

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВ ОЛИЙ РАВШАНОВИЧ

**ГУАНИДИН ГУРУҲЛАРИ ТУТГАН ПОЛИСАХАРИД
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ВА ФУНГИЦИД
ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии наук (PhD)
по химическим наукам**
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on chemical science**

Ахмедов Олий Равшанович

Гуанидин гуруҳлари тутган полисахарид ҳосилаларининг микробларга қарши ва фунгицид фаоллиги 3

Ахмедов Олий Равшанович

Антимикробная, фунгицидная активность гуанидинсодержащих производных полисахаридов 21

Akhmedov Oliy Ravshanovich

Antimicrobial, fungicidal activity of guanidine-containing derivatives of polysaccharides 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВ ОЛИЙ РАВШАНОВИЧ

**ГУАНИДИН ГУРУҲЛАРИ ТУТГАН ПОЛИСАХАРИД
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ВА ФУНГИЦИД
ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (Phd) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/К15 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.biochem.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Тураев Аббасхан Сабирханович кимё фанлари доктори, академик
Расмий оппонентлар:	Раҳманбердиев Гаппар кимё фанлари доктори, профессор Ощепкова Юлия Игоревна кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И. Салихов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

Ш.А. Шомуротов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.д.

М.Б. Гафуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д.

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертациясини аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда инфекция касалликларни даволашда юқори самарадор ва ножўя таъсири кам бўлган доривор препаратларни яратиш муҳим вазифалардан биридир. Клиник ва фармакологик кузатишлар, амалиётда қўлланилаётган микробларга қарши воситаларни терапевтик жиҳатдан самарасиз бўлиб қолганидан ва ножўя таъсирларга эга эканлигидан далолат бермоқда. Ҳозирда физиологик фаол моддалар синтезига макромолекуляр ёндашувлар ножўя таъсири кам, терапевтик томондан самарали, пролонгацияланган ва селектив таъсир этувчи дори воситаларининг янги авлодини яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Бугунги кунда дунёда полимернинг макромолекуляр занжирига физиологик фаол гуруҳлар киритиш йўли билан янги дори воситаларини яратиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Маълумки, таркибида гуанидин гуруҳлари тутувчи дори воситалари (стрептомицин, бластицидин, сульгин, хлоргексидин, амбазон, полиалкиленгуанидин ва б.) кенг доирадаги микробларга қарши фаолликлар намоён қилади. Бу борада, молекуляр конструкциялаш усуллари орқали физиологик фаол макромолекулалар олишда: керакли молекуляр масса ва тузилишга эга бўлган полимер-ташувчини танлаш; гуанидин гуруҳларини макромолекула занжири билан кимёвий боғланиш усуллари ишлаб чиқиш; олинган ҳосилаларни физик-кимёвий ва биологик фаолликларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари асосида юқори самарали дори воситаларни яратишни тақозо этади.

Мамлакатимизда самарали микробларга қарши таъсирга эга бўлган дори воситаларини ишлаб чиқиш бўйича инновацион ютуқлардан фойдаланишга алоҳида эътибор берилмоқда. Мазкур йўналишда амалга оширилган дастурий чора-тадбирлар асосида, аниқ натижаларга, жумладан, янгича ёндошувга асосланган, юқори самарадор дори воситалари ишлаб чиқаришнинг илмий асосларини яратишга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида (4-йўналиш) «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада қўйилган вазифаларни амалга оширишда антимиқроб ва фунгицид хоссаларга эга бўлган кам захарли янги дори воситаларини олиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»¹, Президентнинг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика соҳасини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4997-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» туғрисидаги фармони

чоралари» фармонларида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3552-сон «Фармацевтика соҳасини тезкор ривожлантиришнинг кўшимча чоралари» қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Полимерлар асосида антимикроб препаратларни синтез қилиш ва уларнинг фаоллигини ўрганиш бўйича хорижий олимлар томонидан тизимли тадқиқотлар олиб борилган. Жумладан, Т. Ikeda, К. Kuroda, К. Matyjaszewski поли-N-бензил-4-винилпиридин бромиди поликатиони, поли-2-диметиламиноэтилметакрилат, турли молекуляр массадаги ва гидрофоб табиатли амфифил полиметакрилатлар синтез қилган ва ўрганган, уларнинг турли бактерия ва замбуруғларга қарши юқори фаоллиги аниқланган. Р.А. Wender томонидан биринчи марта нишон-хужайрага дори воситаларини етказиб бера оладиган гуанидин гуруҳлари тутган янги олигомерлар синтез қилинган ва текширилган. П.А. Гембицкий микробларга қарши таъсирга эга ва дезинфекцияловчи восита сифатида қўлланиладиган полиалкиленгуанидинни олиш усулини ишлаб чиққан. Е.Ф. Панарин раҳбарлигида функционал гидрофил полимерлар асосида бир қатор миробларга қарши препаратлар яратилган, улардан бири «Повиаргол»дир.

Республикамызда мазкур йўналишдаги тадқиқотлар акад. С.Ш. Рашидова, акад. А.С. Тураев, проф. Г. Раҳманбердиев, проф. А.А. Саримсаков ва к.ф.д. Ш.А. Шомуротовлар раҳбарликлари остида амалга оширилган. Полисахаридлар ва уларнинг ҳосилалари асосидаги биологик фаол макромолекуляр тизимларини яратиш бўйича тадқиқотлар Биоорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси институти, Тошкент кимё-технология институтида олиб борилмоқда. Қатор йиллар давомида Биоорганик кимё институтида макромолекулаларни молекуляр конструкциялаш йўли билан кенг қўламли ва белгиланган тиббий-биологик хоссаларга эга дори воситалари ва жарроҳлик буюмларини яратиш бўйича тизимли тадқиқотлар амалга ошириб келинмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф6-Т097 «Нишон-органларга қаратилган янги дори воситаларини олиш мақсадида модификацияланган полисахаридлар синтези ва биологик функциясини тадқиқ этиш» (2012-2016) ҳамда Т.1-16 «Гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари синтези ва уларнинг биологик

функцияларини тадқиқ этиш» (2016-2017) фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гуанидин гуруҳлари тутган полисахарид ҳосилалари асосида микробларга қарши ва фунгицид фаолликка эга макромолекуляр тизимлар синтез қилиш, уларнинг тузилиши, молекуляр катталиклари ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦни перйодат оксидлаш орқали белгиланган молекуляр кўрсаткичларга эга ва диальдегид гуруҳларини тутган полисахарид ҳосилаларининг синтези;

диальдегид полисахаридларнинг гуанидин билан нуклеофил алмашилишидаги ўзига хосликларни аниқлаш, алмашилиш даражаси ва молекуляр кўрсаткичлари турлича бўлган макромолекуляр тизимлар олиш;

гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларидаги азометин боғларини қайтариш реакцияларини тадқиқ этиш ва реакцияларнинг мақбул шароитларини аниқлаш;

гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг молекуляр катталикларини, физик-кимёвий хусусиятлари ва тузилишини аниқлаш;

гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг биологик хоссаларини ўрганиш, тузилиш ва фаоллик ўратасидаги боғлиқлигини аниқлаш, кейинги ишлаб чиқариш учун энг самарали препаратни танлаш.

Тадқиқотнинг объекти пахта целлюлозаси, крахмал, цитрус пектини ва Na-КМЦ; нуклеофил агент гуанидин гидрокарбонат; полисахаридларнинг диальдегид ҳосилалари; гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари (турли молекуляр массали, алмашилиш даражалари, таркибли ва б.); патоген бактериялар ва замбуруғлардан иборат.

Тадқиқотнинг предмети гуанидин гуруҳлари тутган полисахаридлар (целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ) асосидаги микробларга қарши ва фунгицид хусусиятларга эга бўлган макромолекулалар тизимини яратиш, уларнинг тузилиш ва молекуляр тавсифларини аниқлаш, физик-кимёвий ва биологик (микробларга қарши, фунгицид, токсикологик) хоссаларининг тадқиқоти ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишини бажариш жараёнида органик синтез усуллари (кимёвий модификация, нуклеофил алмашилиш, қайтарилиш ва б.), физик-кимёвий (УБ-, ИҚ-, рентген-тузилиш анализи, термик ва элемент таҳлили, эксклюзион-суюқлик хроматография, электрон микроскопия, ацидиметрик титрлаш) ва фармако-токсикологик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

полисахаридларнинг (целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ) реакцион-фаол диальдегид ҳосилалари ва гуанидиннинг нуклеофил ўрин олиш реакцияси асосида азометин боғлари воситасида гуанидин гуруҳлари тутувчи макромолекуляр тизимлар синтез қилинган;

полисахаридларнинг (целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ) азометин боғли гуанидин гуруҳлари тутувчи ҳосилаларининг натрий боргидриди ёрдамида амин боғларигача кимёвий қайтариш реакциясининг оптимал шароити топилган;

полисахаридларнинг (целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ) гуанидин гуруҳлари тутувчи ҳосилаларининг тузулиши ва молекуляр кўрсаткичлари физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида аниқланган;

илк бор гуанидин гуруҳлари тутувчи макромолекуляр тизимларнинг микробларга қарши ва фунгицид фаоллиги уларнинг молекуляр кўрсаткичларига (полимер-ташувчининг табиати ва молекуляр массаси, гуанидин гуруҳлар миқдори ва б.) боғлиқлиги аниқланган;

илк бор макромолекула занжири бўйлаб гуанидин гуруҳлари тутувчи, организмга ножўя таъсири кам ва узоқ вақт самарали таъсир этувчи микробларга қарши ва фунгицид фаолликка эга дори воситаларини яратиш мумкинлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

полисахаридлар макромолекуласи таркибига гуанидин гуруҳларини киритиш йўли билан поликатион тузилишдаги макромолекуляр тизимларни яратиш имконияти очиқ берилган;

полисахаридларнинг гуанидин тутган ҳосилалари поликатион тузилиш ҳисобига юқори микробларга қарши ва фунгицид фаолликлар намоён қилиши аниқланган;

целлюлозанинг гуанидин тутган ҳосилалари асосида кам захарли, юқори самарали бўлган микробларга қарши ва фунгицид таъсирга эга «Полигуацид» воситаси олинган, ҳамда уни стандартлаштириш усули ва олиш технологияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги олинган макромолекуляр тизимларнинг тузилиши, молекуляр катталиклари ва физиологик фаолликлари замонавий физик-кимёвий ва биологик таҳлил усулларини қўллаган ҳолда аниқланганлиги; тадқиқот натижаларининг республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама қилинганлиги, шунингдек, тадқиқотларни тақриз қилинадиган, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия қилинган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти реакцион-фаол альдегид гуруҳлари тутган целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ ҳосилаларининг синтези қонуниятлари, шунингдек, полисахаридлар макромолекуласи билан гуанидин гуруҳларининг кимёвий боғланиши орқали микробларга қарши ва фунгицид бирикмаларни молекуляр шакллантириш усулларининг асослаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти модификацияланган полисахарид макромолекуласига гуанидин гуруҳларини кимёвий бириктириш

йўли билан кам захарли микробларга қарши ва фунгицид фаолликка эга полимер препарати олинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гуанидин тутган полисахарид макромолекулаларини конструкциялаш ва уларни биологик фаоллигини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларни синтези бўйича ишлаб чиқилган усулларидан Намсеул Университетининг мақсадли илмий тадқиқотларида табиий полиэлектролитлар асосида биологик фаол интерполимер комплекслар олишда фойдаланилган (Namseoul University, Korea 2018 йил 21 декабрдаги маълумотномаси). Натижада полимер комплекс ҳосил бўлиш жараёни, молекуляр массаси, молекуляр-уст структураси, реологик хусусиятларини исботлаш ҳамда олдиндан белгиланган физик-кимёвий ва биологик хусусиятларга эга бўлган полимер материаллари олиш имконини берган.

гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларидан ФА-Ф6-Т219 рақамли «Маҳаллий *Lactobacillus casei* group штаммлари томонидан бактериоцинга ўхшаш моддаларнинг ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак касалигини чақирувчи *Helicobacter pylori*га қарши таъсирини ўрганиш» лойихасида *Helicobacter pylori*га қарши препаратларнинг антимиқроб фаоллигини аниқлашда қўлланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 16 майдаги 4/1255-1457-сон маълумотномаси). Натижада *Helicobacter pylori* га қарши янги антимиқроб восита таркибини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларида 13 та мақола, жумладан, 4 таси хорижий ва 9 таси республика журналларида нашр этилган, патент ихтироси учун талабнома топширилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларни амалиётга жорий

этиш, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Микробларга қарши фаолликдаги макромолекуляр тизимлар»** деб номланган биринчи бобида микробларга қарши фаолликка эга бўлган полимерлар синтези ва турлари, уларнинг таъсир этиш механизми, макромолекуляр тизимларнинг фармакологик хоссаларига молекуляр характеристикаларнинг, полимер-ташувчи табиати ва тузилишининг таъсири бўйича адабиёт маълумотлари келтирилган. Гуанидин гуруҳи тутган биологик фаол бирикмалар кўриб чиқилган, полигуанидин ҳосилаларининг микробларга қарши таъсир механизми ва кимёвий ўзгаришлари кўрсатилган.

