

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**МУХИТДИНОВ БАХТИЁР ИКРОМОВИЧ**

**ПОЛИСАХАРИДЛАР АСОСИДА САРАТОНГА ҚАРШИ  
ЙЎНАЛТИРИЛГАН ТАЪСИРГА ЭГА МАКРОМОЛЕКУЛЯР  
ТИЗИМЛАР ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент - 2023**

**Кимё фанлари доктори (DSc) диссертацияси автореферати  
мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc) по  
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)  
on chemical sciences**

**Мухитдинов Бахтиёр Икромович**

Полисахаридлар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга  
макромолекуляр тизимлар ва уларнинг биологик фаолликлари..... 5

**Мухитдинов Бахтиёр Икромович**

Макромолекулярные системы на основе полисахаридов с направленным  
противоопухолевым действием и их биологическая активность..... 29

**Мухитдинов Бахтиёр Икромович**

Polysaccharide-based macromolecular systems with targeted anticancer effects and  
their biological activities..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 59

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**МУХИТДИНОВ БАХТИЁР ИКРОМОВИЧ**

**ПОЛИСАХАРИДЛАР АСОСИДА САРАТОНГА ҚАРШИ  
ЙЎНАЛТИРИЛГАН ТАЪСИРГА ЭГА МАКРОМОЛЕКУЛЯР  
ТИЗИМЛАР ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент - 2023**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/K130 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** Тураев Аббасхан Сабирханович  
кимё фанлари доктори, академик

**Расмий оппонентлар:** Гафуров Махмуджон Бакиевич  
кимё фанлари доктори, профессор

Рамазонов Нурмурад Шералиевич  
кимё фанлари доктори, профессор

Хашимова Зайнат Саттаровна  
биология фанлари доктори, етакчи илмий ходим

**Етакчи ташкилот:** Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот  
институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «11» май соат 10<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (71) 262-35-40, факс: (71) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (246 рақамли билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (71) 262-35-40, факс: (71) 262-70-63, e-mail: [shsha@mail.ru](mailto:shsha@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2023 йил «27» апрель да таркатилди.  
(2023 йил 28 апрель даги 1 рақамли реестр баённомаси)



Ш.Н. Салихов

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

Н.Р. Хашимова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби б.ф.д.

М.Б. Гафуров

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

## **КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда онкологик касалликларни даволашда организмга ножўя таъсири кам бўлган, пролонгацияланган, юқори самарали таъсирга эга дори воситаларини яратиш долзарб вазифалардан бири бўлиб қолмоқда. Ҳозирда кимё, биология, фармацевтика соҳаларининг ривожланиши натижасида саратон касалликларига қарши қўлланилувчи, йўналтирилган таъсирга эга, организмга ножўя таъсири кам бўлган, узоқ ва самарали таъсир кўрсатувчи янги ае дори воситаларни яратиш имконини бермоқда.

Бугунги кунда, дунёда саратон касалликлари терапиясида қўлланилувчи янги, самарали дори воситаларини яратишда молекуляр конструкциялаш усулларидан фойдаланиш кимётерапевтик дори воситаларининг терапевтик хоссаларини яхшилаш, уларнинг организмга ножўя таъсирини камайтириш, таъсир давомийлигини узайтириш ҳамда мазкур дори воситаларни ишлаб чиқариш учун сарфланаётган ҳаражатларни камайтиришга олиб келмоқда. Шу сабабли молекуляр конструкциялаш усуллари орқали терапевтик макромолекуляр тизимлар яратишда табиий полимерлар (полисахаридлар, полипептидлар ва бошқалар) асосида бошқариладиган молекуляр параметр ва физик-кимёвий хусусиятли полимер ташувчилар олиш, дори воситаларини полимер ташувчилар билан конъюгациялаш усуллари ишлаб чиқиш, терапевтик макромолекуляр тизимларнинг таъсир механизмларини аниқлаш ҳамда уларни ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратиш каби йўналишларда изланишлар олиб борилмоқда.

Мамлакатимизда маҳаллий хом-ашёлар асосида янги, самарали, импорт ўрнини босувчи доривор препаратлар ишлаб чиқишга ва аҳолини сифатли дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда ҳамда илмий ҳажмдор тадқиқотлар олиб бориш ва маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг<sup>1</sup> 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги Фармони 2-иловасида “саратон ва аутоиммун касалликларини даволаш учун моноклонал антитаначаларга асосланган юқори технологияли дори препаратларини яратиш” бўйича аниқ вазифалар белгилаб берилган. Бу борада макромолекуляр табиатли биологик фаол моддаларни дори препаратлари билан модификацияланган ҳосилаларини ўрганиш, уларнинг тузилиши ва фармакологик фаоллигини аниқлаш ва улар асосида самарали, оригинал препаратлар яратиш муҳим аҳамият касб этади.

---

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил, 7 ноябрдаги ПФ-5229 сонли «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532 сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805 сонли «Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифати ва фан самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.**

Саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга макромолекуляр тизимлар олиш, биологик ва фармакологик хусусиятларини тадқиқ қилиш, улар асосида саратон касалликларини олдини олиш, даволаш, ташхислаш учун дори воситалари, вакциналар ҳамда диагностика воситаларини яратишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Università di Torino (Италия), Gangneung-Wonju National University (Корея), Biothera Pharmaceuticals Inc (АҚШ), Center for Materials Forming (Франция), Shanghai Institute of Materia Medica (Хитой), Institute for Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry (Германия), University of Aveiro (Португалия), Биоорганик кимё институти (Россия) каби етакчи илмий марказларида олиб борилмоқда.

Полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимлар олиш, уларнинг саратонга қарши биологик фаолликлари ва фармакологик хусусиятларини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: саратонга қарши йўналтирилган биологик фаоллик кўрсатувчи маннан сульфат-фторурацил-фолат кислота конъюгатлари олинган (Gangneung-Wonju National University, Корея), саратон ҳужайралари ривожланишини ингибирлаш хусусиятига эга бўлган циклодекстрин-оксиресвератрол комплексини олиш усули ишлаб чиқилган (Università di Torino, Италия), фукоидан сульфат ҳосилаларининг саратонга қарши биологик фаолликларида сульфат гуруҳларининг углерод

---

<sup>2</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи <https://www.sciencedirect.com/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://scholar.google.com/> ва бошқа манбалар асосида тайёрланган.

атомларидаги жойлашиш тартиби муҳим ўрин тутиши аниқланган (Биоорганик кимё институти, Россия), цитотоксик бирикмаларни саратон хужайраларига мақсадли етказиб бериш учун целлюлоза-пектин аэрогеллари ишлаб чиқилган (Center for Materials Forming, Франция), ксилан олигосахаридларни олиниш усуллари ишлаб чиқилган (University of Aveiro, Португалия), цитотоксик бирикмаларни саратон хужайраларига мақсадли етказиб бериш учун полисахаридлар асосидаги биоматериаллар олинган (Shanghai Institute of Materia Medica, Хитой).

Дунёда полисахаридлар асосидаги саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан лиганд полисахаридларни аниқлаш, лиганд полисахаридларнинг цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилаларини олиш, полисахаридлар асосида цитотоксик бирикмаларни саратон хужайраларига мақсадли етказиб бериш тизимларини ишлаб чиқиш, уларнинг саратонга қарши биологик фаолликлари ва терапевтик самарадорликларини баҳолаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Полисахаридлар ва уларнинг цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилалари асосида макромолекуляр тизимлар олиш, уларнинг саратонга қарши ва фармако-токсикологик фаоллигини ўрганиш бўйича хорижлик олимлар томонидан қатор изланишлар олиб борилган. Жумладан, E.N. Olsufyeva ва унинг ҳамкасблари томонидан галактозилланган доксорубицин ҳосилаларининг эркин доксорубицинга нисбатан кам захарли бўлиши аниқлаган. E.J. Oh ва унинг ҳамкасблари томонидан гиалуронанларни карбоксил гуруҳларини модификациялаш усуллари тадқиқ қилинган. M.C. Miller томонидан олиб борилган тадқиқотларда галактоманнан полисахаридларининг тузилиши, улар галактозилланган моно-/дисахаридларга нисбатан саратон хужайралари галектинлари билан селектив боғланиши аниқланган. S. Banerji ва унинг ҳамкасблари томонидан гиалурон кислота октамери ва CD44 рецептори билан икки хил тартибда боғланиши ва бунда асосан гиалуронан занжиридаги 5-8 моносахарид қолдиқлари иштирок этиши кўрсатилган. A.N. Tevyashova томонидан олиб борилган изланишларда доксорубицин билан модификацияланган галактоманнан ҳосилалари олиниш усуллари ва олинган ҳосилалар саратон хужайраларини ингибирлаши келтирилган. M. Takeda ва унинг ҳамкасблари томонидан гиалурон кислота-CD44 кристалларида полисахарид занжири конформацияси минимал энергия ҳолатида бўлиши аниқланган. D. Coradini ва унинг ҳамкасблари томонидан гиалурон кислотани бутан кислота ангидриди билан кимёвий модификациялаш орқали гиалурон кислотанинг бутират эфирлари олинган ва у саратон хужайралари ўсишини натрий бутиратга нисбатан самаралироқ ингибирлаши аниқланган. X. Fan ва унинг ҳамкасблари томонидан олиб борилган тадқиқотларда гиалурон кислотани цисплатин билан полимер комплекси синтез қилинган ва ундан таркибида цисплатин тутган нанокомплекс олинган. S. Cai ва унинг ҳамкасблари томонидан гиалурон кислота макромолекуласини доксорубицин

билан боғловчилар орқали модификациялаш усули ишлаб чиқилган. А.А. Klyosov, E. Zomer ва D. Platt томонидан 5-фторурацил/галактоманнан механик аралашмаси 5-фторурацилга нисбатан ичак саратонига қарши юқори фаоллик кўрсатиши ва кам захарлилик намоён қилиши аниқланган.

Мамлакатимизда табиий биополимерлар ва кичик молекуляр бирикмалар, уларнинг биологик фаол ҳосилаларини олиш, тузилишини ўрганиш ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш ҳамда турли касалликларга қарши янги дори воситаларини ишлаб чиқиш бўйича илмий изланишлар Биоорганик кимё институти, Ўсимлик моддалари кимёси институти, Полимерлар кимёси ва физикаси институти, Тошкент кимё технология институтларида, академик Ш.И. Салихов, академик, С.Ш. Рашидова, академик А.С. Тураев, профессор Ш.Ш. Сағдуллаев, профессор Ш.С. Азимова профессор. А.А. Саримсаков, профессор Г.Р. Раҳманбердиев ва бошқа етакчи олимлар раҳбарлигида олиб борилмоқда.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг Ф6-Т097 «Нишон-органлар учун янги доривор воситалар олиш мақсадида модификацияланган полисахаридлар синтези ва уларнинг биологик функциялари» (2012-2016 й.й.) ва ГА-ФА-Ф6-003 «Ракка қарши йуналтирилган таъсирли препаратлар яратиш мақсадида бета глюкоанлар, галактоманнанлар ва уларнинг модификацияланган аналогларининг хужайра лектинлари билан комплементар ўзаро таъсирлашувларини ўрганиш» (2017-2020 й.й.) мавзусидаги фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** кичик молекуляр массали полигалактуронанлар, гиалурунанлар ва галактоманнанларнинг цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилаларини олишнинг фундаментал ва амалий жиҳатларини аниқлаш, улар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга макромолекуляр тизимлар олиш, биологик фаолликлари ҳамда фармоко-токсикологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

кичик молекуляр массали полисахаридлар ва уларнинг реакцион фаол, сульфатланган, тозилланган, диальдегид ҳосилаларини олиш, уларнинг молекуляр катталиклари ва структураларини аниқлаш;

полигалактуронан, гиалурунан ва галактоманнанларнинг цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилаларини олиш, мақбул реакция шароитлари, физик-кимёвий ва структуравий катталикларини аниқлаш;

таркибида цитотоксик бирикмалар тутган, конформациялари турлича бўлган полисахарид занжирлари цитотоксик бирикмалар билан турли кимёвий боғлар орқали боғланган макромолекуляр тизимлар олиш;

кичик молекуляр массали полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг *in vitro* ва *in vivo* шароитлардаги саратонга қарши биологик фаолликларини баҳолаш;

кичик молекуляр массали полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши фаолликларини кимёвий структураларига боғлиқлиги, биологик фаоллик механизмлари ва асосий фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш;

цитотоксик бирикмаларнинг организмга салбий ва заҳарли ножўй таъсирларини камайтиришда полисахаридларни улар билан модификациялаш тамойилларини аниқлаш.

тадқиқ қилинган кичик молекуляр массали полисахаридлар ва цитотоксик бирикмалар асосидаги макромолекуляр тизимлар орасидан саратонга қарши энг самарали таъсирга эга, истиқболли номзодни аниқлаш ва унинг клиник олди синовларини амалга ошириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида полигалактурон кислота, гиалурон кислота ва галактоманнанларнинг саратон хужайралари юзасидаги рецепторларга комплементар бўлган гетеро поли- ва олигосахаридлари, уларнинг реакцион фаол сульфат, тозил, диальдегид ҳосилалари, цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилалари, макромолекула занжирида доксорубицин, гемцитабин, 5-фторурацил цитотоксик препаратлари тутган макромолекуляр тизимлар, уларнинг саратонга қарши фаолликлари ва фармако-токсикологик хусусиятлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** кичик молекуляр массали полигалактуронанлар, гиалуронанлар ва галактоманнанларнинг олиниши, уларнинг реакцион фаол сульфат, диальдегид, тозил ҳосилалари, цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилаларини синтез усуллари ишлаб чиқиш ва макромолекула занжири бўйлаб доксорубицин, гемцитабин, 5-фторурацил каби цитотоксик бирикмалар тутган макромолекуляр тизимлар олиш ва структураларини аниқлаш, уларнинг саратонга қарши фаолликлари ва фармако-токсикологик хусусиятларини тадқиқ қилиш, структура-хосса ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишида биоорганик кимё усуллари (полисахаридларни деполимерлаш, кимёвий модификациялаш, конъюгациялаш, тозалаш), бирикмаларнинг кимёвий структураларини аниқлаш (УБ-, ИҚ-, ЯМР-спектроскопия, гель хроматография, элемент анализ), онкология, фармакология, цитология ва гистологиянинг замонавий тадқиқ қилиш усуллари қўллаган ҳолда саратонга қарши биологик фаолликларни *in vitro* ва *in vivo* шароитларида аниқлаш ҳамда фармако-токсикологик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат: полисахарид асосли макромолекуляр тизимлар синтези учун саратон оқсиллари билан боғланувчи кичик молекуляр массали лиганд матрицалар олиш усуллари ишлаб чиқилган;

тармоқланган полисахаридлар асосий занжирини селектив деполимерлаш йўли билан кичик молекуляр массали гетерополисахаридлар ва уларнинг олигомерларини олиш имкониятлари аниқланган;

кичик молекуляр массали гиалуронанлар ва галактоманнанларнинг реакцион фаол сульфатланган, тозилланган, диальдегид ҳосилалари олинган ва мақбул реакция шароитлари аниқланган;

кичик молекуляр массали гетерополисахаридларнинг доксорубицин, гемцитабин, фторурацил, фолат кислота билан амин, амид, азометин, эфир боғлари билан боғланган ҳосилалари олинган;

полисахаридларни цитотоксик бирикмалар билан турли функционал гуруҳлари орқали модификациялаш усуллари кўрсатилган ва бунда цитотоксик бирикмаларнинг реакцион фаолликлари аниқланган;

полисахаридлар ва цитотоксик бирикмалар асосидаги саратонга қарши макромолекуляр тизимларнинг структуралари ва биологик фаолликлари орасидаги ўзаро боғлиқликлар аниқланган;

цитотоксик бирикмаларни полисахарид занжирларига киритиш орқали уларнинг биологик ва фармако-токсикологик хусусиятларини яхшилаш ҳамда мақсадли етказиб бериш имкониятлари аниқланган;

лиганд полисахаридлар ва цитотоксик бирикмалар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга дори воситалари олишнинг фундаментал асослари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

полисахаридлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун саратон оқсиллари билан боғланувчи кичик молекуляр массали полигалактуронан, гиалуронан ва галактоманнанлар олинган;

тармоқланган полисахаридлар асосий занжирини селектив деполимерлаш орқали кичик молекуляр массали гетерополисахаридлар ва уларнинг олигомер шакллари олиш усули ишлаб чиқилган;

кичик молекуляр массали гиалуронанлар ва галактоманнанларнинг реакцион фаол, сульфатланган, тозилланган, диальдегид ҳосилалари олишда гомоген синтез усуллари ишлаб чиқилган;

полисахаридлар ва уларнинг реакцион фаол ҳосилаларини цитотоксик бирикмалар билан турли функционал гуруҳлари орқали, турли боғ ҳосил қилиш йўли билан модификациялаш усуллари кўрсатиб берилган;

гетерополисахаридлар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга макромолекуляр тизимлар олинган ва бу цитотоксик бирикмаларни организмга ноҳўя таъсирларини камайтириш имконини берган;

саратонга қарши янги авлод дори воситаларини ишлаб чиқишда лиганд полисахаридлардан фойдаланган ҳолда цитотоксик бирикмаларни мақсадли етказиб бериш истиқболлари очиқ берилган;

полисахарид ҳосилалари орасидан саратонга қарши энг самарали намуналари аниқланган ва улар саратонга қарши оригинал дори воситалари яратиш учун таклиф қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий кимё, биология ва биоорганик кимё усуллари кўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Натижалар замонавий аналитик ва статистик усуллар ёрдамида таҳлил қилинган. Бунинг тасдиғи сифатида мутахассислар томонидан эксперт хулосалари, ҳамда республика ва халқаро илмий анжуманларда муҳокамадан

ўтганлиги, тақриз қилинувчи хорижий илмий нашрларда чоп этилганлиги ва ЎзР патентлари олингани хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти полисахаридлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун саратон оксиллари билан боғланувчи лиганд матрицалар олиш усули, тармоқланган полисахаридлар асосий занжирини селектив деполимерлаш орқали кичик молекуляр массали гетерополисахаридлар ва уларнинг олигомер шакллари олиш усули, кичик молекуляр массали гиалуронанлар ва галактоманнанларнинг реакцион фаол, сульфатланган, тозилланган, диальдегид ҳосилаларини гомоген синтез усуллари, полисахаридлар ва уларнинг реакцион фаол ҳосилаларини цитотоксик бирикмалар билан турли функционал гуруҳлари орқали, турли боғ ҳосил қилиш йўли билан модификациялаш усуллари ишлаб чиқилганлиги, гетерополисахаридлар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга макромолекуляр тизимлар олинганлиги ва уларнинг самарали биологик фаолликлари исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, таклиф қилинган полисахаридларни модификациялаш усуллари лиганд векторлар, самарали синтезлар учун реакцион фаол ҳосилалар, саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга биологик фаол полисахарид ҳосилалари олишда, дори воситаларини мақсадли етказиб бериш тизимларини ишлаб чиқиш имконини беради. Тадқиқ қилинган полисахарид ҳосилалари орасидан саратонга қарши энг самарали намуналари аниқланган ва улар саратонга қарши оригинал дори воситалари яратиш имконини беради. Таклиф қилинган усуллар ва олинган макромолекуляр тизимлар полисахаридлар асосида саратонга қарши янги авлод дори воситалари олишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Полисахаридлар асосида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга макромолекуляр тизимлар ва уларнинг биологик фаолликлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

олигогалактурон ва фолат кислоталари ҳамда доксорубицин асосида ўсмаларга қарши фаолликка эга биоконъюгат учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 06618, 2021). Натижада саратон касалликларига қарши самарали, йўналтирилган таъсирга эга дори воситасини яратиш имконини берган;

узоқ таъсирга эга бўлган ўсма касаллигига қарши комбинацияланган восита учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 06825, 2022). Натижада саратон касалликларига қарши самарали бўлган, узоқ таъсирга эга дори воситасини олиш имконини берган;

полисахаридлар, уларнинг биологик фаол ҳосилалари ва саратонга қарши макромолекуляр тизимларни тадқиқ қилиш бўйича эълон қилинган илмий натижаларга юқори импакт-факторга эга 10 дан ортиқ хорижий илмий журналларда ҳаволалар келтирилган: (Advanced Science, 2023, 2206169(1-27), IF=17.521; Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(12), 4327-4347, IF=14.903;

Nano Letters, 2022, 22(16), 6516-6522, IF=12.262; Journal of Controlled Release, 2023, 353, 650-662, IF=11.467; Carbohydrate Polymers, 2021, 254, 117437, IF=10.723, International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 183, 2326-2336, IF=8.025, Materials Today Sustainability, 2023, 21, 100293, IF=7.244; Cellulose, 2021, 28(5), 2849-2861, IF=4.6123, Polymer, 2021, 220, 123563, IF=4.432 ва бошқалар). Натижада, полисахарид ҳосилалари ва макромолекуляр тизимларнинг молекуляр катталиклари ва биологик фаолликларини аниқлаш имконини берган;

полисахаридларни цитотоксик бирикмалар билан модификациялаш усуллари, олинган макромолекуляр тизимлардан Хитой Фанлар академияси, Шинжон физика ва кимё-техника институтининг «International Science and Technology Center Projects» лойиҳасида полисахарид ҳосилалари олиш ва уларнинг саратонга қарши биологик фаолликларини аниқлашда фойдаланилган (Хитой Фанлар академияси, Шинжон физика ва кимё-техника институти маълумотномаси 02.03.2023 й.). Натижада, саратонга қарши биологик фаол полисахарид ҳосилаларини олиш ва уларнинг фаоллик механизмларини аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 42 та, жумладан 24 та халқаро ва 18 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 73 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 5 таси Республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган, шунингдек, 3 та патент олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 268 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Полисахаридлар ва улар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар, уларнинг биологик фаолликлари бўйича адабиётлар таҳлили**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича илмий тадқиқотлар ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси батафсил таҳлил қилинган, полисахаридлар, уларнинг манбалари, тузилиши ва

хоссалари, полисахаридларнинг организмдаги биологик функциялари, ҳужайра лектинлари, галектинлар, гиаладгеринлар, уларнинг биологик функциялари ва полисахарид лигандлари, саратон касаллиги ва унга қарши қўлланилувчи цитотоксик препаратлар, полисахаридларнинг саратонга қарши бирикмалар билан модификацияланган ҳосилалари бўйича сўнгги йиллардаги тадқиқот натижалари келтирилган.

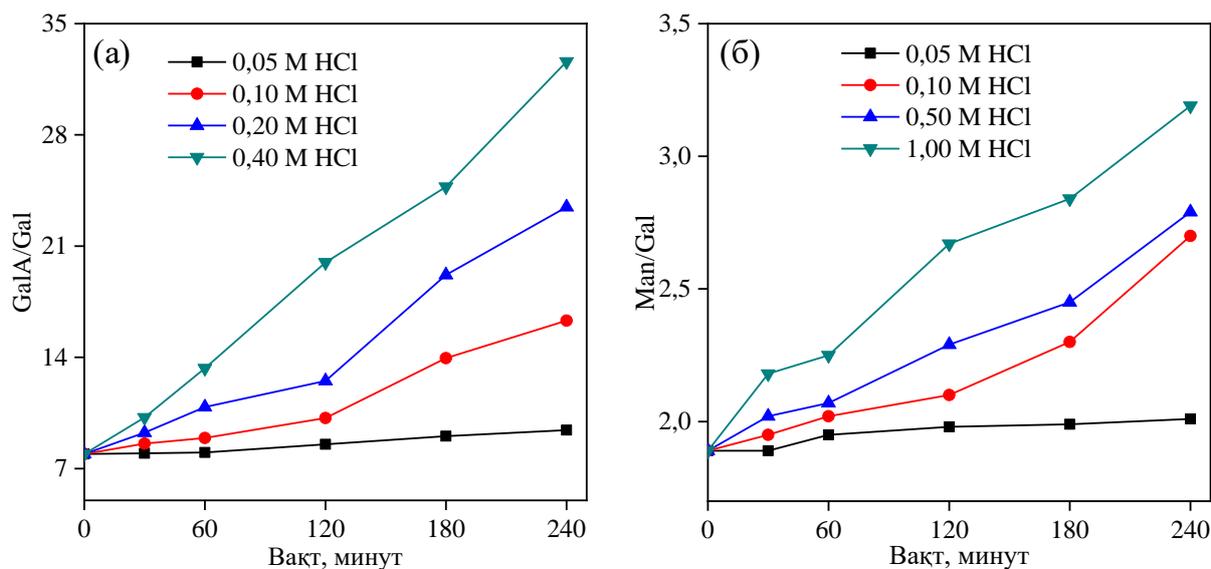
Диссертациянинг **«Полисахаридлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар синтези, уларни физик-кимёвий ва биологик тадқиқ қилиш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш босқичлари, уларнинг бажарилишида фойдаланилган материаллар ва усуллар, хусусан, кичик молекуляр массали полисахаридларни олиниш усуллари, кичик молекуляр массали полисахаридларнинг реакцион фаол ҳосилалари синтези, полигалактуронанлар, гиалуронанлар ва галактоманнанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар синтези, уларнинг молекуляр катталиклари ва структураларини тадқиқ қилиш, саратонга қарши биологик фаолликлари ҳамда фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг **«Полисахаридлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар синтези ва уларнинг физик-кимёвий хоссалари»** деб номланган учинчи бобида кичик молекуляр массали полисахаридлар олиш, полисахаридларнинг реакцион фаол ҳосилаларини олиш, полигалактуронанлар, гиалуронанлар ва галактоманнанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш, уларнинг структуралари, молекуляр катталиклари ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш натижалари келтирилган.

