АҢДАТПА

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу диссертациясы

6D060600 – Химия

Савденбекова Балжан Есимханкызы

Имплантатталатын бұйымдарға арналған бактерияға қарсы жабындарды алудың физикалық-химиялық негіздері

Диссертация биомедициналық өнімдерге арналған полиэлектролиттер мен биоактивті қосылыстар негізінде бактерияға қарсы наножабындар алудың жағдайларын жасауға арналған. Хитозанның, натрий карбоксиметилцеллюлозаның, полиакрил қышқылың негізіндігі мультиқабаттар полимерлі матрица ретінде, ал хлорхексидинді, триклозанды және күміс нанобөлшектерін келешекті антисептиктер ретінде пайдаланылуы негізделді. LbL әдісін қолдану арқылы мультиқабатты құрастыру әдістемесін және алынғын жабындарға антибактериалды агенттерді еңгізудің әдістері жасалып шығарылды, мультиқабаттардың түзілу механизмі ұсынылды, жұқа жабындардың беттік морфологиясына физика-химиялық параметрлердің әсері зерттелді және имплантатталатын жүйелер үшін зерттелетін материалдарды бактерияға қарсы жабын ретінде қолданудың қолданбалы мүмкіндігі көрсетілді. Диссертация аясындағы барлық зерттеулер алғаш рет жүргізілді, нәтижелер мақалалар түрінде, оның ішінде рецензияланатын журналда, халықаралық конференциялардың баяндамаларының тезистерінде және пайдалы модельге ҚР патентін беру туралы оң шешім қабылданды.

Зерттеу жұмысы тақырыбының өзектілігі. Практикалық медицинада қазіргі кезде маңызды мәселелердің бірі - ағзаға имплантатталатын биомедициналық өнімдердің салдарынан туындайтын инфекциялық аурулар. Имплантатталатын биомедициналық бұйымдардың бетінде бактериялардың бекітілуі және биожабындардың дамуы көп жағдайда инфекциялануға және қабынуларға әкеліп соғады және өкінішке орай, оларды жою қажеттілігі туындайды, бұл моральдық және материалдық шығындарға, кейде науқастың өліміне әкеледі. Осыған байланысты имплантаттың айналасындағы биожабынның өсуін тежеу өткір мәселе болып табылады. Имплантаттың бетінде биожабын пайда болғаннан кейін, әдетте, оны жою және антибиотиктерді қолдану қажет. Бактериялардың адгезиясы мен биожабынның пайда болуын болдырмайтын микробқа қарсы агенттермен өңделген имплантаттар ұзақ уақытты қажет ететін тиімсіз жүйелік антибиотикалық терапияны қолданбауға мүмкіндік тудырады, төзімділіктің даму қауіпін және имплантты алып тастау қажеттілігін азайтады. Мұндай тасымалдаушы ретінде тірі ағзаға енгізілетін заттардың бетінде өсіруге болатын бактерияларға қарсы агенттер бар ультражұқа мультиқабатты жабындар қызмет ете алады.

Антибактериалды жабындардың ғылыми және қолданбалы келешекті түрлерінің бірі - бұл имплантатталатын бұйымдардың қасында биологиялық белсенді заттарды шығаратын және инфекциялық өзгерістердің алдын алатын жұқа полимерлі жабындар болып табылады.

Сондықтан биомедициналық өнімдерге кейіннен олардың бетіне бактерияға қарсы жабындарды қолдана отырып, био үйлесімді, экологиялық таза және қол жетімді полиэлектролиттерге негізделген полиэлектролитті мультиқабатты жасап шығарудың жағдайларын жасау қазіргі заманғы практикалық медицинаның зекті мәселесі болып табылады.

Диссертациялық жұмыстың мақсаты – биомедициналық бұйымдарға арналған биоүйлесімді, экологиялық таза полиэлектролиттер негізінде бактерияға қарсы жабындарды алудың жағдайларын жасап шығару.

