 Гр нур олган гуруҳда патоморфознинг III даражаси (39,3%) ва IV даражаси (33,4%) аниқланган.

Диссертациянинг «Колхаминол ва колхаметиннинг таъсир механизмига кўра хужайраларни бўлинишини синхронизацияловчилар типдаги потенциал радиосенсибилизаторлар сифатида ўрганиш» мавзусидаги олтинчи бобида К-19 ва К-2 препаратларини экспериментда таъсир механизми бўйича олинган маълумотлар келтирилган.

Маълумки, нур билан таъсир кўрсатганда хужайраларда физикавий, кимёвий, биологик ҳамда биокимёвий жараёнлардаги ўзгаришлар кузатилади (Гладилина И.А., 2011). Нурланиш ДНК молекуласининг битталиқ ва иккиталиқ узилишларига олиб келади. Биокимёвий жараён нурланишдан сўнг бир неча секунддан сўнг бошланиб, бир неча соатгача давом этади. Бу вақт оралиғида шикастланган ДНКнинг қайта тикланиши кузатилади. Одатда битталиқ узилишлар ДНК молекуласининг тўлиқ шикастланиши ва ўлимига олиб келмайди. ДНК ипининг иккиталиқ узилишлари апоптоз ёки митотик ўлим йўли билан хужайра ўлишига олиб келади. Ўсма хужайраларини потенциал летал шикастланишини айрим кимёвий воситалар (колхицин, колхамин) кучайтиради (Kim S.K., Cho S. 2013).

Янги ўсмага қарши колхаметин (К-2) ва колхаминол (К-19) препаратлари колхаминнинг модификацияланган ва токсиклик даражаси камайтирилган алкалоиди ҳисобланади. К-2 ва К-19 препаратларининг нур таъсирини ошириш хусусиятини ўрганиш учун уларнинг ДНК синтезига, нуклеасомаро деградацияга ва топоизомеразалар фаоллигига таъсири ўрганилган. Ўрганиш натижалари К-2 ва К-19 препаратлари ДНК синтезини 80% дан юқори ингибициясини ҳамда назорат гуруҳдагиларга нисбан РНК синтезини 65-70% га оширишини кўрсатган. Амалиётда кенг қўлланиладиган топоизомераза фаоллигини ингибитори ҳисобланган ва назорат сифатида олинган этопозидда ДНК синтезини ингибицияси 75% ни, РНК синтези ингибицияси эса 55% ни ташкил қилган ва бу кўрсаткичлар К-2 ва К-19 препаратлари қўлланганга қараганда бирмунча паст. К-2 ва К-19

препаратларининг топоизомераза II фаоллигига таъсири этопозид билан солиштирилиб 2 хил ўсма штаммларида ўрганилганда, К-2 ва К-19 препаратлари мос равишда топоизомераза II фаоллигини 85% ва 90% га, этопозид эса 65% га ингибиция қилиши қайд этилган.

Агар гелида электрофорез усулида саркома 180 ўсма штаммасида К-2, К-19 ва этопозиднинг ДНК нуклеосомаро деградацияси ўрганилганда, К-2 ва К-19 препаратлари томонидан ДНКнинг фрагментацияси 90% атрофида кузатилган ва шлейф шаклида яққол намоён бўлган ҳамда апоптознинг терминал фазаси ҳисобланган нуклеосомаро деградациясига олиб келган, топоизомеразалар I ва II фаоллигини 65-90% га камайтирган. Бу ҳолат нуклеосомаро ДНК деградацияси ва топоизомеразалар фаоллиги ўртасида боғлиқлик борлигини кўрсатган, чунки топоизомеразаларнинг фаоллиги сусайганда ДНК нуклеосомаро деградацияси қайд этилган. К-2 ва К-19 препаратлари топоизомераза I ва II ингибиторлари сафига киради ва ДНК нуклеосомаро деградациясига таъсир кўрсатиши орқали нурланишдан сўнг ДНК узилишларини мустаҳкамлайди.

Шундай қилиб, К-2 ва К-19 препаратларини таъсир қилиш механизмини ўрганиш шуни кўрсатадики, улар ДНК ва РНК синтезини кўпроқ чеклайди, ДНКнинг нуклеосомаро деградациясини ингибиция қилади ва шу билан бир қаторда топоизомеразалар фаоллигини камайтиради. Бу ҳолат уларнинг экспериментда ўсмага қарши фаоллиги ҳамда радиосезгирлигини кўрсатади ва клиникада ўсмага қарши радиосенсибилизатор сифатида қўллашга кўрсатма бўлади. Бундан ташқари янги ўсмага қарши К-2 ва К-19 препаратларининг яна бир радиосенсибилизаторлик хусусияти ўсма хужайраларини синхронизацияси бўлиб, у митотик фаоллик ва ДНК синтезига таъсири билан боғлиқ.

Маълумки, хужайра циклининг G2/M фазаси радиосезувчан ҳисобланади. Агар препаратлар ёрдамида ўсманинг 70-75% хужайралари радиосезувчан фазада тўпланса, демак шунча хужайралар нурланиш таъсирида ўлади, синхронизация қилинмаганда эса атиги 10-20% нур самараси кузатилади. К-2 ва К-19 препаратлари хужайра бўлинишининг синхронизаторлари типидagi радиосенсибилизаторлар сифатида намоён бўлади. Уларнинг бу жиҳатдан самараси 5-фторурацилдан кўпроқ, чунки К-19 ва К-2 нафақат ДНК синтезига (S фаза), балки M+G2 фазада ҳам таъсир қилади, 5-фторурацил бўлса фақатгина S фазада таъсир кўрсатади, шу сабабли 5-фторурацилнинг радиосенсибилизаторлик таъсири К-19 ва К-2 га нисбатан паст.

Колхицин радиомиметиклар сирасига киради, чунки у нур каби таъсир кўрсатади ва шу сабабли талоқ колония ҳосил қилувчи бўлинмаларини (КХҚБт) индукцияловчи хусусиятга эга. К-19 ва К-2 ўзининг таркибий тузилмаларига, яъни амин фрагментларини колхамин молекуласи таркибига киритиши туфайли уларни эркин радикалларга айлантиради. Шу сабабли

колхаминга нисбатан улар янада кучлироқ радиомиметиклар ҳисобланишади ва колония ҳосил қилувчи бўлинмаларга кўпроқ таъсир кўрсатади. Колхаминол ва колхаметин организмга тушганда суяк илиги стромал бирикмалари уларнинг цитотоксик таъсирига қарши организмни химоя кучлари сифатида йўналтириши мумкин. Нур таъсирида организм ўзининг химояси сифатида 4-5 бирлик КХҚБт ажратиши маълум, янги препаратлар қўлланганда эса уларнинг ажратилишини бир неча баробар кўпайтирган, бу эса ўз навбатида гемопозтик ва иммун хужайраларнинг ортиши ҳисобига организмни цитотоксик таъсирдан химоялаган.

Шундай қилиб, К-19 ва К-2 препаратлари митотик фаолликка алкилир таъсир кўрсатиши, ДНК фрагментацияси ва нуклеосомаро деградацияга олиб келиши, топоизомеразалар I ва II ингибицияси каби ўсманинг шикастлаш хусусиятларига эга кучли ўсмага қарши радиосенсибилизатор сифатида намоён бўлган. Колония ҳосил қилувчи бўлинмаларга таъсири натижасида организмни нурланиш ва кимёвий дориларнинг салбий таъсирларидан, жумладан гемопоз ва иммунитетга таъсирдан химоялаши исботланган.

ХУЛОСА

«Экспериментал ўсмаларни даволашда янги маҳаллий ўсмага қарши препаратлар колхаминол ва колхаметинларнинг радиосезувчанлик таъсири» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Препаратларнинг нурланишдан 16-24 соат олдин бир марталик қўллашнинг мақбул режимлари танланди: сичқонларда колхаметин (К-2) 150 мг/кг, колхаминол (К-19) - 80 мг/кг дозаларда, каламушларда эса мос равишда 100 мг/кг ва 50 мг/кг.

2. Колхаминол ва колхаметин каламушларда 7 Гр нурланишдан 16 соат олдин қўлланилганда нурланиш самарасини Уокер карциносаркомасида 28-33% га, саркома 45 да 47-56% га, сичқонларда эса 4,5 Гр дозали нурланишда саркома 180 ўсма штаммларида 32-38% га ҳамда Эрлих солид ўсмаларида 36-42% га ошириб, 5-фторурацилнинг нурланиш билан биргаликда қўлланганидан кўра 17-20% юқори фаоллик кўрсатган.

3. Колхаминол ва колхаметиннинг нурланишнинг кўп марталик 1,5Грх3 режимида 16 соат нурдан олдин қўлланилишида нур таъсирини саркома 180 ўсмаларида 32-40% га, Эрлих солид ўсмасида 36-46% га ошириши аниқланган ҳамда энг кўп ўсма регрессияси кузатилган.

4. Сичқонларнинг саркома 180 ва Эрлих солид ўсмаларида камайтирилган 3 Гр дозадаги нурланиш билан биргаликда препаратларни қўллаш нур самарасини бир марталик 3 Гр дозада 46-52% га, кўп марталик 1Грх3 режимида қўллашда эса 46-53% га ошириши қайд этилган.

5. Колхаминол ва колхаметиннинг каламушларнинг Уокер карциносаркомасида 7 Гр нур беришдан 16 соат олдин ўсма ичига юбориб

ўрганилганда, нурланиш таъсирини колхаметин 22/21% га, колхаминол эса 25% га оширган.

6.Сичқонларнинг саркома 180 ўсма штаммларида колхаминол ва колхаметинларнинг нурланиш билан биргаликда қўлланганда иммунитетга таъсирини ўрганиш уларнинг комбинацияси иммун статусига нурланишга қараганда камроқ салбий таъсир этишини кўрсатган.

