

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 RAQAMLI
ILMIY KENGASH**

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

XABIBULLAYEV JAXONGIR ASATILLAYEVICH

**SELLYULOZANING BIOPARCHALANUVCHAN HOSILALARI
SINTEZI, TUZILISHI VA BIOLOGIK FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent - 2024

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati
mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on chemical sciences**

Xabibullayev Jaxongir Asatillayevich

Sellyulozaning bioparchalanuvchan hosilalari sintezi, tuzilishi va biologik faolligi..... 3

Хабибуллаев Жахонгир Асатиллаевич

Синтез, структура и биологическая активность биоразлагаемых производных целлюлозы 21

Khabibullaev Jakhongir Asatillayevich

Synthesis, structure and biological activity of biodegradable derivatives of cellulose 39

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 RAQAMLI
ILMIY KENGASH**

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

XABIBULLAYEV JAXONGIR ASATILLAYEVICH

**SELLYULOZANING BIOPARCHALANUVCHAN HOSILALARI
SINTEZI, TUZILISHI VA BIOLOGIK FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent - 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.1.PhD/K234 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Bioorganik kimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.biochem.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta'lim tarmog'ida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar: Shomurotov Shavkat Abduganiyevich
kimyo fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Rasmiy opponentlar: Ziyavitdinov Jamoliddin Fazliddinovich
kimyo fanlari doktori, professor

Yaqubov Ubaydullo Majidovich
kimyo fanlari nomzodi, katta ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot: Toshkent farmatsevtika instituti

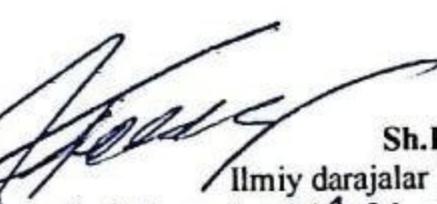
Dissertatsiya himoyasi Bioorganik kimyo instituti huzuridagi DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 raqamli Ilmiy kengashning 2024 yil «19» noyabr soat 11³⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 83. Tel.: 262-35-40, faks: (99871) 262-70-63).

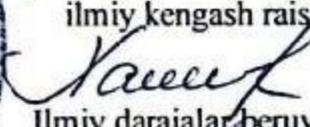
Dissertatsiya bilan Bioorganik kimyo instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (258 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 83. Tel.: 262-35-40, faks: (99871) 262-70-63, e-mail: nigora65@list.ru

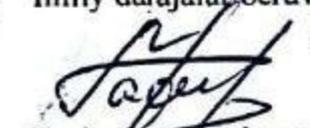
Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil «12» noyabr kuni tarqatildi.

(2024 yil « » dagi 1 raqamli reestr bayonnomasi)




Sh.I.Salixov
Ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash raisi, b.f.d., akademik


N.R.Xashimova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
ilmiy kotibi, b.f.d.


M.B.Gafurov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi, k.f.d.

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiya annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda jarrohlik amaliyotlari uchun bioparchalanuvchan materiallar olishda tabiiy birikmalar hususan sellyulozadan keng foydalaniladi. Hozirda tarkibida turli funksional guruhlar saqlovchi fibrillar strukturasi saqlangan sellyuloza hosilalari asosida tibbiy vositalar olish kimyo sohasining dolzarb vazifalardan biri hisoblanadi. Sellyuloza makromolekulasiga turli ionogen (polianion va polikation) tabiatli funksional guruhlarning kiritilishi natijasida ularda eruvchanlik, bioparchalanuvchanlik hamda ma'lum biologik (gemostatik, antikoagulyant va boshq.) faolliklarning vujudga kelishiga olib keladi. Sellyuloza asosida olingan bunday hosilalar biomoyilligi hamda allergiya chaqirmasligi bois ular asosida jarrohlik amaliyoti uchun bioparchalanuvchan tibbiy vositalar olish muhim amaliy ahamiyatga ega.

Bugungi kunda jahonda oksidlangan sellyuloza sintez qilish borasida ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada dastlabki sellyulozaning strukturasi hamda sintez sharoitini oksidlangan sellyulozaning bioparchalanishi va biologik faolliklariga ta'sirini aniqlash, shuningdek, sellyuloza makromolekulasiga kation tabiatli fragmentlarni kiritish orqali polikation tabiatli yangi hosilalarini sintez qilish, strukturasi isbotlash va olingan mahsulotlarning struktura-biologik faolliklari orasidagi bog'liqliklarni aniqlash borasida tadqiqotlar yetarlicha emas. Shuning uchun, molekulyar ust strukturalari bo'yicha farqlanuvchi sellyuloza namunalarini turli sharoit va oksidlovchilar yordamida oksidlanish jarayonlarini tizimli o'rganish, sellyulozaning polikation tabiatli yangi hosilalarini sintez qilish, ularning tuzilishi va biologik faolliklarini aniqlash hamda struktura-biologik faollik orasidagi bog'liqliklarni tadqiq etish orqali yangi samarali dori vositalarini yaratishga alohida e'tibor berilmoqda.

Mamlakatimizda tabiiy birikmalar, jumladan, sellyuloza asosida biologik faolliklarga ega bo'lgan yangi hosilalar sintez qilishga va ular asosida jarrohlik amaliyoti uchun yangi vositalar yaratishga alohida e'tibor qaratilmoqda. Mazkur yo'nalishda amalga oshirilgan dasturiy chora-tadbirlar asosida, aniq natijalarga, jumladan, sellyuloza hosilalari asosida yangicha yondashuvga asoslangan, yuqori samarador jarrohlik vositalarini ishlab chiqarishning ilmiy asoslarini yaratishga erishildi. O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha "Harakatlar strategiyasi" ning 4-yo'nalishida «farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarining arzon, sifatli dori vositalari bilan ta'minlanishini yaxshilash»¹ yuzasidan muhim vazifalar belgilab berilgan. Bu o'rinda mahalliy xomashyolar, jumladan, sellyuloza hosilalari asosida jahon bozorida raqobatlasha oladigan jarrohlik vositalarini yaratish muhim ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi "2022-2026-yillarda Respublikaning farmatsevtika tarmog'ini jadal rivojlantirishga oid qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida"gi PF-55-son Farmoni, 2017-yil 17-iyuldagi "Aholini dori vositalari va tibbiyot buyumlari bilan ta'minlash tizimini

¹ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-con "2017-2021-yillarda O'zbekiston respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida"gi farmoni

takomillashtirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida" gi PQ-3137 qarori shuningdek, ushbu sohada qabul qilingan boshqa huquqiy hujjatlarda ko'zda tutilgan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Dissertatsiya tadqiqoti Respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishiga muvofiq amalga oshirildi.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Hozirgi kunda dunyoda, tabiiy birikmalar asosida jarrohlik amaliyoti uchun yuqori samarali gemostatik vositalar yaratish borasida ko'plab yetakchi ilmiy markazlarda turli tadqiqotlar olib borilmoqda. Jumladan, jarrohlik amaliyotida qo'llaniluvchi gemostatik vositalar yaratish, ularning samaradorligini o'rganish, organizmga nojo'ya ta'siri, bioparchalanuvchanligi va biologik faolligini aniqlash borasida Carson J.L., Lewis K.M., Yoon H.S., Luz E., P.Baharlouei va boshqa ko'plab olimlar tomonidan tadqiqotlar olib borilgan.

