

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМ. И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д.14.22.655

На правах рукописи

УДК 616.006+616.006.01-616.006.021-616.006.037 В.-74

КЫЛЧЫКБАЕВ АЗАМАТ КЕНЕШБЕКОВИЧ

**КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО
ИЗЛУЧЕНИЯ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПЕКТИНА НА
ПЕРЕВИВАЕМЫЕ ОПУХОЛИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2024

Работа выполнена на кафедре онкологии и в межотраслевом учебно-научном центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева.

Научные руководители: **Кудайбергенова Индира Орозобаевна**
доктор медицинских наук, профессор,
ректор Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева

Аралбаев Рахатбек Туралыевич
доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий отделением лучевой терапии
Национального центра онкологии и гематологии
Министерства здравоохранения Кыргызской
Республики

Официальные оппоненты: **Косырев Владислав Юрьевич**
доктор медицинских наук, профессор,
Ведущий научный сотрудник Национального
медицинского исследовательского центра онкологии
имени Н. Н. Блохина, г. Москва

Хмелевский Евгений Витальевич
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела лучевой терапии Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Ведущая организация: Акционерное общество «Казахский научно
исследовательский институт онкологии и
радиологии», ученый совет (050000. Республика
Казахстан, г. Алматы, проспект Абая, 91).

Защита диссертации состоится «27» июня 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.655 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, соучредитель Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 90а, 2 этаж, конференц-зал. Ссылка доступа на видеоконференцию защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 90а и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92 и на сайте <https://vak.kg>

Автореферат разослан «16» мая 2024 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук**

У. А. Тургунбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Во всем мире наблюдается обеспокоенность сложившейся в онкологии ситуацией, которая обусловлена ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями, имеющую тенденцию к нарастанию. Рак является одной из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 году унесла жизни почти 10 млн человек или почти каждого шестого умершего [Ferlay J. et al., 2021; Siegel RL. et al., 2023]. Подавляющая часть этой статистики приходится на страны с низким и средним индексом развития человеческого потенциала.

Одной из актуальных задач современной радиобиологии и онкологии является поиск оптимальных методов лечения злокачественных новообразований, оценка эффективности их действия и изучение механизмов индивидуальной чувствительности опухолей к лечебным воздействиям.

Лучевая терапия - один из важнейших, а зачастую единственный метод лечения рака, применяющийся как с радикальной, так и с паллиативной целью. В развитых странах до 60 % больных получают лучевую терапию как изолированной, так и в комплексе с другими методами на различных этапах лечения. Главной задачей лучевой терапии является уничтожение максимального числа опухолевых клеток при наименьшем поражении окружающих нормальных тканей. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение применяется как один из ключевых этапов комбинированного и комплексного лечения [К. П. Малеева, Н. А. Каримов, и др. 2018 г.].

Особое внимание уделяется возможностям применения в лучевой терапии радиомодифицирующих веществ, способных повышать эффективность радиационного воздействия на злокачественные опухоли до, во время и после облучения. Путем управления радиочувствительностью злокачественных новообразований с помощью радиомодифицирующих агентов, есть возможности улучшить результат лучевой терапии [Н. В. Деньгина, В. В. Родионов., 2013].

Преимущество сочетания ионизирующего излучения с лекарственной модификацией было достоверно показано за последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [J. A. Bonner, P. M. Harari, J. Giralt, et. al. 2010, K. K. Ang, Q. Zhang, D. I. Rosenthal, P. F. Nguyen-Tan, et. al., 2014]. В научных исследованиях широко представлен опыт применения в радиомодификации производных платины, 5-ФУ и таксанов [M. R. Posner, L. Le Lann, et. al. 2006, D. Rades, D. SAEidl, S. Janssen, et. al., 2016]. Одним из способов успешного расширения терапевтического интервала является селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет использования в качестве модификатора таких таргетных препаратов, как цетуксимаб [J. A. Bonner, P. M. Harari, J. Giralt, et. al., 2010].

В качестве радиомодификаторов в последнее время интерес представляют природные полисахариды – пектины и их модифицированные наноразмерные формы [Hui Xu, Xiaojuan Xu 2016, И. О. Кудайбергенова, Б. Н. Лепшин, И. Ш. Чакеев и др., 2016].

Модифицированный цитрусовый пектин в эксперименте усиливал действие лучевой терапии при лечении андроген-независимых агрессивных опухолей рака простаты и снижал риск появления метастазов. Под влиянием пектина клетки опухолей предстательной железы становились более чувствительными к лучевой терапии. Способность модифицированного цитрусового пектина повышать радиочувствительность клеток агрессивного рака простаты – обнадеживающая новость для ученых и пациентов: так, защита от воспаления и фиброза с помощью подавления галектина-3 помогает свести к минимуму повреждения здоровых тканей, поскольку фиброз – распространенный побочный эффект лучевой терапии. В ходе исследований было проанализировано влияние модифицированного цитрусового пектина и его комбинации с лучевой терапией на клетки опухолей рака предстательной железы, а именно линии DU-145, PC-3 и CI-1. Сочетание модифицированного цитрусового пектина и облучения оказало синергетический эффект на клетки DU-145 и CI-1, а также проявило повышенную эффективность в отношении клеток линии PC-3. Обработка клеток пектином уменьшила миграцию клеток на 20 % и клеточную инвазию – на 40 %. Результаты исследования показывают, что модифицированный цитрусовый пектин может использоваться в качестве клеточного сенситизатора для преодоления устойчивости клеток к лучевой терапии [S. Conti, A. Vexler, L. Nagoel, L. Kalich-Philosoph, et al., 2018]. Несомненно, возникает интерес к определению формы взаимодействия физического фактора и растительного или химического препарата.