Диссертациянинг **«Гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари синтези ва уларни тадқиқ этиш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, полисахаридларнинг диальдегид ҳосилаларини синтез шароитлари, нуклеофил алмашиниш ва азометин боғларини қайтариш реакцияларининг ўтказилиши, физик-кимёвий, биологик ва токсикологик тадқиқот усуллари баён қилинган.

Диссертациянинг **«Гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари синтези ва уларнинг физик-кимёвий характеристикаларини аниқлаш»** деб номланган учинчи бобида полисахаридларнинг реакцион-фаол диальдегид ҳосилалари синтези, уларнинг тузилиши ва молекуляр катталикларини тадқиқ этиш, нуклеофил алмашиниш ва азометин боғларини қайтариш реакцияларининг қонуниятлари бўйича натижалар кўриб чиқилган ва муҳокама қилинган. Гуанидин тутган полисахаридларнинг молекуляр массаси ва тузилишини аниқлаш бўйича натижалар келтирилган.

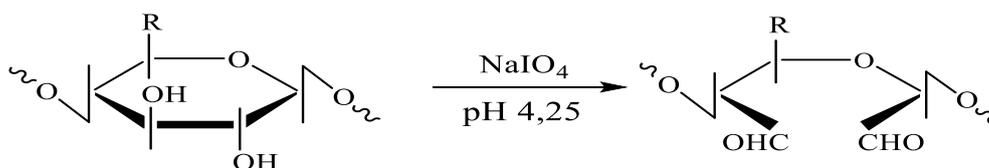
Ҳозирги кунда полисахаридлар физиологик фаол бирикмаларнинг ташувчиси сифатида кенг қўлланиладиган потенциал қимматбаҳо макромолекуляр моддалардан бири ҳисобланади. Биринчи навбатда уларнинг арзонлиги, биомослашувчанлиги, захарли эмаслиги, биопарчаланиши ва аллергик реакцияларининг йўқлигини таъкидлаш лозим. Санаб ўтилган муҳим хоссалардан ташқари, табиий макромолекулаларнинг асосий ютуғи қўйилган фармакологик мақсадлардан келиб чиққан ҳолда уларнинг молекуляр катталикларини ва кимёвий тузилишини ўзгартириш мумкин. Полисахаридлар тузилишининг хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда гуанидин гуруҳлари учун полимер матрица сифатида целлюлоза, крахмал, пектин ва Na-КМЦ (Na-карбоксиметилцеллюлоза) танлаб олинди. Гуанидин гуруҳларини полисахарид структурасига киритиш учун макромолекуляр занжирнинг дастлабки кимёвий модификациясини амалга ошириш талаб этилди.

Полисахаридларни функционаллаштиришда кенг қўлланиладиган усуллардан бири перйодат оксидланиш реакциясидир. Ушбу реакция, макромолекуляр ҳалқа таркибида вицинал жойлашган гидроксил гуруҳлар тутган биополимерларга нисбатан тадбиқ этилади. Малапрад реакцияси бўйича фаоллаштирилган полисахаридлар таркибида электрофил альдегид

гуруҳлари бўлиб, уларнинг миқдорини перйодат оксидлаш реакциясининг шароитларини ўзгартириш орқали бошқариш мумкин. Фаоллаштирилган полисахаридларнинг ўзига хослиги шундаки, бир томондан макромолекуланинг -СНО гуруҳлари фаол моддалар билан ўзаро таъсирлашиб организмда ферментлар иштирокисиз парчаланадиган кимёвий боғлар ҳосил қилиши мумкин, бошқа томондан эса полимер занжирнинг ўзи биопарчаланувчандир.

Таъкидлаш жоизки, полисахаридларнинг диальдегид ҳосилаларини синтез қилишда асосий принципи бу гидроксил гуруҳларни -СНО гуруҳларигача оксидланишидир. Маълумки, перйодат оксидланиш жараёнида альдегид гуруҳларни ҳосил бўлиши билан қаторда қўшимча реакциялар ҳам содир бўлади, яъни -СНО гуруҳлар -СООН гача оксидланиши мумкин.

Пахта целлюлозаси (ПЦ), крахмал, пектин ва Na-КМЦ ларнинг перйодат оксидланиши гетероген ва гомоген муҳитда NaIO_4 нинг сувли эритмаси билан 20°C ҳароратда ва pH 4,25 бўлган ацетат буфери иштирокида олиб борилди. Полисахаридларнинг перйодат оксидланиши қуйидаги схема бўйича содир бўлди:



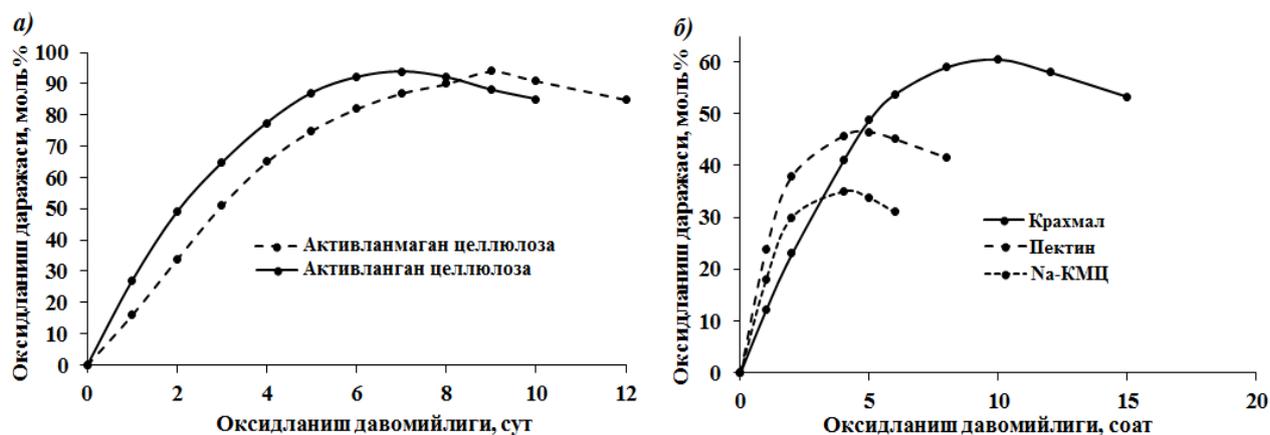
Полисахаридларни модификация қилиш жараёнида уларнинг ҳар бири учун алоҳида оксидланиш тезлиги ва даражаси характерли эканлиги аниқланди. Перйодат оксидланиш реакциясининг турли тезликда кечиши полисахаридларнинг молекуляр-уст структураси ва физик-кимёвий хоссалари билан боғлиқ.

ПЦнинг реакцион фаоллигини ошириш учун, сувда бўктирилган полисахаридга инерт эритувчи (ацетон) билан ишлов берилган. Дастлабки ва ацетон билан ишлов берилган ПЦнинг реакцион фаоллигидаги ўзгаришлар перйодат оксидланиш тезлиги билан баҳоланади (1-расм, а).

Қуйидаги 1(а) расмдан кўришиб турибдики, кимёвий модификациялашнинг 7-суткасида, активланган целлюлозанинг оксидланиш даражаси 94,0 моль% ташкил этди, ацетон билан ишлов берилмаган диальгидцеллюлозада (ДАЦ) бу кўрасаткичга эришиш учун 2 сутка кўп вақт талаб этилади.

Крахмал, пектин ва Na-КМЦни кимёвий модификациялашда перйодат оксидланиш реакцияси атиги бир неча соат давом этади (1-расм, б). Полисахаридлар функционализациясининг оптимал шароитларида ДАЦ, диальдегидкрахмал (ДАК), диальдегидпектин (ДАП) ва диальдегид Na-КМЦ

(ДАКМЦ) оксидланиш даражаси қийматлари 94,0, 62,0, 47,4 ва 31,0 моль% ни ташкил этиши оксим усулида аниқланди.



1-расм. ПЦ (а), крахмал, пектин ва Na-КМЦнинг (б) оксидланиш даражасини вақтга боғлиқлиги

Полисахаридларнинг молекуляр массасига гетероген ва гомоген муҳитда олиб борилган перйодат оксидланишнинг таъсири 1-жадвалда кўрсатилган.

1-жадвал

ПЦ, крахмал, пектин ва Na-КМЦнинг молекуляр массаларига перйодатли оксидланиш реакциясининг таъсири

Целлюлозанинг оксидланиш даражаси, моль%	0	26,5	64,0	75,8	90,2	94,0
Молекуляр масса, кДа	226,8	195,2	160,0	154,4	-	168,0
Крахмалнинг оксидланиш даражаси, моль%	0	25,3	39,5	49,7	58,0	62,0
Молекуляр масса, кДа	815,0	626,5	552,3	438,0	319,2	393,1
Пектиннинг оксидланиш даражаси, моль%	0	33,0	37,4	43,0	45,3	47,4
Молекуляр масса, кДа	162,4	153,3	151,1	147,0	142,0	133,5
Na-КМЦнинг оксидланиш даражаси, моль%	0	21,0	26,5	28,2	31,0	-
Молекуляр масса, кДа	121,9	118,0	116,1	-	115,0	-

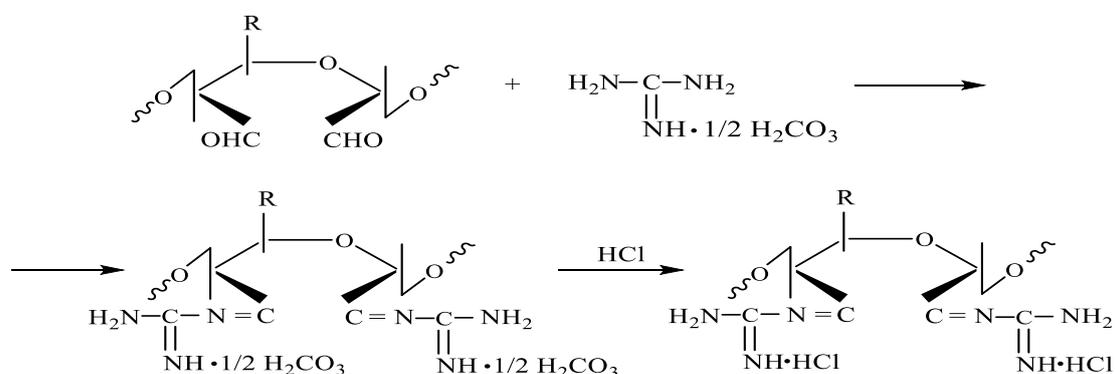
1-жадвалда келтирилган натижалардан кўришиб турибдики, полисахаридларнинг оксидланиш даражалари ортиши билан макромолекула занжирининг гидролизи кузатилади, натижада ДАП ва ДАКМЦнинг молекуляр массасининг камайишига олиб келади. Аммо, ПЦ ва крахмални перйодатли оксидлашда ДАЦ ва ДАКнинг оксидланиш даражаси 94,0 ва 62,0 моль% бўлганда диальдегидполисахаридларнинг молекуляр массаси ортади, бу C_2 ва C_3 углерод атомларидаги альдегид гуруҳлари билан қўшни макромолекулалардаги бирламчи гидроксил гуруҳлар орасида молекулалараро ацетал боғлар ҳосил бўлиши ва ўзаро тикилиши билан тушунтирилади.

ДАЦ ва ДАК структуралари рентген-тузилиш анализи усулида ўрганилганда, оксидланган ПЦ ва крахмалда альдегид гуруҳлари миқдори ортиши билан полисахаридларнинг кристаллиги камайиши аниқланди, бунга -ОН гуруҳларининг альдегид гуруҳларига ўтиши сабаб бўлади.

Шундай қилиб, олиб борилган изланишлар натижасида электрофил альдегид гуруҳлар миқдори ва молекуляр параметраларини бошқариш мумкин бўлган полисахаридларнинг реакцион-фаол диальдегид ҳосилалари олинди.

Полисахаридларнинг реакцион-фаол диальдегид ҳосилалари билан гуанидиннинг нуклеофил алмашиниш реакциялари олиб борилди. Реакция маҳсулотлари таркиби ва молекуляр катталикларига гуанидиннинг моль миқдори, полисахаридларнинг оксидланиш даражаси, муҳит рНи, температура ва реакция давомийлигининг таъсири ўрганилди.

ДАЦ, ДАК, ДАП ва ДАКМЦларнинг гуанидин билан ўзаро таъсири қуйидаги схема бўйича олиб борилди:



ДАЦ ва ДАКнинг γ (альдегид гуруҳлар миқдори) қийматлари реакция маҳсулотларининг алмашиниш даражаси билан солиштирилганда, оксидланган полисахарид халқасига икки молекула гуанидин тўғри келиши аниқланди. Шу билан бирга, ДАП ва ДАКМЦнинг элементар халқасига 2 тадан ортиқ гуанидин молекуласи тўғри келиши аниқланди. Бунга сабаб гуанидин ДАП ва ДАКМЦ билан таъсирлашганда азометин боғлар билан бир қаторда, макромолекуладаги карбоксил гуруҳлар билан ион боғлар орқали боғланишидир.

