

№14 ДӘРІСТІҢ ҚЫСҚАША МАЗМҰНЫ

Дәріс 14 Аурулар диагностикасына арналған наножүйелер.

Дәріскер: Керимкулова Алмагуль Рыскуловна
Химиялық физика және материалтану кафедрасының
қауымдастырылған профессоры

Дәрістің мақсаты: Наножүйелердің медицинада қолданылуының маңызды ауданы олардың негізінде аурулардың бастапқы сатыларында пациент диагнозын дәл анықтауға арналған жаңа экспресс - диагностика әдістерімен танысу.

Клиникалық медицина дамуының қазіргі заманғы деңгейінде лабораториялық зерттеулердің маңызы өте жоғары. Жаңа дәрілік заттарды, жаңа емдеу әдістерін, күрделі хирургиялық қолсұғушылықтар мен реанимациялық шараларды жүргізуді қолдану үздіксіз лабораториялық бақылауды қажет етеді. Соңғы онжылдықта бір стационарлы ауру адамға қатысты лабораторлық зерттеулер саны 3 есе артты. Келер жылдары бұл тенденция тек артып отырады. Қазіргі кезде қолданылатын диагностика әдістерінің алуан түрлілігіне қарамастан, олардың көбісі жеткіліксіз спецификалылығымен өлшенетін концентрациялар талдауы немесе диапазонының сезімталдығына байланысты шектеулерге ие. Көптеген талдау әдістері аналитикалық химияның автоматталмаған әдістемелеріне сүйенеді. Бұл әдетте төмен дәлділікке әкеледі, талдауды баяу әрі қымбат етеді. Сандық талдау жағдайында биомолекулаларды анықтау күрделілігі талдау ұзақтығын арттыра түседі және оны жүргізу үшін лабораторияның болуын қажет етеді. Реанимациялық және хирургиялық практикада биохимиялық немесе иммунологиялық сынақтарды лезде жүргізу қажеттілігі туындайды. Осыған байланысты биологиялық белсенді заттарды (антигендерді, антиденелерді, ферменттерді, гормондарды, және т.б) сандық анықтаудың экспресс әдістерін дамыту мәселесі үлкен маңызға ие.

90-жылдардың ортасынан бастап вирустар, токсиндер, аллергендер мен наркотикалық препараттардың үлкен жинағына экспресс- сынақтар жүргізу мүмкіндігі пайда болды. Қазіргі кезде миокард инфаркті, жүрек мүкісі, ми ишемиясы, ауыр уытты күй сияқты ауыр аурулардың панельді экспресс-диагностикасының жүйелері өңделіп шығарылды. Мұндай жүйелердің жұмыс істеу принципі қан құрамында белгілі бір аурудың селективті маркерлерін анықтап, олардың арақатынасын талдауға негізделген. Диагностика ауру адамның төсегінің қасында 15 минутта жасалады, талдауға алынатын үлгілер алдын - ала дайындауды қажет етпейді. Панельді жүйелер диагностиканың басқа әдістері (электрокардиография, компьютерлі және магнито-резонансты томография) шамасыз болғанда ауру дамуының алғашқы сатыларында қолданылуы мүмкін. Панельдерді қолдану сапалы, жартылай сандық, ал кейде сандық нәтижелерді бірнеше минутта алуға

мүмкіндік беріп, дәрігерлер тез арада ем түрін анықтап, сәйкес терапия қолдануына мүмкіндік береді.

Biosite компаниясы 1992ж. шығарған алғашқы панельдердің бірі (Triage Drugs of Abuse Panels) зәрде иммунохроматографиялық талдаумен тоғыз түрлі наркотикалық заттың метаболиттерін анықтайтын шағын портотивті панель болды. Кейінірек 1999 ж. осы компания ақуызды молекулаларға алғашқы экспресс - сынақты (Triage Cardiac Panel) жасады, ал 2001 ж. бір панельде 100 ақуызды бір мезгілде анықтау мүмкіндігін көрсетті.

Диагностикалық панельдердің жұмыс істеу принципі компоненттердің құрамында белгілі бір химиялық реагенттер (бұлармен әрекеттесу боялған немесе флуоресцирлеуші комплекстердің түзілуіне әкеледі) бар панельдің қатаң детерминделген аудандарына микрокапиллярларлы диффузиясына негізделеді. Реакциялық ауданда зерттеу мақсатына байланысты талданатын молекулалармен байланысатын флуоресцентті белгіленген антиденелер немесе антигендер болады. Иммунофлуоресцентті талдау әдістемесін қолдану үлкен спецификалық пен сезімталдықты қамтамасыз етеді. Дәлдіктің артуы өлшеулер санын арттыру есебінен жүзеге асады. Бірақ иммуноабсорбциялық және иммунофлуоресцентті экспресс-талдау әдістемелерінің кемшіліктері де бар: спектроскопиялық әдістер жұтылу немесе флуоресценция жолақтарының бүркелу жағдайында және ерітінділер опалесценциясы негізінде дәл емес нәтижелер береді.

