АННОТАЦИЯ

«8D05301 – Химия» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған диссертациялық жұмыс

Төлеуов Ұлығбек Борашұлы

«Биомедициналық қолдануға арналған қос торлы негіздегі полимерлік гидрогельдердің синтезі мен қасиеттері»

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы

Диссертациялық жұмыс дербестендірілген имплантологияда қолдану мақсатында дәлдігі жоғары 3D-басып шығаруға жарамды қос торлы құрылымдар негізіндегі жаңа биосәйесімді полимерлік гидрогельдерді әзірлеу мен синтездеуге арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Полимерлік гидрогельдер серпімділіктің бірегей үйлесімі және биологиялық тіндердің физика-механикалық қасиеттерін имитациялау қабілетінің арқасында зерттеушілердің ерекше назарын аударуда. Бұл материалдар тіндік инженерияны, регенеративті медицинаны, имплантацияланатын жүйелер мен функционалдық биоматериалдарды қоса алғанда, биомедицинада кеңінен қолданылады. Алайда бір полимерлік торға негізделген дәстүрлі гидрогельдер көбіне механикалық беріктігінің жеткіліксіздігімен, циклдік жүктемелерге төзімділігінің төмендігімен және қызмет ету мерзімінің шектеулілігімен сипатталады, бұл олардың практикалық қолданылу аясын едәуір тарылтады.

Гидрогельдердің пайдалану сипаттамаларын жақсартудың неғұрлым перспективалы бағыттарының бірі - биосәйесімділігі мен гидрофильдік қасиеттерін сақтай отырып, жоғары беріктікті, тозуға және бұзылуға төзімділікті үйлестіретін қос торлы материалдарды әзірлеу. Осы тұрғыда жоғары биосәйесімділігімен, химиялық тұрақтылығымен және физикалық әрі химиялық тігілу қабілетімен ерекшеленетін поливинил спирті негізіндегі гидрогельдерді қатаң торлы құрылым түзетін және материалдың механикалық қасиеттерін жақсартатын полиэфирлі шайырлармен біріктіру айрықша қызығушылық тудырады.

Қос торлы гидрогельдер саласындағы зерттеулердің белсенді дамуына қарамастан, компоненттерді ұтымды таңдау, синтез жағдайларын оңтайландыру және поливинил спирті мен полиэфирлі шайырлар негізіндегі гидрогельдердің құрылымдық-механикалық қасиеттерін басқару мәселелері жеткілікті зерттелмеген. Атап айтқанда, торлардың арақатынасы, торлар арасындағы өзара әрекеттесулердің табиғаты және тігілу параметрлерінің алынатын материалдардың биосәйесімділігіне, механикалық беріктігі мен тұрақтылығына әсері терең талдауды қажет етеді.

Дербестендірілген және функционалдық тұрғыдан бейімделген имплантацияланатын материалдарға сұраныстың артуына байланысты поливинил спирті мен полиэфирлі шайырлардың қос торлары негізіндегі жаңа полимерлік гидрогельдерді әзірлеу өзекті ғылыми және қолданбалы міндет болып табылады. Осы жүйелердегі «құрылым-қасиет» өзара байланысын

анықтауға бағытталған кешенді зерттеулер берілген сипаттамалары бар жаңа буын гидрогельдерін мақсатты жобалауға негіз қалайды және олардың биомедициналық практикада қолданылу мүмкіндіктерін кеңейтеді.

Зерттеудің мақсаты: берілген құрылымдық-механикалық және физика-химиялық қасиеттері бар поливинил спирті мен полиэфирлі шайырлардың қос торлары негізіндегі полимерлік гидрогельдерді әзірлеу және синтездеу, сондай-ақ биомедициналық және имплантологиялық жүйелерде қолдану үшін олардың түзілу жағдайлары, құрылымы мен пайдалану сипаттамалары арасындағы өзара байланысты анықтау.

Зерттеудің міндеттері.