Polisaxaridlar va ularning hosilalari asosida olingan gemostatik vositalar organizmga nisbatan nojo'ya ta'sirining kamligi, terapevtik ta'sir vaqtining davomiyligi va yo'nalganligi, tanlab ta'sir etishi kabi ijobiy xususiyatlari mavjud bo'lib, bunday vositalarga bo'lgan talab yuqori. Hozirgi kunda tibbiyot amaliyotida polisaxaridlar asosidagi "Surgicel", "Oxisel", "Celox" va boshqa gemostatik vositalar keng qo'llanilmoqda. Shu bilan birga, polisaxaridlar, jumladan, sellyuloza hosilalari asosida yangi turdagi mahalliy gemostatik vositalar olish va ularning ta'sir mexanizmlarini, biologik faolligi va tuzilishi orasidagi bog'liqliklarni aniqlashga bag'ishlangan tizimli tadqiqotlar jadal olib borilmoqda.

Mamlakatimizda polisaxaridlar, jumladan, sellyuloza hosilalari asosida gemostatik vositalar olish bo'yicha tadqiqotlar akademik A.S.Turaev, professorlar G.Raxmanberdiev va A.A.Sarimsoqovlar rahbarliklari ostida amalga oshirilgan. Polisaxarid hosilalari (monokarboksil sellyuloza, karboksimetilsellyuloza va boshqalar) asosida jarrohlik amaliyoti uchun mahalliy qo'llaniluvchi gemostatik vositalar olish bo'yicha Bioorganik kimyo instituti, Polimerlar kimyosi va fizikasi institutida izlanishlar olib borilmoqda. Bioorganik kimyo institutida akademik A.S.Turaev rahbarligida tabiiy polimerlar kollagen, karboksimetilsellyuloza, oksidlangan sellyuloza asosida bioparchalanuvchan gemostatik vositalar olish, ularning biologik faolligini o'rganish va ularning struktura-biologik faollik orasidagi bog'liqliklarni aniqlash borasida izlanishlar olib borilmoqda. Biroq, hozirgacha dastlabki sellyulozaning strukturasi hamda sintez sharoitini oksidlangan sellyulozaning bioparchalanishi va biologik faolliklariga ta'sirini aniqlash, sellyuloza makromolekulasiga kation tabiatli fragmentlarni kiritish orqali polikation tabiatli gemostatik faollika ega yangi hosilalarini sintez qilish borasida tadqiqotlar olib borilmagan.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Bioorganik kimyo instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining "Hayvon va o'simlik biopolimerlari asosida tiklanuvchi (umumiy, torakal va jag'-yuz) jarrohlik amaliyoti uchun

biomoyil so‘riluvchan jarrohlik buyumlarini yaratish” (2020-2023) ilmiy dasturi doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi sellyulozaning karboksil va guanidin guruhlarini tutuvchi bioparchalanuvchan hosilalarini sintez qilishning maqbul sharoitlarini aniqlash, olingan mahsulotlarning tuzilishi va biologik faolligini isbotlash orqali struktura – biologik faollik orasidagi bog‘liqliklarni aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

sellyuloza saqlovchi materiallarni $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ oksidlovchi aralashmasi va azot (IV)-oksidi gazi yordamida oksidlashning reaksiya sharoitlarini o‘rganish va maqbul reaksiya sharoitlarini aniqlash;

sellyulozaning polialdegid hosilalarini sintez qilish va ularni guanidin bilan konyugatsiyalanishining maqbul sharoitlarini aniqlash;

sellyulozaning karboksil va guanidin guruhlarini tutuvchi hosilalarining strukturasi va fizik-kimyoviy xususiyatlarining olinish sharoitiga bog‘liqligini aniqlash;

sellyulozaning karboksil va guanidin guruhlarini tutuvchi hosilalarining biologik faolliklarini (gemostatik faollik, zaharlilik, bioparchalanuvchanlik) o‘rganish va struktura-biologik faollik orasidagi bog‘liqliklarni aniqlash.

Tadqiqotning ob‘yekti sifatida paxta linti (PD=1400, M=225 kDa), tibbiyot dokasi (Ts 25060463-004:2021), viskoza mato (DS 8871-84), oksidlangan sellyuloza (OS), oksidlangan paxta linti (OSL), oksidlangan viskoza (OSV), oksidlangan tibbiyot dokasi (OSM), shuningdek, sellyulozaning polialdegid (PAS) va guanidin tutgan hosilalari (Guanidin sellyuloza) olingan.

Tadqiqotning predmeti sellyuloza saqlovchi materiallarni turli sharoitlarda oksidlanish jarayonlarini hamda sellyulozani peryodat oksidlanish va olingan polialdegid hosilalarning guanidin bilan konyugatsiyalanish xususiyatlarini tadqiq etish, olingan oksidlangan va konyugatsiyalangan hosilalarning tuzilishi, fizik-kimyoviy va biologik (gemostatik faollik, bioparchalanuvchanlik, zaharlilik) xususiyatlarini aniqlash hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishida kimyo usullari (polisaxaridlarni oksidlash, kimyoviy modifikatsiyalash, konyugatsiyalash, faollashtirish), birikmalarning kimyoviy tuzilishlarini aniqlash (UB-, IQ-, YaMR-spektroskopiya, skanerlovchi elektron mikroskop, element tahlil, rentgen tuzilish tahlil) hamda farmako-toksikologik tadqiqot usullaridan foydalanilgan.

Dissertatsiya tadqiqotining ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

sellyulozani $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ tarkibli oksidlovchi aralashma yordamida oksidlash jarayonida ilk bor ultratovushdan foydalanish oksidlanish jarayonini jadallashtirishi, hamda mahsulotning oksidlanish darajasini ortishiga olib kelishi va oksidlanish vaqtini 4 marta qisqartirishi isbotlagan;

sellyuloza saqlovchi materiallarni azot (IV)-oksidi gazi yordamida oksidlashning maqbul reaksiya sharoitlari aniqlangan va boshlang‘ich materiallarni faollashtirish orqali oksidlanish jarayonini tezlashtirish usuli ishlab chiqilgan;

sellyulozaning polialdegid hosilasining guanidin bilan konyugatsiyalanishning maqbul reaksiya sharoitlari aniqlangan va tarkibida 17-90 mol% guanidin tutuvchi hosilalar sintez qilingan;

sellyulozaning karboksil hamda guanidin guruhlari saqlovchi hosilalarining strukturasi va fizik-kimyoviy xususiyatlari o'rganilgan va sintez-struktura bog'liqliklari aniqlangan;

sellyulozaning karboksil guruhlari tutgan hosilasi asosida polianion tabiatli, guanidin guruh tutuvchi hosilasi asosida esa polikation tabiatli gemostatik vositalar olish mumkinligi isbotlangan va ularning struktura-faollik bog'liqliklari aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

tadqiqot natijalari asosida sellyuloza saqlovchi materiallarni turli sharoitlarda oksidlash orqali bioparchalanuvchan, allergiya chaqirmaydigan mahalliy gemostatik vositalar olish mumkinligi aniqlangan;

sellyulozaning guanidin guruhi tutuvchi hosilalari asosida organizmda bioparchalanuvchan, allergiya chaqirmaydigan mahalliy gemostatik vositalar olish mumkinligi isbotlangan;

oksidlangan sellyuloza asosida "OSL", "OSM", "OSV" va sellyulozaning guanidin saqlagan hosilalari asosida "Guanidin sellyuloza" mahalliy qo'llaniluvchi gemostatik vositalari olingan;

