მეტასტაზირების ახალი ინჰიბიტორების შექმნა ონკოდაავადებათა ქიმიოთერაპიისათვის

გამოგონება განეკუთვნება ფარმაცევტულ მრეწველობას და ეხება მეტასტაზირების ინჰიბიტორებს.

ტექნიკის არსებული დონე

დღეისთვის ავთვისებიანი სიმსივნეების პროფილაქტიკა და მკურნალობა ბიოლოგიისა და მედიცინის ერთ-ერთი ძირითადი პრობლემაა. ეს განპირობებულია ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობისა და სიკვდილიანობის საგრძნობი და განუხრელი ზრდით მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში. საქართველოში კიბოთი ავადობის სიხშირის მატება აღინიშნება ყველა მიმართულებით, მაგრამ ის განსაკუთრებით შესამჩნევია პირველ ექვსეულში შემავალ ავთვისებიან სიმსივნეებში (ძუძუს, კანის, ფილტვის, კუჭის, საშვილოსნოს ყელის და პროსტატის კიბო).

XX საუკუნის შუა წლებიდან ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობაში გამოიყენება სამი ძირითადი მეთოდი: ქირურგიული, მედიკამენტური (ქიმიოთერაპია. იმუნოთერაპია, ჰორმონოთერაპია და სხვა) და სხივური. დროთა განმავლობაში ეს მეთოდები იხვეწებოდა, გვერდითი მოვლენები მცირდებოდა და იზრდებოდა მკურნალობის ეფექტიანობა, მაგრამ ამ პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა უკანასკნელი 30-40 წლის მანძილზე გაიზარდა საშუალოდ მხოლოდ 16%-ით.

სამწუხაროდ, ძალზე აგრესიული, კომბინირებული მკურნალობაც კი მხლოდ აფერხებს და არ აჩერებს სიმსივნის მეტასტაზების გავრცელებას. გარდა ამისა, სიმსივნის მკურნალობის თანამედროვე საშუალებებს ახასიათებს მთელი რიგი გვერდითი ეფექტები და გართულებები, რომლებიც ძალზე მძიმედ აისახება პაციენტის ზოგად მდგომარეობაზე.

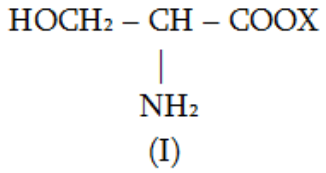
ასევე ცნობილია, რომ ბევრი ახალი მიდგომა ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობაში, რომელმაც მოგვცა კარგი შედეგი ლაბორატორიაში (in vitro), კლინიკურ პრაქტიკაში აღმოჩნდა წარუმატებელი. ამის ერთ-ერთი მიზეზი იყო ის, რომ არ ხდებოდა იმის გათვალისწინება, რომ ნებისმიერი შემოთავაზებული

პრეპარატი უნდა იყოს გამიზნული მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედებზე და არ აზიანებდეს ჯანმრთელს.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე კვლავაც აქტუალურია, სასურველი სამკურნალო ეფექტის მისაღწევად ახალი საშუალებების მოძიება და შექმნა, ამასთან, საჭიროა, რომ ეს პრეპარატები იყოს უსაფრთხო, ხოლო მათი სინთეზი და გამოყენება იყოს მარტივი განსახორციელებელი.

გამოგონების ტექნიკური შედეგია მეტასტაზირების ინჰიბიტორული აქტივობის ამაღლება, გვერდითი ეფექტებისა და გართულებების შემცირება.

გამოგონების ერთი ასპექტია მეტასტაზირების ინჰიბიტორული აქტივობის მქონე ნაერთი ფორმულით (I)



(I)

სადაც X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი.

გამოგონების მეორე ასპექტია ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს, სულ მცირე ერთ ნაერთს ფორმულით (I) და ფარმაცევტულად მისაღებ დანამატს.