Одним из наиболее обоснованных подходов к оценке фармакодинамических взаимодействий лекарственных или растительных средств (биологически активных веществ или физических факторов) является практическое приложение детально разработанной и широко апробированной «универсальной» теории Chou-Talalay и её теоремы комбинаторного индекса [Т. Чоу, П. Талалай, 1988, Т. Ч. Чоу, 2006]. Ранее было показано, что при сочетанном применении низкомолекулярного свекловичного и цитрусового пектина с циклофосфаном наблюдается эффект синергии в виде потенцирования противоопухолевого воздействия [Н. Ю. Алимжонов, И. Ш. Чакеев, Б. Н. Лепшин, и др. 2014]. Однако, пока нет исследований по оценке степени взаимовлияния различных факторов на результаты лучевой терапии. Таким образом, исследование радиомодифицирующих свойств низкомолекулярного пектина на моделях *in vivo*, изучение патоморфологических изменений в опухоли при сочетанном воздействии пектина и облучения, количественная оценка комбинированного воздействия пектина и лучевой терапии, представляет несомненный интерес как для практической, так и для теоретической онкологии.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Работа проводилась в рамках государственного заказа на научно-исследовательские работы Министерства образования и науки Кыргызской Республики по темам: «Морфофункциональные тканевые реакции модифицированной

противоопухолевой терапии» [№ Гос. регистрации 0007693] и «Количественная оценка комбинированного воздействия наноразмерных пектинов, цитостатиков и бигуанидов на опухоль (экспериментальное исследование и математическое моделирование)» [№ Гос. регистрации 4220].

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

Задачи исследования:

1. Изучить параметры роста экспериментальных опухолей на фоне действия облучения, при введении низкомолекулярных пектинов и при их комбинированном воздействии.

2. Исследовать морфологические изменения экспериментальных опухолей при действии облучения, при введении низкомолекулярных пектинов и при их комбинированном воздействии.

3. Определить характер комбинированного взаимодействия облучения и низкомолекулярных пектинов.

Научная новизна полученных результатов. Впервые изучено влияние низкомолекулярного свекловичного пектина и низкомолекулярного цитрусового пектина на моделях экспериментального опухолевого процесса при их комбинированном воздействии с лучевыми методами лечения.

Получены результаты, свидетельствующие о радиосенсибилизирующих и радиопротекторных свойствах низкомолекулярных пектинов.

На основании теоремы комбинаторного индекса, впервые определены формы взаимовлияния пектинов и лучевой терапии.

Практическая значимость полученных результатов

1. Полученные данные являются основанием для дальнейшего углубленного исследования противоопухолевого эффекта низкомолекулярных пектинов в сочетании с лучевой терапией, с целью разработки новых способов цитостатической терапии злокачественных новообразований.

2. Адаптация и практическое применение компьютерной программы «CompuSyn» позволит более эффективно проводить лучевую терапию и химиотерапию, с учетом данных комбинаторного индекса.

3. Материалы данной работы включены в раздел «Общие принципы диагностики и методы лечения злокачественных новообразований» учебного плана подготовки клинических ординаторов по специальности «Онкология» и используются на практических занятиях и лекциях для ординаторов 2-года обучения кафедры онкологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

4. В рамках диссертационного исследования получен патент на изобретение «Способ лечения онкозаболеваний в эксперименте» № 2130 от 28 февраля 2019 года, выданное Кыргызпатентом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Модифицированный цитрусовый пектин и низкомолекулярный свекловичный пектин повышают чувствительность опухолевых клеток карциносар-

комы Уокера и саркомы 45 к лучевой терапии и оказывают радиопротекторное действие, о чем свидетельствует увеличение торможения роста опухоли и увеличение продолжительности жизни подопытных животных.

2. Низкомолекулярный цитрусовый пектин, полученный путем ферментативной модификации, по противоопухолевому потенциалу соответствует низкомолекулярному свекловичному пектину, полученному механическим путем.

3. Комбинированное воздействие облучения и пектинов на перевиваемую саркому С-45 вызывает выраженный лучевой патоморфоз.

4. Комбинация лучевой терапии с лечением пектина обладает сильной степенью синергии в отношении карциносаркомы Уокера и саркомы С-45.

5. Программа CompuSyn пригодна для определения формы взаимодействия облучения и низкомолекулярных пектинов при комбинированном воздействии на опухоль.

Личный вклад соискателя. Личное участие соискателя заключается в подборе и проработке литературных источников, планировании, организации и принятии непосредственного участия в проведении экспериментов с применением всех современных методов исследований. Оценка полученных результатов исследования, проведение соответствующей группировки и статистическая обработка числовых параметров проводились самим автором.

Апробации результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Астана, 2022), на днях науки Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (Бишкек, 2022) и на совместном заседании кафедры онкологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек 2024 г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертационного исследования получен 1 научный патент и опубликовано 8 научных статей, в том числе в журналах, входящих в систему индексирования научного цитирования – РИНЦ – 4 статьи, опубликованные за пределами Кыргызской Республики и 4 статьи – в научных журналах, опубликованных в Кыргызской Республике.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 105 страницах компьютерного текста на русском языке. Работа состоит из введения, 3 глав, содержащих – обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка 189 литературных источников, из них 101 работ авторов дальнего зарубежья и приложения. Иллюстрирована 11 таблицами и 19 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении дана актуальность темы исследования, цель и задачи, изложена новизна и практическая значимость выполненной работы, и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе «Интеграция средств растительного происхождения с традиционной противоопухолевой терапией» (обзор литературы) представлены возможности применения некрахмальных полисахаридов растительного происхождения в комплексной терапии опухолей. Дана подробная характеристика свойств пектинов, отображены области применения пектинов в медицинской практике. Описаны способы радиомодификации лучевой терапии и использование пектинов в качестве радиомодификаторов, а также формы взаимовлияния химических и физических факторов и методы количественной оценки такого воздействия. В обзоре литературы использованы в основном литературные сведения последних лет, материал изложен критически. Анализ полученных данных подтверждает актуальность темы исследования.

