УДК 541.64+678.744

Г. С. ТАТЫХАНОВА[1], М. Г. ЯШКАРОВА[1], Г. А. БЕКТЕНОВА[2], С. Е. ҚҰДАЙБЕРГЕНОВ[1, 3]

ГЕЛЬГЕ-ИММОБИЛДЕНГЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ МЕН ДАМУ САТЫСЫ

(ҚР ҰҒА академигі Е. Ә. Бектұровтан ұсынылған)

Мақалада «ақылды» гельдер деп аталатын полимерлі гидрогельдердің матрицасына иммобилденген биологиялық белсенді қосылыстардың қоршаған ортаның болмашығана өзгерісіне тәуелді гель көлемінен босап шығуының қазіргі таңдағы зерттелу аясы мен даму сатысы және келешегі қарастырылған.

Кіріспе. Қазіргі таңда күннен-күнге ғалымдардың полимерлі материалдарға және олардың қатысында төмен молекулалық қосылыстар немесе биологиялық белсенді заттармен комплекс түзу реакцияларын зерттеу қызығушылықты арттыруда [1–5]. Бұл медицина, биология және химия салалары үшін қазіргі таңдағы мәселелердің бірі. Ендігі ретте осы полимерлерді медицинада қолданудың маңызды саласы – дәрілік заттарды полимерлерде иммобилдеуге тоқталайық.

Негізінен төмен молекулалық дәрілік заттар ағзада ұзақ уақыт сақтала алмайды, олар тез зат алмасу процесіне түсіп, ыдырап, ағзадан шығарылады. Сондықтан терапевтік тиімділікке жету үшін дәріні жиі қабылдауды қажет етеді, нәтижесінде оның ағзадағы концентрациясының үздіксіз өзгеріп отыруына байланысты улануға, аллергияға, кейде күшті дәрілік заттар ауру жасушаны да, сау жасушаны да талғамай зақымдап, жойып жіберуі мүмкін. Әдеби мағлұматтар

Мұндай қасиеттерге ие гельдер түрткі (стимул) сезімтал полимерлі гельдер деп атайды. Дәрінің бұндай гельдерден босап шығуы қоршаған орта ерітіндісінің шарттарының өзгеруіне тәуелді гель көлемі ұлғайғанда оның көлеміндегі дәрі молекуласының диффузиясы жылдамдайды да, гель фазасынан босап шығуы оңайлайды, ал гельдің жиырылуы дәрінің полимерлік тордан шығуын тежейді немесе мүлдем тоқтатады. «Ақылды» гельдердің осындай қасиеттерін адам ағзасының ерекшеліктеріне бағыттай қолдануға болады. Яғни, адам ауруға шалдыққан уақытта ағзада әртүрлі патологиялық өзгерістер өтеді: температураның көтерілуі, pH-өзгеруі, белгілі бір заттың концентрациясының жоғарылауы және т.б. [14, 15]. Сонымен қатар өзге гидрогельдер магниттік, электрлік өрісті қолданған кезде немесе глюкоза концентрациясы өзгергенде қайтымды өзгеруге қабілетті. Олардың осы сипатына қарай, бұл материалдарды кең аймақта биодатчиктер, жасанды бұлшықет жасауда, химиялық клапандар және дәрілік заттарды көзделген нысанаға мақсаттылы жеткізуге қолданудың маңызы зор [16]. Ендігі реттегі міндет – гидрогельдердің осы қасиеттеріне сүйене отырып, қайтымды байланысу принципі бойынша ағзаның ішкі орта талаптарына сай белсенді күйдегі ББҚ орган-нысанаға ұзақ та, бір қалыпты берілуін қамтамасыз ететін жүйе құру болып табылады.

Температураға және pH-қа сезімтал кейбір гидрогельдер. Қоршаған орта ерітіндісінің температурасы өзгеруі нәтижесінде гидрогельдердің ісінуге немесе жиырылуға қабілеттілігіне қарай температураға сезімтал гидрогельдерге фармацевтика саласы айтарлықтай көңіл бөлуде.

Температура-сезімтал гидрогельдер: температураға оң және қарама-қарсы сезімтал жүйе болып бөліне алады. Оң температураға сезімтал гидрогельдер жоғары дағдарыстық еру температурасына (ЖДЕТ) ие. Мұндай гидрогельдер ЖДЕТ төмен салқындағаннан кейін ғана байланысқа түседі. Ал қарама-қарсы температураға сезімтал гидрогельдер өте төмен дағдарыстық еру температурасына (ТДЕТ) ие. Мұндай гидрогельдер ТДЕТ жоғары қыздырылғаннан кейін ғана байланысқа түседі.

Сондықтан көп жағдайларда төмен дағдарыстық еру температурасына (ТДЕТ) ие болатын полимер негізіндегі гидрогельдер қолданылады. Ерітіндіде фазалық бөліну кезінде бұндай полимерлер температура жоғарылаған уақытта макромолекула конформациясы ісінген клубок күйінен нығыздалған глобула конформациясына өтеді. Бұндай ауысу макромолекула өлшемінің тез өзгеруіне әкеледі, көбінесе тігілген полимерлі жүйелер үшін қолданылады. Мұндай ТДЕТ 9-дан 85°С температура аймағында жататын N-орынбасары бар полиакриламид негізіндегі біршама полимерлер белгілі. Мысалы тігілген поли-N-изопропилакриламид (поли-N-ИПАА) полимерінің ТДЕТ 32°С тең, яғни 32°С төмен температурада гидрогель суда ісінеді, ал бұл нүктеден жоғары температурада он есеге көлемін кішірейтеді. Гельдердің мұндай қасиетін коллапс деп атайды. ТДЕТ төмен температурада дәрі (мысалы, қызуды төмендететін) іс жүзінде бөлінбейді, ал 32°С жоғарылаған уақытта гель коллапсқа түсіп, дәрінің бөліну жылдамдығы артады [17].