სიმსივნე - ქსოვილთა ზრდის განსაკუთრებული რეაქტიული ფორმაა, რომელსაც მეტ-ნაკლებად გამოხატული ავტონომიურობა ახასიათებს. ორგანიზმთან არაკოორდინირებული ზრდის ეს ფორმა მიჩნეულია რეაქტიულად, რადგან მეორადია იმ ფაქტორებთან მიმართებაში, რომლებიც იწვევს მის წარმოქმნას. ამასთან, ამგვარი ზრდის პროცესი გრძელდება მისი გამომწვევი მიზეზების მოქმედების შეწყვეტის შემდეგაც. სიმსივნური უჯრედების უსაზღვრო და უკონტროლო გამრავლების თვისება გადაეცემა უჯრედთა მომდევნო გენერაციებს.

ორგანიზმის ნორმალურ უჯრედთა გაყოფა რეგულირდება უკუკავშირის პრინციპის მიხედვით კონტაქტური დამუხრუჭების ფაქტორით - უჯრედთა ზედაპირთა შეხება ჯერ ანელებს, შემდეგ კი წყვეტს გაყოფას.

ავთვისებიან უჯრედთა მთავარი თვისებაა - მაინფილტრირებელი ზრდის უნარი, ანუ შეღწევა ირგვლივმდებარე ქსოვილებში მათი შემდგომი დაშლით და

მეტასტაზების განვითარება, რაც ავთვისებიანი უჯრედების სისხლისა და ლიმფის დინებით გავრცელების შედეგია.

უკანასკნელ წლებში სამეცნიერო ლიტერატურაში ქვეყნდება შრომები, სადაც დასტურდება ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი კვანძოვანი უჯრედშიდა პროცესი გაეშვება უჯრედის მექანიკური დეფორმაციებით ირგვლივმდებარე უჯრედთა, ან უჯრედშორის გარემოს ზემოქმედების შედეგად.

ადამიანის ორგანიზმის ქსოვილების ავთვისებიანი სიმსივნური გადაგვარების გამოწვევის უნარი განისაზღვრება რიგი ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური ფაქტორების კანცეროგენული აქტივობით. ფიზიკურ ფაქტორებს, პირველ რიგში, მიეკუთვნება მაიონიზებელი და ულტრაიისფერი გამოსხივება, ქიმიურ ფაქტორებს - ქიმიური ნაერთები, რომლებიც ხვდებიან გარედან (ეგზოგენური კანცეროგენები) ან წარმოიქმნებიან ორგანიზმში არაკანცეროგენული ნივთიერებების ბიოტრანსფორმა-ციის შედეგად (ენდოგენური კანცეროგენები), ბიოლოგიურ ფაქტორებს- ონკოგენური ვირუსები. ქიმიური და ფიზიკური კანცეროგენული ფაქტორების მოქმედება ხორციელდება გარკვეული უჯრედული გენების დაზიანების ხარჯზე, ონკოგენური ვირუსები კი იწვევენ მუტაციებს თავისი გენომის ნაწილის ჩართვით ჯანმრთელი უჯრედების ნუკლეინის მჟავაში.

გამოვყოთ ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებს შორის არსებული ყველაზე მნიშვნელოვანი განსხვავებები, რამეთუ ეს უკანასკნელნი წარმოადგენენ რეალურ სამიზნეს ავთვისებიან უჯრედებთან მიზანდასახული ბრძოლისათვის. ავთვისებიან უჯრედებში შეცვლილია ნივთიერებათა ცვლის პროცესების მიმდინარეობა, მათში დაქვეითებულია ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობა. სიმსივნური ქსოვილი განსხვავდება ანაერობული გლიკოლიზის (ანუ გლუკოზის დაშლა ჟანგბადის მონაწილეობის გარეშე) უფრო ინტენსიური რეაქციებით. გლუკოზა სიმსივნურ უჯრედებში განიცდის ფერმენტაციას რძის მჟავამდე, რომელიც ამავდროულად ამჟავებს უჯრედშიდა გარემოს და დამაზიანებელ ეფექტს ახდენს უჯრედის გენეტიკურ აპარატზე. ამასთან, სიმსივნური უჯრედებისთვის დამახასიათებელია ატფ-ის მოლეკულების ანომალურად დიდი რიცხვი. ცვლილებები უჯრედის მიკროგარემოს ფიზიკურ-ქიმიურ პირობებში გავლენას ახდენენ მის მიერ სინთეზირებული პეპტიდების რაოდენობრივ და ხარისხობრივ შემადგენლობაზე.