Осы мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

1 Биоактивті полисахаридтер мен бактерияға қарсы препараттардың энергетикалық және құрылымдық сипаттамаларын кванттық-химиялық жолмен негіздеу;

2 LbL әдісін қолдана отырып, медициналық имплантаттардың бетіне бактерияға қарсы жұқа жабындар алудың жағдайларын жасау;

3 жүйенің pH-ына байланысты жабындардың морфологиясы мен өсуіндегі өзгерістердің ерекшеліктерін анықтау және жабындардың құрылымына бактерияға қарсы затты енгізу;

4 Алынған жабындардың бактерияға қарсы белсенділігін анықтау;

5 Медициналық имплантардың бетіне полиэлектролиттер негізінде бактерияға қарсы жұқа жабындар алу бойынша ұсыныстар жасап шығару.

Зерттеу объектісі: әртүрлі төсемдердің бетіндегі бактерияға қарсы қасиеттері бар полиэлектролиттерге негізделген жұқа жабындар.

Ғылыми зерттеудің пәні: LbL әдісімен әртүрлі төсемдердің бетіне жабындарды қондыру; жабындардың беттік морфологиясының физика-химиялық параметрлерге тәуелділігі; полиэлектролиттерге негізделген жабындардың бактерияға қарсы қасиеттері.

Зерттеу әдістері: Диссертациялық жұмысты орындау кезінде полиэлектролитті жабындарды алудың және физика-химиялық зерттеулердің келесі әдістері қолданылды: мультиқабатты құрастыру әдісі LbL; ИК спектроскопия; эллипсометрия; атомдық күш және сканерлеуші электронды микроскопия; жұғу бұрышын жататын тамшы әдісімен анықтау; агар диффузиясы арқылы бактерияға қарсы белсенділікті анықтау.

Зерттеудің көздері мен зерттеу материалдары полиэлектролиттерге негізделген бактерияға қарсы мультиқабаттарды алу әдістері, медициналық имплантардың бетінде жабындарды өсіру бойынша, сондай-ақ зерттеу тақырыбына қатысты жаратылыстанудың басқа салалары бойынша әдебиеттің 190 көзі болып табылады.

Ғылыми жаңалығы:

- Алғаш рет хитозан-натрий карбоксиметилцеллюлоза, хитозан-полиакрил қышқылы полисахаридтері негізіндегі наножабындарды алудың

жағдайлар жасалып шығарылды және алынған мультиқабаттардың физика-химиялық сипаттамалары зерттелді;

- полиэлектролиттердің табиғаты мен ортаның pH-нің нанофильмдердің түзілу механизміне әсері анықталды, жабындардың қалыңдығының биқабаттардың санына және полиэлектролиттердің пайда болу формаларына тәуелділігі негізделді;

- күміс нанобөлшектерін алудың екі әдісі және оларды көп мультиқабаттарға енгізу механизмі жасалып шығарылды;

- алынған титан және болаттан жасалған имплантаттардың бетіндегі наножабындардың бактерияға қарсы белсенділігі анықталды.

Зерттеудің теориялық маңыздылығы:

Имплантатталатын жүйелердің бетін қаптауға арналған полиэлектролиттер негізіндегі жұқа жабындарды алудың тәжірибелік жолмен анықталған жағдайлары, орта pH мәндері мен полимер матрицаларының табиғатына байланысты ұсынылған наножабындардың түзілу механизмі, жұқа жабындардың беткі морфологиясына әсер ететін физика-химиялық параметрлердің мәндері, сондай-ақ бактерияға қарсы препараттарды енгізу және босатып шығару шарттары айтарлықтай теориялық қызығушылық тудырады.

Практикалық құндылығы:

Диссертациялық жұмысты орындау кезінде полиэлектролиттерге негізделген жұқа жабындар алу саласында алынған нәтижелердің құндылығы: имплантатталатын жүйелерге бактерияға қарсы қасиеттер беру үшін оларды жабындармен қаптау мүмкіндігінде; сонымен қатар, жұқа жабындардың беттік морфологиясының физика-химиялық параметрлерге тәуелділігін зерттеу нәтижелері болашақта жұқа жабындар алуда қолданыла алады; диссертациялық жұмыстың нәтижелері бойынша полиэлектролиттер негізінде жұқа жабындарды алу және оларды әр түрлі төсемдерге қондыру бойынша ұсыныстар, атап айтқанда имплантатталатын материалдарға микробтарға қарсы қасиеттер беру үшін қолданылатын болады.

