

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы **Бурханбаевой Толкынай Тажибековны**
на тему **«Синтез и исследование новых комплексных соединений
на основе кукурбитурилов»**,

представленной на соискание степени доктора философии (PhD)
по образовательной программе «8D05301 – Химия»

Общая характеристика работы.

Диссертационная работа посвящена изучению комплексообразующих свойств семейства макроциклов (кукурбит[6,7,8]урилов), отдельных физико-химических свойств полученных комплексов, а также условий получения комплексных и биокomпозитных материалов с использованием гидроксипатита.

Диссертационная работа представлена в форме серии статей, опубликованных докторантом согласно требованиям пункта 5–1 Правил присуждения степеней, утвержденных приказом Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года № 127 (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 6951) с изменением, внесенным приказом Министра образования и науки РК от 30.04.2020 № 170 и в соответствии с приказом Министра образования и науки РК от 09.03.2021 №98, изменениями, внесенными и.о. Министра науки и высшего образования РК от 09.01.2023 года № 7.

Актуальность работы.

В современную эпоху персонализированной медицины существует острая необходимость в создании новых материалов для имплантатов, которые должны соответствовать определенным требованиям. Основными характеристиками таких материалов являются их состав, структура и механические свойства, где особое внимание уделяется биосовместимости материала.

Ранее макроциклические соединения гликолурильного типа не использовались в качестве биоактивных молекул для насыщения пористых материалов с целью синтеза композиционных материалов, обладающих повышенной биосовместимостью. Одним из перспективных веществ для покрытия поверхности являются кукурбитурилы, которые обладают способностью инкапсулировать терапевтические агенты и постепенно их высвобождать под воздействием различных факторов.

Химия кукурбитурила продолжает активно развиваться, прежде всего, благодаря их супрамолекулярному приложению, которое относится к фронтальной области знаний. Такого рода исследования носят, как правило, междисциплинарный характер, что требует применения методологии из различных областей науки для изучения супрамолекулярных свойств целевых веществ. Известно, что кукурбитурилы обладают склонностью к формированию системы «хозяин-гость», при которой инкапсуляция «гостя» в полость макроциклического «хозяина» обычно приводит к изменению его

физико-химических свойств, что позволяет модулировать целевые задачи исследования.

В связи с вышесказанным, актуальной задачей является синтез и исследование новых супрамолекулярных комплексов и композиционных материалов на основе кукурбитурилов, а также изучение влияния кукурбитурила на поверхность пористых материалов и определение их биомедицинских свойств. Такие исследования открывают перспективный путь для разработки и создания новых биокomпозитных материалов с заранее заданными характеристиками.

Цель диссертационного исследования.

Цель работы – исследование условий синтеза и изучение характеристик новой супрамолекулярной системы на основе дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и кукурбит[6,7,8]урила и разработка физико-химических основ получения новых биомедицинских материалов с использованием кукурбитурилов и гидроксиапатита для определения их биологических свойств.

Задачи:

1. Исследовать комплексообразование по типу «хозяин-гость» кукурбит[6]урила с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, определить структуру и свойства полученного супрамолекулярного соединения.

2. Исследовать гемолитический эффект и цитотоксичность полученных биокomпозиционных материалов на основе гидроксиапатита и семейства кукурбитурилов СВ[6] + НА, СВ[7] + НА, СВ[8] + НА.

3. Экспериментально установить наиболее эффективный метод модификации пористых неорганических скаффолдов на примере гидроксиапатита с использованием кукурбит[n]урила.

Объекты исследования – кукурбит[n]урилы, супрамолекулярный комплекс на основе кукурбит[6]урила с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, гидроксиапатит, пористые скаффолды на основе гидроксиапатита, модифицированные кукурбитурилом.

Научная новизна работы.

1. Впервые синтезирован новый супрамолекулярный комплекс типа «хозяин-гость» на основе кукурбит[6]урила с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. В результате проведенных анализов (РФА, ИК, XDR, TGA/DSC) установлено, что молекулы «гости» располагаются между карбонильными порталами «хозяина» и повышенная термостабильность (55°C) комплекса кукурбит[6]урила с дигидрохлоридом 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина относительно исходного 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина.

2. Впервые разработаны новые биокomпозиционные материалы (СВ[6] + НА, СВ[7] + НА и СВ[8] + НА) на основе пористого скаффолда – гидроксиапатита(НА) путем модификации его поверхности макроциклическими соединениями – кукурбитурилами(СВ), которые были

охарактеризованы с помощью ИК-спектроскопии, СЭМ и ЭДС, для них определен гемолитический эффект и цитотоксичность для клеток иммунной системы.

3. Предложен наиболее эффективный метод модификации поверхности гидроксиапатита кукурбитурилами. Установлено, что в зависимости от метода нанесения СВ[6] на поверхность и внутрь скаффолда из НА можно регулировать состав и структуру целевых биокomпозиционных материалов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Условия и характеристики синтезированного нового супрамолекулярного комплекса по типу «хозяин-гость» на основе кукурбит[6]урилы и дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина, который был охарактеризован с помощью ЯМР, ИК-спектроскопии, РФА, TGA/DSC. Установлено, что соотношение исходных веществ в комплексе составляет 1:1, со смещением полосы поглощения валентных колебаний карбонильных фрагментов кукурбит[6]урилы на 36 см^{-1} в длинноволновую область, свидетельствующий о комплексообразовании через карбонильные атомы кислорода кукурбит[6]урилы, с повышением термостабильности инкапсулированного дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина на 55°C .

