

Жобаның қысқаша мәліметі

Атауы	ЖТН AP26102743 « Туберкулезді емдеуге арналған жаңа буын құралы ретінде наноденелерді (бір доменді антиденелер) қолдану »
Өзектілігі	Туберкулез (ТБ) — ең көп таралған жұқпалы аурулардың бірі, әсіресе АИТВ-мен өмір сүретін адамдар арасындағы жоғары өлім деңгейінің негізгі себебі болып табылады. Ауруды <i>Mycobacterium tuberculosis</i> деп аталатын бактерия түрі тудырады. Дүние жүзілік Денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, 2022 жылы 10,6 миллион адам туберкулез микобактериясын (МТ) жұқтырған, ал 1,3 миллион адам туберкулезден қайтыс болған (оның ішінде 167 000 АИТВ-мен ауыратын адамдар). Антибиотикке төзімділіктің кең таралуы қоғамдық денсаулық сақтаудың ең өткір мәселелерінің бірі болып табылады және өз кезегінде, ресурстар шектеулі жағдайларда туберкулездің өлім-жітімнің жоғарғы деңгейіне алып келетін жазылмайтын ауру түріне айналу қаупін тудырады. Болжам бойынша, егер ешқандай шара қолданылмаса, микробқа қарсы төзімділігіне байланысты туберкулез безгек пен <i>E. coli</i>-мен бірге экономикалық зиян келтіретін үш негізгі фактордың біріне айналады және ол шығын жаһандық жалпы ішкі өнімнің (ЖІӨ) шамамен 2,5-3,0% құрап, 2050 жылға қарай 100 триллион долларға жетеді. 2023 жылы Қазақстанның республикалық бюджетінен туберкулезді емдеуге 41,6 миллиард теңге бөлінді. Қазақстанда жыл сайын амбулаториялық және емханалық қызмет көрсету деңгейінде туберкулездің 7 мыңға жуық жаңа жағдайы тіркеледі, оның ішінде 2 мың адам мультирезистентті туберкулезбен ауырады. Олардың жеті-сегіз пайызы өледі. Дәрі-дәрмекке төзімді штаммдардың өсуін ескерсек, туберкулезді (ТБ) емдеудің тиімді әдістерін әзірлеу өте үлкен маңызға ие. Туберкулезге қарсы препараттарды әзірлеу прогресі баяу жүріп жатыр және сынақтан өткен жаңа препараттардың ешқайсысы әлі стандартты емдеу режимдерін қысқартуға мүмкіндік бермеді. Патогенге бағытталған имуномодуляторларды қолдану арқылы жасалатын терапия туберкулезді бақылауды жақсарту үшін зерттелуі керек перспективті тәсіл болып табылады. Осындай тәсілдердің біріне инфекциялардың алдын алуға немесе антибиотиктермен бірігіп емдеуге арналған моноклоналды антиденелердің (mAbs) дамуын жатқызуға болады. Моноклональді антиденелер патогендерді бейтараптай алса да, олардың тұрақсыздығы, молекулалық массасының жоғары болуы (150 кДа), жоғарғы құны мен оларды өндіру технологиясының қиындығы, сонымен қатар ұлпаларға

