

ШӘЙБЕК АЛТЫНАЙ ЖҰПАРҚЫЗЫ
6D060700-Биология мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесіне іздену үшін ұсынылған диссертациясына

АННОТАЦИЯ

**Диабетогенді мырыш байланыстыратын заттар туындататын
панкреатит β -жасушалар деструкциясына, тотықсызданған глутатион
әсерінен бұзылуының алдын алу және механизмдерін зерттеу**

Тақырыптың өзектілігі. Соңғы 40-50 жылда көптеген елдерде қант диабетімен ауыратын науқастар санының қарқынды өсуі байқалады. Қазақстанда тіркелген науқастардың саны да тез өсуде. 1998 жылы олар 93 мың болды, 2011 жылдың аяғында науқастар саны 208 мыңға дейін өсті, ал 2016 жылға қарай 300 мыңға жақындады. Тіркелмеген адамдарды және аурудың латентты нысандары бар адамдарды ескере отырып, науқастардың жалпы саны 600-700 мыңға бағаланады, бұл 1998 жылғы 0,7-0,8%-бен салыстырғанда Қазақстан халқының жалпы санының шамамен 3%-ын құрайды. Басым көпшілігі 80-90% 2-типті диабетін құрайды. Халықаралық диабет федерациясының мәліметтері бойынша әр 10-12 жыл сайын әлемде диабетпен ауыратындар саны екі есе артып келеді. Еуропаның дамыған елдерінде науқастардың саны халықтың жалпы санының орта есеппен 5-тен 8%-ға дейін құрайды, бұл Қазақстанға қарағанда жоғары көрсеткіш болып табылады, ал жекелеген елдерде ол 18-20% -ға жетеді.

70 жылдан астам уақыт бұрын алғаш рет жеке химиялық қосылыстар панкреатиялық β -жасушаларына таңдаулы түрде әсер етуі мүмкін екендігі анықталды, бұл жасушалардың «өлімі» мен қант диабеті дамуымен бірге жүреді. Бүгінгі таңда ұқсас қасиеттері бар 20-дан астам зат белгілі. Диабетологияда қант диабетінің химиялық модельдерін қолдану қант диабетінің себептері мен механизмдерін зерттеуге мүмкіндік беретін көптеген мәліметтерді алуға мүмкіндік берді, өйткені мұндай модельдер "таза", яғни тек ұйқы безінің β -жасушалары ғана зақымданып, басқа мүшелермен және ағза жүйесімен байланысты емес қант диабетінің эссенциальды түрін тудырады.

Бүгінгі таңда белгілі 20-дан астам диабетогендік химиялық заттардың 18-і мырыш байланыстыратын (хелаторлар) екендігі анықталды. Олардың кейбіреулері микробқа қарсы дәрі-дәрмектердің құрамына кіреді немесе белгілі бір жағдайларда организмде синтезделеді. Оларды организмге енгізу β -жасушаларына деструктивті әсер ететін, бірнеше минут ішінде өлімге әкелетін β -жасушаларының мырышымен байланысуымен "мырыш хелаторы" улы кешендерінің пайда болуымен бірге жүреді. Қазіргі уақытта организмге алдын-ала енгізу кезінде жеке заттардың диабетогендік мырыш байланыстыратын қосылыстардың әсерін болдырмауға және оларды кейіннен енгізуге және осылайша қант диабетінің дамуына жол бермеуге қабілеттілігі анықталды. Молекулалық құрылымында SH тобы (сульфгидрил топтары),

атап айтқанда амин қышқылы трипептид глутатион бар кейбір қосылыстар осындай қабілетке ие екендігі туралы нұсқаулар бар. Бұл зерттеу осындай заттардың бірі – глутатион аминқышқылдарының мырыш байланыстыратын хелаторлардан туындаған қант диабетінің дамуын болдырмауға және оның протективті әсер ету механизмдерін зерттеуге бағытталған.

Диссертациялық жұмыстың мақсаты: диабетогендік мырыш байланыстырушы қосылыстардан туындаған экспериментальды диабеттің дамуына жол бермейтін, тотықсызданған глутатионның әсер ету механизмдерін зерттеу.