2. Результаты оценки влияния осаждения азотсодержащих макроциклических кавитандов кукурбитурилов на поверхность пористого скаффолда - гидроксиапатита. Полученные новые биокomпозиционные материалы на основе гидроксиапатита и кукурбитурилов (СВ[6] + НА, СВ[7] + НА и СВ[8] + НА) были охарактеризованы с помощью РФА, ИК-спектроскопии, СЭМ и ЭДС. Вариация покрытия поверхности гидроксиапатита кукурбитурилами позволяет создать перспективные материалы с подходящей микросредой для остеогенеза и контролируемого высвобождения биологически активных веществ, таких как антибактериальные препараты и др. Исследования биокomпозиционных материалов *in vitro* показали высокую биосовместимость (гемолитический эффект и цитотоксичность) для клеток иммунной системы.

3. Различные методы нанесения увеличивают вариативность потенциального применения биокomпозитов в зависимости от практического приложения. Так, осаждение кукурбит[6]урилы с использованием погружного метода на поверхность гидроксиапатита в найденных условиях (концентрация 1 мг/мл , температура – 50°C , время экспозиции – 45 минут, ультразвуковая ванна с частотой 37 kHz) увеличивает площадь покрытия поверхности НА и уменьшение количества конгломератов молекул СВ[6].

Практическая значимость работы.

Практическая значимость состоит в том, что в данном диссертационном исследовании синтезирован новый супрамолекулярный комплекс открывающий путь синтезу новых биокomпозиционных материалов. Разработаны эффективные методы получения биокomпозитов на основе кукурбитурилов и гидроксиапатита, имеющих высокую биосовместимость

(низкий гемолитический эффект и цитотоксичность), которые могут быть использованы для различных биомедицинских целей.

Получены новые результаты в области синтеза супрамолекулярных соединений, имеющих фундаментальное значение в области химии и материаловедения. Получены новые данные о влиянии кукурбит[6,7,8]урилы на биомедицинские свойства пористых неорганических материалов (скаффолдов).

Предложены методы нанесения СВ[6] на поверхность НА, которые открывают путь к функциональным композиционным материалам на основе СВ[6] и продуктов инкапсуляции (комплексов по типу «хозяин-гость»).

Тесты *in vitro* подтвердили высокую биосовместимость и низкую токсичность полученных биокomпозиционных материалов. Эти инновационные биокomпозиты обладают многообещающим потенциалом для тонкой модуляции биологических реакций, облегчаемой иммобилизацией НА+СВ[6], НА+СВ[7] и НА+СВ[8] на специальных носителях.

Предложенные методы нанесения СВ[6] на поверхность НА придают последним биоразнообразие и обеспечивают сродство к среде организма при создании новых функциональных композиционных материалов, в том числе с использованием супрамолекулярных систем на основе семейства СВ[n].

Выводы

В результате проведенных исследований был получен и охарактеризован с помощью ЯМР, ИК-спектроскопии и РСА новый комплекс типа «хозяин-гость» на основе кукурбит[6]урилы и дигидрохлорид 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина. Установлено, что соотношение исходных веществ в комплексе составляет 1:1. Сравнительный анализ ИК-спектров исходных веществ и полученного комплекса, показал смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильных фрагментов кукурбит[6]урилы на 36 см⁻¹ в длинноволновую область, что говорит о комплексообразовании через карбонильные атомы кислорода кукурбит[6]урилы. Данные TGA/DSC позволяют утверждать о повышении термостабильности инкапсулированного дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина на 55°C. В результате монокристаллической рентгеновской дифрактометрии установлена структура полученного комплекса, гостевая молекула – дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина подвержена комплексообразованию через кватеренизированные атомы азота пиперазинового кольца и локализована на карбонильных порталах кукурбит[6]урилы.

Был успешно разработан новый метод функционализации поверхности гидроксиапатита с использованием макромолекулярных азотсодержащих гетероциклов, в частности СВ[6], СВ[7] и СВ[8]. Исследования *in vitro* продемонстрировали высокую биосовместимость и низкую токсичность полученных биокomпозитных материалов. Эти инновационные биокomпозиты обладают многообещающим потенциалом для тонкой модуляции биологических реакций, чему способствует включение НА + СВ[6], НА + СВ[7] и НА + СВ[8] в специализированные среды.

В зависимости от метода нанесения СВ[6] на поверхность и внутрь скаффолда из НА позволяет регулировать состав и структуру целевых композиционных материалов. Различные методы нанесения в свою очередь увеличивают вариативность потенциального применения композитов в зависимости от практического приложения. Применение ультразвукового воздействия увеличивает площадь покрытия поверхности НА и уменьшает количество конгломератов молекул СВ[6], что, по-видимому, обусловлено лучшей смачиваемостью поверхности НА и дезинтеграцией конгломератов СВ[6] в найденных условиях. Предложены методы нанесения СВ[6] на поверхность НА, которые открывают путь к функциональным композиционным материалам на основе СВ[6] и продуктов инкапсуляции (комплексов по типу «хозяин-гость»).

Личный вклад автора составил 75% и заключался в поиске литературы, анализе имеющихся сведений, а также в организации работ, разработке плана экспериментов. Автором осуществлялось выполнение химических реакции, выделение и очистка продуктов, оптимизация условий проводимых процессов, аналитика и обработка полученных результатов. Каждый раздел исследовательской работы выполнялся автором самостоятельно, равно как анализ литературы и обработка результатов, и оформление их в виде научных публикаций. Часть экспериментов в рамках исследовательской работы выполнены и опубликованы в виде совместных результатов, о чем соавторы не возражают.

Апробация работы.