	нашар енуіне байланысты эффективтілігінің төмендігі көптеген мәселелерді тудырады. Табиғатта тек түйелерде (Camelidae) кездесетін ауыр тізбекті антиденелердің (HCAbs) ашылуы жоғары спецификалық антиденелерді құрудың жаңа дәуірін ашты. Қазіргі кезде наноденелерді қолданатын терапия қауіпті бактериялық инфекцияларды емдеудің өте перспективалы баламасы ретінде қарастырылады. Наноденлер- түйелерде табиғи түрде кездесетін ауыр тізбекті антиденелердің ең кішкентай функционалды фрагменттері (15 кДа), сонымен қатар антигенмен байланысатын айнымалы домен болып табылады. Наноденлер бірнеше артықшылықтарға ие, соның ішінде экономикалық тұрғыда арзан болып келетін бактерия жүйесінде кең көлемде өндірудің мүмкіндігі, жақсы ерігіштігі, рН мәнінің және температураның айтарлықтай өзгеруіне төзімділігі. Кіші молекулалық масса тән болғандықтан наноденелер дәстүрлі антиденелерге қарағанда ұлпалар мен клеткалар ішіне ене алады. Бұл қасиет әсіресе қожайын клеткалардың ішінде орналасатын туберкулез микобактериялары сияқты клеткаішілік қоздырғыштарды жою үшін пайдалы. Сонымен қатар наноденелер ингаляциялық аэрозольдер түрінде құрастырылуы мүмкін, бұл оларды туберкулез микобактериялары бірінші кезекте зақымдайтын өкпе клеткаларына тікелей жеткізуге мүмкіндік береді. Ингаляциялық наноденелер препараттың емдеу тиімділігін арттырып, жүйелік жанама әсерлерді азайтады. Осы сипаттамаларға сүйене отырып, наноденелер дәстүрлі антиденелермен салыстырғанда әртүрлі ауруларды, соның ішінде туберкулезді диагностикалау мен емдеудің перспективті құралына айналууда.
Мақсаты	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> клетка қабырғасының синтезі мен патогенділігіне жауап беретін негізгі белогына бағытталған наноденелердің емдік әлеуетін бағалау және әзірлеу.
Міндеттері	1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> бактерияларының Ag85A және Ag85B антигендерін дұрыс конформациялы рекомбинантты белоктар түріндегі экспрессиялау және экспрессия өнімдерінің антигендігін бағалау; 2. Ag85A және Ag85B белоктарымен иммунизацияланған түйелерден фагтық қДНҚ-VNH кітапханасын құрастыру және антигенге спецификалы наноденелерді бөліп алу; 3. Адамның IgG Fc фрагментімен (VNH-Fc) біріктірілген анти-Ag85A және анти-Ag85B наноденелерін генерациялау; 4. Наноденелердің (VNH және VNH-Fc) <i>in vitro</i> және <i>in vivo</i> жағдайларындағы емдік потенциалын сипаттау.

Күтілетін және қол жеткізілген нәтижелер	Туберкулез - бүкіл әлем бойынша адамдардың өліміне себеп болатын негізгі жұқпалы аурулардың бірі болып табылады. Диагностика мен емдеудің тиімді әдістерін әзірлеу туберкулезбен жаһандық күреске ықпал етеді, бұл ДДСҰ-ның 2030 жылға қарай туберкулезден болатын өлімді 90% азайтуға бағытталған туберкулезді жою Стратегиясы сияқты халықаралық мақсаттарға сәйкес келеді. Дәстүрлі моноклоналды антиденелерге қарағанда өндіруге арзанырақ келетін наноденелер негізіндегі терапия туберкулезді емдеуге кететін шығындарды азайтуы мүмкін. Бұл ресурстар шектеулі болған жағдайда да емдеуді қол жетімді ете алады. Көп дәріге төзімді туберкулездің өсуімен наноденелер сияқты жаңа емдеу әдістері дәріге төзімді туберкулез штаммдарының мәселесін шешетін жаңа әсер ету механизмдерін ұсынады. Бұл жобаның нәтижелері жаңа диагностикалық құралдар мен емдеудің жаңа әдістерінің дамуына әкелуі мүмкін, бұл фармацевтикалық компанияларға осы инновацияларды коммерцияландыруға мүмкіндік береді. Сонымен қатар экспортты арттырып, кірістің өсуін ынталандырып, экономиканы нығайта алады. Жобаны іске асыру қорытындысы бойынша (ғылымның тиісті бағыты бойынша) кемінде 1 (бір) философия докторы (PhD) дайындалады. Бұл ретте диссертацияны жоба аяқталғаннан кейін 2 (екі) жылдан кешіктірмей қорғауға болады. 2025-2027 жылдарға арналған ғылыми және (немесе) ғылыми-техникалық жобалар бойынша гранттық қаржыландыруға арналған конкурстық құжаттамаға сәйкес жобаны іске асырудың барлық кезеңінде орындау нәтижелері бойынша төмендегі публикациялар жарияланатын болады: - Web of Science базасындағы Science Citation Index Expanded-те индекстелетін және (немесе) Scopus базасында CiteScore бойынша 50-ден (елу) кем емес процентиі бар рецензияланатын ғылыми басылымдарда жобаның ғылыми бағыты бойынша кемінде 3 (үш) мақала және (немесе) шолу); өнертабысқа кемінде 1 (оң шешім алған) патент; ҒЖБССҚК ұсынған рецензияланатын шетелдік немесе отандық басылымда кемінде 2 (екі) мақала немесе шолу; - немесе Web of Science базасында импакт-фактор квартилі 1 (бірінші) және (не) 2 (екінші) кіріп, Science Citation Index Expanded-те индекстелетін және (немесе) CiteScore бойынша Scopus базасында 65-тен (алпыс бес) кем емес процентиі бар рецензияланатын ғылыми басылымдарда кемінде 2 (екі) мақала және (немесе) шолу; ҒЖБССҚК ұсынған рецензияланатын шетелдік немесе отандық басылымда кемінде 2 (екі) мақала
---	--

