Асанов Мухит Қабылбекұлының
«6D072100 – Органикалық заттардың химиялық технологиясы» мамандығы бойынша (PhD) философия докторы дәрежесін алу үшін дайындалған «Антисептикалық және бактерияға қарсы дезинфекциялық құралдардың гидрогельді нысандарын әзірлеу» тақырыбындағы диссертациясына

АНДАТПА

Мәселенің өзектілігі.

Covid-19 мутагендік коронавирустық инфекциясының өршуінің салдарын талдау олардың елеулі болғанын көрсетеді, сондықтан жаһандық ауқымға тез қол жеткізген және әлемдік қоғамдастыққа көптеген қиындықтар тудырған бүкіл планетаны шарпыған әлемдік эпидемиологиялық дағдарыс екенін айта кеткен жөн. Сонымен қатар, әлемнің жетекші вирусологтары мен эпидемиологтарының пікірінше, 2020 жылы әлем тап болған "Covid-19" эпидемиологиялық дағдарысы соңғы емес, сонымен қатар вирустық инфекцияның мұндай өршуі маусымдық сипатқа ие болуы мүмкін. Бүгінгі таңда осы болжамдардың шынайылығы расталды.

Осыған байланысты барабар қорғау шараларын әзірлеу мәселесі ерекше өзектілікке байланысты. Бұл жағдай халықты жаңа қауіптерден қорғаудың профилактикалық құралдарының спектрін кеңейту қажеттілігін бірінші орынға қояды, оның ішінде жалпы жұқпалы аурулардың алдын алуға бағытталған санитарлық-гигиеналық және эпидемияға қарсы шаралар кешені.

Осы уақытқа дейін дезинфекцияның жетекші әдісі дезинфекциялық құралдарды (ДҚ) қолдануға негізделген химиялық әдіс болып табылады, оның негізінде белсенді заттар – биоцидтер немесе дезинфекциялаушы заттар жатыр, олар ДҚ микробқа қарсы белсенділігін нақты анықтайды.

Ғылыми және патенттік әдебиеттерді талдау медициналық тәжірибеде белгілі және кеңінен қолданылатын антисептик хлоргексидин биглюконатының (ХГ) гидрогельді формаларын, сондай-ақ кең спектрлі антибиотик гентамицинді қолдану олардың тиімділігін айтарлықтай арттыруға мүмкіндік беретінін көрсетеді.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты поли-N-винилпирролидон (ПВП), геллан, сондай-ақ N,N-диметилакриламид (ДМА) және акрил қышқылы (АҚ) негізіндегі гибридті термосезімтал pH-тәуелді сополимерлерді гель түзуші полимерлер ретінде пайдалана отырып, кең әсер ететін хлоргексидин биглюконаты (ХГ) антисептигінің және антибиотик гентамициннің гидрогельді формаларын құру болып табылады.

Зерттеудің міндеттері:

Қойылған мақсатты іске асыру мынадай негізгі міндеттерді шешу арқылы қол жеткізілді:

- N-винилпирролидонның тігуші агент қатысында үшөлшемді радиациялық полимерлеу процесінде полимерлі гидрогельдер синтезінің негізгі заңдылықтарын және осы процесте түзілетін тігілген полимерлердің физика-химиялық қасиеттерін зерттеу;

- құрамында антисептик хлоргексидин биглюконаты бар поли-N-винилпирролидон негізіндегі гидрогельді жақпамайлар мен таңғыштарды алудың зертханалық технологиясын әзірлеу;

- төмен молекулалы тұздардың қоспаларының әсерінен гелланның сулы ерітінділеріндегі фазалық ауысуларды зерттеу, бұл ретте түзілетін гидрогельдердің физика-химиялық қасиеттерін зерттеу, олардың негізінде антисептикалық жақпамай әзірлеу;

- N,N-диметилакриламид (ДМА) және акрил қышқылы (АҚ) негізіндегі гибридті термосезімтал pH-тәуелді сополимерлерді синтездеу және олардың физика-химиялық қасиеттерін зерттеу;

- хлоргексидин биглюконаты мен гентамициннің гидрогельді формаларын медика-биологиялық зерттеу;

Зерттеу нысандары: поли-N-винилпирролидон (ПВП), геллан және N,N-диметилакриламид (ДМА) және акрил қышқылы (АҚ) сополимерлері негізіндегі гидрогельдер.