7.Янги ўсмага қарши препаратларнинг радиосенсибилизаторлик таъсири уларнинг синхронизация эффектига олиб келувчи митотик фаоллигига боғлиқ бўлиб, юқори алкиллиги сабабли ДНК фрагментацияси, нуклеосомаро деградация ҳамда топоизомераза I ва II ингибициясига олиб келиши билан ифодаланган. Бунда уларнинг колония ҳосил қилувчи бўлинмаларга таъсир этиши организмни кимёвий даволаш ва нурланишнинг цитотоксик таъсири ва салбий оқибатларидан ҳимоя қилган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

ИБРАГИМОВ ШАВКАТ НАРЗИКУЛОВИЧ

**РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
КОЛХАМИНОЛА И КОЛХАМЕТИНА В ЛЕЧЕНИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

**14.00.14 – Онкология
14.00.19 – Клиническая радиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.DSc/Tib200

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Ходжибеков Марат Худайкулович доктор медицинских наук, профессор Джураев Миржалол Дехканович доктор медицинских наук, профессор Кадырова Дильбар Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фараби 383. Тел.: (+998)71-227-13-27; факс: (+998)71-246-29-78; e-mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Фаробий 383. Тел.: (+998)71-227-13-27; факс: (+998)71-246-29-78; e-mail: info@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

М.А. Гафур-Ахунов
Заместитель председателя разового Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

А.А. Адилходжаев
Ученый секретарь разового Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

М.Х. Ходжибеков
Председатель разового научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых степеней
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время онкологические заболевания являются одними из основных медико-социальных проблем, непосредственно влияющих на здоровье человека. По данным Всемирной организации здравоохранения «...рак является второй из основных причин смерти в мире и становится причиной практически каждой шестой смерти в мире...»¹. Среди применяемых методов лечения злокачественных опухолей на сегодняшний день, лучевая терапия является наиболее востребованным методом. Однако, возможности стандартных методов лучевой терапии ограничены в связи с невозможностью подведения к опухоли больших доз, необходимых для радикального лечения. В условиях стандартной лучевой терапии всякая попытка повышения суммарных доз связана с высоким риском возникновения тяжелых постлучевых повреждений. При этом магистральный путь видится не только в усовершенствовании генераторов проникающей радиации и способов их применения, но и в изменении лучевой чувствительности опухолей. Все это побуждает к поиску новых путей для решения основной задачи лучевой терапии – расширения терапевтического интервала радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей. Повышение эффекта ионизирующих излучений даже без увеличения дозы можно получить, применяя локальную гипертермию, гипергликемию, радиосенсибилизаторы - метронидазол и его производные, а также химиотерапевтические препараты, обладающие свойством усиливать действие облучения. Наиболее перспективным направлением представляется применение противоопухолевых препаратов, обладающих свойствами усиливать действие лучевой терапии.

Как известно, лучевая терапия вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной, так и двух нитей ДНК. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируются медленно или вообще не репарируются, что приводит в конечном счете к гибели клеток. Следовательно, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК. Появление этих данных инициировало поиск препаратов, способных повлиять на репарационные процессы повреждений ДНК посредством подавления активности топоизомераз. Были предложены первые радиосенсибилизирующие цитотоксические агенты: цисплатин, приводящий к увеличению повреждений ДНК, и 5-фторурацил, который ингибирует репарацию ДНК.

Цисплатин и 5-фторурацил в настоящее время как радиосенсибилизатор рекомендован Национальным раковым институтом США для лечения местнораспространенного рака шейки матки, рака

¹ World Health Organization: Cancer. World Health Organization website 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

анального канала и других опухолей (Carlomagno C., Farella A., 2009; Гладилина И.А., 2011).

Необходимость создания для отечественного здравоохранения собственных противоопухолевых препаратов, изготовленных из местного растительного сырья с целью сокращения импортных поставок и увеличения экспорта не подвергается сомнению. Имеются теоретические предпосылки, что разрабатываемые в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре (РСНПМЦОиР) противоопухолевые препараты колхаминол (К-19) и колхаметин (К-2), полученные из колхамина, обладают выраженной радиосенсибилизирующей активностью (Еникеева З.М., 2016). Изучение совместно с облучением на интактных животных показало, что колхаминол и колхаметин обладают способностью увеличивать действие облучения в большей мере, чем колхицин. Эти данные обуславливают интерес для последующего изучения этих препаратов в качестве радиосенсибилизаторов на животных - опухоленосителях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2866 «О дальнейшем развитии онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 4 апреля 2017 года «...расширение спектра фундаментальных и прикладных научных исследований, направленных на разработку эффективных методов профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также создание современных отечественных противоопухолевых препаратов...»².

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики. Диссертационное исследование выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики: VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Большое влияние на эффективность лучевой терапии оказывает исходная радиорезистентность опухолевых клеток. Поэтому разработка методов избирательного повышения радиочувствительности опухоли и защита окружающих ее нормальных тканей остается одной из основных задач радиобиологии и клинической радиологии. Поиск способов расширения терапевтического интервала, т.е. различий в радиочувствительности опухоли и попадающих в зону лучевого воздействия нормальных тканей идет в

² Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-2866 от 4 апреля 2017 года «О дальнейшем развитии онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы».

³ Разработан на основании следующих сайтов: www.northwestern.edu; www.english.cams.cn; www.cqmu.edu.cn; www.muhs.ac.in; www.gustaveroussy.fr; www.uphs.upenn.edu; www.ichilov-israel.com; www.medical-express.ru; germanii/frankfurt-na-maine; www.medical-express.ru; webmaster@siu.edu; protocollo@pec.unicampania.it; research@antwerpen.be; www.by.uclancer

течение многих лет. В настоящее время в Университете Алабамы (США) ведутся исследования совместного применения облучения с цетуксимабом, в Онкологическом центре принцессы Маргарет (Канада) паклитаксел, цисплатин, 5-фторурацил изучались в качестве радиомодификаторов, в Университете «Федерико II» (Италия) капецитабин и оксалиплатин изучаются для повышения радиочувствительности опухолей. Радиационные онкологи Университета Вандербильта (США) определили эффективность комбинации облучения с двойным рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Ученые из Университета Тэджин (Корея) исследовали производные колхицина для радиосенсибилизации. В ведущих онкологических центрах России в качестве агентов, повышающих эффективность лучевого лечения исследовались электроно-акцепторные соединения, противоопухолевые препараты, моноклональные антитела, физические факторы. Учёные из Казахстана ведут исследования по внутриопухолевой радиосенсибилизации.

Митотическая активность синтезированных из колхамина противоопухолевых препаратов колхаминола и колхаметина изучались при помощи цитофлюориметрического метода в Пенсильванском медицинском центре США. Токсичность, противоопухолевая и радиосенсибилизирующая активность колхаминола и колхаметина изучались на интактных мышах в научных лабораториях РСНПМЦОиР МЗ РУз.

Степень изученности проблемы. Одним из приоритетных направлений научных исследований является разработка консервативных, органосохраняющих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями. В связи с этим возрастает роль лучевой терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований.

Исследователи, работавшие в области радиосенсибилизации опухолей, исходили из предпосылки возможного нахождения радиосенсибилизатора, который обеспечивал бы значительное различие в радиопоражаемости опухолевых и здоровых клеток. Это различие должно быть таковым, чтобы обеспечить полное поражение больных клеток и сохранить жизнедеятельность здоровых (Канаев С.В., 2008; Kaur P., Hurwitz M.D., 2011).

Наиболее перспективным направлением представляется применение противоопухолевых препаратов, обладающих свойствами усиливать действие лучевой терапии посредством поражения ДНК или вступающих в реакции, мешающие репарации ДНК через подавление активности топоизомераз. Колхицин и колхамин ранее применялись для лечения больных совместно с облучением (Вермель Е.М., 1967; Kim S.K., Cho S., 2013).

Полученные полусинтетически из алкалоида колхамина, выделяемого из местных растений «безвременник осенний» (*Colchicum autumnale*) препараты колхаминол и колхаметин, обладают низкой токсичностью, выраженной противоопухолевой и радиосенсибилизирующей активностью и широтой действия. Активность препаратов исследована *in vitro* на 60

опухолевых линиях человека в Национальном институте рака США. Изучение реакции интактных животных на облучение при введении колхаминила и колхаметина показало усиление действие облучения с ФИД 0,72 и 0,78 соответственно. Под действием К-2 и К-19 при цитофлюориметрическом методе исследования отмечено значительное увеличение накопления клеток в наиболее радиочувствительной фазе М (Диёров Дж., 2010).

Эти предпосылки обусловили наш интерес для последующего изучения этих препаратов в качестве радиосенсибилизаторов на животных-опухоленосителях для создания оптимальных схем их применения совместно с облучением.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертационная работа. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в рамках прикладного гранта АДСС 15.9.4 «Создание новых противоопухолевых препаратов из местного растительного сырья» (2015-2017).

Целью исследования является изучение радиосенсибилизирующего действия новых отечественных противоопухолевых препаратов колхаминила и колхаметина у животных с различными опухолевыми штаммами.

Задачи исследования:

выявление оптимального режима применения колхаминила и колхаметина перед облучением экспериментальных опухолей у животных (дозы препаратов и время введения);

исследование применения колхаминила и колхаметина при однократном и в схемах дробного облучения на различных опухолевых штаммах животных;

изучение радиосенсибилизирующего действия колхаминила и колхаметина при внутриопухолевом введении у крыс со штаммом карциносаркома Уокера;

исследование влияния колхаминила и колхаметина, примененных совместно с облучением на гемопоэз и иммунный статус животных;

изучение механизма радиосенсибилизирующего действия колхаминила и колхаметина: влияние на синтез нуклеиновых кислот, митотическую активность, влияние на топоизомеразы I и II, на колониеобразующие единицы в селезенке (КОЕс).

Объектами исследования служили препараты колхаминил и колхаметин, синтезированные в лаборатории РСНПМЦОиР МЗ РУз.

Предмет исследования составили 952 беспородные мыши и 267 беспородные крысы с перевитыми опухолями: саркома 180, солидная опухоль Эрлиха, карциносаркома Уокера и саркома 45.

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы методы экспериментальной онкологии, иммунологические, патоморфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана радиосенсибилизирующая активность колхаминила и колхаметина на животных с опухолями саркома 180, солидная опухоль Эрлиха, карциносаркома Уокера и саркома 45;

разработан оптимальный режим применения колхаминила и колхаметина совместно с облучением способствующий синергическому эффекту и оказывающее менее выраженное угнетающее действие на иммунитет;

на опухолевом штамме карциносаркома Уокера доказано потенцирование действия облучения при интратуморальном введении колхаминила и колхаметина;

при сочетанном применении колхаминила и колхаметина с уменьшенной лучевой нагрузкой (3Гр), доказано потенцирование противоопухолевого действия облучения превышающий лучевую терапию в дозе 4,5Гр и 6Гр;

определено более значительное радиосенсибилизирующее действие колхаминила и колхаметина, чем применение 5-фторурацила с той же дозой облучения.

