**Краткая информация о проекте**

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование  | AP25795359 «Синтез и характеристика производных желатина с ненасыщенными ангидридами для получения гидрогелей предназначенных для доставки лекарств и тканевой инженерии» |
| Актуальность | Разработка новых лекарственных форм с улучшенными свойствами на основе желатина представляет собой актуальную задачу для фармацевтической отрасли. Желатин, получаемый из коллагена, представляет собой природный полимер, который в последние десятилетия привлекает значительное внимание в области биомедицины благодаря своим уникальным свойствам. Он характеризуется высокой биосовместимостью, растворимостью в водных растворах и низкой иммуногенной реакцией, что делает его подходящим материалом для применения в тканевой инженерии и системах доставки лекарств. Однако, несмотря на эти преимущества, желатин имеет ряд ограничений, таких как недостаточная механическая прочность и стабильность в физиологических условиях, что ограничивает его применение. Для улучшения функциональных свойств желатина и расширения его применения в биомедицине, модифицируют его структуру, применяя различные химические реагенты. Одним из наиболее перспективных направлений является модификация желатина с использованием ненасыщенных ангидридов, таких как метакриловый, кротоновый и итаконовый ангидрид. Эти модификации не только способствуют повышению механической прочности производных, но и улучшают их способность к фотосшиванию, что позволяет создавать трехмерные сети гидрогелей с заданными свойствами. Метакрилоилированный желатин (желатин-MA) стал одним из наиболее изученных производных желатина благодаря своей способности образовывать гидрогели при облучении УФ-светом в присутствии фотоинциаторов. Важно отметить, что желатин уже содержит биоактивные последовательности, такие как аргининовая-гицилиновая-аспартатная (RGD) последовательность, что способствует прикреплению клеток и их миграции в созданной матрице. Модификации с кротоновым и итаконовым ангидридами предоставляют дополнительные функциональные группы, что открывает новые возможности для улучшения свойств желатина. |
| Цель | Цель данного проекта заключается в синтезе и характеристике метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина для получения гидрогелей, применяемых в доставке лекарств и тканевой инженерии. |
| Задачи | В соответствии с основной целью проекта поставлены следующие задачи для ее реализации:1. синтез метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина с использованием метакрилового, кротонового и итаконовый ангидридов.
2. исследование структуры полученных производных с использованием методов инфракрасной (ИК) и ядерно-магнитной резонансной (ЯМР) спектроскопии. Для количественной оценки степеней замещения функциональных групп будет применен колориметрический метод с 2,4,6-тринитробензосульфановой кислотой (TNBS assay). Понимание структурных изменений позволит прогнозировать свойства модифицированных желатинов и обеспечит связь с дальнейшими оценками реологических свойств.
3. исследование реологических свойств, а именно определить температуры плавления и гелеобразования при температурных диапазонах 0-40 °C и 40-0 °C соответственно. Методом динамической светорассеяния (ДРС) будут определены изоэлектрические точки, путем измерений электрофоретической подвижности. Исследование влияния pH на конформационные изменения структуры с использованием вискозиметрии. Эти данные критически важны для понимания поведения материалов в биомедицинских применениях и будут использованы при характеристике гидрогелей.
4. разработка фотосшитых гидрогелей на основе метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина с использованием фотоинициатора с последующим сшивания УФ-светом и изучение их физико-химических характеристик, таких как пористость, степень набухания и механические свойства, а также кинетику высвобождения модельного лекарственного вещества из матриц гидрогелей. Эти характеристики будут зависеть от предыдущих задач и определят применимость гидрогелей в системах доставки лекарств и тканевой инженерии.
5. исследование биосовместимости метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина с использованием методик оценки цитотоксичности, миграции, пролиферации, и морфологии клеток. Эти данные позволят оценить потенциальное применение гидрогелей в тканевой инженерии и будут непосредственно связаны с характеристиками гидрогелей.