Во второй главе «Методология и методы исследования» представлены основные сведения о материалах и методах исследования.

2. Объект и предмет исследования. *Объектом исследования:* животные с перевитой опухолью. *Предмет исследования:* комбинированное воздействие на опухоль пектинов и лучевой терапии.

Экспериментальная часть работы выполнена на 360 белых беспородных крысах обоего пола, одинакового возраста и веса (любезно предоставлены МУНЦ БМИ КГМА им. И.К.Ахунбаева). Исследования проводились на животных-опухоленосителях с подкожно перевитыми опухолями. В опытах использовали следующие перевиваемые штаммы: карциносаркома Уокера-256 (W-256) и саркома 45 (C-45), различающиеся по гистологическому строению, темпам роста и биологическим свойствам. Материал для перевивки получили из Банка опухолевых штаммов НИИ онкологии и радиологии МЗ Республики Казахстан (любезно предоставленные зав. виварием НИИ онкологии и радиологии МЗ РК Красноштановым В.К.). Работу с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) Хельсинкской декларации.

Пектин свекловичный любезно предоставлен зав. лабораторией Института прикладной биохимии и машиностроения (Москва) д.х.н. Кыдралиевой К.А.

РестаSol – модифицированный цитрусовый пектин, получают из сердцевины кожуры цитрусовых. Вещество подвергается обработке рН, температурой и ферментами. Это коммерческий препарат, производится фирмой Esonugenics.

Перевивку солидных опухолей (W-256, C-45) проводили подкожно гомогенной взвесью опухолевых клеток по 0.5 мл (в разведении 1:3 или 1:10) на

среде 199. Количество животных в контрольных и в подопытных группах равнялось 8-10.

2.2 Метод лечения животных-опухоленосителей. Лечение пектином начиналось через 72 часа после трансплантации опухоли и проводилось ежедневно в течение 7 дней. Пектины растворяли в теплой стерильной дистиллированной воде в дозировке 650 мг/кг и 325 мг/кг и вводили интрагастрально с помощью металлического зонда.

Облучение животных проводили однократно под эфирным или хлороформным наркозом, на 5 и 7 день лечения пектином (8 и 10 день после трансплантации опухоли), на линейном ускорителе ЛУЭВ-15 М1 (рисунок 2.2.1 и 2.2.2).



Рисунок 2.2.1- Линейный ускоритель ЛУЭВ-15 М1



Рисунок 2.2.2 - Облучение крыс на линейном ускорителе

Энергия излучения составил 10 МЭВ, глубина залегания 2 см, разовая доза 1.5 и 3 Грей. Поле облучения, в зависимости от размеров опухоли, составляло в среднем 4x4 см.

2.3 Методы экспериментальной оценки противоопухолевого действия препаратов и облучения на перевиваемые опухоли. Противоопухолевый эффект оценивали по разнице средних объемов опухолей ($V_{ср.}$, см³), торможению роста опухоли (ТРО в %), средней продолжительности жизни (СПЖ, в днях) и увеличению продолжительности жизни животных (УПЖ в %), полу-

чавших препарат, по сравнению с контрольными. Динамику опухолевого роста регистрировали, измеряя размеры опухоли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.

2.4 Статистическая обработка результатов. Вычисляли среднее-арифметическое значение (\bar{x}), ошибку средней (sx). Значимость различий в сравниваемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

2.5 Морфологический анализ гистологических препаратов опухолей лабораторных животных. Для морфологического исследования, забор биологического материала осуществляли на 3, 7, 14, 17 и 21 или 24 день после введения препаратов. Гистологические исследования проводили по стандартной методике.

2.6 Количественная оценка комбинированного воздействия низкомолекулярного пектина и лучевой терапии на основе теоремы комбинаторного индекса. Комбинированное влияние пектина и локального облучения оценивали с помощью компьютерной программы «Comprusan», разработанной на базе теоремы комбинаторного индекса «универсальной» теории Chou-Talalay, основанной на уравнении медианного эффекта, которое описывает зависимость «доза – эффект». Для определения CI использовались фиксированные отношения концентраций препаратов и взаимоисключающие уравнения.

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение.

3.1 Кинетика роста экспериментальных опухолей на фоне действия ионизирующего излучения, при введении пектинов и при их сочетанном воздействии. Первые серии экспериментов по оценке противоопухолевой активности и радиомодифицирующих свойств низкомолекулярного свекловичного пектина проводили на модели карциносаркомы Уокера. (таблица 3.1.1 и 3.1.2).

Таблица 3.1.1 - Оценка противоопухолевой активности низкомолекулярного свекловичного пектина на карциносаркоме Уокера

Группа	Размер опухоли в см ³ :	
	На 7 день с начала лечения	На 14 день с начала лечения
Контроль	2,09±0,61	23,3±1,64
Свекловичный пектин 650мг/кг	0,36±0,24	7,4±1,36
Торможение роста опухоли %	82,7%	68,2%

Таблица 3.1.2 - Оценка радиомодифицирующих свойств низкомолекулярного свекловичного пектина на модели карциносаркомы Уокера.

Доза облучения - 3 Гр

Группа	Размеры опухоли в см ³ и торможение ее роста в %			Средняя продолжительность жизни в днях
	На 2-день после облучения	На 5-день после облучения	На 15-день после облучения	
Облучение 3гр	4,1±0,2	9,9±0,5	*	14,3±1,2
Свек.пектин 650мг/кг + Облучение 3гр	1,9±0,1	6,8±0,3	0	90,0±3,2
Торможение роста опухоли %	53,7%	31,3%	100%	
Увеличение продолжительности жизни %				529,4%

*- падеж животных

Как видно из таблицы 3.1.1, в группе, получившей свекловичный пектин, ТРО на 7 и 14 день после начала лечения составил 82,7% и 68,2 % соответственно, что является выражением сильного противоопухолевого эффекта. Но в дальнейшем ТРО постепенно снижалось вплоть до отсутствия торможения роста.