1. Полиэтиленгликольді фумар қышқылымен тікелей поликонденсациялау арқылы полиэтиленгликольфумаратты синтездеу әдістемесін әзірлеу, реакция ұзақтығының оның молекулалық-массалық сипаттамалары мен қанықпаған байланыстар мөлшеріне әсерін анықтау, сондай-ақ алынған макромономердің химиялық құрылымын растау.
2. Полиэтиленгликольді макромономерлерді фотохимиялық тігу және ПВС-ны циклдік мұздату–еріту әдісімен физикалық тігу арқылы ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА және ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА негізіндегі қос полимерлік торлы гидрогельдерді алу әдістемелерін әзірлеу.
3. Гидрогельдердің құрамы мен оларды қалыптастыру жағдайларының, соның ішінде ПВС-ның молекулалық массасы мен концентрациясының, ПЭГМА, ПЭГДА және танин қышқылы мөлшерінің, ультракүлгін сәулелендіру ұзақтығы мен мұздату–еріту параметрлерінің материалдардың құрылымына, реологиялық, физика-механикалық және адгезиялық қасиеттеріне әсерін анықтау.
4. Гидрогельдердің фазалық күйін, морфологиясын және молекулааралық әрекеттесулерінің сипатын зерттеу, сондай-ақ қос полимерлік тордың қалыптасуындағы ПВС-ның микрокристалдық домендері мен танин қышқылымен түзілетін сутектік байланыстардың рөлін анықтау.
5. Гидрогельдердің термиялық деструкциясы мен сусыздану заңдылықтарын анықтау, термиялық деструкцияның кинетикалық параметрлері мен судың тиімді диффузия коэффициенттерін есептеу.
6. Көлемдік фотополимерлеу, экструзиялық 3D-басып шығару және стереолитография әдістерімен үшөлшемді гидрогельдік конструкцияларды қалыптастыру жағдайларын оңтайландыру, олардың құрылымдық-механикалық сипаттамаларын салыстыру және алынған материалдардың дермалық фибробласттармен цитосыйымдылығын бағалау.

Зерттеу нысандары. ПВС және полиэфирлі шайырлар негізіндегі полимерлік гидрогельдер.

Зерттеу пәні. Синтез және қалыптастыру параметрлерінің, соның ішінде компоненттер арақатынасының, криоөңдеу жағдайлары мен басып шығару әдісінің гидрогельдердің құрылымдық-морфологиялық және механикалық қасиеттеріне, сондай-ақ олардың in vitro биосәйесімділігіне әсері.

Зерттеу әдістері. Жұмыста тікелей поликонденсация, фотополимерлеу, циклдік мұздату-еріту, гель-өткізгіш хроматография, ИҚ-Фурье және ^{1}Н ЯМР-

спектроскопия, толық ішкі шағылысу ИҚ-Фурье-спектроскопиясы, оптикалық, сканерлеуші және трансмиссиялық электрондық микроскопия, рентгендік дифракция, реометрия, механикалық сынақтар, ісіну мен дегидратацияны зерттеу, термогравиметриялық және дифференциалдық-термогравиметриялық талдау, кинетикалық модельдеу, көлемдік фотополимерлеу, экструзиялық 3D-басып шығару, стереолитография, адгезиялық сынақтар, МТТ-тест және дермалық фибробласттардың морфологиялық талдауы қолданылды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. Орташа сандық молекулалық массасы (Mn) 3505 Да және орташа массалық молекулалық массасы (Mw) 5834 Да болатын, берілген молекулалық-массалық параметрлермен сипатталатын полиэтиленгликоль фумараты негізіндегі суда еритін полиэфирлік табиғатты макромономерлерді синтездеудің тиімді және ғылыми негізделген әдісі әзірленді. ИҚ-Фурье және ^{1}Н ЯМР-спектроскопия әдістерімен макромономер құрылымында теориялық есептелген қанықпаған қос байланыстар мөлшерінің шамамен 11%-ы сақталатыны анықталды, бұл оның кейіннен химиялық тігілуін және физика-химиялық қасиеттері реттелетін үшөлшемді гидрогельдік торлардың түзілуін қамтамасыз етеді.