 |
| Ожидаемые и достигнутые результаты | При реализации данного проекта будут получены следующие ожидаемые результаты:- за 2025 год: будет осуществлен синтез метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина с использованием метакрилового, кротонового и итаконовый ангидридов, соответственно. Будут проведены структурные исследования производных желатина с целью определения степеней замещения функциональных групп. Для этой цели будут применены методы инфракрасной (ИК) и ядерно-магнитной резонансной (ЯМР) спектроскопии, а также количественный анализ с использованием 2,4,6-тринитробензосульфановой кислоты (TNBS), что позволит получить полную картину структурных изменений в молекулах желатина после модификации; - за 2026 год: будут исследованы реологические свойства, а именно определены температуры плавления и гелеобразования при температурных диапазонах 0-40 °C и 40-0 °C соответственно. Методом ДРС будут определены изоэлектрические точки путем измерений электрофоретической подвижности. Будет исследован влияние pH на конформационные изменения структуры с использованием вискозиметрии. Будут разработаны фотосшитые гидрогели на основе желатин-МА, желатин-КА и желатин-ИА с использованием фотоинициатоа с последующим сшивания УФ-светом. Опубликование одной статьи в журнале из первых трех квартилей по импакт-фактору в базе данных Web of Science или имеющих процентиль по CiteScore в базе данных Scopus не менее 50.- за 2027 год: будут изучены физико-химических характеристик гидрогелей, такие как пористость, степень набухания и механические свойства, а также кинетика высвобождения модельного лекарственного вещества из матриц гидрогелей. Будет изучена биосовместимость метакрилоилированных, кротоноилированных и итаконоилированных производных желатина с использованием методик оценки цитотоксичности, миграции, пролиферации, и морфологии клеток. Опубликование одной статьи в журнале из первых трех квартилей по импакт-фактору в базе данных Web of Science или имеющих процентиль по CiteScore в базе данных Scopus не менее 50. |
| Имена и фамилии членов исследовательской группы с их идентификаторами (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, при наличии) и ссылками на соответствующие профили | 1. Шатабаева Эльвира Орынбасаровна, PhD – индекс Хирша по базе данных Scopus – 2, Scopus Author ID 57188923162,<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57188923162>. Индекс Хирша по базе данных Web of Science – 2, Researcher ID R-3120-2018, ORCID 0000-0000-1915-35198, <https://orcid.org/0000-0000-1915-35198>.
2. Калдыбеков Даулет Болатович, РhD – индекс Хирша по базе данных Scopus – 11, Scopus Author ID 55975396000, <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55975396000>, Индекс Хирша по базе данных Web of Science – 11, Researcher ID F-1321-2014, ORCID 0000-0002-7191-5465, <https://orcid.org/0000-0002-7191-5465>
 |
| Список публикаций со ссылками на них (по направлениям) | 1. **Shatabayeva E.O., Kaldybekov D.B**., Kenessova Z.A., Tuleyeva R.N., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V.V. Development of Mucoadhesive Vaginal Films for Metronidazole Delivery Using Methacryloylated, Crotonoylated, and Itaconoylated Gelatin Blends with Poly(vinyl alcohol) // AAPS PharmSciTech, 26(2):63, 2025 (**Q2**). *<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-025-03055-1>.*
2. **Shatabayeva E.O., Kaldybekov D.B**., Ulmanova L., Zhaisanbayeva B.A., Mun E.A., Kenessova Z.A., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V.V. Enhancing Mucoadhesive Properties of Gelatin through Chemical Modification with Unsaturated Anhydrides // Biomacromolecules. American Chemical Society, 25(3), 1612–1628, 2024 (**Q1**). [*https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c01183*](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c01183).
3. **Shatabayeva E.O., Kaldybekov D.B**., Tuleyeva R.N., Irmukhametova G.S., Polatkhan A.A., Khutoryanskiy V.V. Development and Investigation of Mucoadhesive Polymers Based on Chitosan for Intravesical Therapy // Eurasian Journal of Chemistry, 29 (4 (116), 13–21, 2024. *<https://doi.org/10.31489/2959-0663/4-24-2>.*
4. **Shatabayeva, E.O.,** Mun, G.A., Shaikhutdinov, Y.M., Khutoryanskiy, V.V. Gelatin: sources, preparation and application in food and biomedicine // Chemical Bulletin of Kazakh National University, 98(3), 28-46, 2020. *[https://doi.org/https://doi.org/10.15328/cb1112](https://doi.org/https%3A/doi.org/10.15328/cb1112).*
5. Kadyrzhan K., **Kaldybekov D.,** Baipakbaeva S.; Vitulyova Y., Matrassulova D., Suleimenov I. Electronic Fourier–Galois Spectrum Analyzer for the Field GF(31) // *Applied Sciences*, 14(17), 7770 **(2024). (IF=2.5; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 79)** <https://doi.org/10.3390/app14177770>