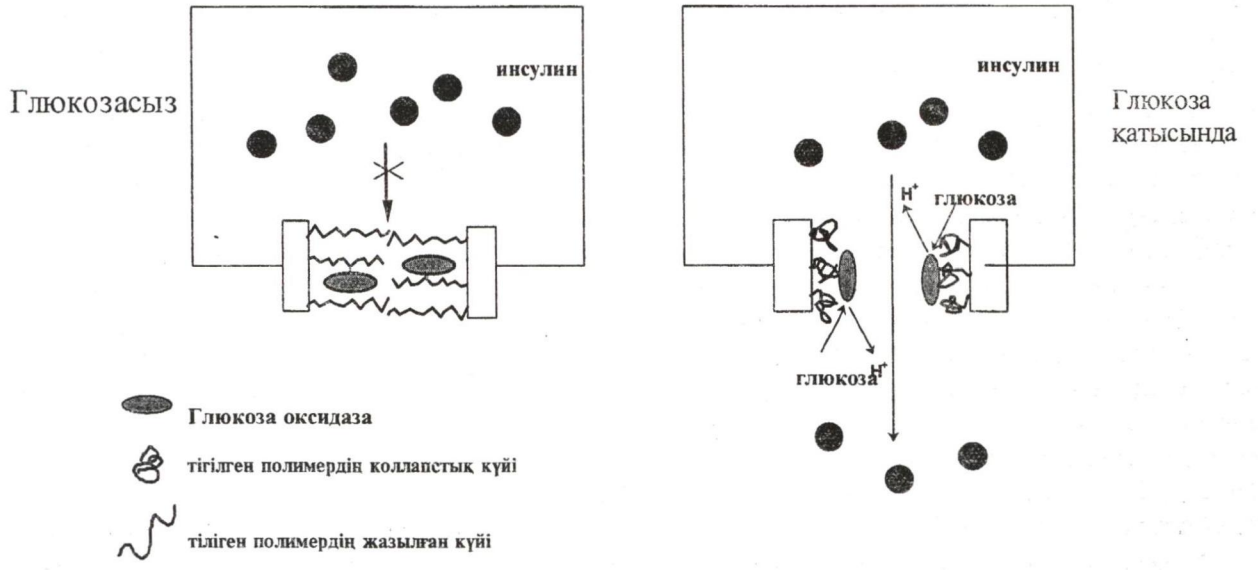
Авторлар [8] поли(N-изопропилакриламид-*со*-итакон қышқылы) (поли-N-ИПАА-*со*-ИҚ) негізіндегі гидрогельден аминофиллиннің босап шығуын қарастырған. Тәжірибе барысында аминофиллин поли-N-ИПАА-*со*-ИҚ гидрогелінен 37°С ісініп, босап шығу кинетикасы зерттеліп, максимальді ісіну тепе-тендігінің өсуі гидрогельдегі ИҚ мөлшерінің артуына тура пропорционал екені анықталған.

pH-сезімтал гидрогельдер өлсіз немесе күшті қышқылдық және негіздік функциональдық топтары бар мономерге тігуші агент қатысында полимеризацияланып алынады. Қоршаған ортаның pH өзгеруі кезінде құрамында қышқыл тобы бар гидрогель мысалы, полиакрил, полиметакрил, полистиролсульфон қышқылдары және т.б. сілті ортада жақсы ісініп, қышқыл ортада жиырылады. Ал, негіздік топтан тұратын гидрогельдер керісінше қышқыл ортада ісініп, pH жоғарылағанда тез коллапсқа түседі. pH-сезімтал гидрогельдерді практикада қолданудың бірінші жағдайында ББҚ иммобилденген гидрогельдің кептірілген ұнтағын сыртқы жараларға қолдану арқылы емдеу. Бұл кезде диметиламино-этилметакрилат және метилметакрилат немесе поли(акрил қышқылы-*со*-акриламид) сополимерлері негізіндегі гидрогельдерден қанның pH 7,4 болғанда дәрінің бөлінуі байқалмайды, ал pH-тың мәні 5,0 дейін төмендеумен жүретін, патологиялық өзгерістер кезінде дәрі жараға бөліне бастайды [18]. Бұндай гидрогельдер ББҚ өздерінің көлемінен сыртқы ортаға бір рет қана бөлуге қабілетті.

Қоршаған орта жағдайларына тәуелді гель көлемінен ББҚ үнемі бөлініп тұруын қамтама-

сыз етуде полиакрил қышқылы негізіндегі гидрогельді қолдана отырып, канамицин – ББҚ-ның бөлінуі зерттелген [14]. Мұнда pH 7,4 тең болғанда, ісінген гидрогель қабырғаларынан канамицин бөлінген, ал pH 5-тен төмендеген уақытта дәрінің бөлінуі біршама жылдамдаған. pH қайтымды өзгерісі болған уақытта (физиологиялық мәндері қалыптасқанда) жүйе дәрінің бөлінуін «тоқтатып» тастайды.

Медициналық практика үшін өте күрделі және кең таралған ауру – қант диабетін емдеуге арналған ақуыздық гармон инсулиннің пролонгациялық полимерлік формаларын жасау. Қан құрамындағы глюкоза концентрациясының жоғарылауы ұйқы безінен бөлінетін инсулин секрециясы үшін басты стимул, олай болса қант диабетін емдеу мәселесінде глюкоза-сезімтал полимерлі жүйелердің болашағы зор (1-сурет). Болашақта осындай жүйелер ауру ағзаға имплантацияланғанда, олар глюкоза концентрациясы жоғарылаған уақытта инсулинді бөліп отырар еді.



1-сурет. Глюкозаға сезімтал химиялық клапан

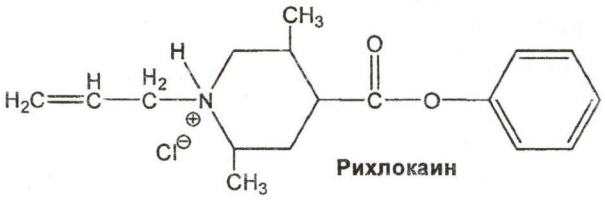
Дәрінің жүйеден босап шығуына әсер ететін pH пен температурадан басқа да, физикалық стимулдар бар – олар жарық түрлері, магниттік өріс, электр тоғы және ультрадыбыстар. Олар химиялық стимулдармен бірге жүйенің ішіне әсер ету арқылы қолданылуы мүмкін [16].