oksidlangan sellyuloza asosida "OSL" gemostatik kukuni, oksidlangan viskoza asosida esa "OSV" gemostatik materiali olishning laboratoriya reglamenti ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ularning zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullarini qo'llash orqali olinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash Student kriteriyasi yordamida, o'rtacha qiymatning ishonchlilik intervali oraliq qiymatlarini hisoblagan holda olib borilgan. Olingan natijalarning isboti mutaxassislarning ekspert baholari, ularning respublika va xalqaro konferensiyalardagi muhokamasi bo'lib, natijalarni O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan tan olingan mahalliy va xalqaro ilmiy jurnallarda chop etilganligi bilan asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, sellyulozaning karboksil va guanidin guruhlari tutuvchi bioparchalanuvchan hosilalarining sintezi, shuningdek, olingan hosilalarning mahalliy gemostatik faolligi hamda struktura-biologik faollik orasidagi bog'liqlik qonuniyatlari ilmiy asoslanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, oksidlangan sellyuloza asosida, polianion tabiatli "OSM", "OSV" va "OSL" gemostatik vositalari, shuningdek sellyulozaning guanidin tutgan hosilalari asosida polikation tabiatli, kukun ko'rinishidagi "Guanidin sellyuloza" bioparchalanuvchan gemostatik vositalari olishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Sellyuloza va uning hosilalari asosida bioparchalanuvchan gemostatik vositalar olish, ularning strukturasi va biologik faolligini aniqlash bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

oksidlangan sellyuloza asosida gemostatik vosita olish usuliga O'zbekiston Respublikasi Intellektual mulk agentligining foydali model patenti olingan (UZ FAP 02268, 2023). Natijada, sellyuloza saqlovchi materiallarni azot (IV)-oksidi

yordamida eritmada oksidlash jarayonida ultratovushni qo'llash orqali yuqori samarali gemostatik vositalar olish imkonini bergan;

sintez qilingan oksidlangan sellyuloza namunalari Belarussiya milliy fanlar akademiyasi "Mikrobiologiya" institutida probiotiklarni adsorbsion immobilizatsiyalash uchun bioparchalanuvchan asos (polimer matritsa) sifatida foydalanilgan (Belarussiya milliy fanlar akademiyasi "Mikrobiologiya" institutining 2024-yil 26-iyundagi №272-01-16/781 sonli ma'lumotnomasi). Natijada, oksidlangan sellyuloza namunalari probiotik hujayralarni stress omillar ta'siridan himoya qilish va ularning faolligini saqlab qolish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 5 ta halqaro va 11 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 23 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining doktorlik dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan 5 ta respublika va 2 ta xorijiy jurnallarda nashr etilgan, shuningdek 1 ta foydali model uchun patent olingan.

Dissertatsiyaning hajmi va tuzilishi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to'rtta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 116 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zaruriyligi, ularning maqsad va vazifalari asoslab berilgan, tadqiqotning obyekti va predmeti tavsiflangan, tadqiqotning O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi ko'rsatilgan. Tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilinib, natijalarning nazariy va amaliy ahamiyati, tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy etish asoslari bayon etilgan, nashr qilingan ilmiy ishlar va dissertatsiyaning tarkibiy tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Mahalliy gemostatik materiallar, ularning xususiyatlari va qo'llanilishi**» deb nomlangan birinchi bobida mahalliy qo'llaniluvchi gemostatik materiallar, ularning olinish usullari, xususiyatlari, ta'sir mexanizmlari hamda ishlatilishi bo'yicha adabiyot ma'lumotlari ko'rib chiqilgan va tahlil qilingan.

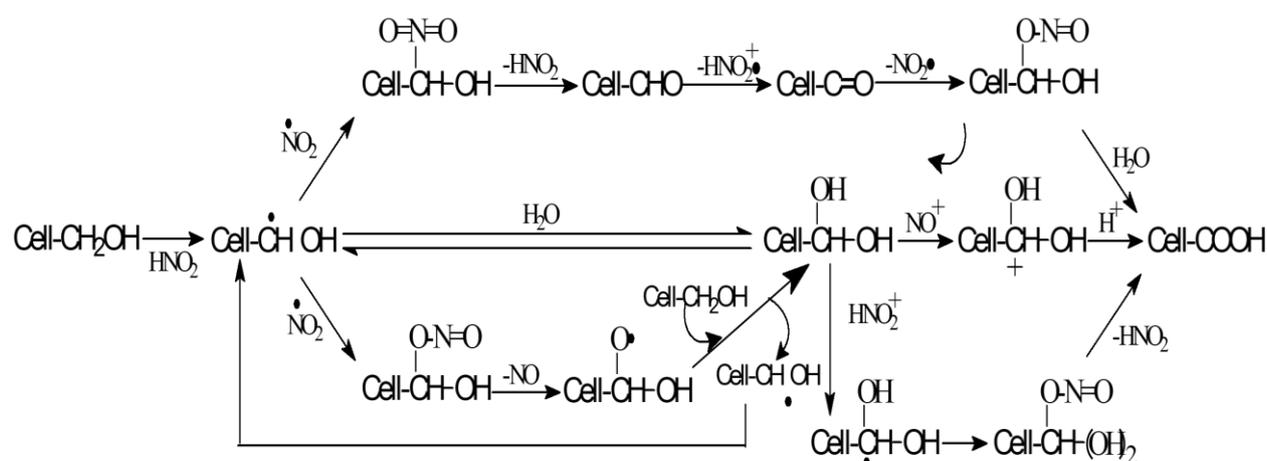
Dissertatsiyaning «**Sellyulozaning karboksil hamda guanidin tutgan hosilalari sintezi, ularni fizik-kimyoviy va biologik tadqiq qilish usullari**» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqotda foydalanilgan reagentlar va jihozlar, ularning tavsiflari, sellyulozaning karboksil va guanidin tutuvchi hosilalarining sintezi, strukturasi va biologik faolliklarini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqot va tahlil usullari bayon qilingan.

Dissertatsiyaning «**Sellyuloza saqlagan materiallarni oksidlash, strukturasi, fizik-kimyoviy xossalari va biologik faolligi**» deb nomlangan uchinchi bobida sellyuloza va viskoza asosidagi materiallarning $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ -

NaNO₂ tarkibli oksidlovchi arashmasi hamda azot (IV)-oksidi gazi yordamida oksidlash reaksiyalari, mahsulotlarning tuzilishi, fizik-kimyoviy xususiyatlari va biologik faolligini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqot natijalari keltirilgan.

Monokarboksilsellyuloza sintezi bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilganligiga qaramay, tarkibida sellyuloza saqlovchi va struktura jihatidan farqlanuvchi turli materiallarning oksidlanish reaksiyalarini tizimli o'rganish bo'yicha tadqiqotlar kam. Shu bois, tarkibida sellyuloza va viskoza saqlovchi hamda struktura jihatidan farqlanuvchi materiallarni turli sharoitlarda oksidlash bo'yicha tadqiqotlar olib borildi.

Tadqiqotimizda sellyuloza va viskoza asosidagi materiallar paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza matosini HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ aralashmasi yordamida oksidlash jarayoni va bu jarayonga turli omillarning ta'siri o'rganildi. Odatda sellyulozani HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ aralashmasi yordamida oksidlash reaksiyasida oksidlovchi agent vazifasini asosan azot oksidlari (NO, N₂O₃, NO₂ va N₂O₅) bajaradi. Shuning uchun sellyulozani azot oksidlari ishtirokida oksidlash reaksiyalarini quyidagi sxema orqali ifodalash mumkin (1-sxema).