ცილებისა და ნუკლეინური მჟავების დაჩქარებული სინთეზის ფონზე მნიშვნელოვნად შემცირებულია ლიპიდების წარმოქმნა, სიმსივნური უჯრედების სხვადასხვა ორგანოიდებში თანდათან იკარგება ფოსფოლიპიდების სპეციფიურობა. ადამიანის სიმსივნურ ქსოვილში მომატებულია ფიბრინის შემცველობა, რომელიც წარმოადგენს რა ონკოლოგიურ პაციენტებში არსებული ე.წ. „მაჩაბლის სინდრომის“ ჯამური რეაქციების შედეგს, იკავებს ცენტრალურ ადგილს სიმსივნეთა მეტასტაზირების პროცესში. სიმსივნური უჯრედების მემბრანული პოტენციალის დაქვეითება საშუალებას აძლევს მათ მკვეთრად შეზღუდონ უცხო ნივთიერებების მათში შეღწევა რამდენიმე კომპონენტამდე. ეს ძალზე აფერხებს სიმსივნის საწინააღმდეგო მედიკამენტების მოქმედებას.

სიმსივნური უჯრედები გამოყოფენ ფერმენტ ჰიალურონიდაზას, რომელიც ხელს უწყობს მათ ძირითადი კერისგან მოწყვეტას და სხვა ორგანოების სისხლ - ან ლიმფური ძარღვების კედელზე მიმაგრებას.

მეტასტაზების წარმოქნა მჭიდროდაა დაკავშირებული სიმსივნური უჯრედების სისხლისა და ლიმფური ძარღვების ენდოთელიუმის ურთიერთდამოკიდებულებებთან ფიზიკურ-ქიმიურ დონეზე. სიმსივნური უჯრედების ავთვისებიანობის ხარისხის მატებას თან ერთვის მათი ეფექტური ელექროუარყოფითი მუხტის ზრდა, რომელიც მისი ცნობილი მაცოცხლებელი თვისებებიდან გამომდინარე, თავის მხრივ, ზრდის ამ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას. ნიშანდობლივია, რომ სწორედ კანცეროგენული ნივთიერებები ხელს უწყობენ უჯრედთა უარყოფითი მუხტის მატებას. ზემოაღნიშნულთან დაკავშირებით ინტერესს წარმოადგენს კიბოსთან ბრძოლაში სიმსივნური და ჰომოლოგიური ნორმალური უჯრედების ელექტროსტატიკურ პოტენციალებს შორის არსებული სხვაობა.

გამოგონების ავტორების მიერ აღმოჩენილი იყო, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების მეტასტაზირების ეფექტური ინჰიბირება შესაძლებელია უარყოფითი მრალავმუხტიანი გრძელჯაჭვიანი ორგანული იონების შემცველი ნაერთების გამოყენებით. აღნიშნული ნაერთი ფორმულით (I)

$$HOCH_2 - \underset{\underset{NH_2}{|}}{CH} - COOX$$

(I)

სადაც X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი, წარმოადგენს მაკრომოლეკულას, რომლის ერთი ბოლო დამუხტულია (პოლარული), მეორე ჰიდროფობურია, აპოლარული.

მაკრომოლეკულების ჰიდროფილურობა განპირობებულია რიგი ფუნქციური ჯგუფების არსებობით, რომლებიც სხვადასხვა ბიოლოგიურ გარემოში დისოცირებენ გრძელჯაჭვიანი ორგანული ანიონების წარმოქმნით. ეს უკანასკნელნი კი ერთდროულად ურთიერთმოქმედებენ როგორც ლიპოფილურ, ასევე ჰიდროფილურ სტრუქტურებთან, რაც განსაზღვრავს მათ ბიოლოგიურ აქტივობას. შემოთავაზებულ ორგანულ ანიონებს ახასიათებს ჰეპარინისმაგვარი ფიბრინოლიზური მოქმედება, რაც აფერხებს პირველადი კერიდან მოწყვეტილი სიმსივნური უჯრედების ენდოთელიუმზე ადჰეზიას. არეგულირებენ რა უჯრედული მემბრანის შეღწევადობას, ისინი დამატებით ხელს უწყობენ სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატების ტრანსპორტირებას უჯრედში. აღნიშნული ორგანული ანიონები არ წარმოადგენენ პირდაპირი მნიშვნელობით კომპლექსონებს, მაგრამ მათი მოლეკულების ცალკეულმა ფრაგმენტებმა შეიძლება შეასრულონ მახელატირებელი აგენტების როლი და მონაწილეობა მიიღონ მძიმე ლითონების (ქრომის, კადმიუმის და სხვ.) კანცეროგენული იონების შებოჭვაში. გარდა ამისა, ამ ორგანული ანიონების გამოყენება ცეზიუმისა და რუბიდიუმის იონების მატარებლებად სიმსივნურ უჯრედებში მათ შესაღწევად საშუალებას იძლევა ამ უჯრედების შიდა გარემოს გატუტიანებისა. ეს პროცესი კი იწვევს ამ უკანასკნელთა სრულ განადგურებას. ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ ცეზიუმისა და რუბიდიუმის კათიონები არ აზიანებენ ნორმალურ უჯრედებს.

