

Үсіпбек Ботагөз Абдыханқызының

«6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған «Митохондрия метаболизмінің өзгерісіндегі тотығу стресінің рөлін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ғылыми жетекшінің

ШКІРІ

Қазіргі уақытта митохондрия метаболизмі өзгерісіндегі тотығу стресі нәтижесінде туындайтын митохондрия метаболизмі дисфункциясы нәтижесінде көптеген митохондриялық аурулардың пайда болуы күрделі патологияларының бірі және оның емінің болмауы дүниежүзін толғандырып отыр. Аталған сырқаттың этиологиясының жан-жақтылығы, емдік бағыттарының әртүрлілігі клеткалық деңгейде толыққанды ғылыми зерттеулерді қажет етеді.

Үсіпбек Ботагөз Абдыханқызының «Митохондрия метаболизмінің өзгерісіндегі тотығу стресінің рөлін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысының мақсатына орай, CoQ жетіспеушілігі бар тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қоюмен немесе N-ацетил-L-цистеинді қолданып өңдеу жүргізу арқылы сульфидтік метаболизм жолындағы өзгерістерді анықтау және Кешен I жетіспеушілігі бар тышқан топтарының глутатион жүйесінің артуын зерттеуге бағытталған.

Үсіпбек Ботагөз Абдыханқызы жұмысын орындау барысында төмендегідей міндеттер қойған:

1. CoQ жетіспеушілігі бар тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қоюмен немесе N-ацетил-L-цистеинді қолданып өңдеу жүргізу арқылы өмір сүрудің пайыздық көрсеткіштерін айқындау.

2. Тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қоюмен немесе N-ацетил-L-цистеинді қолданып өңдеу жүргізу арқылы мидың митохондрия фракцияларындағы және бүйрек, бұлшықет ұлпаларындағы сутекті сульфидтік метаболизм жолының алғашқы ферменті - сульфидхинон оксиредуктаза (SQOR) деңгейінің өзгеруін зерттеу.

3. Тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қоюмен немесе N-ацетил-L-цистеинді қолданып өңдеу жүргізу арқылы ми, бүйрек және бұлшықет ұлпаларындағы цистатионин γ -лиаза (CSE) деңгейін және цистатионин- β -синтаза (CBS) деңгейіне баға беру.

4. Тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қоюмен немесе N-ацетил-L-цистеинді қолданып өңдеу жүргізу арқылы мидың митохондрия фракцияларындағы және бүйрек, бұлшықет ұлпаларындағы жалпы глутатион өзгерісін, соның ішінде глутатион ферменттерінің (GPx және GRd) деңгейін анықтау.

5. Ми, бүйрек және бұлшықет ұлпаларындағы SAAR және NAC-пен өңдеуден кейінгі CoQ9, CoQ10, DMQ9 деңгейлеріндегі және DMQ9/CoQ9 қатынасындағы айырмашылықтарын салыстыру.

6. Ми, бүйрек және бұлшықет ұлпаларындағы митохондрия тыныс алу тізбегі кешендерінің қалыптасуы мен тұрақтылығын бағалау.

7. Кешен I жетіспеушілігі бар тышқан топтарының өмір сүрудің пайыздық көрсеткіштеріне баға беру және жалпы глутатион жүйесін, оның ішінде ферменттер деңгейін анықтау.

Зерттеу материалы ретінде CoQ жетіспеушілігі және Кешен I жетіспеушілігі бар тышқан модельдері қолданылды.

Ізденуші алдына қойған міндеттеріне орай жұмысты орындау кезінде төмендегідей нәтижелерге қол жеткізді.

1. CoQ жетіспеушілігі бар тышқан топтарының рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер қойылды және *N-ацетил-L-цистеинді* қолданып өңдеу оң нәтиже берсе де, бірақ өмір сүрудің пайыздық көрсеткіштерін арттырмады.

2. SAAR мен өңделген $Coq9^{R239X}$ тәжірибелі тышқан ми ұлпаларында, NAC пен өңдеу кезінде бүйрек ұлпаларында, SAAR мен NAC өңдеулерінде бұлшықет ұлпаларында SQOR деңгейі жоғарылауы анықталды.

3. SAAR мен NAC өңдеулерінен кейін цистатионин γ -лиаза (CSE) деңгейі бұлшықет ұлпаларында оң нәтиже көрсетті. Ал SAAR мен NAC өңдеулерінде цистатионин γ -лиаза (CSE) және цистатионин- β -синтаза (CBS) деңгейіне ми және бүйрек ұлпаларында нәтиже өзгеріссіз қалды.

