«Полисахарид гельдерінде инсулинді иммобилизациялау» тақырыбына
Ерлан Гүлжан Ерланқызының
«8D05301 - Химия» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған
диссертациясына

АННОТАЦИЯ

Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы. Зерттеу жұмысы полисахарид гельдерінде инсулинді иммобилизациялау арқылы инсулиннің пероралды формасын алуға; полисахарид матрицасының құрамын және тігу шарттарын оңтайландыру арқылы инсулиннің босап шығуын бақылауға арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Қант диабеті дүние жүзінде таралуы бойынша жүрек аурулары мен онкологиялық аурулардан кейін үшінші орын алады. Қазіргі уақытта диабет эпидемиясының мәселесі күрт артуда. 2030 жылы қант диабетімен ауыратын науқастар саны 643 миллионға, ал 2045 жылы 783 миллионға дейін жетуі мүмкін деп болжамдалынуда.

Қант диабеті кезіндегі терапияның негізгі мақсаты қандағы глюкоза деңгейін қалыпқа келтіру арқылы гликемиялық бақылауды жақсарту. Бірінші типті қант диабетімен ауыратын науқастарды, сонымен қатар пероралды дәрі – дәрмекпен, физикалық жаттығулар мен диета арқылы қандағы глюкоза мөлшерін бақылау мүмкін болмаған жағдайда екінші типті қант диабетін емдеудің негізі – инсулинді қолдану болып табылады. Инсулин – жасушалардың глюкозаны сіңіруін реттейтін пептидтер негізіндегі гормон.

Диабеттік науқастар қандағы инсулин деңгейін үнемі бақылап отыруы тиіс, бұл өз кезегінде гиперинсулинемия және липоатрофия тәрізді жағымсыз нәтижелерге алып келуі мүмкін. Қант диабетімен ауыратын науқастарда инъекциялық инсулин терапиясын сақтамау жиі кездеседі, оның себебі көп жағдайда инъекциялық қиындықтармен байланысты.

Инсулинді жеткізудің альтернативті түрлері зерттеліп, көптеген идеялар мен оларды әзірлеу жолдары ұсынылып, клиникалық зерттеулердің әр түрлі фазаларынан өткен препараттардың болуына қарамастан нарықта қазіргі уақытта тек инъекциялық инсулин түрі ғана қолданыста.

Дегенмен инсулинді енгізудің табиғи және қолайлы әдісі пероралды форма болатын еді. Себебі, пероралды жеткізу кезінде басқа альтернативті түрлермен салыстырғанда инсулин секрециясын бақылау мүмкіншілігі бар және пероралды форма инъекция, ингаляторларға қарағанда науқастар үшін қолайлы болып табылады. Инсулинді пероралды жеткізу арқылы гипогликемиялық әсердің алдын алу мүмкіндігі бар, себебі оның барысында инсулин ішектен бауырға тікелей бағытталады.

Ақуызды препараттарды алудың липосома, микроэмульсия, эмульсия, аралас мицеллалар түрінде алу тәрізді әдістерінде органикалық ерітінділерді, беттік активті заттарды қолдану, инкапсуляцияның қатаң шарттары тәрізді

кемшіліктері инсулин белсенділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін. Осыған орай, инсулиннің жоғары активтілігі сақталынатын полиэлектролитті құрылымды тасымалдаушыларды алу өзекті мәселелердің бірі.

Диссертациялық жұмыстың мақсаты: инсулинді иммобилизациялауда қолданылатын полисахаридті матрица қоспасының құрамын өзгерту және тігуші агенттерді қолдана отырып, инсулиннің тұрақтылығына қолайлы молекулярлы ортаны анықтау болып табылады.

Қойылған мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

1. Инсулиннің пероралды формасын дайындау үшін ионотропты гель түзілу әдісімен альгинат негізіндегі бөлшектерді алу және бөлшектердің асқазан ішек жолының қышқыл және сілтілік ортасына деген тұрақтылығын арттыру үшін желатинмен қаптау;
2. Желатиннің құрылымдық – механикалық қасиеттерін жақсарту мақсатында оның композицияларын жасау және олардың модельді асқазан ішек жолдарының әр түрлі pH мәндеріне тәуелділігін зерттеу;
3. Гибридті тасымалдау жүйелеріне матрицалық дизайн жасау және инсулинді иммобилизациялауға арналған матрицаларды алу жолдарын оңтайландыру;
4. Гибридті матрицадан инсулиннің босап шығу кинетикасы мен диффузия коэффициентіне фермент әсерін бағалау.