Ҳар қандай нуклеофил алмашиниш реакциясида оптимал рН қиймати мавжуд бўлиб, бунда реакция максимал тезликда боради. Шундан келиб чиққан ҳолда, рН муҳитининг реакция маҳсулотларининг унумига ва алмашиниш даражасига таъсири ўрганилди (2-жадвал).

Қуйидаги 2-жадвалдан кўришиб турибдики, кучли ишқорий ёки кислотали муҳитда олинадиган маҳсулотлар кичик алмашиниш даражасига эга. Бунга сабаб кислотали муҳитда нуклеофил бирикманинг - гуанидинни,

кучли ишқорий муҳитда эса электрофилларнинг (-СНО гуруҳлари) реакция қобилияти тушиб кетади.

Нуклеофил алмашилиш реакцияси рН 9,0-8,7 оралиғида максимумга эришади, бунда олинган маҳсулотлар алмашилиш даражаси ва азот миқдорининг юқорилиги билан характерланади. Бу оптимал рН қийматининг аниқланганлигидан далолат беради, бунда гуанидин аминогруҳлари тўлиқ протонланмайди ва ДАЦ, ДАК, ДАП, ДАКМЦларнинг альдегид гуруҳлари Канницаро реакциясига мос ҳолда гидроксил ва карбоксил гуруҳларига ўтмайди.

2-жадвал

Алмашилиш даражаси, эрувчанлик ва маҳсулотлар унумининг муҳит рНига боғлиқлиги

ДАЦ:(Н ₂ Н) ₂ С=НН =1,0:2,5; τ=3 соат; t=20°C; ДАЦнинг оксидланиш даражаси 94,0 моль%; М=168,0 кДа				
Муҳит рН	Азот миқдори, %	Алмашилиш даражаси, моль%	Сувда эрувчанлиги	Унум, % дастлабки полимер массасига нисбатан
10,9-11,0	20,5	97,7	Эрийди	31,0
10,3-10,4	23,3	115,0	Эрийди	42,2
9,8-9,7	28,2	148,2	Эрийди	51,0
9,0-8,8	33,0	185,4	Эрийди	62,5
6,5-6,7	10,2	43,1	Эрмайди	106,1
5,9-5,5	6,4	26,0	Эрмайди	-
ДАК:(Н ₂ Н) ₂ С=НН =1,0:2,5; τ=2 соат; t= 20°C; ДАКнинг оксидланиш даражаси 58,0 моль%; М=319,2 кДа				
10,6-11,0	12,5	54,5	Эрийди	25,3
9,7-9,9	16,4	75,0	Эрийди	38,0
9,0-8,7	24,2	121,4	Эрийди	53,7
6,1-6,0	5,8	23,5	Эрмайди	104,0
ДАП:(Н ₂ Н) ₂ С=НН =1,0:3,0; τ=2,0 час; t= 20°C; ДАПнинг оксидланиш даражаси 45,3 моль%; М=142,0 кДа				
10,3-10,5	13,0	65,2	Эрийди	41,0
9,5-9,7	15,4	79,4	Эрийди	54,5
8,9-8,8	20,0	109,0	Эрийди	76,4
8,5-8,3	16,7	87,5	Эрийди	91,0
5,8-5,5	5,0	23,0	Эрийди	109,2
ДАКМЦ:(Н ₂ Н) ₂ С=НН =1,0:2,5; τ=2,0 час; t=20°C; ДАКМЦнинг оксидланиш даражаси 31,0 моль%; М=115,0 кДа				
10,0-10,5	5,1	29,2	Эрийди	48,0
9,4-9,3	6,5	37,8	Эрийди	62,0
9,0-8,7	11,5	70,6	Эрийди	81,6
8,3-8,2	10,2	62,0	Эрийди	94,5
5,7	2,3	12,8	Эрийди	102,0

Юқори рН қийматларида реакция маҳсулотлари унумининг камайиши дастлабки полисахаридларнинг диальдегид ҳосилалари ишқорий деструкцияга учраши билан характерланади.

Олинган натижалар асосида, нулеофил ўрин олиш реакциясининг бошланғич вақтида маҳсулотлар унумининг кескин тушиб кетиши, макромолекула таркибидаги бўш альдегид гуруҳлар мавжудлиги ҳисобига кузатилиши аниқланди.

Қуйидаги 3-жадвалда гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларнинг алмашилиш даражаси ва таркиби, диальдегид полисахарид ҳосилаларининг оксидланиш даражасига боғлиқлиги кўрсатилган.

3-Жадвал

ДАЦ, ДАК, ДАП ва ДАКМЦлар оксидланиш даражасининг гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари таркиби ва алмашилиш даражасига таъсири

№	Оксидланиш даражаси, моль%	N,%	Алмашилиш даражаси, моль%	Гуанидин микдори, %	Сувдаги эрувчанлиги
ДАЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,0; τ=2 соат; t=20°C; pH=8,8-9,0					
1	26,5	11,2	48,2	19,0	Эримайди
2	38,1	15,5	70,0	25,3	Эримайди
3	64,0	25,0	126,0	41,0	Эрийди
4	75,8	27,4	142,5	44,1	Эрийди
5	90,2	31,8	175,7	52,0	Эрийди
ДАК:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,0; τ=2 соат; t=20°C; pH=8,7-8,8					
6	25,3	11,0	47,0	15,4	Эрийди
7	32,5	14,0	62,1	21,5	Эрийди
8	47,4	19,2	90,5	29,0	Эрийди
9	58,0	22,6	111,0	32,7	Эрийди
ДАП:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=1,0 соат; t=20°C; pH=8,8-9,0					
10	18,1	9,7	46,9	14,5	Эрийди
11	33,0	15,0	77,0	23,2	Эрийди
12	43,0	19,2	104,0	27,9	Эрийди
ДАКМЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=1,0 соат; t=20°C; pH=8,7-9,0					
14	14,8	6,5	37,8	10,0	Эрийди
15	21,0	8,3	49,3	12,6	Эрийди
16	28,2	10,5	64,0	16,0	Эрийди

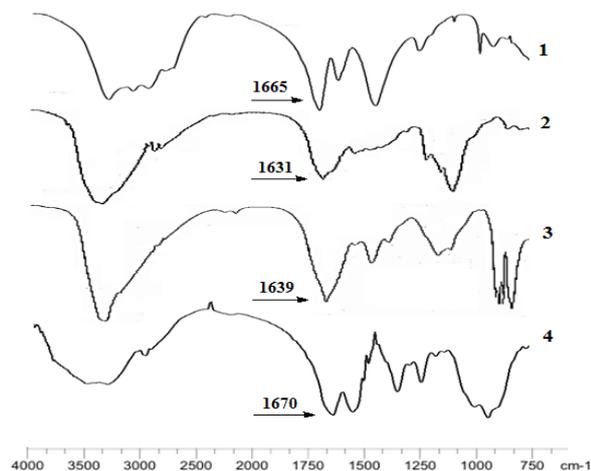
3-жадвалдан кўриниб турибдики, полисахаридлар структурасида альдегид гуруҳларининг ортиши билан реакция маҳсулотларида гуанидин микдори ва алмашилиш даражаси ортиб боради.

Гуанидин ва унинг баъзи ҳосилалари кучли асос хоссаларини намоён қилганлиги сабабли кислоталар билан титрланади натижада турли даражада сувда эрувчан барқарор тузлар ҳосил бўлади. Полисахаридлар таркибидаги гуанидин гуруҳларининг мавжудлигини исботлаш учун ацидиметрик титрлаш усули қўлланилган.

Диальдегид ҳосилаларни гуанидин билан ўрин олиш реакциясининг кинетикаси ўрганилганда (t=20°C), ДАЦ ва ДАКнинг альдегид гуруҳларини тўлиқ алмашилиш вақти 2 соатни, ДАП ва ДАКМЦ учун 0,75 соатни ташкил этиши аниқланди.

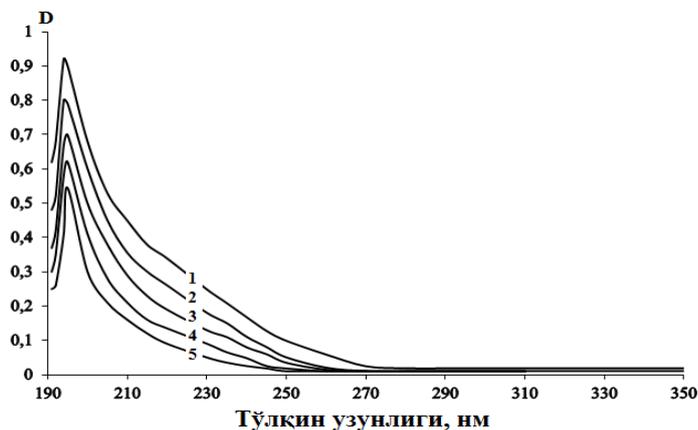
Реакцион муҳит температураси 50-70°C бўлганда ДАЦ ва ДАКнинг альдегид гуруҳларининг гуанидин билан алмашилиши тезлиги ортади, лекин макромолекулалар деструкция учраб, маҳсулот унуми пасаяди.

ИҚ-спектроскопия усулида гуанидин ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ ҳосилалари билан азометин боғлари орқали боғланиши исботланди. Синтез қилинган азометин ҳосилаларидаги $-C=N-$ боғларга хос бўлган ютилиш ИҚ-спектрларининг 1631-1670 cm^{-1} соҳаларида мавжуд (2-расм).



2-расм. ИҚ-спектрлар; 1-гуанидин целлюлоза (АД=185,4 моль%); 2-гуанидин крахмал (АД=123,5 моль%); 3-гуанидин пектин (АД=109,0 моль%); 4-гуанидин карбоксиметилцеллюлоза (АД=70,6 моль%);

Маҳсулотларнинг УБ-спектрида 195 нм тўлқин узунлигида ўзига хос ютилиш кузатилди (2-расм), бу гуанидин структурасидаги ва унинг полимер ҳосилаларидаги мавжуд $-C=N-$ гуруҳларининг $n \rightarrow \pi^*$ ўтиши билан изоҳланади (3-расм).



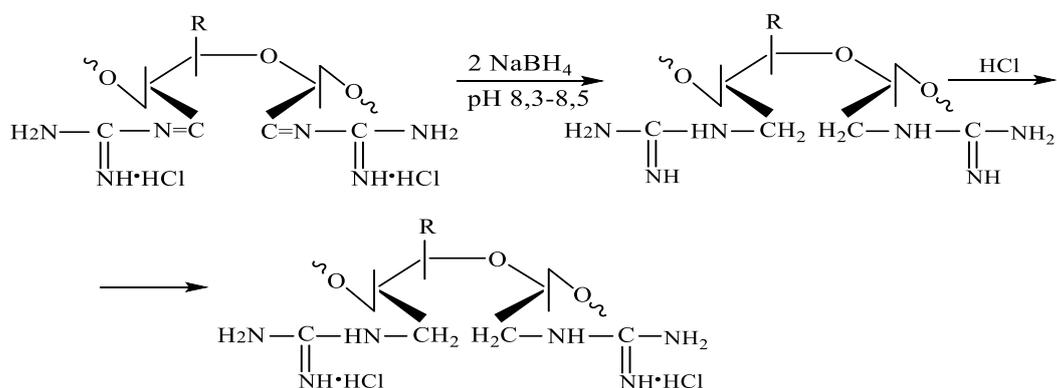
3-расм. УБ-спектрлар; 1-гуанидин; 2-гуанидин целлюлоза (АД=178,0 моль%); 3-гуанидин крахмал (АД=123,5 моль%); 4-гуанидин пектин (АД=109,0 моль%); 5-гуанидин карбоксиметилцеллюлоза (АД=70,6 моль%).

Полисахаридларнинг диальдегид ҳосилалари билан гуанидиннинг нуклеофил ўрин олиш реакцияси қонуниятлари асосида маҳсулотларнинг алмашилиши даражаси, унуми ва сувда эрувчанлиги реакция шароитига боғлиқлиги аниқланди ҳамда жараёни бошқариб белгаланган таркибга ва хусусиятларга эга бўлган азометин ҳосилаларининг олиниши исботланди.

Иммобилизация учун танланган гуанидин молекуласи полимер занжиридаги мусбат заряд сифатида актив марказ ҳосил қилувчи катион

бўлиб, макромолекуланинг микроорганизмлар цитоплазма мембранасидаги кислотали гуруҳлар билан микдорий боғланишини белгилайди. Шунга асосан, гуанидин билан полисахарид ҳосилалари орасидаги осон гидролизланадиган $-C=N-$ боғларни кимёвий трансформация қилиш орқали мустаҳкам $-CH_2-NH-$ боғларга ўтказиш керак.