Бұл мәселені шешу мақсатында биомолекулаларды анықталатын ақуыздарға қатысты комплиментарлы антиденелер немесе молекулалар моноқабатымен қапталған кеуекті кремнийдің композитті үлпектері негізіндегі гибриді наноқұрылымдармен детекторлау әдісі ұсынылды. Бұл тәсіл аналитикалық тұрғыдан да, экологиялық тұрғыдан да қарапайым әрі тиімді болады. Биологиялық белсенді заттардың молекулаларын комплементарлы ақуыздар көмегімен жоғары селективті түрде сорбциялау мүмкін болғандықтан, ерітіндідегі белгілі бір компоненттің концентрациясын анықтау резонансты сенсорлар (мысалы, беті жоғары дамыған кремнийлі немесе пьезокварцты пластинкалар) бетінде хемосорбцияланатын молекулалар массасын өлшеу арқылы жүргізілуі мүмкін (сурет).

Антидененің бактерияны, вирусты немесе патоген молекуласын басып алу кантилевердің тербелістерінің жиілігінің өзгеруіне әкеліп, бұл биологиялық белсенді заттың мөлшерін дәл анықтауға мүмкіндік береді. Қазірдің өзі кантилевер бетін жасаумен қатар, оны белгілі бір биомолекулалар типіне қатысты спецификалық болуын, яғни белгіленген биологиялық объектілерді басып алуға қабілетті болуын жасауға болады. Бірнеше кантилеверді матрицаға біріктіріп, ортада патогендердің түрлі типтерінің болуын бір мезгілде детекторлауға болады. Оларды анықтауға резонанциялаушы нанотаразылар «келтірілген». Мұндай құрылғылар күрделі ауруларды тез арзан және дәл диагностикалауға мүмкіндік береді: бір чип қанның бір тамшысы бойынша толық диагностиканы қамтамасыз ете алады.

Бионанотехнологиялардың қазіргі дамуы комплексті медициналық наножүйелерді құрастыруға және биоорталарды жеке молекулалар деңгейінде бақылауға мүмкіндік береді.

Мұндай жүйелер күрделі болғандықтан «чиптағы зертханалар» деген атқа ие болды (сурет). Мысалы, белгілі бір ақуызды молекулаларды немесе ДНҚ жеке спиральдерін анықтаумен қатар, олардың концентрациясын да анықтайтын нано сенсорлар прототиптері жасалды. Бұл полимеразалы тізбекті реакцияларға (polymerase chain reaction, PCR) байланысты мүмкін болады. Полимеразалы тізбекті реакциялар – температуралы - бақыланбалы циклді реакциялар көмегімен ДНҚ концентрациясын арттыруға мүмкіндік беретін ферментативті әдіс. PCR реакцияларында ДНҚ молекулаларының саны әрбір цикл сайын еселенеді. Қазіргі кезде мұндай құрылғылар клиникалық сынақтан өтіп, рак аурулары кезіндегі сирек кездесетін ДНҚ мутацияларын анықтау үшін қолданылады. Чиптағы зертханалар қанның экспесті комплексті талдауын жүзеге асыруға мүмкіндік береді, аллергиялардың болуын және олардың белгілі бір препараттарға деген деңгейін немесе диабетті аурулардың қанындағы глюкоза мөлшерін анықтайды.

Наноматериалдардың бионанотехнологияларда қолданылуының ең маңызды аудандарының бірі ауруларды алғашқы сатыларда диагностикалау болып табылады. Ол үшін *in-vivo* ауруларды (яғни тірі ағзаның ішіндегі) танып білудің арнайы жүйелері өңделіп шығарылуда. Адам денесіне терідегі пластырь арқылы инъекция жолымен немесе тағаммен бірге белгілі бір жасушалы органоидтар типінің химиялық әсеріне спецификалық гибриді органо-неорганикалық наноқұрылымдарды енгізеді. Мұндай бөлшектердің мөлшері аз (шамамен 5 нм) болғандықтан, олар ағзаның кез келген аудандарына ене алады. Наносенсорлар ағзадағы лимфоциттерге еніп, жасуша құрылымы ағзаның иммунды жауабының нәтижесінде өзгерген кезде флуоресценциялауды бастайды (сурет).

Осы жарқырауды ерекше әдістермен (мысалы, ағзаның алғашқы қуыстарына енгізілетін арнайы детекторлар көмегімен немесе белгілі бір толқын ұзындығы бар қоздырушы сәулелендіру әсерімен қан немесе ұлпа үлгілерін микроскопиялық талдау арқылы) тіркеу ғана қалады. Сонымен, диагноз қойылады.