Соңғы 15–20 жыл көлемінде академик Б. А. Жұбановтың ғылыми мектебі туберкулез ауруын, қабыну, қатерлі ісікке қарсы және анестезиялық дәрілік заттардың полимерлік терапевтік жүйелерін жасауда жүйелі зерттеулер жүргізді. Аталған ауруларға қарсы полимерлі препаратты қолдануда тек әсер ету мерзімінің ұзақтылығы ғана емес, сондай-ақ зиянды әсері төмендетіліп, жалпы емдеу уақыты барысындағы препараттың шығымы азайтылды [1, 11].

ҚР БҒМ-нің Ә. Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтының полимерлер синтезі зертханасында ұзақ емдік әсері бар полимерлік дәрі түрлерін (ПДТ) жасау мен зерттеу жұмыстары жүргізілуде. Мұнда казкаин, рихлокаин, анальгетик просидол, клофелин сияқты жергілікті анестетиктер негізінде суда ерігіш ПДТ өңделген. Матрицаға препараттарды иммобилдеу үшін әртүрлі табиғи және жасанды полимерлер (поливинилпирролидон, поливинил спирт, полиэтиленоксид, декстран, карбоксиметилцеллюлоза және т.б.) қолданылып, олардан дәрінің босап шығу жылдамдықтары биологиялық орта жағдайларында зерттелген. Зерттеулер нәтижелері *in vitro* жағдайында ұзақ емдік әсері бар ПДТ әсер ету мерзімі 5–7 тәулік аралығында екенін көрсеткен. Сондай-ақ әртүрлі зақымданған көзді хирургиялық емдеуде имплантант ретінде қолдануға болатын полиуретан негізіндегі ПДТ алынды. Мұндағы дәрілік заттың босап шығу уақыты 12-14 тәулік аралығында екені анықталған [19].

Жергілікті анестетикті препарат – рихлокаиннің гидрогель көлеміне иммобилдеу. Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің Органикалық химия және табиғи қосылыстар

химиясы кафедрасында Қазақстан Республикасының Ғылым академиясының корреспондент мүшесі А. Ш. Шәріпқановтың жетекшілігімен синтезделініп алынған жоғары эффективті жергілікті анестетик препарат – рихлокаинді [20] әсер ету мерзімін ұзарту мақсатында табиғи және синтетикалық полимерлерге иммобилдеуде көптеген зерттеу жұмыстары жүргізілді.



Рихлокаин

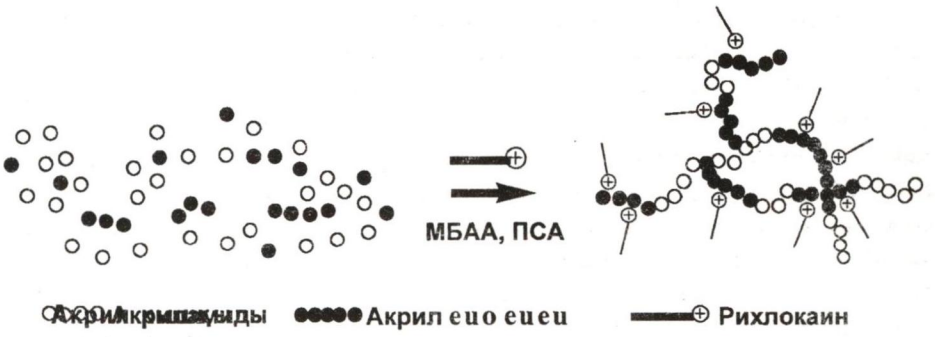
Зертеу жұмысында [21] рихлокаиннің суда ерігіш жасанды полимерлермен: поливинил спирті, поливинилпиролидон және полиакрил қышқылымен (ПАҚ) әрекеттесуі зерттелді. Зерттеу барысында сулы ерітіндіге қарағанда, полимер ерітінділерінен рихлокаиннің полимер табиғатына және оның концентрациясына тәуелді баяу бөлінетіндігі көрсетілген. Мұнда 7 сағ уақыт аралығында рихлокаиннің ПАҚ комплекс түзген ерітіндісінен полимер:дәрі қатынасы 1:1, 2:1 және 3:1 болғанда дәрінің босап шығуы 84, 82 және 81% құраған.

Рихлокаинді суда ерігіш табиғи полимерлер – полисахаридтердің натрий тұзы күйіндегі карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), пектин (NaП) және альгинді (NaАК) қышқылмен әрекеттесуі зерттелген [22]. Зерттеу нәтижелері бойынша рихлокаинді байланыстырып алу дәрежесі полимерлердің концентрациясына тәуелді екені, яғни макромолекуланың мөлшері артқан сайын, дәрілік заттарды байланыстырып алуға қабілетті функционалдық топтардың да саны артқан. Жоғары байланыстыру константасы NaКМЦ үшін, одан кейін біртіндеп NaАК және NaП төмендейді. Рихлокаиннің полимер көлемінен босап шығу уақыты 1:1 мольдік қатынастағы NaКМЦ, NaАК және NaП үшін 7 сағ аралығында 57,65%, 68% және сәйкесінше 93%. Ал полимер – тасымалдаушының мөлщерін арттырғанда, дәрінің босап шығуы әлде қайда төмендеген. Полимер:дәрі қатынасын 3:1 тең болғанда босап шыққан препарат көлемі NaКМЦ үшін 38%, NaАК үшін 49% және NaП үшін 56%.