Гуанидин тутган полисахарид ҳосилалардаги азометин боғларни амин боғларигача кимёвий трансформацияси 1 моль гуанидин тутган полисахарид элементар ҳалқасига нисбатан 2 моль баробар кўп натрий боргидриди иштирокида, 3-5 соат давомида ва рН 8,3-8,5 да олиб борилди. Гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларидаги азометин боғларнинг қайтарилиши кўйидаги схема бўйича олиб борилди:



Олиб борилган изланишлар натижасида, рН 8,3-8,5 ва қайтарилиш реакцияси натрий боргидриди иштирокида 5 соат давомида олиб борилганда, азометин боғларининг максимал стабилизацияга ўтказиш мумкинлиги аниқланди. Бундай реакция шароитида гуанидин гуруҳларининг полимер матрицадан ажралиб чиқиши минимал равишда кечади. Осон гидролизланадиган $-C=N-$ боғларни $-CH_2-NH-$ боғларгача қайтарилганлигини исботлаш учун олинган маҳсулотлар реакциядан сўнг гидролизга учратилди.

Азометин боғлари қайтарилиши натижасида таркибида амин боғлари орқали боғланган, гуанидин гуруҳлари сақловчи сувда эрувчан полисахарид ҳосилалари олинди. Целлюлоза ҳосилаларида алмашилиш даражаси 75,0-178,0 моль%, крахмалда 45,0-110,0 моль%, пектинда 30,0-90,0 моль% ва Na-КМЦда 21,0-50,0 моль% ташкил этиб, молекуляр массалари 5000-29200 Да оралиғидалиги аниқланди.

Турли алмашилиш даражасига ва молекуляр массага эга бўлган гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг рК_α қиймати ҳисобланди. Олинган натижаларга кўра, молекуляр массаси 5000 Да ва алмашилиш даражаси 178,0 моль% бўлган гуанидин целлюлозанинг рК_α қиймати 9.7±0.1 тенг. Бундай ҳолда алмашилиш даражаси кичикроқ ва молекуляр массаси юқорироқ бўлган гуанидин тутган крахмал, пектин ва карбоксиметилцеллюлозанинг рК_α қиймати 9.3, 9.0 ва 8.5±0.1 эканлиги аниқланди. Гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг рК_α қийматлари молекуляр масса ва алмашилиш даражасига боғлиқ бўлиб, 8.0 ва 9.9±0.1 оралиғида бўлиши ҳисобланди.

Синтез қилинган бирикмалар электрон микроскопия усулида текширилганда, гуанидин тутган полисахарид ҳосилалари структурасиз массада ташкил топганлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг биологик фаолликлари ва токсикологик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида синтез қилинган ҳосилаларнинг микробларга ва замбуруғларга қарши фаолликлари, токсикологик хусусиятлари бўйича натижалари келтирилган.

Гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг микробларга қарши ва фунгицид фаоллиги ЎЗР ФА Микробиология институти, ҳамда ЎЗР ФА Генетика ва ўсимликлар экспериментал биологияси институти ходимлари билан ҳамкорликда ўрганилган, токсикологик хусусиятлари ЎЗР ФА Биоорганик кимё институтининг «Фармакология» лабораториясида текширилган.

Микробиологик тадқиқот натижалари синтез қилинган препаратларнинг микробларга қарши фаоллиги полисахаридлар макромолекуласи занжирида жойлашган гуанидин гуруҳлари миқдorigа боғлиқ эканлигини кўрсатди. Ҳосилаларнинг алмашилиш даражаси ва pK_a қиймати ортган сари микробларга қарши фаоллиги ортиб боради. Алмашилиш даражаси 178,0 моль%, pK_a қиймати 9.7 ± 0.1 тенг ва $M=5000$ Да бўлган гуанидин целлюлоза *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Staphylococcus aureus*, *Serrata marsescens* га қарши фаоллиги, алмашилиш даражаси 110,0, 90,0 и 50,0 моль%, pK_a қиймати $8.5-9,3 \pm 0.1$ ва $M=9500-16000$ Да оралиғида бўлган гуанидин тутган крахмал, пектин ва Na-КМЦ ҳосилаларига нисбатан юқорилиги аниқланди. Олинган натижалар асосида гуанидин гуруҳлар миқдори полисахарид ҳосилаларини фаоллигига таъсир этиши исботланди.

Изланишлар олиб борилган препаратлар орасидан самарали ва кенг қамровли антимиқроб хусусиятини алмашилиш даражаси 178,0 моль% ва $M=5000$ Да бўлган гуанидин целлюлоза намоён қилди.

Текширишлар натижасида гуанидин целлюлозанинг микробларга қарши фаоллиги қарши ион табиатига боғлиқлиги аниқланди. Макромолекуладаги гуанидин гуруҳларининг минерал кислоталар билан нейтраллаб олинган препаратларининг микробларга қарши фаоллиги деярли бир хил. Cl^- , NO_3^- , F^- ва J^- ионларининг органик кислоталар анионларига алмаштирилиши гуанидин целлюлозанинг микробларга қарши фаоллигининг тушишига олиб келади.

Олиб борилган тадқиқотлар, гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг фитопатогенларга қарши самарали фунгицид таъсири ва спектр фаоллиги препаратларнинг концентрациясига ва полисахарид структурасидаги гуанидин гуруҳлари миқдorigа боғлиқлигини кўрсатди. 5 мг/мл концентрацияли ҳосилалар энг паст фаолликни намоён этди. Текширилаётган бирикмаларнинг концентрацияси 5 мг/мл дан 20 мг/мл гача оширилганда фитопатогенларга нисбатан фаолликлари кескин равишда ортиши кузатилди. 20 мг/мл концентрацияда гуанидин тутган целлюлоза,

крахмал ва пектин ҳосилалари *Verticillium dahliae*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Clodosporium sp.*, *Alternaria alternate* *Fusarium ochratius* қарши юқори фаолликни намоён этди. Нисбатан паст фунгицид фаолликни алмашилиш даражаси 50,0 моль% ва $M=16000$ Да бўлган гуанидин карбоксиметилцеллюлоза кўрсатди.

in vivo шароитида теридаги йирингли яраларни даволашда микробларга қарши энг юқори фаоллик, 0,5 ва 1,0% гуанидин целлюлоза ҳамда пектин эритмаларида даволашда кузатилди. Бунда, 3-суткага келиб ярадаги стафилоккок миқдори $8,80 \pm 0,3$ дан $4,15 \pm 0,2$ КОЕ/мл ва $6,30 \pm 0,12$ КОЕ/мл гача кескин пасайиши, 5-суткага келиб эса бутунлай йўқолиши кузатилди.

in vivo тажрибаларда гуанидин тутган полисахарид ҳосилаларининг фузариоз кўзгатувчиларига нисбатан фаоллик намоён қилиши шунингдек, соянинг ҳосилдорлиги ва ўсишига ижобий таъсир этиши исботланди. Гуанидин целлюлоза ва пектиннинг 0,25% эритмалари қўлланилиши натижасида ўсимлик касалланиши 71,5 ва 68,8% туширади.

Ўткир заҳарлиликни аниқлаш натижаларига кўра, гуанидин целлюлозанинг LD_{50} қиймати ≥ 5000 мг/кг, гуанидин крахмал 3600 мг/кг, гуанидин пектин ≥ 3000 мг/кг ва гуанидин карбоксиметилцеллюлоза 1800 мг/кг ташкил этиб, IV ва V кам заҳарли ва заҳарсиз моддалар синфига кириши аниқланди.

Синтез қилинган гуанидин тутувчи полисахарид ҳосилаларининг 0,5 ва 5,0% эритмалари каламуш терисига ва куён кўзининг конъюнктивига ноҳўя таъсир этмаслиги аниқланди.

Олинган физик-кимёвий, биологик ва фармакологик текширувлар натижалари асосида, энг самарали микробларга қарши ва фунгицид фаолликка эга бўлган макромолекуляр структура танланди (гуанидин целлюлоза; $AD=178,0$ моль%, $N\%=32,1\%$, $pK\alpha$ қиймати 9.7 ± 0.1 ва $M=5000$ Да) ва «Полигуанид» деб номланди, препаратни стандартлаш усуллари ва олиш технологияси ишлаб чиқилди, ҳамда патент ихтиросига талабнома топширилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Гомоген ва гетероген муҳитларда ПЦ, крахмал, пектин ва Na-КМЦнинг перйодат оксидлаш реакцияси ўрганилди. Полисахаридларнинг молекуляр массаси ва тузилиши оксидланиш даражасига боғлиқлиги қайд этилди. Перйодатли оксидлашнинг оптимал шароитларида кейинги амалий мақсадлар учун ДАЦ, ДАК, ДАП ва ДАКМЦнинг оксидланиш даражаси қийматлари 94,0, 62,0, 47,4 ва 31,0 моль% ва бошқариладиган молекуляр катталиклардаги ҳосилалар синтез қилинди. Биринчи мартаба целлюлозани перйодатли оксидлаш активланган ҳолатда олиб бориш таклиф этилди.

2. ДАЦ, ДАК, ДАП ва ДАКМЦ макромолекулаларидаги альдегид гуруҳларини гуанидин гидрокарбонат билан турли шароитларда нуклеофил алмашилиш реакциялари олиб борилди. Реакция маҳсулотларидаги альдегид

гуруҳларининг конверсияси, унуми ва молекуляр характеристикалари реакция шароитига (гуанидиннинг моляр нисбати, полисахаридларнинг оксидланиш даражаси, температура, муҳит рН ва вақт) боғлиқлиги билан изоҳланади.

3. Макромолекуляр занжирдаги гуанидин гуруҳларини минимал камайтирган ҳолда азотин боғларини қайтариш имконини берадиган шароитлар топилди. Қайтарилиш реакциясининг оптимал шароитларида азотин боғлар барқарор ҳолатга ўтказилди ва аминобоғланган гуанидин гуруҳли сувда эрувчан полисахарид ҳосилалари олинди. Целлюлоза ҳосилаларидаги алмашилиш даражаси 75,0-178,0 моль%, крахмалда 45,0-110,0 моль%, пектинда 30,0-90,0 моль% ва Na-КМЦда 21,0-50,0 моль% ни ташкил этади.

4. Физик-кимёвий усуллар билан полисахаридларнинг гуанидин тутган ҳосилалари таркиби, молекуляр катталиклари, рК α қиймати аниқланди ҳамда молекуляр-устки тузилиши ва термик барқарорлиги ўрганилди. Олинган препаратларнинг молекуляр массаси полимер занжири табиати ва реакция шароитига боғлиқ ҳолда 5000-29200 Да оралиғида, алмашилиш даражаси 21,0 дан 178,0 моль% гача ва рК α қиймати 8.0-9.9 \pm 0.1 бўлиши билан изоҳланади.

5. Гуанидин тутган полисахаридлар ҳосилаларининг биологик фаолликлари гуанидин гуруҳлар миқдори, молекуляр катталиклари, қарши ион табиати, рК α қиймати ва муҳит рНга боғлиқлиги илк мартаба кўрсатиб берилди. Олинган натижаларга кўра, тадқиқ этилган препаратлар орасида алмашилиш даражаси 178,0 моль%, рК α қиймати 9.7 \pm 0.1 ва М=5000 Да бўлган гуанидин целлюлоза энг самарали ва кенг қамровли микробларга қарши ва фунгицид таъсирга эга.

6. Молекуляр конструкциялаш орқали олинган гуанидин целлюлоза (АД=178,0 моль%; N%=32,1%; рК α =9.7 \pm 0.1 ва М=5000 Да) юқори биологик фаоллик намён қилишини кўрсатди, унинг асосида «Полигуацид» препарати ишлаб чиқилди ва микробларга қарши восита сифатида тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.К/В/Т. 37.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА, ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

АХМЕДОВ ОЛИЙ РАВШАНОВИЧ

**АНТИМИКРОБНАЯ, ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ
ГУАНИДИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.1.PhD/K15

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Тураев Аббасхан Сабирханович**
доктор химических наук, академик

Официальные оппоненты: **Рахманбердиев Гаппар**
доктор химических наук, профессор
Ощепкова Юлия Игоревна
доктор химических наук

Ведущая организация: **Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № ____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки ____ от _____ 2019 года).

Ш.И. Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

Ш.А. Шомуротов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н.

М.Б. Гафуров

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире создание высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов, остается одной из важнейших задач при лечении инфекционных заболеваний. Поскольку клинические и фармакологические наблюдения свидетельствуют, что многие применяющиеся на практике антимикробные средства терапевтически стали менее эффективными и проявляют выраженные побочные эффекты. В настоящее время применяемые макромолекулярные подходы к синтезу физиологически активных веществ играют важную роль в создании нового поколения лекарственных средств, отличающихся низкой токсичностью, терапевтической эффективностью, пролонгированным и селективным действием.