2. Полиэтиленгликольді макромономерлер (ПЭГФ немесе ПЭГМА) мен поливинил спирті негізіндегі қос полимерлік торлы гидрогельдерді алу әдісі әзірленді. Бірінші химиялық тігілген полимерлік тор 365 нм толқын ұзындығында 0,25 масс.% концентрациядағы TPO-Li фотоинициаторын пайдаланып фотополимерлеу арқылы түзіледі. Үлгілерді кейіннен циклдік мұздату-еріту әдісімен өңдеу (-50 °C; 2 сағ мұздату және 2 сағ еріту) микрокристалдық домендердің түзілуі есебінен поливинил спиртінің екінші физикалық тігілген торын қалыптастырады, бұл гидрогельдердің құрылымдық тұрақтылығы мен механикалық сипаттамаларын арттырады.

3. Фототігілген ПЭГМА/ПЭГДА торы мен физикалық тігілген ПВС торына негізделген биосәйесімді өзара енетін полимерлік гидрогельдердің жаңа түрі әзірленді. ПВС енгізу ПВС тізбектері мен ПЭГМА/ПЭГДА торы арасындағы топологиялық ілінісулердің түзілуі есебінен серпімділік модулін арттыратыны анықталды. ПВС-ті циклдік мұздату-еріту барысында түзілетін микрокристаллиттермен және танин қышқылымен кооперативті сутектік байланыстар арқылы дәйекті қос тігу гидрогельдердің серпімділік модулін тиісінше 2 және 6 есе арттырады. Микрокристалдық домендер мен сутектік байланыстардың түзілуі рентгендік дифракция және толық ішкі шағылысу ИҚ-Фурье-спектроскопиясы әдістерімен расталды. Компоненттердің микрофазалық бөлінуі ПВС-пен байытылған микродомендердің түзілуіне және ПВС-ПВС молекулааралық байланыстарының күшеюіне ықпал ететіні көрсетілді. Алынған гидрогельдер адамның бұлшықет және сіңір тіндерінің қасиеттерімен салыстырылатын механикалық сипаттамаларға және дермалық фибробласттар моделінде расталған биосәйесімділікке ие, бұл оларды регенеративті медицинада қолданудың перспективалылығын негіздейді.

4. Әзірленген гидрогельдердің жоғары биосәйесімділігі МТТ-тест нәтижелерімен және дермалық фибробласт жасушаларының гидрогельдермен тікелей жанасу жағдайындағы зерттеулермен расталды. Үлгілерді PBS-буферінде бір апта инкубациялағаннан кейін жасушалардың өміршеңдігі бақылау мәндерімен салыстырылатын деңгейде сақталатыны көрсетілді. Гидрогельдер жасушалық дақылдармен тікелей жанасқанда жасушалардың өміршеңдігі 70%-дан асты, бұл in vitro цитоуыттылықты бағалауға арналған ISO 10993-5 халықаралық стандартының талаптарына сәйкес келеді. Алынған нәтижелер айқын цитоуытты әсердің жоқтығын көрсетеді және әзірленген гидрогельдерді биомедицинада қолданудың перспективалылығын растайды.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы. ПЭГФ-ті тікелей поликонденсациялау әдістемесі әзірленді. Алынған макромономер Mn = 3505 Да, Mw = 5834 Да және 1,665 полидисперстілік индексімен сипатталады. Поликонденсация ұзақтығы артқан сайын қанықпағандық дәрежесі төмендейтіні анықталды; 8 сағ реакциядан кейін қос байланыстар мөлшері теориялық мәннің шамамен 11%-ын құрап, фототігілу үшін жеткілікті деңгейде сақталды.

