

АННОТАЦИЯ

**к диссертации Тулеевой Рысгуль Нурлановны
на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной
программе «8D07105 –Химическая технология органических веществ» на
тему: «Получение наночастиц золота в присутствии водорастворимых
полимеров для ингибирования роста раковых клеток Эрлиха методом
плазмонной фототермической терапии»**

Общая характеристика работы. Диссертационная работа направлена на синтез и стабилизацию наночастиц золота, применяемых в плазмонной фототермической терапии, с использованием синтетических и полиамфолитных полимеров, полученных путем модификации природных полимеров, а также на исследование их ингибирующего воздействия на рост опухолевых клеток.

Актуальность темы исследования. В последние годы активно развиваются исследования в области создания наноструктур на основе металлических наночастиц и функциональных полимеров. Особый интерес представляют наночастицы золота благодаря их уникальным физико-химическим свойствам и высокому потенциалу применения в биомедицине, прежде всего в диагностике и терапии онкологических заболеваний. Однако их склонность к агрегации ограничивает практическое использование, что обуславливает необходимость стабилизации биосовместимыми и водорастворимыми полимерами.

Плазмонная фототермическая терапия рассматривается как перспективный метод селективного разрушения опухолевых клеток. Способность наночастиц золота поглощать излучение в видимой и ближней инфракрасной областях и преобразовывать его в тепловую энергию обеспечивает локальное термическое воздействие при минимальном повреждении здоровых тканей.

В этой связи разработка полимер-стабилизированных наночастиц золота для фототермической терапии является актуальной задачей современной наномедицины и открывает перспективы создания эффективных методов лечения онкологических заболеваний.

Цель исследования. Синтез наночастиц золота в присутствии водорастворимых полимеров и исследование их ингибирующего воздействия на рост раковых клеток Эрлиха методом плазмонной фототермической терапии.

Задачи исследования:

1. Синтез полиамфолитных полимеров путем модификации природных полимеров и исследование их физико-химических свойств.
2. Синтез наночастиц золота, стабилизированных синтетическими, природными и полиамфолитными полимерами.
3. Оценка цитотоксичности полимер-стабилизированных наночастиц золота.
4. Исследование фототермического эффекта полимер-стабилизированных наночастиц золота при облучении видимым светом методами *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

5. Разработка технологии получения полимер-стабилизированных наночастиц золота, расчет материального баланса производства и экономическое обоснование технологии.

Объекты исследования. Геллан, хитозан и их производные (кватернизированный геллан, карбоксиметилхитозан), а также сферические и стержнеобразные наночастицы золота, стабилизированные полимерами.

Предмет исследования. Синтез и физико-химические свойства модифицированных полимеров, полимер-стабилизированные наночастицы золота и процесс ингибирования роста раковых клеток Эрлиха методом плазмонной фототермической терапии.

Научная новизна и основные результаты.

1. Впервые синтезированы сферические и стержнеобразные наночастицы золота, стабилизированные модифицированными полиамфолитными полимерами на основе геллана и хитозана. Степень кватернизации геллана по данным ^1H ЯМР-спектроскопии составила около 38%, по данным потенциометрического титрования – 34,55%, по результатам элементного анализа – 38,87%. Аналогично, степень карбоксиметилирования хитозана составила около 37% по данным ^1H ЯМР-спектроскопии и 35,20% по результатам обратного потенциометрического титрования.

2. Впервые геллан был очищен методами фракционного растворения и ультразвуковой обработки. Выделено девять фракций геллана с молекулярной массой в диапазоне 38 400 – 90 300 Да.

3. Синтезированы сферические и стержнеобразные наночастицы золота, стабилизированные поли(N-винилпирролидоном) (ПВП), гелланом, кватернизированным гелланом, хитозаном и карбоксиметилхитозаном. Средние диаметры наночастиц золота, стабилизированных кватернизированным гелланом и карбоксиметилхитозаном, составили около 45 и 85 нм соответственно, длина стержнеобразных наночастиц – 50-55 нм, ширина – 12-14 нм.

4. Фототермический эффект наночастиц золота, заключающийся в их способности преобразовывать световую энергию в тепловую, был исследован методом *ex vivo* на тканях желудка свиньи. При облучении наночастиц золота в отсутствие ткани максимальная температура достигала $43,5 \pm 0,2$ °C. В случае введения в тканевой образец ПВП-стабилизированных сферических наночастиц золота, а также наночастиц, стабилизированных гелланом (Гл), кватернизированным гелланом (КГл), хитозаном (Хт) и карбоксиметилхитозаном (КМХт), максимальные значения температуры составили соответственно $42,6 \pm 0,1$; $42,8 \pm 0,1$; $42,7 \pm 0,1$; $42,5 \pm 0,1$ и $42,5 \pm 0,1$ °C. В то же время в тканях, не содержащих наночастиц золота, температура повышалась лишь до $39,0 \pm 0,1$ °C.

5. В экспериментах *in vitro* клетки опухоли Эрлиха подвергались воздействию полимер-стабилизированных сферических (AuНЧ) и стержнеобразных (AuНТ) наночастиц золота в сочетании с различными режимами лазерного облучения. При облучении видимым светом с длиной волны 530 нм в присутствии AuНЧ жизнеспособность опухолевых клеток

значительно снижалась ($p < 0,0001$), при этом уменьшение количества клеток также наблюдалось и в необлучённых образцах.