На сегодняшний день, в мире ведутся исследования направленные на создание новых лекарственных препаратов путем введения физиологически активных групп в макромолекулярную цепь полимера. Известно, что лекарственные препараты (стрептомицин, бластицидин, сульгин, хлоргексидин, амбазон, полиалкиленгуанидин и др.), содержащие в структуре гуанидиновые группы обладают широким спектром антимикробного действия. В этом плане при получении физиологически активных макромолекул методом молекулярного конструирования необходимым является: выбор полимер-носителя с нужной молекулярной массой и структурой; разработка методов химического связывания гуанидиновых групп с макромолекулярной цепью; установление взаимосвязи между физико-химическими параметрами и биологической активностью полученных производных; создание высокоэффективных лекарственных препаратов на основе гуанидинсодержащих производных полисахаридов.

В нашей стране особое внимание уделяется использованию инновационных достижений для разработки новых лекарственных препаратов обладающих эффективными антимикробными действиями. На основе программных мер, предпринятых в этом направлении, была создана научная основа, с новыми подходами, для производства высокоэффективных лекарственных веществ. В Стратегии развития Республики Узбекистан (4-направление) изложены задачи по «реализации мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, высококачественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями». В реализации поставленных задач, важное значение имеет получение новых малотоксичных лекарственных препаратов, обладающих антимикробными и фунгицидными свойствами.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах», в

Указе Президента № УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3552 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными проведены систематические исследования по синтезу и созданию антимикробных препаратов на основе полимеров. В частности, Т. Ikeda, К. Kuroda, К. Matyjaszewski синтезированы и изучены поликатионы - поли-N-бензил-4-винилпиридиний бромид, поли-2-диметиламиноэтилметакрилат, амфифильные полиметакрилаты, с различной молекулярной массой и гидрофобной природой, установлена их высокая активность против бактерий и грибков. Со стороны Р.А. Wender впервые синтезированы новые олигомеры содержащие гуанидиновые группы, которые способны доставлять лекарственные препараты непосредственно в клетку-мишени. П.А. Гембицким разработан способ получения полиалкиленгуанидина, обладающего антимикробным действием и нашедшим применение в качестве дезинфицирующего средства. Под руководством Е.Ф. Панарина на основе функциональных гидрофильных полимеров созданы ряд антимикробных препаратов, одним из которых является «Повиаргол».

В нашей стране в этом направлении осуществлены исследования под руководством акад. С.Ш. Рашидовой, акад. А.С. Тураева, проф. Г.Рахманбердиева, проф. А.А. Сарымсакова и д.х.н. Ш.А. Шомуротова. Исследования по созданию биологически активных макромолекулярных систем на основе полисахаридов и их производных проводятся в Институте биоорганической химии, Институте химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте. В Институте биоорганической химии, в течение ряда лет, ведутся систематические исследования по созданию лекарственных препаратов и хирургических изделий с уникальными и заданными медико-биологическими свойствами путем молекулярного конструирования макромолекул.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных и научно-исследовательских заведений. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских проектов Института биоорганической химии: ФА-Ф6-Т097 «Синтез и исследование биологической функции модифицированных полисахаридов с целью получения новых лекарственных средств к органам-мишеням» (2012-2016), Т.1-16 «Синтез гуанидинсодержащих производных полисахаридов и исследования их биологической функции» (2016-2017).

Целью исследования является синтез макромолекулярных систем на основе производных полисахаридов, содержащих гуанидиновые группы, обладающие антимикробной и фунгицидной активностью, установление их структурных, молекулярных характеристик и биологической активности.

Задачи исследования:

синтез диальдегид производных полисахаридов методом периодатного окисления целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ, с заданными молекулярными параметрами и содержанием альдегидных групп;

установление особенностей нуклеофильного замещения диальдегид полисахаридов гуанидином и получение макромолекулярных систем с различной степенью замещения и молекулярной массой;

исследование реакции восстановления азометиновых связей гуанидинсодержащих производных полисахаридов, определение оптимальных условий реакции;

установление молекулярных параметров, физико-химических и структурных характеристик гуанидинсодержащих производных полисахаридов;

изучение биологических свойств гуанидинсодержащих производных полисахаридов, установление взаимосвязи между структурой и активностью, выбор наиболее эффективного препарата для дальнейшей разработки.

Объектами исследования являются хлопковая целлюлоза, крахмал, цитрусовый пектин и Na-КМЦ; нуклеофильный агент гидрокарбонат гуанидина; диальдегидпроизводные полисахаридов; гуанидинсодержащие производные полисахаридов (с различной молекулярной массой, степенью замещения, составом и т.д.); патогенные бактерии и грибы.

Предметом исследования является создание макромолекулярных систем, обладающих антимикробными и фунгицидными свойствами на основе полисахаридов (целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ), содержащих гуанидиновые группы, установление их структурных и молекулярных характеристик, исследование физико-химических и биологических свойств (антимикробных, фунгицидных, токсикологических).

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы методы органического синтеза (химическая модификация, реакция нуклеофильного замещения, восстановление и т.д.), физико-химические (УФ, ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный, термический и элементный анализ, эксклюзионно-жидкостная хроматография, электронная микроскопия, ацидиметрическое титрование) и методы фармако-токсикологических исследований.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

синтезированы азометиновые макромолекулярные системы на основе реакции нуклеофильного замещения реакционно-активных диальдегид производных полисахаридов (целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ) с гуанидином;

найжены оптимальные условия реакции химического восстановления с помощью боргидрида натрия азометиновых связей гуанидинсодержащих производных полисахаридов (целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ);

установлено строение и молекулярные параметры гуанидинсодержащих производных полисахаридов (целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ);

впервые установлена зависимость антимикробной и фунгицидной активности гуанидинсодержащих макромолекулярных систем от молекулярных и структурных параметров (природы полимер-носителя, молекулярной массы, количества гуанидиновых групп и др.);

впервые доказана возможность создания лекарственных средств, содержащих вдоль цепи макромолекулы гуанидиновую группу, имеющие низкую токсичность и пролонгированное антимикробное и фунгицидное действие.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

раскрыта возможность создания макромолекулярных систем, имеющих поликатионную структуру, путем включения в макромолекулы полисахаридов гуанидиновых групп;

выявлено, что гуанидинсодержащие производные полисахаридов за счет поликатионной структуры обладают выраженной антимикробной и фунгицидной активностью;

получено эффективное малотоксичное антимикробное и фунгицидное средство «Полигуацид» на основе гуанидинсодержащих производных целлюлозы, разработаны методы стандартизации препарата и технология его получения.

Достоверность результатов исследования подтверждаются использованием современных физико-химических и биологических методов анализа для установления структуры, молекулярных параметров и физиологической активности полученных макромолекулярных систем; обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, а также публикациями исследований в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в работе обоснованы закономерности синтеза производных целлюлозы, крахмала, пектина и Na-КМЦ, содержащих реакционно-активные альдегидные группы, а также методы молекулярного конструирования антимикробного и фунгицидного соединения, путем химического связывания гуанидиновых групп с макромолекулами полисахаридов.

Практическая значимость работы заключается в том, что путем химического присоединения гуанидиновых групп к макромолекуле модифицированного полисахарида, получен малотоксичный полимерный препарат, обладающий антимикробной и фунгицидной активностью.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научных исследований по конструированию макромолекул гуанидинсодержащих производных полисахаридов и исследования их биологической активности:

разработанные методы синтеза гуанидинсодержащих производных полисахаридов использованы для получения биологически активных интерполимерных комплексов с природными полиэлектролитами в рамках научного направления Университета Намсеула (справка от 21 декабря 2018 года, Namseoul University, Korea). В результате доказан процесс полимерного комплексообразования, установлены молекулярная масса, надмолекулярная структура, реологические свойства интерполимерных комплексов, а также получены полимерные материалы с заранее заданными физико-химическими и биологическими свойствами.

гуанидинсодержащие производные полисахаридов использованы для исследования антимикробной активности в отношении *Helicobacter pylori* в рамках проекта ФА-Ф6-Т219 «Изучение влияния бактериоциноподобных веществ, продуцируемых местными штаммами *Lactobacillus casei* group на *Helicobacter pylori*-возбудителя язвенных заболеваний желудка и 12 перстной кишки человека» (справка №4/1255-1457 Академии наук Республики Узбекистан от 16 мая 2019 года). Результаты дали возможность разработать новый состав антимикробного средства.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 13 зарубежных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы всего 33 научных работ. Из них 13 научных статей, в том числе 4 в зарубежных и 9 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, подана заявка на патентное изобретение.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы приложений. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** описаны актуальность и востребованность темы, цели и задачи, а также объекты и предметы исследования, приведено соответствие диссертационной работы направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, новизна и практическая значимость исследования, достоверность полученных результатов, внедрение результатов, опубликованность и структура диссертации.

В первой главе «**Макромолекулярные системы антимикробного действия**» приведен литературный обзор по синтезу и типам антимикробных полимеров, механизма их действия, влияние молекулярных характеристик, природы полимер-носителя и структуры на фармакологические свойства

макромолекулярных систем. Рассмотрены биологически активные соединения, содержащие гуанидиновую группу, показан механизм антимикробного действия и химические превращения полигуанидиновых производных.

Во второй главе диссертации **«Синтез гуанидинсодержащих производных полисахаридов и методы их исследования»** излагаются объекты исследования, условия синтеза диальдегид производных полисахаридов, проведение реакции нуклеофильного замещения и восстановления азометиновых связей, методы физико-химических, биологических и токсикологических исследований.

В третьей главе диссертации **«Синтез гуанидинсодержащих полисахаридов и установление их физико-химических характеристик»** рассмотрены и обсуждены результаты синтеза реакционно-активных диальдегид производных полисахаридов, исследование их структуры и молекулярных параметров, закономерности реакции нуклеофильного замещения и восстановления азометиновых связей. Приведены результаты по установлению молекулярной массы и структуры гуанидинсодержащих производных полисахаридов.

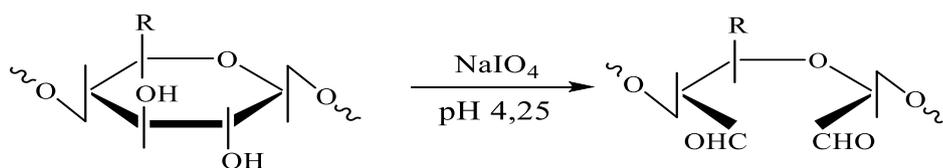
В настоящее время полисахариды считаются одним из потенциально ценных макромолекулярных веществ, широко применяемых в качестве носителей физиологически активных соединений. В первую очередь следует отметить их доступность, биосовместимость, не токсичность, биоразлагаемость и отсутствие аллергических реакций. Помимо перечисленного набора уникальных свойств основным преимуществом природных макромолекул является вариабельность их молекулярных параметров и химической структуры в зависимости от поставленных фармакологических задач. Исходя из структурных особенностей полисахаридов в качестве полимерной матрицы для гуанидиновых групп выбраны целлюлоза, крахмал, пектин и Na-КМЦ. Для включения гуанидина в структуру полисахаридов требовалось осуществление предварительной химической модификации макромолекулярной цепи.

Одним из наиболее распространенных способов функционализации полисахаридов является реакция периодатного окисления. Эта реакция применяется для биополимеров, имеющих в составе макромолекулярного звена вицинально расположенные гидроксильные группы. Активированные по реакции Малапрада полисахариды содержат в структуре электрофильные альдегидные группы, количество которых удается регулировать изменяя условия реакции периодатного окисления. Особенность активированных полисахаридов заключается в том, что с одной стороны -СНО группы макромолекулы способны взаимодействовать с активными веществами, образуя химические связи, расщепляемые в организме без участия ферментов, а с другой стороны полимерная цепь биodeградируема.

Нужно отметить, что основным принципом синтеза диальдегид производных полисахаридов является сохранение избирательности окисления

гидроксильных групп до -СНО. Поскольку известно, что в процессе периодатного окисления наряду с основной реакцией образования альдегидных групп, протекает ряд побочных реакций, к которым относится доокисление -СНО групп до -СООН.

Периодатное окисление хлопковой целлюлозы (ХЦ), крахмала, пектина и Na-КМЦ проводили в гетерогенной и гомогенной среде, водным раствором NaIO_4 , при температуре 20°C и в присутствии ацетатного буфера с pH 4,25. Периодатное окисление полисахаридов происходило по следующей схеме:



При модификации полисахаридов выявлено, что каждому из них свойственна различная скорость и степень окисления. Отличающаяся кинетика реакции периодатного окисления полисахаридов связана с их надмолекулярной структурой и физико-химическими свойствами.

Для повышения реакционной способности ХЦ был применен общепринятый способ ее набухания в воде с последующей обработкой инертным растворителем (ацетоном). Изменение реакционной активности исходной и предварительно обработанной ацетоном ХЦ оценивали по скорости периодатного окисления (рис.1, а).