Опыты показали, что данная опухоль слабо чувствительна к лучевой терапии при дозе облучения 3 Грей. На 2, 5 и 15 дни после облучения продолжался рост опухоли и к концу 3 недели после перевивки животные данной группы пали. Достоверное торможение роста при комбинированном воздействии отмечалось на 2-ой, 5-й и 15-й дни после облучения на уровне значимости $p < 0,01 - 0,001$. Так уже на 15-й день было достигнуто 100%-ное торможение или полная регрессия опухоли. Разумеется, такой противоопухолевый эффект отразился на продолжительности жизни животных. В группе, получившей пектин и облучение, все животные выжили, а увеличение продолжительности жизни составило почти 530% (таблица 3.1.2).

В следующей серии экспериментов исследовали противоопухолевые свойства низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol), в режиме монотерапии и в сочетании с облучением на модели карциносаркомы Уокера (таблицы 3.1.3 и 3.1.4).

Таблица 3.1.3 - Оценка противоопухолевой активности низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol) на карциносаркоме Уокера

Группа	Размер опухоли в см ³ :	
	На 7-день с начала лечения	На 14-день с начала лечения
Контроль	6,02±0,23	7,3±1,55
PectaSol 650мг/кг	3,25±0,22	2,54±1,18
Торможение роста опухоли %	45,68%	65,58%

Таблица 3.1.4 - Результаты облучения карциносаркомы Уокера при пероральном введении низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol) Доза облучения - 3 Гр

Группа	Размеры опухоли в см ³ и торможение роста опухоли в %		Средняя продолжительность жизни в днях
	На 5-день после облучения	15 день после облучения	
Облучение 3 Гр	8,3±0,4	6,1±0,3	22,3±1,9
PectaSol 650 мг/кг + Облучение 3 Гр	2,6±0,1	0,5±0,03	79,0±4,1
Торможение роста опухоли %	68,7%	91,8%	
Увеличение продолжительности жизни %			254,2%

Как видно из таблицы 3.1.3, PectaSol при самостоятельном применении статистически значимо ингибировал рост опухоли на 7-14 дни с начала лечения на 45,68% и 65,58% соответственно.

Торможение роста опухоли на 15-е сутки у животных, получавших PectaSol и облучение, достигало почти 92%, а увеличение продолжительности жизни составило 254% (таблица 3.1.4).

Далее экспериментальной проверке противоопухолевых и радиомодифицирующих свойств был подвергнут низкомолекулярный цитрусовый пектин (PectaSol) на модели саркомы С-45 (таблицы 3.1.5 и 3.1.6).

Таблица 3.1.5 - Оценка противоопухолевой активности низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol) на саркоме С-45

Группа	Размер опухоли в см ³ :			Средняя продолжительность жизни в днях
	7-день с начала лечения	14-день с начала лечения	17-день с начала лечения	
Контроль	2,52±0,91	6,79±1,89	6,53±2,05	21,5±3,54
PectaSol 650мг/кг	0,64±0,27	1,02±0,46	3,6±2,72	58,15±15,03
Торможение роста опухоли %	74,6%	85%	44,9%	
Увеличение продолжительности жизни %				170,46 %

Таблица 3.1.6 - Результаты облучения саркомы 45 при пероральном введении низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol).

Доза облучения - 3 Гр

Группа	Размер опухоли в см ³ и торможение роста опухоли в %:		Средняя продолжительность жизни в днях	Выжило без опухоли
	На 7-день после облучения	На 14-день после облучения		
Облучение 3 Гр	0,545±0,27	2,11±0,029	17,5±1,63	
PectaSol 650мг/кг + Облучение 3 Гр	0,068±0,02	0,041±0,039	62,6±11,47	87,5%
Торможение роста опухоли %	87,52%	98,05%		
Увеличение продолжительности жизни %			357,7%	

Как видно из таблицы 3.1.5, PectaSol при самостоятельном применении статистически значимо ингибировал рост опухоли на 7-14 дни с начала лечения на 74,6-85% и соответственно увеличивал продолжительность жизни на 170,46 % по сравнению с контролем. Вместе с тем, в последующие дни отмечалось

замедление торможения роста, а на 21 день наблюдения ТРО отсутствовало полностью.

При совместном применении локального облучения в 3 Гр и РестаSol 650мг/кг на 7 сутки после облучения зарегистрировано угнетение роста опухолевого узла по критерию его объема на 87,5%, а на 14 сутки после облучения на 98,05% по сравнению с контролем. РестаSol снижал тяжесть лучевого поражения и увеличил продолжительность жизни облученных животных на 357,7%, вплоть до регрессии опухоли у 87,5% животных и полной их выживаемости к концу наблюдения. Для сравнения, при облучении в 3 Гр, животные в контрольной группе погибали в течение 2-3 недель после перевивки опухоли (таблица 3.1.6).

С целью воспроизводимости результатов радиомодификации была проведена дополнительная серия опытов по облучению животных с перевитой саркомой 45. Данные исследования представлены в таблицах 3.1.7, 3.1.8 и 3.1.9.