	немесе шолу; - немесе Web of Science базасында импакт-фактор бойынша 1 (бірінші) квартильге кіріп, Science Citation Index Expanded-те индекстелетін және (немесе) CiteScore бойынша Scopus базасында 80-нен (сексен) кем емес процентілі бар рецензияланатын ғылыми басылымдарда кемінде 1 (бір) мақала немесе шолу; - өнертабысқа кемінде 1 (оң шешім алған) патент; - ҒЖБССҚК ұсынған рецензияланатын шетелдік және (немесе) отандық басылымда кемінде 1 (бір) мақала немесе шолу. 2024 және 2026 жылдардағы нәтижелерге сүйене отырып, келесілер жарияланды: 1) Izat Smekenov, Nazym Tleumbetova, Sagit Bektasov, Amangeldy Bissenbaev. Revisiting the Antigen 85 Complex as a Target for Functional Antibody-Based Strategies Against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> // MDPI Microorganisms. Қарастыру кезеңінде.
Зерттеу тобы мүшелерінің аты-жөні, олардың идентификаторлары (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, бар болса) және сәйкес профильдерге сілтемелері	1. Бисенбаев Амангельды Куанбаевич, б.ғ.д., профессор, академик, ҚР ҰҒА; http://orcid.org/0000-0001-7837-8685; Scopus Author ID – 24343057700 2. Сmekенов Изат Темиргалиевич, PhD, http://orcid.org/0000-0002-7739-7777; Scopus Author ID - 56688607600 3. Алыбаев Санжар Досанович, https://orcid.org/0000-0002-7909-1835; Scopus Author ID - 57203727066 4. Куанбай Айгерим Курманбекқызы, PhD, https://orcid.org/0000-0001-6509-4085; Scopus Author ID - 57222715698 5. Балтахожа Нұрайым Болатқызы, https://orcid.org/0000-0003-2827-644X; Scopus Autor ID- 59404177200 6. Тлеумбетова Назым Жолдасовна, https://orcid.org/0000-0001-9928-8021; Scopus Autor ID- 57204759445 7. Марат Жанар Жанатқызы 8. Ибрагимова Лейла Адиковна
Қолдану	Наноденелерді <i>Mycobacterium tuberculosis</i> бактериясы тудыратын туберкулезді диагностикалау және емдеудің перспективалы құралы болып табылады. Олардың кішігірім мөлшері, жоғары тұрақтылығы және иесінің тіндері мен жасушаларына ену қабілетіне байланысты наноденелерді микобактериялық антигендермен тиімді байланысып, патогенді бейтараптандыра алады. Терапевтік мақсаттарда наноденелерді емдеу тиімділігін арттыру үшін, әсіресе инфекцияның дәріге төзімді түрлерінде, дербес микробқа қарсы агенттер ретінде немесе дәстүрлі туберкулезге қарсы