ПВС/ПЭГФ-ПЭГДА және ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА қос торлары әзірленді. ПВС молекулалық массасы мен концентрациясының, ПЭГМА және ПЭГДА үлесінің, ультракүлгін сәулелендіру уақыты мен криоөңдеудің фазалық күйге және реологиялық мінез-құлыққа әсері анықталды. Молекулалық массасы төмен ПВС мөлдір әрі біртекті жүйелердің түзілуіне ықпал етеді, ал ультракүлгін сәулелендіру ұзақтығын 5 минутқа дейін арттыру жинақтау модулінің айқын платосымен сипатталатын тұрақты химиялық тігілген тордың қалыптасуын қамтамасыз етеді.

ПЭГМА-ПЭГДА торына ПВС енгізу топологиялық ілінісулер есебінен гидрогельдердің серпімділік модулін арттыратыны көрсетілді. Модульдің ең жоғары мәні ПВС мөлшері 2 масс.% болғанда байқалды; жоғары концентрациялардағы төмендеу компоненттердің микрофазалық бөлінуімен байланысты. Физикалық тігістер тығыздығының артуы ісіну дәрежесін төмендетіп, құрылымдық тұрақтылықты жоғарылатады. ПЭГФ-ті ПЭГМА-мен алмастыру тығыз, біртекті және тұрақты морфологияның түзілуіне ықпал етеді. ПВС микрокристалдық домендерінің түзілуі рентгендік дифракциямен, ал ПВС пен танин қышқылы арасындағы сутектік байланыстар толық ішкі шағылысу ИҚ-Фурье-спектроскопиясымен расталды.

Термиялық талдау тор құрамы мен тігілу тығыздығы термиялық тұрақтылықты және деструкцияның көпсатылы сипатын анықтайтынын көрсетті. ПЭГДА мөлшерінің артуы тығыз коваленттік тордың түзілуіне байланысты термиялық ыдыраудың энергетикалық тосқауылын жоғарылатады. Фик моделі бойынша судың тиімді диффузия коэффициенттері есептелді: дегидратацияның баяулауымен олардың төмендеуі полимерлік тор тығыздығының артуына және ылғал тасымалына кедергінің ұлғаюына байланысты.

Гидрогельдік құрылымдарды көлемдік фотополимерлеу, экструзиялық 3D-басып шығару және стереолитография әдістерімен қалыптастыру

мүмкіндігі көрсетілді. Ең жоғары механикалық көрсеткіштер көлемдік фотополимерлеу арқылы алынған үлгілерде анықталды, ал аддитивті технологиялар берілген геометриядағы кеңістіктік нысандарды қайталанымды түрде қалыптастыруды қамтамасыз етті. 20 масс.% танин қышқылын енгізу адгезиялық беріктікті шамамен 9-10 кПа-ға дейін арттырады. МТТ-тест және дермалық фибробласттармен тікелей жанасу сынақтары тәжірибе жағдайында айқын цитоуытты әсердің жоқтығын растады: жасушалардың салыстырмалы өміршеңдігі 70%-дан асты және жасушалар өзіне тән морфологиясын сақтады.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет ПЭГФ, ПЭГМА және ПЭГДА қолдану арқылы ПВС пен полиэтиленгликольді макромономерлердің қос торлары негізіндегі гидрогельдер алынды, бұл компоненттер концентрацияларының кең ауқымында бір фазалы және біртекті жүйелердің түзілуін қамтамасыз етті. ПЭГМА-ның сополимерлену реакциясына қатысуы және тор құрамына енуі нәтижесінде гель түзілуге қажетті ПЭГДА-ның шектік мөлшерін төмендететіні анықталды.

2. Фототігілген полиэтиленгликольді тордың ішінде ПВС-тің дербес физикалық тігілген торы қалыптастырылып, құрылымдық біртектілігі жоғары тұрақты қос торлардың түзілуі көрсетілді. Микроскопиялық, спектроскопиялық және термиялық әдістер кешені гидрогельдердің морфологиясы мен кеуектілігін материалдың молекулалық құрылымы және ұзақ мерзімді тұрақтылығымен байланыстыруға мүмкіндік берді.