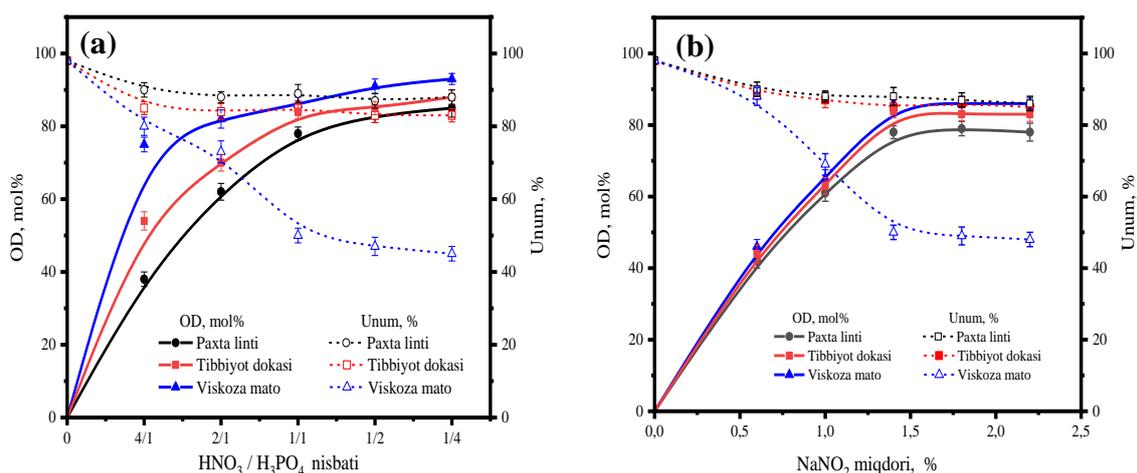


1-sxema. Sellulozaning HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ tarkibli oksidlovchi aralashma yordamida oksidlanish reaksiya mexanizmi

Yuqoridagi sxemadan ko'rinadiki, oksidlovchi aralashmada hosil bo'lgan NO₂ va NO ning yuqori konsentratsiyasi hamda ulardagi juftlashmagan elektronlar hisobiga sellyuloza molekulasidan bitta vodorod atomini tortib oladi va Cel-C(•)H-OH hosil qiladi. So'ngra N[•]O₂ ning keyingi hujumi natijasida hosil bo'lgan oraliq mahsulotlardan N[•]O va HNO₂ ning ajralib chiqishi Cel-CH(OH)₂ va Cel-CHO hosil bo'lishiga olib keladi. Keyingi bosqichda HNO₂ ning eliminatsiyalanishi va N[•]O₂ ning navbatdagi hujumi, shuningdek, protonni tortib olish mexanizmi natijasida hosil bo'lgan Cel-CH(OH)₂ dan Cel-COOH hosil bo'ladi.

Tadqiqotlarimizda paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza mato namunalarning oksidlash reaksiyalari HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ aralashmasi yordamida (sellyuloza va oksidlovchi aralashmaning nisbati 1:14 massa/hajm) 10-40°C haroratda, 6-72 soat davomida olib borildi.

1-(a) rasmda ko‘rinadiki, oksidlovchi aralashmada H_3PO_4 miqdorining oshirib borilishi olingan mahsulotlar oksidlanish darajasining (OD) ortishiga olib keladi.

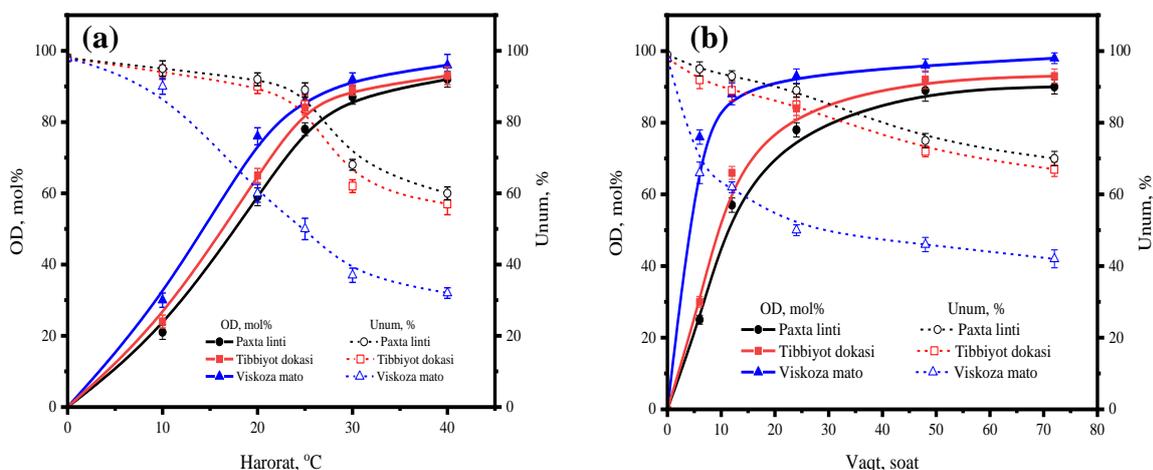


1-rasm. Oksidlovchi aralashmadagi kislotalar nisbati (a) hamda NaNO₂ miqdorining (b) mahsulotlar oksidlanish darajasi va unumiga bog‘liqligi (reaksiya sharoiti: $t=25^{\circ}C$, $\tau=24$ soat)

Jumladan, nitrat (kons.70%) va ortofosfat (kons.85%) kislotalarining o‘zaro hajmiy nisbatlari 4/1 nisbatdan 1/4 nisbatgacha o‘zgartirilganda, mahsulotlarning oksidlanish darajasi qiymati paxta lintida 38 mol% dan 85 mol% gacha, tibbiyot dokasida 54 mol% dan 88 mol% gacha, viskoza matosida esa 75 mol% dan 93 mol% gacha ortadi. Bu esa reaksiyada H_3PO_4 miqdorining muhim o‘rin tutishidan dalolat beradi.

Oksidlovchi aralashma tarkibidagi NaNO₂ miqdori 1,4% ni tashkil etganda namunalarning maksimum oksidlanishiga erishildi (1-(b) rasm).

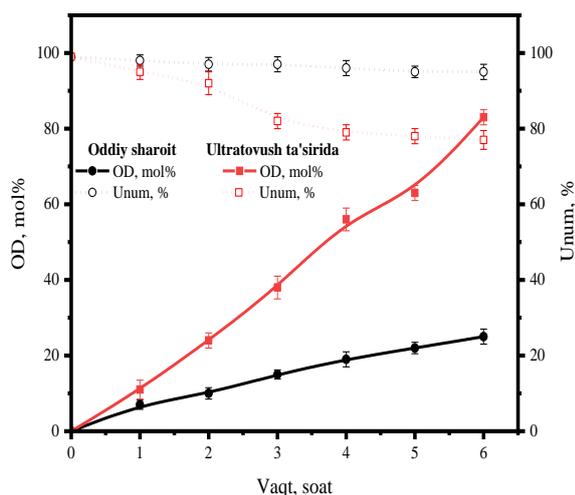
Tadqiqotlarda, reaksiya davomiyligi va harorat oshirilganda mahsulotning OD qiymati ortishi kuzatildi. Reaksiya davomiyligini 6 soatdan 72 soatgacha oshirib borilishi mahsulotlarning OD qiymatlarini paxta lintida 25 mol% dan 90 mol% gacha, tibbiyot dokasida 30 mol% dan 93 mol% gacha, viskoza matosida esa 72 mol% dan 96 mol% gacha ortishiga olib keladi (2-(b) rasm).