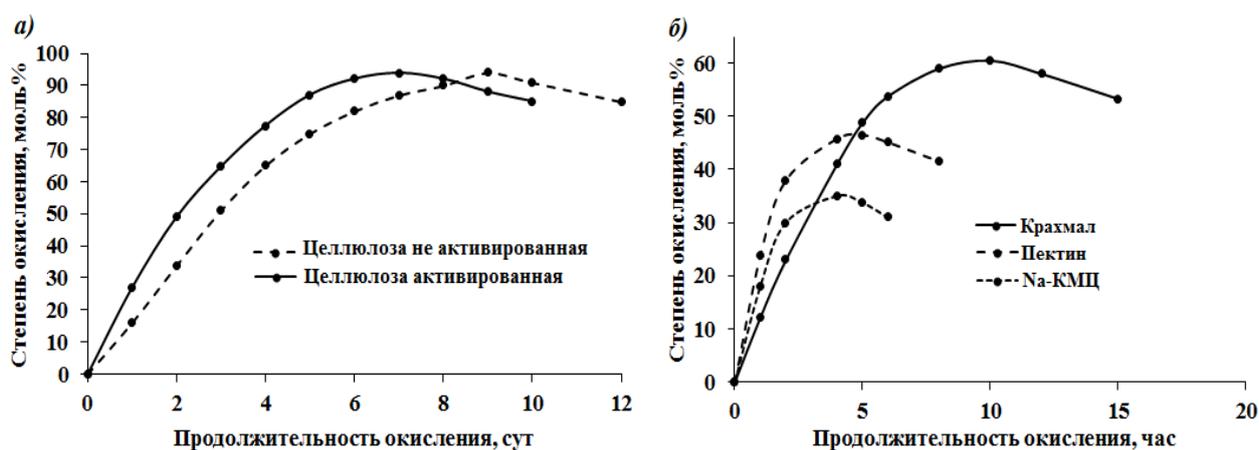


Рис. 1. Зависимость степени окисления ХЦ (а), крахмала, пектина и Na-КМЦ (б) от времени

На рис. 1 (а) видно, что на 7-е сутки химической модификации, степень окисления активированной целлюлозы составляет 94,0 моль%, тогда как диальгидцеллюлозе (ДАЦ), получаемой без предварительной обработки

ацетоном, для достижения такого же значения степени окисления, требуется времени на 2-е суток больше.

При химической модификации крахмала, пектина и Na-КМЦ, реакция периодатного окисления продолжается всего несколько часов (рис.1, б). Оксимным методом установлено, что при оптимальных условиях функционализации полисахаридов, наибольшая степень окисления ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ составляет 94,0, 62,0, 47,4 и 31,0 моль%.

В таблице 1, показано влияние гетерогенного и гомогенного периодатного окисления на молекулярную массу полисахаридов.

Таблица 1

Влияние реакции периодатного окисления на молекулярную массу ХЦ, крахмала, пектина и Na-КМЦ

Степень окисления целлюлозы, моль%	0	26,5	64,0	75,8	90,2	94,0
Молекулярная масса, кДа	226,8	195,2	160,0	154,4	-	168,0
Степень окисления крахмала, моль%	0	25,3	39,5	49,7	58,0	62,0
Молекулярная масса, кДа	815,0	626,5	552,3	438,0	319,2	393,1
Степень окисления пектина, моль%	0	33,0	37,4	43,0	45,3	47,4
Молекулярная масса, кДа	162,4	153,3	151,1	147,0	142,0	133,5
Степень окисления Na-КМЦ, моль%	0	21,0	26,5	28,2	31,0	-
Молекулярная масса, кДа	121,9	118,0	116,1	-	115,0	-

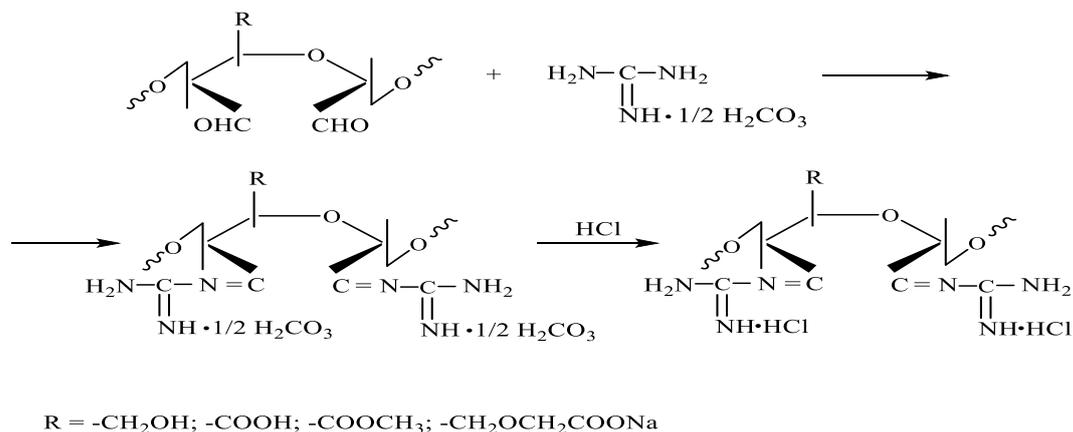
Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что с повышением степени окисления полисахаридов гидролиз основной цепи становится весьма заметным побочным процессом, приводящим к существенному снижению молекулярной массы ДАП и ДАКМЦ. Однако, в случае периодатного окисления ХЦ и крахмала с повышением степени окисления ДАЦ и ДАК до 94,0 и 62,0 моль%, молекулярная масса диальдегидполисахаридов начинает возрастать, за счет протекания процесса сшивания макромолекул ДАЦ и ДАК посредством образования межмолекулярных ацетальных связей между альдегидными группами С₂ и С₃ углеродных атомов и первичными гидроксильными группами, находящимися у соседних макромолекул полисахаридов.

При исследовании структуры ДАЦ и ДАК методом рентгеноструктурного анализа установлено, что с увеличением количества альдегидных групп в окисленной ХЦ и крахмале уменьшается кристалличность полисахаридов, причиной которого является переход -ОН групп в альдегидные.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены реакционноактивные диальдегид производные полисахаридов, с регулируемым содержанием электрофильных альдегидных групп и молекулярными параметрами.

Проведена реакция нуклеофильного замещения реакционно-активных диальдегид производных полисахаридов гуанидином. Изучено влияние мольного соотношения гуанидина, степени окисления полисахаридов, pH среды, температуры и продолжительности реакции на состав и молекулярные параметры продуктов реакции.

Взаимодействие ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ с гуанидином проводили по следующей схеме:



По сопоставлениям значений γ (количество альдегидных групп) ДАЦ и ДАК с предельной степенью замещения продуктов реакции, следовало, что на каждое окисленное звено окисленной ХЦ и крахмала приходится две молекулы гуанидина. Вместе с тем, вычислено, что в элементарном звене ДАП и ДАКМЦ содержится более двух молекул гуанидина. Это свидетельствует о том, что при взаимодействии гуанидина с ДАП и ДАКМЦ кроме азометиновой связи образуется дополнительная ионная связь в результате взаимодействия гуанидина с карбоксильными группами макромолекул.

Для каждой реакции нуклеофильного замещения существует оптимальное значение pH, при котором реакция протекает с максимальной скоростью. Исходя из этого принципа, изучено влияние pH среды на выход и степень замещения продуктов реакции (табл.2).

Как видно из таблицы 2, продукты реакции, получаемые в сильно щелочной или кислой среде, имеют низкую степень замещения. Это объясняется тем, что в кислой среде начинает уменьшаться активность нуклеофильного реагента - гуанидина, а в сильно щелочной среде - электрофила (-CHO группы).

При pH 9,0-8,7 реакция нуклеофильного замещения проходит через максимум, получаемые продукты отличаются высоким содержанием азота и естественно степенью замещения. Это подтверждает об установлении оптимальной pH среды, в которой аминогруппы гуанидина еще не полностью протонированы и альдегидные группы ДАЦ, ДАК, ДАП, ДАКМЦ не переходят в карбоксильные или гидроксильные согласно реакции Канницаро.

Продуктам реакций, полученных при высоком значении рН среды, был свойственен низкий выход. Уменьшение выхода продуктов реакции при высоком значении рН среды, характеризуется происходящей щелочной деструкцией исходных диальдегид производных полисахаридов.

Таблица 2

Зависимость предельной степени замещения, растворимости и выхода продуктов от рН среды

ДАЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=3 час; t=20°C; степень окисления ДАЦ 94,0 моль%; M=168,0 кДа				
рН среды	Содержание азота, %	Степень замещения, моль%	Растворимость в воде	Выход, % от массы исходного полимера
10,9-11,0	20,5	97,7	Растворяется	31,0
10,3-10,4	23,3	115,0	Растворяется	42,2
9,8-9,7	28,2	148,2	Растворяется	51,0
9,0-8,8	33,0	185,4	Растворяется	62,5
6,5-6,7	10,2	43,1	Не раст.	106,1
5,9-5,5	6,4	26,0	Не раст.	-
ДАК:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=2 час; t= 20°C; степень окисления ДАК 58,0 моль%; M=319,2 кДа				
10,6-11,0	12,5	54,5	Растворяется	25,3
9,7-9,9	16,4	75,0	Растворяется	38,0
9,0-8,7	24,2	121,4	Растворяется	53,7
6,1-6,0	5,8	23,5	Не раст.	104,0
ДАП:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:3,0; τ=2,0 час; t= 20°C; степень окисления ДАП 45,3 моль%; M=142,0 кДа				
10,3-10,5	13,0	65,2	Растворяется	41,0
9,5-9,7	15,4	79,4	Растворяется	54,5
8,9-8,8	20,0	109,0	Растворяется	76,4
8,5-8,3	16,7	87,5	Растворяется	91,0
5,8-5,5	5,0	23,0	Растворяется	109,2
ДАКМЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=2,0 час; t=20°C; степень окисления ДАКМЦ 31,0 моль%; M=115,0 кДа				
10,0-10,5	5,1	29,2	Растворяется	48,0
9,4-9,3	6,5	37,8	Растворяется	62,0
9,0-8,7	11,5	70,6	Растворяется	81,6
8,3-8,2	10,2	62,0	Растворяется	94,5
5,7	2,3	12,8	Растворяется	102,0

На основе полученных данных установлено, что наиболее значительное снижение выхода продукта происходит в начальные промежутки времени реакции нуклеофильного замещения, именно в тот период, когда в макромолекуле еще содержатся свободные альдегидные группы.

В таблице 3 показана зависимость степени замещения и состава гуанидинсодержащих производных полисахаридов от степени окисления диальдегид производных полисахаридов.

Из нижеприведенной таблицы 3 видно, что с увеличением количества альдегидных групп в структуре полисахаридов возрастает степень замещения и содержание гуанидина в конечных продуктах.

Таблица 3

Влияние степени окисления ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ на степень замещения и состав гуанидинсодержащих производных полисахаридов

№	Степень окисления, моль%	N,%	Степень замещения, моль%	Содержание гуанидина, %	Растворимость в воде
ДАЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,0; τ=2 час; t=20°C; pH=8,8-9,0					
1	26,5	11,2	48,2	19,0	Не раст.
2	38,1	15,5	70,0	25,3	Не раст.
3	64,0	25,0	126,0	41,0	Растворяется
4	75,8	27,4	142,5	44,1	Растворяется
5	90,2	31,8	175,7	52,0	Растворяется
ДАК:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,0; τ=2 час; t=20°C; pH=8,7-8,8					
6	25,3	11,0	47,0	15,4	Растворяется
7	32,5	14,0	62,1	21,5	Растворяется
8	47,4	19,2	90,5	29,0	Растворяется
9	58,0	22,6	111,0	32,7	Растворяется
ДАП:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=1,0 час; t=20°C; pH=8,8-9,0					
10	18,1	9,7	46,9	14,5	Растворяется
11	33,0	15,0	77,0	23,2	Растворяется
12	43,0	19,2	104,0	27,9	Растворяется
ДАКМЦ:(H ₂ N) ₂ C=NH =1,0:2,5; τ=1,0 час; t=20°C; pH=8,7-9,0					
14	14,8	6,5	37,8	10,0	Растворяется
15	21,0	8,3	49,3	12,6	Растворяется
16	28,2	10,5	64,0	16,0	Растворяется

В следствии своих сильноосновных свойств, гуанидин и его некоторые производные титруются растворами кислот, образуя устойчивые соли с различной степенью растворимости в воде. Для доказательства присутствия гуанидиновых групп в цепи полисахаридов был применен метод ацидиметрического титрования.

При изучении кинетики реакции замещения диальдегид производных гуанидином (при t=20°C) установлено, что для полного замещения альдегидных групп ДАЦ и ДАК продолжительность реакции нуклеофильного замещения составляет 2 часа, а для продуктов ДАП и ДАКМЦ 0,75 часа.

При температуре реакционной среды 50-70°C, скорость замещения альдегидных групп ДАЦ и ДАК гуанидином начинает возрастать, однако наблюдается деструкция исходной макромолекулярной цепи и уменьшается выход продукта.