Тадқиқотларда саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги, сувда осон эрувчан ва саратон ҳужайралари лектинлари билан таъсирлашувчи структурага эга бўлган кичик молекуляр массали поли-/олигосахарид матрицаларини тайёрлаш бўйича изланишлар олиб борилди. Тадқиқотларда потенциал лиганд полисахаридлар ҳисобланган полигалактурон кислота, галактоманнан ва гиалурон кислотани кислотали ҳамда радикал деполимерлаш усуллари ўрганилган. Шунингдек, тадқиқотларда полисахарид ҳосилаларининг молекуляр структуралари ва саратонга қарши биологик фаоллик орасидаги ўзаро боғлиқликларни ўрганиш учун зарур бўлган намуналар тайёрланган.

Полисахаридларни кислотали деполимерлаш бўйича олиб борилган тадқиқотларда полигалактурон кислота (ПД=835,  $M_w=165,4$  кДа, GalA/Gal=7,92), галактоманнан (ПД=1160,  $M_w=563,8$  кДа, ПДИ=2,78, Man/Gal=1,89) ҳамда гиалурон кислотани (ПД=725,  $M_w=290,6$  кДа, ПДИ=3,10, GlcA/GlcNAc=1,07) хлорид кислота иштирокидаги кислотали деполимерлаш реакциялари (HCl 0,05-1,0 моль/л, вақт 10-240 минут, ҳарорат 80°C) натижасида турли молекуляр катталиқдаги полигалактуронан (ПД=8-771,  $M_w=1,6-152,6$  кДа, ПДИ=1,28-3,09, GalA/Gal=7,92-32,6, унум 11,5-96,1%) галактоманнан (ПД=5-1039,  $M_w=2,6-505,1$  кДа, ПДИ=1,25-3,39, Man/Gal=1,89-3,19, унум 2,8-97,1%) ва гиалуронан (ПД=7-674,  $M_w=2,8-270,2$  кДа, ПДИ=1,55-3,63, GlcA/GlcNAc=1,03-1,11, унум 21,7-97,1%) намуналари

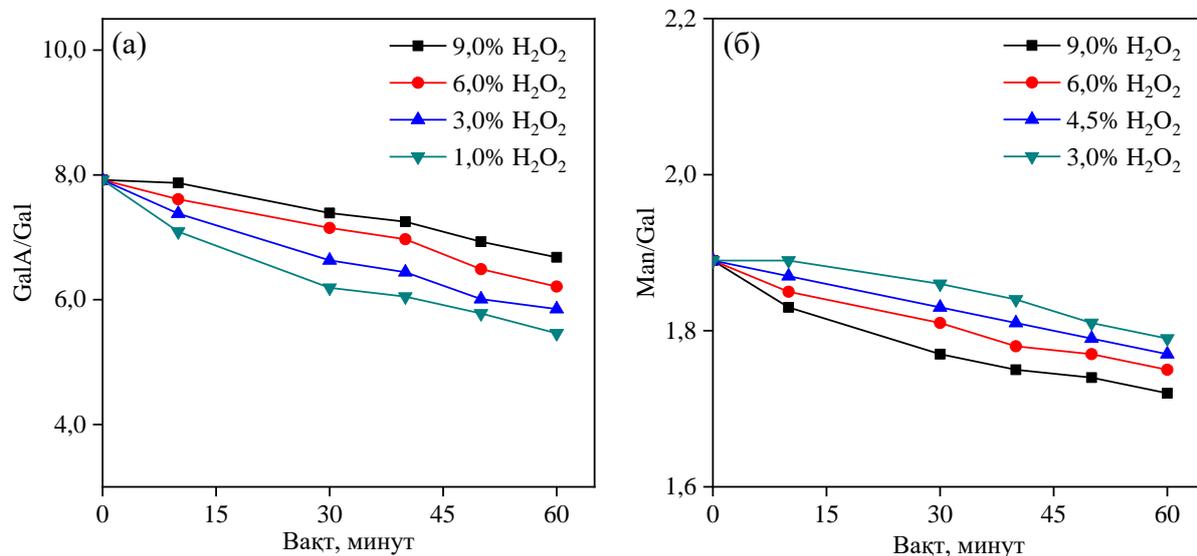
олинган. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги полигалактуронан, галактоманнан ва гиалуронан намуналарини олишнинг мақбул шароитлари (HCl полигалактурон кислота учун 0,2 моль/л, HCl галактоманнан/гиалурон кислота учун 0,1 моль/л, вақт 180-240 минут, ҳарорат 80°C) аниқланди. Бироқ, ушбу реакцияда полигалактурон кислота ва галактоманнан занжиридаги галактоза қолдиқлари миқдори камайиши кузатилди (1(а,б)-расм). Шунинг учун кейинги тадқиқотларда полигалактурон кислота ва галактоманнанни радикал деполимерлаш реакциялари ўрганилди.



**1-расм. Полигалактурон кислота (а) ва галактоманнанни (б) хлорид кислота иштирокидаги деполимерланиш реакциялари давомида полисахаридларнинг моносахарид нисбатларидаги ўзгаришлар (HCl 0,05-1,0 моль/л, 80°C)**

Полисахаридларни радикал деполимерлаш бўйича олиб борилган тадқиқотларда полигалактурон кислота (ПД=835,  $M_w=165,4$  кДа, ПДИ=2,32, GalA/Gal=7,92) ва галактоманнанни (ПД=1160,  $M_w=563,8$  кДа, ПДИ=2,78, Man/Gal=1,89) водород пероксид билан Cu (II) ионлари иштирокидаги радикал деполимерланиш ( $H_2O_2$  1,0-9,0%, вақт 10-60 минут, ҳарорат 60°C) реакциялари натижасида турли молекуляр катталиқдаги полигалактурон кислота (ПД=9-452,  $M_w=1,8-89,4$  кДа, ПДИ=1,03-2,08, GalA/Gal=5,46-7,87, унум 5,3-91,4%) ва галактоманнан (ПД=7-159,  $M_w=3,3-77,1$  кДа, ПДИ=1,05-2,11, Man/Gal=1,70-1,89, унум 13,2-83,4%) ва намуналари олинган. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги галактоманнан ва полигалактуронан намуналари олишнинг мақбул шароитлари (галактоманнан учун  $H_2O_2$  4,5%, вақт 50-60 минут, ҳарорат 60°C, полигалактурон кислота учун  $H_2O_2$  3,0%, вақт 30-40 минут, ҳарорат 60°C) аниқланди. Тадқиқ қилинган радикал деполимерланиш реакцияларида полигалактурон кислота ва галактоманнан занжирларидаги галактоза қолдиқлари миқдори ортиб бориши кузатилди (2(а,б)-расм). Бу эса реакцияда полигалактурон кислота ва галактоманнанларнинг асосий полигалактоуронан ( $\alpha$ -(GalAC1-O-C4GalA)) ва полиманнан ( $\beta$ -(ManC1-O-C4Man)) занжирлари

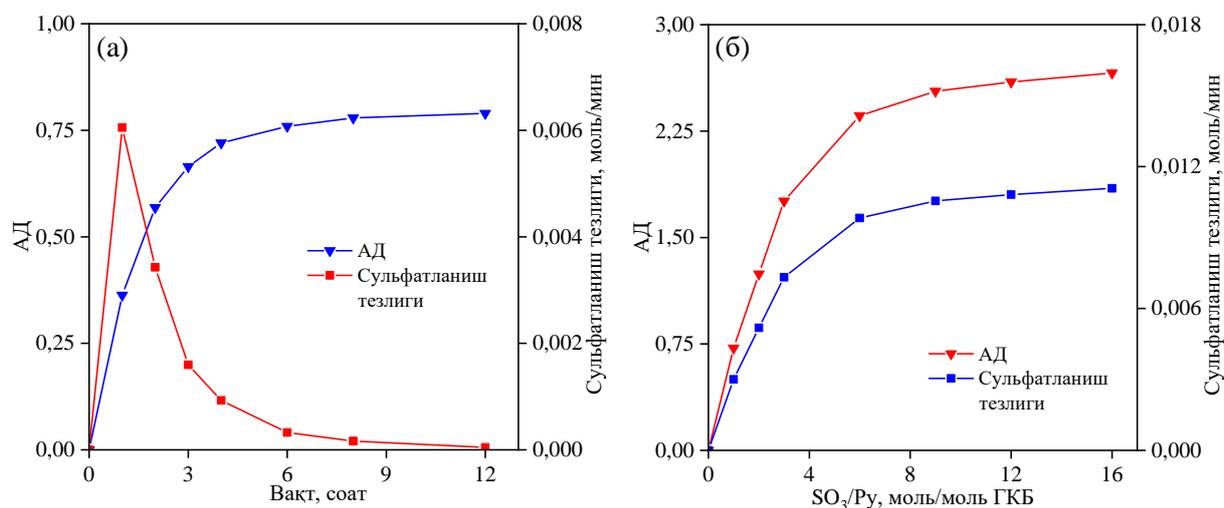
тармоқланган занжирларига (полигалактуронанда  $\beta$ -(GalC1-O-C4Gal), галактоманнанда  $\alpha$ -(ManC6-O-C1Gal)) нисбатан селектив парчаланиши натижасида олинган маҳсулот таркибида галактоза қолдиқлари сақланишидан далолат беради. Ушбу натижалар саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги галактоманнан ва полигалактуронан олигосахаридларини тайёрлашда радикал деполимерланиш реакцияларини қўллаш мақсадга мувофиқ бўлишини кўрсатади.



**2-расм. Полигалактурон кислота (а) ва галактоманнани (б) водород пероксид билан Cu (II) ионлари иштирокидаги радикал деполимерланиш реакцияси давомида полисахаридларинг моносахарид нисбатларидаги ўзгаришлар (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1,0-9,0%, 60°C, Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> 0,32 мг/мл)**

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида кичик молекуляр массали гиалурон кислотанинг сульфат ҳосилалари, галактоманнанинг тозил ва диальдегид ҳосилалари синтези бўйича тадқиқотлар олиб борилди ва улар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун намуналар тайёрланди.

Кичик молекуляр массали гиалурон кислотани сульфатланган ҳосилаларини олиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали гиалуронани (ПД=48, Mw=19,3 кДа) SO<sub>3</sub>/Py/Py системасида сульфатлаш (SO<sub>3</sub>/Py 1,0-12,0 моль/моль ГКБ, вақт 1-12 соат, ҳарорат 40-90°C) орқали турли молекуляр катталиқдаги гиалуронан сульфат (Mw=29,7-7,1 кДа, ПД=48-12, АД=2,66-0,22, унум 78,17-13,91%) ҳосилалари олинган. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги гиалуронан сульфат намуналари олишнинг мақбул шароитлари (SO<sub>3</sub>/Py 6,0 моль/моль ГКБ, вақт 4 соат, ҳарорат 80°C) аниқланди (3(а,б)-расм). Спектроскопик тадқиқот натижалари сульфатлаш реакциялари орқали олинган намуналар структура жиҳатдан гиалуронан сульфатларга мос келишини ва бунда углерод атомларининг сульфатланиш фаоллиги GlcNAcC6 > GlcNAcC4 > GlcAC2 > GlcAC3 тартибида камайиб боришини кўрсатди.

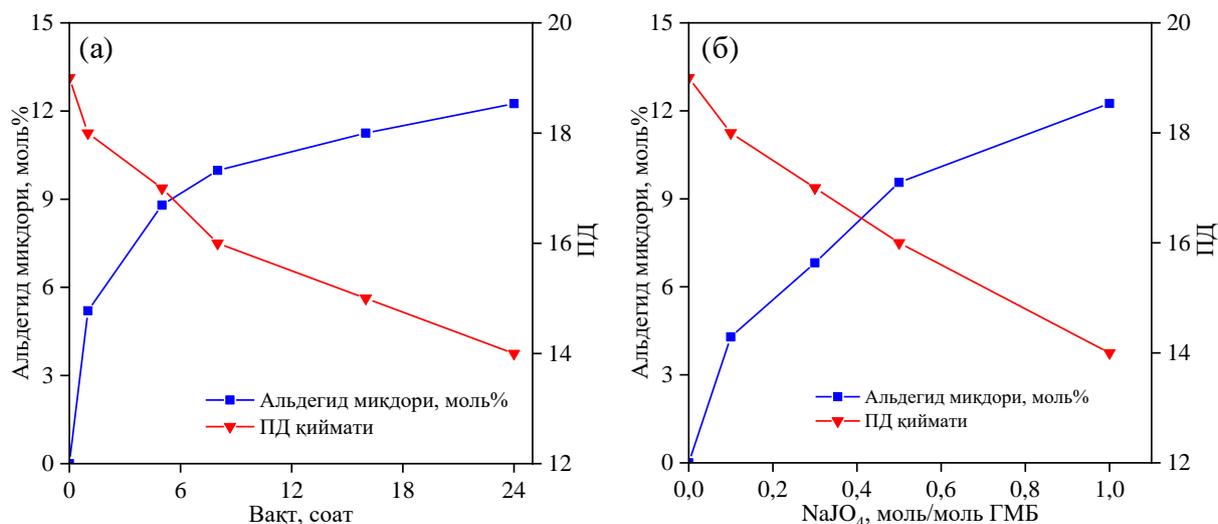


**3-расм. Кичик молекуляр массали гиалурон кислотани  $SO_3/Py$  билан сульфатлашда реакция давомийлиги (а) ва сульфатловчи реагент миқдори (б) ортиши билан олинган маҳсулотнинг АД қиймати ва сульфатланиш тезлигидаги ўзгаришлар ((а)  $SO_3/Py$  1,0 моль/моль ГМБ, ҳарорат  $80^\circ C$ ; (б) ҳарорат  $80^\circ C$ , вақт 4 соат)**

Кичик молекуляр массали галактоманнанларни бевосита тозиллаш орқали таркибида тозил гуруҳи тутган ҳосилаларни олиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали галактоманнан намунасини (ПД=19,  $M_w=9,1$  кДа, Man/Gal=1,79) TsCl иштирокидаги тозиллаш (TsCl 1,0-9,0 моль/моль ГМБ, вақт 1-32 соат, ҳарорат  $5-20^\circ C$ ) реакцияси орқали турли молекуляр катталиқдаги тозилланган галактоманнан ( $M_w=6,5-11,0$  кДа, ПД=13-19, АД=0,07-1,03, унум 12,1-78,5%) ҳосилалари олинган. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги тозилланган галактоманнан намуналари олишнинг мақбул шароитлари (TsCl 1,0 моль/моль ГМБ, вақт 24 соат, ҳарорат  $5^\circ C$ ) аниқланди. Спектроскопик таҳлил натижалари тозиллаш реакциялари орқали олинган намуналар структура жиҳатдан галактоманнан тозил ҳосилаларига мос келиши ва бунда тозил гуруҳлари асосан полисахарид занжиридаги ManC2/ManC3 углерод атомлари билан боғланишини кўрсатди.

Кичик молекуляр массали галактоманнанлардан перйодат оксидлаш реакциялари орқали галактоманнан диальдегид ҳосилаларини олиниш имкониятлари, олинган маҳсулотларнинг молекуляр катталиқларига реакция шароитларининг таъсири ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали галактоманнан намунасини (ПД=19,  $M_w=9,1$  кДа, Man/Gal=1,79) натрий перйодат иштирокида оксидлаш ( $NaJO_4$  0,1-1,0 моль/моль ГМБ, вақт 1-24 соат, ҳарорат  $40^\circ C$ ) орқали молекуляр катталиқлари турлича бўлган галактоманнан диальдегид ( $M_w=6,9-91,0$  кДа, ПД=14-19, альдегид миқдори 1,02-11,27 моль%, унум 55,73-98,32%) ҳосилалари олинган. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги галактоманнан диальдегид ҳосилалари олишнинг мақбул шароитлари ( $NaJO_4$  0,3 моль/моль ГМБ, реакция давомийлиги 24 соат, ҳарорат  $40^\circ C$ ) аниқланди (4(а,б)-расм). Спектроскопик таҳлил натижалари асосида перйодат оксидлаш реакциялари орқали олинган маҳсулотлар структура

жиҳатдан галактоманнан диальдегид ҳосилаларига мос келиши ва бунда оксидланиш жараёни асосан галактоманнан занжиридаги ManC2 ва ManC3 углерод атомларида содир бўлиши аниқланди.



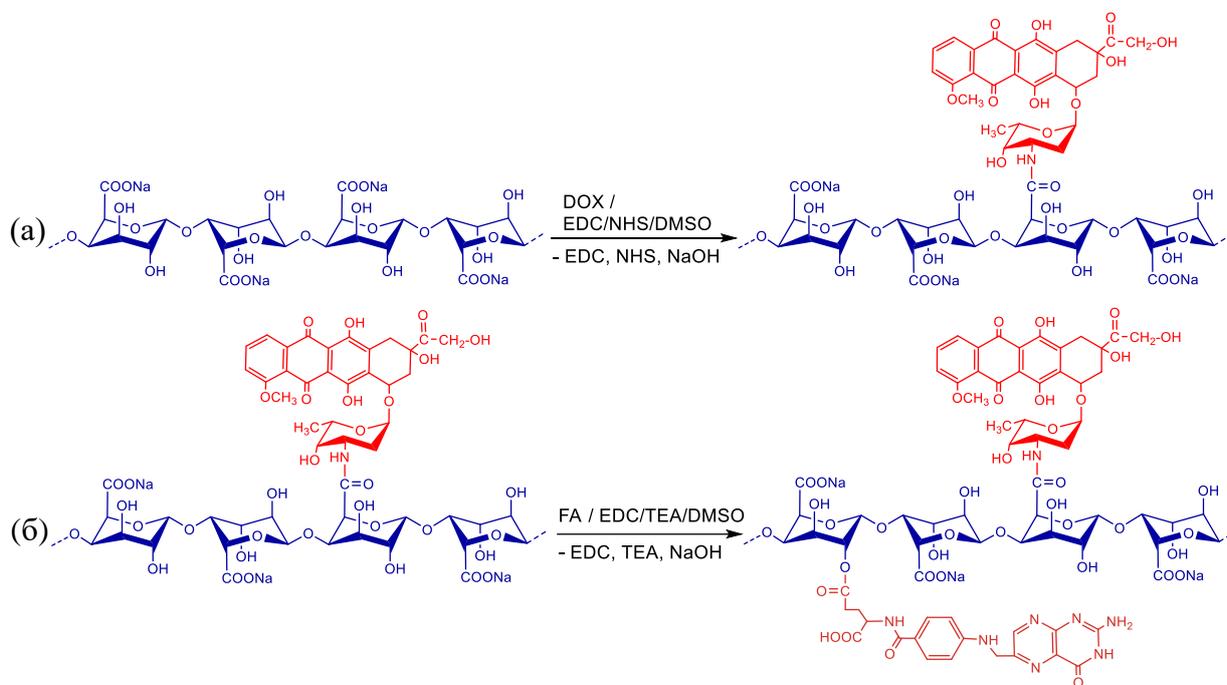
**4-расм.** Кичик молекуляр массали галактоманнанни периодат оксидланиш реакцияси давомида (а) ва оксидловчи реагент миқдори таъсирида (б) олинган маҳсулот таркибидаги альдегид гуруҳлари миқдори ва ПД қийматидаги ўзгаришлар ((а) NaJO<sub>4</sub> 1,0 моль/моль ГМБ, ҳарорат 40°C; (б) вақт 24 соат, ҳарорат 40°C)

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида кичик молекуляр массали полисахарид матрицаларини цитотоксик бирикмалар билан турли кимёвий боғлар орқали конъюгациялаш усуллари, модификациялаш шароитлари ўрганилди, мақбул молекуляр катталиқдаги макромолекуляр тизимлар олинган, уларнинг структуралари таҳлил қилинди ҳамда полисахарид ҳосилаларининг молекуляр катталиқлари ва саратонга қарши биологик фаолликлари орасидаги ўзаро боғлиқликларни ўрганиш учун зарур бўлган намуналар синтез қилинди.

Полигалактуронанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали полигалактуронан матрицасини (ПД=71,  $M_w$ =14,1 кДа, ПДИ=1,21, GalA/Gal=6,63) турли шароитларда (EDC 0,01-0,18 моль/моль ПГКБ, NHS 0,01-0,35 моль/моль ПГКБ, DOX 0,025-0,15 моль/моль ПГКБ, 4-72 соат, 25°C) доксорубицин билан модификациялаш (5(а)-расм) натижасида молекуляр катталиқлари турлича (DOX=0,21-9,46%, ПД=54-71, унум 78,26-99,23%) бўлган, таркибида доксорубицин тутган макромолекуляр тизимлар олинган ва реакцияларнинг мақбул шароитлари (EDC 0,12 05 моль/моль ПГКБ, NHS 0,2 моль/моль ПГКБ, DOX 0,05 моль/моль ПГКБ, 48 соат, 25°C) аниқланган.

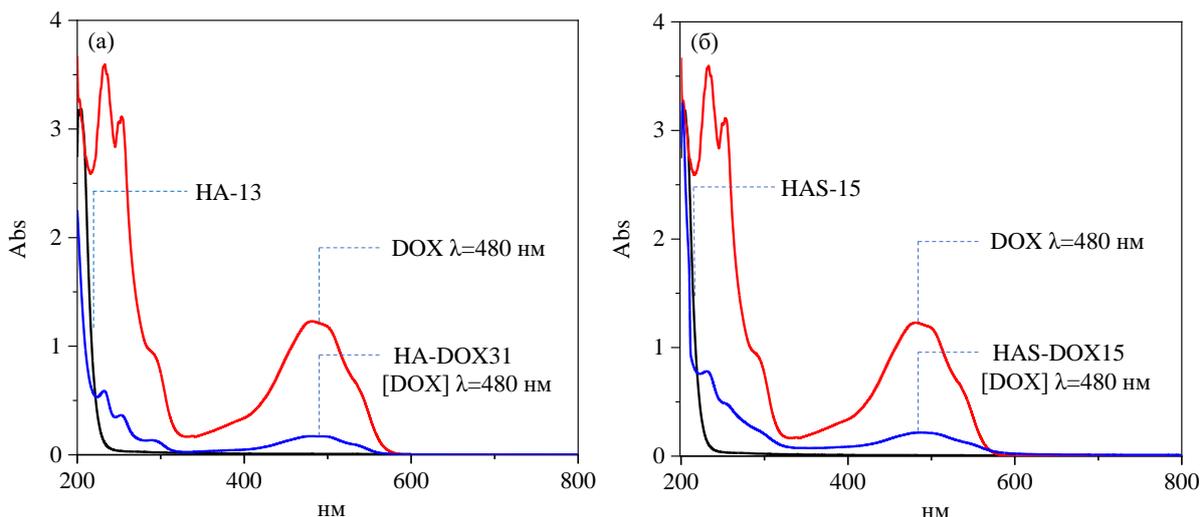
Шунингдек, олинган полигалактуронан-доксорубицин ҳосиласини (ПД=57, DOX=8,50%,  $M_w$ =12,3 кДа) турли шароитларда (EDC 0,1-1,4 моль/моль ФКБ, DMAP 0,1-2,5 моль/моль ФКБ, FA 0,01-0,20 моль/моль ГКБ, 4-72 соат, 25°C) фолат кислота билан модификациялаш (5(б)-расм) орқали таркибида доксорубицин ва фолат кислота тутган (DOX=7,96-8,50%, FA=0,025-6,86, ПД=45-57, унум 69,94-96,37%) макромолекуляр тизимлар

олинган ҳамда мақбул реакция шароитлари (EDC 1,0 моль/моль ФКБ, DMAP 2,0 моль/моль, 16 соат, 25°C) аниқланди. Спектроскопик таҳлил натижалари олинган ҳосилалар таркибида доксорубицин ва фолат кислота тутишини кўрсатди ва модификацияланган ҳосилалар таркибида доксорубицин полигалактуронан занжирининг GalA қолдиғи карбоксил гуруҳлари билан амид боғлари (-CO-NH-) орқали боғланишини кўрсатди.