6. Tatykhanova G.S., Tuleyeva R.N., Nurakhmetova Zh.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 // *Macromolecular Chemistry and Physics,* 2400128 **(2024). (IF=2.5; Web of Science – Q3; Scopus CiteScore процентиль – 61)** <https://doi.org/10.1002/macp.202400128>
7. Suleimenov I.E., Baipakbayeva S.T., Mun G.A., **Kaldybekov D.B.,** Yermukhambetova B.B., Bakirov A.S. Analysis of phase transitions of thermoresponsive polymer based on N-vinylcaprolactam and 2-hydroxyethyl acrylate in solutions from the information theory point of view // *Eurasian Chemico-Technological Journal,* 26(2), 67–73 **(2024). (IF=0.5; Web of Science – Q4; Scopus CiteScore процентиль – 22)** <https://doi.org/10.18321/ectj1609>
8. Kudaibergenov S.E., Tatykhanova G.S., Gizatullina N.N., Tuleyeva R.N., **Kaldybekov D.B.,** Gussenov I.Sh., Berzhanova R.Zh., Mukasheva T.D., Vamvakaki M., Aseyev V.O., Khutoryanskiy V.V. Anionic polysaccharide-gellan as perspective polymer for potential application in medicine and oil recovery: A mini-review // *Uzbekistan Journal of Polymers,* 2(2), 39-56 **(2023)** <http://uzpolymerjournal.com/articles/article.php?id=230205>
9. Moiseev R.V., **Kaldybekov D.B.,** Filippov S.K., Radulescu A., Khutoryanskiy V.V. Maleimide-decorated PEGylated mucoadhesive liposomes for ocular drug delivery // *Langmuir,* 38, 13870-13879 **(2022).** **(IF=3.7; Web of Science – Q2; Scopus CiteScore процентиль – 78)** <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02086>
10. Brotherton E.E., Neal T.J., **Kaldybekov D.B.,** Smallridge M.J., Khutoryanskiy V.V., Armes S.P. Aldehyde-functional thermoresponsive diblock copolymer worm gels exhibit strong mucoadhesion // *Chemical Science,* 13, 6888-6898 **(2022). (IF=7.6; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 91)** <https://doi.org/10.1039/D2SC02074B>
11. Haddow P.J., da Silva M.A., **Kaldybekov, D.B.,** Dreiss C.A., Hoffman E., Hutter V., Khutoryanskiy V.V., Kirton S.B., Mahmoudi N., McAuley W.J., Cook M.T. Polymer architecture effects on poly(*N,N*-diethyl acrylamide)-*b*-poly(ethylene glycol)-*b*-poly(*N,N*-diethyl acrylamide) thermoreversible gels and their evaluation as a healthcare material // *Macromolecular Bioscience,* 22(3), 2100432 **(2021).** **(IF=4.4; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 80)** <https://doi.org/10.1002/mabi.202100432>
12. Shan X., Aspinall S., **Kaldybekov D.B.,** Buang F., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V. Synthesis and evaluation of methacrylated poly(2-ethyl-2-oxazoline) as a mucoadhesive polymer for nasal drug delivery // *ACS Applied Polymer Materials,* 3(11), 5882-5892 **(2021). (IF=4.4; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 78)** <https://doi.org/10.1021/acsapm.1c01097>
13. Abilova G.K., **Kaldybekov D.B.,** Irmukhametova G.S., Kazybayeva D.S., Iskakbayeva Zh.A., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V.V. Сhitosan/poly(2-ethyl-2-oxazoline) films with ciprofloxacin for application in vaginal drug deliver // *Materials,* 13(7), 1709 **(2020). (IF=3.1; Web of Science – Q2; Scopus CiteScore процентиль – 73)** <http://dx.doi.org/10.3390/ma13071709>
14. Agibayeva L.E., **Kaldybekov D.B.,** Porfiryeva N.N., Garipova V.R., Mangazbayeva R.A., Moustafine R.I., Semina I.I., Mun G.A., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V.V. Gellan gum and its methacrylated derivatives as *in situ* gelling mucoadhesive formulations of pilocarpine: *In vitro* and *in vivo* studies // *International Journal of Pharmaceutics,* 577, 119093 **(2020). (IF=5.3; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 92)** <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119093>
15. **Kaldybekov D.B.,** Filippov S.K., Radulescu A., Khutoryanskiy V.V. Maleimide-functionalised PLGA-PEG nanoparticles as mucoadhesive carriers for intravesical drug delivery // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 143, 24-34 **(2019). (IF=4.4; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 86)** <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.08.007>
16. Abilova G.K., **Kaldybekov D.B.,** Ozhmukhametova E.K., Saimova A.Zh., Kazybayeva D.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Chitosan/poly(2-ethyl-2-oxazoline) films for ocular drug delivery: formulation, miscibility, *in vitro* and *in vivo* studies // *European Polymer Journal,* 116, 311-320 **(2019). (IF=5.8; Web of Science – Q1; Scopus CiteScore процентиль – 92)** <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.04.016>
 |
| Информация о патентах | - |