Зерттеу пәні: ВП радиациялық үшөлшемді полимерлеу; ВП үшөлшемді полимерлеу және ПВП радиациялық тігілу процестерінде түзілетін гидрогельдердің физика-химиялық қасиеттері мен құрылымдық параметрлері; төмен молекулалы тұздар қоспаларының әсерінен гелланның сулы ерітінділерінде гельдің түзілуі; ДМА-АҚ суда еритін және суда ісінетін сополимерлерінің стимул-сезімтал қасиеттері; құрамында ХГ немесе гентамицин бар ПВП, геллан және ДМА-АҚ сополимерлері негізіндегі жақпамайлар мен таңғыштардың медика-биологиялық қасиеттері.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидаттар:

- құрамында 0,05 масс.% хлоргексидин биглюконаты (ХГ) бар жоғары қабынуға қарсы және жараларды емдейтін белсенділігі бар антисептикалық гидрогельді жақпамайлар мен таңғыштарды N-винилпирролидон мономерінің үшөлшемді радиациялық полимерленуін немесе поли-N-винилпирролидон макромолекулаларының радиациялық тігілуін пайдалана отырып алуға болады;

- құрамында 0,05 масс.% хлоргексидин биглюконаты және 20 масс.% натрий тиосульфаты бар саңырауқұлаққа қарсы және бактерияға қарсы айқын белсенділігі бар антисептикалық гидрогельді жақпамайлар геллан гидрогелі негізінде алынуы мүмкін, ол оның сулы ерітіндісінде фазалық ауысу процесінде ХГ және натрий тиосульфаты қоспаларының әсерінен пайда болады;

- суда еритін және ісінетін ДМА-АҚ сополимерлерінің құрылымында иондық және гидрофобты компоненттердің болуы олардың осы екі параметр әсерінен фазалық ауысу қабілетінде көрінетін ортаның температурасы мен pH әсеріне сезімталдығын анықтайды, бұл оларға осы екі параметр әсер еткенде олардың фазалық ауысу қабілетінде көрінеді; ДМА-АҚ тігілген сополимері кең спектрлі антибиотик – гентамициннің бактерияға қарсы гидрогельді формасын құруда перспективті болып табылады.

Зерттеудің негізгі нәтижелері:

1 N,N’-метилен-бис-акриламидті тігуші агент (ТА) ретінде пайдалана отырып, N-винилпирролидонның (ВП) радиациялық үшөлшемді радикалды полимерлеу

процесінде полимерлі гидрогельдердің түзілуін зерттеу жүргізілді. Бастапқы мономерлік қоспадағы (БМҚ) тігуші агенттің сәулелену дозасы мен концентрациясының жоғарылауы гель-фракция мен түзілетін гельдердің серпімділік модулінің шығымдылығының жоғарылауымен жүреді, бұл ретте суда тепе-тең ісінудің дәрежесі төмендейді. Сондай-ақ, БМҚ сумен сұйылтқан кезде радикалды полимерленудегі ВП молекулаларының белсенділігінің жоғарылауына байланысты үшөлшемді полимерлеу жылдамдығының өсуіне байланысты гель-фракция шығымының жоғарылауының қалыптан тыс әсері бар екендігі анықталды.

2 Радиациялық үшөлшемді полимерлеу процесінде түзілетін ПВП гидрогельдерінің негізінде құрамында антисептик хлоргексидин биглюконаты бар гидрогельді жақпамайларды алудың зертханалық технологиясы әзірленді, олар үшін жануарларға медика-биологиялық сынақтар жүргізілді. Құрамында ХГ бар гидрогельді жақпамайлар бактерияға қарсы және фунгицидтік қасиеттеріне байланысты жоғары дренаждық қабілетімен бірге айқын қабынуға қарсы және жараларды емдейтін белсенділікке ие екендігі анықталды.

3 Құрамында антисептик хлоргексидин биглюконаты бар ПВП негізіндегі гидрогельді таңғыштарды алудың зертханалық технологиясы әзірленді. Технология жоғары молекулалық массасы бар ПВП макромолекулаларының радиациялық тігілуін қамтиды, бұл бір технологиялық кезеңде екі операцияны біріктіруге мүмкіндік береді: дайын өнімді (гидрогельді таңғыш) қалыптастыру және оны зарарсыздандыру. "In vivo" жағдайында жүргізілген биомедициналық зерттеулердің нәтижесінде алынған гидрогельді таңғыштар бактерияға қарсы және фунгицидтік қасиеттеріне байланысты жоғары дренаждық қабілетімен бірге айқын қабынуға қарсы және күйікке қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды.

4 Құрамында кең әсер ететін антисептик ХГ бар геллан негізіндегі гидрогельді жақпамай алудың зертханалық технологиясы әзірленді. Бұл жағдайда ХГ және натрий тиосульфаты қоспаларының әсерінен оның сулы ерітіндісінің фазалық бөліну процесінде түзілетін геллан гидрогелі қолданылды. Құрамында ХГ бар алынған жақпамайлар үшін жүргізілген медика-биологиялық зерттеулердің нәтижесінде олардың айқын саңырауқұлаққа қарсы (антифунгальды) және бактерияға қарсы белсенділігі анықталды.