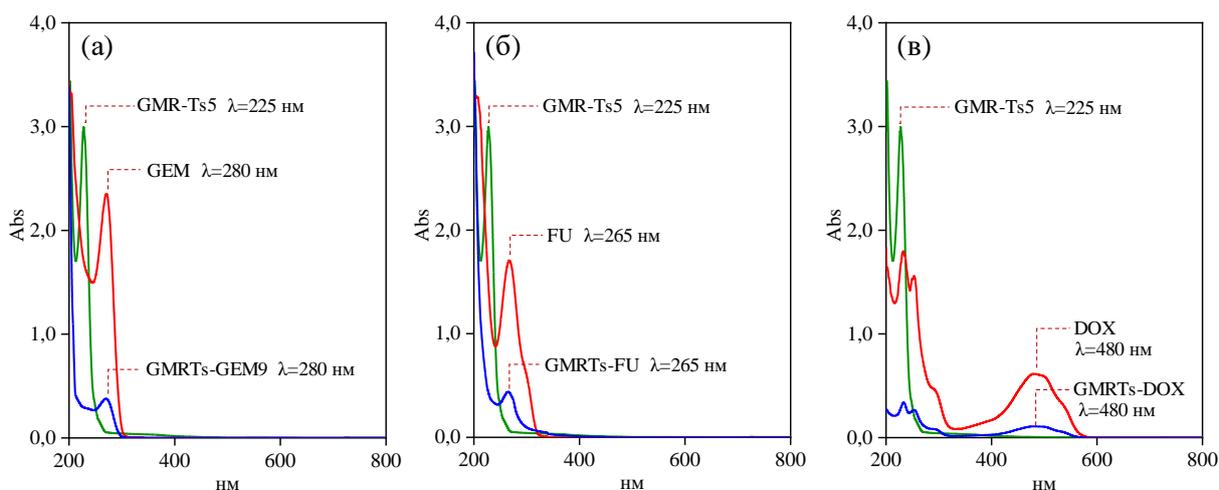
**5-расм. Полигалактурон кислотани карбоксил гуруҳлари орқали доксорубицин билан (а) ва гидроксил гуруҳлари орқали фолат кислота билан (б) конъюгацияланиш реакцияси**

Гиалуронанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали гиалуронан матричасини (ПД=48,  $M_w=19,3$  кДа, ПДИ=2,46, GlcA/GlcNAc=1,05) турли шароитларда (EDC 0,01-0,18 моль/моль ГКБ, NHS 0,01-0,35 моль/моль ГКБ, DOX 0,05-0,20 моль/моль ГКБ, 4-72 соат, 25°C) доксорубицин билан модификациялаш натижасида молекуляр катталиклари турлича (DOX=0,25-8,73%, ПД=43-48, унум 86,22-99,85%) бўлган, таркибида доксорубицин тутган макромолекуляр тизимлар олинган ва модификациялаш реакцияларининг мақбул шароитлари (EDC 0,12 моль/моль ГКБ, NHS 0,20 моль/моль ГКБ, DOX 0,10 моль/моль ГКБ, 48 соат, 25°C) аниқланди. Шунингдек, тадқиқотларда гиалуронан сульфат ҳосилаларини (ПД=46-48,  $M_w=20,6-29,5$  кДа, АД=0,36-2,36) аниқланган мақбул шароитларда доксорубицин билан модификациялаш орқали таркибида доксорубицин ва сульфат гуруҳлари тутган (DOX=8,05-8,11%, ПД=44, АД=0,31-2,28, унум 95,78-95,85%) макромолекуляр тизимлар олинган. Спектроскопик таҳлил натижалари олинган ҳосилалар таркибида доксорубицин тутишини (6(а,б)-расм) ва модификацияланган ҳосилалар таркибида доксорубицин гиалуронан занжирининг GlcA қолдиғи карбоксил гуруҳлари билан амид боғлари (-CO-NH-) орқали боғланишини кўрсатди.



**6-расм. Гиалуронанлар ва сульфатланган гиалуронанларни доксорубицин билан модификацияланган ҳосилаларининг УБ-спектрлари.** Расмда (а) НА-А-13 ( $M_w=19,3$  кДа, ПД=48), DOX, НАА-DOX31 ( $M_w=19,2$  кДа, ПД=44, DOX=8,10%); (б) НАА-S15 ( $M_w=29,5$  кДа, ПД=46, АД(сульфат)=2,36), DOX, НАС-DOX15 ( $M_w=29,9$  кДа, ПД=44, АД(сульфат)=2,28, DOX=8,11%) намуналарининг спектри келтирилган

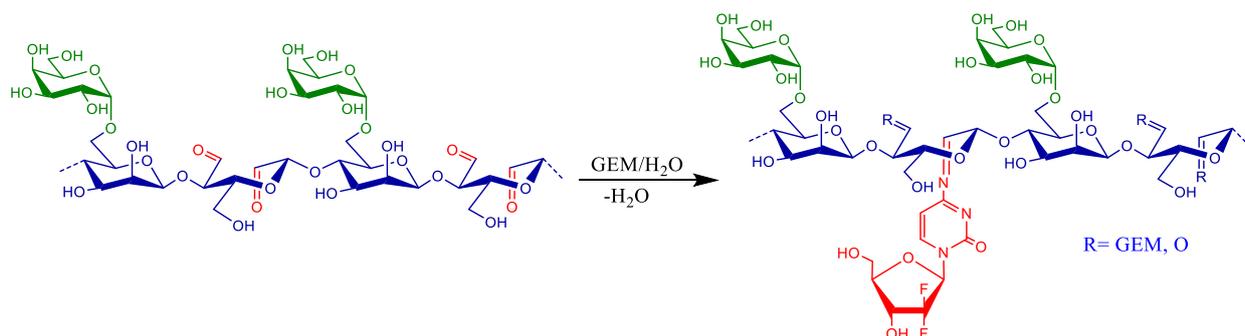
Галактоманнанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимларни олиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали тозилланган галактоманнан матрицасини (ПД=18,  $M_w=9,5$  кДа, Man/Gal=1,79) турли реакция шароитларини (GEM 1,0-3,0 моль/моль Ts гуруҳ, 20-50°C, 1-48 соат) қўллаган ҳолда гемцитабин билан кимёвий модификациялаш натижасида молекуляр катталиклари турлича (GEM=0,35-4,06%, ПД=18, унум 8,63-65,95%) бўлган, таркибида доксорубицин тутган макромолекуляр тизимлар синтез қилинди ва модификациялаш реакцияларининг мақбул шароитлари (GEM 1,0 моль/моль Ts гуруҳ, 24 соат, 40°C) аниқланди.



**7-расм. Галактоманнани цитотоксик бирикмалар билан модификацияланган ҳосилаларининг УБ спектрлари.** Расмда (а) GMRTs-GEM9 ( $M_w=9,5$  кДа, ПД=18, GEM=3,33%), (б) GMRTs-FU ( $M_w=9,4$  кДа, ПД=18, FU=1,28%), (в) GMRTs-DOX ( $M_w=9,9$  кДа, ПД=18, DOX=7,70%) намуналарининг солиштирма спектрлари келтирилган

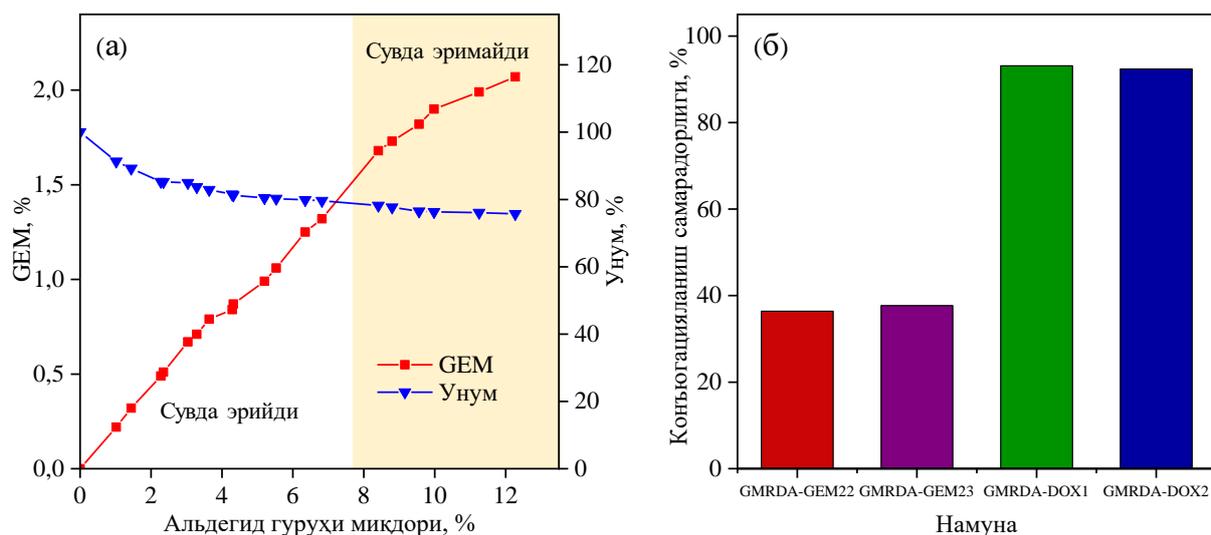
Тадқиқотларда шунингдек, аниқланган мақбул шароитларда тозилланган галактоманнан ҳосилаларини (ПД=18,  $M_w=9,5$  кДа, Man/Gal=1,79) 5-фторурацил ва доксорубицин билан модификациялаш орқали таркибида фторурацил (FU=1,28%, унум 43,88%) ҳамда доксорубицин (DOX=7,70%, унум 62,35%) тутган галактоманнан ҳосилалари олинган. Натижалар тадқиқ қилинган цитотоксик бирикмаларнинг полисахарид занжиридаги тозил гуруҳлари билан нуклеофил алмашилиш фаолликлари FU < GEM < DOX тартибида ортиб боришини кўрсатди. Спектроскопик таҳлил натижалари олинган ҳосилалар таркибида гемцитабин, 5-фторурацил ва доксорубицин тутишини (7(а,б,в)-расм) ва улар галактоманнан занжирида Man C2 ва Man C3 углерод атомлари билан бевосита амин (–C–N(H,R)–) боғлари орқали боғланишини кўрсатди.

Шунингдек, ушбу тадқиқотларда кичик молекуляр массали галактоманнан диальдегид ҳосилаларини (альдегид миқдори 1,02-12,27 моль%, ПД=14-19,  $M_w=6,9-9,1$  кДа) турли реакция шароитларида (GEM 1,0-5,0 моль/моль ГМБ, 1-48 соат, 25°C) гемцитабин билан кимёвий модификациялаш натижасида (8-расм) турли молекуляр катталиқдаги (GEM=0,22-2,07%, ПД=14-19, унум 75,73-98,32%) таркибида гемцитабин тутган макромолекуляр тизимлар олинган ва модификациялаш реакцияларининг мақбул шароитлари (цитотоксик бирикма 1,0 моль/моль ГМБ, 24 соат, 25°C) аниқланди.



**8-расм. Галактоманнан диальдегид ҳосилаларининг гемцитабин мисолида аминогуруҳ тутган цитотоксик бирикмалар билан модификацияланиш реакцияси**

Шунингдек, аниқланган мақбул шароитларда галактоманнан диальдегид ҳосилаларини (альдегид миқдори 6,82-8,41 моль%) доксорубицин билан модификациялаш орқали таркибида доксорубицин (DOX=3,31-4,02%, унум 85,27-83,84%) тутган галактоманнан ҳосилалари синтез қилинди (9(а)-расм). Тадқиқотларда гемцитабин ва доксорубицинни полисахарид занжиридаги альдегид гуруҳлари билан нуклеофил бирикиш фаолликлари GEM < DOX тартибида ортиб бориши кузатилди (9(б)-расм). Спектроскопик таҳлил натижалари олинган ҳосилалар таркибида гемцитабин ёки доксорубицин тутишини ҳамда улар полисахарид занжиридаги Man C2 ва Man C3 углерод атомлари билан азометин (–C(H,R)=N–) боғлари орқали боғланишини кўрсатди.



**9-расм. Галактоманнан диальдегид ҳосилаларининг цитотоксик бирикмалар билан алмашиниш реакциясида альдегид гуруҳи миқдори ортиши билан маҳсулот таркибидаги GEM миқдори ва унумидаги ўзгаришлар (а) ҳамда бир хил шароитларда GEM ва DOX нинг конъюгацияланиш самардорликлари (б) (GEM/DOX 1,0 моль/моль ГМБ, вақт 24 соат, ҳарорат 25°C)**

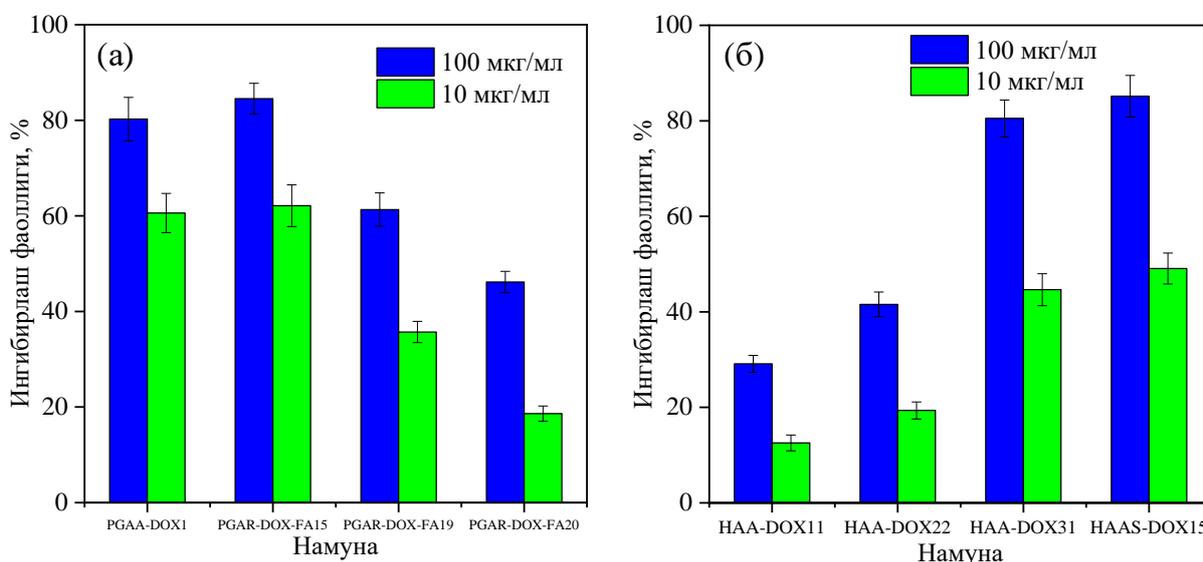
Диссертациянинг «Полисахаридлар асосидаги саратонга қарши макромолекуляр тизимларнинг биологик фаолликлари» деб номланган тўртинчи бобда полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимлар эритмаларида цитотоксик бирикманинг ажралиб чиқиш кинетикаси, полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши *in vitro* биологик фаолликлари, *in vivo* фаолликлари ва фармако-токсикологик хусусиятларига оид тадқиқот натижалари келтирилган.

Полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимлар эритмаларида цитотоксик бирикманинг ажралиб чиқиш кинетикаси тадқиқ қилинганда, полигалактуронан, гиалуронан ва галактоманнан диальдегид ҳосилалари асосидаги, макромолекуладаги полисахарид занжири доксорубицин билан амид (-CO-N(H/R)-) ва азометин (-C=N-) боғлари орқали боғланган макромолекуляр тизимларда (PGAR-DOX31, HAA-DOX31, GMRDA-DOX2) доксорубицин эритма рН муҳитига боғлиқ холда ажралиб чиқиши ва бунда полисахарид занжиридан доксорубицинни ажралиши саратон тўқималари муҳитида (рН 5,0-6,8) қон муҳитига (рН 7,4) нисбатан юқори бўлиши кузатилди. Тозилланган галактоманнанлардан олинган, макромолекуладаги полисахарид занжири доксорубицин билан амин (-C-N(H/R)-) боғлари орқали боғланган намуналар (GMRTs-DOX) кучсиз кислотали (рН 5,0-6,8) ва ишқорий (рН 7,4) муҳитларда юқори барқарорлик намоён қилиши, полисахарид занжиридан доксорубицин эритма рН муҳитига боғлиқ бўлмаган холда секин ажралиб чиқиши аниқланди.

Полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларни саратонга қарши *in vitro* биологик фаолликларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотларда кичик молекуляр массали полигалактуронан (PGA-R-17, GalA/Gal=6,63) ва галактоманнан (GM-R-20, Man/Gal=1,79) матрицалари

таъсирида саратон хужайраларининг ингибирланиши (27,18-29,50%, Hela, 100 мкг/мл) кузатилди ва бу галактозилланган матрицалар хужайра галектинлари билан таъсирлашишини кўрсатади. Полигалактуронан-доксорубицин ҳосилалари (PGAR-DOX27-34, DOX=2,64-9,46%) саратон хужайралари ривожланишини 32,25-80,60% (Hela, 100 мкг/мл) ингибирлаши аниқланди.

Доксорубицин тутган полигалактуронан занжирига 1,04% гача фолат кислота киритилиши билан саратонга қарши фаолликни ортиши (84,53%, Hela, 100 мкг/мл), макромолекулага фолат кислотани кўпроқ миқдорда (2,65-4,18%) киритилиши натижасида эса биологик фаолликни камайиши (мос равишда 61,31-46,15%, Hela, 100 мкг/мл) кузатилди (10(a)-расм) ва бу ҳолат полигалактуронан занжири билан фолат кислота молекуласи орасидаги мураккаб эфир (-C(O)-OR) боғларининг беқарорлиги сабабли, саратон хужайралари муҳитидаги кислотали шароит ва эстеразалар таъсирида юқори даражада фолат кислота тутган ҳосилалар таркибидан ортиқча миқдорда фолат кислота ажралиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.



**10-расм. Полигалактуронанларни доксорубицин ва фолат кислота билан (а) ҳамда гиалуронанларни доксорубицин билан (б) модификацияланган ҳосилаларининг саратонга қарши *in vitro* биологик фаолликлари.** Расмда (а) PGAA-DOX1, DOX=8,61%, ПД=65; PGAR-DOX-FA15, DOX=8,28%, FA=1,04%, ПД=55; PGAR-DOX-FA19, DOX=8,20%, FA=2,65%, ПД=53; PGAR-DOX-FA20, DOX=8,13%, FA=4,18%, ПД=52 ҳамда (б) HAA-DOX11, DOX=2,67%, ПД=46; HAA-DOX22, DOX=4,58%, ПД=45; HAA-DOX31, DOX=8,10%, ПД=44; HAAS-DOX15, DOX=8,11%, АД(сульфат)=2,28, ПД=44 намуналарининг Hela хужайраларидаги биологик фаолликлари келтирилган

Сульфатланган гиалуронанларнинг доксорубицин билан модификацияланган (HAAS-DOX5-15, DOX=8,05-8,11%, АД(сульфат)=0,31-0,28%) ҳосилалари сульфатланмаган гиалуронан-доксорубицин (HAA-DOX11-34, DOX=2,76-8,73%) ҳосилаларига нисбатан юқори (мос равишда 81,97-85,15%, 29,13-83,46%, Hela, Акат, С127, 100 мкг/мл) фаоллик кўрсатди ва макромолекулада сульфат гуруҳлари миқдорининг ортиши биологик фаолликни ортишига олиб келди (10(б)-расм). Бу ҳолат сульфат гуруҳлари

ҳисобига макромолекулани саратон ҳужайралари юзасидаги CD44 рецепторлари билан боғланиш имконияти ортишидан далолат беради.

Галактоманнан диальдегид ҳосилалардан олинган макромолекуляр тизимлар (GMRDA-GEM8-22, GEM=0,25-1,32%, GMRDA-DOX1-2, DOX=3,31-4,02%) тозил ҳосилалардан олинган макромолекуляр тизимларга (GMRTs-GEM3-12, GEM=1,10-4,06%; GMRTs-FU, FU=1,28%, GMRTs-DOX, DOX=7,70%) нисбатан саратон ҳужайраларида юқори биологик фаоллик (мос равишда 29,58-91,78%, 22,35-41,67%, Hela, Акат, С127, 100 мкг/мл) намоён қилди ва бунда таркибида доксорубицин тутган ҳосилалар гемцитабин тутган ҳосилаларга нисбатан юқори фаоллик кўрсатди. Галактоманнаннинг диальдегид ва тозил ҳосилаларидан олинган макромолекуляр тизимларнинг биологик фаолликларидаги фарқланишларни улардаги циотоксик бирикма қолдиқлари галактоманнан занжири билан турли кимёвий боғлар (мос равишда азометин (-C=N-) ва амин (-C-N(H/R)-) орқали боғланганлиги билан билан тушунтириш мумкин.

Полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларни саратонга қарши *in vivo* биологик фаолликларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотларда полигалактуронанлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши фаолликлари ўрганилганда, полигалактурон кислотасини радикал деполимерлаш орқали олинган полигалактуронан-доксорубицин (PGAR-DOX31, DOX=8,50%, ПД=57, Mw=12,3 кДа, GalA/Gal=6,63) ҳосиласи, кислотали деполимерлаш орқали олинган полигалактуронан-доксорубицин (PGAA-DOX1, DOX=8,61%, ПД=65, Mw=13,9 кДа, GalA/Gal=12,52) ва полигалактуронан/доксорубицин механик аралашмасига (PGA-R-17+DOX, PGA-R-17, ПД=71, Mw=14,1 кДа, DOX=8,50%) ёки эркин доксорубицинга нисбатан саратонга қарши юқори фаоллик (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, PGAA-DOX1 71,50-74,42%, PGA-R-17+DOX 62,59-67,02%, DOX 65,27-69,45%, ҳажм, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) намоён қилиши аниқланди. Шунингдек, полигалактуронан-доксорубицин ҳосилалари таъсирида ҳайвонларнинг ўлими билан боғлиқ заҳарланиш ҳолатлари кескин камайиши (PGAR-DOX31 5%, PGAA-DOX1 10-20%, PGA-R-17+DOX 40-80%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) кузатилди (11(а,б)-расм). Таркибида 1,04% фолат кислота тутган (PGAR-DOX-FA15, DOX=8,28%, FA=1,04%, ПД=55) ҳосила юқори биологик фаоллик (91,32-93,25%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) намоён қилди ва бунда ҳайвонлар ўлими 5-10% ни ташкил қилди. Бироқ, таркибида 4,18% фолат кислота тутган (PGAR-DOX-FA20, DOX=8,13%, FA=4,18%, ПД=52) ҳосила таъсирида саратонни ингибирланиш даражаси камайиши (64,11-45,02%, ҳажм, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) ва бунда ҳайвонлар ўлими 20-50% гача ортиши аниқланди (11(а,б)-расм). Натижалар полигалактуронанлар асосидаги макромолекуляр тизимлар саратонга қарши галектинлар (галектин-3/7) орқали йўналтирилган биологик фаоллик кўрсатиши ва бунда полисахарид занжиридаги GalA/Gal (HG/RG-I) нисбатлари камайиши (RG-I соҳа, β-1,4-галактоза занжири миқдори ортиши) билан уларнинг саратонга қарши нишонланган таъсири ортиши, натижада юқори биологик фаоллик намоён қилиши, ноҳўя таъсирлари

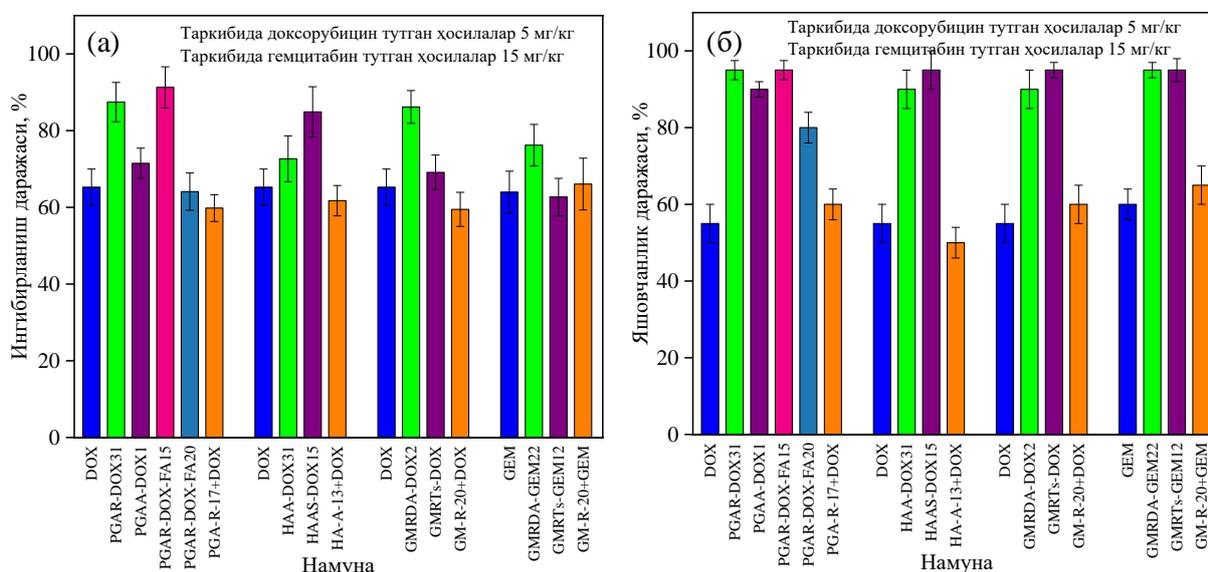
камаишини кўрсатди. Макромолекуляр тизимларда полисахарид занжирига фолат кислота киритилиши уларнинг фолат рецепторлари орқали нишонланган таъсирини ошириши бироқ, мураккаб эфир (-C(O)-OR) боғлари орқали боғланган фолат кислотанинг ортиқча миқдори саратонга қарши биологик фаолликни камаишига олиб келишини ва бунда биологик шароитларда нисбатан барқарор бўлган боғлар ҳосил қилиш билан конъюгациялаш истиқболлироқ бўлиши аниқланди.

Гиалуронлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши *in vivo* биологик фаолликлари ўзаро солиштирилганда, сульфатланган гиалуронанни доксорубицин тутган ҳосиласи (НААС-DOX15, DOX=8,11%, АД(сульфат)=2,28, ПД=44,  $M_w=29,9$  кДа) сульфатланмаган гиалуронанни доксорубицин тутган ҳосиласи (НАА-DOX31, DOX=8,10%, ПД=44,  $M_w=19,2$  кДа) ҳамда гиалуронан/доксорубицин механик аралашмасига (НА-А-13+DOX, НА-А-13, ПД=48,  $M_w=19,3$  кДа, DOX=8,10%) ёки эркин доксорубицинга нисбатан юқори биологик фаоллик (НААС-DOX15 84,89-87,78%, НАА-DOX31 72,67-77,81%, НА-А-13+DOX 61,74-65,59%, DOX 65,27-69,45%, ҳажм, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) намоён қилиши кузатилди. Шунингдек, гиалуронан-доксорубицин ҳосилалари киритилган гуруҳлардаги ҳайвонларда ўлим билан боғлиқ заҳарланиш ҳолатлари камаиши (НААС-DOX15 5-10%, НАА-DOX31 10-20%, НА-А-13+DOX 50-75%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) аниқланди (11(а,б)-расм). Тадқиқот натижалари кичик молекуляр массали гиалуронан-доксорубицин ҳосилалари саратонга қарши гиаладгеринлар (CD44, RHAMM/CD168, LYVE-1) орқали йўналтирилган биологик фаоллик намоён қилинишини кўрсатди. Гиалуронан занжирига сульфат гуруҳларини киритилиши макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши йўналтирилган биологик фаоллиги сезиларли ортиши ҳамда заҳарли таъсирларни камаишига олиб келиши аниқланди.

Галактоманнанлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши *in vivo* биологик фаолликлари тадқиқ қилинганда, диальдегид галактоманнанлардан олинган галактоманнан-доксорубицин (GMRDA-DOX2, DOX=4,02%, ПД=16,  $M_w=8,0$  кДа) ва галактоманнан-гемцитабин (GMRDA-GEM22, GEM=1,32%, ПД=17,  $M_w=8,3$  кДа) ҳосилалари тозилланган галактоманнанлардан олинган таркибида доксорубицин (GMRTs-DOX, DOX=7,70%, ПД=18,  $M_w=9,9$  кДа) ва гемцитабин (GMRTs-GEM12, GEM=4,06%, ПД=18,  $M_w=9,4$  кДа) тутган намуналар ҳамда галактоманнан/доксорубицин/гемцитабин механик аралашмаларига (GM-R-20+DOX, DOX=4,02%, GM-R-20+GEM, GEM=1,32%) ёки эркин цитотоксик бирикмаларга нисбатан юқори биологик фаоллик (GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, GMRDA-GEM22 76,21-79,10%, GMRTs-DOX 69,13-72,67%, GMRTs-GEM12 62,70-66,56%, GM-R-20+DOX 59,49-63,67%, GM-R-20+GEM 66,08-71,52%, DOX 65,27-69,45%, GEM 63,99-69,77%, 5-10 мг/кг DOX/15-20 мг/кг GEM эквиваленти) намоён қилиши аниқланди. Шунингдек, галактоманнанлар асосидаги макромолекуляр тизимлар киритилган гуруҳларда ҳайвонлар ўлими (GMRDA-DOX2 10-15%, GMRDA-GEM22 5-10%, GMRTs-DOX 5-10%, GMRTs-GEM12 5-10%, GM-R-20+DOX 40-55%, GM-R-20+GEM 35-50%, DOX 45-

80%, GEM 40-60%, 5-10 мг/кг DOX/15-20 мг/кг GEM эквиваленти) камайиши кузатилди (11(а,б)-расм).

Натижалар галактоманнанлар асосидаги макромолекуляр тизимлар ҳайвонларда саратонга қарши галектинлар (галектин-3/7) орқали йўналтирилган биологик фаоллик намоён қилишини кўрсатди. Тозилланган галактоманнанлардан олинган (GMRTs-DOX, GMRTs-GEM12) намуналарнинг саратон хужайралари ўсишини кам даражада (32,73-41,67%, 100 мг/мл, Hela) ингибирлаган ҳолда ҳайвонлардаги саратон ривожланишига қарши юқори (66,56-72,67%, ҳажм, 10-20 мг/кг DOX/GEM эквиваленти) биологик фаоллик намоён қилиши олинган макромолекуляр тизимларнинг бевосита ёки фрагментлар ҳолида саратон хужайраларига инфилтрацияланиши мумкинлигини кўрсатади. Натижалар полисахаридлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олишда полисахарид матрицалари ва цитотоксик бирикмалар орасидаги азометин (-C=N-) боғлари амин (-C-N(H/R)-) боғларига нисбатан истиқболлироқ бўлишини кўрсатди.



**11-расм. Полисахаридлар асосидаги макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши *in vivo* биологик фаолликлари (а) ва улар киритилган гуруҳларда ҳайвонларнинг яшовчанлигидаги ўзгаришлар (б).** Расмда доксорубицин (DOX), PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, ПД=57), PGAA-DOX1 (DOX=8,61%, ПД=65), PGAR-DOX-FA15 (DOX=8,28%, FA=1,04%, ПД=55), PGAR-DOX-FA20 (DOX=8,13%, FA=4,18%, ПД=52), PGA-R-17+DOX (механик аралашма, DOX=8,50%), НАА-DOX31 (DOX=8,10%, ПД=44), НААС-DOX15 (DOX=8,11%, АД(сульфат)=2,28, ПД=44), НА-А-13+DOX (механик аралашма, DOX=8,10%), GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, ПД=16), GMRTs-DOX (DOX=7,70%, ПД=18), GM-R-20+DOX (механик аралашма, DOX=4,02%), гемцитабин (GEM), GMRDA-GEM22 (GEM=1,32%, ПД=17), GMRTs-GEM12 (GEM=4,06%, ПД=18), GM-R-20+GEM (механик аралашма, GEM=1,32%) намуналарининг ҳайвонлардаги солиштирма биологик фаолликлари келтирилган

Ҳайвонларда олиб борилган тадқиқот натижалари полигалактуронанлар, гиалуронанлар ва галактоманнанлар асосидаги макромолекуляр тизимлар орасидан PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, ПД=57, Mw=12,3 кДа, GalA/Gal=6,63), НААС-DOX15, DOX=8,11%, АД(сульфат)=2,28, ПД=44, Mw=29,9 кДа) ва

GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, ПД=16,  $M_w=8,0$  кДа) намуналарининг саратон ривожланишига қарши юқори биологик фаолликлари (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, HAAS-DOX15 84,89-87,78%, GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, DOX 65,27-69,45%, ҳажм, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) ҳамда улар киритилган ҳайвонлардаги ўлим ҳолатларининг кескин камайишини (PGAR-DOX31 5%, HAAS-DOX15 5-10%, GMRDA-DOX2 10-15%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) инобатга олган ҳолда ушбу ҳосилаларни истиқболли номзодлар сифатида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга дори воситалари яратиш учун тавсия қилиш мумкин.

Полисахаридлар асосида олинган истиқболли макромолекуляр тизимларнинг фармако-токсикологик хусусиятлари тадқиқ қилинганда PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 ва DOX намуналарининг ЛД<sub>50</sub> қийматлари (сичқон, вена орқали) мос равишда 1410, 1230, 1490 ва 12,8 мг/кг (120, 100, 60, 12,8 мг/кг DOX эквиваленти) қийматларни ташкил қилиши аниқланди. Олинган натижалар PGAR-DOX31, HAAS-DOX15 ва GMRDA-DOX2 намуналарнинг ЛД<sub>50</sub> қийматлари доксорубициннинг ЛД<sub>50</sub> қийматидан мос равишда 110, 96 ва 116 марта (DOX эквиваленти бўйича 9,4, 7,8 ва 4,7 марта) юқори (кам захарли) эканлигини кўрсатади. Тадқиқотларда PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 намуналари нисбатан зарарсиз бирикмаларнинг VI синфига, доксорубицин препарати ўртача токсик бирикмаларнинг III синфига кириши аниқланди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Полигалактурон кислота, галактоманнан ва гиалурон кислотадан (ПД=725-1160, GalA/Gal=7,92, Man/Gal=1,89, GlcA/GlcNAc=1,07) саратонга қарши макромолекуляр тизимлар учун мақбул молекуляр катталиқдаги полигалактуронан, галактоманнан ва гиалуронан матрицалари (ПД=19-71, GalA/Gal=6,63, Man/Gal=1,79, GlcA/GlcNAc=1,05) олишнинг кислотали ва радикал деполимерлаш усуллари ва уларнинг мақбул шароитлари ишлаб чиқилди.

2. Кичик молекуляр массали гиалуронанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги сульфатланган гиалуронанлар олиш усуллари, мақбул реакция шароитлари ( $SO_3/Py$  6,0 моль/моль ГКБ, 4 соат, 80°C) ишлаб чиқилди ва турли молекуляр катталиқдаги гиалуронан сульфат ҳосилалари (ПД=12-48, АД=0,22-2,66) олинди. Сульфатлаш реакцияларида углерод атомларининг реакцион фаоллиги  $GlcNAcC_6 > GlcNAcC_4 > GlcAC_2 > GlcAC_3$  тартибида камайиб бориши аниқланди.

3. Кичик молекуляр массали галактоманнанларнинг (ПД=19, Man/Gal=1,79) тозиланиш ва перйодат оксидланиш реакциялари тадқиқ қилинди. Саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш учун мақбул молекуляр катталиқдаги реакцион фаол галактоманнан тозил ва диальдегид

ҳосилалари (ПД=13-19, АД(тозил)=0,07-1,03, альдегид миқдори 1,02-11,27 моль%) олиш усуллари ва уларнинг мақбул шароитлари аниқланди. Тадқиқот натижалари реакциялар полисахарид занжирининг асосан ManC2/ManC3 углерод атомлари орқали боришини кўрсатди.

4. Полигалактуронанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш реакциялари ўрганилди. Кичик молекуляр массали полигалактуронан матрицаларини карбоксил ва гидроксил гуруҳларини модификациялаш орқали таркибида доксорубицин ва фолат кислота тутган ҳосилалар (ПД=45-71, DOX=0,21-9,46%, FA=0,025-6,86%) олинди, мақбул реакция шароитлари аниқланди. Натижалар олинган ҳосилалар доксорубицин ва фолат кислота тутиши, доксорубицин полигалактуронан GalA карбоксил гуруҳлари билан амид боғлари (-CO-NH-) орқали боғланишини кўрсатди.

5. Гиалуронанлар асосида саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олиш реакциялари тадқиқ қилинди. Кичик молекуляр массали гиалуронанлар ва сульфатланган гиалуронанлар карбоксил гуруҳларини модификациялаш орқали таркибида доксорубицин тутган ҳосилалар (DOX=0,25-8,73%, ПД=43-48, АД=0,31-2,28) олинди, мақбул реакция шароитлари аниқланди. Таҳлил натижалари олинган ҳосилалар таркибида доксорубицин тутиши ва бунда доксорубицин гиалуронан занжири GlcA карбоксил гуруҳлари билан амид боғлари (-CO-NH-) орқали боғланишини кўрсатди.

6. Галактоманнанларнинг тозил ва диальдегид ҳосилаларини цитотоксик бирикмалар билан модификациялаш орқали таркибида гемцитабин, доксорубицин ва 5-фторурацил тутган (ПД=14-19, GEM=0,03-4,06%, DOX=3,31-7,70, FU=1,28%) макромолекуляр тизимлар олинди, мақбул реакция шароитлари аниқланди. Цитотоксик бирикмаларни тозил/диальдегид гуруҳлари билан нуклеофил алмашилиш/бирикиш фаолликлари  $FU < GEM < DOX$  тартибида ортиши ва ManC2 ва ManC3 углерод атомлари билан амин (-C-N(H,R)-)/азометин (-C(H,R)=N-) боғлари орқали боғланиши аниқланди.

7. Полисахарид занжири доксорубицин билан амид (-CO-N(H/R)-) ва азометин (-C=N-) боғлари орқали боғланган макромолекуляр тизимлардан доксорубицинни ажралиши саратон тўқималари муҳитида (рН 5,0-6,8) қон муҳитига (рН 7,4) нисбатан юқори бўлиши кузатилди. Полисахарид занжири доксорубицин билан амин (-C-N(H/R)-) боғлари орқали боғланган намуналар кучсиз кислотали (рН 5,0-6,8) ва ишқорий (рН 7,4) муҳитларда юқори барқарорлик намоён қилиши аниқланди.

8. Полигалактуронанлар, гиалуронанлар ва галактоманнан диальдегид ҳосилаларидан олинган макромолекуляр тизимлар (PGAR-DOX31-34, PGAA-DOX1, HAA-DOX31-34, HAAS-DOX5-15, GMRDA-GEM20-22, GMRDA-DOX1-2, DOX/GEM=1,06-9,46%) саратон хужайраларида юқори биологик фаоллик (61,34-91,78%, Hela, Акат, C127, 100 мкг/мл) намоён қилди. Тадқиқотларда таркибида доксорубицин тутган ҳосилалар гемцитабин тутган ҳосилаларга нисбатан юқори биологик фаоллик кўрсатиши аниқланди.

9. Ҳайвонларда олиб борилган тадқиқотларда полисахарид занжиридаги галактоза қолдиқлари ҳамда сульфат гуруҳлари макромолекуляр тизимларнинг саратонга қарши йўналтирилган биологик фаолликларида

муҳим ўрин тутиши аниқланди. Натижалар саратонга қарши макромолекуляр тизимлар олишда полисахарид матрицалари ва цитотоксик бирикмалар орасидаги амид ( $-\text{CO}-\text{N}(\text{H}/\text{R})-$ ) ва азотетин ( $-\text{C}=\text{N}-$ ) боғлари амин ( $-\text{C}-\text{N}(\text{H}/\text{R})-$ ) боғларига нисбатан истиқболлироқ бўлишини кўрсатди.

10. Полисахаридлар асосидаги PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, ПД=57), HAAS-DOX15, (DOX=8,11%, ПД=44) ва GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, ПД=16) намуналари саратонга қарши юқори биологик фаоллик (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, HAAS-DOX15 84,89-87,78%, GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, DOX 65,27-69,45%, ҳажм, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) кўрсатди ва улар киритилган ҳайвонлардаги ўлим ҳолатлари кескин камайиши (PGAR-DOX31 5%, HAAS-DOX15 5-10%, GMRDA-DOX2 10-15%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) кузатилди. Ушбу ҳосилалар истиқболли номзодлар сифатида саратонга қарши йўналтирилган таъсирга эга дори воситалари яратиш учун тавсия қилинди.

11. Фармакотоксикологик тадқиқотларда PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 ва DOX намуналарининг  $\text{LD}_{50}$  қийматлари (сичқон, вена орқали) мос равишда 1410, 1230, 1490 ва 12,8 мг/кг (120, 100, 60, 12,8 мг/кг DOX эквиваленти) қийматларни ташкил қилиши аниқланди. Натижалар ушбу намуналар доксорубицинга нисбатан мос равишда 110, 96 ва 116 марта (DOX эквиваленти бўйича 9,4, 7,8 ва 4,7 марта) кам захарли эканлигини кўрсатади. PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 намуналари нисбатан зарарсиз бирикмаларнинг VI синфига (доксорубицин III синф) кириши аниқланди.

12. Олинган макромолекуляр тизимлар орасидан PGAR-DOX31 ҳосиласининг кам захарлилиги ( $\text{LD}_{50}=1410$  мг/кг), саратонга қарши юқори ва йўналтирилган биологик фаоллик кўрсатиши, саратон ривожланишини самарали тўхтатиши (87,46-89,18%), ҳаётий муҳим органларга салбий таъсирини камлиги, унинг таъсирида саратон билан касалланган ҳайвонлардаги ўлим ҳолатларининг кескин камайиши (5%), таркибидаги доксорубицинни таъсир механизми ўзгармаганлиги ҳамда *in vivo* тадқиқотлардаги далилларга таянган ҳолда ушбу ҳосилани “Галакторубицин” номи билан саратонга қарши янги оригинал препарат сифатида кейинги тадқиқотлар олиб бориш учун тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ  
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

---

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**МУХИТДИНОВ БАХТИЁР ИКРОМОВИЧ**

**МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ С НАПРАВЛЕННЫМ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ  
ПОЛИСАХАРИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**02.00.10 - Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

**Ташкент - 2023**

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2022.2.DSc/K130.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

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

**Официальные оппоненты:** Гафуров Махмуджон Бакиевич  
доктор химических наук, профессор

Рамазонов Нурмурод Шералиевич  
доктор химических наук, профессор

Хашимова Зайнат Саттаровна  
доктор биологических наук, в.н.с.

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

Защита диссертации состоится « 11 » Май 2023 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 при Институте биоорганической химии (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 (зарегистрировано под № 246). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: [shsha@mail.ru](mailto:shsha@mail.ru)).

Автореферат диссертации разослан: « 28 » апреля 2023 г.  
(реестр протокола рассылки № « 1 » от 27 апреля 2023 г.).



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

  
Н.Р. Хашимова  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н.

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность исследования.** В мире создание высокоэффективных препаратов без побочных эффектов и с пролонгированным действием является одной из важнейших задач для лечения онкологических заболеваний. В настоящее время в результате развития областей химии, биологии и фармацевтики стало возможным создание лекарственных средств нового поколения, обладающих направленным противоопухолевым, пролонгированным и эффективным действиями, низкой токсичностью на организм.

На сегодняшний день в мире использование методов макромолекулярного конструирования при создании новых эффективных лекарств, применяемых при терапии онкологических заболеваний, приводит к улучшению терапевтических свойств химиотерапевтических лекарственных препаратов, снижению их токсического воздействия на организм, пролонгированному действию и снижению стоимости производства этих препаратов. Поэтому при создании терапевтических макромолекулярных систем методом молекулярного конструирования, проводятся исследования в таких направлениях, как получение полимерных носителей с регулируемыми молекулярными параметрами и физико-химическими свойствами на основе природных полимеров (полисахариды, полипептиды и другие), разработка методов конъюгации лекарственных препаратов с полимер-носителями, установление механизмов действия терапевтических макромолекулярных систем и разработка промышленных технологий для их производства.

В нашей стране особое внимание уделяется разработке новых, эффективных, импортозамещающих лекарственных препаратов на основе местного природного сырья, обеспечению населения качественными лекарственными средствами, проводятся масштабные мероприятия по проведению обширных научных исследований и развитию местной фармацевтической промышленности. Конкретные задачи в реализации данной работы предусмотрены в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup> «по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности и улучшению обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», а также во 2-приложении Указа Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» «создание высокотехнологичных препаратов на основе моноклональных антител для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний». В связи с этим важное значение имеет изучение модифицированных лекарственными препаратами биологически активных соединений макромолекулярной природы, определение их структуры и фармакологической активности, а также создание на их основе новых эффективных оригинальных препаратов.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года № УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 12 августа 2020 года № ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «химия» и «биология»», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики, предусмотренным в VI разделе «Медицина и фармакология»,

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.**

Научные исследования, направленные на получение макромолекулярных систем с направленным противоопухолевым действием, исследование их биологических и фармакологических свойств, создание на их основе лекарственных препаратов, вакцин и диагностических средств для профилактики, лечения и диагностики онкологических заболеваний, проводятся в мировых ведущих научных центрах и высших учебных заведениях, в том числе в Università di Torino (Италия), Gangneung-Wonju National University (Корея), Biothera Pharmaceuticals Inc (США), Center for Materials Forming (Франция), Shanghai Institute of Materia Medica (Китай), Institute for Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry (Германия), University of Aveiro (Португалия), Институте биоорганической химии (Россия).

В результате проведенных в мире исследований по получению макромолекулярных систем на основе полисахаридов, определению их противоопухолевой биологической активности и фармакологических свойств получен ряд научных результатов, в том числе: получены конъюгаты маннан сульфат-фторурацил-фолиевая кислота, проявляющие противоопухолевую биологическую активность (Gangneung-Wonju National University, Корея); разработан метод получения комплекса циклодекстрин-оксиресвератрол, ингибирующего развитие раковых клеток (Università di Torino, Италия); установлено, что расположение сульфатных групп у атомов углерода играет важную роль в противоопухолевой биологической активности сульфат производных фукоидана (Институт биоорганической химии, Россия);

---

<sup>2</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации выполнен на основе <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://scholar.google.com/> и др..

разработаны целлюлозно-пектиновые аэрогели для адресной доставки цитотоксических соединений к раковым клеткам (Center for Materials Forming, Франция); разработаны методы получения ксилановых олигосахаридов (University of Aveiro, Португалия); получены биоматериалы на основе полисахаридов для адресной доставки цитотоксических соединений к раковым клеткам (Shanghai Institute of Materia Medica, Китай).

**Степень изученности проблемы.** Зарубежными учеными проведен ряд исследований по получению макромолекулярных систем на основе полисахаридов и их модифицированных цитотоксическими соединениями производных, изучению их противоопухолевой и фармако-токсикологической активности. В частности, E.N. Olsufyeva и ее коллегами установлено, что галактозилированные производные доксорубицина менее токсичны, чем свободный доксорубицин. E.J. Oh и его коллегами исследованы методы модификации гиалуроновой кислоты по карбоксильным группам. В исследованиях M.C. Miller установлена структура галактоманновых полисахаридов, которые избирательно связываются с галектинами раковых клеток по сравнению с галактозилированными моно-/дисахаридами. S. Vanerji и его коллеги показали, что октамер гиалуроновой кислоты связывается с рецептором CD44 двумя различными путями, при этом в основном участвуют 5-8 моносахаридных остатков гиалуронановой цепи. В исследованиях, проведенных A.N. Tevyashova, приведены способы получения производных галактоманнана, модифицированных доксорубицином, и ингибирование раковых клеток полученными производными. M. Takeda и его коллегами установлено, что конформация полисахаридной цепи в кристаллах гиалуроновой кислоты-CD44 находится в состоянии минимальной энергии. D. Coradini и его коллегами получены бутиратные эфиры гиалуроновой кислоты путем химической модификации гиалуроновой кислоты бутановым ангидридом, и установлено, что они ингибируют рост раковых клеток более эффективно, чем бутират натрия. В исследованиях, проведенных X. Fan и его коллегами, синтезирован полимерный комплекс гиалуроновой кислоты и цисплатина, на основе которого получен содержащий цисплатин наноконкомплекс. S. Cai и его коллегами разработан метод модификации макромолекулы путем связывания гиалуроновой кислоты доксорубицином. Учеными A.A. Klyosov, E. Zomer и D. Platt установлено, что механическая смесь 5-фторурацил/галактоманнан проявляет более высокую противоопухолевую активность против рака толстой кишки и меньшую токсичность по сравнению с 5-фторурацилом.

В нашей стране научные исследования по природным биополимерам и низкомолекулярным соединениям, получению их биологически активных производных, изучению их структуры и биологической активности, а также разработке новых препаратов против различных заболеваний проводятся в Институте биоорганической химии, Институте химии растительных веществ, Институте химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте под руководством академика Ш.И. Салихова, академика С.Ш. Рашидовой, академика А.С. Тураева, профессора Ш.Ш.

Сагдуллаева, профессора Ш.С. Азимовой, профессора А.А. Сарымсакова, профессора Г.Р. Рахманбердиева и других ведущих ученых.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных заведений или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных проектов Ф6-Т097 «Синтез и исследование биологической функции модифицированных полисахаридов с целью получения новых лекарственных средств к органам-мишеням» (2012-2016 г.г.) и ТА-ФА-Ф6-003 «Исследование комплементарных взаимодействий бета-D-глюкозидов, галактоманнанов и их модифицированных аналогов с лектинами клеток, с целью создания противоопухолевых препаратов направленного действия» (2017-2020 г.г.).