Зерттеу жұмыстарында [23–27] рихлокаинді полиэлектролитті және бейионогенді торлы полимер гельдеріне композициялық және сорбциялық әдіспен иммобилденген Жүргізілген зерттеулерде дәрілік заттың гель көлемінен босап шығу көрсеткіштерін ортаның pH-ы, иондық күші, гидрогельдің табиғаты мен тігілу дәрежесі, температура, дәрілік заттың концентрациясы тәрізді сыртқы және ішкі факторлар арқылы реттеуге болатынын анғартты. Рихлокаинді гельге композициялық және сорбциялық әдіспен енгізу нәтижелерін салыстырғанда сорбциялық әдістің пролонгациялық тиімділігі жоғары (5–7 тәулікке дейін) екендігі, ал композициялық иммобилдеу жағдайында дәрінің біраз бөлігі гель фазасында полимермен байланыспаған, бос күйінде жүруімен түсіндіріледі. Бірақ сорбциялық иммобилизациялаудың басты кемшілігі қайтымдылығы мен иммобилизаттың әлсіздеу байланысуында (ковалентті байланысумен салыстырғанда) болып табылады [26]. Тағы да бір жайт пролонгациялық эффект, негізінен, электростатикалық байланысқан дәрілік зат есебінен жүзеге асатындығы. Бұл жұмыстарда авторлар рихлокаинді полиамфолитті карбон қышқылдарының гельдері (ПАҚ, полиметакрилат қышқылы (ПМАҚ)) мен физикалық гельдерге (желатин, агар-агар) иммобилдеуде, дәрілік заттың желатинді гельден босап шығуы бір тәулік ішінде 50–70%; агар-агардан бөлінуі мөлшермен 1 сағ 70–90% құраған.

Сондай-ақ рихлокаиннің суда еритін сызықты полимерлермен байланысуы зерттелген [28–30]. Суда еритін полимерлерге жаңа полиамфолит негізіндегі аминокротон қышқылының этил эфирі және акрил қышқылы (АККЭ-АҚ), ПАҚ және поли-N-винилпирролидон (ПВПД) алынған. Зерттеу нәтижелері бойынша рихлокаиннің сызықты полимерлермен түзілген комплексінің органикалық еріткіштерге, pH және температура әсеріне тұрақтылығын келесі қатарға орналастырған ПВПД>АККЭ-АҚ>ПАҚ. Рихлокаинді байланыстыруға өте жақын полиамфолит негізіндегі АККЭ-АҚ және оның рихлокаиді босатып шығару уақыты мөлшермен 260 сағ ~80%. Осы авторлардың зертеулері бойынша, рихлокаинді суда ісінетін өлсіз тігілген полимерлермен комплекс түзілуі зерттеліп, рихлокаиннің ПАҚ гелінен мөлшермен 144 сағ ~100%, ал поли-N-винилпирролидон гелінен ~96 сағатта ~20% босап шығатынын анықтаған.

Біздің зерттеу жұмысымызда [31] жергілікті анестетикті препарат – рихлокаиннің ерітіндісі қатысында акриламид (АА) және акрил қышқылын (АҚ) (со)полимерлеу арқылы гидрогель



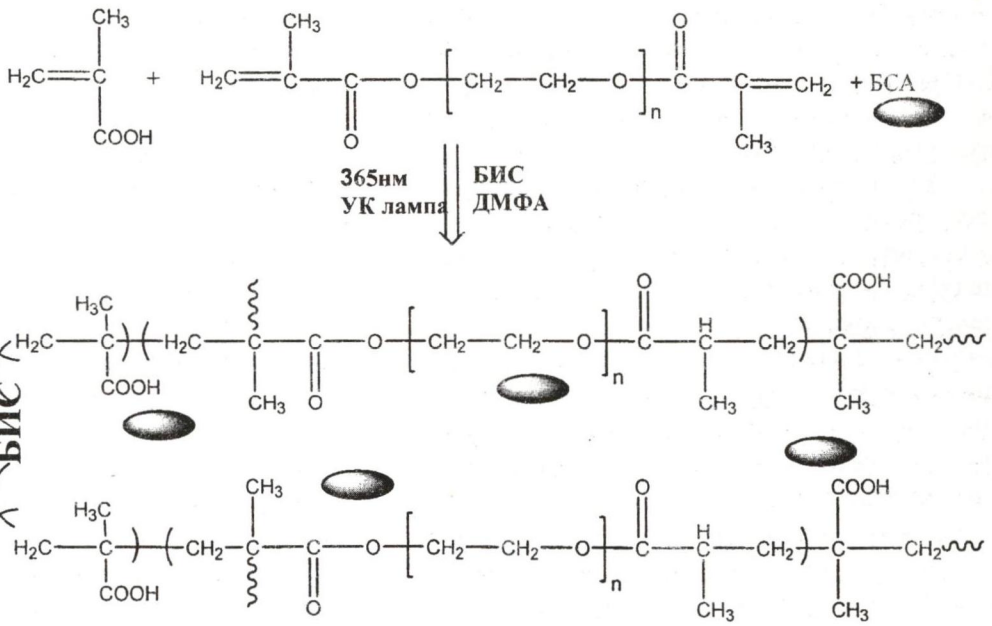
2-сурет. Рихлокаинмен иммобилденген АА-АҚ гидрогелінің түзілу сызбасы

жүйесіне дәрілік затты иммобилдедік. АА пен АҚ сополимерленуі кезінде бір уақытта бір-бірімен тігіле отырып, акрил қышқылының өсіп бара жатқан тізбегіне электростатикалық байланыс есебінен оң зарядталған рихлокаин молекулалары гидрогель көлеміне бекіп қалады деп шамалауға болады (2-сурет).

Алынған гидрогель үлгісінің судағы, негіз және қышқыл ерітінділеріндегі ісіну және жиырылу динамикасы зерттелді. Сондай-ақ гидрогельдің көлемдік-фазалық қасиеттеріне pH ортасының және иондық күшінің әсер етуі зерттелді.

Гидрогель матрицасына иммобилденген ақуыздар және ферменттер. Биомедицина саласында кең қолданылатын табиғи биодеградацияланатын ақуыз тобы – бұқаның сарысу альбумині (БСА).

