

ОТЗЫВ

**научного консультанта на диссертационную работу
Бурханбаевой Толкынай Тажибековны на тему: «Синтез и
исследование новых комплексных соединений на основе кукурбитурилов»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по
образовательной программе 8D05306 – Химия**

Диссертационное исследование посвящено изучению условий синтеза и характеристик новой супрамолекулярной системы, созданной на основе дигидрохлорида 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина и кукурбит[6]урила. Кроме того, в работе разрабатываются физико-химические принципы получения биокомпозиционных материалов с применением кукурбитурилов, с последующим анализом их биологических свойств. Этот процесс связан с супрамолекулярной химией, которая использует нековалентные взаимодействия для создания сложных химических систем. Среди различных супрамолекулярных структур макроциклы выделяются своей универсальностью благодаря наличию полостей, способных принимать молекулы-гости. Изменение размеров кольцевой полости и способность макроциклических соединений избирательно образовывать комплексы с органическими и неорганическими малыми молекулами, а также ионами металлов, привлекли к ним повышенный интерес. Кроме того, макроциклы можно химически модифицировать для точной настройки их свойств.

Выбор данной темы обусловлен практической необходимостью разработки биоактивных материалов с антибактериальными свойствами для имплантатов, которые обладают биосовместимостью и способностью стимулировать рост новых тканей, сосудов или костей. Особую актуальность приобретают методы модификации поверхности пористых материалов, таких как гидроксиапатит, путем насыщения их биологически активными соединениями, которые могут позволить контролировать высвобождение антибиотиков, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ. В качестве исходных реагентов для такой модификации подходят макромолекулярные системы на основе кукурбитурилов. Эти макроциклические молекулы способны инкапсулировать терапевтические агенты, формируя супрамолекулярные системы, которые обеспечивают контролируемое высвобождение веществ и

обладают устойчивостью к различным внешним факторам, таким как световое излучение, изменения pH и температуры.

В рамках исследования докторантом было изучено влияние макромолекулярного соединения – кукурбит[6]урила (Cu[6]) на биосовместимость гидроксиапатита с целью разработки матрицы для перспективных биокомпозиционных материалов медицинского назначения. Композиты Cu[6] + гидроксиапатит были всесторонне охарактеризованы с использованием передовых аналитических методов, таких как инфракрасная спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия и ЯМР-спектроскопия.

Основное внимание в исследовании уделялось анализу гемолитических эффектов и адсорбции белков плазмы крови этими материалами. Примечательно, что полученные результаты подтвердили образование сложных комплексов молекул Cu[6] в составе биокомпозитов, что привело к значительному снижению адсорбции белков плазмы и заметному улучшению их гемосовместимости.

Разработанные биокомпозиты обладают значительным потенциалом для точной регуляции биологических реакций за счет взаимодействия «хозяин-гость», реализуемого посредством иммобилизации Cu[6] на специальных носителях, которые станут предметом дальнейших исследований.

Докторантом в этом исследовании впервые был получен новый супрамолекулярный комплекс типа «хозяин-гость» на основе кукурбит[6]урила и дигидрохлорид 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазина состава 1:1, который охарактеризован с помощью ЯМР, ИК-спектроскопии и РСА. Сравнительный анализ ИК-спектров исходных веществ и полученного комплекса, показал смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильных фрагментов кукурбит[6]урила на 36 см^{-1} в длинноволновую область, что свидетельствует о комплексообразовании через карбонильные атомы кислорода кукурбит[6]урила. 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 кватернизированные атомы азота пиперазинового кольца и локализована на карбонильных порталах кукурбит[6]урила.

Необходимо отметить, что в зависимости от метода нанесения СВ[6] на поверхность и внутрь скаффолда из НА можно регулировать состав и структуру целевых композиционных материалов. Различные методы нанесения в свою очередь увеличивают вариативность потенциального применения композитов в зависимости от практического приложения, так 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]. 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»).