Қорғауға ұсынылатын негізгі жағдайлар:

1 Хитозанның, натрий карбоксиметилцеллюлозаның, хлоргексидиннің және триклозанның құрылымдық және энергетикалық сипаттамаларын кванттық-химиялық әдіспен полимер матрицаларындағы потенциалды активті орталықтардың электростатикалық әрекеттесулері және биоактивті реагенттер тұрғысынан зерттеу жоғарыда аталған заттарды бактерияға қарсы қасиеттері бар биоактивті наножабындарды алуда қолданылатын полимер матрицалары ретінде пайдалануды негіздеуге мүмкіндік береді;

2 LbL мультиқабатты құрастыру әдісінің модификациясы жартылай автоматты батыру әдісін қолдану арқылы қатты төсемдердің бетінде хитозан, ПАҚ және КМЦ негізінде жабынды монотон өсіруге мүмкіндік береді. Полиэлектролиттер ерітінділерінің бастапқы концентрациясы және олардың pH мәндері ХЗ / ПАҚ және ХЗ / КМЦ жабындарының қалыңдығына, кедір-бұдырлығына және морфологиясына әсер етеді;

3 Құрылымында ХГ бар жабындар S. aureus, сондай-ақ E. coli ATCC25922 мұражай штамына және P. Aeruginosa жабайы штамына қарсы бактерияға қарсы белсенділік көрсетеді. Құрамында ХГ бар $(ХЗ/КМЦ)_{40}$ жабындарының E. coli ATCC25922 және P. Aeruginosa-ға қарсы қысым аймақтары, сәйкесінше, 19 мм және 7 мм құрайды. Күміс нанобөлшектері бар жабындар Staphylococcus aureus мұражай штамдарына қарсы жақсы бактерияға қарсы белсенділік көрсетті. Құрамында AgНБ бар ХЗ/КМЦ үлгісі үшін қысым аймағы 7,1 ± 0,03 мм құрайды.

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері 12 ғылыми жариялымдарда жарияланды, соның ішінде:

- Scopus ақпараттық дерекқорымен индекстелетін мерзімдік басылымда жарияланған бір мақалада (процентилі 25-тен жоғары);
- Scopus ақпараттық дерекқорымен индекстелетін халықаралық ғылыми конференциялардың материалдарында (Proceedings) жарияланған бір мақалада;
- Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда жарияланған төрт мақалада;
- шетелдік және республикалық халықаралық конференциялар мен симпозиумдарда бес баяндама тезисінде.

Сонымен қатар, «Хлоргексидин негізіндегі титан мен болат имплантаттарының бетіне бактерияға қарсы жабын алу әдісі» пайдалы модельге Қазақстан Республикасының патентін беру туралы оң шешім алынды.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі.

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, төрт бөлімнен, қорытындыдан, сондай-ақ 180 пайдаланылған әдебиет көздерінің тізімінен тұрады. Жұмыста 124 бет, 52 сурет және 14 кесте бар.

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері бойынша келесі қорытындылар жасалды:

1 Құрылымдық және энергетикалық сипаттамаларды кванттық-химиялық есептеулер негізінде полимерлі матрицалардың ғылыми негізделген таңдауы жасалды: хитозан, натрий карбоксиметилцеллюлоза, альгинат және келешекті антисептиктер болып саналатын бактерияға қарсы заттар- триклозан және хлоргексидин. Осы зерттеулердің нәтижелері таңдалған полиэлектролиттер мен бактерияға қарсы агенттердің электростатикалық өзара әрекеттесуінің белсенді орталықтарының табиғатын теориялық тұрғыдан болжауға және негіздеуге мүмкіндік берді: хлоргексидин және триклозанның ұсынылған мультиқабаттардың полимерлі матрицаларымен.