G. T. Chao мақаласында [32] МАҚ, БСА және ПЭГ негізіндегі pH сезімтал жартылай өзара өткізгіш торлы гидрогелі ультракүлгін (УК) сәулесінде бос радикалды полимерлеу әдісі бойынша даярланып алынған гельдің ісіну қасиеттері мен pH сезімталдылығы зерттелген (3-сурет). П(МАҚ-ЭГ)-БСА өзара өтімді полимерлі торының (ӨӨПТ) ішіндегі ПМАҚ корбаксил қышқыл топтары pH сулы ерітінділерінде жақсы ісіну сипатын береді. pH мәндері 1,7-ден 9,23-ке дейін арттырғанда гидрогель торының ісіну қатынасының да артатындығы байқалған. Төмен pH аймағында гидрогель торы жиырылады, ол комплекстегі гидрофобты әрекеттесуде сутекті байланыстың қатысуына байланысты. pH 7,7-ден 9,23-ке көтергенде гидрогельдің ісіну қатынасы тез артады себебі, карбоксил қышқыл топтары иониза-цияланады да, электростатикалық тербелістерден тор кеңейеді. П(МАҚ-ЭГ) сополимерлердің сутекті комплексінің қасиеті ғана қайтымды қасиетке ие, яғни қоршаған ортаның pH өзгеруі гидрогельдің ісіну қасиетін өзгертеді. Қышқыл ортада ЭГ тізбегі ПМАҚ қосылып, жақсы бірікken торлы сополимер түзеді. Сілтілік мөлшердегі pH арттырғанда комплекс диссоциацияланып, тор ісінеді. Бұл қасиеттер олардың pH-сезімтал дәріні босатып шығаратын жүйеге қолдануға болатынын көрсетеді. Бірақ бір сәтсіздік бұл П(МАК-ЭГ)



3-сурет. ӨӨПТ гидрогидрогель П(МАҚ-ЭГ) мен БСА синтезделу схемасы

гидрогелі биологиялық ыдырауға ұшырамайды. Нәтижелерден байқалғандай олардың практикада қолданылуы шектеулі [33].

Зерттеу жұмысында [34] фермент каталаза мен БСА ақуызын өзара өтімді полимерлі тор негізіндегі агар-агарға және полиэтилениминге сорбциялық әрекеттестіру арқылы енгізіп, уақытқа, pH және сыртқы ерітіндінің концентрациясына тәуелділігі қарастырылған. Нәтижесінде ӨӨПТ негізіндегі катионды полимерлі гидрогельдердің ақуыздармен әрекеттесуі бірнеше байланысу түрлері қатысында өтетіндігі, яғни сутектік, гидрофобты және ең бастысы электростатикалық әрекеттесу басты рольді атқарады. Бұл полифункционалды әрекеттесулер каталазаның ӨӨПТ берік бекітілген комплексін береді, полимерге сорбцияланып иммобилденген ферментті, ақуызды және басқа да биологиялық белсенді қосылыстарды тасымалдаушы ретінде қолдануға болады.

Бүгінгі күнге дейін ферменттік жүйе және фермент негізіндегі медициналық препараттарды өндеуде үлкен аймақта зерттеулер жүргізіліп жатыр. Бұл аймақта жүргізілген жұмыстар жақын арада тромболизге тиімді және оның асқынуын шектейтін, жұқпалы жара мен күйіктер үшін жаралану терапиясының емдік заттарын, ағзадағы протеолитикалық балансты қалыптастыруда (қатерлі ісік, асқорыту жүйесінің ауруларына т.б.) микробқа қарсы медициналық препараттар алуға қол жеткізеді. Көптеген өңделген препараттар иммуногенділігін төмендету, тұрақтылығын арттыру, босап шығу жылдамдығын төмендету және жасуша-деңгейінде әрекеттесу қабілетін арттыру үшін қайта химиялық өңдеулерді қажет етеді. Бұл қойылған мақсаттарға ақуыздарды әртүрлі әдістермен конъюгирлеу, микрокапсулдау және иммобилдеу арқылы жетуге болады [35].

Соңғы жылдары көптеген жаңа, бағалы арнайы қасиеттерге ие, түрткі-сезімтал гельдер мен өткізгіштігі жоғары иониттер табысты синтезделуіне байланысты, зерттеушілер иммобилденген биокатализаторлар (ферменттер) алуға көп көңіл бөлуде [36–38]. Нәтижесінде ақуыздың табиғатына байланысты арнайы қасиеттеріне сәйкес аса бағалы және жеңіл басқарылатын қасиеттерге ие иммобилденген ферменттік препараттар дайындауға деген үлкен сұраныс туды. Ферменттік препараттар асқазан-ішек жолына түсісімен ақуызды ыдырататын асқазан сөлі құрамындағы фермент-тердің әсерінен өз қызметін атқармай жатып гидролизденіп кетеді [36].

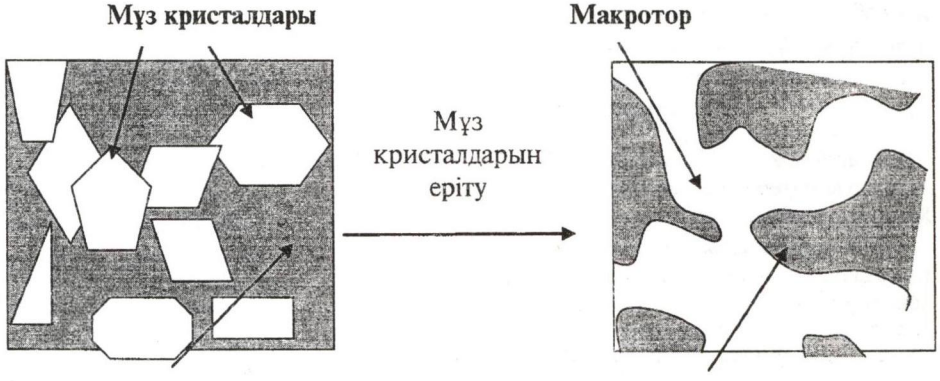
Иммобилденген ферменттер әртүрлі қолдануларда өздерінің ерігіш серіктестеріне қарағанда көп мөлшерде пайда әкелуі мүмкін, мысалы, бірнеше рет қолданылатын гетерогенді биокатализаторлар [39], өнеркәсіптегі эффективті рециркуляцияның шығымын азайту және ұқсас үрдістерді бақылауда, медицина мен аналитикалық қолданылуларда тұрақты және бірнеше рет қолданылатын қондырғылар ретінде, ферменттер мен ақуыздарды тазартуда таңдамалы адсорбент және протеинді дәрілердің босатылуын бағдарлауда тиімді микроқондырғы ретінде қолдану кезінде [40].