Зерттеу нысандары: альгинат және желатин негізінде алынған бөлшектер, тігуші агенттер, инсулин, фермент, L - глутамин және лимон қышқылдары, хитозан.

Зерттеу пәні: Ионотропты полисахарид гельдерінде иммобилизацияланған инсулин процестері.

Зерттеу әдістері: ионотропты гель түзу әдісі; ісіну кинетикасы; инсулинді имммобилизациялау; УК спектроскопия (инсулиннің босап шығу кинетикасы); инфрақызыл спектроскопия; атомдық - күштік микроскопия; желатин композицияларының негізінде алынған үлдірлердің реологиясы (МТ 150 машинасы); стереомикроскопия; сканерлеуші электрондық микроскопия, молекулалық динамикалық модельдеу.

Қорғауға ұсынылған негізгі қағидаттар:

1. Инсулинмен жүктелген альгинат бөлшектерін желатинмен қаптау pH = 4.01 кезінде инсулиннің босап шығу дәрежесін 39%-дан 31%-ға дейін төмендетеді және pH = 9.18 кезінде оны 63%-дан 83%-ға дейін арттырады.
2. Полисахаридті матрицаға желатинді қосу кезінде инсулиннің табиғи (α-спиральді) конформациясы сақталады және оның фибриногенез процесі тежеледі.

3. Гибридті ақуыз - полисахаридті матрицадағы инсулин байланысының негізгі механизмі диполь - дипольді әрекеттесулер болып табылады.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Желатинмен қапталған ионотропты гель түзу әдісі арқылы алынған альгинат бөлшектерінен pH = 6.86; 9.18 мәндерінде инсулиннің босап шығу кинетикасы есептелініп, мәндері сәйкесінше 50% және 83% құрады. Желатинмен қапталған альгинат бөлшектерінің ісіну кинетикасы pH = 1.0; 4.01; 6.86; 9.18 мәндерінде альгинат бөлшектеріне қарағанда 0.52; 0.74; 1.66; 1.38 мәндеріне жоғары болды.

2. Альгинат бөлшектерінің асқазанның агрессивті ортасына тұрақтылығын арттыру мақсатында желатиннің хитозан, лимон және L - глутамин қышқылдарымен түзген композицияларының құрылымдық - механикалық қасиеттері анықталды. Желатиннің L -глутамин қышқылымен биоүйлесімді композициясы төмен pH мәндерінде молекулааралық сутектік байланыстардың санының жоғарлауымен, ассоциативтік құрылымдардың түзілуімен байланысты берік құрылым түзіп, асқазанның қышқыл ортасының шарттарына төзетіндігі, ал сілтілік ортада осы жүйенің құрылымдық - механикалық сипаттамалары кеміп, ішек фазасында инкапсуляцияланған инсулиннің босап шығуына қолайлы жағдай тудыратындығы анықталды.

3. Гибридті тасымалдау жүйелеріне матрицалық дизайн жасалынып, тігуші агенттердің ($CaCl_2$, GA; $CaCl_2$ – GA) гибридті матрицаға әсері зерттелінді. Гель түзілу үрдісінде альгинатқа желатинді қосу инсулиннің ағзаға әсерін кемітетін фибрилдену процесін тежейді. Тігуші агенттерді қолдана отырып, беттік морфологиясы, ішкі құрылымы және ісіну кинетикасы бойынша ерекшелінетін құрылымдар алынды.

4. Дизайндалған гибридті ақуыз - полисахарид матрицасына алғаш рет инсулин иммобилизациясы жүргізілді және оның босап шығу кинетикасы мен диффузия коэффициентіне биологиялық катализатор пепсин әсері зерттелінді. ALG; ALG – Gel бөлшектерінен пепсин қатысында инсулиннің босап шығуы сәйкесінше 57.7% және 61.4% құрады. Құрамында екі бірдей Ca^{2+} және GA тігуші агенттердің болуы полимерлі тордың қасиеттерінің нығаюына оң әсер ететіндіктен, инсулинді тасымалдауда тұрақты матрица ALG – Gel ($CaCl_2$ - GA) негізіндегі матрица болып табылды. Полимерлі матрицалардың потенциалды энергиясы, молекулааралық әрекеттесу механизмдері *Molecular Mechanics 2 (MM2)* бағдарламасы арқылы модельденді. Инсулинді иммобилизациялау кезінде диполь – дипольді әрекеттесулердің басым екендігі анықталынды.

