

Тулеева Рысгуль Нурлановнаның
«8D07105 – Органикалық заттардың химиялық технологиясы» білім
беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін
алу үшін «Плазмондық фототермиялық терапияны қолдану арқылы
Эрлих обыр жасушаларының өсуін тежеу үшін суда еритін полимерлердің
қатысында алтын нанобөлшектерін алу» тақырыбындағы
диссертациясына

АНДАТПА

Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс синтетикалық полимерлерді және табиғи полимерлерді түрлендіру арқылы алынған полиамфолиттік полимерлерді қолдана отырып плазмондық фототермиялық терапияда қолданылатын алтын нанобөлшектерін синтездеп және тұрақтандырып, олардың обыр жасушаларының өсуін тежеу әсерін зерттеуге бағытталған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Соңғы жылдары металл нанобөлшектері мен функционалды полимерлер негізіндегі нанокұрылымдар қарқынды зерттелуде және олардың негізінде жаңа материалдар мен нанотехнологиялар әзірлеу өзекті ғылыми міндеттердің бірі болып табылады. Алтын нанобөлшектері ерекше физика-химиялық қасиеттері мен биомедицинада, әсіресе қатерлі ісікті диагностикалау және емдеуде қолданылу әлеуетімен маңызды орын алады. Алайда олардың агрегацияға бейімділігі практикалық қолданылуын шектейді, сондықтан биоүйлесімді, суға еритін полимерлер арқылы тұрақтандыру маңызды бағыт ретінде қарастырылады.

Плазмондық фототермиялық терапия алтын нанобөлшектердің жарықты жылуға айналдыру қабілетіне негізделіп, қатерлі жасушаларды селективті түрде жоюға мүмкіндік береді. Осыған байланысты полимермен тұрақтандырылған алтын нанобөлшектері негізінде тиімді терапиялық жүйелерді әзірлеу наномедицинаның өзекті міндеті болып табылады және онкологиялық ауруларды емдеудің инновациялық тәсілдерін дамытуға ықпал етеді.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Суда еритін полимерлердің қатысында алтын нанобөлшектерін синтездеп, оларды Эрлих обыр жасушаларының өсуін тежеу әсерін плазмондық фототермиялық терапияда қолдану.

Міндеттері:

- 1) табиғи полимерлерді түрлендіру арқылы полиамфолиттік полимерлер синтездеу және олардың құрылымдық және физика-химиялық қасиеттерін зерттеу.
- 2) синтетикалық, табиғи және полиамфолиттік полимерлермен тұрақтандырылған алтын нанобөлшектерін синтездеу.
- 3) полимермен тұрақтанған алтын нанобөлшектерінің цитоуыттылығын бағалау.
- 4) полимермен тұрақтанған алтын нанобөлшектерін көрінетін жарықпен сәулелендіру арқылы фототермиялық әсерін *ex vivo*, *in vitro* және *in vivo* зерттеу.

5) полимермен тұрақтанған алтын нанобөлшектерін алу технологиясын әзірлеу, өндірістің материалдық балансын есептеу және экономикалық негіздеме жасау.

Зерттеу нысандары: геллан, хитозан және олардың туындылары (кватернирленген геллан, карбоксиметилхитозан), полимермен тұрақтандырылған сфералық және таяқшалы алтын нанобөлшектері.

Зерттеу пәні: түрлендірілген полимерлер синтезі, физика-химиялық қасиеттері, полимермен тұрақтандырылған алтын нанобөлшектері, плазмондық фототермиялық терапияны қолдану арқылы Эрлих обыр жасушаларының өсуін тежеу үрдісі.

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығы және негізгі нәтижелері.

1. Алғаш рет гелланның және хитозанның түрлендірілген полиамфолиттік полимерлерімен тұрақтандырылған сфералық (AuNC) және таяқшалы алтын нанобөлшектері (AuNT) синтезделді. Гелланның триметиламмоний топтарымен кватернирлену дәрежесі ^1H ЯМР спектроскопиясы бойынша шамамен 38%, потенциометриялық титрлеу бойынша 34,55%, ал элементтік талдау нәтижесінде 38,87% деп анықталды. Ұқсас түрде, хитозанның карбоксиметилдену дәрежесі ^1H ЯМР спектрлік деректері бойынша шамамен 37%, ал кері потенциометриялық титрлеу нәтижесі бойынша 35,20% деп есептелді.