В отличие от многих других макроциклических хозяев СВ[n] имеют очень жесткую структуру, что делает определение параметров полости особенно информативным. Например, все СВ[n] ($n = 5-8$ и 10) имеют одинаковую высоту ($d = 9,1 \text{ \AA}$), но демонстрируют большие различия в ширине полости. Для СВ[5] внутренний диаметр составляет $4,4 \text{ \AA}$, а для СВ[8] в два раза больше – $8,8 \text{ \AA}$ [20]. Данный факт дает возможность варьировать размеры молекул лекарственных средств, входящих в полость СВ[n], что в свою очередь расширяет возможность использования в различных областях. В настоящее время в полость СВ[n] помещают противоопухолевые, антибактериальные и антихолинергические препараты, антиоксиданты, нейротрансмиттеры, реактиваторы холинэстеразы и др. Исходя из этого, можно придавать материалам различные необходимые свойства. В настоящее время для этой цели все большее распространение получают методы модификации поверхности пористых материалов путем пропитки биологически активными соединениями, в том числе макромолекулярными. Эти методы позволяют тонко контролировать высвобождение антибиотиков, фармацевтических агентов, биологически активных веществ и клеток.

Диссертационная работа представлена в формате серии статей, опубликованных докторантом в соответствии с требованиями пункта 5-1 правил присуждения степеней.

Полученные докторантом результаты не только расширяют современные представления о синтезе и свойствах супрамолекулярных соединений, но и открывают новые возможности для разработки инновационных биомедицинских материалов.

Докторант продемонстрировал высокий уровень профессиональной подготовки, самостоятельности и научной ответственности.

Считаю, что объем приведенного теоретического материала, результаты экспериментальных данных, теоретически обоснованы и подтверждены современными физико-химическими методами исследований, они позволяют квалифицировать диссертационную работу Бурханбаевой Толкынай Тажибековны на тему «Синтез и исследование новых комплексных соединений на основе кукурбитурилов» как заверченный научный труд. По своей актуальности и научной новизне полученные результаты соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям, а соискатель заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D05306 – Химия.

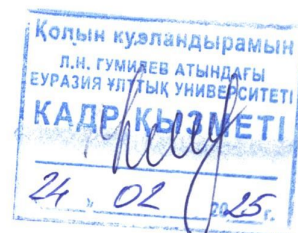
Научный руководитель:

д.х.н., профессор кафедры химии

НАО «ЕНУ им. Л.Н. Гумилева



Р.Ш. Еркасов



**Диссертациялық жұмыс бойынша ғылыми кеңесшінің
Бұрханбаева Толқинай Тәжібекқызының 8D05306 – Химия білім беру
бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу
үшін ұсынылған «Кукурбитурил негізіндегі жаңа комплексті
қосылыстарды синтездеу және зерттеу» тақырыбына
ПІКІР**

Диссертациялық зерттеу 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді және кукурбит[6]урил негізінде жасалған жаңа супрамолекулалық жүйенің синтез жағдайлары мен сипаттамаларын зерттеуге арналған. Сонымен қатар, жұмыста кукурбитурилді қолдану арқылы биокөміршіктік материалдарды алудың физика-химиялық принциптері әзірленіп, олардың биологиялық қасиеттерін кейіннен талдайды. Бұл процесс күрделі химиялық жүйелерді құру үшін ковалентті емес әрекеттесулерді қолданатын супрамолекулалық химиямен байланысты. Әртүрлі супрамолекулалық құрылымдардың ішінде макроциклдер қонақ молекулаларын қабылдай алатын қуыстарының болуына байланысты әмбебаптығымен ерекшеленеді. Сақина қуысының мөлшерінің өзгеруі және макроциклді қосылыстардың органикалық және бейорганикалық шағын молекулалармен, сондай-ақ металл иондарымен кешендерді тандап тұзу қабілеті қызығушылықты арттырды. Сонымен қатар, макроциклдерді олардың қасиеттерін дәл баптау үшін химиялық түрлендіруге болады.

Бұл тақырыпты тандау биоүйлесімді және жаңа тіндердің, тамырлардың немесе сүйектердің өсуін ынталандыру қабілеті бар имплантаттар үшін бактерияға қарсы қасиеттері бар биоактивті материалдарды әзірлеудің практикалық қажеттілігіне байланысты. Гидроксипатит сияқты кеуекті материалдардың бетін антибиотиктердің, препараттардың және басқа да биологиялық белсенді заттардың шығарылуын бақылай алатын биологиялық белсенді қосылыстармен қанықтыру арқылы өзгерту әдістері ерекше өзекті болып табылады. Мұндай модификация үшін бастапқы реагенттер ретінде кукурбитурилге негізделген макромоллекулалық жүйелер қолайлы. Бұл макроциклді молекулалар терапевтік агенттерді инкапсуляциялауға қабілетті, заттардың бақыланып шығарылуын қамтамасыз ететін және жарық сәулелері, рН және температураның өзгеруі сияқты әртүрлі сыртқы факторларға төзімді супрамолекулалық жүйелерді құрайды.