5 Жаңа гибридті термосезімтал pH-тәуелді полимерлерді алу мақсатында N,N-диметилакриламид (ДМА) және акрил қышқылының (АҚ) сызықтық және үшөлшемді радикалды сополимерленуі жүзеге асырылды. Алынған сополимерлер (СПЛ) қоршаған ерітіндінің pH-ы мен температурасының өзгеруіне бір мезгілде сезімталдықты көрсететіні анықталды. ДМА-АҚ торлы СПЛ үшін термоиндуцирленген үздіксіз коллапс байқалады, оның параметрлері СПЛ құрамының және ортаның pH-ы өзгеруімен реттеледі. ДМА-АҚ СПЛ гидрогельдерінің температураға тәуелділік қисықтары алынған гидрогельдердің құрылымында иондық және гидрофобты компоненттің болуына байланысты ісіну және контракция кезеңдерін қамтитын күрделі көрініске ие болуы мүмкін екендігі көрсетілді.

6 Сынақ бактерияларын пайдалана отырып, құрамында антибиотик гентамицин бар ДМА-АҚ СПЛ гидрогельдерінің бактерияға қарсы белсенділігіне медика-биологиялық зерттеулер жүргізілді. Антибиотиктің гидрогельді тасымалдаушылардан қоршаған ортаға жақсы диффузиялатыны, сынақ микроорганизмдерінің өсуін тежейтіні және антибиотикті тасымалдаушының

айналасында лизис аймағын құратыны анықталды, бұл гидрогельдердің дәрілік заттарды жеткізуді жүзеге асыру қабілетін көрсетеді.

Емдеу мекемелерінде антисептикалық және дезинфекциялық өңдеу үшін ПВП және геллан негізіндегі гидрогельді жақпамайлардың сынақтары жүргізілді. Гидрогельді жақпамайлар аппаратураның немесе қатты жиһаздың бетінде ұзақ уақыт бойы (кемінде үш күн) бактериялық, вирустық, саңырауқұлақ этиологиясының инфекцияларында белсенділік танытады. Медициналық персоналдың қолын антисептикалық өңдеу үшін қолданған кезде, басқа антисептиктерден айырмашылығы, хлоргексидин биглюканаты және натрий тиосульфаты бар геллан негізіндегі гидрогельді жақпамайлар қолдың терісін құрғатпайды және аллергиялық реакцияларды тудырмайды. Сынақтардың алынған нәтижелері антисептикалық және дезинфекциялық құралдар ретінде медициналық мекемелерде құрамында ХГ бар гидрогельді жақпамайларды практикалық қолданудың жоғары тиімділігі мен перспективалылығын көрсетеді.

Алынған нәтижелердің жаңалығы мен маңыздылығын негіздеу.

1-6 нәтижелер жаңашылдық пен маңыздылықпен сипатталады, өйткені олар алғаш рет алынды және әртүрлі сипаттағы полимерлерді қолдана отырып, кең әсер ететін антисептик хлоргексидин биглюконаты мен антибиотик гентамициннің гидрогельді формаларын құру бойынша диссертациялық жұмыстың негізгі мақсатын жүзеге асыруға бағытталған.

Жұмыстың теориялық маңыздылығы. Сызықты және торлы құрылымы ДМА-АҚ сополимерлерінің физика-химиялық қасиеттерін және олардың қатысуымен жүретін температура мен қоршаған ортаның pH әсерінен туындаған фазалық ауысуларды зерттеу нәтижелері макромолекулалық дизайн ерекшеліктері мен стимулсезімтал полимерлердің жұмыс істеуі туралы теориялық идеялардың дамуына айтарлықтай үлес қосады.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы. Жұмыста алынған ПВП және геллан негізіндегі гидрогельді жақпамайлар және таңғыштар антисептикалық, бактерияға қарсы, дезинфекциялық және жараларды емдейтін тиімді құралдар ретінде ұсынылуы мүмкін.

Жұмыстың ғылымды дамытудың басым бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі. Жұмыс ҚР БҒМ Ғылым комитеті қаржыландырған BR05236419 «Жоғары тиімді практикалық қолданудың кең спектрі бар функционалдандырылған органикалық заттар мен материалдарды жасау» (2018-2020 жж.) нысаналы ғылыми-техникалық бағдарламасы шеңберінде орындалды.