Основные положения, выводы и научные результаты диссертации докладывались и обсуждались на международных конференциях: 8th International Scientific Conference «Research Reviews» (Чехия, 2025). The theoretical hypotheses and empirical results (Норвегия 2025), Modern scientific technology (Швеция, 2025).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 6 опубликованных работах, из них 3 статьи в научных изданиях, входящих в первый и/или второй квартиль по импакт-фактору по данным Journal Citation Reports (Журнал Цитэйшэн Репортс) компании Clarivate Analytics (Кларивэйт Аналитикс); 3 работы в материалах международных конференций:

1. В статье **Burkhanbayeva, T.**; Guslyakov, A.; Tarikhov, F.; Pavlov, D.; Erkasov, R.; Bakibaev, A.; et al.; Synthesis and study of a novel supramolecular 'host-guest' complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride. Int. J. of Saudi Chemical Society 2024, 28/2, 101819. соискатель является первым и корреспондирующим автором. Импакт-фактор журнала – за 2023 год равный 5,9 и квартиль по химии, междисциплинарным трудам – Q1. Имеет CiteScore за 2023 год равный 8,9 и процентиль по общей химии – 83. Докторант участвовала в проведении экспериментов и интерпретации результатов, занималась подготовлением и оформлением оригинального

проекта статьи. Кроме того, Бурханбаева Т.Т. занималась оформлением статьи в соответствии с требованиями журнала.

2. Докторант является первым и корреспондирующим автором в статье **Burkhanbayeva, T.; Ukhov, A.; Fedorishin, D.; Gubankov, A.; Kurzina, I.; Bakibaev, A.; Yerkassov, R.; et al.** Development of New Composite Materials by Modifying the Surface of Porous Hydroxyapatite Using Cucurbit[n]urils. *Materials* 2024, 17, 2041. Импакт-фактор журнала – за 2023 год равный 3,1 и квартиль по химии, физической – Q3; квартиль по материаловедению, междисциплинарным трудам – Q2; квартиль по физике, конденсированных сред – Q2. Имел CiteScore за 2023 год равный 5,8 и процентиль по физике конденсированных сред – 73; процентиль по общему материаловедению – 67. Бурханбаева Т.Т. принимала активное участие в проведении исследований, в сборе литературы и обработке данных и оформлении статьи.

3. В статье **Burkhanbayeva, T.; Ukhov, A.; Bakibaev, A.; Issabayeva, M.; Yerkassov, R.; et al.** The Role of Methods for Applying Cucurbit[6]uril to Hydroxyapatite for the Morphological Tuning of Its Surface in the Process of Obtaining Composite Materials. *Materials* 2024, 11, 4995, докторант является первым автором и автором-корреспондентом. Импакт-фактор журнала – за 2023 год равный 3,1 и квартиль по химии, физической – Q3; квартиль по материаловедению, междисциплинарным трудам – Q2; квартиль по физике, конденсированных сред – Q2. Имел CiteScore за 2023 год равный 5,8 и процентиль по физике конденсированных сред – 73; процентиль по общему материаловедению – 67. Бурханбаева Т.Т. принимала активное участие в проведении исследований, в сборе литературы и обработке данных и оформлении статьи.

Научный консультант:
д.х.н., профессор кафедры химии
НАО «Евразийский национальный
Университет имени Л.Н. Гумилева»



Р.Ш. Еркасов

«8D05301 – Химия» білім беру бағдарламасы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған
Бурханбаева Толкынай Тажибековнаның **«Кукурбитурил негізіндегі
жаңа комплексті қосылыстарды синтездеу және зерттеу»**
тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

АНДАТПА

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы.

Диссертациялық жұмыс макроциклдер (кукурбит[6,7,8]урилдер) комплекс түзу қасиеттерін, алынған кешендердің жеке физика-химиялық қасиеттерін, сонымен қатар гидроксипатит көмегімен күрделі және биокөмбіжиттік материалдарды алу шарттарын зерттеуге арналған.

Диссертациялық жұмыс докторанттың ҚР Білім және ғылым министрінің 30.04.2020 жылғы №170 Бұйрығымен өзгерістер енгізілген Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрінің 2011 жылғы 31 наурыздағы №127 (нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 6951 болып тіркелген) бұйрығымен бекітілген дәрежелерді беру қағидаларының 5-1 тармақтарына және ҚР Ғылым және жоғары білім министрінің м.а. 09.01.2023 жылғы № 7 өзгертулері енгізілген ҚР Білім және ғылым министрінің 09.03.2021 жылғы №98 бұйрығының талаптарына сәйкес жариялаған ғылыми мақалалар сериясы түрінде ұсынылады.

Зерттеудің өзектілігі.

Жекелендірілген медицинаның заманауи дәуірінде нақты талаптарға жауап беретін жаңа имплантациялық материалдарды әзірлеудің өзекті қажеттілігі туындайды. Мұндай материалдардың негізгі сипаттамалары олардың құрамы, құрылымы және механикалық қасиеттері болып табылады, әсіресе биокөбілестімділікке ерекше назар аударылады.

Бұрын гликолурил типті макроциклді қосылыстар биокөбілестімділігі жоғары композициялық материалдарды синтездеу үшін кеуекті материалдарды қанықтыру үшін биоактивті молекулалар ретінде пайдаланылмаған. Терапевтік агенттерді инкапсуляциялау және әртүрлі факторлардың әсерінен оларды біртіндеп босату мүмкіндігі бар, беткі қабатқа арналған перспективалы заттардың бірі – кукурбитурилдер болып табылады.

Кукурбитурил химиясы, ең алдымен, білімнің шекаралық саласы болып табылатын олардың супрамолекулалық қолданбаларына байланысты қарқынды дамуын жалғастыруда. Зерттеудің бұл түрі әдетте пәнаралық сипатта болады, мақсатты заттардың супрамолекулалық қасиеттерін зерттеу үшін әртүрлі ғылым салаларындағы әдістемелерді қолдануды талап етеді. Кукурбитурилдердің макроциклді қожайынның қуысына қонақтың инкапсуляциясы әдетте оның физикалық-химиялық қасиеттерінің өзгеруіне әкеледі, сәйкесінше зерттеу мақсаттарын модуляциялауға мүмкіндік беретін қожайын-қонақ жүйесін құруға бейімділігі белгілі.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты, кукурбитурил негізіндегі жаңа супрамолекулалық кешендерді және композициялық материалдарды синтездеу және зерттеу, сонымен қатар кукурбитурилдің кеуекті материалдардың бетіне

әсерін зерттеу және олардың биомедициналық қасиеттерін анықтау өзекті міндет болып табылады. Мұндай зерттеулер алдын ала анықталған сипаттамалары бар жаңа биокөпозиттік материалдарды әзірлеу және жасау үшін перспективалы жол ашады.

