

## **АННОТАЦИЯ**

**к диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D07113 – «Наноматериалы и нанотехнологии»**

**Мохаммада Шамса**

**«Синтез гидроксиапатитовых нановолокон для адресной доставки лекарств»**

### **Общая характеристика работы**

Работа связана с получением биоразлагаемых каркасов на основе гидроксиапатита (ГАП) и их применением для регенерации костной ткани. Нанопорошки ГАП и пирофосфата кальция были получены из отходов яичной скорлупы, а металлические наносиликаты в качестве прекурсоров для армирования смолы были синтезированы с помощью сонохимического метода. Кроме того, была приготовлена биоразлагаемая смола, в которой в качестве основной матрицы использовался полимолочная кислота-полиуретан. Были изучены физико-химические, механические, *in vitro* и *in vivo* свойства напечатанных каркасов.

### **Актуальность темы исследования**

Переломы костей являются глобальной проблемой общественного здравоохранения; однако комплексного исследования их частоты и тяжести не проводилось. Самой большой проблемой заболеваний костей, особенно остеопороза, являются переломы, которые могут быть первым видимым признаком болезни у пациентов. Ежегодно только в США переломы случаются примерно у 2 миллионов человек (включая переломы у пациентов с остеопорозом).

Согласно данным, предоставленным Институтом метрики и оценки здоровья, в глобальном масштабе в 2019 году в период с 1990 по 2019 год в 21 регионе Глобального бремени болезней и 204 странах и территориях было зарегистрировано 178 миллионов новых переломов (рост на 33-4%), 455 миллионов распространенных случаев острых или длительных симптомов перелома (рост на 70-1%) и 25-8 миллионов случаев инвалидности по жизни (рост на 65-3%). В течение всего периода исследования у мужчин также наблюдалась более высокая частота переломов по сравнению с женщинами во всех возрастах вместе взятых.

В случаях, когда обычные методы не могут восстановить переломы костей, костные каркасы обещают эффективные методы лечения. В традиционных методах при использовании биологических заменителей для восстановления поврежденной кости происходит изменение структуры и функции. Кроме того, возникают и другие проблемы, такие как длительный период выздоровления, необходимость удаления части имплантированного материала после окончания периода лечения, невозможность притока крови и питательных веществ к месту перелома, инфекции из-за неразрушаемого имплантированного материала и т.д.

3D-печать биоразлагаемых каркасов может решить такие проблемы за счет своей пористой структуры и взаимосвязанных сетей пор с надлежащим размером пор для эффективной массопереноса, включая питание клеток, кислород, обмен

питательными веществами и миграцию клеток. Они могут быть разработаны в соответствии со специфическими и индивидуальными дефектами каждого пациента в короткие сроки с наименьшими затратами и побочными эффектами.

В связи с этим актуальность темы исследования докторской диссертации по достижению оптимальной модели заполнения TPMS (тройные периодические минимальные поверхности) и FGLS (функционально-градиентные решетчатые структуры) структур, состава смолы 3D-печатных каркасов и изучения их физико-химических и механических свойств несомненна.

**Объекты исследования** - биоразлагаемые костные каркасы полученные с помощью технологии 3D-печати для использования в тканевой инженерии.

**Предмет исследования.** Оптимальные модели конструкций TPMS и FGLS в качестве модели первичного каркаса и биоразлагаемой смоляной композиции для костной регенерации в ортопедической хирургии.

**Цель диссертационного исследования** - получение оптимальных структур TPMS и FGLS в качестве первичной модели каркаса и композиции биоразлагаемой смолы для регенерации костной ткани в ортопедической хирургии. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Получение ГАП и пирофосфата кальция из яичной скорлупы, разработка оптимальных условий синтеза, подбор оптимального состава со свойствами биоактивности, изучение их физико-химических свойств.

2. Получение нановолокнистых биологически растворимых каркасов как эффективной системы доставки лекарственных средств методом электроспиннинга.

3. Синтез биоразлагаемой смолы из PLA/PUA в качестве олигомера, TEGDMA в качестве разбавителя и Irgacure 819 в качестве инициатора.

4. Синтез нанометаллических силикатов в качестве прекурсора и армирующего агента сонохимическим методом.

5. Достижение и разработка оптимальной модели конструкций TPMS и FGLS в качестве основной модели каркасов.

6. Изучение механических свойств каркасов различного медицинского назначения.

7. Имплантация каркасов в бедренную кость собаки и изучение свойств *in vivo* и их влияние на процесс заживления.