	препараттармен бірге қолдануға болады. Олардың жұқтырған макрофагтарға ену қабілеті оларды жасушаішілік бактерияларды нысанаға алу үшін перспективалы етеді. Сонымен қатар, наноденелерді микобактериялық антигендерді тез анықтау үшін жоғары сезімтал диагностикалық тесттерді әзірлеу үшін пайдалануға болады. Оларды ингаляциялық препараттар ретінде де тұжырымдауға болады, бұл туберкулезбен зақымданған негізгі орган - өкпеге тікелей жеткізуге мүмкіндік береді. Осылайша, наноденелерді үш негізгі салада қолдануға болады: терапия, антибиотиктермен біріктірілген терапия және туберкулезді диагностикалау, бұл оларды <i>Mycobacterium tuberculosis</i> тудыратын инфекциямен күресте маңызды құрал етеді.
Басылымдар тізімі және олардың сілтемелері	1. Zutterling C., Mursalimov A., Talhaoui I., Koshenov Z., Akishev Z., Bissenbaev A.K., Mazon G., Geacintov N.E., Gasparutto D., Groisman R., Zharkov D.O., Matkarimov B.T., Saparbaev M. Aberrant repair initiated by the adenine-DNA glycosylase does not play a role in UV-induced mutagenesis in <i>Escherichia coli</i>// PeerJ. –2018. –Vol.2018, №12. - Статъя number e6029. DOI: 10.7717/peerj.6029. Индекс цитирования–0,73; Q1; Процентиль-83%. 2. Kuanbay A., Taipakova S., Smekenov I., Saparbaev M., Ishchenko A., Bissenbaev A. <i>Arabidopsis thaliana</i> Poly(ADP-ribose) polymerases ADP-ribosylate DNA oligonucleotides// Journal of biotechnology. –2018. -Vol.280. - P.87. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2018.06.285. Индекс цитирования-0,85; Q2; Процентиль-71%. 3. Bazlekowa-Karaban M., Prorok P., Baconnais S., Taipakova S., Akishev Z., Zembruska D., Popov A.V., Endutkin A.V., Groisman R., Ishchenko A.A., Matkarimov B.T., Bissenbaev A., Le Cam E., Zharkov, D.O., Tudek B., Saparbaev M. Mechanism of stimulation of DNA binding of the transcription factors by human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1// DNA repair. –2019. –Vol.82. - Статъя number 102698. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102698. Индекс цитирования-0.82; Q2; Процентиль-74%. 4. Smekenov I., Bakhtambayeva M., Saparbayev M., Taipakova S., Bissenbaev A.K. Heterologous secretory expression of β-glucosidase from <i>Thermoascus aurantiacus</i> in industrial <i>Saccharomyces cerevisiae</i> strains// The Brazilian Journal of Microbiology –2020. –Vol.51. – P.107–123. DOI: 10.1007/s42770-019-00192-1. Индекс цитирования-0.681; Q3; Процентиль-41%. 5. Smailov B., Alybayev S., Smekenov I., Mursalimov A., Saparbaev M., Sarbassov D., Bissenbaev A. Wheat germination is dependent on plant target of rapamycin signaling// Frontiers in Cell and Developmental Biology – 2020. – Vol. 8. – Статъя №606685. DOI: 10.3389/fcell.2020.606685. Индекс цитирования- 0.986; Q1; Процентиль-84%. 6. Taipakova S., Kuanbay A., Saint-Pierre C., Gasparutto D., Baiken Y., Groisman R., Ishchenko A., Saparbaev M., Bissenbaev A. The <i>Arabidopsis thaliana</i> Poly(ADP-Ribose) Polymerases 1 and 2 Modify DNA by ADP-ribosylating terminal

phosphate residues // *Frontiers in Cell and Developmental Biology* – 2020. – Vol. 8. – Статья № 606596. DOI: [10.3389/fcell.2020.606596](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.606596) Индекс цитирования- 0.87; Q1; Процентиль-69%.