Зерттеудің мақсаты.

Жұмыстың мақсаты 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді және кукурбит[6,7,8]урил негізіндегі жаңа супрамолекулалық жүйенің синтез шарттарын зерттеу және сипаттамаларын анықтау және кукурбитурил мен гидроксиапатиттің биологиялық қасиеттерін анықтау үшін жаңа биомедициналық материалдарды алудың физика-химиялық принциптерін әзірлеу.

Бұл мақсатқа жету келесі **міндеттерді** шешуді қамтиды:

1. Кукурбит[6]урилдің 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридімен қожайын-қонақ кешенін зерттеу және алынған супрамолекулалық қосылыстың құрылымы мен қасиеттерін анықтау.

2. Гидроксиапатит және кукурбитурил негізінде алынған биокөпозиттік материалдардың гемолитикалық әсері мен цитотоксикалық қасиетін зерттеу.

3. Гидроксиапатит мысалында кеуекті бейорганикалық скаффолдтарды кукурбит [6,7,8] урил (CB[6], CB[7] және CB[8]) модификациялаудың ең тиімді әдісін эксперименталды түрде анықтау.

Зерттеу нысаны – кукурбит[n]урил, кукурбит[6]урил мен 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді негізіндегі супрамолекулалық кешен, гидроксиапатит, кукурбит[n]урил кукурбитурилмен модификацияланған кеуекті гидроксиапатит негізіндегі тіректер.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

1. Кукурбит[6]урил және 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридіне негізделген жаңа қожайын-қонақ супрамолекулалық кешен алғаш рет синтезделді. Талдау (рентген сәулелерінің дифракциясы, ИҚ-спектр, XDR, TGA/DSC) қонақ молекулаларының қожайынның карбонил порталдары арасында орналасқанын және бастапқы 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазинге қатысты 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді бар кукурбит[6]урил кешенінің термиялық тұрақтылығының (55°C-ге) жоғарылауы.

2. Алғаш рет кеуекті тірек – гидроксиапатит (НА) негізіндегі жаңа биокөпозиттік материалдар (CB[6] + НА, CB[7] + НА және CB[8] + НА) оның беткі қабатын макроциклді қосылыстармен – кукурбитурилдермен (CB) модификациялау арқылы әзірленді, олар ИҚ-спектр көмегімен сипатталды, олардың иммундық жүйе жасушалары үшін гемолитикалық әсері және цитотоксикалық әсерінің төмен, жоғары биоүйлесімділікке ие екені дәлелденді.

3. CB[6]-ны НА скаффолдтарының беткі қабатына және ішкі құрамына енгізуге негізделген қолдану әдісіне байланысты мақсатты биокөпозиттік материалдардың құрамы мен құрылымын реттеуге болатыны анықталды.

Қорғауға ұсынылған диссертацияның негізгі ережелері:

1. Кукурбит[6]урил және 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді негізінде синтезделген жаңа супрамолекулалық қожайын-қонақ

кешенінің шарттары мен сипаттамалары ЯМР, ИҚ спектр, XRD және TGA/DSC арқылы анықталды. Курбит[6]урилдің карбонил фрагменттерінің созылу тербелістерінің сіңіру жолағы 36 см^{-1} ұзын толқынды аймаққа ығысуы кукурбит[6]урилдің карбонил оттегі атомдары арқылы күрделі түзілуді көрсетеді, кешендегі бастапқы заттардың қатынасы 1:1 болатыны анықталды және инкапсуляцияланған 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридінің термиялық тұрақтылығының 55°C -ге жоғарылауы анықталды.

2. Құрамында азот бар макроциклді кукурбитурил кавитанттарының кеуекті тірек – гидроксипатит беткі қабатына отырғызу әсерін бағалау нәтижелері. Гидроксипатит пен кукурбитурил (CB[6] + HA, CB[7] + HA және CB[8] + HA) негізінде алынған жаңа биокөмпозиттік материалдар рентгендік дифракция, ИҚ спектроскопия, SEM және EDS көмегімен сипатталды. Гидроксипатит беткі қабатын кукурбитурилмен жабудағы вариациялар остеогенезге және биологиялық белсенді заттардың, мысалы, бактерияға қарсы препараттардың және т.б. бақыланатын шығарылуы үшін қолайлы микроортасы бар перспективалы материалдарды жасауға мүмкіндік береді. Биокөмпозиттік материалдардың *in vitro* зерттеулері (гемолитикалық әсер мен цитотоксикалық көрсеткіш) иммундық жүйе жасушалары үшін жоғары биоүйлесімділікті көрсетті.

3. Беткі қабатқа отырғызудың әртүрлі әдістері биокөмпозиттердің практикалық қолдануға байланысты әлеуетті өзгергіштігін арттырады. Мысалы, табылған жағдайларда гидроксипатит беткі қабатына батыру әдісін қолданып кукурбит[6]урилді тұндыру (концентрациясы 1 мг/1 мл , температура – 50°C , экспозиция уақыты – 45 минут, жиілігі 37 кГц ультрадыбыстық ванна) ГА беткі қабатының жабуын арттырады және CB[6] молекулаларының конгломераттарының мөлшерін азайтады.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы.