გამოგონების დეტალური აღწერა

გამოგონების განხორციელების ერთი ასპექტია მეტასტაზირების ინჰიბიტორული აქტივობის მქონე ნაერთი ფორმულით (I)

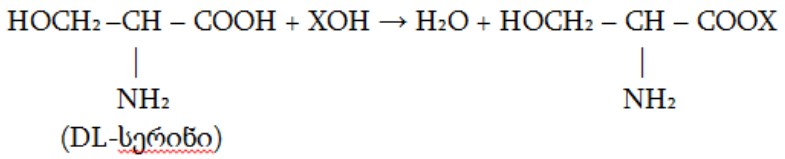
$$HOCH_2 - \underset{\underset{NH_2}{|}}{CH} - COOX$$

(I)

სადაც X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი.

ცეზიუმისა და რუბიდიუმის სერინატები არის სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოპრეპარატების ახალი კლასი, რომლებიც გამოირჩევა სპეციფიური გამატუტიანებელი ეფექტით მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების მიმართ, რაც საშუალებას გვაძლევს გავზარდოთ სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის სპეციფიურობა და ეფექტურობა. ცეზიუმის სერინატის მოლ. მასაა 236,99, ხოლო რუბიდიუმის სერინატის მოლ. მასაა 189,56.

ნაერთის ფორმულით (I) სინთეზი ხორციელდება შემდეგნაირად:

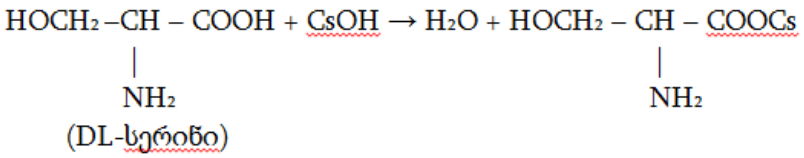


სადაც X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი.

მაგალითი 1

ცეზიუმის სერინატის მიღება

ქიმიური რეაქციის სქემა:



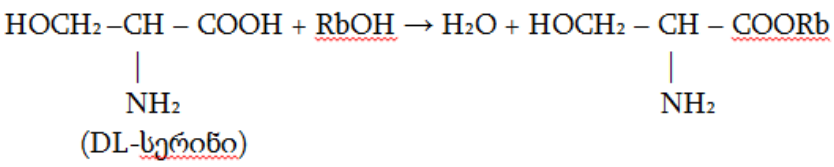
105,1გ (1მოლი) DL-სერინის 3,0ლ წყალხსნარს მუდმივი მორევის პირობებში ემატება ცეზიუმის ჰიდროქსიდის (CsOH) 149,9გ (1მოლი) 2,0 ლიტრი წყალხსნარი. მიღებული ცეზიუმის სერინატის (5ლ) ხსნარი 1საათის განმავლობაში 30-40°C-ზე ექვემდებარება მორევას, შემდეგ კი ფილტრაციას. მიღებული ხსნარი ვაკუუმში განიცდის აორთქლებას. მიღებული ნივთიერების გამოსავალი შეადგენს 97%-ს.

ნაერთი მდგრადია 228 °C ტემპერატურამდე.