Зерттеу аясында докторант медициналық мақсаттағы перспективалы биокөмпозиттік материалдардың матрицасын жасау мақсатында кукурбит[6]рил ($\text{Cu}[6]$) макромолекулалық қосылысының гидроксипатиттің биоүйлесімділігіне әсерін зерттеді. $\text{Cu}[6]$ + гидроксипатит көмпозиттері инфрақызыл спектроскопия, сканерлеуші электронды микроскопия және ЯМР спектроскопиясы сияқты озық аналитикалық әдістерді қолдану арқылы жан-жақты сипатталды.

Зерттеу осы материалдармен қан плазмасының ақуыздарының адсорбциясы мен гемолитикалық әсерлерін талдауға бағытталған. Бір қызығы, нәтижелер биокөмпозиттерде $\text{Cu}[6]$ молекулаларының кешендерінің түзілуін растады, бұл плазма ақуыздарының адсорбциясының айтарлықтай төмендеуіне және олардың гемоүйлесімділігінің айтарлықтай жақсаруына әкелді.

Әзірленген биокөмпозиттер арнайы тасымалдаушыларда $\text{Cu}[6]$ иммобилизациясы арқылы жүзеге асырылатын қожайын-қонақ өзара әрекеттесуіне байланысты биологиялық реакцияларды дәл реттеу үшін маңызды әлеуетке ие, олар әрі қарай зерттеу нысаны болады.

Бұл зерттеуде докторант бірінші болып 1:1 қатынасында кукурбит[6]урил және 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридіне негізделген жаңа супрамолекулалық хост-қонақ кешенін алды, ол ЯМР, ИҚ спектроскопиясы және рентген сәулелерінің дифракциясы арқылы сипатталды. 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 кукурбиттің карбонил оттегі атомдары арқылы күрделі түзілуін көрсетеді. TGA/DSC деректері инкапсулирленген 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлоридінің термиялық тұрақтылығы 55°C жоғарылағанын айтуға мүмкіндік береді. Кристалды рентгендік дифрактометрия нәтижесінде алынған кешеннің құрылымы белгіленді; қонақ молекуласы, 1,4-бис(2-гидроксиэтил)пиперазин дигидрохлориді пиперазин сақинасының кватренденген азот атомдары арқылы күрделі түзілуге жатады және кукурбит[6]урилдің карбонил порталдарында локализацияланған.

Айта кету керек, СВ[6] бетіне және НА тіректерінің ішіне қолдану әдісіне байланысты мақсатты композициялық материалдардың құрамы мен құрылымын бақылауға болады. Әртүрлі қолдану әдістері, өз кезегінде, практикалық қолдануға байланысты көмпозиттерді әлеуетті пайдаланудың өзгермелілігін

арттырады, сондықтан ультрадыбыстық әсерді пайдалану НА бетінің қамту аймағын арттырады және СВ[6] молекуласы конгломераттарының мөлшерін азайтады, бұл НА бетінің жақсы сулануымен және СВ конгломерлерінің [6] 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.

Көптеген басқа макроциклді хосттардан айырмашылығы, СВ[n] өте қатты құрылымға ие, бұл қуысты сипаттауды әсіресе ақпаратты етеді. Мысалы, барлық СВ[n] ($n = 5-8$ және 10) бірдей биіктікке ие ($d = 9,1 \text{ \AA}$), бірақ қуыс енінде үлкен айырмашылықтарды көрсетеді. СВ[5] үшін ішкі диаметрі $4,4 \text{ \AA}$, ал СВ[8] үшін екі есе үлкен – $8,8 \text{ \AA}$. Бұл факт СВ[n] қуысына түсетін дәрілік заттардың молекулаларының өлшемдерін өзгертуге мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде әртүрлі салаларда қолдану мүмкіндігін кеңейтеді. Қазіргі уақытта СВ[n] қуысына ісікке қарсы, бактерияға қарсы және антихолинергиялық препараттар, антиоксиданттар, нейротрансмиттерлер, холинэстераза реактиваторлары және т.б. Осының негізінде материалдарға әртүрлі қажетті қасиеттерді беруге болады. Қазіргі уақытта кеуекті материалдардың бетін биологиялық белсенді қосылыстармен, соның ішінде макромолекулалармен сіндіру арқылы модификациялау әдістері осы мақсатта барған сайын кең таралуда. Бұл әдістер антибиотиктердің, фармацевтикалық агенттердің, биологиялық белсенді заттар мен жасушалардың бөлінуін мұқият бақылауға мүмкіндік береді.