Тәжірибелік маңыздылығы осы диссертациялық зерттеуде жаңа биокөмпозиттік материалдардың синтезіне жол ашатын жаңа супрамолекулалық кешен синтездеуде. Кукурбитурил және гидроксипатит негізінде биокөмпозиттер алудың тиімді әдістері әзірленді, олар биоүйлесімділігі жоғары (төмен гемолитикалық және цитотоксикалық әсері, әртүрлі биомедициналық мақсаттарда қолдануға болады).

Химия мен материалтануда іргелі маңызы бар супрамолекулалық қосылыстарды синтездеуде жаңа нәтижелер алынды. Кеуекті бейорганикалық материалдардың биомедициналық қасиеттеріне кукурбит[6,7,8]урилдің әсері туралы жаңа деректер алынды (скаффолдар).

CB[6]-ны HA беткі қабатына отырғызу әдістері ұсынылған, олар CB[6] негізіндегі функционалды көмпозиттік материалдарға және инкапсуляциялық өнімдерге (қожайын-қонақ кешендері) жол ашады.

In vitro сынақтары алынған биокөмпозиттік материалдардың жоғары биоүйлесімділігін және төмен уыттылығын растады. Бұл инновациялық биокөмпозиттер мамандандырылған тасымалдаушыларда HA+CB[6],

НА+СВ[7] мен НА+СВ[8] иммобилизациясы арқылы биологиялық реакцияларды жақсы модуляциялауды дәл реттеуге мүмкіндік береді.

НА беткі қабатына СВ[6] отырғызудың ұсынылған әдістері соңғысына биоәртүрлілікті береді және жаңа функционалды композициялық материалдарды жасау кезінде, оның ішінде СВ[n] негізделген супрамолекулалық жүйелерді пайдалану кезінде ағза ортасына жақындығын қамтамасыз етеді.

Қорытынды

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде кукурбит[6]урил және 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридіне негізделген жаңа қожайын-қонақ кешені алынды және ЯМР, ИҚ-спектроскопия және рентген сәулелерінің дифракциясы арқылы сипатталды. Кешендегі бастапқы заттардың қатынасы 1:1 екені анықталды. Бастапқы материалдар мен алынған кешеннің ИҚ-спектрлерінің салыстырмалы талдауы кукурбит[6]урилдің карбонил фрагменттерінің созылу тербелістерінің сіңіру жолағында ұзын толқынды аймаққа 36 см⁻¹ ығысуын көрсетті, бұл курбиттің карбонил оттегі атомдары арқылы күрделі түзілуін көрсетеді. TGA/DSC деректері инкапсулирленген 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридінің термиялық тұрақтылығының 55°C жоғарылауын көрсетеді. Алынған кешеннің құрылымы монокристалды рентгендік дифрактометрия арқылы анықталды; қонақ молекуласы, 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді пиперазин сақинасының төрттенген азот атомдары арқылы комплекстенеді және кукурбит[6]урилдің карбонил порталдарында локализацияланады.

Құрамында макромолекулалық азот бар гетероциклдерді, атап айтқанда СВ[6], СВ[7] және СВ[8] пайдалана отырып, гидроксипатиттің беттік функционализациясының жаңа әдісі сәтті жасалды. In vitro зерттеулер нәтижесінде алынған биокомпозиттік материалдардың жоғары биоүйлесімділігін және төмен уыттылығын көрсетті. Бұл инновациялық биокомпозиттер мамандандырылған орталарға НА + СВ[6], НА + СВ[7] және НА + СВ[8] қосу арқылы биологиялық жауаптардың нақты модуляциясының перспективалық әлеуетін көрсетеді.

Қолдану әдісіне байланысты НА скаффолдының бетіндегі және ішіндегі СВ[6] мақсатты композиттік материалдардың құрамы мен құрылымын бақылауға мүмкіндік береді. Әртүрлі қолдану әдістері, өз кезегінде, композиттердің практикалық қолданылуына байланысты әлеуетті қолданудың әмбебаптығын арттырады. Ультрадыбыстық өңдеуді қолдану НА бетінің қамту аймағын арттырады және СВ[6] молекуласының конгломераттарының мөлшерін азайтады, бұл НА бетінің жақсы ылғалдануымен және табылған жағдайларда СВ[6] конгломераттарының ыдырауымен байланысты. СВ[6]-ны НА бетіне қолдану әдістері ұсынылған, олар СВ[6] негізіндегі функционалды композиттік материалдарға және инкапсуляциялық өнімдерге (қожайын-қонақ кешендері) жол ашады.

Автордың жеке үлесі 75% құрап, әдебиеттерді іздеуден, қолда бар ақпаратты талдаудан, сонымен қатар жұмысты ұйымдастырудан,

эксперименттік жоспарды құрудан тұрды. Автор химиялық реакцияларды, өнімдерді оқшаулау мен тазартуды, процестердің шарттарын оңтайландыруды, алынған нәтижелерді талдауды және өңдеуді жүзеге асырды. Зерттеу жұмысының әрбір бөлімін автор өз бетінше орындады, сонымен қатар әдебиеттерді талдау және нәтижелерді өңдеу және оларды ғылыми басылымдар түрінде ресімдеу. Зерттеу жұмысы аясында кейбір эксперименттер бірлескен түрде жүргізіліп, нәтижелер жарияланды, бұған бірлескен авторлар қарсы емес.

Жұмысты апробациялау.

Диссертацияның негізгі ережелері, қорытындылары және ғылыми нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалып, талқыланды: «Зерттеу шолулары» 8-ші халықаралық ғылыми конференциясы (Чехия, 2025 ж.). Теориялық гипотезалар мен эмпирикалық нәтижелер (Норвегия 2025), Заманауи ғылыми технологиялар (Швеция, 2025).