**Целью исследования является** определение фундаментальных и практических аспектов получения модифицированных производных низкомолекулярных полигалактуронанов, гиалуронанов и галактоманнанов с цитотоксическими соединениями, получение на их основе макромолекулярных систем с направленным противоопухолевым действием, определение их биологической активности и фармако-токсикологических свойств.

**Задачи исследования:**

получение низкомолекулярных полисахаридов и их реакционноспособных сульфатированных, тозилированных, диальдегид производных, определение их молекулярных параметров и структуры;

получение модифицированных цитотоксическими соединениями производных полигалактуронанов, гиалуронанов и галактоманнанов, определение оптимальных условий реакции, физико-химических и структурных параметров;

получение макромолекулярных систем, содержащих цитотоксические соединения, в которых полисахаридные цепи различной конформации связаны с цитотоксическими соединениями посредством различных химических связей;

оценка противоопухолевой *in vitro* и *in vivo* биологической активности макромолекулярных систем на основе низкомолекулярных полисахаридов;

определение зависимости противоопухолевой активности макромолекулярных систем на основе низкомолекулярных полисахаридов от их химической структуры, механизмов биологической активности и основных фармако-токсикологических свойств;

определение принципов модификации полисахаридов цитотоксическими соединениями при снижении их отрицательного и токсического побочного действия на организм;

выявление перспективного кандидата среди макромолекулярных систем на основе низкомолекулярных полисахаридов и цитотоксических соединений с наиболее эффективным противоопухолевым действием и проведение его доклинических испытаний.

**Объектами исследования являются** гетеро поли- и олигосахариды полигалактуроновой кислоты, гиалуроновой кислоты и галактоманнанов,

комплементарные рецепторам на поверхности раковых клеток, их реакционноактивные сульфат, тозил, диальдегид производные, модифицированные цитотоксическими соединениями производные, макромолекулярные системы, содержащие в макромолекулярной цепи цитотоксические препараты доксорубин, гемцитабин, 5-фторурацил, их противоопухолевая активность и фармако-токсикологические свойства.

**Предметом исследования** является получение низкомолекулярных полигалактуронанов, гиалуронанов и галактоманнанов, разработка методов синтеза их реакционноактивных сульфат, диальдегид, тозил производных, модифицированных цитотоксическими соединениями производных, получение макромолекулярных систем, содержащих по макромолекулярной цепи цитотоксические соединения доксорубин, гемцитабин, 5-фторурацил, и определение их структур, исследование их противоопухолевой активности и фармако-токсикологических свойств, установление взаимосвязи структура-свойство.

**Методы исследования.** В исследовательской работе использованы методы биоорганической химии (деполимеризация, химическая модификация, конъюгация, очистка полисахаридов), определения химической структуры соединений (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, гель хроматография, элементный анализ), определения противоопухолевой активности (*in vitro*, *in vivo*), а также фармако-токсикологические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

разработаны методы получения низкомолекулярных лигандных матриц, связывающихся с белками раковых клеток, для синтеза макромолекулярных систем на основе полисахаридов;

определена возможность получения низкомолекулярных гетерополисахаридов и их олигомеров путем селективной деполимеризации основной цепи разветвленных полисахаридов;

получены реакционноактивные сульфатированные, тозилированные, диальдегид производные низкомолекулярных гиалуронанов и галактоманнанов и определены оптимальные условия проведения реакции;

получены производные низкомолекулярных гетерополисахаридов, связанные с доксорубином, гемцитабином, фторурацилом, фолиевой кислотой аминными, амидными, азометиновыми, эфирными связями;

показаны способы модификации полисахаридов цитотоксическими соединениями через различные функциональные группы и определена реакционная активность цитотоксических соединений;

установлена корреляция между структурой и биологической активностью противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов и цитотоксических соединений;

путем введения цитотоксических соединений в цепи полисахаридов определены возможности улучшения их биологических и фармако-токсикологических свойств и адресной доставки;

разработаны фундаментальные основы получения противоопухолевых препаратов направленного действия на основе лигандных полисахаридов и цитотоксических соединений.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

получены низкомолекулярные полигалактуронаны, гиалуронаны и галактоманнаны, связывающиеся с белками раковых клеток, для получения противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов;

разработан метод получения низкомолекулярных гетерополисахаридов и их олигомерных форм путем селективной деполимеризации основной цепи разветвленных полисахаридов;

разработаны методы гомогенного синтеза реакционноактивных, сульфатированных, тозилированных, диальдегид производных низкомолекулярных гиалуронанов и галактоманнанов;

показаны способы модификации полисахаридов и их реакционноактивных производных цитотоксическими соединениями через различные функциональные группы, путем образования различных связей;

на основе гетерополисахаридов получены макромолекулярные системы с направленным противоопухолевым действием, что позволило снизить побочное действие цитотоксических соединений на организм;

выявлены перспективы адресной доставки цитотоксических соединений с использованием лигандных полисахаридов при разработке противоопухолевых препаратов нового поколения;

среди производных полисахаридов выделены наиболее эффективные противоопухолевые образцы и предложены для создания оригинальных противоопухолевых препаратов.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается тем, что они получены с использованием современных методов химии, биологии и биоорганической химии. Результаты были проанализированы с использованием современных аналитических и статистических методов. Это подтверждается экспертными заключениями специалистов, а также обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, публикацией в рецензируемых зарубежных научных изданиях, получением патентов Республики Узбекистан.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований заключается в методе получения лигандных матриц, связывающихся с белками раковых клеток, с целью получения противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов, методе получения низкомолекулярных гетерополисахаридов и их олигомерных форм путем селективной деполимеризации основной цепи разветвленных полисахаридов, в методах гомогенного синтеза реакционноактивных, сульфатированных, тозилированных, диальдегид производных низкомолекулярных гиалуронанов и галактоманнанов, в разработке методов модификации полисахаридов и их реакционноактивных производных цитотоксическими соединениями через различные функциональные группы путем образования различных связей, в получении

макромолекулярных систем с направленным противоопухолевым действием на основе гетерополисахаридов и доказательстве их эффективной биологической активности.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что предложенные методы модификации полисахаридов позволяют разрабатывать системы адресной доставки для получения лигандных векторов, реакционноактивных производных для эффективного синтеза биологически активных производных полисахаридов с направленным противоопухолевым действием. Среди изученных производных полисахаридов выделены наиболее эффективные противоопухолевые образцы, позволяющие создавать оригинальные противоопухолевые препараты. Предложенные методы и полученные макромолекулярные системы послужат получению противоопухолевых препаратов нового поколения на основе полисахаридов.

**Внедрение результатов исследований.** На основании полученных научных результатов по макромолекулярным системам на основе полисахаридов с направленным противоопухолевым действием и их биологической активности:

получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на биоконъюгат с противоопухолевой активностью на основе олигогалактуроновой и фолиевой кислот и доксорубина (№ IAP 06618, 2021). В результате это позволило создать препарат с эффективным противоопухолевым направленным действием;

получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на комбинированное средство против опухолевых заболеваний с пролонгированным действием (№ IAP 06825, 2022). В результате удалось получить эффективный противоопухолевый препарат пролонгированного действия;

опубликованные научные результаты по изучению полисахаридов, их биологически активных производных и противоопухолевых макромолекулярных систем процитированы более чем в 10 зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором: *Advanced Science*, 2023, 2206169(1-27), IF=17.521; *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(12), 4327-4347, IF=14.903; *Nano Letters*, 2022, 22(16), 6516-6522, IF=12.262; *Journal of Controlled Release*, 2023, 353, 650-662, IF=11.467; *Carbohydrate Polymers*, 2021, 254, 117437, IF= 10.723, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 183, 2326-2336, IF=8.025, *Materials Today Sustainability*, 2023, 21, 100293, IF=7.244; *Cellulose*, 2021, 28(5), 2849-2861, IF=4. 6.123, *Polymer*, 2021, 220, 123563, IF=4.432 и другие). В результате удалось определить молекулярные параметры и биологическую активность производных полисахаридов и макромолекулярных систем;

методы модификации полисахаридов цитотоксическими соединениями, полученные макромолекулярные системы были использованы в проекте «International Science and Technology Center Projects» Синьцзянского технического института физики и химии Китайской академии наук для

получения производных полисахаридов и установления их противоопухолевой биологической активности (справка Синьцзянского технического института физики и химии Китайской академии наук от 02.03.2023 г.). В результате удалось получить противоопухолевые биологически активные производные полисахаридов и определить механизмы их действия.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждены на 42 научно-практических конференциях, в том числе на 24 международных и 18 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 73 научных работ, из них 11 статей, в том числе 6 в зарубежных и 5 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, получены 3 патента.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 268 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи, охарактеризованы объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, предложено внедрение результатов исследований в практику, приведены сведения по опубликованным научным работам и структуре диссертации.

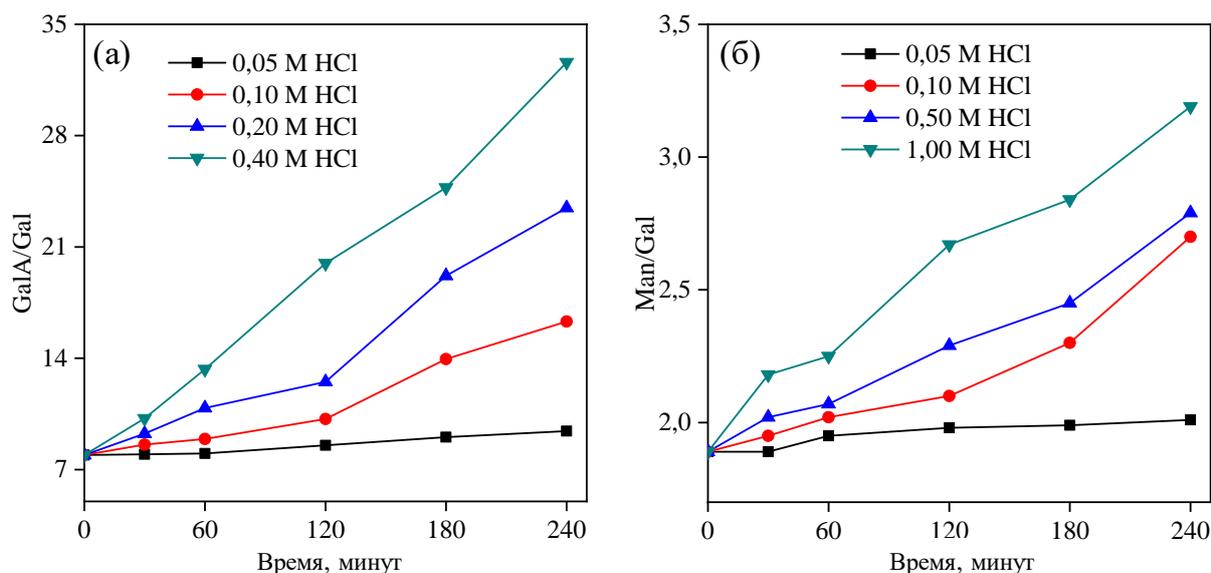
В первой главе диссертации **«Анализ литературы по полисахаридам и противоопухолевым макромолекулярным системам на их основе, их биологическая активность»** подробно проанализированы научные исследования и степень изученности проблемы по теме диссертации, приведены научные результаты последних лет по полисахаридам, их источникам, строению и свойствам, биологической функции полисахаридов в организме, лектинам клеток, галектинам, гиаладгеринам, их биологической функции и полисахаридным лигандам, раковым заболеваниям и применяемым цитотоксическим препаратам, производным полисахаридов, модифицированными с противоопухолевыми препаратами.

Во второй главе диссертации **«Синтез противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов, их физико-химические и биологические методы исследования»** представлены этапы проведения исследований, материалы и методы, использованные при их осуществлении, в частности, методы получения низкомолекулярных полисахаридов, синтез реакционноактивных производных низкомолекулярных полисахаридов, синтез противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полигалактуронанов, гиалуронанов и галактоманнанов, исследование их

молекулярных параметров и структур, методы определения противоопухолевой биологической активности и фармако-токсикологических свойств.

В третьей главе диссертации «Синтез противоопухолевых макромолекулярных систем и их физико-химические свойства» представлены результаты по получению низкомолекулярных полисахаридов, получению реакционноактивных производных полисахаридов, получению противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полигалактуронанов, гиалуронанов и галактоманнанов, по определению их структуры, молекулярных параметров и физико-химических свойств.

Для получения противоопухолевых макромолекулярных систем проведены исследования по получению низкомолекулярных поли-/олигосахаридных матриц с оптимальными молекулярными параметрами, легко растворимых в воде и обладающих структурой, взаимодействующей с лектинами опухолевых клеток. В работе изучены методы кислотной и радикальной деполимеризации полигалактуронової кислоты, галактоманнана и гиалуронової кислоты, которые являются потенциальными лигандными полисахаридами. Также в ходе исследований были подготовлены образцы, необходимые для изучения взаимосвязей между молекулярными структурами производных полисахаридов и противоопухолевой биологической активностью.

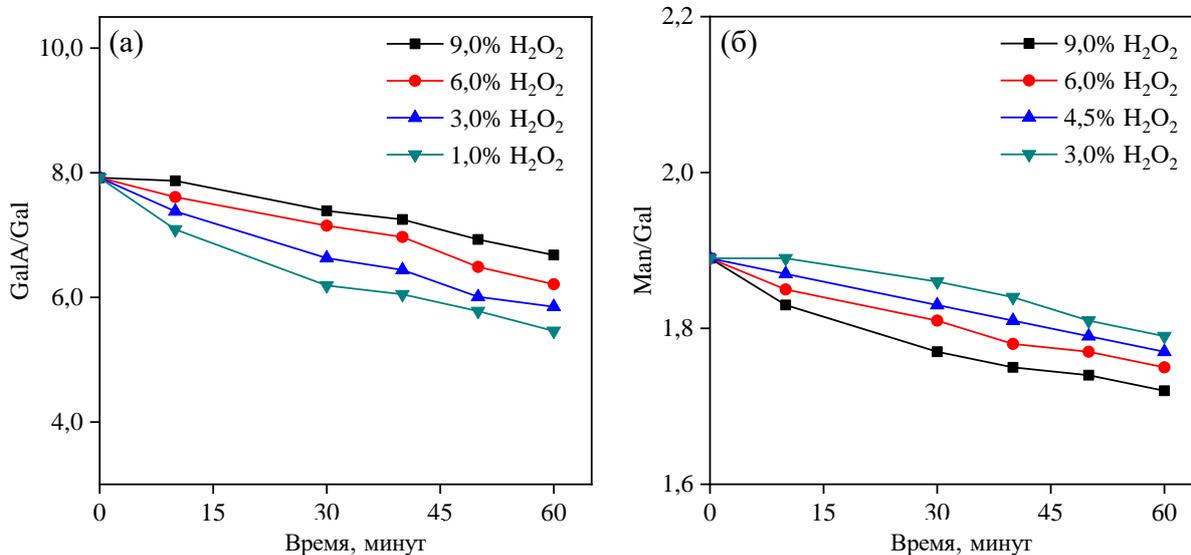


**Рисунок 1.** Изменения моносахаридного соотношения полисахаридов в процессе реакций деполимеризации полигалактуронової кислоты (а) и галактоманнана (б) с соляной кислотой (HCl 0,05-1,0 моль/л, 80°C)

В результате реакций кислотной деполимеризации полигалактуронової кислоты (СП=835,  $M_w=165,4$  кДа, GalA/Gal=7,92), галактоманнана (СП=1160,  $M_w=563,8$  кДа, ИПД=2,78, Man/Gal=1,89) и гиалуронової кислоты (СП=725,  $M_w=290,6$  кДа, ИПД=3,10, GlcA/GlcNAc=1,07) в присутствии соляной кислоты (HCl 0,05-1,0 моль/л, продолжительность 0-240 минут, температура 80°C) получены образцы полигалактуронана (СП=8-771,  $M_w=1,6-152,6$  кДа, ИПД=1,28-3,09, GalA/Gal=7,92-32,6, выход 11,5-96,1%), галактоманнана

(СП=5-1039,  $M_w=2,6-505,1$  кДа, ИПД=1,25-3,39, Man/Gal=1,89-3,19, выход 2,8-97,1%) и гиалуронана (СП=7-674,  $M_w=2,8-270,2$  кДа, ИПД=1,55-3,63, GlcA/GlcNAc=1,03-1,11, выход 21,7-97,1%) с различными молекулярными параметрами. Для получения противоопухолевых макромолекулярных систем установлены оптимальные условия получения образцов полигалактуронана, галактоманнана и гиалуроновой кислоты с оптимальными молекулярными параметрами (для полигалактуроновой кислоты HCl 0,2 моль/л, для галактоманнана/гиалуроновой кислоты HCl 0,1 моль/л, продолжительность 180-240 минут, температура 80°C). Однако в данной реакции наблюдалось уменьшение количества остатков галактозы в цепи полигалактуроновой кислоты и галактоманнана (рис.1(а,б)). В связи с чем в дальнейших исследованиях изучались реакции радикальной деполимеризации полигалактуроновой кислоты и галактоманнана.

В результате реакций радикальной деполимеризации полигалактуроновой кислоты (СП=835,  $M_w=165,4$  кДа, ИПД=2,32, GalA/Gal=7,92) и галактоманнана (СП=1160,  $M_w=563,8$  кДа, ИПД=2,78, Man/Gal=1,89) в присутствии пероксида водорода и ионов Cu(II) ( $H_2O_2$  1,0-9,0%, продолжительность 10-60 минут, температура 60°C) получены образцы полигалактуроновой кислоты (СП=9-452,  $M_w=1,8-89,4$  кДа, ИПД=1,03-2,08, GalA/Gal=5,46-7,87, выход 5,3-91,4%) и галактоманнана (СП=7-159,  $M_w=3,3-77,1$  кДа, ИПД=1,05-2,11, Man/Gal=1,70-1,89, выход 13,2-83,4 %) с различными молекулярными параметрами.

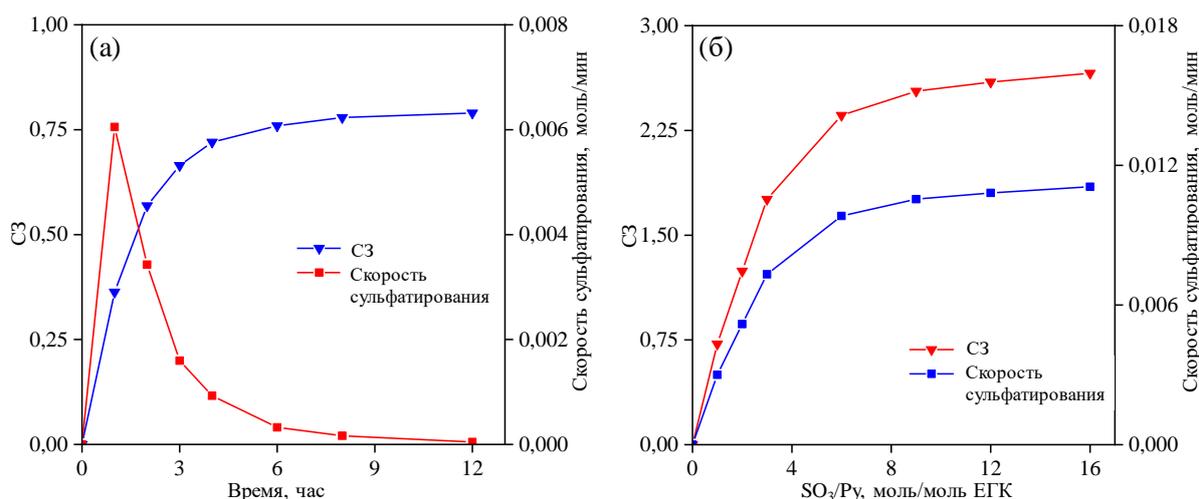


**Рисунок 2.** Изменения моносахаридного соотношения полисахаридов в процессе реакций радикальной деполимеризации полигалактуроновой кислоты (а) и галактоманнана (б) в присутствии пероксида водорода с ионами Cu (II) ( $H_2O_2$  1,0-9,0%, 60°C,  $Cu(CH_3COO)_2$  0,32 мг/мл)

Для получения противоопухолевых макромолекулярных систем определены оптимальные условия получения образцов галактоманнана и полигалактуронана с оптимальными молекулярными параметрами (для галактоманнана  $H_2O_2$  4,5%, продолжительность 50-60 минут, температура 40

60°C, для полигалактуроновой кислоты H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3,0%, продолжительность 30-40 минут, температура 60°C). В исследованных реакциях радикальной деполимеризации наблюдалось увеличение количества остатков галактозы в цепях полигалактуроновой кислоты и галактоманнана (рис.2(а,б)). Это свидетельствует о сохранении остатков галактозы в продукте, полученном в результате селективного разложения основных полигалактуроновых ( $\alpha$ -(GalAC1-O-C4GalA)) и полиманнанных ( $\beta$ -(ManC1-O-C4Man)) цепей по отношению к разветвленным цепям (у полигалактуронана  $\beta$ -(GalC1-O-C4Gal), у галактоманнана  $\alpha$ -(ManC6-O-C1Gal)) полигалактуроновой кислоты и галактоманнана. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности использования реакций радикальной деполимеризации при получении галактоманнанных и полигалактуроновых олигосахаридов с оптимальными молекулярными параметрами для получения противоопухолевых макромолекулярных систем.

На следующем этапе были проведены исследования по синтезу сульфатпроизводных низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, тозил и диальдегид производных галактоманнана и на их основе подготовлены образцы для получения противоопухолевых макромолекулярных систем.

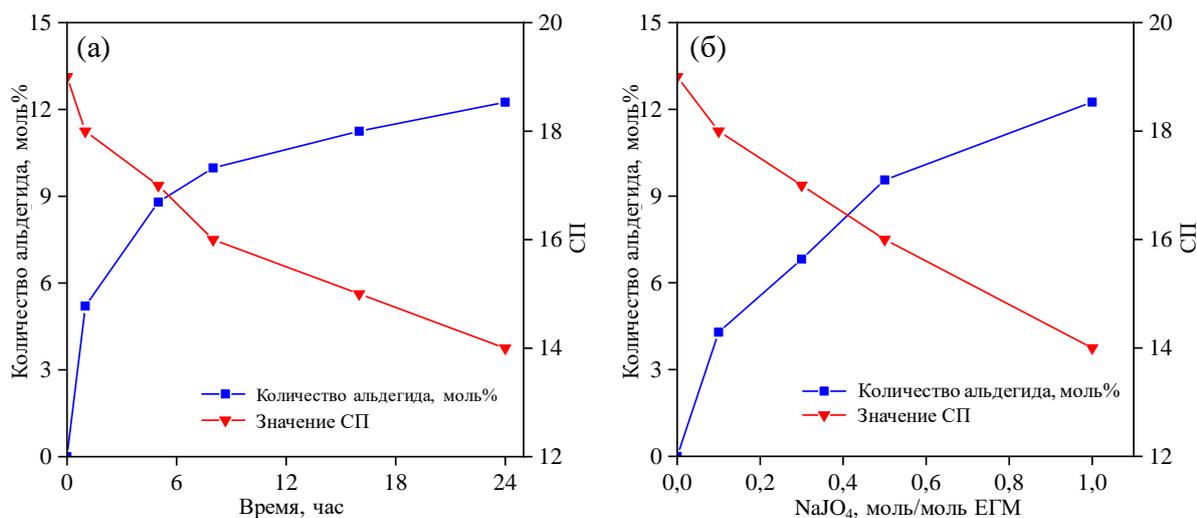


**Рисунок 3. Изменения СЗ полученного продукта и скорости сульфатирования с увеличением продолжительности реакции (а) и количества сульфатирующего реагента (б) при сульфатировании низкомолекулярной гиалуроновой кислоты с SO<sub>3</sub>/Py ((а) SO<sub>3</sub>/Py 1,0 моль/моль ЕГК, температура 80°C; (б) температура 80°C, продолжительность 4 часа)**

В исследованиях, проведенных по получению сульфатированных производных низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, путем сульфатирования (SO<sub>3</sub>/Py 1,0-12,0 моль/моль ЕГК, продолжительность 1-12 часов, температура 40-90°C) низкомолекулярного гиалуронана (СП=48, Mw=19,3 кДа) в системе SO<sub>3</sub>/Py/Py получены сульфатпроизводные с различными молекулярными параметрами (Mw=29,7-7,1 кДа, СП=48-12, СЗ=2,66-0,22, выход 78,17-13,91%). Определены оптимальные условия (SO<sub>3</sub>/Py 6,0 моль/моль ЕГК, продолжительность 4 часа, температура 80°C) получения образцов сульфат гиалуронана с оптимальными молекулярными

параметрами для получения противоопухолевых макромолекулярных систем (рис.3(а,б)). Результаты спектроскопического исследования показали, что образцы, полученные путем реакций сульфатирования, структурно соответствуют сульфатам гиалуронана, сульфатирующая активность атомов углерода снижается в ряду  $\text{GlcNAcC6} > \text{GlcNAcC4} > \text{GlcAC2} > \text{GlcAC3}$ .