2-rasm. Harorat (a) hamda reaksiya davomiyligining (b) olingan mahsulotlar oksidlanish darajasi va unumiga bog‘liqligi (reaksiya sharoiti: $HNO_3:H_3PO_4=1:1$, NaNO₂ miqdori kislotalar aralashmasiga nisbatan 1,4%)

Reaksiyada haroratning 10°C dan 40°C gacha oshirilishi mahsulotlar oksidlanish darajasi qiymatlarini tegishlicha paxta lintida 21 mol% dan 92 mol% gacha, tibbiyot dokasi asosidagi namunalarda 24 mol% dan 93 mol% gacha, viskoza mato asosidagi namunalarda esa 30 mol% dan 96 mol% gacha ortishiga olib kelishi aniqlandi (2(a)-rasm). Biroq harorat ortishi bilan mahsulotning unumi keskin kamayishi kuzatildi. Bu yuqori harorat ta'sirida kislotalar reaksiyon qobilyatining ortishi natijasida polimer zanjirining destruksiya uchraishi bilan bog'liq.

Shuningdek, tadqiqotlarimizda paxta sellyulozasini HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ tarkibli oksidlovchi aralashmada oksidlanish jarayoniga ultratovush (UT) to'liqlarining tasiri o'rganildi. Jumladan, ultratovush to'liqlari ta'sirida reaksiya davomiyligini 1 soatdan 6 soatgacha oshirib borilganda mahsulot OD qiymati tegishlicha 11 mol% dan 83 mol% gacha ortishi kuzatildi (3-rasm).



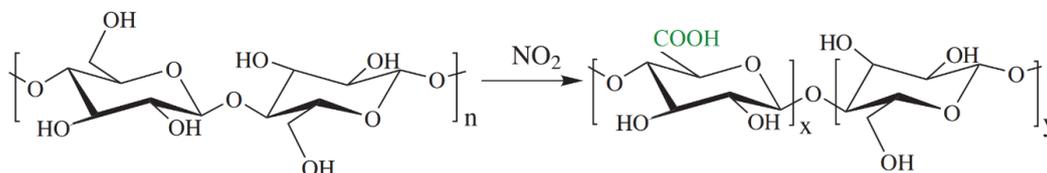
3-rasm. Oksidlanish jarayoniga ultratovush to'liqlarining ta'siri.
(reaksiya sharoiti: HNO₃:H₃PO₄=1:1, NaNO₂ miqdori kislotalar aralashmasiga nisbatan 1,4%, t=25°C, UT=40 KGs)

Bu holat ultratovush tebranishlarining oksidlanish jarayoniga ta'siri bilan bog'liq bo'lib, reaksiyon muhitda paydo bo'ladigan akustik kavitatsiya mexanizmi (pufakchalar shakllanishi, o'sishi va yorilishi) ta'sirida

juda qisqa vaqt davomida yuqori harorat va bosimning hosil bo'lishi bilan izoxlanadi. Ushbu qisqa muddatli yuqori harorat va bosim ta'sirida hosil bo'lgan yuqori energiya oksidlanish darajasi baland bo'lgan mahsulot olish imkonini beradi.

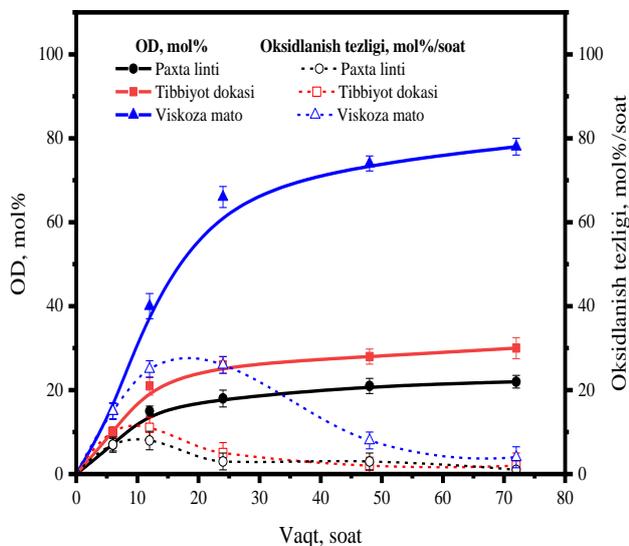
Olib borilgan tadqiqotlar natijasida sellyuloza saqllovchi materiallarni (paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza matosi) HNO₃/H₃PO₄-NaNO₂ aralashmasi yordamida oksidlash jarayonining maqbul sharoitlari aniqlandi va oksidlanish darajasi qiymati yuqori bo'lgan namunalar olindi. Oksidlanish jarayoniga ultratovush tebranishlarini qo'llash orqali qisqa vaqtda yuqori oksidlanish darajasiga ega namunalar olish mumkinligi isbotlandi.

Keyingi tadqiqotlarimizda paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza matosini azot (IV)-oksidning gaz fazasida oksidlash jarayoni o'rganildi. Namunalarni azot (IV)-oksid yordamida oksidlanish reaksiyasini quyidagi reaksiya tenglamasi orqali ifodalash mumkin.



2-sxema. Sellyulozani azot (IV)-oksid yordamida oksidlanish reaksiyasi

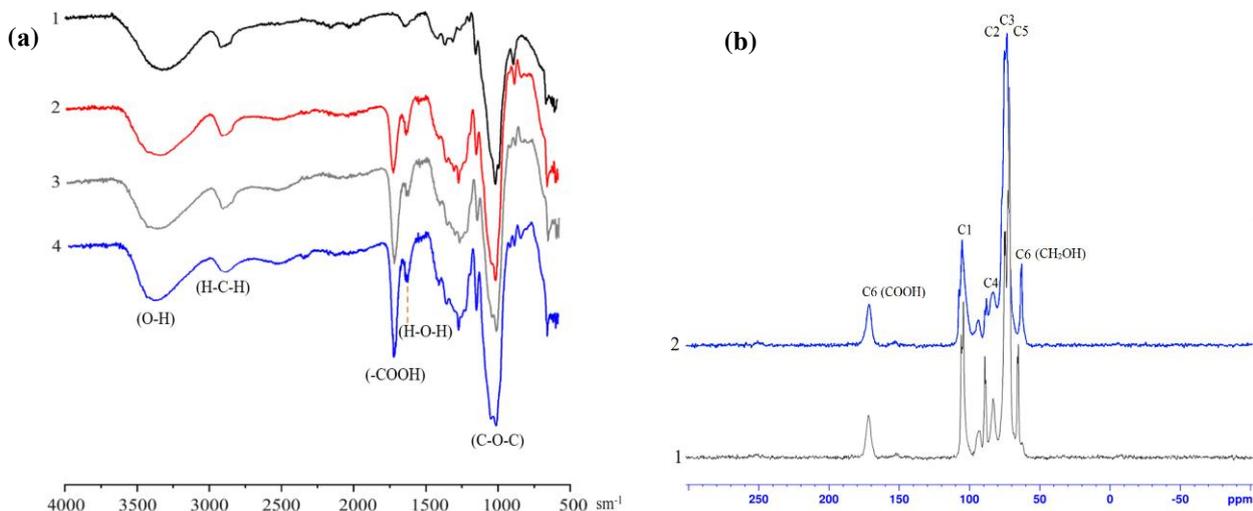
Paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza matosi azot (IV)-oksidining gaz fazasida oksidlash jarayoniga turli omillarning ta'siri o'rganildi. Jumladan, reaksiya davomiyligini 6 soatdan 72 soatgacha oshirib borilishi mahsulotlarning oksidlanish darajasini paxta lintida 7 mol% dan 22 mol% gacha, tibbiyot dokasi asosidagi namunalarda 10 mol% dan 30 mol% gacha, viskoza matosida esa 15 mol% dan 78 mol% gacha ortishiga olib keldi (4-rasm).