Методом ИК-спектроскопии доказано, что химическое связывание гуанидина с производными ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ происходит

посредством азометиновой связи. На ИК-спектрах синтезированных азометиновых производных имеются характерные полосы поглощения в области $1631-1670\text{ см}^{-1}$, доказывающие о наличии $-\text{C}=\text{N}-$ связи (рис.2).

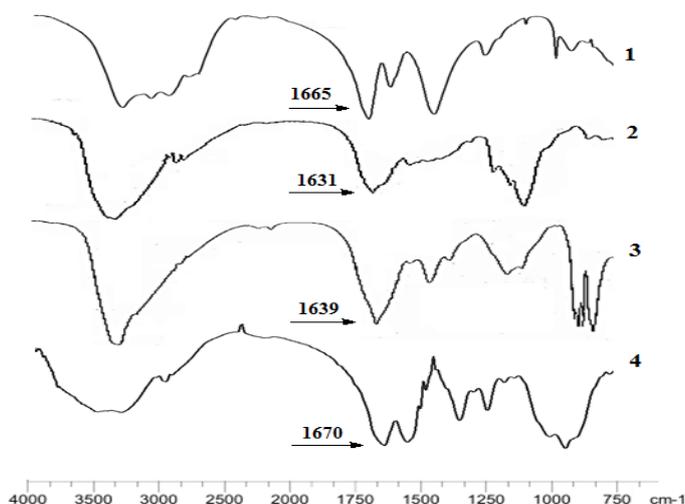


Рис.2. ИК-спектры: 1-гуанидин целлюлозы (СЗ=185,4 моль%); 2-гуанидин крахмала (СЗ=123,5 моль%); 3-гуанидин пектина (СЗ=109,0 моль%); 4-гуанидин карбоксиметилцеллюлозы (СЗ=70,6 моль%);

На УФ-спектре продуктов реакции отмечено поглощение при длине волны 195 нм, что обусловлена переходом $n \rightarrow \pi^*$ $-\text{C}=\text{N}-$ групп, присутствующих в структуре гуанидина и его полимерных производных (рис.3).

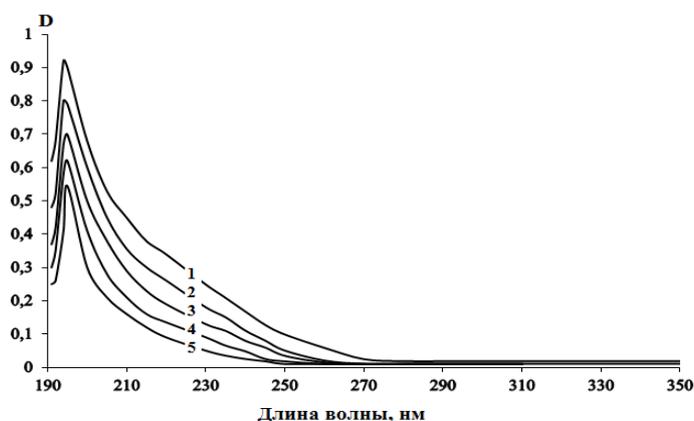


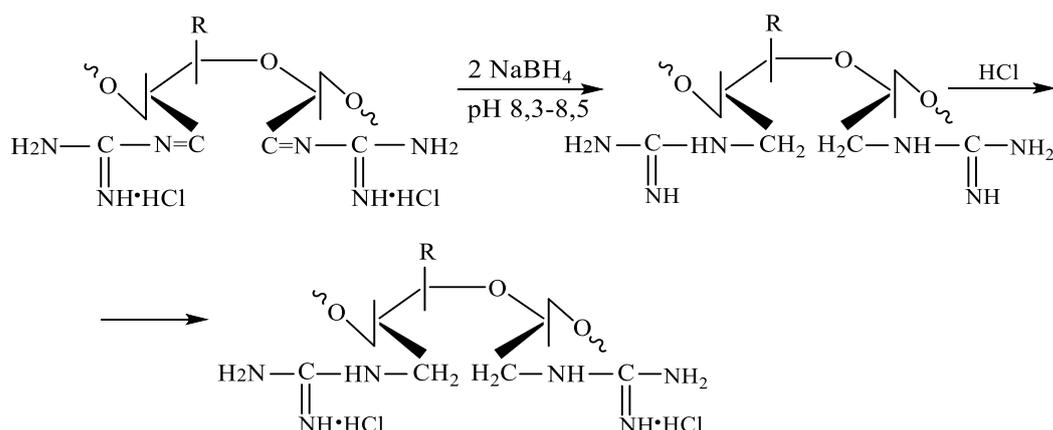
Рис.3. УФ-спектры: 1-гуанидин; 2-гуанидин целлюлозы (СЗ=178,0 моль%); 3-гуанидин крахмала (СЗ=123,5 моль%); 4-гуанидин пектина (СЗ=109,0 моль%); 5-гуанидин карбоксиметилцеллюлозы (СЗ=70,6 моль%).

В результате закономерностей реакции нуклеофильного замещения диальдегид производных полисахаридов с гуанидином, установлено, что степень замещения, выход и растворимость продуктов в воде зависят от условий реакции которые удается варьировать и получать азометиновые производные с заданными составами и свойствами.

Выбранная нами для иммобилизации молекула гуанидина является катионным фрагментом, создающим в полимерной цепи активные центры в виде положительных зарядов и определяющий количественного связывание макромолекулы с кислотными группами цитоплазматической мембраны микроорганизмов. На этом основании, требовалось проведение химической трансформации легко гидролизующихся $-\text{C}=\text{N}-$ между гуанидиновыми

фрагментами и производными полисахаридов в более прочные $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ связи.

Химическую трансформацию азометиновых связей в аминные связи гуанидинсодержащих производных полисахаридов, проводили в течение 3-5 часов, при pH 8,3-8,5 и 2-х кратном мольном избытке боргидрида натрия в отношении 1 моль гуанидинсодержащего элементарного звена полисахарида. Восстановление азометиновых связей в гуанидинсодержащих производных полисахаридов проведено по следующей схеме:



В результате проведенных исследований найдено, что при pH 8,3-8,5 и продолжительности реакции восстановления 5 часов, удается провести максимальную стабилизацию азометиновых связей боргидридом натрия, при этом отщепление гуанидиновых групп с полимерной матрицы имеет минимальное значение. Для доказательства перехода легко расщепляемых $-\text{C}=\text{N}-$ связей в $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ связи получаемые продукты после завершения реакции восстановления подвергались гидролизу в течение суток.

Проведено восстановление азометиновых связей и получены водорастворимые производные полисахаридов, содержащие аминосвязанные гуанидиновые группы. Степень замещения производных целлюлозы составила 75,0-178,0 моль%, крахмала 45,0-110,0 моль%, пектина 30,0-90,0 моль% и Na-КМЦ 21,0-50,0 моль%, молекулярная масса находится в пределах 5000-29200 Да.

Рассчитано значение pK_a гуанидинсодержащих производных полисахаридов с различной степенью замещения и молекулярной массой. Согласно полученным данным, для гуанидин целлюлозы, с молекулярной массой 5000 Да и степенью замещения 178,0 моль%, значение pK_a составляет 9.7 ± 0.1 . Тогда как у гуанидинсодержащих производных крахмала, пектина и карбоксиметилцеллюлозы, имеющих более низкую степень замещения и высокую молекулярную массу, значение pK_a равно 9,3, 9,0 и 8.5 ± 0.1 . Расчетное значение pK_a всех исследованных образцов в зависимости от молекулярной массы и степени замещения находится в пределах от 8,0 до 9.9 ± 0.1 .

Исследования структуры синтезированных соединений методом электронной микроскопии показали, что гуанидинсодержащие производные полисахаридов состоят из бесструктурной массы.

В четвертой главе «Исследования биологической активности и токсикологических свойств гуанидинсодержащих производных полисахаридов» приведены результаты исследования биологической активности и токсикологических свойств синтезированных производных.

Антимикробную и фунгицидную активность гуанидинсодержащих производных полисахаридов исследовали совместно с сотрудниками Института микробиологии АН РУз и Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз. Токсикологические свойства синтезированных соединений изучены в лаборатории «Фармакологии» Института биоорганической химии АН РУз.

Результаты микробиологических исследований показали, что с повышением степени замещения и соответственно значения pK_a антимикробная активность производных начинает возрастать. Так, гуанидин целлюлозы со степенью замещения 178,0 моль%, значением pK_a 9.7 ± 0.1 и $M = 5000$ Да проявлял высокую активность в отношении *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Staphylococcus aureus*, *Serrata marsescens*, по сравнению с гуанидинсодержащими производными крахмала, пектина и Na-КМЦ, предельная степень замещения которых составляет всего 110,0, 90,0 и 50,0 моль%, $M = 9500-16000$ и значение pK_a находится в пределах $8.5-9,3 \pm 0.1$. Полученные сведения подтвердили влияние числа гуанидиновых групп на антимикробную активность гуанидинсодержащих производных полисахаридов.

Согласно полученным сравнительным данным, среди исследованных препаратов наиболее эффективным и широким спектром антимикробного действия обладал гуанидин целлюлозы предельная степень замещения которого составила 178,0 моль% и $M = 5000$ Да.

При исследованиях было обнаружено, что природа противоиона существенно влияет на антимикробную активность гуанидин целлюлозы. Соли исследуемого препарата, полученные нейтрализацией гуанидиновых групп в макромолекулярной цепи, сильными неорганическими кислотами, оказывали практически одинаковую антимикробную активность. Замена ионов Cl^- , NO_3^- , F^- , J^- на анионы органических кислот, приводила к уменьшению антимикробной активности гуанидин целлюлозы.

Проведенные эксперименты по оценке фунгицидного действия гуанидинсодержащих производных полисахаридов в отношении фитопатогенов показали, что эффективность и спектр активности препаратов зависит от концентрации и содержания гуанидиновых групп в структуре полисахаридов. Наименьшую активность исследованные производные проявляли при концентрации 5 мг/мл. Повышение концентрации исследуемых соединений от 5 до 20 мг/мл приводило к резкому увеличению

их активности в отношении фитопатогенов. При концентрации 20 мг/мл у гуанидинсодержащих производных целлюлозы, крахмала и пектина отмечена высокая активность против *Verticillium dahliae*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Cladosporium sp.*, *Alternaria alternate* *Fusarium ochratius*. Сравнительно низкое фунгицидное действие проявлял гуанидин карбоксиметилцеллюлозы со степень замещения 50,0 моль% и $M=16000$ Да.

В условиях *in vivo* доказано, что наибольший антимикробный эффект наблюдается при лечении гнойных кожных ран 0,5 и 1,0% растворами гуанидин целлюлозы и пектина, уже на 3-е сутки отмечалось значительное снижение количества стафилококка в ране от $8,80 \pm 0,3$ до $lg 4,15 \pm 0,2$ КОЕ/мл и $6,30 \pm 0,12$ КОЕ/мл. На 5-е сутки исследования стафилококк из раны полностью элиминирован.

В опытах *in vivo* обосновано, что гуанидинсодержащие производные полисахаридов проявляют фунгицидное действие против возбудителей фузариоза и положительно влияют на рост и продуктивность сои. Применение 0,25% растворов гуанидин целлюлозы и пектина снижает заболеваемость растения на 71,5 и 68,8%.

Результаты определения острой токсичности показали, что LD_{50} для гуанидин целлюлозы составляет - ≥ 5000 мг/кг, гуанидин крахмала - 3600 мг/кг, гуанидин пектина - ≥ 3000 мг/кг и гуанидина карбоксиметилцеллюлозы - 1800 мг/кг, что дает основание отнести их к IV и V классу - малотоксичных или практически нетоксичных веществ.

Установлено, что синтезированные гуанидин содержащие производные полисахаридов при концентрациях 0,5 и 5,0% не оказывают побочное влияние на кожу крыс и конъюнктиву глаза кролика.

На основе результатов физико-химических, биологических и фармакологических исследований, выбрана наиболее эффективная макромолекулярная структура (гуанидин целлюлозы; $SZ=178,0$ моль%, $N\%=32,1\%$, $pK\alpha=9.7 \pm 0.1$ и $M=5000$ Да), обладающая выраженными антимикробными и фунгицидными свойствами, которая названа «Полигуанид», разработаны методы стандартизации и технология получения препарата, а также подана заявка на патентное изобретение.

ВЫВОДЫ

1. Исследована реакция периодатного окисления ХЦ, крахмала, пектина и Na-КМЦ в гомогенной и гетерогенной среде. Отмечена взаимосвязь молекулярной массы и структуры со степенью окисления полисахаридов. При оптимальных условиях реакции периодатного окисления, синтезированы производные ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ с предельными значениями степени окисления 94,0, 62,0, 47,4 и 31,0 моль% и регулируемые молекулярными параметрами для дальнейших практических целей. Впервые предложено осуществление периодатного окисления целлюлозы с предварительной ее активацией.