Практические результаты исследования:

в эксперименте определены оптимальные схемы воздействия колхаминила и колхаметина (К-2 и К-19) совместно с облучением для дальнейшего их практического применения при лечении опухолей человека;

обоснована возможность более эффективного лечения применяемыми дозами облучения в комбинации с колхаминилом и колхаметином;

показана возможность уменьшения лучевой нагрузки при получении равного эффекта под воздействием используемых препаратов;

обосновано внутриопухолевое введение колхаминила и колхаметина для потенцирования действия облучения.

Достоверность результатов исследования подтверждается примененными методами экспериментальной онкологии, достаточным числом животных и экспериментальных моделей опухоли для проведения патоморфологических, иммунологических и статистических методов исследований. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в повышении эффективности лучевого лечения злокачественных опухолей. Доказана радиосенсибилизирующая активность новых отечественных противоопухолевых препаратов К-2 и К-19

в эксперименте на животных с опухолями саркома 180, солидная опухоль Эрлиха, карциносаркома Уокера и саркома 45.

Практическая ценность работы заключается в том, что на основе экспериментальных исследований доказана целесообразность применения противоопухолевых радиосенсибилизаторов как для повышения эффективности лечения, так и для уменьшения лучевой нагрузки. Найден оптимальный режим применения препаратов совместно с облучением. Обосновано интратуморальное введение колхаминола и колхаметина для потенцирования действия облучения.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования разработаны 2 методические рекомендации: «Способ усиления действия облучения при лечении онкологических патологий» (Справка №8н-р/479 Министерства здравоохранения РУз от 11 ноября 2019 года) и «Способ внутриопухолевой радиосенсибилизации при лечении злокачественных новообразований» (Справка №8н-р/480 Министерства здравоохранения РУз от 11 ноября 2019 года).

Полученные научные результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отдела биологических исследований Межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии и лаборатории синтеза координационных соединений и фармако-токсикологических исследований Ташкентского фармацевтического института (Справка №8н-я/269 Министерства здравоохранения РУз от 13 ноября 2019 года). На основе предложенных результатов исследования по повышению эффективности лучевой терапии с применением новых отечественных радиосенсибилизаторов отмечалось увеличение торможения роста опухолей в среднем на 33%, при уменьшении побочных действий лучевого лечения на гемопоэз и иммунный статус, а также показана возможность уменьшения лучевой нагрузки при получении равного эффекта под воздействием используемых препаратов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из них 18 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 16 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем текстового материала составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Возможности повышения эффективности лучевого лечения**» приведен обзор литературы. В ней рассмотрены и проанализированы сведения о теоретических предпосылках применения средств, усиливающих действия облучения. Приводятся сведения о преимуществах и недостатках известных радиосенсибилизаторов, примененных в онкологии (метронидазол, мизонидазол, саназол, 5-фторурацил, арглабин, цисплатин, этопозид), а также о радиосенсибилизирующих свойствах колхицина и его известных производных. Приводятся данные о токсичности и противоопухолевой активности новых препаратов К-19 и К-2 изученных как *in vitro* в NCI USA на опухолях человека, так и *in vivo* на опухолях животных в РСНПМЦОиР.

Во второй главе «**Материалы и методы исследования радиосенсибилизации**» диссертации приведены данные по общей характеристике новых противоопухолевых препаратов К-19 и К-2, экспериментальных животных, моделей опухолевых штаммов, а также сведения об использованных методах исследования.

В работе использовано 952 беспородных мышей обоего пола, массой тела 18-23 г и 267 беспородных крыс обоего пола, массой тела 100-150 г.

Противоопухолевую и радиосенсибилизирующую активность колхаминила (К-19) и колхаметина (К-2) при однократном и многократном введении препарата совместно с облучением исследовали на беспородных мышцах с перевивными штаммами саркома 180 и солидная опухоль Эрлиха и на беспородных крысах со штаммами карциносаркома Уокера (КСУ) и саркома 45. Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: опухоли прививали подкожно опухолевой взвесью в объеме 0,3мл из расчета на 20 г веса животного (Трещалина Е.М., 2005).

Лечение животных начинали через 10-15 дней после перевивки (изучение влияния препарата на развившиеся опухоли). Препараты вводили внутривентриально однократно, затем животных облучали на гамматерапевтическом аппарате «THERATRON -780-E» с мощностью 1,25 МэВ, источником Co^{60} в тотальной разовой дозе 7,5 Гр, 6 Гр, 4,5 Гр и 3 Гр, а также при многократном облучении за 16 часов перед облучением ежедневно в течение 3 суток в дозах, соответствующих целям эксперимента – в дозе 1,5 Гр 3-хкратно или 1 Гр 3-хкратно, защищая животных свинцовыми пластинками со специальным отверстием. Опухоли крыс облучали в разовой дозе 8,5 Гр и 7 Гр, препараты вводили однократно за найденное время перед облучением. Животные контрольных групп получали

растворитель в дни введения препаратов в адекватном объеме. Не ранее, чем через 7 дней после завершения лечения, животных умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения препаратов или облучения и в конце опыта определяли массу тела животных. Для изучения динамики опухолевого роста у животных опытных и контрольной групп измеряли объем опухолей в 3-х проекциях в начале опыта и затем через каждые 5 дней вплоть до умерщвления. Торможение роста опухоли определяли по объему (V) и массе (M) извлеченной опухоли по формулам: $TPO = (V_k - V_o) / V_k \times 100$ и $TPO = (M_k - M_o) / M_k \times 100$ (Трещалина Е.М., 2005).

Показатели иммунного статуса определяли в системе *in vivo* – в циркулирующей крови животных в день забоя согласно методическим рекомендациям Института иммунологии и геномики человека АН РУз (Залялиева М.В., 2004).

Гистологический ответ опухоли на проводимую терапию оценивался, согласно классификации лечебного патоморфоза по Лавниковой Г.А. (1978).

Влияния препаратов К-2 и К-19 на синтез нуклеиновых кислот, на межнуклеосомную деградацию клеток опухоли, на активность топоизомераз изучали по методу Маниатис Т. (1984). Воздействие препаратов К-2 и К-19 на колониеобразующие единицы в селезенке определяли по методике Till J.E., McCulloch E.A. (1961).

В третьей главе диссертации **«Выявление доз облучения, колхаминила и колхаметина, вызывающих 50% противоопухолевый эффект на различных опухолевых штаммах»** приведены данные по изучению этих препаратов в качестве радиосенсибилизаторов на животных с опухолями. Для изучения радиосенсибилизирующего действия препаратов необходимо было найти дозу облучения, вызывающую 50% противоопухолевый эффект при однократном и многократном применении на различных животных с опухолями. Несмотря на то, что проблема поиска оптимальной дозы облучения на различных животных имеет давнюю историю, необходимо в каждом конкретном эксперименте устанавливать дозы облучения, которые разнятся в зависимости от использованного вида опухоли и животных, которым перевита эта опухоль.

В настоящей работе для изучения радиосенсибилизирующей активности препаратов К-2 и К-19 на опухолях саркома 180 и солидная опухоль Эрлиха (СОЭ), перевиваемых на беспородных мышей, а также на опухолях саркома 45 и карциносаркома Уокера (КСУ), перевиваемых на беспородных крыс, были экспериментально найдены дозы облучения на этих опухолях, вызывающие противоопухолевый эффект, близкий к 50%, отраженные в табл.1.

При лучевой терапии (ЛТ) беспородных мышей с опухолями саркома 180 и СОЭ через 10-22 суток после перевивки в дозах 7,5 Гр и 6 Гр было показано, что эти дозы облучения интенсивно воздействует на опухоли - на 98-73%, в этой связи невозможно оценить действие примененных

препаратов. Для исследования радиосенсибилизирующего действия препаратов на мышах было применено облучение в дозах 4,5 Гр и 3 Гр, вызывающие противоопухолевый эффект соответственно в 65-56% и 36-41%.

На крысах с опухолями КСУ и саркома 45 облучение в дозе 8,5 Гр вызвало торможение роста опухолей в 83-87%, а доза 7 Гр - 43-58%, что позволило использовать дозу 7 Гр в дальнейшей работе, несмотря на гибель 20 % животных.

Таблица 1

Противоопухолевая активность облучения на 4-х опухолевых штаммах животных (однократное и трехкратное облучение)

Доза ЛГ, Гр	Мыши беспородные				Крысы беспородные			
	Саркома 180		СОЭ		КСУ		Саркома 45	
	ТРО %	гибель %	ТРО %	гибель %	ТРО %	гибель %	ТРО %	гибель %
8,5					81-86	20	83-78	30
7,5	98-96	50	92	50				
7					57-37	20	43-36	20
6	80-78	30	73	25				
4,5	66-65		63-58					
1,5x3	51-52							
3	36-41		16-41					
1x3	39-40							

Также были экспериментально подобраны дозы препаратов для беспородных мышей и крыс для однократного введения, которые вызывают эффективность близкую к 50%. Такими дозами для К-19 стали 80 мг/кг и 52 мг/кг для опухолей мышей и 50 мг/кг - для опухолей крыс. Для К-2 были дозы: 150 мг/кг для опухолей мышей и 100 мг/кг - для опухолей крыс.

В четвертой главе диссертации **«Изучение радиосенсибилизирующего действия колхаминола и колхаметина на различных опухолевых штаммах мышей»** и в пятой главе диссертации **«Изучение радиосенсибилизирующего действия колхаминола и колхаметина на различных опухолевых штаммах крыс»** проведен анализ результатов радиосенсибилизирующего действия К-2 и К-19 на двух видах животных.

Для установления оптимального времени введения К-19 и К-2 перед облучением, было выбрано время введения препарата 15 минут, 6, 16 и 24 часа до однократного облучения в найденных дозах 4,5 Гр (для мышей) и 7

Гр (для крыс). В зависимости от времени введения перед облучением препараты в одной и той же дозе обладают различными свойствами. При введении за 15 минут и 6 часов до облучения 4,5Гр К-19 в дозе 80 мг/кг увеличивает действие облучения только на 2-8%, при введении препарата за 16 и 24 часа до облучения способствует получению аддитивного эффекта и увеличивает действие облучения на 33-38%.