7. Smekenov I., **Alybayev S.**, Ayupov T., Rakhmatullaeva G., **Bissenbaev A.** A polyclonal antibody against a recombinantly expressed *Triticum aestivum* RHT-D1A protein // *J Genet Eng Biotechnol.* – 2020. - Vol 18, №52. DOI: [10.1186/s43141-020-00072-4](https://doi.org/10.1186/s43141-020-00072-4). Индекс цитирования-1.038; Q2; Процентиль-71%.

8. Akbay B., Germini D., **Bissenbaev A.K.**, Musinova Y., Sheval E., Vassetzky Y., Dokudovskaya S. Hiv-1 tat activates akt/mTORC1 pathway and aicda expression by downregulating its transcriptional inhibitors in B cells // *International Journal of Molecular Science* – 2020. - Vol 22, №52. DOI: [10.3390/ijms22041588](https://doi.org/10.3390/ijms22041588). Индекс цитирования-0.71; Q1; Процентиль-87%.

9. Ussenov Y.A., Akildinova A., **Bissenbaev A.K.**, Kistaubayeva A.S., Gabdullin M., Dosbolayev M., Ramazanov T. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma treatment of wheat seeds on germination parameters and α -amylase enzyme activity // *IEEE Transactions on Plasma Science.* – 2022. - Vol. 50, №2. - P. 330-340. DOI: [10.1109/TPS.2022.3145831](https://doi.org/10.1109/TPS.2022.3145831). Индекс цитирования-0.43; Q3; Процентиль-57%.

10. Bakiyev S., Smekenov I., Zharkova I., Kobegenova S., Sergaliyev N., Absatirov G., **Bissenbaev A.** Isolation, identification, and characterization of pathogenic *Aeromonas hydrophila* from critically endangered *Acipenser baerii* // *Aquaculture Reports.* – 2022. – Vol. 26.- #101293; DOI: [10.1016/j.aqrep.2022.101293](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2022.101293). Индекс цитирования-1.21; Q1; Процентиль-84%.

11. Bakiyev S.S., Smekenov I.T., Baltakhozha N. B., Kauysbekov A., and **Bissenbaev A.K.** Isolation, identification and physiological growth characteristics of *Pseudomonas parafulva* from diseased *Acipenser baerii* // *International Journal of Biology and Chemistry.* – 2022. - Vol. 15, No. 2. - P. 18-24. – DOI: [10.26577/ijbch.2022.v15.i2.03](https://doi.org/10.26577/ijbch.2022.v15.i2.03). Индекс цитирования -0.07; Q4.

12. Bakiyev S., Smekenov I., Zharkova I., Kobegenova S., Sergaliyev N., Absatirov G., **Bissenbaev A.** Characterization of atypical pathogenic *Aeromonas salmonicida* isolated from a diseased Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) // *Heliyon.* - 2023. – Vol. 9. – P. 1-17. – DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e17775](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17775) Индекс цитирования-1.257; Q1, Процентиль-82%.

13. Bakiyev S., Smekenov I., **Bissenbaev A.** Comparative analysis of potential effects of three phage endolysins against antibiotic-resistant bacteria from the genus *Aeromonas* // *International Aquatic Research.* – 2023. – Vol. 15. – P. 249-262. DOI: [10.22034/IAR.2023.1988163.1454](https://doi.org/10.22034/IAR.2023.1988163.1454). Индекс цитирования-0.460; Q3; Процентиль-44%.

14. Abetov D.A., Kiyan V.S., Zhylykbayev A.A., Sarbassova D.A., **Alybayev S.D.**, et al. Formation of mammalian preribosomes proceeds from intermediate to composed state during ribosome maturation// *J. Biol. Chem.* -2019. – Vol.294, №28. – P.10746 –10757. DOI: [10.1093/jnci/djz078](https://doi.org/10.1093/jnci/djz078). Индекс цитирования-2.37; Q1; Процентиль-94%.