Автордың жеке үлесі жұмыстың тәжірибелік бөлімін тікелей орындау, алынған тәжірибелік деректерді талдауға, талқылауға және түсіндіруге қатысу.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация ____ беттен және кіріспеден, 3 бөлімнен, қорытындыдан, 25 кестеден, 63 суреттен және пайдаланылған дереккөздердің тізімінен тұрады.

Жұмыстың апробациясы. Диссертацияның негізгі нәтижелері «Исследования и разработки в перспективных научных областях» III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Новосибирск қ., Ресей, 2018), «Фараби әлемі» студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясында (Алматы қ., ҚР, 2018), «Современные проблемы науки о полимерах» өзбек-қазақ симпозиумында (Ташкент қ., Өзбекстан, 2020), Академик Е.Е. Ерғожиннің туғанына 80 жыл толуына арналған «Ғылым, білім, инновация: әлемдік трендтер және

аймақтық аспектілер» халықаралық симпозиумында (Алматы қ., ҚР, 2021), Ресей-Корея-ТМД ғылым және технологиялар бойынша 22 Халықаралық конференцияда (Мәскеу қ., Ресей, 2022). баяндалды және талқыланды.

Жарияланымдар.

1 Мылтықбаева Ж.К., Каирбеков Ж, Асанов М.К, Ковалева Г.Г. Исследования эффективности дезинфицирующего средства «Zhusan Formin» // КБТУ Хабаршысы. - 2018, Т. 15, Вып.1., С. 53-59.

2 Мылтыкбаева Ж.К., Асанов М.К., Ковалёва Г.Г. Оценка эффективности и безопасности дезинфицирующего средства “Zhusan Mega” // Вестник КазНИТУ. 2019 г. No3 С.53-58.

3 Ковалёва Г.Г., Мылтыкбаева Ж.К., Асанов М.К. Смайл М, Турегелдиева Г., Смайыл М// Эффективность дезинфицирующего средства содержащих амины и хлор на спорообразующие микроорганизмы // Вестник ПГУ, Химико-биологическая серия, - 2019. - No 2. - С. 19-27.

4 Ulantay Nakan, Shayahati Bieerkehazhi, Balgyn Tolkyn, Grigoriy A. Mun, Assanov M., Merey E. Nursultanov, Raikhan K. Rakhmetullayeva, Kainaubek Toshtay, El-Sayed Negim and Alibek Ydyrys. Synthesis, Characterization and Antibacterial Application of Copolymers Based on N,N-Dimethyl Acrylamide and Acrylic Acid. Materials 2021, 14, 6191, P 1-12. , Q2 (Wos and Scopus), IF=3,748 (WoS); Percentile 55 (Scopus), https://doi.org/10.3390/ma14206191.

5 Ким К.И., Мангазбаева Р.А., Асанов М.К, Ермухамбетова Б.Б., Аликулов А.Ж., Балабаева А.М., Зезин А.А. Создание антисептических мазей на основе гидрогелей геллана и хлоргексидина биглюконата // Известия научно-технического общества «КАХАК». - 2023. - No 2 (80). – С. 48-73.

6 Мылтықбаева Ж.К., Асанов М.К, Ковалева Г.Г. Производство дезинфицирующих средств, как компонент инфекционной безопасности // Материалы III Международной конференции «Исследования и разработки в перспективных научных областях». - Новосибирск, 23 января, 21 февраля 2018 г. С-13-17 5.

7 Асанов М.К. Мылтықбаева Ж.К., Оценка эффективности дезинфицирующего средства «Zhusan Formin» // Сборник тезисов докладов Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Фараби әлемі», Алматы, 2018. С. 274.

8 Асанов М.К., Мангазбаева Р.А., Ермухамбетова Б.Б., Alikulov A., Зезин А.А., Разработка гидрогелевой антисептической мази на основе поли-N-винилпиролидона // Известия научно-технического общества «КАХАК», 2024, No 1 (81). С 88-96. Алматы 2024.

Докторанттың әрбір жарияланымды дайындауға қосқан үлесінің сипаттамасы.

Диссертациялық жұмыстың негізгі материалдары ғылыми басылымдарда 5 ғылыми мақала түрінде жарияланды. Әр жарияланымды дайындау кезінде Асанов М.К. жарияланымдар тақырыбы бойынша ғылыми және патенттік әдебиеттерді талдау, қажетті полимерлер мен полимерлі гидрогельдерді синтездеу және әзірлеу, барлық тәжірибелер мен зерттеулерге тікелей қатысу, алынған нәтижелерді өңдеу, талдау және түсіндіру, мақаланы жариялауға толық қабылдағанға дейін мақаланың бастапқы нұсқасын жазу және дайындау, рецензенттердің ескертулеріне жауаптар дайындау, әрі қарай пысықтау және редакциялау жұмыстары жеке орындалды.