При применении К-19 в меньшей дозе (52 мг/кг) получен меньший эффект облучения (24%). При уменьшении лучевой нагрузки до 3 Гр, К-19, примененный в дозах 80 мг/кг и 52 мг/кг за 16 часов до облучения, вызвал потенцирование действия облучения - соответственно на 60% и 52%, при снижении уровня побочных эффектов (табл.2).

Таблица 2.

Сравнение радиосенсибилизирующего действия препарата К-19 с К-2 при облучении в дозе 6 Гр, 4,5 Гр и 3 Гр на штамме саркома 180 (M±m)

Группы животных	Масса животных (г)		Масса селезенки (г)	ТРО (%)		Масса печени (г)	Лейкоциты (10 ⁹ /л)
	до опыта	после опыта		объем/масса	рег-рессии		
1. Контроль	21,0±0,81	25,3±0,91	0,4±0,03			1,7±0,07	9,9±0,77
2. ЛТ-7,5 Гр	21,8±0,71	23,4±0,77	0,2±0,02*	98/98	12,5	1,8±0,07	3,9±0,26*
3.ЛТ- 6 Гр	20,9±1,95	19,7±0,16*	0,2±0,04*	82/83	25	2,0±0,01*	3,3±0,33*
4. ЛТ-4,5 Гр	19,5±0,31	18,4±0,14*	0,3±0,03*	67/66	12,5	1,9±0,01*	3,9±0,37*
5. ЛТ-3 Гр	21,5±0,36	19,2±0,12*	0,3±0,03*	41/43		1,9±0,01*	4,6±0,43*
6.К-19 80мг/кг	25,0±0,5*	28,9±0,26*	0,4±0,03*	51/51		1,9±0,01*	5,6±0,48*
7.К-2 150мг/кг	22,0±0,28	23,4±0,14*	0,4±0,04	54/57		1,9±0,01*	5,5±0,49*
8.К-19+ ЛТ-6Гр	21,8±0,39	25,7±0,49	0,4±0,18	100	100	1,5±0,08*	4,9±0,49*
9. К-19+ ЛТ-4,5 Гр	20,4±0,57	23,1±0,19*	0,4±0,07	99/99	62,5	1,4±0,04*	5,2±0,25*
10. К-19+ ЛТ-3 Гр	22,0±0,36	24,6±0,92	0,4±0,03	96/94	12,5	1,8±0,12	5,7±0,45*
11. К-2+ ЛТ-6 Гр	20,9±0,86	21,6±0,18*	0,4±0,04	100	100	1,6±0,13	4,9±0,49*
12. К-2+ ЛТ-4,5 Гр	22,4±0,86	24,5±0,85	0,4±0,01	100/99	62,5	1,8±0,01	5,3±0,45*
13. К-2+ ЛТ-3 Гр	22,3±0,88	31,8±0,28*	0,5±0,02*	95/97	25	1,8 ±0,08	6,5±0,59*

Примечание: 1.*различия статистически достоверны в сравнении с контролем при P≤0,05. 2. В опытных группах n=8, в контроле n=10.

Из полученных данных следует, что эффект К-19 с дозой лучевого лечения 3 Гр (96/94%) также приближается к эффекту дозы 7,5 Гр (98/98%), т.е. комбинация препарата с низкой дозой облучения в 2-2,5 раза увеличивает эффективность лучевого лечения, не вызывая значимых побочных эффектов облучения.

Изучение однократного воздействия К-19 на животных со штаммом солидной опухоли Эрлиха до облучения в дозах 4,5 Гр и 3 Гр показало, что К-19 увеличивает действие облучения 4,5 Гр на 35/32%, наблюдается высокий уровень регрессии опухолей (50%), а при облучении 3 Гр было увеличено на 43-51%, снижением побочных эффектов облучения.

Активность препаратов К-19 и К-2 на изученных мышинных опухолях саркома 180 и СОЭ в сочетании с однократным облучением показало, что при введении препаратов за 16 часов до облучения они увеличивает действия облучения 4,5 Гр на 32-38% на саркоме 180 и на СОЭ на 35-42%, а эффект облучения 3 Гр на 50-54% на саркоме 180 и на СОЭ на 43-51% (рис 1).

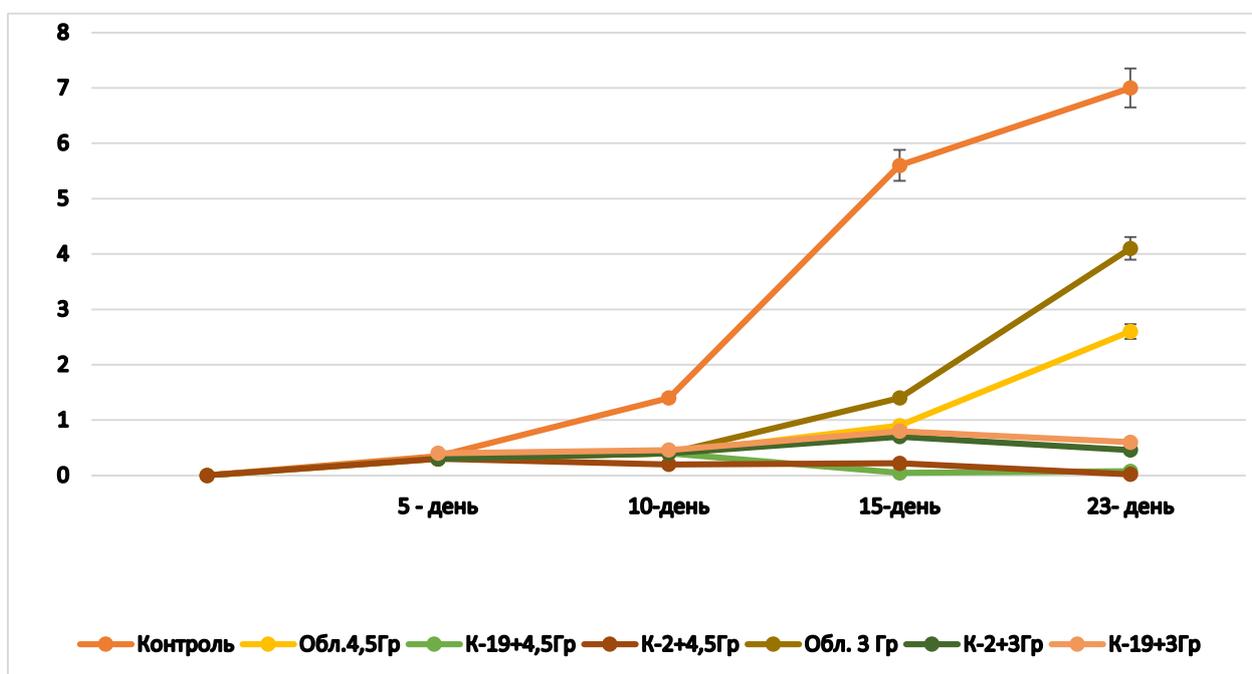


Рис. 1. Радиосенсибилизирующее действие препарата К-19 в дозе 80 мг/кг и К-2 в дозе 150 мг/кг за 16 часов до облучения (4,5 Гр и 3 Гр) на мышях с солидной опухолью Эрлиха

Однако, облучение в клинике, как правило, проводится многократно, в этой связи было изучено действие препаратов К-19 и К-2 при многократном применении, а также в различных схемах применения совместно с облучением на мышях с опухолями саркома 180 и СОЭ.

Для этой цели дозы препаратов, вызывающие противоопухолевый эффект близкий к 50%, были разделены на 3 части: для К-19 27 мг/кг x 3 и для К-2 50 мг/кг x 3 для использования при многократном применении совместно с облучением на животных с опухолями мышей. Варьировался

режим применения препарата до облучения, т.к. второй целью данного опыта было нахождение оптимального режима применения препарата до многократного облучения: наряду с применением препарата за 16 часов до облучения, была группа, получавшая препарат по схеме: 3 дня препарат, а затем 3 раза облучение.

Известно, что доза облучения, примененная для однократного облучения, разделенная на 3 фракции не будет эквивалентна по биологическому действию однократному. Однако при изучении радиосенсибилизирующего действия новых препаратов выясняется эффект их совместного действия в зависимости от метода лучевой терапии, т.е. применения при однократном и, более принятым при лучевом лечении, многократном облучении. Основной задачей данной части исследования было получение информации об увеличении действия многократного облучения новыми препаратами и поиск оптимального режима применения, что лежит за вопросом адекватности по биологическому действию выбранных однократных и многократных доз.

Эффективность К-19 как примененного за 16 часов до облучения, так и при применении схемы, оказался близок, в обоих случаях препарат увеличивал действие облучения на 32-36%, а также способствовал снижению побочного влияния облучения на животных: меньшему снижению массы тела и селезенки животных, а также количества лейкоцитов, чем в группе с облучением. При многократном применении препарата К-2 совместно с облучением на животных с солидной опухолью Эрлиха, которое проводилось аналогично исследованию препарата К-19 на опухоли саркома 180, показано, что эффект К-2, полученный в схеме был выше по количеству регрессий (100%), в то время как при применении К-2 за 16 часов до облучения было 62% регрессий. В обоих случаях К-2 увеличивал действие облучения на 46-43%, с высоким количеством регрессий, т.е. обладает выраженным радиосенсибилизирующим действием.

При сравнении многократного применения К-2 и К-19 на животных со штаммом саркома 180 до облучения в дозах 4,5Гр и 3 Гр было показано, что в сравнении с облучением 1,5 Гр x 3 К-2 увеличивает его действие на 39/40%, с полной регрессией опухолей. К-19 превышает эффект облучения 1,5 Гр x 3 на 38-39%, наблюдается 75% регрессии опухолей, побочные эффекты обоих препаратов были сравнимы и были меньше, чем у облучения.

Действие меньших доз облучения (1 Гр x 3) препараты усилили более, чем на 50%, при 25-50% регрессии. К-2 при многократном применении в сравнение с К-19 на штамме саркома 180 обладает более значительным противоопухолевым действием по количеству опухолей, подвергнувшимся регрессии, как при применении с облучением 1,5 Гр x 3, так и 1 Гр x 3.

При сравнении действия К-2 и К-19 с 5-фторурацилом при многократном облучении на мышах с солидной опухолью Эрлиха, установлено, что К-2 несколько эффективнее по сравнению с К-19: при применении за 16 часов до облучения 4,5 Гр К-2 увеличивал действие

облучения на 46-43% при количестве регрессий 75%, а К-19 на 45-42% при количестве регрессий 50%.