2 Стандартты пластинкалар (кремний және шыны) және ортопедиялық имплантаттардың бетін тазарту, дайындау және активтеу үшін жағдайлар жасалды. Физика-химиялық әдістер негізінде беттің морфологиясы мен гидрофильділігі зерттелді және келесі нәтижелерге қол жеткізілді:

- титаннан және болаттан жасалған имплантанттардың бетін органикалық еріткіштермен улау, содан кейін ультрадыбыстық ваннада және пиранья ерітіндісімен өңдеу жұғу бұрышын 62° дейін төмендетеді және төсемдер беттерінің гидрофильділігін қамтамасыз етеді;

- кремний мен шыныдан жасалған төсемдерді өңдуе үшін күкірт қышқылы мен сутек пероксидінің қоспасын қолдану тиімді екені анықталды. Өңдеу нәтижесінде түзілген көптеген микрожарықтар белсенді орталықтар болып табылады және Тейлор теориясына сайкес полиэлектролиттердің функционалды топтарының жақсы және біркелкі адсорбциясына ықпал етеді.

3 Қатты төсемдердің бетінде сапалы наножабындарды алу үшін жағдайлар анықталды. «Батыру» әдісінің шарттары сипатталды: а) автоматты түрде батыру және берілген жылдамдықпен (0,001 м/с) араластырмай шығару; б) араластыру барысында ерітіндіге субстратты қолмен батыру. Жартылай автоматтандырылған қондырғыны қолдану арқылы қатты төсемдердің екі жақ бетіне монотонды түрде өсетін жабынды бекітуге мүмкіндік беретіні, ал төсемдерді ерітіндіге қолмен батыру, араластыру арқылы, наножабын қабаттарының ретсіз орнығуына және кездейсоқ диффузия нәтижесінде ақаулардың пайда болуына әкелетіні анықталды. Полиэлектролиттердің бастапқы концентрациясының жабынның сапасына әсерін зерттеу нәтижесі көрсеткендей, зерттелген параметрлер ауқымында тегіс жабынды алу үшін полиэлектролиттердің оңтайлы концентрациясы 0,01 М құрайды.

Қолданылатын полиэлектролиттер ерітінділерінің pH-нің ХЗ/ПАҚ және ХЗ/КМЦ жабындарының қалыңдығына, кедір-бұдырлығына және морфологиясына әсері көрсетілген. Жабындардың қалыңдығы биқабаттардың санына сызықты түрде тәуелді, жүйенің pH мәнінің өзгеруінен туындаған полиэлектролиттердің иондалу дәрежесі және конформациясы жұқа мөлдір және қалың күңгірт жабындардың пайда болуының өлшемі болып табылатындығы анықталды. pH =3-6 аралығында алынған жабындардың морфологиялық қасиеттерін толық сипаттау үшін АКМ жартылай байланыс режимін қолдана отырып, орташаквадратты кедір-бұдырлық (R_q) анықталды. pH=5 кезінде сынама үшін R_q салыстырмалы түрде үлкен мәні, 15,3 ± 1,4 нм, алынды, ал pH мәнінің бір бірлікке өзгеруі R_q мәнінің 4,1 ± 0,1 дейін төмендеуіне әкеледі. Мөлдір полимерлі жабындар үшін тән болып табылатын, λ = 632,8 нм кезінде барлық жабын үлгілері үшін сыну көрсеткішінің (n) мәні 1,4-1,55 аралығында жатады. Эллипсометриялық талдау нәтижелері алынған жабындарды Коши дисперсиялық моделі бірқабатты шағылыстыру жүйесінің моделі аясында жақсы суреттейтінін көрсетті.