Таблица 3.1.7 - Контрольные группы

Группа	№	Замер 10 день перевивки		Группа	№	Замер 17 день перевивки (7 после облучения)		Замер 24 день перевивки (14 после облучения)		
		Размер см	объем см ³			размер	объем м см ³	размер	объем см ³	
Контроль	1	1,5*1,5*1,5	1,69	Контроль Интактн.	1	2,2*2,2*2,2	5,32	4,0*3,8*4,0	30,4	
	2	2,5*2,2*2,0	5,5		2	3,5*2,9*2,5	12,7	5,5*5,1*4,2	58,9	
	3	2,0*2,0*2,0	4,0		3	3,9*2,2*2,2	9,44	4,8*4,1*3,0	29,5	
	4	3,0*2,6*2,0	7,8		4	4,5*2,9*2,2	14,4	5,1*4,4*3,3	37,0	
	5	1,8*1,8*1,8	2,9		5	3,6*2,4*2,2	9,5	3,5*3,2*2,6	14,6	
	6	2,7*2,2*2,0	5,94		6	4,0*2,2*2,2	9,68	4,8*4,2*3,2	32,3	
	7	2,1*2,0*1,8	3,78		7	3,6*2,6*2,2	10,3	-----		
					x±sx	10,2 ±1,1	x±sx	33,8±5,9		
		8	2,8*2,2*2,5	7,7	Облучение 3 Гр	1	3,0*2,0*2,0	6,0	3,2*3,2*2,0	10,24
		9	2,0*2,0*1,8	3,6		2	1,8*2,0*1,8	3,24	4,0*4,0*2,0	16,0
		10	2,3*2,3*2,5	6,61		3	0,5*0,5*0,5	5,72	2,2*2,2*1,5	3,63
		11	2,6*2,0*2,0	5,2		4	0,8*0,8*0,8	4,0	3,2*3,0*2,0	9,6
		12	2,0*2,0*1,6	3,2		5	1,2*0,8*0,7	3,96	3,4*3,0*1,9	9,69
		13	1,8*1,8*1,5	2,43		6	0,8*0,6*0,6	2,43	-----	-----
		14	2,1*2,0*1,8	3,78		7	-----	---	-----	-----
	15	2,0*1,7*1,4	2,38	8		-----	----	-----	-----	
		x±sx	4,44±0,497		x±sx ТРО- 58,51%	4,22 ±0,5 68	x±sx ТРО- 70,89%	9,83±1,95		

Таблица 3.1.8 - Радиомодифицирующие свойства препарата РестаSol на модели саркомы С-45

Группа	№	Замер 10 день перевивки		Группа	№	Замер 17 день перевивки (7 после облучения)		Замер 24 день перевивки (14 после облучения)		
		Размер см	объем см ³			размер	объем см ³	размер	объем см ³	
РестаSol 1 650мг/ кг	1	2,0*2,9*1,8	4,5	РестаSol 650мг/кг	1	2,0*1,9*2,0	3,8	1,5*1,5*1,6	1,8	
	2	1,2*1,0*0,8	0,48		2	3,0*2,5*1,5	5,63	3,7*2,8*2,5	12,9	
	3	1,6*1,2*1,0	0,96		3	1,9*1,8*1,4	2,39	1,2*1,2*0,8	0,58	
	4	2,4*2,0*1,8	4,32		4	2,4*2,2*2,0	5,28	1,2*1,2*1,2	0,86	
	5	0,5*0,5*0,5	0,06		5	0,8*0,8*0,8	0,26	1,5*2,0*1,0	1,5	
	6	2,4*1,8*1,2	2,59		6	2,2*1,8*1,1	2,18	2,1*2,0*1,5	3,15	
	7	0,8*0,8*0,8	0,26		7	0,8*0,8*0,8	0,26	--		
	8	1,5*0,8*0,8	0,48		8	1,8*1,4*0,8	1,01	--		
					x±sx		2,59 ±0,7	x±sx	3,47 ±1,9	
					TPO-74,43%		5	TPO-89,72%	3	
		9	0,5*0,5*0,5	0,06	РестаSol 650мг/кг + Облучен ие 3 Гр	1	0,5*0,5*0,5	0,06	1,5*1,2*2,0	1,8
		10	2,0*1,4*1,2	1,68		2	1,2*0,8*0,8	0,38	0,5*0,5*0,5	0,06
		11	0,8*0,8*0,8	0,26		3	0,8*0,8*0,8	0,25	1,2*1,4*1,2	1,01
		12	1,4*0,8*0,8	0,498		4	1,2*0,8*0,7	0,34	0,3*0,3*0,3	0,01
		13	1,8*1,4*1,2	1,51		5	0,6*0,6*0,6	0,11	1,0*0,8*0,8	0,32
		14	3,0*2,0*2,0	6,0		6	1,2*1,2*1,2	0,86	3,5*2,5*2,0	8,75
	15	0,8*0,8*0,8	0,256	7		2,2*2,0*2,0	4,4			
	16	1,5*1,5*1,5	1,68	8		0,8*0,8*0,8	0,26			
	x±sx 1,63±0,46 TPO-63,28%				x±sx 0,83±0,048 TPO-91,84%		x±sx 1,99±1,37 TPO-94,11%			

Таблица 3.1.9 - Результаты облучения саркомы С-45 при пероральном введении РестаSol (сводная таблица)

Группы	7-день перевивки		17-день перевивки (7- день после облучения)		24-день перевивки (14- день после облучения)	
	Объем см ³	TPO %	Объем см ³	TPO %	Объем см ³	TPO %
Контроль (интактные)	4,44±0,497	--	10,18±1,07	--	33,77±5,89	--
Облучение 3 Гр	4,44±0,497	--	4,22±0,568	58,51	9,83±1,95	70,89
РестаSol 650мг/кг	1,63±0,46	63,28	2,59±0,75	74,43	3,47±1,93	89,72
РестаSol 650 мг/кг + Облучение 3 Гр		--	0,833±0,048	91,84	1,99±1,37	94,11

Как видно из таблиц 3.1.7, 3.1.8 и 3.1.9, в контрольной группе интактных животных без облучения наблюдался стремительный рост опухоли и на 17 и 24 день после перевивки, по критерию объема опухоли размер опухолевого узла составлял $10,18 \pm 1,07$ и $33,77 \pm 5,89$ соответственно, и животные погибли в течение 3-х недель.