Диссертация ғылыми дәреже беру ережелерінің 5-1 тармағының талаптарына сәйкес докторант жариялаған мақалалар топтамасы форматында ұсынылған.

Докторант алған нәтижелер супрамолекулалық қосылыстардың синтезі мен қасиеттері туралы заманауи түсініктерді кеңейтіп қана қоймайды, сонымен қатар инновациялық биомедициналық материалдарды әзірлеуге жаңа мүмкіндіктер ашады.

Докторант кәсіби дайындығының жоғары деңгейін, дербестігін және ғылыми жауапкершілігін көрсетті.

Ұсынылған теориялық материалдың көлемі, эксперименттік мәліметтердің нәтижелері теориялық тұрғыдан негізделіп, заманауи физика-химиялық зерттеу әдістерімен дәлелденген, Бұрханбаева Толқынай Тәжібекқызының «Кукурбитурил негізіндегі жаңа комплексті қосылыстарды

синтездеу және зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын аяқталған ғылыми жұмыс ретінде квалификациялауға мүмкіндік береді деп есептеймін.

Өзінің өзектілігі мен ғылыми жаңалығы бойынша алынған нәтижелер диссертациялық зерттеуге қойылатын талаптарға сәйкес келеді және талапкер 8D05306 – Химия білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін беруге лайық.

Ғылыми жетекші:

КеАҚ «Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ»

х.ғ.д., химия кафедрасының профессоры

Р.Ш. Еркасов

Перевод текста настоящего документа с русского языка на казахский язык выполнен известным мне переводчиком ИП «РАХЫМБАЕВА ЖАННА» в лице Рахымбаевой Жанны Кабланқызы, **ИНН:** 840326400132, Восемнадцатое июня две тысячи двадцать пятого года, Республика Казахстан, город Алматы.

Подпись Жанна Рахымбаева
Жанна - Рахымбаева

Республика Казахстан, город Алматы.
Восемнадцатое июня две тысячи двадцать пятого года.

Я, Курманалиева Эльмира Бахытжановна, нотариус города Алматы, действующая на основании государственной лицензии № 23000291 от 06.01.2023 года, выданной Министерством юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика Рахымбаевой Жанны Кабланқызы.

Личность переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены.

Согласно ч.2, статьи 79 Закона РК «О нотариате» нотариус, свидетельствуя подлинность подписи, не удостоверяет фактов, изложенных в документе, а лишь подтверждает, что подпись сделана определенным лицом.

Зарегистрировано в реестре за № 2327
Взыскано: сумма согласно ст.611
Налогового Кодекса
РК и ст. 30-1, ст.30 п.2 Закона РК «О нотариате»

Нотариус:



Осы құжат мәтінін орыс тілінен қазақ тіліне аударуды белгілі аудармашы ИП «РАХЫМБАЕВА ЖАННА» Рахымбаева Жанна Кабланқызының тұлғасында жүргізді, ЖСН: 840326400132, Екі мың жиырма бесінші жылдың он сегізінші маусымы, Республика Қазақстан, Алматы қаласы.

Қолы _____

Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы.

Екі мың жиырма бесінші жылдың он сегізінші маусымы.

Мен, Курманалиева Эльмира Бахытжановна, Қазақстан Республикасының Әділет министрлігі берген 06.01.2023 жылғы № 23000291 мемлекеттік лицензия негізінде әрекет ететін Алматы қаласының нотариусі, аудармашы Рахымбаева Жанна Кабланқызының қолтаңбасының шынайлығын куәландырамын.

Аудармашының жеке басы анықталды, қабілеттігі мен өкілеттіктері тексерілді.

«Нотариат туралы» ҚР Заңының 2-бөліміне сәйкес қолтаңбаның шынайлығын куәландыра отырып нотариус құжатта берілген деректерді куәландырмайды, тек белгілі бір тұлға қойған қолтаңбаны растайды.

Тізілімде № 2327 тіркелді.

Төленді: ҚР Салық Кодексінің 611-бабына және «Нотариат туралы» ҚР Заңының 30-1 б., 30-б. 2-т. сәйкес сома.

Нотариус:



ES6607486250618133828D440992

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия

me & Oliver

Нотариус