В проведенных исследованиях по получению производных, содержащих тозилную группу, путем прямого тозилрования низкомолекулярных галактоманнанов, реакцией тозилрования образца низкомолекулярного галактоманнана (СП=19, Mw=9,1 кДа, Man/Gal=1,79) в присутствии TsCl (TsCl 1,0-9,0 моль/моль ГМЕ, продолжительность 1-32 часа, температура 5-20°C) получены тозилрованные производные галактоманнана с различными молекулярными параметрами (Mw=6,5-11,0 кДа, СП=13-19, СЗ=0,07-1,03, выход 12,1-78,5%). Определены оптимальные условия (TsCl 1,0 моль/моль ГМЕ, продолжительность 24 часа, температура 5°C) по получению образцов тозилрованного галактоманнана с оптимальными молекулярными параметрами для получения противоопухолевых макромолекулярных систем. Результаты спектроскопического анализа показали, что образцы, полученные в результате реакций тозилрования, были структурно сопоставлены с тозилными соединениями галактоманнана, в которых тозилные группы были в основном связаны с атомами углерода ManC2/ManC3 полисахаридной цепи.

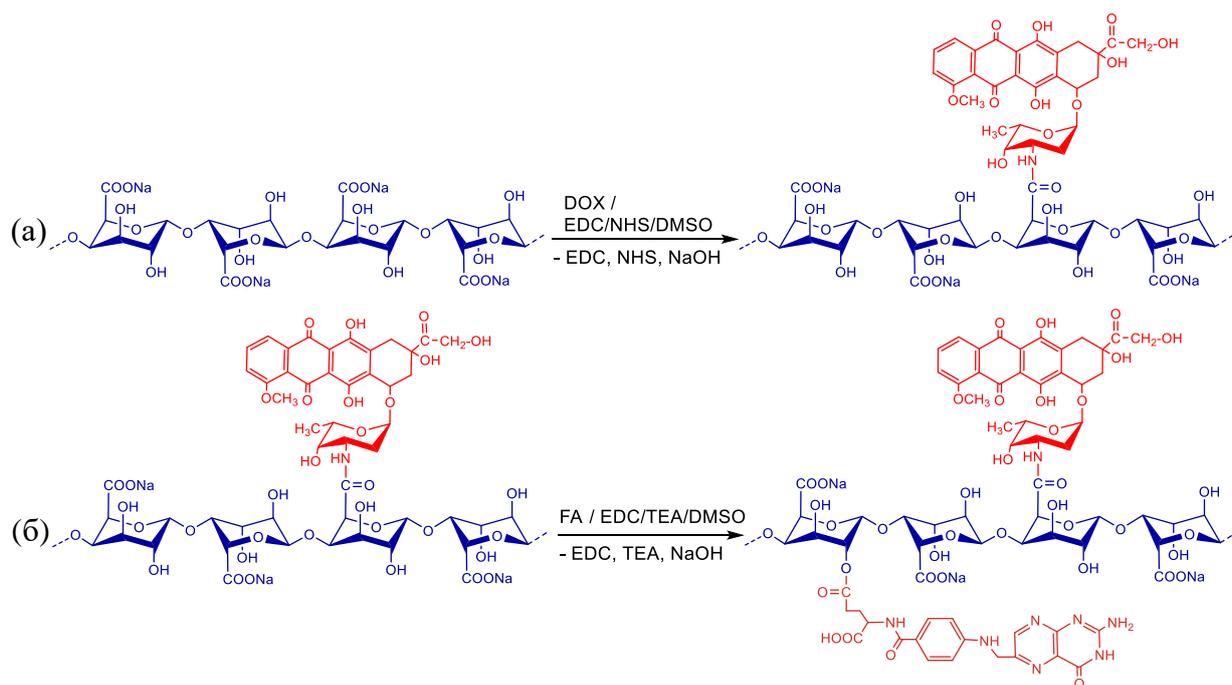


**Рисунок 4. Зависимость количества альдегидных групп и СП полученного продукта от продолжительности реакции периодатного окисления низкомолекулярного галактоманнана (а) и количества окислительного реагента (б) ((а) NaJO<sub>4</sub> 1,0 моль/моль ЕГМ, температура 40°C; (б) продолжительность 24 часа, температура 40°C)**

В исследованиях, проведенных с целью изучения возможности получения диальдегид производных галактоманнана путем реакций периодатного окисления низкомолекулярных галактоманнанов и влияния условий реакции на молекулярные параметры получаемых продуктов, путем окисления периодатом натрия (NaJO<sub>4</sub> 0,1-1,0 моль/моль ЕГМ, продолжительность 1-24 часа, температура 40°C) образца низкомолекулярного галактоманнана (СП=19, Mw=9,1 кДа, Man/Gal=1,79) получены диальдегид производные

галактоманнана с различными молекулярными параметрами ( $M_w=6,9-91,0$  кДа, СП=14-19, количество альдегида 1,02-11,27 моль%, выход 55,73-98,32%). Определены оптимальные условия ( $NaJO_4$  0,3 моль/моль ЕГМ, продолжительность реакции 24 часа, температура  $40^\circ C$ ) получения диальдегид производных галактоманнанов с оптимальными молекулярными параметрами для получения противоопухолевых макромолекулярных систем (рис.4(а,б)). По результатам спектроскопического анализа установлено, что продукты, полученные в результате реакций периодатного окисления, структурно соответствуют диальдегид производным галактоманнана, а процесс окисления преимущественно протекает по атомам углерода ManC2/ManC3 галактоманнановой цепи.

На следующем этапе исследований были изучены способы конъюгации низкомолекулярных полисахаридных матриц с цитотоксическими соединениями через различные химические связи, условия модификации, получены макромолекулярные системы с оптимальными молекулярными параметрами, проанализированы их структуры и синтезированы образцы, необходимые для изучения корреляции между молекулярными параметрами производных полисахаридов и их противоопухолевой биологической активностью.

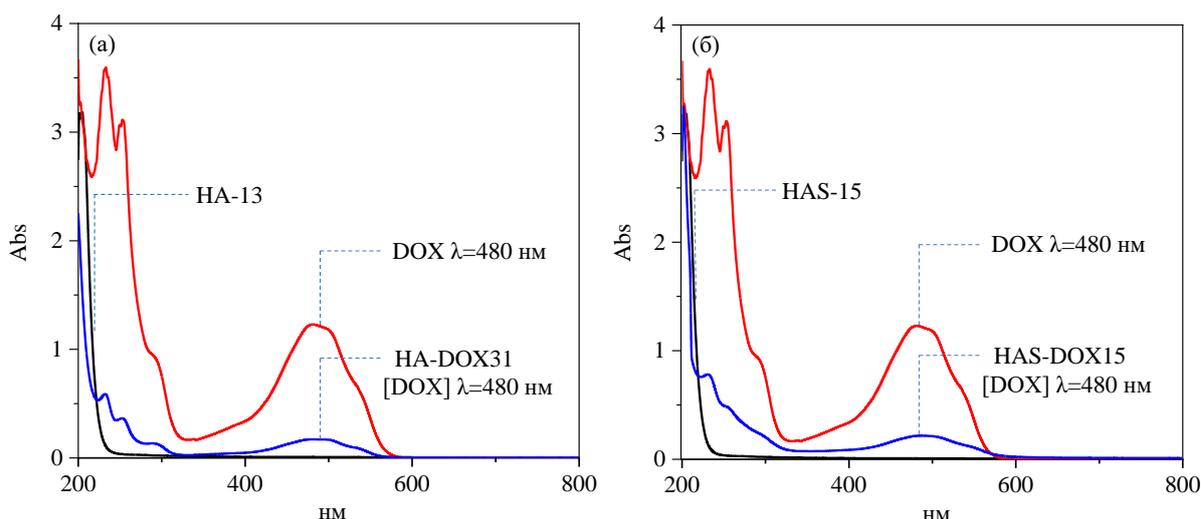


**Рисунок 5. Реакция конъюгации полигалактуроновой кислоты с доксорубицином через карбоксильные группы (а) и с фолиевой кислотой через гидроксильные группы (б)**

В исследованиях, проведенных по получению противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полигалактуронанов, в результате модификации низкомолекулярной полигалактуроновой матрицы (СП=71,  $M_w=14,1$  кДа, ИПД=1,21, GalA/Gal=6,63) доксорубицином (рис.5(а)) при различных условиях (EDC 0,01-0,18 моль/моль ЕПГК, NHS 0,01-0,35 моль/моль ЕПГК, DOX 0,025-0,15 моль/моль ЕПГК, 4-72 часа,  $25^\circ C$ ) получены

доксорубин содержащие макромолекулярные системы с различными молекулярными параметрами (DOX=0,21-9,46%, СП=54-71, выход 78,26-99,23%) и определены оптимальные условия реакций модификации (EDC 0,12 05 моль/моль ЕПГК, NHS 0,2 моль/моль ЕПГК, DOX 0,05 моль/моль ЕПГК, 48 часов, 25°C). Также путем модификации полученного полигалактуронан-доксорубин производного (СП=57, DOX=8,50%,  $M_w=12,3$  кДа) фолиевой кислотой при различных условиях (EDC 0,1-1,4 моль/моль ЕФК, DMAP 0,1-2,5 моль/моль ЕФК, FA 0,01-0,20 моль/моль ЕФК, 4-72 часа, 25°C) были получены макромолекулярные системы (рис.5(б)), содержащие доксорубин и фолиевую кислоту (DOX=7,96-8,50%, FA=0,025-6,86, СП=45-57, выход 69,94-96,37%), определены оптимальные условия реакции (EDC 1,0 моль/моль ЕФК, DMAP 2,0 моль/моль, 16 часов, 25°C). Результаты спектроскопического анализа показали, что полученные производные содержат доксорубин и фолиевую кислоту, а в составе модифицированных производных доксорубин связан с карбоксильными группами остатка GalA полигалактуронановой цепи посредством амидных связей (-CO -NH-).

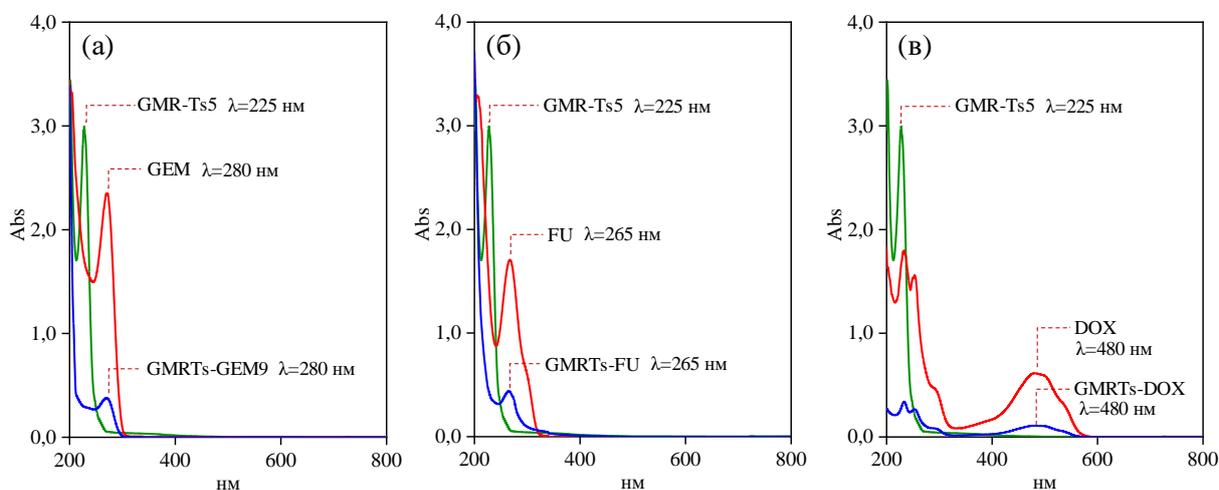
В исследованиях, проведенных по получению противоопухолевых высокомолекулярных систем на основе гиалуроновой кислоты, в результате модификации низкомолекулярной гиалуронановой матрицы (СП=48,  $M_w=19,3$  кДа, ИПД=2,46, GlcA/GlcNAc=1,05) доксорубином при различных условиях (EDC 0,01-0,18 моль/моль ЕГК, NHS 0,01-0,35 моль/моль ГЕ, DOX 0,05-0,20 моль/моль ЕГК, 4-72 часа, 25°C), были получены доксорубин содержащие макромолекулярные системы с различными молекулярными параметрами (DOX=0,25-8,73%, СП=43-48, выход 86,22-99,85%), определены оптимальные условия реакций модификации (EDC 0,12 моль/моль ЕГК, NHS 0,20 моль/моль ЕГК, DOX 0,10 моль/моль ЕГК, 48 часов, 25°C).



**Рисунок 6. УФ-спектры модифицированных доксорубин производных гиалуронанов и сульфатированных гиалуронанов.** На рисунке представлены спектры следующих образцов: (а) HA-A-13 ( $M_w=19,3$  кДа, СП=48), DOX, HAA-DOX31 ( $M_w=19,2$  кДа, СП=44, DOX=8,10%); (б) HAA-S15 ( $M_w=29,5$  кДа, СП=46, СЗ(сульфат)=2,36), DOX, HAS-DOX15 ( $M_w=29,9$  кДа, СП=44, СЗ(сульфат)=2,28, DOX=8,11%).

Также в исследованиях путем модификации сульфат производных гиалуронана (СП=46-48,  $M_w=20,6-29,5$  кДа, СЗ=0,36-2,36) доксорубицином при установленных оптимальных условиях получены макромолекулярные системы, содержащие доксорубицин и сульфатные группы (DOX=8,05-8,11%, СП=44, СЗ=0,31-2,28, выход 95,78-95,85%). Результаты спектроскопического анализа показали, что в полученных производных присутствует доксорубицин (рис.6(а,б)), а в составе модифицированных производных доксорубицин связан с карбоксильными группами остатка GlcA гиалуронановой цепи посредством амидных связей (-CO-NH-).

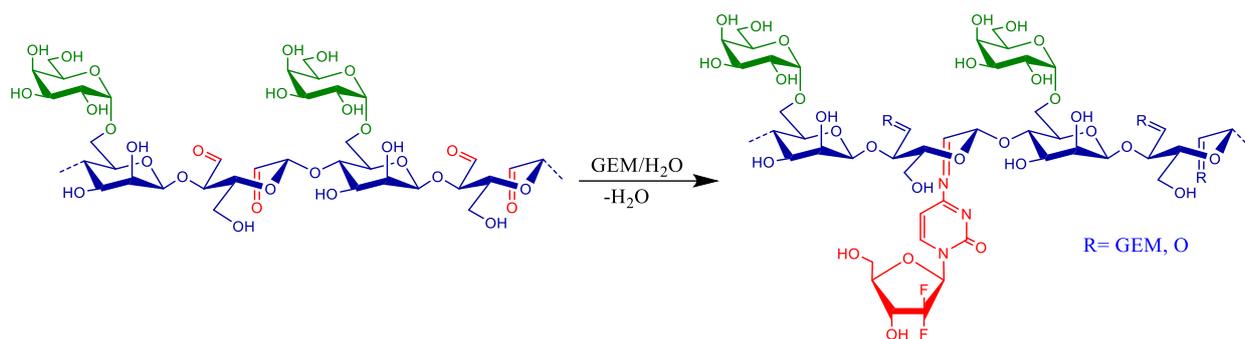
В исследованиях, проведенных по получению противоопухолевых макромолекулярных систем на основе галактоманнанов, в результате химической модификации низкомолекулярной тозилированной галактоманнановой матрицы (СП=18,  $M_w=9,5$  кДа, Man/Gal=1,79) гемцитабином при различных условиях реакции (GEM 1,0-3,0 моль/моль Ts группа, 20-50°C, 1-48 часов) синтезированы гемцитабин содержащие макромолекулярные системы с различными молекулярными параметрами (GEM=0,35-4,06%, СП=18, выход 8,63-65,95%), и определены оптимальные условия для проведения реакций модификации (GEM 1,0 моль/моль Ts группа, 24 часа, 40°C). Также путем модификации тозилированных производных галактоманнана (СП=18,  $M_w=9,5$  кДа, Man/Gal=1,79) 5-фторурацилом и доксорубицином при определенных оптимальных условиях получены производные галактоманнана, содержащие фторурацил (FU=1,28%, выход 43,88%) и доксорубицин (DOX=7,70%, выход 62,35%).



**Рисунок 7. УФ-спектры модифицированного цитотоксическими соединениями галактоманнана.** На рисунке представлены сравнительные спектры образцов (а) GMRTs-GEM9 ( $M_w=9,5$  кДа, СП=18, GEM=3,33%), (б) GMRTs-FU ( $M_w=9,4$  кДа, СП=18, FU=1,28%), (в) GMRTs-DOX ( $M_w=9,9$  кДа, СП=18, DOX=7,70%)

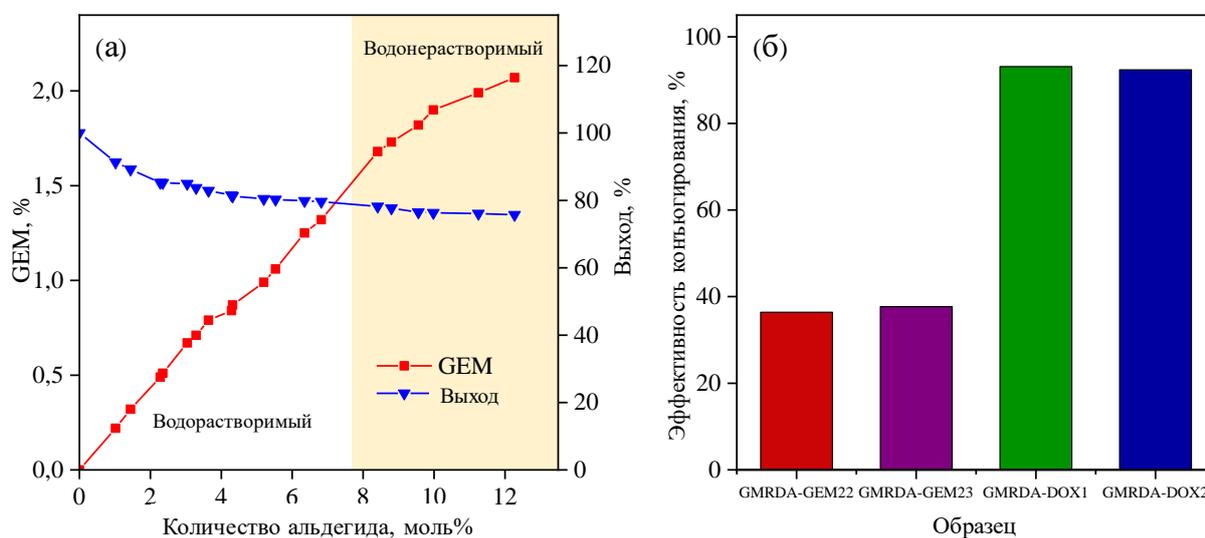
Результаты показали, что активности нуклеофильного замещения исследованных цитотоксических соединений с тозильными группами полисахаридной цепи возрастала в ряду FU < GEM < DOX. Результаты спектроскопического анализа показали, что полученные производные содержат гемцитабин, 5-фторурацил и доксорубицин (рис.7(а,б,в)), которые

непосредственно связаны с атомами углерода ManC2 и ManC3 галактоманнановой цепи посредством аминных ( $-C-N(N,R)-$ ) связей.



**Рисунок 8. Реакция модификации диальдегид производных галактоманнана цитотоксическими соединениями, содержащими аминную группу, на примере гемцитабина**

Также в этих исследованиях в результате химической модификации низкомолекулярных диальдегид производных галактоманнана (количество альдегида 1,02-12,27 моль%, СП=14-19,  $M_w=6,9-9,1$  кДа) с гемцитабином (рис.8) при различных условиях реакции (GEM 1,0-5,0 моль/моль ЕГМ, 1-48 часов, 25°C), были получены гемцитабин содержащие макромолекулярные системы с различными молекулярными параметрами (GEM=0,22-2,07%, СП=14-19, выход 75,73-98,32%), определены оптимальные условия проведения реакций модификации (цитотоксическое соединение 1,0 моль/моль ЕГМ, 24 часа, 25°C).



**Рисунок 9. Изменения количества и выхода GEM в составе продукта с увеличением количества альдегидных групп в реакции замещения диальдегид производных галактоманнана с цитотоксическими соединениями (а) и эффективность конъюгирования GEM и DOX при одинаковых условиях (б) (GEM/DOX 1,0 моль/моль ЕГМ, продолжительность 24 часа, температура 25°C)**

Кроме того, путем модификации диальдегид производных галактоманнана (количество альдегида 6,82-8,41 моль%) с доксорубицином

при определенных оптимальных условиях синтезированы доксорубицин содержащие производные галактоманнана (DOX=3,31-4,02%, выход 85,27-83,84%) (рис.9(а)). Исследования показали, что активность нуклеофильного связывания гемцитабина и доксорубицина с альдегидными группами полисахаридной цепи возрастает в ряду GEM < DOX (рис.9(б)). Результаты спектроскопического анализа показали, что полученные производные содержат гемцитабин или доксорубицин, которые связаны с атомами углерода ManC2 и ManC3 полисахаридной цепи посредством азометиновых ( $-C(N,R)=N-$ ) связей.

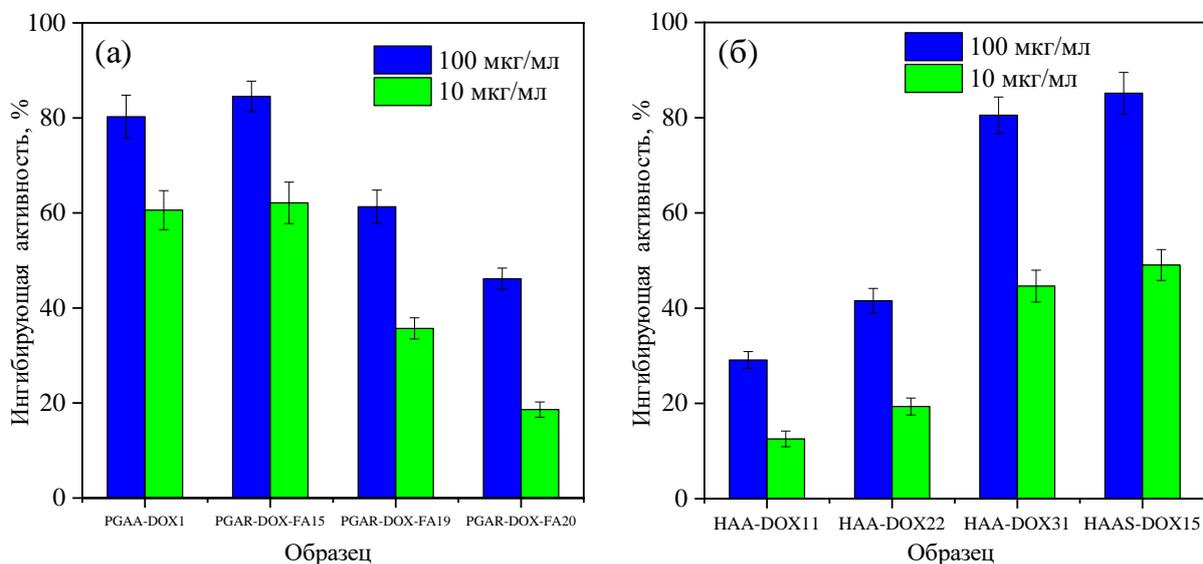
В четвертой главе диссертации «**Биологическая активность противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов**» представлены результаты исследований кинетики высвобождения цитотоксического соединения в растворах макромолекулярных систем на основе полисахаридов, биологической противоопухолевой активности *in vitro*, активностей *in vivo* и фармако-токсикологических свойств макромолекулярных систем на основе полисахаридов.

При изучении кинетики высвобождения цитотоксического соединения в растворах макромолекулярных систем (PGAR-DOX31, HAA-DOX31, GMRDA-DOX2) на основе полисахаридов выявлено, что высвобождение доксорубицина в макромолекулярных системах на основе полигалактуронана, гиалуронана и диальдегид производных галактоманнана, в которых полисахаридная цепь связана с доксорубицином посредством амидных ( $-CO-N(H/R)-$ ) и азометиновых ( $-C=N-$ ) связей, зависит от pH раствора, причем высвобождение доксорубицина из полисахаридной цепи выше в среде опухолевых тканей (pH 5,0-6,8), чем в среде крови (pH 7,4). Установлено, что полученные на основе тозилированных галактоманнанов образцы (GMRTs-DOX), в которых полисахаридная цепь макромолекул связана с доксорубицином посредством аминных ( $-C-N(H/R)-$ ) связей, проявляют высокую стабильность в слабых (pH 5,0-6,8) и щелочных средах (pH 7,4), доксорубицин медленно высвобождается из полисахаридной цепи независимо от pH среды.