Бұл мақсатта ең көп қолданылатын полимерлік материалдар – метилен-бис-акриламидпен тігілген ПАА гельдері мен олардың туындылары. Зерттеу жұмысында [41] каталаза ПАА наногранулаларына енгізу арқылы иммобилденген. Гидрогельдерге енгізілген глюкозооксидаза мен холинэстераза ферменттерінің босап шығуы қарастырылды. Мұнда ПАА енгізілген глюкозооксидаза белсенділігін 100%-ға, ал ПВП гидрогельге енгізілген фермент 56%-ға сақтайды екен. Алайда олардың әсер ету мерзімі қысқа, глюкозооксидаза үшін 3 тәулік, холинэстераза үшін 2–4 тәулік және олардың сақталу уақыты полимер табиғатына тәуелді екені белгілі болды.

Авторлар [42] тігілген полисахарид (геллан) құрылымына каталаза ферментін химиялық реак-ция арқылы иммобилдеп енгізді. Алынған үлгінің белсенділігіне және биокатализ үрдісіне энзим/тасымалдаушы, активатор/тасымалдаушы арақатынастары, pH-тың, температураның, ингибитордың және уақыт аралығының әсері зерттелді.

Криогель матрицасына биополимерлерді иммобилдеу. Полимерлі гельдердің тағы бір маңызды қолданыстағы туындысының бірі – Лозинский мен Галаевтің акриламид негізінде жасаған криогельдері [43–51]. Криогель грек тілінен аударылғанда krios (kryos) сөзінің аудармасы аяз немесе мұз деген мағынаны білдіреді. Криогельдің-гель матрицасында мономердің және полимердің жол салушыларының (бастаушылары) қалыптасуы өлсіз тоңазытылу арқылы жүреді [43–46]. Макроторлы криогельдің морфологиясын еріткіштің қату нүктесінен төмен температура сақталғаннан кейін кристалдарды еріту арқылы анықтайды. Криополимеризацияға

сәйкес алғашқыда гомогенді жүйенің қатуы, артынша біртіндеп еріткіштердің (судың) кристалдануы жүреді, соңынан жүйені еріткен уақытта жинақталған мономерлер мен инициаторлар микро аймақтарды түзеді (бұл «cryo-концентрация» деп аталады). Жүйе толық қатқанға дейін реакция қоспасының ерімеген бөліктерде полимерлену реакциясы жүре береді. Бірегейлі ұсақ саңылаулы жүйе қалыптасқанға дейін су кристалдарының қатуы өседі. Жүйені еріткен уақытта қалыптасқан монолитті гель матрицасында сұйық еріткіштермен толықтырылған үздіксіз жалғасқан макроторлы канал пайда болады [47] (4-сурет).



4-сурет. Криополимеризация арқылы макроторлы монолитті гель матрицасының қалыптасу схемасы

Криополимерлеу кезінде температура тәртібін өзгерту арқылы гельді материалдың макроторлы морфологиясын белгілі бір шекте реттеуге мүмкіндік беретіндіктен, осы тәсіл «стимул-сезімтал» (stimuliresponsive) деп аталатын полимерлер негізіндегі криогельдерді алуда қолданылған. Сонымен қатар гидрогельдер қоршаған орта өзгерістеріне (температураға, pH, иондық күшке, еріткіштің термодинамикалық сапасына, берілген электрлік өріске тәуелді) қайтымды коллапсқа түсетіндіктен, бұл материалдар биомедицина және биотехнология саласы үшін болашағы зор.

Криогель матрицасына биополимерлерді (ақуыз, ферменттер, полисахарид, нуклеин қышқылы) иммобилдеуді қолдану дұрыс шешім, мұндағы криогельдің бірегей қасиеті дәстүрлі гельдермен тасымалдануына қарағанда жақсырақ нәтиже береді [48, 49].

Escherichia coli жасушасын байланыстыруға және бөлуге супермакроторлы криогельдер анион алмастырғыш лигандты хроматографиялық колонка ретінде қолданылған [50]. Криогельдердің ішкі торларының өлшемі – 10–100 mm шамасында. Криогельдер құрамында анион алмастырғыш лигандтар болмаған жағдайда, *E. coli* хроматографиялық колонкадан кедергісіз өтеді, егер криогель колонкасының құрамында аниондық лигандтар (2-(диметиламино)этил топтары) болған уақытта жасуша колонка бойында қалады. Хромотографиялық колонкада бекіген жасушаны бөліп алу үшін концентрациясы 0,35–0,40 М NaCl қолданған уақытта 70–80% *E. coli* жуылып алынады.

Қорытынды. ББЗ-ды гель матрицасына иммобилдеу жөнінде көптеген отандық және шетелдік ғалымдардың зерттеулері бойынша жан-жақты маңызды ғылыми жұмыстар жүргізілуде. Бұл аймақтағы жүргізіліп жатқан жұмыстардың өзектілігі полимерлі гидрогельдердің қазіргі заманғы технология бойынша қолданылу ауқымының кеңдігі мен болашағында. Атап айтқанда, нанотехнология, биотехнология, медицина, химия және биология салалары үшін болашағы өте зор. Сондықтан болашақ үшін бүгінгі күнгі міндет – қоршаған ортаның өзгерістеріне өте сезімтал гидрогельдерді адам баласының тіршілігі мен қажеттілігінің талаптарына сай ұтымды да, тиімді етіп қолдану аясын әлі де болса жетілдірудің қажеттілігі.

Дәрілік заттарды өндеуде нанотехнологияны қолдану – жаңа дәрілік заттарды алу мен өндеуді және соның ішінде синтездеу үрдісін жылдамдатар еді. Бұл жас ғылым бағытында, яғни медициналық-биологиялық полимерлер химиясында дәріні көзделген ағза және ұлпа нысанасына жеткізуде нанотехнологияны қолданудың болашағы зор.