4 Бактерияға қарсы агентті, хлоргексидинді, мультиқабатты жабындарға енгізудің екі әдісі негізделді: 1) полиэлектролиттердің біреуімен байланыстыру арқылы ХГ молекулаларын мультиқабатты компоненттердің бірі ретінде қабылдап, тікелей енгізу; 2) антисептикалық ерітіндіге алдын ала жиналған жабындарды батыру және сіңдіру. Әрбір тәсіл үшін бактерияға қарсы агентті жеткізп беретін «резервуар» таңдалды. Жабындарда «төмен

жатқан және жоғары жатқан бөліктері» деп аталатын бактерияға қарсы жабын қалыптастыру сызбасы жасалды. (ХЗ / ПАҚ)$_{10}$ - (ХГ / ПАҚ) $_{40,5}$ жабынынан ХГ шығарудың кинетикасы анықталды, оған сәйкес алғашқы 24 сағат ішінде антисептиктің ең үлкен дозасы, 0,45 мг / мл, босатылады, және одан кейінгі сағаттарда ХГ босатылу жылдамдығы кемиді. Екі әдіспен алынған сынамалар S.aureus-қа (олар ортопедиялық имплантаттармен байланысты инфекцияға қатысатын ең көп таралған микроорганизмдер) қарсы, сонымен қатар E. coli ATCC25922 мұражай штаммына және P. Aeruginosa жабайы штаммына қарсы бактерияға қарсы белсенділік көрсеткендігі анықталды. ХГ молекулалары бар (ХЗ / КМЦ)$_{40}$ жабындары E. coli ATCC25922 және P. Aeruginosa-ға қарсы 19 мм және 7 мм қысым аймағын көрсеткені анықталды.

5 Құрамында күміс нанобөлшектері (AgНБ) бар полиэлектролитті мультиқабаттарды өндірудің екі әдісі (тәсілдері) жасалып шығарылды. Бірінші тәсілмен полимер матрицаларының біреуіне AgНБ кезең-кезеңмен енгізу негізінде $AgNO_3$ концентрациясының бөлшектердің мөлшеріне әсері анықталды. AgНБ үш түрінің пайда болуы анықталды: дендриттер, сфералық және агрегаттар. Екінші тәсілде күміс нанобөлшектерін алған кезде күміс иондарының нанобөлшектерге in-situ химиялық төмендету механизмі негізделген, бұл жабындар күміс иондарын металға дейін азайту үшін аскорбин қышқылының ерітіндісіне батырылады, содан кейін босатылған карбоксил топтары қалпына келтіріліп, катионды қайта байланыстыру үшін қайтадан дайын болады. Эксперименттік мәліметтерге сүйене отырып, мұндай жабындардың пайда болуының жалпы сызбасы ұсынылады. Мультиқабаттағы нанобөлшектердің мөлшері мен олардың бетіне таралуын $AgNO_3$ бастапқы концентрациясын таңдау арқылы басқаруға болады және наноөлшемді сфералық бөлшектерді алу үшін күміс иондарының оңтайлы концентрациясы 0,001 М құрайды.

Құрамында күміс нанобөлшектері бар наножабындар Staphylococcus aureus бактериясының мұражай штамдарына қарсы жақсы бактерияға қарсы белсенділік көрсетті. AgНБ бар ХЗ / КМЦ үлгісі үшін қысым аймағы 7,1 ± 0,03 мм құрайды.

Міндеттерді шешудің толықтығын бағалау.

Осы диссертациялық жұмыстың мақсатын шешу үшін қойылған барлық міндеттер толығымен шешілді. Кванттық-химиялық әдіспен хитозан, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрил қышқылы мультиқабатты полимерлі матрица ретінде, ал хлоргексидин, триклозан, күміс нанобөлшектері келешекті антисептиктер ретінде пайдалану негізделді. LbL әдісі мен бактерияға қарсы агенттерді алынған жабындарға қосу әдістерін қолдана отырып, мультқабатты құрастыру әдісі жасалды.

Жоғарыда айтылғандардың бәрі диссертациялық зерттеудің мақсатына қол жеткізуге мүмкіндік берді - биомедициналық бұйымдарға арналған биоүйлесімді, экологиялық таза полиэлектролиттер негізінде бактерияға қарсы жабындарды алудың жағдайларын жасап шығару.

Диссертацияда ұсынылған шешімдердің техникалық және экономикалық тиімділігін бағалау. Осы диссертация аясында ұсынылған шешімдер медициналық имплантаттардың бетіне полиэлектролиттер негізінде жұқа бактерияға қарсы жабындарды жасап шығаруға негіз бола алады.