Действие 5-фторурацила было меньше на 20-22%, чем эффект К-2 и К-19, при этом 5-фторурацил не снижал побочные эффекты облучения. Из графика на рис.2. видно, что наклон кривых «дозы ответа» на воздействие

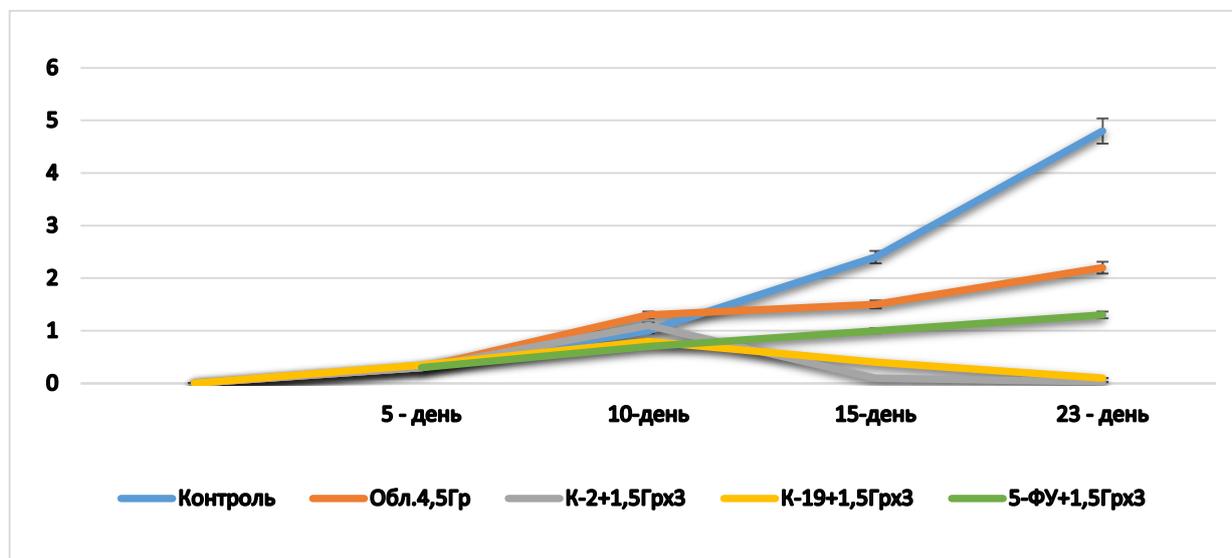


Рис.2. Сравнение многократного применения К-2 и К-19 с 5-фторурацилом на мышях с солидной опухолью Эрлиха совместно с облучением

свидетельствует о более интенсивном воздействии препаратов К-2 и К-19 с облучением, чем действие 5-фторурацила с облучением.

Таким образом, колхаметин (К-2) и колхаминол (К-19) являются более выраженными радиосенсибилизаторами, чем 5-фторурацил. Из полученных результатов следует считать, что оба препарата достаточно эффективны, как по торможению роста опухоли, так и снижению побочных эффектов.

Из этого следует, что их можно рекомендовать применять как перед каждым облучением за 16 часов или сначала вводить препарат, а затем применять облучение.

Для подтверждения радиосенсибилизирующего действия новых препаратов К-19 и К-2 изучение их действия проведено на крысах с опухолевыми штаммами КСУ и саркома 45. Изучение радиосенсибилизирующей активности К-19 и К-2 на перевивном опухолевом штамме КСУ при однократном облучении в дозе 7 Гр показало (табл.3), что препараты, в зависимости от времени введения его перед облучением в одной и той же дозе обладают различными свойствами. При введении за 15 минут до облучения они увеличивают действие облучения на 3-5%, а за 6 часов - на 16-19%.

При введении препаратов за 16 часов до облучения способствуют увеличению действия облучения К-19 на 28-29%, а К-2 – на 32-33%. К-2

примененный за 24 часа до облучения увеличивает его действие на 28-29%. Эти результаты ниже данных, полученных на беспородных мышах с опухолью саркома 180 (33-38%), кроме того, в опытах на мышах также показано снижение побочного действия облучения. Обращает на себя внимание увеличение действия облучения на крысах через 6 часов на 16-19%, в то время как на мышах с саркомой 180 - только на 7-8%, на СОЭ - на 4-6%.

Таблица 3.

Изучение радиосенсибилизирующей активности К-19 в дозе 50 мг/кг и К-2 в дозе 100 мг/кг при однократном введении на штамме КСУ ($M \pm m$)

Группа животных	Время введ. преп. до ЛТ	Масса животных после опыта (г)	Объем опухоли в конце (г)	Масса опухоли (г)	ТРО V/m (%)	Масса селезенки (г)	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л
1. контроль опухоленосители		89,0 \pm 8,29	30,7 \pm 3,9	28,8 \pm 2,95		1,0 \pm 0,26	9,8 \pm 0,35
2. ЛТ-8,5Гр		86,7 \pm 2,74	4,2 \pm 1,79*	3,7 \pm 0,59*	86/87	0,4 \pm 0,04*	4,3 \pm 0,15*
3. ЛТ- 7 Гр		79,2 \pm 2,54*	13,3 \pm 1,66*	12,0 \pm 0,68*	57/58	0,5 \pm 0,15*	6,1 \pm 0,36*
4. К-19 50мг/кг		99,0 \pm 2,48*	16,0 \pm 1,89*	14,3 \pm 2,02*	48/50	0,9 \pm 0,04	9,3 \pm 0,94
5. ЛТ- 7 Гр + К-19	15 мин	117,7 \pm 5,57*	13,0 \pm 1,69*	11,3 \pm 2,91*	58/61	0,8 \pm 0,07	7,5 \pm 0,64*
6. ЛТ-7 Гр+ К-19	6 с.	95,0 \pm 1,91*	8,4 \pm 1,17*	7,9 \pm 0,81*	73/73	0,8 \pm 0,05	7,7 \pm 0,62*
7. ЛТ-7Гр+ К-19	16 с	97,0 \pm 3,74*	4,5 \pm 0,68*	3,9 \pm 0,51*	85/86	0,9 \pm 0,05	7,9 \pm 0,63*
8. К-2 100 мг/кг		137,6 \pm 5,12*	12,3 \pm 1,44*	10,8 \pm 1,18*	60/62	1,0 \pm 0,06	9,4 \pm 1,91
9. ЛТ-7Гр + К-2	15 мин	118,8 \pm 7,34*	12,3 \pm 1,44*	10,8 \pm 1,28*	61/62	0,8 \pm 0,05	7,3 \pm 0,64*
10. ЛТ-7Гр + К-2	6 с.	114,7 \pm 23,3*	7,4 \pm 0,97*	7,1 \pm 0,96*	76/75	0,8 \pm 0,17	7,6 \pm 0,61*
11. ЛТ-7Гр + К-2	16 с	135,3 \pm 4,15*	3,2 \pm 0,43*	3,2 \pm 1,27*	90/90	1,2 \pm 0,15	7,9 \pm 0,55*
12. ЛТ-7Гр + К-2	24 с	117,5 \pm 4,60*	4,4 \pm 0,51*	4,0 \pm 0,44*	86/86	1,0 \pm 0,15	7,8 \pm 0,45*

Примечание: 1.*различия статистически достоверны в сравнении с контролем при $P \leq 0,05$. 2. В опытных группах n=6, в контроле n=8.

Следует отметить, что препараты совместно с облучением не вызывали гибели животных, а также при этом наблюдалось меньшее количество

побочных эффектов. На опухоли саркома 45 новые препараты, уже введенные за 15 минут до облучения увеличивают эффект облучения на 13-14%, а за 6 часов - на 16-27%, при этом эффект К-2 был выше на 2-5%. При введении К-19 и К-2 за 16 часов до облучения эффект подавления роста опухолей выше действия облучения 7 Гр у К-19 на 47/45%, у К-2 на 49/46%, при этом 16% опухолей подверглись регрессии, побочные эффекты были меньше, чем в группах с проведением облучения. Обращает на себя внимание увеличение действия облучения на крысах с саркомой 45 через 6 часов на 23-27%.

Таким образом, воздействие препаратов К-19 и К-2 на крысах с опухолью саркома 45 за 16 часов перед облучением, когда опухоли регрессируют на 92-90%, что на 49-45% более эффективно в сравнении с облучением, при этом совместное применение препаратов с облучением вызывает меньше число побочных эффектов в сравнении с облучением.

Было подтверждено на 2-х видах животных и 4-х опухолевых штаммах, что лучшее время для воздействия препаратов К-19 и К-2 перед облучением - 16 часов, когда у мышей и крыс с опухолями (саркома 180, СОЭ, КСУ и саркома 45) наблюдается их больший регресс (на 29-36%), чем с применяемым облучением.

Кроме того, при этом совместное применение препаратов К-19 и К-2 с облучением вызывает меньше число побочных эффектов в сравнении с облучением: не отмечалось гибели животных, снижения массы тела, масса селезенки снижалась меньше, чем в группах с облучением. Обращает на себя внимание увеличение действия облучения на крысах через 6 часов на 16-19%, в то время как на мышях с саркомой 180 только на 7-8%, на СОЭ на 4-6%. Из полученных данных видно, что эффект сочетанного применения препаратов с облучением 7 Гр не только выше эффекта 8,5 Гр, но и отсутствует гибель животных и снижены побочные эффекты облучения.

Сочли также необходимым оценить эффективность новых противоопухолевых препаратов К-2 и К-19 в качестве агентов, усиливающих действие радиационного облучения при однократном интратуморальном введении на крысах с перевитым опухолевым штаммом КСУ при введении препаратов за 16 часов до облучения в дозе 7 Гр. При интратуморальном введении сами препараты вызывают эффект К-2 в 50/45% и К-19 в 65/64%. Сочетание К-2 с облучением вызывает аддитивный эффект, который выше действия облучения на 22/21%. К-19 увеличивает эффект облучения 7 Гр на 25%. Таким образом, на перевитом штамме КСУ показано, что оба препарата обладают значительным радиосенсибилизирующим действием при интратуморальном введении, при этом действие препаратов сопровождается снижением побочных эффектов, вызываемых облучением, таких как снижение массы тела и селезенки.