Зерттеу нәтижелерінің теориялық және практикалық маңыздылығы

Ақуыз – полисахаридті гибридті полимерлі матрицаларды қолдана отырып инсулинді инкапсуляциялау, қант диабетінің емінде қолданылатын гормон - инсулиннің ыңғайлы пероралды формасын алуға және инъекциялық инсулинге балама жасауға мүмкіндік береді.

Зерттеу тақырыбының ғылыми зерттеу жұмыстарының жоспарымен және әртүрлі мемлекеттік бағдарламалармен байланысы

Диссертациялық жұмыс келесі ғылыми жоба аясында орындалды:

- AP19677207 Табиғи шикізат негізіндегі наноқұрылымдық бионанокомпозиттерді жобалау.

Жарияланымдар

Диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша 9 ғылыми еңбек жарияланды, яғни Scopus базасына кіретін «Molecules» журналында (Q1, 83%) 1 мақала, «Eurasian Chemico-Technological Journal» журналында (Q3, 29%) 1 мақала, Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған тізімге кіретін «ҚазҰУ хабаршысы» Химия сериясында 2 мақала, сонымен қатар халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференцияларда 5 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Диссертация мәліметтері келесі халықаралық конференциялар мен форумдарда баяндалды: «Фараби Әлемі» атты студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық конференциясы (Алматы, 2021); «Тенденции, перспективы и инновационные подходы развития химической науки, производства и образования в условиях глобализации» халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференциясы (Алматы, 2021); «7th International Conference on New Trends in Chemistry» (Turkey, 2021); «Перспективные направления развития химической науки, технологии и экологии» (Алматы, 2022); «VI Международная конференция по коллоидной химии и физико – химической механике (IC CCPCM) посвященная 125 - летию со дня рождения П.А. Ребиндера» (Казань, 2023).

Докторанттың әрбір жарияланымды дайындауға қосқан үлесінің сипаттамасы:

1. Ерлан Г.Е., Тюсюпова Б.Б., Тажибаева С.М., Мусабеков К.Б, Балабушевич Н.Г. Желатиннің композициялық үлдірлерінің құрылымдық - механикалық қасиеттері. ҚазҰУ Хабаршысы, Химия сериясы. № 4 (107) 2022. - тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және жариялау диссертанттың жеке өзімен іске асты.

Диссертант жарияланған еңбекте бірінші және жауапты автор болып табылады.

2. G. Yerlan, B. Tyussyupova, S. Tazhibayeva, K. Musabekov, N. Balabushevich, and A. Kokanbayev, “Encapsulation of Insulin in Biodegradable Polymers”, Eurasian Chem.-Technol. J., Scopus, Q3, 29%, vol. 24, no. 4, p. 351–361, Dec. 2022. - тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және жариялау диссертанттың жеке өзімен іске асты.

Диссертант жарияланған еңбекте бірінші және жауапты автор болып табылады.

3. Ерлан Г.Е., Тюсюпова Б.Б., Тажибаева С.М., Мусабеков К.Б. Полимерные системы для пероральной доставки инсулина. Вестник КазНУ. № 1 (108) 2023. – С. 12-29. - тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және жариялау диссертанттың жеке өзімен іске асты.

Диссертант жарияланған еңбекте бірінші және жауапты автор болып табылады.

4. Yerlan, G.Y.; Shen, M.; Tyussyupova, B.B.; Tazhibayeva, S.M.; Musabekov, K.; Takhistov, P. Insulin Conformation Changes in Hybrid Alginate–Gelatin Hydrogel Particles. Molecules 2024, 29, 1254. Scopus, Q1, 83% - тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және диссертанттың жеке өзімен іске асты.

Диссертант жарияланған еңбекте бірінші автор болып табылады.

5. Халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференциялардағы 5 баяндаманың материалдары мен тезистері - тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және жариялау диссертанттың жеке өзімен іске асты.

Диссертациялық жұмыстың құрылымы мен көлемі

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, тәжірибелік бөлімнен, зерттеу нәтижелерінен, қорытындыдан, қолданылған әдебиет тізімінен және қосымшалардан тұрады. Диссертациялық жұмыс 112 беттен, 299 пайдаланылған әдебиеттер тізімінен, 30 сурет және 4 кестеден тұрады.