В группе крыс, подвергнутых облучению без введения PectaSol, наблюдалось торможение роста опухоли на 7 и 14 сутки после облучения на 58,58-70,89% по сравнению с группой не облученных, но эффект был кратковременным, так как в дальнейшем в течение 2-3 недель животные начинали погибать и на 31 сутки после перевивки все пали. В группе с применением PectaSol без облучения противоопухолевая активность значительно возрастала и с 10 дня после перевивки стабильно повышалась. Зарегистрированное угнетение роста опухолевого узла на 17 и 24 сутки составляло 74,43-89,72%, вплоть до полной регрессии опухоли у некоторых животных. В группе под воздействием PectaSol и облучения ГРО на 7 и 14 сутки удерживалось на высоком уровне - 91,84 – 94,11%, повышалась выживаемость животных, восстанавливалась активность, подвижность.

Для оценки комбинированного воздействия пектина и облучения была проведена серия опытов в дозировке 325 мг/кг для пектина и 1,5 Гр для облучения (таблица 3.1.10).

Таблица 3.1.10 - Результаты облучения саркомы С-45 в дозе 1,5 Гр при пероральном введении низкомолекулярного цитрусового пектина (препарат PectaSol) в дозе 325 мг/кг

Группа	Размер опухоли в см ³ и торможение роста опухоли в %:		Средняя продолжительность жизни в днях
	7-день после облучения	14-день после облучения	
Контроль	$4,34 \pm 0,512$	$5,52 \pm 0,99$	
Облучение 1,5 Гр	$2,55 \pm 0,429$	$2,34 \pm 0,424$	$19,6 \pm 1,48$
Торможение роста опухоли %	41,24 %	56,54%	
PectaSol 325мг/кг + Облучение 1,5 Гр	$1,648 \pm 0,157$	$1,55 \pm 0,311$	$63,11 \pm 9,16,$
Торможение роста опухоли %	62,03 %	71,9 %	
Увеличение роста опухоли %	322,2%		

Как видно из таблицы 3.1.10, в контрольной группе интактных животных без облучения наблюдался рост опухоли и на 17 и 24 день после перевивки, размер опухолевого узла составлял $4,34 \pm 0,512$ и $5,52 \pm 0,99$ соответственно, и животные погибли в среднем в течение 3-4 х недель. В группе крыс, подвергнутых облучению без введения PectaSol, наблюдалось торможение роста опухоли на 7 и 14 сутки после облучения на $2,55 \pm 0,429$ и $2,399 \pm 0,424$ соответственно, что по сравнению с необлученным контролем соответствовало ТРО на 41,24% и 56,54%. В группе под воздействием PectaSol и облучения ТРО на 7 и 14 сутки после облучения удерживалось на уровне 62,03– 71,9 %. Так же, повышалась выживаемость животных (УПЖ – 322,2%).

В заключении экспериментов по радиомодификации можно отметить, что пектин, полученный из свеклы и подвергнутый механообработке, по противоопухолевому потенциалу, соответствовал препарату «PectaSol», полученному из цитрусовых, путем ферментативной модификации. Таким образом, по радиомодифицирующей способности пектин и препарат «PectaSol», оказались практически идентичны.

3.2 Патоморфологические изменения саркомы С-45 при воздействии низкомолекулярного пектина и облучения. Были изучены образцы опухоли с интервалом 3-7 дней от начала перевивки и лечения.

По патоморфологическим изменениям в перевиваемой опухоли С-45, можно отметить следующее:

1. В контрольной группе опухоль развивается по законам опухолевой прогрессии с нарастанием объема, некрозом опухолевой паренхимы, инвазией в окружающие ткани и обильным сосудистым метастазированием (рис. 3.2.1, 3.2.2 и 3.2.3).

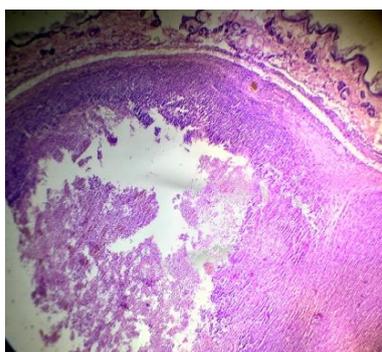


Рисунок 3.2.1- Саркома С-45 на 3-день после перевивки опухоли.

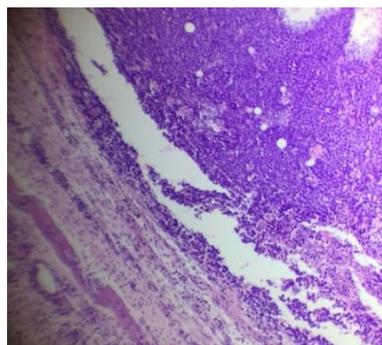


Рисунок 3.2.2 - Саркома С-45 на 7-день после перевивки опухоли.

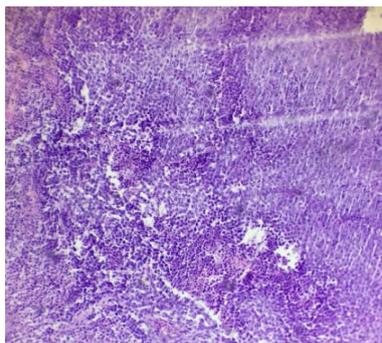


Рисунок 3.2.3 - Саркома С-45 на 14-день после перевивки опухоли.

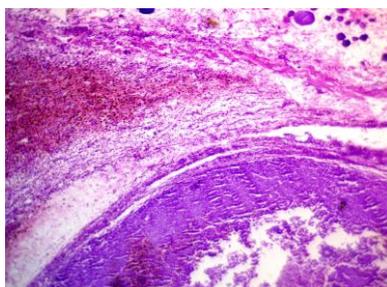


Рисунок 3.2.4 - Саркома С-45 на 17-день после перевивки.