4. $Coq9^{R239X}$ тәжірибелі тышқандарда NAC немесе SAAR өңделгеннен кейін GSH жүйесі ми және бұлшықет ұлпаларында көбейген, яғни біз күткендей нәтиже көрсетілді. Ал бүйрек ұлпаларында нәтиже өңдеуден кейінде өзгеріссіз қалды. GPx және GRd глутатион ферменттерінің деңгейі, $Coq9^{R239X}$, $Coq9^{R239X}+NAC$ және $Coq9^{R239X}+SAAR$ тәжірибелі тышқан топтарында $Coq9^{+/+}$ бақылау тобымен салыстырғанда аздап төмендеді, дегенмен статистикалық тұрғыдан төмендеу тек $Coq9^{R239X}$ тәжірибелі тышқандарда GPx жағдайында ғана ықтималдылықты көрсетті.

5. Ми, бүйрек және бұлшықет ұлпаларындағы SAAR және NAC-пен өңдеуден кейінгі CoQ9, CoQ10, DMQ9 деңгейлеріндегі және DMQ9/CoQ9 қатынасындағы айырмашылықтарды анықтауда айтарлықтай айырмашылық болмады. Митохондрия тыныс алу тізбегі кешендерінің қалыптасуы мен тұрақтылығын SAAR және NAC-пен өңдеуден кейін бүйрек митохондрия фракцияларында кешен I, II, III, IV, суперкешеннің (SC) қалыптасу көрсеткіштерінің оң нәтижесі анықталды.

6. $Ndufs4^{-/-}$ тәжірибелі тышқан топтарының ми ұлпаларында $Ndufs4^{+/+}$ бақылау тышқан топтарына қарағанда SQOR деңгейі арта түсті, CBS деңгейінің төмендеуі, жалпы глутатион деңгейінің және GSSG/GSH қатынасының жоғарылауы анықталды.

Зерттеу нәтижелеріне қарап отырып ізденушінің диссертациялық жұмысы барысындағы мақсат-міндеттерінің орындалғанын көруге болады. Аталған нәтижелер қарап отырып, митохондрия метаболитінің өзгерісіндегі тотығу стресінің нәтижесінде туындайтын CoQ жетіспеушілігі бар тышқан модельдерінің рациондарына күкіртті амин қышқылдардың мөлшеріне диеталық шектеулер, *N-ацетил-L-цистеинді* қолданып өңдеудің және Кешен I жетіспеушілігі бар тышқан модельдерінің клеткалық деңгейдегі әсері механизмдері толыққанды қарастырылып, зерттелінді деп айтуға болады.

Бұл диссертациялық жұмыс митохондрия метаболизміндегі тотығу стресінің өзгерісін зерттеуге бағытталған. Гранада университеті, Биомедицина зерттеу орталығының молекулалық биология зертханасының жобасымен жасалды (ғылыми жобаның жетекшісі Гранада Университетінің профессоры Л.К. Лопес). Сонымен қатар әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Биофизика және биомедицина кафедрасының зертханасында орындалды.

Диссертациялық жұмыстың зерттеу-тәжірибелері Гранада университетінің, молекулалық биология ғылыми лабораториясында орындалғаны да ізденушінің үлкен ғылым мектебінен өткен тәжірибелілігін көрсетеді.

Сонымен қатар Үсіпбек Ботагөз Абдыханқызының «Митохондрия метаболизмінің өзгерісіндегі тотығу стресінің рөлін зерттеу» тақырыбындағы жұмысына байланысты 8 ғылыми еңбектері жарық көрді. Оның ішінде халықаралық ғылыми конференциялар да бар.

Ғылыми жетекші ретінде, Үсіпбек Ботагөз Абдыханқызының диссертациялық жұмысы талаптарға сай, жаңа заманауи ғылыми әдістемелерді қолдана отырып орындалған жұмыс ретінде «6D06700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайықты деп есептеймін.

РАСТАЙМЫН
әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-ның Білім және ғылым министрінің орынбасарының
дәуірлеу және аттестаттау басқармасының
ЗАВЕРЯЮ
Начальник управления подготовки и аттестации научных кадров КазНУ им. әл-Фараби
Р.Е. Кудайбергенов



Handwritten signature

М.Қ. Мурзахметова