Зерттеу объектілері: Ұйқы безі тінінің инсулин шығаратын β -жасушалары және ақ егеуқұйрықтар мен қояндардың оқшауланған панкреатит аралшықтарының культурасы, тәжірибелік дитизон диабеті және 8-жүп(толуолсульфониламино) хинолиннен (8ТСХ) туындаған қант диабеті бар жануарлардың перифериялық қаны болды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет диабетогендік мырыш байланыстыратын қосылыстардан туындаған тәжірибелік диабеттің дамуына жол бермеу үшін тотықсызданған глутатион аминқышқылдарының қабілеті мен механизмдері зерттелді. Бұл қабілет молекулада тотықсызданған SH-радикал глутатионының болуына байланысты екендігі көрсетілген, соның арқасында мырыш бұғатталады, бұл β -жасушаларын бұзатын хелаторлары бар химиялық кешендердің пайда болуына жол бермейді.

2. Орындалған жұмыс құрамында SH-радикалы бар аминқышқылдары сияқты глутатионның антидиабетогендік әсер ету механизмдерін зерттеумен байланысты алғашқы зерттеу болып табылады. Бұл сонымен қатар гистохимиялық және гистологиялық талдаудың ерекше және сезімтал әдістерін пайдалана отырып, ұйқы безі тіні мен панкреатит аралшықтарының β -жасушаларын, сондай-ақ диабетогендік заттар мен SH радикалы бар аминқышқылдарының β -жасушаларына тікелей әсер ету сипатын зерттеуге мүмкіндік беретін оқшауланған панкреатит аралшықтарының культуралық әдісін қолданған алғашқы зерттеу жұмыстары болып табылады.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертацияның құрылымы алдыға қойылған міндеттермен анықталады және анықтамалардан, белгілеулер мен қысқартулардан, кіріспеден, әдебиеттерге шолу бөлімінен, материалдар мен әдістерден, нәтижелер мен талқылаудан, қорытындыдан, пайдаланылған әдеби дереккөздер тізімінен тұрады. Мәтін 128 бетте жазылған, 20-кесте мен суретпен безендірілген (48 микрофотографиялық сурет), 197 әдебиеттер тізімін құрайды.

Негізгі зерттеулер.

1. Құрамында 1000 мг/кг дозада SH тобы бар амин қышқылы тотықсызданған глутатион барлық тәжірибелі жануарларда диабетогендік цинк байланыстыратын β -цитотоксикалық қосылыстар дитизон мен 8-ТСХ тудыратын эксперименттік қант диабетінің дамуына жол бермейді, ал тотыққан глутатион өзінің құрылымында SH тобының болмауымен

ерекшеленеді және жануарларда диабеттің дамуын тоқтатуға жол бере алмайды.

2. Алғаш рет глутатионның әсер ету механизмінде, цистеин аминқышқылы, оның SH-радикалмен (сульфгидрил топтары) әрекеттесуі арқылы аралшық мырышты байланыстыру қабілеті, диабетогенді мырыш байланыстыратын β -жасушаларын бұзатын мырышпен улы кешендер құруға мүмкіндік бермейтіндігі көрсетілген. Алғаш рет бірдей химиялық құрылымы бар, бірақ SH-радикалы жоқ тотыққан глутатионның антидиабетогенді әсері жоқ екендігі анықталды

3. Глутатионның екі түрін қолдана отырып, оқшауланған панкреатит аралшықтарының культурасына эксперимент барысында алғаш рет тотықсызданған глутатионның β -жасушаларына жанама емес, тікелей әсер ететіндігі анықталды, бұл мырыш байланыстыратын диабетогендік заттардың әсеріне кедергі келтіретін аралшық мырыштың толық байланысуымен бірге жүреді.

4. Тотықсызданған глутатионды қолдану организмге түсетін немесе түзілетін улы қосылыстарды залалсыздандыруға белсенді қатысатын глутатион тізбекті антиоксидантты ферменттер жүйесінің белсенділік деңгейінің жоғарылауымен бірге жүретіні, оның қосымша қорғаныс қасиеттерін қамтамасыз ететіні алғаш рет көрсетілген.