2. При воздействии РестаSol отмечается некоторое уменьшение объёма опухолевой массы без каких-либо дистрофических изменений клеток, но с увеличением площади некроза. Отмечается разрастание соединительной ткани, начиная с 7 дня и также наблюдающееся на 14 день (рис 3.2.7, 3.2.8 и 3.2.9).

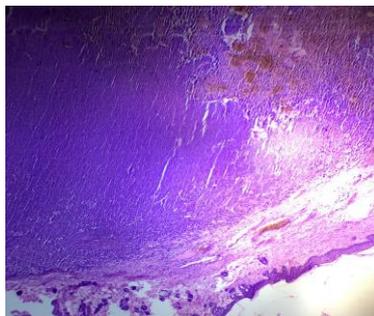


Рисунок 3.2.5 - Саркома С-45 на 7-день после введения пектина.

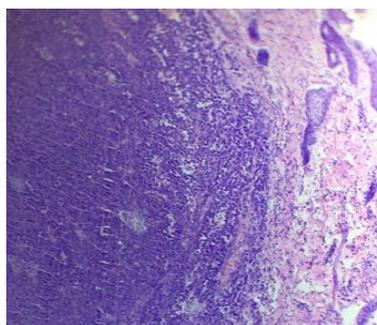


Рисунок 3.2.6 - Саркома С-45 на 7-день после введения пектина (второй образец).

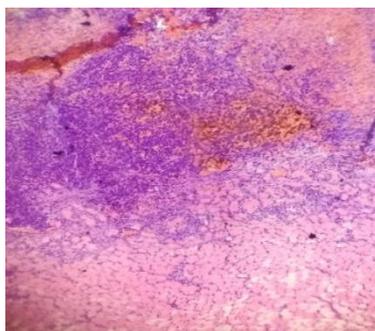


Рисунок 3.2.7 - Саркома С-45 на 14-день после введения пектина.

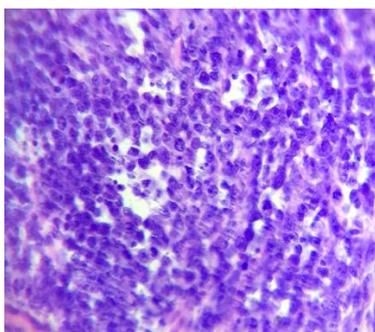


Рисунок 3.2.8 - Саркома С-45 на 14-день после введения пектина.

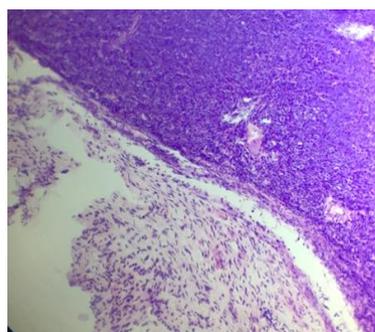


Рисунок 3.2.9 - Саркома С-45 на 17-день после введения пектина.

3. Патоморфологические изменения саркомы 45 при воздействии облучения. Опухолевые клетки в виде обломков клеточных тел свободно располагаются среди клеточного детрита и перифокально вокруг некротических масс. Имеет место реакция стромы в виде отека, стаза и тромбоза сосудов, очаги кровоизлияний и гемосидероза (рис. 3.2.10, 3.2.11 и 3.2.12).

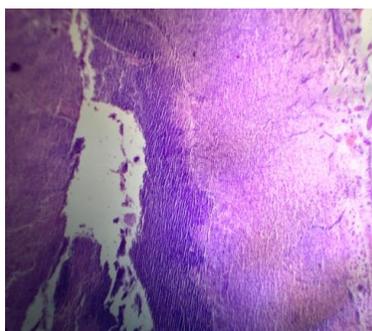


Рисунок 3.2.10 - Саркома С-45 на 7-день после облучения.

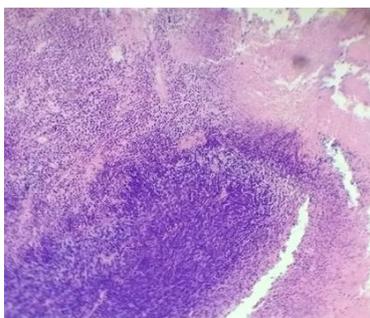


Рисунок 3.2.11 - Саркома 45 на 14-день после облучения.

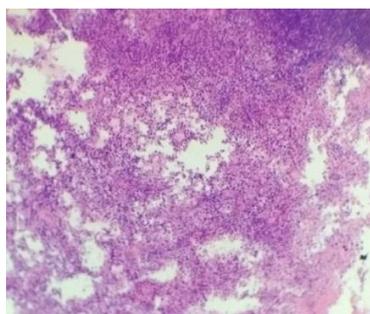


Рисунок 3.2.12 - саркома С-45 на 17-день после облучения.

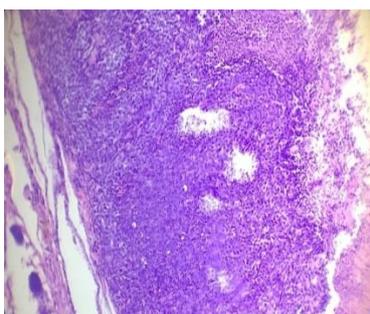


Рисунок 3.2.13 – Саркома С-45 на 17-день после облучения (второй образец).

4. Патоморфологические изменения при сочетанном воздействии облучения и пектина характеризуются воспалительной инфильтрацией на 7 сутки после облучения, наличием псевдокапсулы, неоангиогенезом. На 17 день после облучения и введения пектина и далее у большей части отмечается терапевтический эффект комбинации, проявляющийся в полной регрессии опухоли (рис. 3.2.14, 3.2.15).