4-rasm. Paxta linti, tibbiyot dokasi va viskoza mato namunalarini azot (IV)-oksidining gaz fazasida oksidlanish jarayonida OD qiymati hamda oksidlanish tezligining o'zgarishi

Tajribalarda paxta linti va tibbiyot dokasi namunalarining oksidlanish tezligi reaksiyaning daslabki bosqichlarida ortib borib reaksiyaning 6-12 soatlari oralig'ida eng yuqori oksidlanish tezligini namoyon qildi (1,33 va 1,83 mol%/soat). Reaksiyaning keyingi soatlarida oksidlanish tezligi sekin asta kamayib bordi. Navbatdagi 24-72 soatlar oralig'ida oksidlanish darajasi qiymati deyarli o'zgarmadi. Viskoza matosi namunalarida bo'lsa reaksiyadagi eng yuqori oksidlanish tezligi 12-24 soat oralig'ida qayd etildi (2,16 mol%/soat). Keyingi soatlarda reaksiyaning tezligi sekin asta kamayib bordi.

Tadqiqot ob'ektlarining oksidlanishi natijasida hosil bo'lgan, karboksil guruhlarini tutuvchi sellyuloza hosilalarining strukturalari IQ va YaMR spektroskopiyasi usullari yordamida o'rganildi. Jumladan, oksidlangan sellyuloza namunalarda IQ spektrining 1700-1750 cm^{-1} sohasida -COOH guruhidagi C=O bog'ining assimetrik valent tebranishlariga mos yutilish kuzatildi (5-(a) rasm).



5-rasm. Oksidlangan sellyulozaning IQ (a) va ^{13}C YaMR (b) spektrlari (IQ spektr: 1-sellyuloza, 2-OSV OD=27 mol%, 3-OSV OD=45 mol%, 4-OSV OD=78 mol%; YaMR spektr: 1-OSL OD=76 mol%, 2-OSV OD=78 mol%)

Oksidlangan sellyulozaning ^{13}C YaMR spektrida polimer elementar zvenosidagi uglerod atomlariga tegishli bo‘lgan signallar spektrning 63, 74, 83, 93, 105 va 172 m.u. sohasida aniqlandi.

Spektrning 63 m.u. sohasida kuzatilgan signal halqadagi C-6 (CH_2OH) uglerod atomiga, 83 va 105 m.u. sohasidagi signallar esa tegishli C-4 hamda C-1 uglerod atomlariga tegishli. Halqadagi C-2, C-3 va C-5 uglerod atomlarining signallari spektrning bir-biriga juda yaqin bo‘lgan 68-80 m.u. sohalari oralig‘iga mos keladi. Shuningdek, spektrning 172 m.u. sohasida yangi signal aniqlandi. Ushbu signal C-6 (CH_2OH) uglerod atomining oksidlanishi natijasida hosil bo‘lgan yangi -COOH guruhining uglerod atomiga tegishlidir (5-(b) rasmga qarang).

Shuningdek, oksidlanish natijasida sellyuloza namunalarining strukturasi va morfologik xususiyatlari rentgen difraksiyasi hamda SEM yordamida o‘rganildi. Tadqiqot natijalari oksidlanish natijasida sellyuloza saqllovchi materiallarning molekulyar ust strukturalarida o‘zgarishlar sodir bo‘lganligini, jumladan, ularning fibrillyar tolalari va bo‘laklari sirtida turli yoriq, shish va notekisliklar hosil bo‘lganligini ko‘rsatdi. Bunday o‘zgarishlar ularning biologik faolligiga ham ta’sir ko‘rsatadi. Notekis fibrillyar struktura bois materiallar qon elementlarining ushbu yoriq va netekisliklarda oson to‘planishi va gemostazni chaqirishiga imkon yaratadi.

Tadqiqotlarda oksidlangan sellyuloza saqllovchi materiallarning: paxta linti asosidagi OSL-76, tibbiyot dokasi asosidagi OSM-54, viskoza matosi asosidagi OSV-45 va OSV-78 namunalarining gemostatik faolligi o‘rganildi. Taqqoslash maqsadida “Surgicel” gemostatik vositasidan foydalanildi.

1-jadval

Oksidlangan sellyuloza saqllovchi materiallarning kalamushlarda parenximatov qon ketish vaqti hamda qon yo‘qotish miqdoriga ta’siri

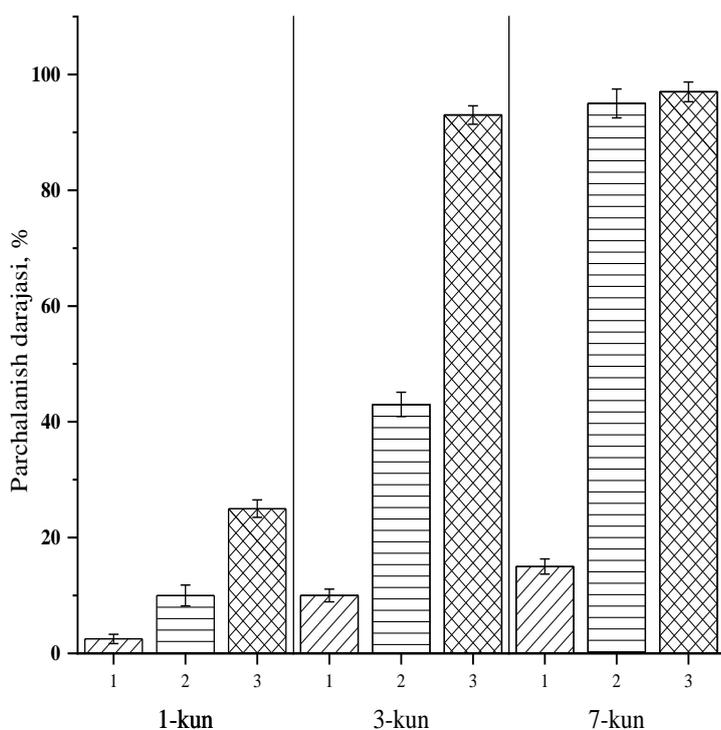
Namuna	Qon ketish vaqti			Qon yo‘qotish miqdori		
	soniya	%	*p	g	%	*p
OSL-76	35±6	19,4	0.000013	0,091±0,006	7,1	0.000026
OSM-54	57±5	31,7	0.000015	0,718±0,080	56,2	0.006387
OSV-45	84±6	46,7	0.000216	0,104±0,010	8,1	0.000028
OSV-78	26±6	14,4	0.000009	0,094±0,008	7,3	0.000026
Surgicel	45±4	25,0	0.000013	0,072±0,006	5,6	0.000023
Nazorat	180±12	100		1,278±0,122	100	

Izoh, *- p < 0.001 nazoratga nisbatan

Yuqoridagi 1-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, o‘rganilayotgan materiallar strukturaviy jihatlari hamda oksidlanish darajasiga bog‘liq ravishda turlicha gemostatik faollikni nomoyon qildi. Jumladan OSL-76 namunasi parenximatov qon ketish vaqtini nazorat guruhiga nisbatan taqqoslanganda 19,4% gacha, OSM-54 namunasi 31.7% gacha, OSV-45 namunasi esa 46.7% gacha, OSV-78 namunasi

14,4% gacha “Surgicel” gemostatik vositasi esa 25,0% gacha qisqartirishi aniqlandi. Umuman olganda tadqiq etilgan materiallarning gemostatik faolligi OSV-45 < OSM-54 < Surgicel < OSL-76 < OSV-78 tartibda ortib bordi. Paxta linti va viskoza matosi asosida olingin materiallar “Surgicel” vositasidan yuqori gemostatik faollik ko‘rsatdi.