Жарияланымдар. Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері жарияланған 6 жұмыста көрсетілген, оның ішінде 3 мақала Clarivate Analytics (Clarivate Analytics) Journal Citation Reports (Journal Citation Reports) бойынша импакт-фактор бойынша бірінші және/немесе екінші квартильге енгізілген ғылыми жарияланымдарда және халықаралық конференциялар материалдарындағы 3 жұмыс:

Burkhanbayeva, T.; Guslyakov, A.; Tarikhov, F.; Pavlov, D.; Erkasov, R.; Bakibaev, A.; et al. Synthesis and study of a novel supramolecular 'host-guest' complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride. Int. J. of Saudi Chemical Society 2024, 28/2, 101819. мақаласында докторант бірінші және корреспондент автор болып табылады. 2023 жылға арналған журналдың импакт-факторы – 5,9, ал химия және пәнаралық жұмыстар үшін квартиль – 1-тоқсан. 2023 жылға арналған CiteScore 8,9 және жалпы химия бойынша пайыздық көрсеткіші 83. Докторант эксперименттер жүргізуге және нәтижелерді интерпретациялауға қатысты, мақаланың түпнұсқа жобасын дайындауға және ресімдеуге қатысты. Сонымен қатар журнал талаптарына сәйкес мақаланы дайындауға Бурханбаева Т.Т.

Burkhanbayeva, T.; Ukhov, A.; Fedorishin, D.; Gubankov, A.; Kurzina, I.; Bakibaev, A.; Yerkassov, R.; et al. Development of New Composite Materials by Modifying the Surface of Porous Hydroxyapatite Using Cucurbit[n]urils. Materials 2024, 17, 2041. мақаласында үміткер бірінші және корреспондент автор болып табылады, зерттеу жүргізді, жарияланымдар үшін материал дайындады және редакциялады. Журналдың импакт-факторы 2023 жылға 3,1, ал химия және физика бойынша квартиль 3-тоқсан; материалтану, пәнаралық жұмыстар бойынша квартиль – Q2; физикадағы квартиль, конденсацияланған зат – Q2. 2023 жылғы CiteScore 5,8 және конденсацияланған заттар физикасында 73 пайыздық көрсеткішке ие болды; жалпы материалтану бойынша пайыздық көрсеткіш – 67.

Burkhanbayeva, T.; Ukhov, A.; Bakibaev, A.; Issabayeva, M.; Yerkassov, R.; et al. The Role of Methods for Applying Cucurbit[6]uril to Hydroxyapatite for the Morphological Tuning of Its Surface in the Process of Obtaining Composite

Materials. Materials 2024, 11, 4995. мақаласында докторант бірінші автор және корреспондент автор болып табылады. зерттеу жүргізді, жарияланымдар үшін материал дайындады және редакциялады. Журналдың импакт-факторы 2023 жылға 3,1, ал химия және физика бойынша квартиль 3-тоқсан; материалтану, пәнаралық жұмыстар бойынша квартиль – Q2; физикадағы квартиль, конденсацияланған зат – Q2. 2023 жылғы CiteScore 5,8 және конденсацияланған заттар физикасында 73 пайыздық көрсеткішке ие болды; жалпы материалтану бойынша пайыздық көрсеткіш – 67.

Ғылыми кеңесші:

«Л.Н. Гумилев атындағы

Еуразиялық ұлттық

университеті» КеАҚ

Х.Ғ.Д., химия кафедрасы профессоры



Р.Ш. Еркасов

ANNOTATION

on the dissertation of **Burkhanbayeva Tolkynay Tazhibekovna** on the topic
“**Synthesis and study of new complex compounds based on cucurbiturils**”,
submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD)
in the educational program “8D05301 – Chemistry”

General description of the work.

The dissertation is devoted to the study of the complexing properties of a family of macrocycles (cucurbit[6,7,8]urils), individual physicochemical properties of the obtained complexes, as well as the conditions for obtaining complex and biocomposite materials using hydroxyapatite.

The dissertation work is presented in the form of a series of two articles and one review published by a doctoral student in accordance with the requirements of paragraph 5-1 of the Rules for Awarding Degrees approved by Order No. 127 of the Minister of Education and Science of the Republic of Kazakhstan dated March 31, 2011 (registered in the Register of State Registration of Normative Legal Acts under No. 6951) as amended by Order No. 170 of the Minister of Education and Science of the Republic of Kazakhstan dated 30.04.2020 and in accordance with the Order of the Minister of Education and Science of the Republic of Kazakhstan dated 09.03.2021 No. 98, as amended by the Acting Minister of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan dated 09.01.2023 No. 7.

The relevance of the work.

In the modern era of personalized medicine, there is a pressing need to develop new implant materials that meet specific requirements. The key characteristics of such materials are their composition, structure, and mechanical properties, with particular attention paid to their biocompatibility.

Previously, macrocyclic compounds of the glycoluril type have not been used as bioactive molecules for saturating porous materials for the synthesis of composite materials with increased biocompatibility. One of the promising substances for surface coating is cucurbiturils, which have the ability to encapsulate therapeutic agents and gradually release them under the influence of various factors.

Cucurbituril chemistry continues to develop rapidly, primarily due to its supramolecular applications, which are a frontier area of knowledge. Such research is typically interdisciplinary, requiring the application of methodologies from various fields of science to study the supramolecular properties of target compounds. Cucurbiturils are known to have a tendency to form a host-guest system, in which encapsulation of the guest into the cavity of the macrocyclic host usually leads to a change in its physicochemical properties, which allows modulation of the target research objectives.

In connection with the above, an urgent task is the synthesis and study of new supramolecular complexes and composite materials based on cucurbiturils, as well as the study of the effect of cucurbituril on the surface of porous materials and the determination of their biomedical properties. Such studies open up a promising avenue for the development and creation of new biocomposite materials with predetermined characteristics.

The purpose of the dissertation research.

