

Махаева Данэля Нурлановнаның
8D07105 – «Органикалық заттардың химиялық технологиясы»
мамандығы бойынша PhD философия докторы ғылыми дәрежесін алу үшін
«Медицинада қолдану үшін поли(2-оксазолин) негізіндегі құрамында иод бар
жаңа полимерлі композицияларды әзірлеу» тақырыбындағы
диссертациясына
АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Соңғы бес жыл ішінде зерттеушілер вирустар мен микробтардың қоғамдық орындарда және көлікте таралу қаупіне, сондай-ақ микроорганизмдердің антибиотиктердің көпшілігіне төзімділігіне байланысты тиімді микробқа қарсы агенттерді құру бағытына ерекше қызығушылық танытты. Иод микробқа қарсы және антисептикалық қасиеттерге ие және бір уақытта микробтық жасушалардың барлық мүшелеріне әсер етеді. Иодтың әсер етуі мембраналар мен цитоплазманың тез бұзылуына әкеледі, ал полимерлі тасымалдаушылармен комплекс түзілуі иодтың ерігіштігін арттырып қана қоймай, сонымен қатар оның ұзартылған босатылуына және бос тепе-теңдік концентрациясының төмендеуіне ықпал етеді. Полимерлері бар иод кешендері (иодофорлар) бактерицидтік, фунгицидтік және вирулицидтік белсенділікті көрсетеді. Әдебиеттерге сәйкес, поливинил спирті, крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), хитозан, полиэтиленгликоль (ПЭГ) және циклодекстриндер сияқты көптеген суда еритін полимерлері бар иод кешендері зерттелді. Қазіргі уақытта поливинилпирролидон-иод сыртқы қолдануға және әртүрлі құрылғылардың беттерін дезинфекциялауға арналған микробқа қарсы препарат ретінде кеңінен қолданылады.

Поли(2-оксазолиндер) - биоүйлесімділігі, цито-, гемоүйлесімділігі бар және иммуногенділігі жоқ полимерлер классы. Поли(2-метил-2-оксазолин) (ПМОЗ), поли(2-этил-2-оксазолин) (ПЭОЗ), поли(2-пропил-2-оксазолин) (ППОЗ) және поли(2-изопропил-2-оксазолин) (ПиПОЗ) сияқты кейбір поли(2-оксазолиндер) суда ериді. Поли(2-оксазолиндер) құрылымында ПВП ұқсайтын карбонил тобы мен амидтік байланысы бар және көптеген биомедициналық қолданбаларда ПВП мен ПЭГ-қа әлеуетті балама болып табылады. Сонымен қатар, қазіргі уақытта әдебиетте поли(2-оксазолиндер) негізіндегі иодофорларға арналған зерттеулер жоқ екені белгілі.

әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің органикалық заттардың, табиғи қосылыстар мен полимерлердің химиясы және технологиясы кафедрасында көптеген жылдар бойы полимерлі кешен түзілуін зерттеу бойынша зерттеулер сәтті жүргізіліп келеді, бұл жоғары рейтингті журналдардағы көптеген басылымдарда көрінеді. Бұрын кафедрада моноэтанолламиннің винил эфирінің гомо - және сополимерлерінің иодпен кешенді түзілуі бойынша зерттеулер жүргізілген. Кафедраның ғылыми нәтижелерінің негізінде хитозан және ПЭОЗ негізіндегі жаңа мукоадгезиялық үлдір материалдары және тетраакрилат пентаэритритол, триметилпропантриакрилат, пентаэритритол тетраакис(3-

меркаптопропионат), поли (этиленгликоль)диакрилат қынапқа арналған дәрілік заттарды жеткізу гидрогельдері құрылды.

Бұл диссертациялық жұмыс кафедраның ғылыми-зерттеу жұмысының жалғасы болып табылады және қынаптық инфекцияларды емдеуге арналған микробқа қарсы қасиеттері бар поли(2-оксазолиндер) негізіндегі құрамында иод бар жаңа композициялар жасауға бағытталған.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: медицинада қолдану үшін микробқа қарсы қасиеттері бар құрамында иод бар жаңа полимерлі композициялардың технологиясын әзірлеу үшін поли(2-оксазолин)дер және иод негізіндегі жаңа кешендерін зерттеу болып табылады.