В онкологической практике химио- и лучевая терапия способствует усугублению иммунодефицита и угнетению гемопоэза из-за истощения пула стволовых кроветворных клеток. Поэтому, исследование действия новых

биологически активных противоопухолевых веществ, применяемых совместно с облучением, включает обязательное изучение их действия на иммунную систему экспериментальных животных-опухоленосителей на фоне проведенного лечения.

При изучении препаратов К-19 и К-2 на мышей со штаммом саркома 180 при 3-х кратном введении до облучения в дозе 4,5 Гр (рис.2) изучены иммунологические показатели животных в сравнении с интактными, животными опухоленосителями (К₂), с группой после введения только препаратов К-19 и К-2, и животными, которых после трехкратного введения К-19 и К-2 подвергали облучению 1,5 Гр x 3 .

По сравнению с группой интактных мышей у животных-опухоленосителей (К₂) облучение способствовало значительному снижению Т-лимфоцитов (CD3+) и их регуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ и В-лимфоцитов (CD19+). При облучении наблюдалось также снижение количества CD16+ (естественные киллерные клетки) и отмечалось снижение процента CD95+ клеток. Было установлено, что препараты К-19 и К-2 вызывали менее выраженное снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов, чем облучение, вызывают ингибицию рецепторов CD3+-лимфоцитов, CD16+ (естественные киллерные клетки), но повышают CD95+. Не отмечено достоверных различий в экспрессии рецепторов CD4+, CD8+, CD19+. При действии К-2 CD95+ повышается, но ниже, чем у К-19.

В группах животных, в которых применяли препараты совместно с лучевым лечением, облучение способствовало снижению уровня иммунологических показателей, по сравнению с группами, в которых животных лечили препаратами без облучения, оба препарата способствовали снижению уровня иммунологических показателей, по сравнению с интактной группой, а также с действием препаратов без облучения. Однако не отмечено достоверных различий в экспрессии рецепторов CD4+, CD8+, CD19+ при применении препаратов К-19 и К-2 и увеличивается процент апоптоза (CD95+клеток) по сравнению с К₁, что свидетельствует об меньшем угнетении показателей врожденного иммунитета в индуктивную фазу иммунного ответа.

При сочетании с облучением оба препарата выравнивают иммунологические показатели облучения: снижается уровень лейкопении на 31-36% и лимфопении на 31-33%. Также по сравнению с группой облучения повышается уровень Т-лимфоцитов (CD3+) и их регуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ и В-лимфоцитов (CD19+), а также количества CD16+, при этом выявлен более высокий процент апоптоза, отмечалось увеличение процента CD95+ клеток на 40-50%.

По сравнению с облучением противоопухолевые препараты К-19 и К-2 способствуют менее выраженному снижению активности Т-клеточного иммунитета, при этом отрицательное действие К-2 по сравнению с К-19 было менее выражено.

Таким образом, исследование влияния на иммунный статус препаратов К-19 и К-2 как самостоятельно, так и совместно с облучением, проведенных на штамме саркома 180, показало, что комбинация препаратов с облучением способствует увеличению противоопухолевого действия облучения, при этом их применение совместно с облучением оказывает менее выраженное угнетающее действие на количественные показатели иммунного статуса по сравнению с одним облучением.

Проведенными ранее исследованиями было показано, что химио - и лучевая терапия угнетают гемопоэз из-за истощения пула стволовых клеток. Действительно, применение К-19 в дозе 40мг/кг и К-2 в дозе 100 мг/кг способствуют иммунодефициту, однако применение этих препаратов совместно с облучением выравнивает иммунологические показатели, по сравнению с результатами, полученными в группе, где применялось одно облучение. Полученные данные нами объясняются свойствами новых препаратов стимулировать КОЕс.

Для изучения эффективности проведенной терапии в опыте (рис.2.) также оценивали степень патоморфоза по Лавниковой Г.А. (1978). У опухолей группы облучения 4,5Гр и групп при воздействии препаратов наблюдался патоморфоз III (44,3%) и IV (23,9%) степени. У опухолей после облучения 3Гр и групп при воздействии препаратов наблюдался патоморфоз III (39,3%) и IV (33,4%) степени.

В шестой главе диссертации **«Механизм действия, позволяющий считать колхаминола и колхаметина потенциальными радиосенсибилизаторами по типу синхронизаторов деления клеток»** приводятся экспериментальные данные об изучении механизма действия новых препаратов К-2 и К-19.

Облучение приводит к одинарному или двойному разрыву молекул ДНК (Гладилина И.А., 2011). Биохимическая фаза начинается через несколько секунд после облучения и длится в течение нескольких часов. В это время происходит восстановление поврежденной ДНК. Как правило, одиночные разрывы не приводят к поломке молекул ДНК и гибели клеток. Двойные разрывы ДНК вызывают гибель клетки (путем апоптоза или митотической смерти). Потенциально летальные повреждения опухолевых клеток могут усилить некоторые (колхицин, колхамин) химические агенты (Kim S.K., Cho S. 2013).

Новые противоопухолевые препараты колхаметин (К-2) и колхаминол (К-19) являются модифицированными менее токсичными аналогами алкалоида колхамина. Для объяснения способности препаратов К-2 и К-19 усиливать действие облучения, были изучены такие их свойства, как подавление синтеза ДНК, способность к ее межнуклеосомной деградациии, а также влияние на снижение активности топоизомеразы II. Результаты исследования показали, что К-2 и К-19 ингибируют синтез ДНК выше 80%, а синтез РНК в пределах 65-70% по отношению к контролю. У этопозида, известного противоопухолевого препарата, ингибитора активности

топоизомеразы II, который был использован в качестве контроля, также высокий уровень в ингибировании синтеза ДНК и РНК, соответственно 75% и 55%, однако ниже, чем у К-2 и К-19.

Влияние препаратов К-2 и К-19 в сравнении с этопозидом на активность топоизомеразы II изучалось на 2-х опухолях. Показано, что К-2 и К-19 ингибируют активность топоизомеразы II соответственно на 85% и 90% и этопозид на 65%. Изучение межнуклеосомной деградации ДНК опухоли саркомы 180 после воздействия препаратов К-2, К-19 и этопозидом, методом электрофореза в агарозном геле, показало, что оба препарата заметнее фрагментируют ДНК по сравнению с этопозидом. Наблюдаемая фрагментация ДНК в виде шлейфа под воздействием препаратов приводят к деградации ДНК, а затем к межнуклеосомной деградации, которая, как известно, является терминальной фазой апоптоза. Из картины фрагментации ДНК в пределах 90% видно, что К-19 и К-2 осуществляют межнуклеосомную деградацию и ингибируют активность топоизомераз I и II и в пределах 65-90%. В этой связи данные по межнуклеосомной деградации ДНК и активности топоизомераз связаны. И наоборот, межнуклеосомная деградация получена в результате подавления активности топоизомераз. Препараты К-19 и К-2 являются активными ингибиторами топоизомераз II и I, способствуют межнуклеосомной деградации ДНК, тем самым способствуют закреплению разрывов ДНК опухолевых клеток после воздействия облучения.

Таким образом, изучение механизма действия новых цитостатиков К-2 и К-19 показало, что они в высокой степени способствуют ингибированию синтеза ДНК и РНК, межнуклеосомной деградации ДНК и тем самым, снижению активности топоизомераз, что объясняет их высокую противоопухолевую и радиосенсибилизирующую активность в эксперименте и будет способствовать их клиническому применению как в качестве цитостатиков, так и более эффективных радиосенсибилизаторов. Но главное свойство новых препаратов К-19 и К-2, как радиосенсибилизаторов - это способность к синхронизации опухоли, обусловленной митотической активностью и воздействием на синтез ДНК.

Известно, что радиочувствительными являются фазы клеточного цикла – G2/M. Если препараты синхронизируют опухоли до радиочувствительной фазы на 70-75%, то соответственно такое же количество опухолевых клеток подвергаются губительному действию облучения, а без синхронизации - только 10-20%. Колхаминол и колхаметин (К-19 и К-2) являются в этой связи радиосенсибилизаторами по типу синхронизаторов деления клеток. Их действие более значительное, чем эффект 5-фторурацила, поскольку К-19 и К-2 влияют как на синтез ДНК (фаза S), а также на фазу M+G2, в то время как 5-фторурацил влияет только на фазу S, что подтверждается. менее выраженной радиосенсибилизирующей активностью 5-фторурацила в сравнении с К-19 и К-2.

Колхицин относится к радиомиметикам, веществам, сходным по действию с облучением, поэтому понятна его способность к индукции КОЕс.

Следует отметить, что и К-19, и К-2 в силу своих структурных особенностей из-за введения аминных фрагментов в молекулу колхамина, которое превращает их в вещества свободно радикальной природы, являются более выраженными радиомиметиками, чем исходные алкалоиды, и способствуют тем самым в большей мере стимуляции КОЕс.

Видимо, их введение является сигналом стромального окружения костного мозга к защите организма от их цитотоксического воздействия. Индукция выброса КОЕс, которая происходит при облучении, когда организм, защищаясь, выбрасывает несколько колоний (4-5 ед.) из костного мозга, усиливается в случае с новыми препаратами, а стимуляция большего количества КОЕс, когда появляются будущие гемопоэтические и иммунные клетки, защищает организм от их цитотоксического действия.

Таким образом, изученные новые препараты обладают рядом повреждающих опухоли свойств: митотической активностью, обуславливающий эффект синхронизации, в высокой степени - алкилированием, способствующий межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК, ингибируют топоизомеразы I и II, что и обуславливает их высокий радиосенсибилизирующий эффект. При этом способность к выбросу КОЕс защищает организм от последствий их цитотоксического действия, в экспериментах наблюдалось снижение побочных эффектов, таких как воздействие на гемопоэз и иммунитет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «Радиосенсибилизирующее действие новых отечественных противоопухолевых препаратов колхаминила и колхаметина в лечении экспериментальных опухолей» сделаны следующие выводы:

1. Найден оптимальный режим применения препаратов при однократном введении: колхаметин (К-2) вводится в дозах 150 мг/кг, колхаминил (К-19) - 80 мг/кг на мышах и в дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг соответственно на крысах за 16-24 часа до однократного облучения.