The aim of the work is to study the synthesis conditions and study the characteristics of a new supramolecular system based on 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride and cucurbit[6,7,8]uril and to develop the physicochemical principles for obtaining new biomedical materials using cucurbiturils and hydroxyapatite to determine their biological properties.

Tasks:

1. To study the host-guest complexation of cucurbit[6]uril with 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride and to determine the structure and properties of the resulting supramolecular compound.
2. To study the hemolytic effect and cytotoxicity of the obtained biocomposite materials based on hydroxyapatite and the cucurbiturils family CB[6] + HA, CB[7] + HA, CB[8] + HA.
3. To experimentally establish the most effective method for modifying porous inorganic scaffolds using hydroxyapatite as an example using cucurbit[6]uril.

The objects of research cucurbit[n]urils, supramolecular complex based on cucurbit[6]uril with 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride, hydroxyapatite, porous scaffolds based on hydroxyapatite modified with cucurbituril.

The scientific novelty of the work.

1. A new host-guest supramolecular complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride was synthesized for the first time. Analysis (XRD, IR, XDR, TGA/DSC) revealed that the guest molecules are located between the carbonyl portals of the host and increased thermal stability (55°C) of the cucurbit[6]uril complex with 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride relative to the original 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine.
2. For the first time, new biocomposite materials (CB[6] + HA, CB[7] + HA and CB[8] + HA) based on a porous scaffold – hydroxyapatite (HA) – have been developed by modifying its surface with macrocyclic compounds – cucurbiturils (CB), which were characterized using IR spectroscopy, SEM and EDS, for them the hemolytic effect and cytotoxicity for immune system cells have been determined.
3. The most effective method for modifying the surface of hydroxyapatite with cucurbiturils has been proposed. It has been established that, depending on the method of applying CB[6] to the surface and into the HA scaffold, the composition and structure of the target biocomposite materials can be controlled.

The main provisions of the dissertation submitted for defense.

1. The conditions and characteristics of the synthesized novel supramolecular host-guest complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride were characterized by NMR, IR spectroscopy, XRD, and TGA/DSC. It was established that the ratio of the starting materials in the complex is 1:1, with a shift of the absorption band of the stretching vibrations of the carbonyl fragments of cucurbit[6]uril by 36 cm⁻¹ to the long-wave region, indicating complex formation through the carbonyl oxygen atoms of cucurbit[6]uril, with an increase in thermal stability encapsulated 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride at 55°C.

2. Results of assessing the effect of precipitation of nitrogen-containing macrocyclic cucurbiturils cavitands on the surface of a porous scaffold—hydroxyapatite. The resulting new biocomposite materials based on hydroxyapatite and cucurbiturils (CB[6] + HA, CB[7] + HA, and CB[8] + HA) were characterized using X-ray diffraction, IR spectroscopy, SEM, and EDS. Variations in the surface coating of hydroxyapatite with cucurbiturils make it possible to create promising materials with a suitable microenvironment for osteogenesis and controlled release of biologically active substances, such as antibacterial drugs, etc. In vitro studies of biocomposite materials have shown high biocompatibility (hemolytic effect and cytotoxicity) for immune system cells.

3. Various application methods increase the variability of the potential applications of biocomposites, depending on the practical application. For example, the deposition of cucurbit[6]uril using the immersion method on the hydroxyapatite surface under the conditions found (concentration 1 mg/1 ml, temperature – 50 ° C, exposure time – 45 minutes, ultrasonic bath with a frequency of 37 kHz) increases the surface coverage of HA and reduces the amount of CB[6] molecule conglomerates.

The practical significance of the work.

The practical significance lies in the fact that this dissertation study synthesized a new supramolecular complex, opening the way to the synthesis of new biocomposite materials. Effective methods for producing biocomposites based on cucurbiturils and hydroxyapatite, which have high biocompatibility (low hemolytic effect and cytotoxicity), which can be used for various biomedical purposes.

New results have been obtained in the synthesis of supramolecular compounds of fundamental importance in chemistry and materials science. New data have been obtained on the influence of cucurbit[6,7,8]uril on the biomedical properties of porous inorganic materials (scaffolds).

Methods for applying CB[6] onto the HA surface are proposed, which open the way to functional composite materials based on CB[6] and encapsulation products (host-guest complexes).

In vitro tests confirmed the high biocompatibility and low toxicity of the resulting biocomposite materials. These innovative biocomposites hold promise for fine-tuning biological responses, facilitated by the immobilization of HA+CB[6], HA+CB[7], and HA+CB[8] on specialized carriers.

The proposed methods for applying CB[6] to the surface of HA impart biodiversity to the latter and ensure affinity to the body environment when creating new functional composite materials, including using supramolecular systems based on the CB[n] family.

Conclusion

In this study successfully synthesized and characterized a novel “host-guest” complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride using various analytical techniques, including NMR, IR spectroscopy, and TGA/DSC analysis. The comparative analysis of the IR spectra of the starting materials and the synthesized complex revealed a shift and splitting of the absorption band of carbonyl vibrations of cucurbit[6]uril by 36 cm⁻¹ and 12 cm⁻¹

towards smaller wave numbers, which indicates the formation of a complex due to carbonyl oxygen atoms of cucurbit[6]uril. TGA/DSC data suggested an increase in the thermal stability of the encapsulated 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride by 55°C. Additionally, single-crystal XRD confirmed the structure of the obtained complex, showing that the guest molecule, 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride, formed complexes through the quaternized nitrogen atoms of the piperazine ring and was localized at the carbonyl portals of cucurbit[6]uril.