2. Алғаш рет геллан фракциялық еріту және ультрадыбыстық өңдеу әдістері арқылы тазартылып, алынған фракциялар ^1H және ^{13}C ЯМР, Фурье-түрлендірілген ИҚ-спектроскопиясы мен термогравиметриялық талдау әдістерімен сипатталды. Фракциялаудың екі түрлі әдісін – фракциялық еріту мен ультрадыбыстық өңдеуді қолдана отырып, молекулалық массасы 38 400–90 300 Дальтон аралығында болатын гелланның тоғыз фракциясы бөлініп алынды.

3. Поли(N-винилпирролидон) (ПВП), геллан (Гл), кватернирленген геллан (КГл), хитозан (Хт) және карбоксиметил хитозан (КМХт) тұрақтандырылған сфералық және таяқшалы алтын нанобөлшектері синтезделіп, олардың өлшемдері динамикалық жарық шашырауы (DLS) және трансмиссиялық электрондық микроскопия (ТЕМ) әдістері арқылы дәлелденді. КГл және КМХт арқылы тұрақтандырылған AuNC орташа диаметрлері сәйкесінше шамамен 45 нм және 85 нм болды, ал AuNT ұзындығы 50–55 нм және ені 12–14 нм аралығында анықталды.

4. Алтын нанобөлшектерінің фототермиялық әсері, яғни, жарықты жылуға түрлендіру қасиеттері шошқа асқазанының тіндерінде *ex vivo* әдісімен зерттелді. Алтын нанобөлшектерін тінсіз сәулелендірген кезде ең жоғары температура $43,5 \pm 0,2$ °C жетті. Тін үлгісіне AuNC-ПВП, Гл, КГл, Хт және КМХт енгізілген жағдайда максималды температура сәйкесінше $42,6 \pm 0,1$; $42,8 \pm 0,1$; $42,7 \pm 0,1$; $42,5 \pm 0,1$ және $42,5 \pm 0,1$ °C құрады, ал AuNB-і жоқ тіннің температурасы $39,0 \pm 0,1$ °C дейін ғана көтерілді.

5. *In vitro* тәжірибелерде Эрлих обыр жасушалары полимермен тұрақтандырылған AuNC және AuNT нанобөлшектерімен әртүрлі лазерлік сәулеленуге ұшыратылды. 530 нм көрінетін жарықпен сәулелену кезінде, AuNC қатысында обыр жасушалардың тіршілік қабілеті едәуір төмендеді ($p < 0,0001$),

ал сәулелендірілмеген үлгілерде де жасушалар санының азаюы байқалды. Жақын инфрақызыл (780 нм) сәулелену кезінде AuНТ нанобөлшектері фототермиялық терапияда тиімді әсерін көрсетті, 40 күндік бақылауда сәулелендірілген үлгілерде жасушалар саны айтарлықтай азайды ($p < 0,0001$).

6. Алдыңғы нәтижелер негізінде әдістің емдік тиімділігін әрі қарай бағалау мақсатында *in vivo* зерттеулер жүргізілді. AuНС–ПВП енгізілген, бірақ сәулелендірілмеген үлгілерде ісіктің өсуі 3 күннен кейін $19 \pm 10\%$ -ға төмендеді, бұл әсер 7 күннен кейін $42 \pm 5\%$ -ға дейін артты. AuНС-ПВП енгізіліп, сәулелендірілген үлгілерде ісіктің өсуі 7 күннен кейін $90 \pm 6\%$ -ға дейін тежелді. 9 күн ішінде AuНС-ПВП енгізілген, бірақ сәулелендірілмеген үлгілерде ісіктің өсуін тежеу коэффициенті көрсеткіші $43 \pm 23\%$, ал сәулелендірілген үлгілерде $85 \pm 3\%$ -ға жетті.

7. SW620 обыр жасушаларының өміршеңдігіне алтын нанобөлшектердің әсерін бағалау үшін Cell Counting Kit-8 (ССК-8) метаболикалық анализі негізінде жүргізілді. Зерттеу нәтижелерсінде SW620 обыр жасуша желісі AuНС–Гл нанобөлшектермен әсерлесу жағдайында айқын сезімталдық көрсетіп, жасушалардың өміршеңдігі төмендеген. Салыстырмалы нәтиже ретінде бақылау үлгісі мен AuНС–Гл үлгісі арасындағы алынған деректердің статистикалық маңызды айырмашылық тіркелді ($p < 0,01$). Алайда, басқа нанобөлшектермен өңделген үлгілер арасында жасуша өміршеңдігінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады.