Соңғы ширек ғасырдың ішінде кеңінен зерттеліп келе жатқан криогельдер жасушаларды,

ақуыздарды және энзимдерді бөліп, тазартуда қолданылудың маңызы айрықша.

Сондай-ақ ББЗ «ақылды» полимерлерге коваленттi байланыс арқылы бекітіп, «химиялық кілт» ретінде қолдану өте қолайлы нәтижелер береді. Жоғарыда айтып кеткендей, коваленттi байланыс өзге химиялық байланыстарға қарағанда өте тұрақты және құрамына биокатализатор иммобилденген «химиялық кілтті» қолдану өнімділігі жоғары болуымен ерекшеленеді.

ӘДЕБИЕТ

1. *Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М.* Полимерные материалы с лечебными действием. Алматы: Комплекс, 2000. 220 с.

2. *Платэ Н.А., Валуев Л.И., Княжев В.А.* Возможности создания новых форм лекарственных препаратов с использованием полимерных гидрогелей // Вестник Российской академии наук. 2001. Т. 71. № 10. С. 899-914.

3. *Joseph M., Mathew T., Devipriya S., Kuriakose S.* Encapsulation and controlled release in polyacrylamid hydrogels // Journal of applied polymer science. 2004. V. 93. P. 1 816-1824.

4. *Eros I., Csoka I., Csanyi E., Wormsdorff T.T.* Examination of drug release from hydrogels // Polym. Adv. Technol. 2003. 14. P. 847-853.

5. *Бейсебеков М.К.* Дәрілік заттарды полимерлерге иммобилизациялау // Вестник КазНУ. Серия хим. 2002. № 4(28). С. 9-13.

6. *Галаев И.Ю.* «Умные» полимеры в биотехнологии и медицине // Успехи химии. 1995. № 64(5). С. 505-522.

7. *Бектуров Е.А., Сулейменов И.Э.* Полимерные гидрогели. Алматы, 1998. 240 с.

8. *Katime I., Valderruten N., Quintana J.R.* Controlled release of aminophylline from poly (N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid)hydrogels // Polymer International. 2001. 50. P. 869- 874.

9. *Бимендина Л.А., Яшкарова М.Г., Кудайбергенов С.Е., Бектуров Е.А.* Полимерные комплексы. СГУ им. Шакарима. 2003. 285 с.

10. *Филиппова О.Е* «Восприимчивые» полимерные гели // ВМС. 2000. Т. 42, № 12. С. 2328-2352.

11. *Жубанов Б.А.* и др. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации противотуберкулезных препаратов // Химия мономеров и полимеров. 1988. Т. 69. С. 135-152.

12. *Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., Langer R.* Hydrogels in Biology and Medicin: From Molecular Principles to Bionanotechnology // Adv. Mater. 2006. 18. P. 1345-1360.

13. *Kudaibergenov S.E.* Polyamphplytes: Synthesis, Characterization and Application. New York. "Kluwer Academic/ Plenum Publ." 2002. P. 220.

14. *Валуев Л.И.* и др. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биол. химии. 2003. Т. 43. С. 307-328.

15. *Prokop A., Kozlov E., Carlesso G., Davidson J.M.* Hydrogel-Based Colloidal Polymeric System for Protein and Drug Delivery: Physical and Chemical Characterization, Permeability Control and Applications //Advances in Polymer Science 160.2002. P. 119-173.

16. *Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.* Hydrogels in pharmaceutical formulations // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. 50. P. 27-46.

17. *Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Kumbar S.G., Rudzinski W.E.* 2002. Drug Dev. Ind. Pharm. 28, N8. P. 957-974.

18. *Zhou X.* et al. Investigation of pH sensitivity of poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel // Polymer International. 2003. 52. P. 1153-1157.

19. *Батырбеков Е.О., Жубанов Б.А.* Разработка полимерных лекарственных форм с пролонгированным лечебным действием // Изв. НАН РК. Сер. хим. 2003. №1. С. 38-42.

20. *Шарифканов А.Ш., Ахмедова Ш.С., Мурзагулова К.Б., Самарина Г.И., Галенкова–Ярошевский П.А.* Патент РК. №1391. 1998.

21. *Жубанов Б.А., Мусабеков Н.К., Нурмухамбетова Б.И., Батырбеков Е.О., Рухина Л.Б., Ахмедова Ш.С.* Взаимодействие рихлокаина с синтетическими полимерами в водных растворах // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1993. № 1. С. 65-68.

22. *Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Рухина Л.Б., Мусабеков Н.К., Нурмухамбетова Б.И., Ахмедова Ш.С.* Взаимодействие рихлокаина с природными полимерами // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1994. № 5. С. 67-71.

23. *Бейсебеков М.К., Токтабаева А.К., Жунусбекова Н.М., Абилов Ж.А., Ахмедова Ш.С.* Иммобилизация рихлокаина на поливинилспиртовых гелях и пленках // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2000. № 2(19). С. 90-95.

24. *Бейсебеков М.К., Токтабаева А.К., Мусабеков К.Б., Абилов Ж.А.* Исследование взаимодействие полиакриламидных гелей с рихлокаином // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2002. № 1(25). С. 75-81.

25. *Бейсебеков М.Қ.* Рихлокаиннің полиакрил гельде-рімен комплекстері. 1-бөлім // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2002. № 4(28). С. 14-17.

26. *Бейсебеков М.Қ.* Рихлокаиннің полиакрил гельдерімен комплекстері. 2-бөлім // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2003. № 1(29). С. 7-10.

27. *Бейсебеков М.К.* Иммобилизация рихлокаина на самоструктурирующихся полимерах // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2004. № 1(33). С. 110-113.

28. *Makysh G.Sh., Bimendina L.A., Kudaibergenov S.E.* Interaction of richlocain with some linear and crosslinked polymers // Polymer. 2002. V. 43, N 16. P. 4349-4353.

29. *Makysh G.Sh., Bimendina L.A., Murzagulova K.B., Kudaibergenov S.E.* Interaction of a new anaesthetic drug richlocain with linear and weakly crosslinked poly-N-vinylpyrrolidone // J. Appl. Sci. 2003. V. 89. P. 2977-2981.