В исследованиях по изучению противоопухолевой *in vitro* биологической активности макромолекулярных систем на основе полисахаридов выявлено ингибирование опухолевых клеток (27,18-29,50%, Hela, 100 мкг/мл) под действием низкомолекулярных полигалактуронановых (PGA-R-17, GalA/Gal=6,63) и галактоманнановых (GM-R-20, Man/Gal=1,79) матриц, причем эти галактозиллированные матрицы взаимодействуют с клеточными галектинами. Установлено, что полигалактуронан-доксорубицин производные (PGAR-DOX27-34, DOX=2,64-9,46%) ингибируют развитие опухолевых клеток (Hela, 100 мкг/мл) на 32,25-80,60%.

При введении в доксорубицин содержащую полигалактуронановую цепь до 1,04 % фолиевой кислоты наблюдалось повышение противоопухолевой активности (84,53 %, Hela, 100 мкг/мл), добавление большего количества фолиевой кислоты к макромолекуле (2,65–4,18 %) снижало биологическую активность (соответственно, 61,31-46,15%, Hela, 100 мкг/мл) (рис.10(а)), что

связано с нестабильностью сложноэфирных (-C(O)-OR) связей между полигалактуроновой цепью и фолиевой кислотой, кислыми условиями в среде опухолевых клеток и с высвобождением избыточного количества фолиевой кислоты под влиянием эстераз из состава производных, содержащих высокие уровни фолиевой кислоты.



**Рисунок 10. Противоопухолевая *in vitro* биологическая активность модифицированных доксорубицином и фолиевой кислотой производных гиалуронанов (а), доксорубицин производных гиалуронанов (б).** На рисунке представлена биологическая активность на клетках Hela следующих образцов: (а) PGAA-DOX1, DOX=8,61%, СП=65; PGAR-DOX-FA15, DOX=8,28%, FA=1,04%, СП=55; PGAR-DOX-FA19, DOX=8,20%, FA=2,65%, СП=53; PGAR-DOX-FA20, DOX=8,13%, FA=4,18%, СП=52; (б) HAA-DOX11, DOX=2,67%, СП=46; HAA-DOX22, DOX=4,58%, СП=45; HAA-DOX31, DOX=8,10%, СП=44; HAAS-DOX15, DOX=8,11%, СЗ(сульфат)=2,28, СП=44.

Модифицированные доксорубицин производные сульфатированных гиалуронанов (HAAS-DOX5-15, DOX=8,05-8,11%, СЗ(сульфат)=0,31-0,28%) проявляли более высокую активность (соответственно, 81,97-85,15%, 29,13-83,46%, Hela, Акат, С127, 100 мкг/мл), чем нессульфатированные гиалуронан-доксорубицин производные (HAA-DOX11-34, DOX=2,76-8,73%), а увеличение количества сульфатных групп в макромолекуле приводило к повышению биологической активности (рис.10(б)). Это свидетельствует о том, что способность макромолекул связываться с рецепторами CD44 на поверхности опухолевых клеток за счет сульфатных групп увеличивается.

Макромолекулярные системы, полученные на основе диальдегид производных галактоманнана (GMRDA-GEM8-22, GEM=0,25-1,32%, GMRDA-DOX1-2, DOX=3,31-4,02%), проявили более высокую биологическую активность в опухолевых клетках (соответственно, 29,58-91,78%, 22,35-41,67%, Hela, Акат, С127, 100 мкг/мл) по сравнению с макромолекулярными системами, полученными на основе тозил производных (GMRTs-GEM3-12, GEM=1,10-4,06%; GMRTs-FU, FU=1,28%, GMRTs-DOX, DOX=7,70%), при этом доксорубицин производные показали более высокую

активность по сравнению с гемцитабин производными. Различия в биологической активности макромолекулярных систем, полученных на основе диальдегид и тозил производных галактоманнана, можно объяснить тем, что в них остатки цитотоксических соединений связаны с галактоманнановой цепью посредством различных химических связей (соответственно, азометиновые (-C=N-) и аминные (-C-N(H/R)-)).

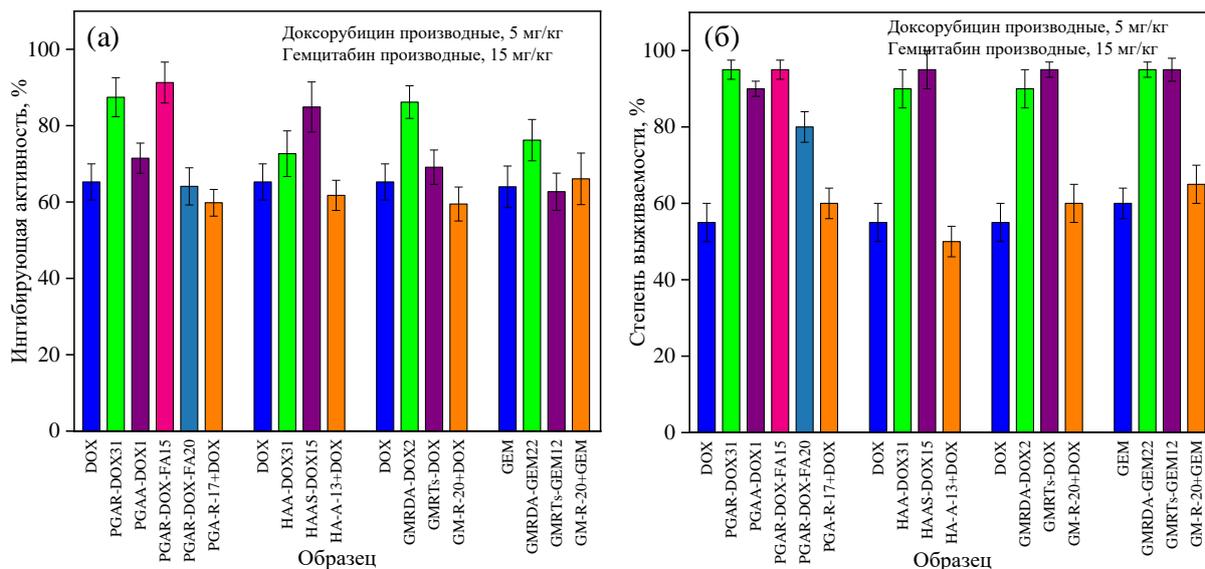
В проведенных исследованиях по определению противоопухолевой *in vivo* биологической активности макромолекулярных систем на основе полисахаридов, при изучении противоопухолевой активности макромолекулярных систем на основе полигалактуронанов, установлена высокая противоопухолевая активность (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, PGAA-DOX1 71,50-74,42%, PGA-R-17+DOX 62,59-67,02%, DOX 65,27-69,45%, объём, 5-10 мг/кг эквивалент DOX) полигалактуронан-доксорубицин производных (PGAR-DOX31, DOX=8,50%, СП=57, Mw=12,3 кДа, GalA/Gal=6,63), полученных путем радикальной деполимеризации полигалактуроновой кислоты по сравнению с полигалактуронан-доксорубицином, полученным путем кислотной деполимеризации (PGAA-DOX1, DOX=8,61%, СП=65, Mw=13,9 кДа, GalA/Gal=12,52), механической смесью полигалактуронан/доксорубицин (PGA-R-17+DOX, PGA-R-17, СП=71, Mw=14,1 кДа, DOX=8,50%) или со свободным доксорубицином. Установлено, что они проявляют относительно высокую противоопухолевую активность. Кроме того, резко уменьшились случаи отравлений, связанных с гибелью животных под действием полигалактуронан-доксорубицин производных (PGAR-DOX31 5%, PGAA-DOX1 10-20%, PGA-R-17+DOX 40-80%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти) (рис.11(а,б)). Производное, содержащее 1,04% фолиевой кислоты (PGAR-DOX-FA15, DOX=8,28%, FA=1,04%, СП=55), проявило высокую биологическую активность, при этом смертность животных составила 5-10%. Однако было обнаружено, что производное, содержащее 4,18% фолиевой кислоты (PGAR-DOX-FA20, DOX=8,13%, FA=4,18%, СП=52), снижает ингибирование опухоли (64,11-45,02%, объём, 5-10 мг/кг эквивалента DOX) и увеличивает смертность животных на 20-50% (рис.11(а,б)). Результаты показывают, что макромолекулярные системы на основе полигалактуронана проявляют направленную противоопухолевую биологическую активность через галектины (галектин-3/7), при этом с уменьшением соотношений GalA/Gal (HG/RG-I) в полисахаридной цепи (увеличение количества доменов RG-I, цепи  $\beta$ -1,4-галактозы) показано усиление их целенаправленного противоопухолевого действия, что приводит к более высокой биологической активности и уменьшению побочных эффектов. В макромолекулярных системах введение фолиевой кислоты в полисахаридную цепь усиливает их направленное действие через фолатный рецептор, однако избыточное количество фолиевой кислоты, связанной сложноэфирными (-C(O)-OR) связями, приводит к снижению противоопухолевой биологической активности, при этом более перспективной оказалась конъюгация с образованием относительно прочных связей в биологических условиях.

При сравнении противоопухолевой *in vivo* биологической активности макромолекулярных систем на основе гиалуронанов наблюдалось проявление относительно высокой биологической активности (НААС-DOX15 84,89-87,78%, НАА-DOX31 72,67-77,81%, НА-А-13+DOX 61,74-65,59%, DOX 65,27-69,45%, объем, 5-10 мг/кг эквивалента DOX) доксорубицин производного сульфатированного гиалуронана (НААС-DOX15, DOX=8,11%, СЗ(сульфат)=2,28, СП=44, Mw=29,9 кДа) по сравнению с доксорубицин производным несulfатированного гиалуронана (НАА-DOX31, DOX=8,10%, ПД=44, Mw=19,2 кДа), механической смесью гиалуронан/доксорубицин (НА-А-13+DOX, НА-А-13, СП=48, Mw=19,3 кДа, DOX=8,10%) или свободным доксорубицином. Также было установлено, что у животных в группах, получавших гиалуронан-доксорубицин производные (НААС-DOX15 5-10%, НАА-DOX31 10-20%, НА-А-13+DOX 50-75%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг DOX эквиваленти), наблюдалось снижение случаев отравлений, связанных со смертельным исходом (рис.11(а,б)). Результаты исследований показали, что низкомолекулярные гиалуронан-доксорубицин производные проявляют направленную через гиаладгерины (CD44, RHAMM/CD168, LYVE-1) противоопухолевую биологическую активность. Установлено, что введение сульфатных групп в цепь гиалуроновой кислоты приводит к значительному повышению противоопухолевой биологической активности макромолекулярных систем и снижению токсических эффектов.

При исследовании противоопухолевой *in vivo* биологической активности макромолекулярных систем на основе галактоманнанов, галактоманнан-доксорубицин (GMRDA-DOX2, DOX=4,02%, СП=16, Mw=8,0 кДа) и галактоманнан-гемцитабин (GMRDA-GEM22, GEM=1,32%, СП=17, Mw=8,3 кДа) производные, полученные на основе диальдегид галактоманнана, проявили наиболее высокую биологическую активность (GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, GMRDA-GEM22 76,21-79,10%, GMRTs-DOX 69,13-72,67%, GMRTs-GEM12 62,70-66,56%, GM-R-20+DOX 59,49-63,67%, GM-R-20+GEM 66,08-71,52%, DOX 65,27-69,45%, GEM 63,99-69,77%, 5-10 мг/кг DOX/15-20 мг/кг GEM эквиваленти) по сравнению с полученными на основе тозилированного галактоманнана образцами, содержащими доксорубицин (GMRTs-DOX, DOX=7,70%, СП=18, Mw=9,9 кДа) и гемцитабин (GMRTs-GEM12, GEM=4,06%, СП=18, Mw=9,4 кДа), механическими смесями галактоманнан/доксорубицин/гемцитабин (GM-R-20+DOX, DOX=4,02%, GM-R-20+GEM, GEM=1,32%) или свободными цитотоксическими соединениями. Также снижение смертности животных наблюдалось в группах, в которых вводили макромолекулярные системы (GMRDA-DOX2 10-15%, GMRDA-GEM22 5-10%, GMRTs-DOX 5-10%, GMR, Ts-GEM12 5-10%, GM-R-20+DOX 40-55%, GM-R-20+GEM 35-50%, DOX 45-80%, GEM 40-60%, эквивалент 5-10 мг/кг DOX/15-20 мг/кг GEM) на основе галактоманнанов (рис.11(а,б)).

Результаты показали, что макромолекулярные системы на основе галактоманнанов проявляют противоопухолевую направленную через галектины (галектин-3/7) биологическую активность на животных. Как незначительное ингибирование роста раковых клеток (32,73-41,67%, 100

мг/мл, Hela) образцами, полученными на основе тозилированных галактоманнанов (GMRTs-DOX, GMRTs-GEM12), так и высокая противоопухолевая биологическая активность (66,56-72,67%, объем, 10-20 мг/кг эквивалента DOX/GEM) у животных свидетельствует о том, что полученные макромолекулярные системы могут проникать в раковые клетки напрямую или в виде фрагментов. Результаты показали, что при получении противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полисахаридов азометиновые (-C=N-) связи между полисахаридными матрицами и цитотоксическими соединениями более перспективны, чем аминные (-C-N(H/R)-) связи.



**Рисунок 11. Противоопухолевая *in vivo* биологическая активность макромолекулярных систем на основе полисахаридов (а) и изменения в жизнеспособности животных в группах с их введением (б).** На рисунке представлена сравнительная биологическая активность на животных образцов доксорубици (DOX), PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, СП=57), PGAA-DOX1 (DOX=8,61%, СП=65), PGAR-DOX-FA15 (DOX=8,28%, FA=1,04%, СП=55), PGAR-DOX-FA20 (DOX=8,13%, FA=4,18%, СП=52), PGA-R-17+DOX (механическая смесь, DOX=8,50%), HAА-DOX31 (DOX=8,10%, СП=44), HAAS-DOX15 (DOX=8,11%, C3(сульфат)=2,28, СП=44), HA-A-13+DOX (механическая смесь, DOX=8,10%), GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, СП=16), GMRTs-DOX (DOX=7,70%, СП=18), GM-R-20+DOX (механик аралашма, DOX=4,02%), гемцитабин (GEM), GMRDA-GEM22 (GEM=1,32%, СП=17), GMRTs-GEM12 (GEM=4,06%, СП=18), GM-R-20+GEM (механическая смесь, GEM=1,32%).

Результаты проведенных исследований на животных показывают, что среди макромолекулярных систем на основе полигалактуронана, гиалуронана и галактоманнана образцы PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, СП=57, Mw=12,3 кДа, GalA/Gal=6,63), HAAS-DOX15, DOX=8,11%, C3(сульфат)=2,28, СП=44, Mw=29,9 кДа) и GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, СП=16, Mw=8,0 кДа), с учетом резкого снижения смертности животных при их введении (PGAR-DOX31 5%, HAAS-DOX15 5-10%, GMRDA-DOX2 10-15%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг эквивалент DOX), проявляют наиболее высокую противоопухолевую биологическую активность (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, HAAS-DOX15 84,89-87,78%, GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, DOX 65,27-69,45%,

объем, 5-10 мг/кг эквивалент DOX), в связи с чем данные производные могут быть рекомендованы в качестве перспективных кандидатов для разработки лекарственных средств с направленным противоопухолевым действием.

При изучении фармако-токсикологических свойств перспективных макромолекулярных систем на основе полисахаридов значения ЛД<sub>50</sub> (мыши, внутривенно) образцов PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 и DOX составили, соответственно, 1410, 1230, 1490 и 12,8 мг/кг (120, 100, 60, 12,8 мг/кг эквивалента DOX). Полученные результаты показывают, что значения LD<sub>50</sub> образцов PGAR-DOX31, HAAS-DOX15 и GMRDA-DOX2 в 110, 96 и 116 раз (9,4, 7,8 и 4,7 раза по эквиваленту DOX), соответственно, выше (менее токсичны), чем значение LD<sub>50</sub> доксорубина. В ходе исследования установлено, что образцы PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 относятся к VI классу относительно безвредных соединений, а препарат доксорубин относится к III классу умеренно токсичных соединений.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы и оптимальные условия кислотной и радикальной деполимеризации по получению на основе полигалактуронової кислоты, галактоманнана и гиалуронової кислоты (СП=725-1160, GalA/Gal=7,92, Man/Gal=1,89, GlcA/GlcNAc=1,07) матриц полигалактуронана, галактоманнана и гиалуронана (СП=19-71, GalA/Gal=6,63, Man/Gal=1,79, GlcA/GlcNAc=1,05) с оптимальными молекулярными параметрами для создания противоопухолевых макромолекулярных систем.

2. Разработаны методы получения сульфатированных гиалуронанов с оптимальными молекулярными параметрами для получения противоопухолевых макромолекулярных систем на основе низкомолекулярных гиалуронанов, оптимальные условия реакции (SO<sub>3</sub>/Py 6,0 моль/моль ГKB, 4 соат, 80°C) и получены сульфатпроизводные гиалуронанов с различными молекулярными параметрами. Установлено уменьшение реакционной активности атомов углерода реакций сульфатирования в ряду GlcNAcC6 > GlcNAcC4 > GlcAC2 > GlcAC3.

3. Исследованы реакции тозилрования и периодатного окисления низкомолекулярных галактоманнанов (СП=19, Man/Gal=1,79). Разработаны методы получения тозил и диальдегид производных реакционноактивного галактоманнана с оптимальными молекулярными параметрами (СП=13-19, C3 (тозил)=0,07-1,03, количество альдегида 1,02-11,27 моль%) для получения противоопухолевых макромолекулярных систем. Результаты исследования показали, что реакции протекают в основном посредством атомов углерода ManC2/ManC3 полисахаридной цепи.

4. Изучены реакции получения противоопухолевых макромолекулярных систем на основе полигалактуронанов. Путем модификации карбоксильных и гидроксильных групп матриц низкомолекулярных полигалактуронанов получены производные,

содержащие доксорубицин и фолиевую кислоту (СП=45-71, DOX=0,21-9,46%, FA=0,025-6,86%), определены их оптимальные условия. Результаты показали, что полученные производные содержат доксорубицин и фолиевую кислоту, связывание доксорубицина с карбоксильными группами полигалактуронгана GalA происходит посредством амидных связей (-CO-NH-).

5. Исследованы реакции получения противоопухолевых макромолекулярных систем на основе гиалуронанов. Путем модификации карбоксильных групп низкомолекулярных гиалуронанов и сульфатированных гиалуронанов получены доксорубицинсодержащие производные (DOX=0,25-8,73%, СП=43-48, СЗ=0,31-2,28). Результаты анализов показали, что в составе полученных производных содержится доксорубицин, который связывается с карбоксильными группами гиалуроновой цепи GlcA посредством амидных связей (-CO-NH-).

6. Получены макромолекулярные системы, содержащие в своем составе гемцитабин, доксорубицин и 5-фторурацил (СП=14-19, GEM=0,03-4,06%, DOX=3,31-7,70, FU=1,28%), путем модификации тозил и диальдегид производных галактоманнанов с цитотоксическими соединениями, определены оптимальные условия реакций. Установлено, что активность нуклеофильного замещения/присоединения с тозильными/диальдегидными группами цитотоксических соединений увеличивается в ряду цитотоксических соединений  $FU < GEM < DOX$  и связывание с атомами углеродов ManC2/ManC3 происходит посредством аминных (-C-N(H,R)-)/азометиновых (-C(H,R)=N-) связей.

7. Установлено, что более высокое высвобождение доксорубицина из макромолекулярных систем, в которых полисахаридная цепь связана с доксорубицином посредством амидных (-CO-N(H/R)-) и азометиновых (-C=N-) связей, наблюдалось в среде опухолевых тканей (pH 5,0-6,8), чем в среде крови (pH 7,4). Установлена высокая стабильность образцов, в которых полисахаридная цепь связана с доксорубицином посредством аминных (-C-N(H/R)-) связей, в слабокислотной (pH 5,0-6,8) и щелочной (pH 7,4) средах.

8. Макромолекулярные системы на основе производных полигалактуронанов, гиалуронанов и диальдегид галактоманнанов (PGAR-DOX31-34, PGAA-DOX1, HAA-DOX31-34, HAAS-DOX5-15, GMRDA-GEM20-22, GMRDA-DOX1-2, DOX/GEM=1,06-9,46%) показали высокую биологическую активность на опухолевых клетках (61,34-91,78%, Hela, Акат, С127, 100 мкг/мл). В исследованиях установлена высокая биологическая активность доксорубицин производных по сравнению с гемцитабин производными.

9. В исследованиях на животных установлено, что остатки галактозы и сульфатные группы в полисахаридной цепи играют важную роль в направленной противоопухолевой биологической активности макромолекулярных систем. Результаты показали, что при получении противоопухолевых макромолекулярных систем амидные (-CO-N(H/R)-) и азометиновые (-C=N-) связи полисахаридных матриц и цитотоксических

соединений являются более перспективными по сравнению с аминными (–С–N(H/R)–) связями.

10. Образцы на основе полисахаридов PGAR-DOX31 (DOX=8,50%, СП=5), HAAS-DOX15, (DOX=8,11%, СП=44) и GMRDA-DOX2 (DOX=4,02%, СП=16) показали высокую противоопухолевую биологическую активность (PGAR-DOX31 87,46-89,18%, HAAS-DOX15 84,89-87,78%, GMRDA-DOX2 86,17-88,75%, DOX 65,27-69,45%, объем, 5-10 мг/кг эквивалент DOX), при введении которых наблюдалось резкое снижение смертности животных (PGAR-DOX31 5%, HAAS-DOX15 5-10%, GMRDA-DOX2 10-15%, DOX 45-80%, 5-10 мг/кг эквивалент DOX)

11. Фармако-токсикологическими исследованиями установлено, что ЛД<sub>50</sub> (мыши, внутривенно) образцов PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 и DOX составила 1410, 1230, 1490 и 12,8 мг/кг (120, 100, 60, 12,8 мг/кг эквивалент DOX), соответственно. Результаты показали, что данные образцы, соответственно, в 110, 96 и 116 раз менее токсичны, чем доксорубицин (по эквиваленту DOX в 9,4, 7,8 и 4,7 раза). Установлено, что образцы PGAR-DOX31, HAAS-DOX15, GMRDA-DOX2 относятся к VI классу нетоксичных соединений (доксорубицин – к III классу).

12. Среди полученных макромолекулярных систем доксорубицин производное полигалактуронана (PGAR-DOX31) является малотоксичным (ЛД<sub>50</sub>=1410 мг/кг), проявляет высокую направленную противоопухолевую биологическую активность, эффективно останавливает развитие опухоли (87,46-89,18%), обладает меньшим побочным действием на жизненно важные органы, под его влиянием резко снижается смертность животных (5%), механизм действия содержащегося в нем доксорубицина не изменяется, и на основании данных исследований *in vivo* этот препарат был рекомендован для дальнейших исследований в качестве нового оригинального противоопухолевого препарата под названием «Галакторубицин».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY  
INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**MUHITDINOV BAHTIYOR IKROMOVICH**

**POLYSACCHARIDE-BASED MACROMOLECULAR SYSTEMS WITH  
TARGETED ANTICANCER EFFECTS AND THEIR BIOLOGICAL  
ACTIVITIES**

**02.00.10 – Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent - 2023**

The title of the dissertation of doctor of sciences (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2022.2.DSc/K130.

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](http://www.biochem.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific advisor:** Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich  
doctor of chemical sciences, academician

**Official opponents:** Gafurov Mahmudjon Bakiyevich  
doctor of chemical sciences, professor

Ramazonov Nurmurod Sheralievich  
doctor of chemical sciences, professor

Khashimova Zaynat Sattarovna  
doctor of biological sciences, leading researcher

**Leading organization:** Chemical Pharmaceuticals Research Institute of Uzbekistan

Defense will take place on 11 May 2023 year 10<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. 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:shsha2@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «28» aprel 2023.  
(protocol at the register No 1 dated 28 aprel 2023).



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

**N.R. Khashimova**  
Acting scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc.

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

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The aim of the research work** is the definition of fundamental and practical aspects of obtaining modified derivatives of low molecular weight polygalacturonans, hyaluronans, and galactomannans with cytotoxic compounds, obtaining macromolecular systems with anti-cancer effects based on them, evaluating their biological activities and pharmaco-toxicological properties.

**The objects of the research work** are polygalacturonic acid, hyaluronic acid, and galactomannan heteropolysaccharides and oligosaccharides complementary to receptors on the surface of cancer cells, their reaction-active sulfate, tosyl, dialdehyde derivatives, modified derivatives with cytotoxic compounds, macromolecular systems containing doxorubicin, gemcitabine, 5-fluorouracil cytotoxic drugs in the macromolecular chain, their anticancer activity and pharmaco-toxicological properties.