Oksidlangan sellyuloza saqlovchi materiallarning *in vitro* sharoitda va organizm muhitida bioparchalanishi o‘rganildi. *In vitro* sharoitdagi tadqiqotlarda namunalarning parchalanish darajasi fosfat bufer (pH=7,4) eritmasida materialning vazn yo‘qotishiga qarab aniqlandi (6-rasm).



6-rasm. Oksidlangan sellyuloza namunalarining *in vitro* sharoitda parchalanuvchanlik ko‘rsatkichlari (1-OSV OD=15, 2-OSV OD=45, 3-OSV OD=78)

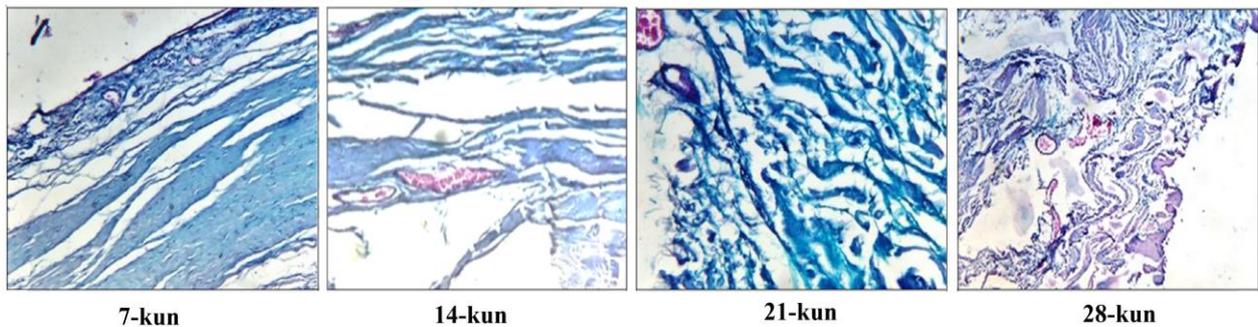
6-rasmda keltirilgan diogramмага asosan, degradatsiya tezligiga qarab oksidlangan sellyuloza namunalarini ikki guruhga bo‘lish mumkin. Birinchi guruhga oksidlanish darajasi qiymati 45 va 78 mol% bo‘lgan oksidlangan sellyuloza namunalari kiradi, ular oksidlanish darajasiga qarab yetti kun ichida butunlay

parchalanishi mumkin. Ikkinchi guruhga tarkibida 15 mol% karboksil guruhlarini bo‘lgan oksidlangan sellyuloza namunasi kiradi, u *in vitro* sharoitda bioparchalanish jarayoniga ancha chidamli bo‘lib, gidrolizlanish davomiyligi 40 kunga yetadi.

Bioparchalanuvchanlikni in vivo usulda aniqlash. Gistologik tadqiqotlarda namunalarning parchalanish tezligi ularning oksidlanish darajasiga bog‘liq ravishda implantatsiyaning 7-21-sutkasida to‘liq so‘rilganligi aniqlandi.

Bioparchalanishning eng faol davri 14-21 sutka oralig‘ida to‘liq amalga oshganligi, to‘qimalarda ikkilamchi alteratsiya distrofik o‘zgarishlarning keskin kamayganligi aniqlandi. Mushak tutamlari va gipodermada chandiqli o‘zgarishlar aniqlanmadi. Implantatsiyadan keyingi 14-sutkadan boshlab to‘qimalarning shikastlangan soxalarida reparativ regeneratsiya jarayonini rivojlanganligi kuzatildi.

Morfo-gistologik tadqiqotlarda tajriba kalamushlari teri ostiga implantatsiya qilingan materiallar ushbu muddatda to‘liq bioparchalanishi va implantatsiya joylarida nojo‘ya allergik reaksiyalar kuzatilmaganligini ko‘rsatdi.



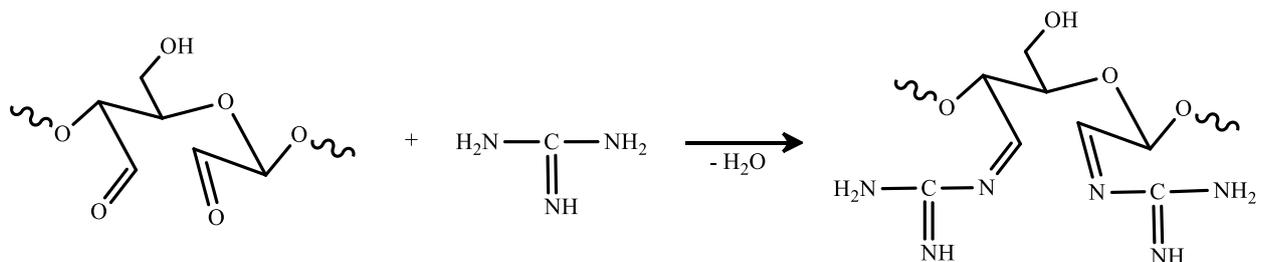
7-rasm. Oksidlangan sellyuloza (OSV OD=78 mol%) namunasiga implantatsiyadan keyingi to‘qimalarning reaksiyasi (rasmlar o‘lchami 4×10)

Tadqiqot natijalari oksidlangan sellyuloza asosida olingan materiallarni ichki organlarning jarrohlik amaliyotlarida gemostatik vosita sifatida qo‘llash istiqbolli ekanligini ko‘rsatdi.

Dissertatsiyaning “**Sellyulozaning guanidin tutgan hosilalari sintezi, strukturasi, fizik-kimyoviy xossalari va biologik faolligi**” deb nomlangan to‘rtinchi bobida sellyulozaning guanidin tutgan hosilalarining sintezi, olingan hosilalarning strukturasi isbotlash, fizik-kimyoviy xossalari va biologik faolligini o‘rganishga bag‘ishlangan. Sellyulozaning guanidin tutgan hosilalarining sintezi bir necha bosqichda amalga oshirildi. Dastlab sellyulozani peryodat oksidlanish reaksiyasi orqali polialdegid hosilalari sintez qilindi va keyingi bosqichda sellyuloza polialdegid hosilalarini guanidin bilan nukleofil birikish reaksiyalari o‘rganildi.

Sellyulozani peryodat oksidlanish reaksiyasi peryodat kislota tuzlari ishtirokida olib borildi. Reaksiya sharoiti va sellyulozani faollashtirish jarayonining mahsulotlar oksidlanish darajasiga ta’siri o‘rganildi. Jumladan, reaksiyani xona xaroratida (20°C), kuchsiz kislotali muhitda (pH = 4.25), sellyuloza:IO₄⁻ = 1:1.5 mol nisbatida olib borish orqali tarkibida 15.2-82.5 mol% miqdorda aldegid guruhlari tutuvchi sellyuloza polialdegid hosilalari sintez qilindi. Boshlang‘ich paxta lintini inkludatsiya qilish orqali mahsulot oksidlanish darajasini 95 mol% gacha oshirishga erishildi.