5. Алғаш рет цинк байланыстыратын заттардың бірі -4,8-дигидроксихинолин-2-карбон қышқылының (ксантурен қышқылы) организмде эндогендік синтезін басу әдісі тиімділігі төмен екендігі көрсетілген: оның зәрдегі деңгейі тәжірибелі жануарлармен салыстырғанда 3 есе төмендегенімен, бақылау тобымен салыстырғанда 2,5-3 есе жоғары болып қалды, бұл гликемия деңгейінің 12,4 ммоль/л-ден 8,0 ммоль/л -ге дейін төмендеуіне ықпал етті.

Жұмыстың ғылыми – тәжірибелік маңыздылығы: Зерттеудің теориялық маңыздылығы-тотықсызданған глутатион аминқышқылының диабетогендік цинк байланыстыратын заттардың (ДЦВ) кең тобы тудырған қант диабетінің дамуына жол бермеу қабілетін көрсететін эксперименттік мәліметтер алынды. Глутатионның алдын-алу әсері оның панкреатит β - жасушаларында болатын мырышпен ішкі кешенді қосылыстар түзу қабілетіне байланысты екендігі анықталды, бұл оның кейіннен енгізілген кезде диабетогенді мырыш байланыстыратын заттармен әрекеттесуіне жол бермейді. Мырышты глутатионмен бұғаттау глутатион молекуласының құрылымында күкірт атомы мырышқа жоғары химиялық жақындығы бар сульфгидрил SH топтарының болуына байланысты жүзеге асырылатындығы туралы тікелей дәлелдер келтірілген. Сондай-ақ, глутатион антиоксидантты ферменттердің белсенділігін арттыратыны анықталды, бұл қосымша мырыш байланыстыратын заттардың уытты әсерін азайтуға көмектеседі.

Практикалық маңыздылығы ағзада метаболизм процестеріне қатыспайтын химиялық заттардың көмегімен диабетогенді мырыш байланыстыратын заттар туындаған қант диабетінің алдын-алудың бұрын белгілі әдістерінен айырмашылығы, амин қышқылы глутатион ағзада үнемі синтезделіп, әртүрлі

метаболикалық процестерге қатысады, бұл ДЦВ әсерімен байланысты қант диабетінің, атап айтқанда олардың дамуын болдырмау үшін оған деген қызығушылықты едәуір арттырады., кейбір метаболизмдік бұзылулар кезінде эндогендік синтезделетін немесе сырттан организмге түсетін, микробқа қарсы әсері бар жеке фармацевтикалық препараттарды қолдануда, соның ішінде негізгі компоненті ең белсенді мырыш байланыстыратын диабетогендік заттардың қатарына жататын 8-оксихинолиннің диабетогендік туындылары болып табылады.

Жұмыстың сынақтамасы мен жарияланымдар. Диссертацияның негізгі нәтижелері 28 ғылыми жұмыста, соның ішінде 2 мақала Thomson Reuters және Scopus базалары бойынша шетелдік журналдарда 12 мақала ҚР БҒМ ғылым және білім саласындағы бақылау Комитеті ұсынған басылымдарда, 3 мақала РЦИН базасына енгізілген журналда, 3 жұмыс еуропалық және американдық ғылыми конгрестердің материалдарында ұсынылды және жарияланды. 4мақала халықаралық конференция материалдарында, 1әдістемелік нұсқау жарияланды.

Негізгі нәтижелері диабетологтардың 75-ші американдық Конгресінде (Бостон, 2015), 18-ші Еуропалық трансплантологиялық Конгресте (Барселона, 2017), қант диабеті проблемалары жөніндегі Еуропалық конгресте (Франция, 2014), қант диабетін емдеу технологиялары жөніндегі Еуропалық Конгресте (Вена, 2018) талқыланды: диабетологтардың 22-ші дүниежүзілік конгресінде (Мельбурн, 2013): халықаралық морфологтар Қауымдастығының 15-ші Конгресінде (Франция, 2014). (Ханты-Мансийск қ., Ресей, 2020ж.) зерттеу нәтижелері бойынша 1-әдістемелік нұсқау, зерттеу нәтижелерін Астана, Ханты-Мансийск университеттерінде ғылыми жұмыс практикасына және оқу процесіне енгізу актілері алынды.