2. Колхаминил и колхаметин, примененные за 16 часов до облучения 7 Гр, усиливают действие однократного облучения на крысах с карциносаркомой Уокера на 28-33%, с саркомой 45 на 47-56% и на мышах с опухолью саркома 180 до облучения 4,5 Гр на 32-38%, и с солидной опухолью Эрлиха на 36-42%, которое превышает действие 5-фторурацила с облучением на 17-20%.

3. Показана способность колхаминила и колхаметина усиливать действие дробного облучения 1,5 Гр x 3 на опухоли саркома 180 на 32-40%, на солидной опухоли Эрлиха на 36-46%, во всех случаях с наибольшей регрессией опухолей.

4. Комбинированное применение препаратов с уменьшенной дозой облучения на опухолях саркома 180 и солидная опухоль Эрлиха потенцирует

противоопухолевое действие однократного облучения 3 Гр на 46-52% , многократного облучения 1 Гр х 3 на 46-53%.

5. Оценена эффективность колхаминола и колхаметина при интратуморальном введении на крысах с перевитым опухолевым штаммом КСУ, которое показало увеличение действия облучения 7 Гр при введении препаратов за 16 часов колхаметином на 22/21%, колхаминолом на 25%.

6. Исследование влияния на иммунный статус колхаминола и колхаметина совместно с облучением, проведенное на мышах с опухолью саркома 180, показало, менее выраженное угнетающее действие их совместного применения на показатели иммунного статуса по сравнению с облучением.

7. Выраженное радиосенсибилизирующее действие новых противоопухолевых препаратов объясняется их митотической активностью, обуславливающий эффект синхронизации, в высокой степени алкилированием, способствующий межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК, а также ингибированием топоизомеразы I и II. При этом способность к выбросу КОЕс защищает организм от последствий их цитотоксического действия.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER
OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

IBRAGIMOV SHAVKAT NARZIKULOVICH

**RADIOSENSITIZING EFFECT OF NEW LOCAL ANTICANCER
DRUGS COLCHAMINOL AND COLCHAMETIN
IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUMOURS**

**14.00.14 –Oncology
14.00.19 - Clinical radiology**

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR (DSc) OF MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2020

The subject of doctor of medical sciences (DSc) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in No. B2019.4.DSc/Tib200.

The doctoral (DSc) dissertation has been done in the Republican specialized scientific and practical medical center oncology and radiology.

Abstract of the doctoral dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and the information- educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific adviser::	Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich Doctor of Medicine Sciences, Professor
Official opponents:	Khodjibekov Marat Khudaykulovich Doctor of Medicine Sciences, Professor Djuraev Mirjalol Dekhkanovich Doctor of Medicine Sciences, Professor Kadirova Dilbar Abdullayevna Doctor of Biology Sciences, Professor
Leading organization:	Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Republic of Kazakhstan)

The defense will be take place on « _____ » _____ 2020 at ____ o'clock at the meeting of the Scientific council on “ _____ ” _____ 2020, №.DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address:100174, Tashkent, 383, Farabi str. Tel.: (+998)71-227-13-27; fax: (+998)71-246-29-78; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100174, Tashkent, 383, Farabi str. Tel.: (+998)71-227-13-27; fax: (+998)71-246-29-78.

The abstract of the dissertation was distributed on “ _____ ” _____ 2020.
(Protocol at the register No. _____ dated “ _____ ” _____ 2020)

M.A. Gafur-Akhunov
Deputy chairman of the one-time Scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific secretary of the one-time Scientific council to award of scientific degrees, doctor of medical sciences, associate of professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the one-time Scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research. Study of the radiosensitizing effect of new domestic antitumor preparations of colchaminol and colchametin in animals with tumor strains of various origins.

The tasks of the research are:

identifying the optimal mode of application colchaminol and colchametin before irradiation of experimental tumors in animals (for drug dosages and time of administration);

the study of the use of colchaminol and colchametin in a single dose and in fractional exposure regimens for various tumor strains of animals;

radiosensitizing effect of colchaminol and colchametin with intratumoral administration in rats with a Walker carcinosarcoma strain;

the study of the effect of drugs used in conjunction with irradiation on hematopoiesis and the immune status of animals;

determination of the mechanism of the radiosensitizing effect of colchaminol and colchametin: effect on the synthesis of nucleic acids, mitotic activity, effect on topoisomerases I and II, on colony forming units in the spleen (CFUs).

The object of the research colchaminol and colchametin synthesized in the RSSPMCO&R laboratory were used. The subject of the study is outbred mice and rats with transplanted tumors: sarcoma 180, solid Ehrlich tumor, Walker's carcinosarcoma and sarcoma 45.

The scientific novelty of research is as follows:

the radiosensitizing activity of colchaminol and colchametin was detected in animals with 180 sarcoma tumors, a solid Ehrlich tumor, Walker carcinosarcoma and 45 sarcoma;

an optimal regimen for the use of colchaminol and colchametin, together with irradiation, has been developed that promotes a synergistic effect and has a less pronounced inhibitory effect on the immune system;

on the tumor strain of Walker carcinosarcoma, the potentiation of the action of radiation with intratumoral administration of colchaminol and colchametin was proved;

with the combined use of colchaminol and colchametin with reduced radiation exposure (3Gy), potentiation of the antitumor effect of radiation exceeding radiation therapy at a dose of 4.5Gy and 6Gy has been proved;

a more significant radiosensitizing effect of colchaminol and colchametin was determined than the use of 5-fluorouracil with the same radiation dose.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study, 2 methodical recommendations were developed for oncologists, radiologists, radiation therapists and for specialists in experimental oncology and radiology on the topics: "A way to enhance the effect of radiation in the treatment of cancer pathologies" (Certificate No8n-r/479 of the Ministry of Health from 11 November 2019) and "Method of intratumoral sensitization in the treatment of malignant neoplasms "(Certificate No8n-r/480 of the Ministry of Health from 11

November 2019). The obtained scientific results of the dissertation were introduced into the practical activities of the Department of Biological Research of the Interuniversity Research Laboratory of the Tashkent Medical Academy and the laboratory for the synthesis of coordination compounds and pharmacotoxicological studies of the Tashkent Pharmaceutical Institute (Certificate No8n-ya/269 of the Ministry of Health from 13 November 2019). Based on the proposed study on improving the effectiveness of radiation therapy with the use of new domestic radiosensibilizing showed a higher inhibition of tumor growth on average by 33%, while reducing side effects of radiation treatment on hemopoiesis and immune status, as well as the possibility of reducing radiation dose while obtaining the equal effect under the influence of drugs.

The structure and scope of work. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion and list of references. The volume of text material is 188 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Фузаилова Т.М., Расулов А.Э., Абдирова А.Ч., Ибрагимов Ш.Н. Противоопухолеваая активностъ нового препарата колхоламин (К-19) на опухолевои штамме саркома 180 в сравнении с винкристинои, циклофосфаном, доксорубицинои и цисплатинои //Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент, 2014. – №5. – С.7-9. (14.00.14, №3).

2. Мирахмедова Н.Н., Еникеева З.М., Абдирова А.Ч., Фузаилова Т.М., Расулов А.Э., Ибрагимов Ш.Н., Залялиева М.В. Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата колхоламин (К-19) //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №5. – С.10-12. (14.00.14, №3).

3. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Еникеева З.М. Выявление радиосенсибилизирующей активности противоопухолевых препаратов К-19 и К-2 на интактных животных // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015. – №5. – С. 17-20. (14.00.14, №3).

4. Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Фузаилова Т.М., Еникеева З.М. Радиосенсибилизирующая активность новых производных колхицина на животных со штаммами Акатол и Акатон //Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2016. - №2. – С.39-43. (14.00.00, №13).

5. Ибрагимов А.А., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Абдирова А.Ч. Анализ влияния дэковина, К-19 и К-20 на такие опухолевые мишени как ДНК, РНК и топоизомеразы // Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент, 2016. – №3. – С.21-26. (14.00.14, №3).

6. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Еникеева З.М., Нарзикулова К.Ш. Изучение доз препаратов К-19 для применения в качестве радиосенсибилизатора на мышах с опухолью саркома 180 // Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент, 2016. – №5. – С.94-97. (14.00.14, №3).

7. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Карпышева И.В., Усманов Б.Б., Еникеева З.М. Выявление оптимального времени применения нового потенциального радиосенсибилизатора К-2 перед облучением // Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2016. – №6. – С.57-63. (14.00.00, №15).

8. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Зияев Я.П., Еникеева З.М. Установления оптимальной дозы облучения мышей с перевитым штаммом саркома 180 при однократном облучении // Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2016. – №6.– С.64-72. (14.00.00, №15).

9. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Усманов Б.Б., Юсупова Н.Б., Еникеева З.М. Изучение доз и времени применения нового препарата К-19 перед однократным облучением мышей с перевитым штаммом саркома 180 // Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2016. – №6. – С.72-78. (14.00.00, №15).

10. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Умаров М.Х., Еникеева З.М. Радиосенсибилизирующая активность новых производных колхамина на животных со штаммом саркома 45. Сообщение 1. Препарат колхаминол (К-19) // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017. – №1. – С.19-22. (14.00.00, №13).

11. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Усманов Б.Б., Нарзикулова К. Изучение режимов применения нового радиосенсибилизатора колхаминол (К-19) перед облучением на крысах с карциносаркомой Уокера // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №2. – С.99-102. (14.00.00, №8).

12. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Усманов Б.Б., Нарзикулова К. Изучение времени введения препарата К-2 перед облучением на крысах карциносаркомой Уокера// Медицинский журнал Узбекистана. –Ташкент, 2017. – №3. – С.90-92. (14.00.00, №8).

13. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Ибрагимов Ш.Н., Умаров М., Холтураева Н.Р., Карпышева И.В., Нарзикулова К.Ш. Изучение противоопухолевой активности препарата К-2 в ранние периоды после перевивки опухолей мышей (сообщение 1) // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2017. – №3. – С.103-107. (14.00.14, №2).

14. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Ибрагимов Ш.Н., Холтураева Н.Р., Алиева Д.А., Нарзикулова К.Ш. Изучение противоопухолевой активности К-2 на опухолевых штаммах крыс саркоме 45 и карциносаркоме Уокера в раннем и позднем периоде после перевивки (сообщение 2) // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2017. – №3. – С.107-110. (14.00.14, №2).

15. Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Залялиева М.В., Хасанова Д., Умаров М. Влияние К-19, К-2 и облучения на показатели иммунного статуса при лечении животных с опухолью саркома 180 в эксперименте // Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент, 2017. - №4. –С.14-18. (14.00.14, №3).

16. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Зияев Я., Еникеева З.М., Нарзикулова М.Ш. Изучение радиосенсибилизирующего действия препарата колхаминола на мышцах с опухолью саркома 180 при однократном и многократном применении // Медицинский журнал Узбекистана. –Ташкент, 2017. – №5. – С.68-71. (14.00.00, №8).

17. Ibragimov Sh.N., Enikeeva Z.M., Abdukhalilov M.M., Saidkulov B.S., Narzikulova K.Sh. Radiosensitizing effect of K-19 and K-2 upon their intratumoral administration to animals with Walker's carcinosarcoma strain // European Science Review. 2018. – N7-8. – P.99-102. (14.00.00, №19).

18. Ibragimov Sh.N., Enikeeva Z.M., Abdukhalilov M.M., Saidkulov B.S., Narzikulova K.Sh. The study of mitotic activity, alkulating action end effect on topoisomerase preparations K-19, decovin and K-20, obtained on the basis of colchicine and colchamine // European Science Review. 2018. – N7-8. –P.103-106. (14.00.00, №19).

II бўлим (III часть; II part)

19. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Расулов А.Э., Ибрагимов Ш.Н., Карпышева И.В. Экспериментальное изучение нового противоопухолевого препарата колхаминол (K-19) в сравнении с рядом противоопухолевых агентов // Сб. мат. конф. «Актуальные проблемы опухолей опорно-двигательного аппарата и головы-шеи». – Нукус, 2014. – С.71.

20. Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Гойибова С.К., Ибрагимов Ш.Н., Абдирова А.Ч., Байкараева О.И. Эффект колхаминола, дэковина, колхиприта, цисплатина и некоторых химиотерапевтическим схем на саркоме 180 //Сб. конф. по химии природных соединений, посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент, 2015. – С.11-12.

21. Ибрагимов А.А., Касымов О., Еникеева З.М., Абдирова А.Ч., Ибрагимов Ш.Н. Влияние препаратов, полученных из трополоновых алкалоидов, на активность топоизомераз I и II, межнуклеосомную деградацию ДНК и множественную лекарственную устойчивость клеток дрожжей *S. cerevisiae* //Материалы конференции «Молекулярная онкология: итоги и перспективы» 16-17 декабря 2015. –Москва, 2015. –Т.2. -№4. – С.14.

22. Зияев Я., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М, Агзамова Н.А., Пулатов С.С., Абдирова А.Ч., Изучение режима введения препарата К-19 перед облучением //Тезисы конференции «Биоорганическая химия в решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства» 15-16 ноября 2016. –Ташкент, 2016. – С.96-97.

23. Гафуров Д., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Карпышева И.В., Алиева Д.А. Стимуляторы колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс) //Тезисы конференции «Биоорганическая химия в решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства» 15-16 ноября 2016. –Ташкент, 2016. – С.97.

24. Юнусов Х., Ибрагимов Ш.Н., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Карпышева И.В., Еникеева З.М. Изучение механизма действия цитостатика колхаминола, как радиосенсибилизатора //Тезисы конференции «Биоорганическая химия в решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства» 15-16 ноября 2016. –Ташкент, 2016. – С.97.

25. Касымов О.Ш, Ибрагимов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Холтураева Н.Р. Изучение механизма действия цитостатика колхаминола, как радиосенсибилизатора // Тезисы конференции «Биоорганическая химия в

решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства» 15-16 ноября 2016. –Ташкент, 2016. – С.96.

26. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Пулатов С.С., Абдирова А.Ч., Карпышева И.В. Изучение доз и времени введения препарата К-19 перед облучением // Материалы конференции VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием, 27-28 мая 2017. – Алматы, 2017. – С.156.

27. Абдирова А.Ч., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М. Выявление влияния препарата колхаминила (К-19) на уменьшение лучевой нагрузки (облучения) //Материалы VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием, 27-28 мая 2017. – Алматы, 2017. – С.156.

28. Выпова Н.Л., Махкамов У.У., Абдирова А.Ч., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М. Изучение общей токсикологии нового препарата колхаминол (К-19) // Материалы VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием, 27-28 мая 2017. – Алматы, 2017. – С.169.

29. Еникеева З.М., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Карпышева И.В., Холтураева Н.Р. Многократное применение К-19 на животных с саркомой 180 в различных схемах совместно с облучением // Материалы VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием, 27-28 мая 2017. – Алматы, 2017. – С.157.

30. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Ибрагимов Ш.Н., Байкараева О.К., Усманов Б.Б., Юсупова Н.Б. Сравнение активности разрабатываемого препарата колхаметина (К-2) с рядом противоопухолевых агентов // Материалы VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием, 27-28 мая 2017. –Алматы, 2017. –С.169.

31. Ibragimov Sh.N., Enikeeva Z.M. New cytostatic based on tropolone alkaloids with stimulation sfus // Abstracts 12-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. 7-8 September 2017. –Tashkent, 2017. - P.37.

32. Ibragimov Sh. N., Agzamova N. A., Kholturaeva H., Enikeeva Z. M. Studying of doses of preparations K-19 for application as radiosensitizing on mice with tumour the sarcoma 180 // Abstracts 12-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. 7-8 September 2017. –Tashkent, 2017.– P.207.

33. Enikeeva Z.M., Ibrogimov A.A., Abdirova A.Ch., Karpisheva I.V., Yakubova R.A., Ibragimov Sh.N., Yunusov Kh.E. Investigation of Mechanism Action of Some Preparations Obtained Based on Tropolone Alkoloids // Organic Chemistry An Indian Journal. – 2017.-Vol.13. – Iss.1. – P. 1-8.

34. Ибрагимов Ш.Н., Усмонов Б.Б., Еникеева З.М., Агзамова Н.А. Изучение противоопухолевого и радиосенсибилизирующего действия К-19 и К-2 при их интратуморальном введении животным со штаммом карциносаркома Уокера // К X Съезду онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н.Трапезникова, 23-25 апреля 2018. –Сочи, 2018. Евразийский онкологический журнал. –Т.6.-№1. – С. 67-68.

35. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А. Радиосенсибилизирующее действие противоопухолевых препаратов К-19, К-2 и 5-фторурацила на животных с опухолью саркома 180 // К X Съезду онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н.Трапезникова, 23-25 апреля 2018. – Сочи, 2018. Евразийский онкологический журнал. –Т.6. – №1. – С. 68.

36. Ибрагимов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Еникеева З.М. Изучение радиосенсибилизирующего механизма действия нового противоопухолевого препарата колхаметина // Тезисы конф. «Лекарственные препараты на основе природных соединений», 18-19 октября -Ташкент, 2018. – С.195.

37. Ибрагимов Ш.Н. Радиосенсибилизация: внутриопухолевое введение новых препаратов // LAP LAMBERT Academic Publishing, 2018. – 110 с.

38. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Еникеева З.М. Оценка воздействия новых радиосенсибилизаторов по эффективности проведенной терапии и степени патоморфоза // Материалы XVI научно-прак. конф. «Мультимодальная терапия злокачественных опухолей», 3-4 мая 2019. – Самарканд, 2019. Журнал клиническая и экспериментальная онкология. – №2. – С.223.

39. Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Карпышева И.В., Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М. К механизму радиосенсибилизирующего действия препарата колхаметин (К-2) // Материалы XVI научно-прак. конф. «Мультимодальная терапия злокачественных опухолей», 3-4 мая 2019. -Самарканд, 2019. Журнал клиническая и экспериментальная онкология. – №2. – С.224.

40. Ибрагимов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Еникеева З.М. Изучение механизма действия нового препарата колхаметина (К-2), предполагаемого радиосенсибилизатора // Тезисы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященный 110-летию акад. Юнусова С.Ю., 19 марта 2019. –Ташкент, 2019. –С.130.

41. Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н. Влияние на патоморфоз препаратов К-2 и К-19, примененных совместно с облучением на животных со штаммом саркома 180 //Тезисы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященный 110-летию акад. Юнусова С.Ю. 19 марта 2019. – Ташкент, 2019. – С.129.

42. Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Еникеева З.М., Нарзикулова К.Ш. Изучение доз препаратов К-19 для применения в качестве радиосенсибилизатора на мышцах с опухолью саркома 180 // Материалы научно-практической конференции онкологов Узбекистана 11-12 ноября 2016. -Журнал теоретической и клинической медицины. –Ургенч, 2016. – №5. – С.94-97.

43. Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Гафуров Д.Р. Изучение противоопухолевой активности нового препарата К-19 на

перевивных опухолевых штаммах крыс //Сб. мат. III Конгресса онкологов Узбекистана, 14-16 мая 2015. –Ташкент, 2015. – С.126 -127.

44. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Ибрагимов Ш.Н., Гойипова С.К., Абдирова А.Ч., Фузаилова Т.М. Новые производные трополоновых алкалоидов и своеобразие их механизма действия //Сб. мат. III Конгресса онкологов Узбекистана, 14-16 мая 2015. –Ташкент, 2015. –С.128.

45. Ибрагимов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Еникеева З.М. Изучение механизма действия нового противоопухолевого препарата колхаметина, предполагаемого радиосенсибилизатора // Республиканская научно-техническая конференция «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии»18-19 мая 2018. – Ташкент, 2018. – С. 67-69.

46. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Хасанова Д., Алиева Д.А., Умаров М. Иммунный статус животных с опухолью саркома 180 после лечения облучением и препаратами К-19 и К-2 //Республиканская научно-техническая конференция «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии»18-19 мая 2018. – Ташкент, 2018. – С. 71-73.

47. Ибрагимов Ш.Н., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Нишанов Д.А. Эффективность препаратов К-2 и К-19, примененных совместно с облучением на животных со штаммом Саркома 180, и их влияние на патоморфоз //Республиканская научно-техническая конференция «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии» 18-19 мая 2018. – Ташкент, 2018. – С.136-137.

48. Тилляшайхов М.Н., Еникеева З.М., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А. Способ внутриопухолевой радиосенсибилизации при лечении злокачественных новообразований // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 10 с.

49. Тилляшайхов М.Н., Еникеева З.М., Ибрагимов Ш.Н., Агзамова Н.А. Способ усиления действия облучения при лечении онкологических патологий // Методические рекомендации. –Ташкент, 2019. – 18 с.

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 18.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.