### **Scientific novelty of the research work:**

methods for obtaining low molecular mass ligand matrices binding to cancer proteins have been developed for the synthesis of polysaccharide-based macromolecular systems;

obtaining availabilities of low molecular weight heteropolysaccharides and their oligomers by selective depolymerization of the main chain of branched polysaccharides were determined;

reaction-active, sulfated, tosylated, dialdehyde derivatives of low molecular weight hyaluronans and galactomannans were obtained and optimal reaction conditions have been determined;

low molecular weight heteropolysaccharides derivatives conjugated with doxorubicin, gemcitabine, fluorouracil, and folic acid by the amine, amide, azomethine, and ester bonds were obtained;

modification methods polysaccharides with cytotoxic compounds through various functional groups were demonstrated, and reactionary activities of cytotoxic compounds were determined;

relations between the structures and biological activities of anticancer macromolecular systems based on polysaccharides and cytotoxic compounds were determined;

possibilities of improving biological and pharmacotoxicological properties and targeted delivery of cytotoxic compounds by introducing them into polysaccharide chains have been determined;

fundamental principles of obtaining anticancer drugs based on ligand polysaccharides and cytotoxic compounds have been developed.

**Implementation of the research results.** On the basis of the results on polysaccharide-based macromolecular systems with targeted anticancer effects and their biological activities:

patent for the invention of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan was received for a bioconjugate with antitumor activity based on oligogalacturon and folic acids and doxorubicin (No. IAP 06618, 2021). The results have made it possible to develop effective, targeted drugs against cancer;

patent for the invention of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan was received for a combined agent against tumor disease with prolonged effect (No. IAP 06825, 2022). The results have made it possible to develop effective anticancer drugs with prolonged actions;

published scientific results on the studies of polysaccharides, their biologically active derivatives, and anticancer macromolecular systems were cited in more than 10 foreign scientific journals with high impact factors: (Advanced Science, 2023, 2206169(1-27), IF=17.521; Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(12), 4327-4347, IF=14.903; Nano Letters, 2022, 22(16), 6516-6522, IF=12.262; Journal of Controlled Release, 2023, 353, 650-662, IF=11.467; Carbohydrate Polymers, 2021, 254, 117437, IF= 10.723, International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 183, 2326-2336, IF=8.025, Materials Today Sustainability, 2023, 21, 100293, IF=7.244; Cellulose, 2021, 28 (5), 2849-2861, IF=4. 6.123, Polymer, 2021, 220, 123563, IF=4.432, etc.). The results have made it possible to determine the molecular sizes and biological activities of polysaccharide derivatives and macromolecular systems;

the modification methods of polysaccharides with cytotoxic compounds, the macromolecular systems obtained were used in the "International Science and Technology Center Projects" project of the Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences to obtain polysaccharide derivatives and evaluating their biological activities against cancer (reference Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences 02.03.2023). The results have made it possible to obtain biologically active polysaccharide derivatives against cancer and evaluate their mechanisms of action.

**The structure and volume of the thesis.** The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusions, list of references, and appendices. The volume of the thesis is 268 pages.

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Muhitdinov B., Heinze T., Turaev A., Koschella A., Normakhamatov N. Homogenous synthesis of sodium cellulose sulfates with regulable low and high degree of substitutions with SO<sub>3</sub>/Py in N,N-dimethylacetamide/LiCl // European Polymer Journal, –2019. –V. 119. –P.181-188. (Scopus, IF 5,546)  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.07.030>
2. Амонова Д.М., Филатова А.В., Нормакхаматов Н.С., Джурабоев Д.Т., Мухитдинов Б.И., Чуркина К.М., Тураев А.С. Разработка состава и технологии антикоагулянтного средства наружного действия // Ўзбекистон кимё журнали. Тошкент, –2017. –№4. –Б.62-67. (02.00.00. №6)
3. Azimova L.B., Normakhamatov N.S., Khaytmetova S.B., Mukhitdinov B.I., Amonova D.M., Filatova A. V., Khalilova G.A., Kirgizbaev H.H., Turaev A.S. Isolation and Study of the Physicochemical Properties of Galactomannans from Plant Materials // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, –2020. –V. 46, –№7. –P.1317-1322. (Scopus, IF 1,254)  
<https://doi.org/10.1134/S106816202007002X>
4. Kirgizbaev H.H., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Normakhamatov N.S., Amonova D.M., Boydedaev A.A. Synthesis and characterization of low molecular weight hyaluronan sulfates // International Journal of Materials and Chemistry, –2021. –V. 11, –№1. –P.10-16. (02.00.00. №13)  
<http://article.sapub.org/10.5923.j.ijmc.20211101.02.html>
5. Қирғизбаев Х.Х., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Тураев А.С., Бойдедаев А.А., Бекмирзаев Ж.Н., Синдаров Б.А. Гиалурон кислотани деполимерлаш реакцияларини ўрганиш // Наманган давлат университети илмий ахборотномаси, –2021. –№8. –Б.52-59. (02.00.00. №18)
6. Қирғизбаев Х.Х., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Тураев А.С., Бойдедаев А.А., Синдаров Б.А., Бекмирзаев Ж.Н. Кичик молекуляр массали гиалуронанларнинг структураларини ўрганиш // Ўзбекистон миллий университети хабарлари, –2021. –№3. –Б.240-244. (02.00.00. №12)
7. Тураев А.С., Амонова Д.М., Мухитдинов Б.И., Киргизбаев Х.Х., Бойдедаев А.А., Синдаров Б.А., Бекмирзаев Ж.Н. Галактоманнлини кислотали гидролиз реакция шароитларини ўрганиш. Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари, –2021. –№3. –Б.66-71. (02.00.00. №8)
8. Қирғизбаев Х.Х., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Бойдедаев А.А., Тураев А.С., Нормакхаматов Н.С. Хитозанни деполимерлаш реакциясининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш. Farmatsevtika jurnali, –2021. –№2. –Б.124-130. (02.00.00. №2)
9. Амонова Д.М., Мухитдинов Б.И., Тураев А.С., Киргизбаев Х.Х., Бойдедаев А.А., Синдаров Б.А., Бекмирзаев Ж.Н. Получение низкомолекулярных галактоманнанов и исследование их физико-химических

характеристик // Химия растительного сырья, –2022. –№2. –С.51-60. (02.00.00. №30, Scopus, IF 0,562)

<https://doi.org/10.14258/jcprm.2022029551>

10. Khalilova G.A., Turaev A.S., Mukhitdinov B.I., Khaitmetova S.B., Normakhamatov N.S. Cytotoxic Effects and Antitumor Activity of Polysaccharides Isolated from the Fruiting Body of *Ganoderma lucidum* Basidial Mushroom // *Pharmaceutical Chemistry Journal* (Springer), –2022. –V. 56, –№8. –P.1045-1048. (Scopus, IF 1,063)

<https://doi.org/10.1007/s11094-022-02750-8>

11. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Азимова Л.Б. Острая токсичность и антикоагулянтные свойства геля на основе трисульфата целлюлозы в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, –2020. –Т. 83, –№9. –С.20-24. (02.00.00. №28)

<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-9-20-24>

12. Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Киргизбаев Х.Х., Филатова А.В. Биоконъюгат на основе олигогиалурановой и фолиевой кислот и доксорубина, обладающий противоопухолевым действием // Патент РУз № IAP 06578. 21.09.2021. Интеллектуал мулк агентлиги расмий ахборотномаси, –2021. –№10. –Б.32.

## II Бўлим (II часть; Part II)

1. Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Мухитдинов Б.И., Нормакхаматов Н.С., Амонова Д.М., Тураев А.С. Получение водорастворимых полисахаридов из семян *Sophora japonica* нетрадиционным методом // *Лекарственные препараты на основе природных соединений*, Ташкент, 18-19 сентября, –2018. –С.46.

2. Chen G., Xiong W., Gu Z., Gao Y., Hou J., Long L., Wang H., Asrorov A., Muhitdinov B., Xu Q., Huang Y. Mannosylated engineered trichosanthin-legumain protein vaccine hydrogel for breast cancer immunotherapy // *International Journal of Biological Macromolecules*, –2022. –V. 223 (Part A). –P.1485-1494.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.045>

3. Азимова Л.Б., Хайтметова С.Б., Мухитдинов Б.И., Нормакхаматов Н.С., Турабоев А.А., Тураев А.С. Выделение пектина из нетрадиционного сырья // *Лекарственные препараты на основе природных соединений*, Ташкент, 18-19 сентября, –2018. –С.47.

4. Muhitdinov B., Normakhamatov N., Khaytmetova S., Azimova L., Khalilova G., Amanova D., Kirgizbayev H., Turaev A. Isolation and identification of water-soluble and alkali-soluble polysaccharide fractions from basidiomycetes // *Scientific Conference of PhD Students of FAFR and FBFS with international participation. Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovak Republic. Abstract book, 6th November*, –2018. –P.66.

5. Азимова Л.Б., Нормакхаматов Н.С., Хайтметова С.Б., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Халилова Г.А., Киргизбаев Х.Х., Тураев А.С. Выделение

и изучение физико-химических свойств галактоманнанов из растительного сырья // Химия растительного сырья, –2019. –№2. –С.35-41.

<http://dx.doi.org/10.14258/jcprm.2019024491>

6. Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Нормакхаматов Н.С., Тураев А.С. Ўзбекистонда учрайдиган базидиал замбуруғларни полисахарид таркибини ўрганиш // Узбекский химический журнал, –2019. –№2. –С.48-55.

7. Amanova D.M., Kirgizbaev N.X., Muhitdinov B.I., Normakhamatov N.S., Turaev A.S. Preparation and characterization of low molecular weight galactomannans // Научная конференция “Актуальные проблемы химии природных соединений”, ИХРВ, Ташкент, 19 март, –2019. –С.109.

8. Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Нормакхаматов Н.С., Тураев А.С. Базидиал замбуруғлардан ажратиб олинган полисахаридларни ИҚ-спектроскопия усулида ўрганиш // Научная конференция “Актуальные проблемы химии природных соединений”, ИХРВ, Ташкент, 19 март, –2019. –С.108.

9. Хошимов Н.Н. Мусаева М.К., Раимова Г.М., Мухитдинов Б.И., Насиров К.Э. Влияния сульфатированной целлюлозы 4hВ 15-02 на активированное частичное тромбопластиновое время // XXII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Россия, 20 апреля, –2019. –С.379.

10. Хошимов Н.Н., Наджимова Х.К., Раимова Г.М., Мухитдинов Б.И., Мусаева М.К., Насиров К.Э. Исследование действия химически модифицированных полисахаридов на гемостаз // XXII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Россия, 20 апреля, –2019. –С.380.

11. Хошимов Н.Н., Наджимова Х.К., Мусаева М.К., Раимова Г.М., Мухитдинов Б.И., Насиров К.Э. Изменение тромбинового времени под действием модифицированных сульфатированных полисахаридов // XXII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Россия, 20 апреля, –2019. –С.380-381.

12. Amonova D.M., Muhitdinov B.I., Kirgizbaev N.X., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S. Synthesis of galactomannan dialdehyde derivatives by periodate oxidation // Материалы IX Республиканской конференции молодых химиков «Проблемы биоорганической химии» (III Том). Наманган, 26-27 апрель, –2019. –С.158.

13. Khalilova G.A., Muhitdinov B.I., Khaytmetova S.B., Azimova L.B., Normakhamatov N.S., Turaev A.S. Isolation and characterization of polysaccharides from *Polyporus Hispidus* // Материалы IX Республиканской конференции молодых химиков «Проблемы биоорганической химии» (III Том). Наманган, 26-27 апрель, –2019. –С.159.

14. Amonova D.M., Kirgizbayev H.H., Turaev A.S., Muhitdinov B.I. Preparation of galactomannan oligomers with preserved monosaccharide composition // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Shanghai. Abstract book, October 16-19, –2019. –P.63.

15. Khalilova G.A., Muhitdinov B.I., Khaytmetova S.B., Normakhamatov N.S., Azimova L.B., Turaev A.S. Isolation and characterization of mushroom polysaccharides // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Shanghai. Abstract book, October 16-19, –2019. –P.118.

16. Turayev A.S., Shomurotov Sh.A., Ahmedov O.R., Muhitdinov B.I. Preclinical study of the polysaccharide-based antituberculosis drug candidate // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Shanghai. Abstract book, October 16-19, –2019. –P.225.

17. Amonova D.M., Mukhiddinov B.I., Kirgizbayev H.H., Turaev A.S. Synthesis and cytotoxic activity of galactomannan-gemcitabine conjugates // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation. Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovak Republic. Abstract book, 7th November, –2019. –P.55.

18. Kirgizbayev H.H., Mukhiddinov B.I., Amonova D.M., Turayev A.S. Preparation and characterization of low molecular weight chitosans // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation. Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovak Republic. Abstract book, 7th November, –2019. –P.72.

19. Khoshimov N., Musaeva M., Raimova G., Mukhiddinov B., Tulisova S., Nasirov K. Actions modified sulphated cellulose for thrombin time // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation. Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovak Republic. Abstract book, 7th November, –2019. –P.31.

20. Khoshimov N., Musaeva M., Raimova G., Mukhiddinov B., Tuxtayeva F., Nasirov K. Anticoagulant activity of sulphated polysaccharides // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation. Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovak Republic. Abstract book, 7th November, –2019. –P.32.

21. Наджимова Х.К., Хошимов Н.Н., Мусаева М.К., Раимова Г.М., Мухитдинов Б.И., Насиров К.Э. Гепариноподобная активность сульфатированных полисахаридов // Инфекция, иммунитет и фармакология, – 2019. –№3. –С.44-51.

22. Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Халилова Г.А., Курман П.В. Состав полисахаридов GSH-P1 по данным ГХ/МС // Международная научно-практическая конференция “Белорусские лекарства”. Минск, Беларусь, 10-11 октября, –2019. –С.190-191.

23. Khoshimov N.N., Nasirov K.E., Muhitdinov B.I., Azizov V.G. Research of anticoagulant activity of modified polysaccharid // Scientific Bulletin of Namangan State University, –2019 (Article 15). –V. 1(10). –P.85-92.

24. Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Нормакхаматов Н.С., Тураев А.С. Базидиал замбуруғлардан сувда эрувчан

полисахаридларни ажратиб олиш, уларнинг таркиби ва экстракция шароитларини ўрганиш // Фармацевтика Журнали, –2019. –№4. –Б.77-82.

25. Наджимова Х.К., Хошимов Н.Н., Мусаева М.К., Мухитдинов Б.И. Фибринолитическая активность полисахаридов с антикоагулянтными свойствами // Узбекский биологический журнал, –2020. –№1. –С.7-13.

26. Nasirov K.E., Musaeva M.K., Khoshimov N.N., Raimova G.M., Turaev A.S., Muhitdinov B.I. Influence of some sulphated polysaccharides on the platelet aggregation in normal and in patients with ischemic heart disease // International Journal of Psychosocial Rehabilitation, –2020. –V. 24(8). –P.6976-6985.

27. Насиров К.Э., Наджимова Х., Мусаева М.К., Мухитдинов Б.И. Влияние некоторых соединений на агрегацию тромбоцитов в условиях in vitro // Universum: Химия и биология, –2020. –№5(71).

28. Халилова Г.А., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Нормахаматов Н.С. Ganoderma lucidum замбуруғининг сувда эрувчан анион полисахаридлари ва уларнинг структуравий тавсифлари // Ўзбекистон кимё журналы, –2020. –№5. –Б.88-94.

29. Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Нормахаматов Н.С., Тураев А.С. Ganoderma lucidum замбуруғининг сувда эрувчан полисахаридлари ва уларнинг структуравий тавсифлари // Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари, –2020. –№5. –Б.55-62.

30. Хайтметова С.Б., Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Тураев А.С. Оценка острой токсичности меланин-глюканового комплекса, меланина и полисахарида, полученных из природного сырья // Фармацевтическим Вестник Узбекистана. Научно-практический фармацевтический журнал, – 2020. –№2-3. –С.68-70.

31. Khalilova G.A., Turaev A.S., Muhitdinov B.I., Filatova A.V., Haytmetova S.B., Normakhamatov N.S. Research on the composition and structure of  $\beta$ -glucans isolated from basidiomycete raw materials Inonotus Hispidus // The American Journal of Applied Sciences, –2021. –P.9-17.

<https://doi.org/10.37547/tjas/Volume03Issue01-03>

32. Халилова Г.А., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Филатова А.В., Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Нормахаматов Н.С. Изучение in vitro цитотоксической активности полисахаридов базидиальных грибов // Materials of the V International Scientific and Practical Conference «Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine» Kharkiv, 11-12 March, –2021. –P.812.

33. Kirgizbayev N.N., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Turaev A.S., Huang Y. Preparation and characterization of low molecular weight hyaluronans // Development and perspectives of natural compounds chemistry in Uzbekistan, Scientific-practical conference with the participation of foreign experts, Tashkent Uzbekistan, 27 May, –2021. –P.97.

34. Bekmirzayev J.N., Muhitdinov B.I., Khalilova G.A., Khaytmetova S.B., Turaev A.S., Mamadrahimov A.A. Structural analysis of mushroom polysaccharides by gas chromatography-mass spectrometry methods // Development and perspectives of natural compounds chemistry in Uzbekistan, Scientific-practical

conference with the participation of foreign experts, Tashkent Uzbekistan, 27 May, –2021. –P.94.

35. Sindarov B.A., Muhitdinov B.I., Bekmirzayev J.N., Amonova D.M., Kirgizbayev H.H., Turaev A.S., Huang Y. Synthesis and characterization of hydrophobically functionalized hyaluronan derivatives // Development and perspectives of natural compounds chemistry in Uzbekistan, Scientific-practical conference with the participation of foreign experts, Tashkent Uzbekistan, 27 May, –2021. –P.95.

36. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Turaev A.S., Huang Y. Preparation and characterization of hyaluronan/gelatin hydrogels // Development and perspectives of natural compounds chemistry in Uzbekistan, Scientific-practical conference with the participation of foreign experts, Tashkent Uzbekistan, 27 May, –2021. –P.96.

37. Kirgizbayev H.H., Muhitdinov B.I., Boydedayev A.A., Turaev A.S., Amonova D.M., Huang Y., Baratov Q.R., Wang H. Acid-assisted preparation, characterization and wound healing activity of low molecular weight hyaluronans // 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent Uzbekistan, October 7-8, –2021. –P.184.

38. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Turaev A.S., Huang Y., Baratov Q.R., Tagayaliyeva N.A., Wang H. Physicochemical and pharmacological properties of hyaluronan-based composite hydrogels // 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent Uzbekistan, October 7-8, –2021. –P.185.

39. Bekmirzayev J.N., Muhitdinov B.I., Sindarov B.A., Turaev A.S., Huang Y., Amonova D.M., Kirgizbayev H.H., Wang H. Preparation and characterization of hyaluronic acid-based nanoparticles for cancer drug delivery // 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent Uzbekistan, October 7-8, –2021. –P.186.

40. Халилова Г.А., Мухитдинов Б.И., Хайтметова С.Б., Азимова Л.Б., Аманликова Д., Тураев А.С. Исследование хронической токсичности  $\beta$ -D-глюканов базидиального гриба *Ganoderma lucidum* // Международная научно-практическая конференция "Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы", Ташкент, 18-19 ноября, –2021. –С.411-413.

41. Khoshimov N.N., Nasirov K.E., Muhitdinov B.I., Azizov V.G. Research of pharmacodynamic parameters of compounds SC-GSC-14 under in vivo conditions // Scientific Bulletin of Namangan State University, –2021. –V. 3. –№1. –P.42.

42. Хайтметова С.Б., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Халилова Г.А. Выделение и физико-химические характеристики пектина из нетрадиционного природного сырья // Химия растительного сырья, –2021. –№4. –С.75-82. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021048412>

43. Халилова Г.А., Тураев А.С., Мухитдинов Б.И., Филатова А.В., Хайтметова С.Б., Нормухаматов Н.С. Выделение, физико-химическая характеристика полисахарида, выделенного из плодового тела *Inonotus hispidus* // Химия растительного сырья, –2021. –№3. –С.99-106.

<https://doi.org/10.14258/jcprm.2021039028>

44. He Y., Fang Y., Zhang M., Zhao Y., Tu B., Shi M., Muhitdinov B., Asrorov A., Xu Q., Huang Y. Remodeling “cold” tumor immune microenvironment via epigenetic-based therapy using targeted liposomes with in situ formed albumin corona // *Acta Pharm. Sin. B. Elsevier*, –2022. –V. 12. –№4. –P.2057–2073.

<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.022>

45. Y. Wang, B. Chen, Z. He, B. Tu, P. Zhao, H. Wang, A. Asrorov, B. Muhitdinov, J. Jiang, Y. Huang. Nanotherapeutic macrophage-based immunotherapy for the peritoneal carcinomatosis of lung cancer // *Nanoscale*, –2022. –V. 14. –№6. –P.2304–2315. <https://doi.org/10.1039/D1NR06518A>

46. Asrorov A.M., Muhitdinov B., Tu B., Mirzaakhmedov S., Wang H., Huang Y. Advances on Delivery of Cytotoxic Enzymes as Anticancer Agents // *Molecules*. MDPI, –2022. –V. 27. –№12. –P.3836. <https://doi.org/10.3390/molecules27123836>

47. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Qirg'izbayev H.H., Turaev A.S., Huang Y. Preparation and characterization of hyaluronic acid based hydrogels // “Actual problems of the chemistry of natural compounds” scientific conference of young scientists. Institute of the Chemistry of Plant Substances, Tashkent Uzbekistan, March 17, –2022. –P.161.

48. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Huang Y., Amonova D.M., Wang H., Qirg'izbayev H.H. Modified hyaluronic acid based hydrogels for the sustained delivery of doxorubicin // V International scientific and practical conference “Abu Ali ibn Sino (Avicenna) and innovations in modern pharmaceuticals”. Tashkent Uzbekistan, May 21, –2022. –P.55-56.

49. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Amonova D.M., Huang Y., Wang H. Physicochemical characterization of hyaluronic acid based hydrogels// «Наука и инновации» Tashkent Uzbekistan, –2022. –P.179.

50. Sindarov B.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Huang Y., Wang H., Amonova D.M. Developing and physico-chemical characteristics of hyaluronan/peg nanosystems. «Наука и инновации» Tashkent Uzbekistan, –2022. –P.182.

51. Mexmanov I.Y., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Amonova D.M. Synthesis of tosyl functionalized hyaluronans // «X respublika yosh kimyogarlar konferensiya materiallari» Namangan Uzbekistan, –2022. –P.216.

52. Sindarov B.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Amonova D.M. Gialuron kislotaning modifikatsiyalangan hosilalari asosida nanomateriallar olish // «X respublika yosh kimyogarlar konferensiya materiallari» Namangan Uzbekistan, –2022. –P.73.

53. Mehmanov I.Y., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Amonova D.M., Kirgizbayev H.H. Synthesis and characterization of tosylated derivatives of hyaluronic acid // «Actual problems of the chemistry of natural compounds». Tashkent Uzbekistan, March 17, –2022. –P.164.

54. Bekmirzayev J.N., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Huang Y., Sindarov B.A., Wang H., Amonova D.M., Kirgizbayev H.H. Synthesis and in vitro antitumor property of doxorubicin conjugated hyaluronan nanoparticles // V International scientific and practical conference «Abu Ali Ibn Sino (Avicenna) and innovations in modern pharmaceuticals». Tashkent city Republic of Uzbekistan, May 21th, –2022. –P.95.

55. Тураев А.С., Хайитметова С.Б., Мухитдинов Б.И. Структура, свойства и биологический активность  $\beta$ -D-глюканов из базидиомицетов // Узбекско-Казахский Симпозиум «Современные проблемы науки о полимерах», Ташкент, 23-24 сентября, –2022. –С.21-22.

56. Abbaskhanova M.O., Sharipov N.Q., Khalilova G.A., Khaytmetova S.B., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Shomurotov Sh.A. Isolation, characterization, and antitumor properties of mushroom polysaccharides // Узбекско-Казахский Симпозиум «Современные проблемы науки о полимерах», Ташкент, 23-24 сентября, –2022. –С.135.

57. Abbaskhanova M.O., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Kirgizbayev H.H., Boydedayev A.A., Turaev A.S. Synthesis and antitumor properties of gemcitabine-conjugated galactomannans // Узбекско-Казахский Симпозиум «Современные проблемы науки о полимерах», Ташкент, 23-24 сентября, –2022. –С.136.

58. Bekmirzayev J.N., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Sindarov B.A., Huang Y., Amonova D.M., Wang H., Kirgizbayev H.H. Hyaluronic acid based nanomicellas for tumor specific delivery of doxorubicin // “Actual problems of the chemistry of natural compounds” scientific conference of young scientists. Institute of the Chemistry of Plant Substances, Tashkent Uzbekistan, March 17, –2022. – P.160.

59. Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Huang Y., Makhmudov.L.U., Wang H., Amonova D.M. Hyaluronan/gelatin composite hydrogels with wound healing properties // «X respublika yosh kimyogarlari konferensiya materiallari» Namangan Uzbekistan, – 2022. –P.59.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 4,5. Адади 100 дона. Буюртма № 32/23.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.