3. Бір және қос торлардың реологиялық сипаттамалары анықталып, экструзиялық 3D-басып шығаруға қажетті оңтайлы механикалық беріктікке және деформациядан кейін құрылымның ішінара қалпына келуіне қол жеткізу жағдайлары белгіленді.

4. ПЭГФ/ПЭГМА, ПЭГДА және ПВС арақатынасының, сондай-ақ танин қышқылымен қосымша тігудің гидрогельдердің аққыштық шегіне, тұтқырлығына, серпімділік модуліне, ісінуіне, механикалық қасиеттерінің қалпына келу жылдамдығы мен толықтығына, адгезиясына және цитосәйесімділігіне әсер ету заңдылықтары анықталды.

Зерттеу нәтижелерінің маңыздылығы. Теориялық маңыздылығы ПВС/ПЭГФ-ПЭГДА және ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА қос торларындағы компоненттердің түзілуі мен құрылымдық интеграциясының заңдылықтарын анықтаудан тұрады. Топологиялық ілінісулердің, ПВС микрокристалдық домендерінің, микрофазалық бөлінудің және танин қышқылымен кооперативті сутектік байланыстардың морфологияны, беріктікті, тұтқыр-серпімділікті, ісінуді және адгезияны қалыптастырудағы рөлі нақтыланды. Алынған мәліметтер өзара енетін полимерлік торлар туралы теориялық түсініктерді кеңейтеді және олардың деформация, қыздыру және дегидратация кезіндегі мінез-құлқын болжауға мүмкіндік береді.

Практикалық маңыздылығы көлемдік және аддитивті қалыптастыруға жарамды, механикалық және реологиялық параметрлері реттелетін гидрогельдерді алу құрамдары мен технологиялық режимдерінің әзірленуімен айқындалады. Фотополимерлеу мен криоөңдеудің белгіленген режимдері

және танин қышқылын пайдалану беріктікті, тұрақтылықты, өздігінен қалпына келуді және адгезияны мақсатты түрде өзгертуге мүмкіндік береді. In vitro расталған цитосәйесімділік дербестендірілген имплантар мен жұмсақ тіндерді регенерациялауға арналған материалдарды одан әрі әзірлеудің перспективалылығын негіздейді.

Жұмыстың ғылыми-зерттеу жұмыстарымен және мемлекеттік ғылыми бағдарламалармен байланысы. Диссертациялық жұмыс академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университетінде 2023-2025 жылдарға арналған AP19677568 «Тіндерді дербестендірілген регенерациялауға арналған қос торлар негізіндегі биосәйесімді полимерлік гидрогельдер» жобасы аясында орындалды.

Автордың жеке үлесі. Автор зерттеуді жоспарлау мен міндеттерді қоюды, эксперименттік және есептеу жұмыстарын орындауды, алынған нәтижелерді өңдеуді, түсіндіруді және қорытуды, сондай-ақ диссертация материалдары негізінде ғылыми мақалалар мен баяндама тезистерін дайындауды дербес жүзеге асырды.

Докторанттың әрбір ғылыми жарияланымды дайындауға қосқан үлесі әдебиеттерге шолу жүргізуді, ғылыми журналды таңдауды, мақаланы дайындау мен рәсімдеуді, алынған нәтижелерді түсіндіруді, сондай-ақ журнал редакторлары және рецензенттерімен хат алмасуды қамтиды. Зерттеу нәтижелері келесі ғылыми мақалаларда жарияланды:

1. «Biocompatible Interpenetrating Network Hydrogels with Dually Cross-Linked Polyol» https://doi.org/10.3390/polym17202737 - жұмыс ПЭГМА/ПЭГДА және микрокристалдық домендер мен танин қышқылымен сутектік байланыстар арқылы қосымша тігілген ПВС негізіндегі өзара енетін полимерлік торлы биосәйесімді гидрогельдерді алуға, сондай-ақ әзірленген материалдардың құрылымы, физика-механикалық сипаттамалары және биосәйесімділігі арасындағы өзара байланысты анықтауға арналған.