30. *Макыш Г.Ш., Бимендина Л.А., Мурзагулова К.Б., Кудайбергенов С.Е.* Взаимодействие линейного и сшитого поли-N-винилпирролидона с лекарственными препаратом – рихлокаином // Вестник КазНУ. Сер. хим. 2002. № 3(27). С. 161-165.

31. *Татыханова Г.С., Яшкарова М.Г., Құдайбергенов С.Е.* Жергілікті анестезикті препарат – рихлокаинді акриламид және акрил қышқыл гидрогелінің матрицасына

иммобилизациялау: Материалы Международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения-2007»: 7-я ч. Усть-Каменгорск: Изд-во ВКГУ им. С. Аманжолава, 2007. С. 114-117.

32. *Chao G.T., Deng H.X., Huang Q., Jia W.J., Huang W.X., Gu Y.C., Tan H.P., Fan L.Y., Liu C.B., Huang A.L., Lei K., Giong C.Y., Tu M.J., Qian Z.Y.* Preparation and characterization of pH sensitive semi – interpenetrating network hydrogen based on methacrilic acid, bovine serum albumin (BSA), and PEG // Journal of Polymer Research. 2006. 13. P. 349-355.

33. *Torres-Lugo M., Garcia M., Record R., Peppas N.A.* Physicochemical behavior and cytotoxic effects of P(methacrylic acid-g-ethylene glycol) nanospheres for oral delivery of proteins, J. Control. Release, 80.2002.P.197-205.

34. *Камирдинова Г.И., Бектенова Г.А., Бектуров Е.А.* Взаимодействие белков с взаимопроникающей сеткой на основе агар-агара и полиэтиленимина // Вестник КазНУ. 2004. № 3(35). С. 190-193.

35. *Зайцева Е.А., Осипова Т.А.* Лекарственные препараты нового поколения на основе ферментов и их регуляторов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. химия. 2006. Т. 47, №1. С. 4-14.

36. Иммобилизованные ферменты. Современное состояние и преспективы: Под ред. И. В. Березина и др. М.: МГУ, 1976. Т. 1. 296 с.; Т. 2. 356 с.

37. *Коршак В.В., Штильман М.И.* Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М.: Наука, 1984. С. 162.

38. *Березин И.В.* Исследования в области ферментативного катализа и инженерной энзимологии. Избр. труды. М.:Наука, 1990. 384 с.

39. *Бектенова Г.А.* Актуальные вопросы иммобилизации ферментов // Наука и техника Казахстана. 2003. №1. С. 32-37.

40. *Linqiu Cao.* Immobilized Enzymes: Past, Present and Prospects. 2005. P. 1-52.

41. *Ермемин А.Н., Отюцкий С.В., Метилица Д.И.* // Кинетика и катализ. 1995. Т. 36, №6. С. 847.

42. *Popa M., Bajan N., Popa A.A., Verestiuc L.* The Preparation, Characterization and Properties of Catalase Immobilized on Crosslinked Gellan // Journal of Macromolecular Science. A. V. 43. 2. 2006. P. 355-367.

43. *Лозинский В.И.* Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области и применения // Успехи химии. 2002. № 71(6). С. 559-585.

44. *Lozinsky V.I., Vainerman E.S., Titova E.F., Belavtseva E.M., Rogozhin S.V.* Study of cryostructurization of polymer systems // Colloid & Polymer Science. 1984. 262. P. 769-774.

45. *Lozinsky V.I.* et al. Study of cryostructurization of polymer systems. VI // Acta Polymerica. 37. 3. 1986. P. 142-146.

46. *Lozinsky V.I.* et al. Study of cryostructurization of polymer systems. VIII // Acta Polymerica. 40. 1. 1989. P. 8-15.

47. *Kudaibergenov S.E., Bimendina L.A., Koizhaiganova R.B., Didukh A.G., Ibraeva Zh.E.* Development of novel stimuli – responsive cryogels for encapsulation and immobilization purposes // Abstr. of XII International Workshop on Bioencapsulation. Spain. Vitoria, 2004. P. 210.

48. *Lozinsky V.I., Galaev I.Y., Plieva F.M., Savina I.N., Jungvid H., Mattiasson B.* Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest // TRENDS in Biotechnology. 2003. V. 21, N 10. P. 445-451.

49. *Arvidsson P., Plieva F.M., Lozinsky V.I., Galaev I.Y., Mattiasson B.* Direct chromatographic capture of enzyme from crude homogenate using immobilized metal affinity chromatography on a continuous supermacroporous adsorbent // Journal of Chromatography. 2003. V. 986. P. 275-290.

50. *Arvidsson P.* et al. Chromatography of microbial cells using continuous supermacroporous affinity and ion-exchange columns // Journal of Chromatography. 2002. V. 977. P. 27-38.

51. *Lozinsky V.I., Galaev I.Yu., Bloch K.O., Damshkaln L.G., Vasilevskaya V.V., Burova T.V., Didukh A.G., Vardi P., Khokhlov A.R., Grinberg V.Ya., Kudaibergenov S.E., Mattiasson B.* A new generation of smart polymers and polymeric materials for biotechnology. 2nd Moscow International Congress "Biotechnology: State of the art and prospects of development", 10-14 November, 2003. Part II. P. 182-183.

Резюме

Рассмотрены современное состояние и перспективы развития «интеллектуальных» полимерных гидрогелей, в матрицу которых иммобилизованы биологически активные соединения, и пути контролируемого высвобождения биологически активные веществ из гидрогелевой матрицы в зависимости от изменения окружающей среды.

Summary

The present review considers the modern state and prospects of development of "intelligent" polymeric hydrogels in matrix of which the biologically active compounds are immobilized and the ways of their controlled release depending on change of an environment.

[1]Шәкәрім атындағы Семей мемлекеттік университеті, Семей қ.,

[2]Ә. Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы қ.,

[3]Полимерлік материалдар және технология институты, Алматы қ.

3.05.07ж. түскен күні