Зерттеу міндеттері:

- ПМОЗ, ППОЗ синтезі, полиалкилоксазолиндердің (ПАОЗ) иодпен комплекс түзілуін зерттеу, әртүрлі физика-химиялық әдістермен ПВП және ПАОЗ негізіндегі иодофорлардың салыстырмалы сипаттамасы;

- ПЭОЗ негізінде құрамында иод бар полимерлі гидрогельді композициялар жасау, олардың физика-химиялық сипаттамаларын, *in vitro* микробқа қарсы және *in vivo* мукоадгезиялық қасиеттерін, және қынапқа арналған гидрогельді дәрілік нысандар ретінде қолдану мүмкіндігін белгілеу үшін жануарларға жергілікті тітіркендіргіш әсерін зерттеу;

- - ПЭОЗ негізінде құрамында иод бар гидрогельді полимерлі композицияларды алу технологиясын әзірлеу: өндірістің материалдық балансын, негізгі технологиялық жабдықты және экономикалық негіздемені есептеу.

Зерттеу әдістері: УК спектроскопия, ¹H ЯМР спектроскопиясы, Фурье түрлендіру ИҚ спектроскопиясы, динамикалық жара шашырау әдісі, изотермиялық калориметрия, Ussing Chamber көлденең диффузиялық система әдісі, вискозиметрия, микробиологиялық зерттеулер және *in vivo* қояндарда зерттеу.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

- УК-спектрлерде батохромды ауысумен болуымен және оптикалық тығыздықтың өзгеруімен, ерітінділердің сипаттамалық тұтқырлығының төмендеуімен және Хаггинс константасын көтерілуімен, ПЭОЗ макромолекулалардың гидродинамикалық радиусының 7,6 нм-ден 4,8 нм-ге дейін төмендеуімен және және 2:1-ге тең [полимер]:[иод] моль қатынасында ПЭОЗдың иодпен мономолекулалық кешеннің пайда болуы арқылы сипатталатын ПМОЗ, ПЭОЗ және ППОЗ 1: 1, 5:1 және 10:1-ге тең [полимер]: [иод] моль қатынасында иодпен кешендер түзіледі.

- ПЭОЗ ПВП-мен салыстырғанда иодпен кешенді түзілу үлкен қабілеттілігімен сипатталады, бұл иодтың ПЭОЗ-бен байланысу константасының үлкен мөлшерімен (30% жоғары) және иодтың таралу коэффициентінің мәнімен (ПЭОЗ – 1,47 иодофоры мен ПВП – 1,1 иодофоры үшін) расталады.

- ПМОЗ, ПЭОЗ және ППОЗ полиалкилоксазолиндерінің иодпен өзара әрекеттесуі -CH₃-C₂H₅-C₃H₇ қатарындағы алкил алмастырғыштың электрон донорлық қасиеттерінің жоғарылауымен күшейеді және иодофорлар

жүйелеріндегі Хаггинс константалары мен иодтың таралу коэффициентінің жоғарылауымен сипатталады.

Зерттеудің негізгі нәтижелері және алынған нәтижелердің жаңалығы мен маңыздылығын негіздеу:

1. Коммерциялық қол жетімді ПЭОЗдың химиялық модификациясымен ПМОЗ және ППОЗ синтезделді. Олардың құрылымы ИҚ, ЯМР – спектроскопиямен анықталды және гидродинамикалық қасиеттері зерттелді. Алғаш рет, изотермиялық калориметрия, динамикалық жарық шашырауы, капиллярлық вискозиметрия, УФ – спектроскопиясы және көлденең диффузиялық системадағы таралуы сияқты әртүрлі заманауи физика-химиялық талдау әдістерімен ПВП мен салыстырғанда ПЭОЗ, ПМОЗ, ППОЗ иодпен молекулааралық өзара әрекеттесудің негізгі заңдылықтары анықталды. Кешендегі иод концентрациясының жоғарылауымен неғұрлым қарқынды бояу, кешендердің агрегациясы жүреді, бұл сипаттамалық тұтқырлықтың төмен мәнінде және ПЭОЗ гидродинамикалық радиусының 7,6-дан 4,8 нм-ге дейін төмендеуінде көрінеді. ПЭОЗ және иодқа мономолекулалық байланыс тән екені алғаш рет динамикалық жарық шашырау және изотермиялық калориметрия әдісімен анықталды. Титрлеу изотермалары макромолекулалардың конформациялық өзгерістерінен және кейіннен кешендердің иодпен агрегациясынан тұратын сулы ерітіндідегі полимерлердің екі фазалы әрекетін көрсетеді. Жұмыста алғаш рет иодпен полимерлердің кешен түзілуін зерттеу үшін көлденең диффузиялық жасуша әдісі қолданылды. Көлденең диффузиялық системадағы ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ-дың байланыстыру қабілетін зерттеуі поли(2-оксазолиндер) иодты байланыстырудың үлкен қабілетін көрсететінін көрсетті, ал байланыстыру қабілеті поли(2-оксазолиндер) құрылымына байланысты.