6. По результатам исследования *in vivo* для дальнейшей оценки терапевтической эффективности метода в образцах, в которые вводили AuНЧ-ПВП без последующего облучения, через 3 суток наблюдалось снижение роста опухоли на $19 \pm 10\%$, при этом через 7 суток данный эффект усиливался и достигал $42 \pm 5\%$. В образцах, с добавлением AuНЧ-ПВП с последующим облучением, ингибирование роста опухоли через 7 суток составляло $90 \pm 6\%$. В течение 9 суток коэффициент ингибирования роста опухоли в группе с введением AuНЧ-ПВП без облучения достигал $43 \pm 23\%$, тогда как в облучённой группе данный показатель возрастал до $85 \pm 3\%$.

7. Оценка влияния наночастиц золота на жизнеспособность опухолевых клеток линии SW620 проводилась с использованием метаболического анализа Cell Counting Kit-8 (ССК-8). Результаты исследования показали, что клеточная линия SW620 проявляла выраженную чувствительность при взаимодействии с AuНЧ-Гл, что сопровождалось снижением жизнеспособности клеток. При сравнении контрольного образца и образца, обработанного AuНЧ-Гл, была зафиксирована статистически значимая разница полученных данных ($p < 0,01$). В то же время в образцах, обработанных другими наночастицами, существенных изменений жизнеспособности клеток не наблюдалось.

8. Разработана технологическая схема производства полимер-стабилизированных наночастиц золота. Для производства 1000 кг продукции в год рассчитан материальный баланс и определены основные экономические показатели: себестоимость – 2037,77 тенге, срок окупаемости – 3,47 года, рентабельность – 28,80%.

Обоснованность и достоверность полученных данных. Достоверность результатов подтверждена их сопоставлением с современными литературными данными и применением комплекса физико-химических методов анализа, включая ИК-спектроскопию с преобразованием Фурье, УФ-видимую спектроскопию, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопию, термогравиметрический анализ, динамическое светорассеяние (DLS), трансмиссионную электронную микроскопию (ТЕМ) и элементный анализ. Использованные методики являются сертифицированными; лабораторное оборудование прошло метрологическую поверку, а подготовка посуды, растворов и исследуемых материалов осуществлялась в соответствии с требованиями нормативной документации и ГОСТ.

Связь темы исследования с планами научно-исследовательских работ и государственными программами. Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по проектам: AP08052594 (2020–2022 гг.) «Получение наночастиц золота для лечения раковых клеток методом плазмонной фототермической терапии» и AP13067773 (2022–2024 гг.) «Разработка научных основ и технологии приготовления глазных капель пролонгированного действия на основе геллана и офлоксацина».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синтезированные одностадийным методом – сферические и методом роста – стержнеобразные наночастицы золота, стабилизированные гелланом, кватернизированным гелланом, хитозаном и карбоксиметилхитозаном, имеют размеры 45–99 нм (для сферических) и 50–55 нм в длину при 12–14 нм в ширину для стержнеобразных частиц.
2. *Ex vivo* облучение ткани свиного желудка в присутствии наночастиц золота, стабилизированных модифицированными и немодифицированными полимерами, приводит к повышению температуры тканевых образцов от 37 °С до 41–43 °С.
3. Применение плазмонной фототермической терапии приводит к значительному ингибированию роста опухоли ($85 \pm 3\%$ – $90 \pm 6\%$) по сравнению с группами без облучения ($19 \pm 10\%$ – $43 \pm 23\%$).

Теоретическая значимость результатов исследования. Работа направлена на изучение физико-химических свойств наночастиц золота, стабилизированных водорастворимыми и модифицированными полиамфолитными полимерами, а также их ингибирующего действия на опухолевые клетки в условиях плазмонной фототермической терапии. Полученные результаты расширяют представления о механизмах взаимодействия в системе «полимер-наночастицы золота» и обосновывают их биомедицинский потенциал.

Практическая значимость результатов исследования. Практическая значимость работы связана с возможностью применения синтезированных полимер-стабилизированных наночастиц золота в плазмонной фототермической терапии. Полученные данные могут способствовать разработке новых подходов к лечению онкологических заболеваний и расширению применения нанотехнологий в биомедицине.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих международных конференциях и форумах: международной научно-практической конференции «Современные аспекты химической науки и химического образования: теория и практика» (Алматы, 2021 г.); международной научно-практической конференции «Синтез и исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» (Казань, Российская Федерация, 2021 г.).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в международных рецензируемых журналах: *Polymer for Advanced Technologies* (WoS Q2, процентиль 69%) – 2 статьи, *Macromolecular Chemistry and Physics* (WoS Q3, процентиль 63%) – 1 статья; 1 статья в журнале «Фармация Казахстана», входящем в перечень, рекомендованный Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, а также материалы и тезисы 2 докладов, представленных на международных научно-практических конференциях.

Личный вклад автора. Все экспериментальные исследования, представленные в диссертационной работе, включая проведение экспериментов,

сбор данных, а также подготовку и публикацию научных материалов, выполнены автором лично.

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. В данной работе докторант является первым автором и автором для корреспонденции, выполнившим экспериментальные исследования, обработку и анализ полученных данных, подготовку первоначального варианта рукописи, а также её доработку с учётом замечаний рецензентов.
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. В данной работе докторантом проведены экспериментальные исследования, выполнены физико-химические анализы синтезированных веществ, осуществлены обработка и интерпретация полученных данных, а также проведены сбор и анализ научной литературы.
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. В данной работе докторантом проведены экспериментальные исследования, выполнены физико-химические анализы полученных соединений, а также осуществлены обработка результатов и сбор научной литературы.
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. В данной работе докторантом выполнены синтез наночастиц золота и физико-химический анализ полученных образцов.
5. В материалах докладов научных конференций: получение и описание практических данных, получение и обсуждение результатов экспертизы, подготовка материалов и участие докторанта в международных конференциях.