მაგალითი (II)

რუბიდიუმის სერინატის მიღება

ქიმიური რეაქციის სქემა:



105,1გ (1მოლი) DL-სერინის 3,0ლ წყალხსნარს მუდმივი მორევის პირობებში ემატება რუბიდიუმის ჰიდროქსიდის (RbOH) 102,5გ (1მოლი) 2,0 ლიტრი წყალხსნარი. მიღებული ცეზიუმის სერინატის (5ლ) ხსნარი 1საათის განმავლობაში 30-40°C-ზე ექვემდებარება მორევას, შემდეგ კი ფილტრაციას. მიღებული ხსნარი ვაკუუმში განიცდის აორთქლებას. მიღებული ნივთიერების გამოსავალი (II) შეადგენს 97%-ს. ნაერთი მდგრადია 246 °C ტემპერატურამდე.

გამოგონების მეორე ასპექტია ფარმაცევტული კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს, სულ მცირე, ერთ ნაერთს ფორმულით (I) და ფარმაცევტულად მისაღებ დანამატს.

გამოგონების მიხედვით ფარმაცევტული კომპოზიცია აქტიური ინგრედიენტის სახით შეიძლება შეიცავდეს მხოლოდ ცეზიუმის სერინატს, ან მხოლოდ რუბიდიუმის სერინატს, ან მათ ნარევს. გამოგონების განხორციელების უპირატეს ვარიანტში ფარმაცევტული კომპოზიცია შეიცავს 70% ცეზიუმის სერინატს და 30% რუბიდიუმის სერინატს, აქტიური ინგრედიენტის საერთო მასაზე გადაანგარიშებით.

გამოგონების მიხედვით ფარმაცევტული კომპოზიცია ფარმაცევტულად მისაღები დანამატის სახით შეიძლება შეიცავდეს ნებისმიერ ფარმაცევტულ მრეწველობაში საყოველთაოდ ცნობილ მყარ დანამატს. ვინაიდან დაუშვებელია ცეზიუმის სერინატისა და რუბიდიუმის სერინატის პარენტერალური შეყვანა ფარმაცევტულ კომპოზიციას შეიძლება ჰქონდეს ტაბლეტის, კაფსულის ან ფხვნილის სახე. გამოგონების განხორციელების უპირატეს ვარიანტში ფარმაცევტულ კომპოზიციას აქვს ტაბლეტის სახე.

ფარმაცევტული კომპოზიციის გამოყენების ჩვენება არის სიმსივნის მეტასტაზირების მკურნალობა ან პროფილაქტიკა.

სამკურნალო-პროფილაქტიკური მიზნით გამოყენებისას პრეპარატის დოზირებაა 4-6 მგ/კგ. პრეპარატი მიიღება პერორალურად დღეში 3-4-ჯერ, მაქსიმალური დღიური დოზაა 25 მგ/კგ. სამკურალო-პროფილაქტიკური კურსის

მინიმალური ხანგრძლივობაა სიმსივნის გამოვლენიდან და მკურნალობიდან 5 წელი. სასურველია პრეპარატის მიღება მთელი ცხოვრების განმავლობაში.

ექსპერიმენტულად იყო შესწავლილი გამოგონებით შემოთავაზებული ნაერთების ეფექტურობა. შესწავლილი იყო აღნიშნული ნაერთების ზემოქმედება D60 p4 უჯრედოვანი კულტურის სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების რაოდენობაზე. ნაერთების ზემოქმედება სიცოცხლისუნარიან D60 p4 ხაზოვანი უჯრედების რაოდენობაზე განისაზღვრა ცოცხალი უჯრედების ვიზუალიზაციის გამოყენებით, უჯრედის პროლიფერაციის სახით. უჯრედების პროლიფერაცია არის ისეთი პროცესი, რომელსაც შედეგად მოაქვს უჯრედების რაოდენობის ზრდა და განისაზღვრება უჯრედების დაყოფასა და უჯრედების დანაკარგს შორის ბალანსით, უჯრედების კვდომის ანდა დიფერენციაციის მეშვეობით. სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების რიცხვის მონიტორინგი ხორციელდებოდა, რათა შეფასებული იყო ტესტირებადი ნივთიერებების პოტენციური ზეგავლენა უჯრედების პროლიფერაციაზე. დადებითი უჯრედების პროლიფერაცია მიუთითებს ოპტიმალური უჯრედოვანი კულტურის პირობებზე, მაშინ როცა უჯრედების კვდომა აჩვენებს ტესტირებადი ნივთიერების ციტოლიტურ და ციტოტოქსიკურ თვისებებს.