8. Алғаш рет полимермен тұрақтанған алтын нанобөлшектерін өндірудің негізгі технологиялық схемасы әзірленді. 1000 кг өнім жылына өндіріс үшін материалдық баланс есептелді және негізгі экономикалық көрсеткіштер анықталды. Анықталғандай, өндірілетін өнімнің бағасы 2037,77 теңгені, инвестицияның өзін-өзі қайтару мерзімі 3,47 жылды, ал рентабельділігі 28,80% құрайды.

Алынған деректердің негізділігі мен нақтылығы. Зерттеу жұмысының негізділігі мен нақтылығы диссертация тақырыбы бойынша соңғы әдебиет көздеріндегі ақпараттарды қолдана отырып талқылау және Фурье-түрлендірілген ИҚ-спектроскопия, УК-спектроскопия, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопия, термогравиметриялық талдау, элементтік талдау сияқты физика-химиялық талдау құралдарында жасалыну арқылы дәлелденді. Зерттеу әдістемелері сертификатталған әдістемелер болып табылады; зертханалық ыдыстар мен ерітінділер МемСТ бойынша қолданылды және дайындалды; зертханалық құрал жабдықтар метрологиялық салыстырып тексеруден өтілген; зерттеу материалдары нормативті құжаттарға сәйкес келеді.

Зерттеу тақырыбының ғылыми зерттеу жұмыстарының жоспарымен және әртүрлі мемлекеттік бағдарламалармен байланысы. Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің 2020-2022 жылдарға арналған AP08052594 – «Плазмонды фототермиялық терапияда қатерлі ісік жасушаларын емдеу үшін алтын нанобөлшектерін алу» және 2022-2024 жылдарға арналған AP13067773 «Геллан және офлоксацин негізіндегі әсер ету мерзімі ұзартылған көз тамшысын даярлаудың

ғылыми негізі мен технологиясы» атты гранттық қаржыландыру бағдарламасы аясында орындалды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидаттар:

1. Геллан, кватернирленген геллан, хитозан және карбоксиметил хитозанмен тұрақтандырылған, бір сатылы әдіспен алынған сфералы және бөлшектерді өсіру әдісімен синтезделген таяқшалы алтын нанобөлшектерінің өлшемдері 45–99 нм (сфералық бөлшектер үшін) және таяқшалы бөлшектер үшін ұзындығы 50–55 нм және ені 12–14 нм аралығында болады.

2. Түрлендірілген және түрлендірілмеген полимерлермен тұрақтандырылған алтын нанобөлшектері қатысында шошқа асқазан тінін *ex vivo* сәулелендіру кезінде тін үлгілерінің температурасы 37 °C-тан 41–43 °C-қа дейін жоғарылайды.

3. Плазмондық фототермиялық терапияны қолдану нәтижесінде сәулелендірілмеген топтармен ($19 \pm 10\%$ – $43 \pm 23\%$) салыстырғанда ісік өсуінің айтарлықтай тежелуі ($85 \pm 3\%$ – $90 \pm 6\%$) байқалады.

Зерттеу нәтижелерінің теориялық маңыздылығы. Зерттеу жұмысы суда еритін полимерлермен және түрлендірілген полиамфолитті полисахаридтермен тұрақтандырылған алтын нанобөлшектерінің физика-химиялық қасиеттерін, сондай-ақ олардың плазмондық фототермиялық терапия жағдайында обыр жасушаларының өсуін тежеу әсерін жан-жақты зерттеуге бағытталды. Алынған нәтижелер полимер–алтын нанобөлшек жүйелерінің әрекеттесу механизмдері туралы теориялық түсініктерді кеңейтіп, олардың биомедицина саласында қолданылу әлеуетін ғылыми тұрғыдан негіздейді.