2. «Thermal Stability and Decomposition Mechanisms of PVA/PEGDA-PEGMA IPN-Hydrogels: A Multimethod Kinetic Approach» https://doi.org/10.3390/polym17202805 - жұмыс ПВС/ПЭГДА-ПЭГМА өзара енетін гидрогельдерінің термиялық тұрақтылығы мен көпсатылы деструкция механизмдерін кешенді зерттеуге, сондай-ақ изоконверсиялық, модельдік және модельсіз әдістерді қолданып олардың ыдырау кинетикалық параметрлерін анықтауға арналған.

3. «Synthesis of Water-Soluble Polyethylene Glycol Fumarates for Biomedical Applications» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-24-7 - жұмыс суда еритін полиэтиленгликоль фумаратын синтездеу әдісін әзірлеуге, поликонденсация ұзақтығының оның молекулалық-массалық сипаттамалары мен химиялық құрылымына әсерін анықтауға, сондай-ақ алынған макромономерді биомедициналық мақсаттағы гидрогельдерді қалыптастыру үшін пайдалану мүмкіндігін бағалауға арналған.

4. «Comparative Analysis of Thermal Decomposition Kinetics of Copolymers Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-23-6 - жұмыс құрамы әртүрлі

полиэтиленгликоль фумараты мен метакрил қышқылы сополимерлерінің термиялық тұрақтылығын салыстырмалы талдауға, олардың термиялық деструкция заңдылықтарын анықтауға және ыдырау процесінің кинетикалық әрі термодинамикалық параметрлерін есептеуге арналған.

5. «Investigation of the Destruction of Copolymers of Poly(ethylene glycol) Fumarate with Methacrylic Acid Using Differential Equations» https://doi.org/10.31489/2021Ch3/47-52 - жұмыс полиэтиленгликоль фумараты мен метакрил қышқылы сополимерлерінің термиялық деструкция заңдылықтарын зерттеуге және дифференциалдық есептеу әдістерін қолдану арқылы ыдырау процесінің кинетикалық параметрлерін анықтауға арналған.

6. «Study of Thermal Decomposition of the Copolymer Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.51580/2022-3/2710-1185.99 - жұмыс полиэтиленгликоль фумараты мен метакрил қышқылы сополимерінің инертті атмосферадағы термиялық мінез-құлқын зерттеуге, оның деструкция сатылары мен температуралық аралықтарын анықтауға, сондай-ақ термиялық ыдырау процесінің кинетикалық және термодинамикалық сипаттамаларын белгілеуге арналған.

Негізділігі мен сенімділігі. Эксперименттік зерттеулер алынған нәтижелердің сенімділігін, қайталанымдылығын және объективтілігін қамтамасыз ететін заманауи сертификатталған жабдықтар мен аналитикалық аспаптарды қолдану арқылы жүргізілді.

Жұмыстың апробациясы. Диссертацияның негізгі қағидалары, қорытындылары мен ғылыми нәтижелері Әзербайжан мемлекеттік мұнай және өнеркәсіп университетінің 105 жылдығына арналған «MacroFrontiers 2025: 3rd International Conference on Macromolecular Compounds» халықаралық конференциясында (2025 жылғы 24-25 сәуір), сондай-ақ «Polymeric Materials: from Nanoparticles to Tissue Implants. 16th Polymer Meeting 2025» халықаралық конференциясында (Прага, Чехия, 2025 жылғы 1-4 қыркүйек) баяндалып, талқыланды.

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері келесі жарияланған материалдарда баяндалды: 4 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған ғылыми журналдарда, ал 2 мақала Scopus және Web of Science дерекқорларында индекстелетін халықаралық журналдарда жарияланды.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, үш бөлімнен, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Жұмыстың жалпы көлемі 114 бет машинкада басылған мәтінді құрайды; 56 сурет және 6 кесте қамтылған. Пайдаланылған дереккөздер тізімі 137 атаудан тұрады.