2. Проведена реакция нуклеофильного замещения альдегидных групп макромолекул ДАЦ, ДАК, ДАП и ДАКМЦ с гидрокарбонат гуанидином в различных условиях. Обосновано, что предельная конверсия альдегидных групп, выход и молекулярные характеристики конечных продуктов зависят от условий реакции (молярного соотношения гуанидина, степени окисления полисахаридов, температуры, рН среды и времени).

3. Найдены условия, позволяющие провести химическое восстановление азометиновых связей с минимальным уменьшением гуанидиновых групп в макромолекулярной цепи. При оптимальных условиях реакции восстановления проведена стабилизация азометиновых связей и получены водорастворимые производные полисахаридов, содержащие аминосвязанные гуанидиновые группы. Степень замещения производных целлюлозы составляет 75,0-178,0 моль%, крахмала 45,0-110,0 моль%, пектина 30,0-90,0 моль% и Na-КМЦ 21,0-50,0 моль%.

4. Физико-химическими методами определены состав, молекулярные параметры, значения pK_a , а также изучена надмолекулярная структура и термическая стабильность гуанидинсодержащих производных полисахаридов. Обосновано, что молекулярная масса полученных препаратов в зависимости от природы полимерной цепи и условий реакции находится в пределах 5000-29200 Да, степень замещения от 21,0 до 178,0 моль% и значение pK_a 8.0-9.9±0.1.

5. Впервые показана зависимость биологической активности производных полисахаридов от количества гуанидиновых групп, молекулярных параметров, природы противоиона, значения pK_a и рН среды. Согласно полученных данных, среди исследованных препаратов наиболее эффективным и широким спектром антимикробного и фунгицидного действия обладает гуанидин целлюлозы с предельной степенью замещения 178,0 моль%, значением pK_a 9.7±0.1 и $M=5000$ Да.

6. Полученная молекулярным конструированием гуанидин целлюлозы ($CZ=178,0$ моль%; $N\%=32,1\%$; $pK_a=9.7\pm 0.1$ и $M=5000$ Да) проявляла высокую биологическую активность, на ее основе разработан препарат «Полигуацид» и рекомендован в качестве антимикробного средства.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

AKHMEDOV OLIY RAVSHNOVICH

**ANTIMICROBIAL, FUNGICIDAL ACTIVITY OF GUANIDINS-
CONTAINING DERIVATIVES OF POLYSACCHARIDES**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY ON CHEMICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent - 2019

The title of the dissertation of doctor philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.1.PhD/K15

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic Chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.biochem.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich**
doctor of sciences in chemistry, academician

Official opponents: **Rakhmanberdiev Gappar**
doctor of sciences in chemistry, professor

Oshchepkova Yulia Igorevna
doctor of science in chemistry

Leading organization: **Uzbek Scientific Research Chemical-Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on _____ 2019 year _____ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan, the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63), e-mail: shsha@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2019.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2019).

Sh.I. Salikhov
Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc., academician

Sh.A. Shomurotov
Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, D.Ch.Sc.

M.B. Gafurov
Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis of macromolecular systems based on polysaccharide derivatives containing guanidine groups with antimicrobial and fungicidal activity, in addition, establishing their structural, molecular characteristics and biological activity.

The objects of the research work include cotton cellulose, starch, citrus pectin and Na-CMC; guanidine carbonate nucleophilic agent; dialdehyde derivatives of polysaccharides; guanidine-containing derivatives of polysaccharides (with different molecular weight, degree of substitution, composition, etc.); pathogenic bacteria and fungi.

Scientific novelty of the research work:

azomethine macromolecular systems were synthesized based on the reaction of nucleophilic substitution of reactive dialdehyde-derived polysaccharides (cellulose, starch, pectin and Na-CMC) with guanidine;

optimal conditions for chemical reduction reactions using sodium borohydride of azomethine bonds of guanidine-containing polysaccharide derivatives (cellulose, starch, pectin and Na-CMC) were found;

the structure and molecular parameters of guanidine-containing polysaccharide derivatives (cellulose, starch, pectin and Na-CMC) were established;

it was the first time when the dependence of the antimicrobial and fungicidal activity of guanidine-containing macromolecular systems on molecular and structural parameters (nature of the polymer carrier, molecular weight, number of guanidine groups, nature of the counterion, etc.) was found.

it was the first time when the possibility of creating drugs containing a guanidine group along the macromolecule chain, having low toxicity and prolonged antimicrobial and fungicidal action, has been proved.

Implementation of the research results: Based on the results of research on the design of macromolecules of guanidine-containing polysaccharide derivatives and the study of their biological activity:

developed methods for the synthesis of guanidine-containing polysaccharide derivatives were used to obtain biologically active interpolymer complexes with natural polyelectrolytes within the framework of the scientific research of Namseoul University (reference dated December 21, 2018, Namseoul University, Korea). As a result, the process of polymer complexation was proved, the molecular weight, supermolecular structure, rheological properties of interpolymer complexes were established, in addition, polymeric materials with predetermined physicochemical and biological properties were obtained.

guanidine-containing polysaccharide derivatives were used to study antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* within FA-F6-T219 project «Study of the effect of bacteriocin-like substances produced by local *Lactobacillus casei* group on the *Helicobacter pylori*-pathogen of ulcerative diseases of the human's stomach and duodenum» (reference №4/1255-1457 of the

Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated May 16, 2019). The results made it possible to develop a new antimicrobial formulation.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consist of an introduction, four chapters, conclusions, list references and appendices. The text of the thesis consist 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р. Синтез модифицированных производных целлюлозы, содержащих гуанидиновые группы // *Узбекский химический журнал*. 2011. г. Ташкент. Спецвыпуск. С. 79-82. (02.00.00. №6).
2. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Особенности синтеза диальдегид производных полисахаридов // *Узбекский химический журнал*. 2013. г. Ташкент. №1. С. 30-33. (02.00.00. №6).
3. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Изучение антибактериального действия гуанидинцеллюлозы // *Фармацевтический Вестник Узбекистана*. 2016. г. Ташкент. №3. С. 94-98. (02.00.00. №5).
4. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Муйдинов Н. Т., Тураев А.С. Синтез карбоксиметил- и диальдегид производных гуаровой камеди // *Узбекский химический журнал*. 2016. г. Ташкент. №5. С. 65-71. (02.00.00. №6).
5. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Талипова Х.С., Тураев А.С. Особенности синтеза диальдегид производных карбоксиметилгуаровой камеди и азотсодержащих соединений на их основе // *Узбекский химический журнал*. 2017. г. Ташкент. №2. С. 55-61. (02.00.00. №6).
6. Ахмедов О.Р., Сохибназарова Х. А., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Гуанидинсодержащие производные полисахаридов и их антибактериальная активность // *Фармацевтический Вестник Узбекистана*. 2017. г. Ташкент. №1. С. 80-84. (02.00.00. №5).
7. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Муйдинов Н. Т., Рахманова Г.Г., Тураев А.С. Синтез диальдегида ксантановой камеди // *Химия и химическая технология*. г. Ташкент. 2017. №2. С. 33-36. (02.00.00. №3).
8. Ахмедов О.Р., Сохибназарова Х.А., Шомуротов Ш.А. Биологически активные соединения на основе модифицированной ксантановой камеди // *Химия растительного сырья*. 2017. №3. С.227-331. (02.00.00. №30).
9. Ахмедов О.Р., Изотова Л.Ю., Шомуротов Ш.А., Боймирзаев А.С., Тураев А.С. Изучение гуанидин пектина методами рентгеноструктурного анализа, УФ-, ИК-спектроскопии, ТГ-ДСК и ЭЖХ // *Доклады Академии наук РУз*. 2017. №6. С.57-61. (02.00.00. №8).
10. Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S., Vaili A. Synthesis and study of antimicrobial activity of sulphamic pectin derivatives // *Chemistry for Sustainable Development*. 2017. №.25 P. 139-143. (02.00.00. №23).
11. Akhmedov O.R. Synthesis and study of antimicrobial action of guanidine derivatives of pectin and carboxymethyl cellulose // *Chemistry for Sustainable Development*. 2017. №.25 P. 341-345. (02.00.00. №23).

12. Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Rakhmanova G.G., Turaev A.S. Synthesis and study of biological activity of sulfamic polysaccharide derivatives // Russian Journal of Bioorganic chemistry. 2017. №7. P. 716-721. (RG=0,46)

13. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С., Талипова Х.С. Физико-химические методы исследования гуанидин целлюлозы // Узбекский химический журнал. 2018. г. Ташкент. №1. С. 47-52. (02.00.00. №6).

II бўлим (II часть, II part)

1. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Гуанидин целлюлозы, обладающий антибактериальной и противогрибковой активностями. Заявка на патентное изобретение Республики Узбекистан №IAP 20180295.

2. Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S. Synthesis of guanidine containing cellulose derivatives. 9th International Symposium on the chemistry of natural compounds. 16-19 October. 2011. Urumchi, Xinjiang China. P. 29.

3. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Влияние активации на периодатное окисление целлюлозы. Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». 19 марта. 2012. г. Ташкент. С.134.

4. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Синтез азотсодержащих производных полисахаридов. Международная научная конференция «Актуальные проблемы развития Биоорганической химии». 15-16 ноября. 2013 г. Ташкент. С. 33-34.

5. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Бактерицидные соединения на основе полисахаридов. Материалы Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации» 2014 г. Ташкент. С.13-14.

6. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Изучение химического взаимодействия модифицированных полисахаридов с гуанидином. Материалы международной научно-практической интернет конференции «Современные актуальные проблемы естественных наук». 18-27 декабря. 2014 г. Актобе, Казахстан. С. 99-102.

7. Ахмедов О.Р. Биологически активные соединения на основе Na-KMЦ. Материалы VII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы». 11-15 апреля. 2016. г. Москва, Россия. С.114.

8. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А. Получение гуанидинсодержащих производных декстрана. LXX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». 2016 г. Минск, БГМУ. С.180.

9. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Тураев А.С. Медико-биологические свойства гуанидинсодержащих производных целлюлозы. Республиканская конференция молодых ученых

«Биоорганическая химия в решении актуальных задач в области здравоохранения и сельского хозяйства». 15-16 ноября. 2016 г. Ташкент. С.29.

10. Ахмедов. О.Р. Комплекс биологически активных свойств гуанидин целлюлозы. Материалы X Всероссийской научно интернет-конференции. «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». 24-25 ноября. 2016 г. Уфа, Россия. С.97.

11. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Исследования влияния рН среды на величину антибактериального действия гуанидина карбоксиметилцеллюлозы. XX Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). 18-20 апреля. 2017 г. Нижний Новгород, Россия. С. 61.

12. Ахмедов О.Р., Изотова Л.Ю., Тураев А.С. Термоаналитические исследования гуанидина карбоксиметилцеллюлозы. XX Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). 18-20 апреля. 2017 г. Нижний Новгород, Россия. С. 405.

13. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Доклинические исследования гуанидинсодержащих производных целлюлозы. LXXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». 2017 г. Минск, БГМУ. С.1473.

14. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А. Биологическая активность гуанидинсодержащих производных целлюлозы в отношении *Candida albicans*. XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровья». 22 апреля. 2017 г. Санкт-Петербург, Россия. С. 50-51.

15. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Физико-химические методы исследования гуанидина карбоксиметилцеллюлозы. VII Всероссийская Каргинская конференция. 13-17 июня. 2017 г. Москва, Россия. С. 604.

16. Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Muydinov N.T. Turaev A.S. Antibacterial effects and toxicological properties of carboxymethylcellulose derivatives containing guanidine. 12th International Symposium on the chemistry of natural compounds. September 7-8. 2017. Tashkent. P.196.

17. Akhmedov O.R., Sohibnazarova Kh.A., Shomurotov Sh.A. Chemically modified derivatives of xanthan gum and biologically active compounds on their basis. International Conference «Renewable plant resources: chemistry, technology, medicine». September 18-22. 2017. Saint Petersburg, Russia. P.83-84.

18. Ахмедов О.Р., Изотова Л.Ю., Шомуротов Ш.А., Боймирзаев А.С., Тураев А.С. Синтез и физико-химические методы исследования гуанидин пектина. Международная конференция «Функциональные мономеры и полимеры с особыми свойствами: проблемы, перспективы и практический взгляд». 15-16 ноября. 2017 г. Сумгаит, Азербайджан. С.165-166.

19. Ахмедов О.Р. Физико-химические методы исследования гуанидин целлюлозы. Материалы IX научной конференции молодых ученых

«Инновации в химии: достижения и перспективы» 9-13 апреля. 2018 г. Москва, Россия. С. 127.

20. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Характеристика и биологическая активность новых водорастворимых производных целлюлозы. Сборник трудов Республиканской научно-технической конференции «Актуальные проблемы химии и технологии целлюлозы и ее производных». 15-17 май. 2018 г. Ташкент. С. 145-146.

21. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Антибактериальное и противогрибковое действие гуанидин целлюлозы. Сборник тезисов международной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». 18-20 сентября. 2018 г. Ташкент. С. 27-28.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди
ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади (27.06.2019).