**Методы исследования.** Справедливость выводов и достоверность результатов обусловлены применением широкого спектра современных физико-химических методов: рентгеноструктурного анализа, сканирующей электронной микроскопии, просвечивающей электронной микроскопии, ИК-спектроскопии, термогравиметрического анализа, энергодисперсионный рентгеновский анализ и вибрационный магнитометр для образцов.

#### **Научная новизна данного исследования**

Впервые были получены следующие результаты:

- Разработка нескольких алгоритмов параметрического проектирования конструкций TPMS и FGLS из элементарной ячейки.

- Использование простого и экологически чистого сонохимического метода для синтеза nanoармирующих добавок.

- Синтез биоразлагаемой смолы, отвержденной УФ-излучением/армированной, которую можно использовать в стандартных 3D-принтерах SLA.

- Физико-химические, механические, in-Vitro и in-Vivo исследования напечатанных каркасов показали возможность их использования в качестве функциональных каркасов для костной хирургии.

#### **Положения выносимые к защите:**

1. Механические испытания показали, что структуры TPMS и FGLS обладают хорошей устойчивостью к силам раздавливания и растяжения, а также улучшают эффективность передачи массы и могут быть использованы в качестве потенциальных медицинских каркасов.

2. Результаты различных анализов подтвердили, что прекурсоры наномагнитной смолы усиливают остеогенез.

3. Печатные каркасы, покрытые ГАП, могут сократить период восстановления по сравнению с заполнением перелома порошком ГАП.

**Научно-практическая значимость исследования.** Установлены основные закономерности синтеза/дизайна/3D-печати каркасов на основе ГАП сонохимическим /методом осаждения. Практическая значимость:

- Впервые в Республике Казахстан были разработаны и имплантированы костные каркасы с покрытием на основе TPMS.

- Определены оптимальные условия получения гидроксиапатита и пирофосфата кальция из яичной скорлупы, полученные порошки использованы для получения нановолокон.

- Было разработано несколько алгоритмов для создания структур TPMS путем параметрического проектирования.

- Различные предшественники смолы были синтезированы в качестве добавок к смоле для улучшения остеогенеза и механических свойств каркаса.

- Были проведены тесты in-vivo и in-vitro для измерения свойств биологической активности каркасов.

**Личный вклад автора** заключается в проведении экспериментов, обобщении и интерпретации полученных результатов, написании статей и отчетов.

**Апробация проведенных исследований.** Содержание диссертации докладывалось и обсуждалось на различных международных конференциях и симпозиумах:

- Международный казахстанско-российский симпозиум «Химическая физика и наноматериалы», посвященный 125-летию со дня рождения Н. Н. Семенова (г. Алматы, Казахстан, 09 апреля 2021 г.).

- VI Конференция студентов и молодых ученых «Химическая физика и наноматериалы» (Алматы, Казахстан, 18 марта 2021 г.).

- VII Конференция студентов и молодых ученых «Химическая физика и наноматериалы» (г. Алматы, Казахстан, 18 марта 2022 г.).

**Публикации.** Результаты диссертации отражены в 7 научных работах, в том числе: Три научные статьи, опубликованные в журналах, имеющих импакт-фактор в базе данных Scopus:

- Шамс М., Мансуров З., Даулбаев Ч. , Бакболат Б. , «Влияние решетчатой структуры и прекурсора композита на механические свойства 3D-печатных костных каркасов», Eurasian Chem.-Techn. Дж., том. 23, нет. 4, с. 257–266, декабрь 2021 г.

- Chingis Daulbayev; Fail Sultanov; Maiya Aldasheva; Aliya Abdybekova; Baglan Bakbolat; Mohammad Shams; Aruzhan Chekiyeva; Zulkhair Mansurov. Nanofibrous biologically soluble scaffolds as an effective drug delivery system. Comptes Rendus. Chimie, Volume 24 (2021) no. 1, pp. 1-9. doi : 10.5802/crchim.58

- Шамс М., Мансуров З., Даулбаев Ч. , Бакболат Б. , «Влияние решетчатой структуры и прекурсора композита на механические свойства 3D-печатных костных каркасов», Eurasian Chem.-Techn. Дж., том. 23, нет. 4, с. 257–266, декабрь 2021 г.

Четыре устных тезисов докладов на международных конференциях и симпозиумах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 77 страницах и включает 42 рисунка, 15 таблиц и 12 формул. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, списка литературы, включающего 115 наименований.