The study's findings highlight the potential of using conglomerate ensembles of CB[n] molecules to enhance the biocompatibility of materials, particularly when deposited on porous substrates, like HA. HA, known for its biocompatibility and porosity, serves as an excellent matrix for such modifications. By depositing nitrogen-containing macrocyclic cavitands, such as CB[6], CB[7], and CB[8], onto the surface of porous materials, like HA, it becomes feasible to create promising biomaterials conducive to osteogenesis while enabling controlled release of biologically active substances, including antibacterial drugs and other therapeutic agents.

The study has successfully developed a novel method for functionalizing the surface of hydroxyapatite using macromolecular nitrogen-containing heterocycles, specifically CB[6], CB[7], and CB[8]. In vitro assessments have demonstrated the high biocompatibility and low toxicity of the resulting biocomposite materials. These innovative biocomposites hold promising potential for finely modulating biological responses, facilitated by the incorporation of HA + CB[6], HA + CB[7], and HA + CB[8] on specialized media. Further research will delve into exploring and harnessing the full capabilities of these materials in various biomedical applications.

The comprehensive studies conducted on materials based on macrocyclic compounds, including CB[n] and Bu[6], have revealed a plethora of potential applications for these materials. Their unique ability to serve as containers for medicinal or biologically active substances presents an urgent and promising avenue for further exploration.

Summarizing the above, it should be noted that, depending on the method of applying CB[6] to the surface and inside the HA scaffold, it is possible to adjust the composition and structure of the target composite materials. Different application methods in turn increase the variability of the potential applications of composites depending on the practical application. The use of ultrasonic influence increases the surface coverage of HA and reduces the number of conglomerates of CB[6] molecules, which is apparently due to better wettability of the HA surface and disintegration of CB[6] conglomerates under the determined conditions. Methods for applying CB[6] to the surface of HA have been proposed, which opens the way to functional composite materials based on CB[6] and encapsulation products (host–guest complexes).

The author's personal contribution was 75% and consisted of searching the literature, analyzing the available information, as well as organizing the work, developing the experimental plan. The author carried out chemical reactions,

isolation and purification of products, optimization of the conditions of the processes, analysis and processing of the obtained results. Each section of the research work was carried out by the author independently, as well as the analysis of literature and processing of results, and their design in the form of scientific publications. Some experiments within the framework of the research work were carried out and published as joint results, which the co-authors do not object to.

Approbation of the work.

The main provisions, conclusions, and scientific results of the dissertation were presented and discussed at international conferences: the 8th International Scientific Conference "Research Reviews" (Czech Republic, 2025), ****The Theoretical Hypotheses and Empirical Results**** (Norway, 2025), and ****Modern Scientific Technology**** (Sweden, 2025).

Publications.

The main results of the dissertation research are reflected in six published works, including three articles in scientific journals ranked in the first and/or second quartile by impact factor according to ****Journal Citation Reports**** by ****Clarivate Analytics****, and three works published in the proceedings of national and international conferences:

1. The doctoral student conducted research, prepared and presented material for publication in the article **Burkhanbayeva, T.**; Guslyakov, A.; Tarikhov, F.; Pavlov, D.; Erkasov, R.; Bakibaev, A.; et al. Synthesis and study of a novel supramolecular 'host-guest' complex based on cucurbit[6]uril and 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine dihydrochloride. Int. J. of Saudi Chemical Society 2024, 28/2, 101819. The doctoral candidate is the first and corresponding author. The journal's impact factor for 2023 is 5.9, with a Q1 quartile ranking in chemistry and interdisciplinary studies. It has a CiteScore of 8.9 for 2023, with a percentile of 83 in general chemistry. The doctoral candidate participated in conducting experiments and interpreting the results, as well as in preparing and structuring the original manuscript. Additionally, Burkhanbayeva T.T. was responsible for formatting the article in accordance with the journal's requirements.

The doctoral candidate is the first and corresponding author of the article:

2. In the article **Burkhanbayeva, T.**; Ukhov, A.; Fedorishin, D.; Gubankov, A.; Kurzina, I.; Bakibaev, A.; Yerkassov, R.; et al. Development of New Composite Materials by Modifying the Surface of Porous Hydroxyapatite Using Cucurbit[n]urils. Materials 2024, 17, 2041 the applicant conducted research, prepared and presented material for publication. The impact factor for 2024 of the journal is 3.1, and has a quartile in Polymer Science – Q3. It has a CiteScore of 5.8 for 2023, the percentile in General Chemistry - 81; the percentile in Polymers and Plastics - 80. Quartile rankings: Q3 in Physical Chemistry, Q2 in Materials Science (Interdisciplinary), Q2 in Condensed Matter Physics 73.

3. In the article **Burkhanbayeva, T.**; Ukhov, A.; Bakibaev, A.; Issabayeva, M.; Yerkassov, R.; et al. The Role of Methods for Applying Cucurbit[6]uril to Hydroxyapatite for the Morphological Tuning of Its Surface in the Process of Obtaining Composite Materials. Materials 2024, 11, 4995. The impact factor for 2023

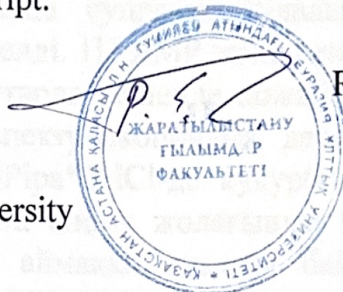
of the journal is 3.1, and has a quartile in Polymer Science – Q3. It has a CiteScore of 5.8 for 2023, the percentile in General Chemistry - 81; the percentile in Polymers and Plastics - 80. Quartile rankings: Q3 in Physical Chemistry, Q2 in Materials Science (Interdisciplinary), Q2 in Condensed Matter Physics 73. Burkhanbayeva T.T. played a direct role in obtaining experimental data, processing and interpreting the results, and writing conclusions for the manuscript.

Scientific Advisor:

Doctor of Chemical Sciences,

Professor, Department of Chemistry

L.N. Gumilyov Eurasian National University



R.Sh. Yeikassov