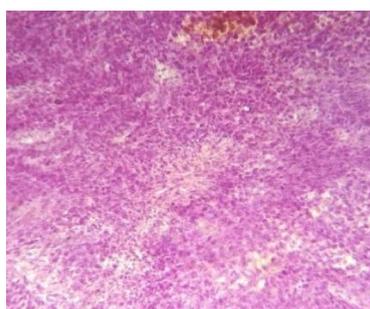


Рисунок 3.2.14 - Саркома С-45 на 7-день после введения пектина и Облучения.



Рисунок 3.2.15 – Саркома С-45 на 7-день после введения пектина и Облучения.

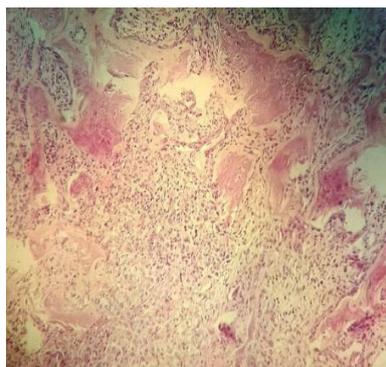


Рисунок 3.2.16 - Саркома С-45 на 14-день после введения пектина и облучения.

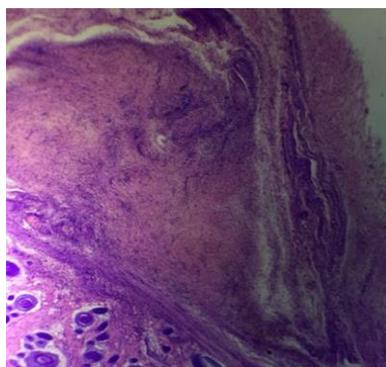


Рисунок 3.2.17 – Саркома с-45 на 17-день после введения пектина и облучения.

По периферии некротических масс имеется широкая соединительно-тканная капсула с инфильтрацией лимфоцитами, фибробластами, лейкоцитами, тучными клетками, единичными эозинофилами, отеком, парезом сосудов и кровоизлияниями. На 24 день узел представлен некротическими массами, нативная опухолевая ткань отсутствует (100% некроз опухоли). Эффект комбинированного воздействия пектина и лучевой терапии можно оценить как лучевой патоморфоз 3-4 степени.

3.3 Оценка комбинированного воздействия облучения и цитрусового пектина на саркому С-45. Количественную оценку взаимовлияния пектинов и локального облучения оценивали с помощью компьютерной программы «Comrusan». Как показано в таблице 3.3.1, комбинаторный индекс для комбинации облучение + пектин составил при дозировках облучения 1,5 и 3

Грей, дозировках пектина 325 и 650 мг/кг для ЕД50 и ЕД 95 (эффективные дозы) от 0,023 до 0,31 соответственно, что свидетельствует о сильной степени синергии и возможности снижения дозы облучения до 1,5 гр. и дозы пектина до 325 мг/кг (таблица 3.3.1)

Таблица 3.3.1 – Комбинаторный индекс взаимовлияния пектина и локального облучения по программе «Comprusyn»

Доза пектина	Доза облучения	Эффект (коэффициент)	Комбинаторный индекс (CI)
650.0 мг/кг	3.0 Гр	0.9	0.023
325.0 мг/кг	1.5 Гр	0.7	0.185
650.0 мг/кг	3.0 Гр	0.9	0.023
325.0 мг/кг	1.5 Гр	0.6	0.310

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Модифицированный цитрусовый пектин и пектин свекловичный низкомолекулярный повышают чувствительность опухолевых клеток карциносаркомы Уокера и саркомы 45 к лучевой терапии, что проявляется увеличением показателя торможения роста опухоли.

2. Модифицированный цитрусовый пектин и пектин свекловичный низкомолекулярный оказывают радиопротекторное действие, о чем свидетельствует увеличение продолжительности жизни подопытных животных.

3. Патоморфологическая картина лучевого патоморфоза при комбинированном воздействии лучевой терапии и пектинов отличается от картины облучения без предварительного воздействия, что проявляется в разрастании соединительной ткани с пролиферацией стромальных клеток. Лучевой патоморфоз комбинированного воздействия можно оценить как 3-4 степени.

4. Комбинаторный индекс для комбинации лучевая терапия + PectaSol составил 0,02 и 0,31 для двух доз соответственно, что свидетельствует о сильной степени синергии.

5. Программа «Comprusyn» пригодна для определения характера взаимодействия в исследованиях комбинированного воздействия облучения и низкомолекулярных пектинов на опухоль.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

Результаты исследования являются основанием для дальнейшего углубленного исследования противоопухолевого эффекта низкомолекулярных пектинов в сочетании с лучевой терапией, с целью разработки новых способов

цитостатической терапии злокачественных новообразований. Адаптация и практическое применение компьютерной программы «CompuSyn» позволит более эффективно проводить лучевую терапию с учетом данных комбинаторного индекса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

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

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

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

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

5. Оценка эффективности воздействия гемцитабина, метформина, цитрусового пектина и их комбинаций на рост перевиваемой карциносаркомы Уокера [Текст] / [И. О. Кудайбергенова, И. Ш. Чакеев, А. К. Кылчыкбаев и др.] // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2024. - № 1. - С. 305-310; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=60775133>

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

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

РЕЗЮМЕСИ

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

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

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

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

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

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

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

Колдонуу чөйрөсү: теориялык жана практикалык онкология.

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые изучено влияние низкомолекулярных пектинов на моделях экспериментального опухолевого процесса при комбинированном воздействии с лучевой терапией. Показано, что модифицированный цитрусовый и свекловичный пектин повышали чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии и оказывали радиопротекторное действие. Показано, что комбинированное воздействие облучения и пектинов на саркому С-45 вызывает лучевой патоморфоз 3-4 степени. На основании теоремы комбинаторного индекса определены формы взаимовлияния пектинов и лучевой терапии.

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

Область применения: теоретическая и практическая онкология.

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

Scope of application: theoretical and practical oncology.