15. Gallardo M., Malaney P., Aitken M.J.L., Zhang X., Link T.M., Shah V., **Alybayev S.** et al. Uncovering the Role of RNA-Binding Protein hnRNP K in B-Cell Lymphomas// *J Natl*

Cancer Inst . – 2020. – Vol.112, №1. – P.95-106. DOI: [10.1093/jnci/djz078](https://doi.org/10.1093/jnci/djz078). Индекс цитирования-0,87; Q2; Процентиль-82%.

16. Nurseitova M.A., Amutova F.B., Zhakupbekova A.A., Omarova A.S., Kondybayev A.B., **G. A. Bayandy**, Akhmetsadykov N.N., Faye B., Konuspayeva G.S. Comparative study of fatty acid and sterol profiles for the investigation of potential milk fat adulteration // Journal of Dairy Science. – 2019. - Vol. 102, №9. – P. - 7723-7733. DOI: [10.3168/jds.2018-15620](https://doi.org/10.3168/jds.2018-15620). Индекс цитирования-1,21; Q1; Процентиль-97%.

17. Nurseitova M.A., Konuspayeva G.S., Zhakupbekova A.A., Amutova F.B., Omarova A.S., Kondybayev A.B., **Bayandy G.A.**, Akhmetsadykov N.N., Faye B. Detection of milk fat adulteration in commercial butter and sour cream // International Journal of Dairy Science. - 2021, - Vol. 16, №1. – P. 18-28. DOI: [10.3923/ijds.2021.18.28](https://doi.org/10.3923/ijds.2021.18.28) Индекс цитирования-1,21; Q1; Процентиль-97%.

18. Bakiyev S.S., **Bissenbaev A.K.** Diseases caused by bacteria of the *Aeromonas* and *Pseudomonas* genus when reared fish in controlled systems // Experimental biology. Biological series. – 2021. - No. 2. – P. 4-16. – DOI: 10.26577/eb.2021.v87.i2.01.

19. Kulbayeva M., **S. Alybayev** et al. Antibiotic sensitivity of *V. cholerae* strains isolated from people and environment in Kazakhstan from 1982 to 2015// American Society for Microbiology. – 2017.

20. Сагиев З.А., Утепова И.Б., Мусагалиева Р.С., **Алыбаев С.Д.**, Кульбаева М.М., Исмаилова А.О., Алдбекова А.А. Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов холерного вибриона, выделенных в Казахстане// Антибиотики и химиотерапия -2018 Т.63, №3-4. – С.12-17. DOI: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=371203>

21. Кульбаева М.М., Исмаилова А.О., Сагиев З.А., **Алыбаев С.Д.**, Мусагалиева Р.С. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *V. cholerae*, выделенных от людей и объектов окружающей среды в казахстане в 1982-2015 гг// Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конференции Прикаспийских государств, г. Астраханью -2017 г. – С.105. DOI: <http://astgmu.ru/sborniki-po-itogam-konferencij/>

22. Тайпақова С.М., **Қуанбай Ә.Қ.**, Манатқызы Д., Сметенов И.Т., **Алыбаев С.Д.**, **Бисенбаев А.К.** Клонирование кднк гена поли(АДФ-рибоза) полимеразы 2 *Arabidopsis thaliana* в *Saccharomyces cerevisiae*. // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2020. - Vol. 84, №. 3. - P. 86-97. doi: <https://bb.kaznu.kz/index.php/biology/article/view/1504>

23. Сметенов И.Т., Райке Т.М., **Тилвалдиева С.В.** Поликлональные антитела к рекомбинантному гомологу LST8/GBL *Triticum aestivum*, компоненту TORC1 сигнальной системы // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2021. – Том 88, №3. – С. 96–107. DOI: <https://doi.org/10.26577/eb.2021.v88.i3.10>

Патенттер туралы ақпарат	Жоқ
--------------------------	-----