ექსპერიმენტის მიზნები

1. ტესტირებადი ნაერთების D60 p4 უჯრედოვანი ხაზის პროლიფერაციაზე ზემოქმედების შესწავლა;
2. კულტივირების დროის დასრულების შემდეგ ტესტირებადი ნაერთების ინჰიბიტორული აქტივობის განსაზღვრა.

მასალები

- ამფიცეზინი
- უჯრედოვანი ხაზი D60 p4 (პირველადი დერმალური ატიპიური ფიბრობლასტები)
- უმაღლესი ხარისხის FBS (ხბოს სისხლის შრატი)
- DMEM
- პენიცილინ-სტრეპტომიცინი 10,000 ერთ./მლ
- ტრიფსინი - EDTA (ეთილენდიამინტეტრაძმრის მჟავა)
- 10 x PBS

- „Costar“-ის 24-ფოსოიანი პლანშეტი (უჯრედის კულტივაციის ზონა 1.9 სმ^2)
- 75სმ^2 ქსოვილოვანი კულტურის კოლბები
- 15 მლ მილაკები

ექსპერიმენტის ეტაპები

<u>გალღობა:</u>

1. D60 p4 უჯრედის სინჯარა ამოიღეს -80^{0}C საყინულიდან და დაუყოვნებლივ გადაიტანეს 37^{0}C ინკუბატორში. სრულიად გალღობის შემდეგ სინჯარის შემცველობა გადაიტანეს სინჯარებში და ნელ-ნელა დაამატეს თბილი უჯრედების საკულტივაციო საშუალება (DMEM + 20%FBS + 1% პენიცილინი/სტრეპტომიცინი).

2. განახორციელეს უჯრედების ცენტრიფუგირება 300 x, 5 წუთის განმავლობაში. სუპერნატანტი გამოაცალკევეს, ხოლო უჯრედებს ხელახლა დაამატეს უჯრედების საკულტივაციო საშუალება.

3. უჯრედები დალექეს უჯრედოვანი კულტურის კოლბებში. უჯრედების საკულტივაციო საშუალება იყო DMEM + 20%FBS + 1% პენიცილინი/ სტრეპტომიცინი, ხოლო კულტივაციის პირობები: 37^{0}C, 5% CO_2.

<u>კულტივირება:</u>

1. უჯრედების კულტივირება ხდებოდა მანამდე, სანამ არ გახდა შესაძლებელი შერწყმადი მონოფენის (>90%) მიკროსკოპული დაკვირვება.

2. უჯრედების საკულტივაციო საშუალება მოაშორეს, ხოლო უჯრედები გარეცხეს ერთხელ PBS-თი.

3. წინასწარ შეცხელებული 5 მლ. ტრიფსინი დაამატეს EDTA-ს შემცველ კოლბაში უჯრედოვანი ფენის მთლიანად დაფარვის მისაღწევად. უჯრედები ინკუბირებული იყო 5 წუთით, 37^{0}C, 5% CO_2 პირობებში.

4. უჯრედების განცალკევების რეაქცია შეაჩერეს წინასწარ შეცხელებული DMEM+20% FBS +1% პენიცილინი / სტრეპტომიცინის მასის დამატებით.

5. განახორციელეს უჯრედების ცენტრიფუგირება 300 x, 5 წუთით.
6. უჯრედებს ხელახლა დაამატეს წინასწარ გაცხელებულ მზა საკვები არე, ხოლო უჯრედების საერთო რაოდენობა განსაზღვრეს ჰემოციტომეტრის გამოყენებით.

<u>უჯრედებზე ზემოქმედება:</u>

10,000 უჯრედი გადაიტანეს 1 სმ^2 24-ფოსოიან პლანშეტზე, რომლის ფოსოებში იმყოფებოდა საკულტივაციო საშუალება (DMEM + 20%FBS + 1% პენიცილინი/ სტრეპტომიცინი). 24 საათიანი კულტივაციის შემდეგ (პლანშეტის ზედაპირზე უჯრედის სრული ადჰეზიის უზრუნველსაყოფად) საკულტივაციო საშუალება მოაშორეს და ახლიდან დაამატეს ახალი საკულტივაციო საშუალება (DMEM + 20%FBS + 1% პენიცილინი/სტრეპტომიცინი).