2. Алғаш рет ПЭОЗ және иод кешендерінің негізінде гидрогельді полимерлі композициялар жасалды және *in vitro* микробқа қарсы қасиеттері, жабысқақ, *in vivo* қынаптық ортаның жергілікті тітіркендіргіш қасиеттері зерттелді. Гидрогель құрамындағы ПЭОЗ мөлшері реологиялық сипаттамаларды жақсартады және иодтың ұзақ бөлінуіне ықпал етеді. Композициялардағы карбополдың оңтайлы концентрациясы 1,25 % құрайды. ПЭОЗ негізіндегі иодофорлар иодпен салыстырғанда вирусқа қарсы және фунгицидтік белсенділігі жоғары. Бұл жағдайда гидрогельді композициялар эксперименталды қояндардың аналықтарының қынаптық ортасына тітіркендіргіш әсер етпейді және қынапта 48 сағат бойы сақталады.

3. Алғаш рет карбопол мен поли(2-этил-2-оксазолин) иодпен кешені негізінде гидрогельді композицияларды алудың принципті технологиялық схемасы әзірленді, гидрогельді дәрілік формалардың алудың зертханалық регламенті әзірленді, жылына 1000 дана өнім үшін өндірістің материалдық балансы, негізгі жабдықтың өнімділігі және өндірістің негізгі экономикалық көрсеткіштері есептелген. Өндірілетін өнімнің құны, өтелу мерзімі мен рентабельділігі тиісінше 12 369,25 теңгені, 2,9 жылды және 23,9% құрайтыны анықталды.

Нәтижелердің теориялық және практикалық маңыздылығы

Микробқа қарсы қасиеттері бар полиоксазолиндерге негізделген жаңа құрамында иод полимерлі композицияларды жасау үшін поли(2-оксазолин)-дердің иодпен кешен қалыптасуының белгіленген негізгі заңдылықтарын қолдануға болады. ПЭОЗ-ға негізделген құрамында иод бар гидрогельді полимерлі композициялар қолданудың кең спектріндегі микробқа қарсы мукоадгезиялық препараттар ретінде ұсынылуы мүмкін (жергілікті, буккальды, қынаптық және т.б.).

Ғылымды дамыту бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға (жобаларға) сәйкестігі

Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің АР08052780 «Гидрофильді полимерлер негізінде жаңа вагинальды дәрілік формаларды алу технологиясын жасау» 2020-2022 ж. гранттық қаржыландыру бағдарламасы аясында орындалды.

Жарияланымдар

Диссертациялық жұмыс шеңберінде жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде 6 ғылыми жұмыс, оның ішінде «European Polymer Journal» халықаралық рецензияланатын журналында 1 мақала (Q1, процентиль 90 %), «Review Journal of Chemistry» журналында 1 шолу мақаласы (жаңа атауы Reviews and Advances in Chemistry, Pleiades Publishing, Ltd. баспасы, Springer Nature таратады), Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдар тізіміне енгізілген «Қазақстан Химиялық Журналы» журналында 1 мақала жарияланды, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 3 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Әр мақаланы дайындауға докторанттың жеке үлесі

Докторант «European Polymer Journal» журналында (2022, V. 165, №15, P.111005 - 111015, Q1) «Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties» мақаласын құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.

Докторант «Қазақстан Химиялық Журналы» журналында (2022, 4(80), б. 26-36) «Иод қосылған поли(2-этил-2-оксазолин) кешені және карбопол негізінде гидрогельді жақпа майларын алу және физика-химиялық қасиеттерін зерттеу» мақаласын құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.

Докторант «Review Journal of Chemistry» журналында (2020, V. 10, №1, P. 40-57) «Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications» шолу мақаласын ресімдеуге және әдебиеттерді жинауға тікелей қатысты (жаңа атауы Reviews and Advances in Chemistry, Pleiades Publishing, Ltd. баспасы, Springer Nature таратады).

Докторант халықаралық ғылыми конференцияларда 3 баяндаманың материалдары мен тезистерін құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.