Зерттеу нәтижелерінің практикалық маңыздылығы. Зерттеудің практикалық маңыздылығы табиғи, синтетикалық және түрлендірілген полиамфолиттік полимерлер негізінде дайындалған алтын нанобөлшектерін обыр жасушалын емдеу үшін плазмондық фототермиялық терапияда қолдану мүмкіндігімен айқындалады. Осылайша, зерттеу нәтижелері онкологиялық аурулармен күреске, сондай-ақ нанотехнологиялардың биомедициналық қолданылуына елеулі үлес қоса алады.

Диссертация мәліметтері келесі халықаралық конференциялар мен форумдарда баяндалды: «Химия ғылымы мен химиялық білім берудің заманауи аспектілері: теориясы және практикасы» халықаралық ғылыми тәжірибелік конференциясы (Алматы, 2021 ж.); «Синтез и исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» халықаралық ғылыми тәжірибелік конференциясы (Қазан, Ресей Федерациясы, 2021 ж.).

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыстың зерттеу нәтижелері бойынша 6 ғылыми еңбек жарияланды, оның ішінде 3 мақала халықаралық рецензияланған Polymer for Advanced Technologies (WoS Q2, процентиль 69%) журналында – 2 мақала, Macromolecular Chemistry and Physics (WoS Q3, процентиль 63%) журналында – 1 мақала, Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған тізімге кіретін «Фармация Казахстана» журналында 1 мақала,

сонымен қатар халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда 2 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Автордың жеке үлесі. Диссертациялық жұмыста келтірілген барлық тәжірибелік жұмыстарды жүргізу, деректерді жинау, зерттеу жұмыстары кезінде алынған нәтижелерді өңдеу және талдау, нәтижелерді жарияланымға дайындау және жариялау автордың жеке өзімен іске асты.

1. ***Tuleyeva R.N.**, Tatykhanova G.S., Gizatullina N.N., et al. Preparation and characterization of amphoteric polysaccharides derived from chitosan and gellan gum // Polym. Adv. Technol. – 2024. – Vol. 35, № 12. – P. e70033. Бұл жұмыста докторант бірінші және жауапты автор болып табылады, ол тәжірибелік зерттеулер жүргізіп, алынған деректерді өңдеу мен талдауды орындады, қолжазбаның бастапқы нұсқасын дайындап, рецензенттердің ескертулерін ескере отырып, оны жетілдірді.
2. Tatykhanova G.S., **Tuleyeva R.N.**, Nurakhmetova Z.A., Gizatullina N.N., Krasnoshtanov V.K., Kaldybekov D.B., Aseyev V.O., Khutoryanskiy V.V., Kudaibergenov S.E. Polymer-protected gold nanoparticles for photothermal treatment of Ehrlich adenocarcinoma: in vitro and in vivo studies // Macromol. Chem. Phys. – 2025. – Vol. 226, № 4. – P. 2400128. Бұл жұмыста докторант тәжірибелік зерттеулер жүргізіп, синтезделген заттардың физика-химиялық талдауын орындады, алынған нәтижелерді өңдеу және интерпретациялау жұмыстарын жүзеге асырды, сондай-ақ ғылыми әдебиеттерді жинау мен талдауды жүргізді.
3. Tatykhanova G.S., **Tuleyeva R.N.**, Gizatullina N.N., et al. Characterization of biocompatible gellan gum fractions for prolonged retention in ocular drug delivery systems // Polym. Adv. Technol. – 2024. – Vol. 35, № 11. – P. e6635. Бұл жұмыста докторант тәжірибелік зерттеулер жүргізіп, алынған қосылыстардың физика-химиялық талдауын орындады, нәтижелерді өңдеп, ғылыми әдебиеттерге шолу жасады.
4. Tokpanova A.A., Turgumbayeva A.A., Abuova Z., Rakhimov K.D., **Tuleyeva R.N.**, Tatykhanova G.S., Jusupkaliyeva A.E. Preparation and standardization of antimicrobial eye drops with gold nanoparticles based on the safflower seed extract // Фармация Казахстана. – 2022. – Vol. 3. – P. 231–236. Бұл жұмыста докторант алтын нанобөлшектерін синтездеуді және алынған үлгілердің физика-химиялық талдауын орындады.
5. Ғылыми конференциялар материалдарында: практикалық деректерді алу және сипаттау, сараптама нәтижелерін алу және талқылау, материалдарды дайындау және докторанттың халықаралық конференцияларға қатысуы жүзеге асырылды.