ფოსოებში დაამატეს სატესტო ნაერთების 4 კონცენტრაცია: სუბსტრატის საერთო მასის 1%, 2.5%, 5% და 10%. საკონტროლო უჯრედებს დაამატეს DMEM გახსნილი PBS-ში.

უჯრედების პროლიფერაციას მონიტორინგი უტარდებოდა 96 საათის განმავლობაში ცოცხალი უჯრედების ვიზუალიზაციის სისტემით (Cell-IQœ). შეგროვებული იყო უჯრედების კულტივაციის ფაზის კონტრასტის მიკროსკოპული გამოსახულებები 0, 3, 6, 12, 24, 48, 72 და 96 საათის შემდეგ.

სატესტო ნაერთების ინჰიბიტორული ეფექტი განისაზღვრა კულტივაციის დროის დასრულებისას (96 სთ.), შემდეგი ფორმულის გამოყენებით: ინჰიბირება (%) = 100-(100xA/B), სადაც A არის უჯრედების რაოდენობა სატესტო ნაერთების ზემოქმედების დროის დასასრულისას, ხოლო B არის უჯრედების რაოდენობის კონტროლი (PBS კონტროლი) კულტივაციის დროის დასასრულისას.

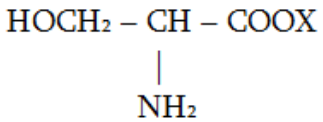
შედეგები

სატესტო ნაერთების 10% კონცენტრაციისას ადგილი ჰქონდა 93.5% ინჰიბირებას, სატესტო ნაერთების 5% კონცენტრაციისას ადგილი ჰქონდა 79.8% ინჰიბირებას, ხოლო სატესტო ნაერთების 2.5% და 1% კონცენტრაციებისას უჯრედების პროლიფერაციის მონაცემები არ განსხვავდებოდა საკონტროლო უჯრედების პროლიფერაციის მაჩვენებლებისგან.

ამრიგად, გამოგონებით შემოთავაზებული ნაერთები და მათი შემცველი პრეპარატები წარმოადგენს მაღალეფექტურ საშუალებას სიმსივნური მეტასტაზების წინააღმდეგ. აღნიშნული ნაერთების პოტენციალის გათვალისწინებით შეიძლება შეიცვალოს ავთვისებიანი სიმსივნეების ქიმიო- და სხივური თერაპიის სტრატეგია. შესაძლებელი ხდება ამ უკანასკნელთა სამკურნალო-პროფილაქტიკური დოზების შემცირება, ან საერთოდ მათზე უარის თქმა. უნდა აღინიშნოს, რომ შემოთავაზებული ნაერთები საგრძნობლად განსხვავდება ტრადიციული ქიმიოპრეპარატებისგან, რომელთაც ახასიათებთ მაღალი ციტოტოქსიურობა ნორმალურ უჯრედებთან მიმართებაში.

გამოგონების ფორმულა

1. ნაერთი ფორმულით (I)



(I)

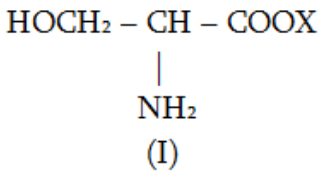
სადაც X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი.

2. ფარმაცევტული კომპოზიცია, ხასიათდება იმით, რომ შეიცავს, სულ მცირე, ერთ ნაერთს ფორმულით (I) და ფარმაცევტულად მისაღებ დანამატს.

3. ფარმაცევტული კომპოზიცია, მ.2 მიხედვით, ხასიათდება იმით, რომ შეიცავს 70% ცეზიუმის სერინატს და 30% რუბიდიუმის სერინატს, აქტიური ინგრედიენტის საერთო მასაზე გადაანგარიშებით.

რეფერატი

გამოგონება ეხება სიმსივნის მეტასტაზირების ინჰიბიტორული აქტივობის მქონე ნაერთს, ფორმულით (I)



(X არის ცეზიუმი ან რუბიდიუმი) და ამ ნაერთების შემცველ ფარმაცევტულ კომპოზიციებს.