Keyingi bosqichda sellyuloza polialdegid hosilasini guanidin bilan nukleofil birikish reaksiyalari o‘rganildi. Reaksiya tenglamasini quyidagicha ifodalash mumkin:



3-sxema. PAS ning guanidin bilan nukleofil birikish reaksiyasi sxemasi

Ma’lumki, birlamchi aminlarning karbonil birikmalar bilan nukleofil birikish reaksiyalari birlamchi aminning nukleofilligiga, polialdegidning tautomer holatiga

va reaksiya sharoitiga bog'liq bo'ladi. Guanidin kuchli nekleofil reagent bo'lib polialdegidlarning barcha toutomer holatlari (aldegid, gemdiol, besh va olti a'zoli siklik, yarim atsetal va boshq.) bilan oson reaksiyaga kirishishini bilgan xolda, reaksiya sharoitlarining mahsulot unumiga ta'siri o'rganildi.

2-jadval

PAS va guanidin molyar nisbatini reaksiya mahsulotlarining almashinish darajasiga bog'liqligi ($t=22^{\circ}\text{C}$; $\tau=2,0$ soat, PAS OD=92 mol%; $\gamma=184,0$).

№	-CHO:CH ₅ N ₃ molyar nisbatlari	Almashinish darajasi, mol%	Azot miqdori, %	Guanidin miqdori, mas.%
1	1,0:0,5	18,3±0,9	7,1±0,3	10,8±0,3
2	1,0:1,0	42,6±1,2	18,3±0,8	25,3±1,0
3	1,0:1,5	67,1±0,8	26,0±1,2	39,7±1,4
4	1,0:2,0	90,5±1,2	32,3±1,4	53,8±1,8
5	1,0:2,5	91,3±2,1	32,9±1,3	54,2±2,0

2-jadvaldan ko'rinib turibdiki, reaksiyon aralashmadagi guanidinning mol miqdorini 2,0 mol gacha oshirib borilishi mahsulot tarkibidagi guanidin miqdorining ortib borishiga olib keladi va bunda polialdegid tarkibidagi deyarli barcha aldegid guruhlarga guanidinning nukleofil birikishi kuzatiladi. Olib borilgan tadqiqotlar natijasida tarkibida 90,5 mol% guanidin tutuvchi sellyuloza hosilalari olindi. Reaksiyada guanidin mol miqdorining keyingi oshirilishi mahsulot tarkibidagi guanidin miqdoriga deyarli ta'sir qilmadi.

Navbatdagi tadqiqotlar sellyulozaning guanidin guruh tutgan hosilalarining gemostatik faolligini o'rganishga bag'ishlandi. Ushbu tadqiqotlar uchun almashinish darajasi 17, 31 va 80 mol% bo'lgan guanidin sellyuloza (GS) sintez qilindi hamda almashinish darajasi 86 mol% bo'lgan polialdegid sellyulozaning (PAS) ham faolligi o'rganildi. Taqqoslovchi vosita sifatida polikation hossal polisaxarid - hitozan asosida olingan "Celox" gemostatik vositasidan foydalanildi. Mazkur tadqiqot natijalari 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

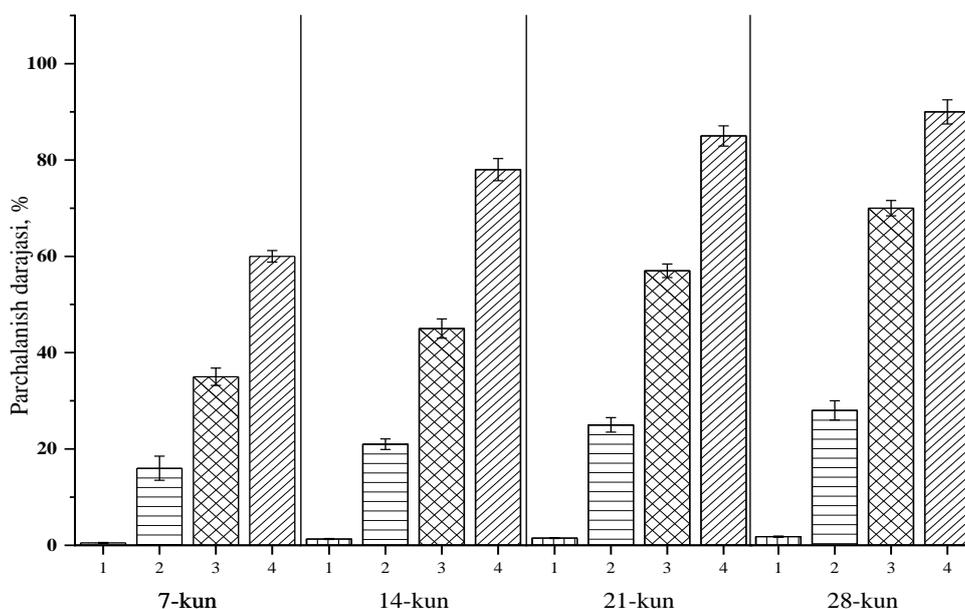
Sellyuloza hosilalarining parenximatoz qon ketish vaqti hamda qon yo'qotish miqdoriga ta'siri

№	Namuna nomi	Qon ketish vaqti			Qon yo'qotish miqdori		
		soniya	%	*p	g	%	*p
1	Nazorat	180±12	100		1,28±0.12	100	
2	Sellyuloza	150±6	83,3	0,000264	1,1±0.14	85,9	0.000128
3	PAS-86	138±12	76,6	0,000243	1,2±0.13	93,7	0.000035
4	GS-17	72±6	40,0	0,000007	0,58±0.02	45,3	0.000061
5	GS-31	37±2	20,5	0,000216	0,34±0.01	26,5	0.000028
6	GS-80	132±2	73,3	0,000232	0,9±0.11	70,3	0.000086
7	Celox	35±2	19,4	0,000013	0,25±0.01	19,5	0.000023

Izoh, *- $p < 0.001$ nazoratga nisbatan

Yuqoridagi 3-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, sellyuloza va PAS-86 namumalarida kuchsiz gemostatik faollik kuzatilgan bo‘lsa, tarkibida guanidin guruhlar tutgan namunalarda gemostatik faollik nisbatan yuqori. Guanidin miqdori 31 mol% bo‘lgan (GS-31) namuna yuqori gemostatik faollik namoyon qilishi, guanidin guruhlar miqdori bundan kam yoki yuqori bo‘lishi gemostatik faollikning nisbatan past bo‘lishini ko‘rsatdi. Bizning fikrimizcha, guanidin sellyulozaning gemostatik faolligi uning fibrillar tuzilishiga hamda tarkibidagi guanidin guruhlarining miqdoriga bog‘liq bo‘lib, namunalarda guanidin miqdorining ortishi gemostatik faollikning ortishiga olib keladi. Biroq tajribalarda guanidin guruhi yuqori bo‘lgan (GS-80) namunalarda modifikatsiya jarayonidagi fibrillar strukturasi yo‘qolishi hisobiga gemostatik faollikning kamayishi kuzatildi.

Sellyulozaning guanidin tutgan hosilalarini *in vitro* va *in vivo* sharoitda bioparchalanishini o‘rganildi. *In vitro* tadqiqotlarda na‘munalarning parchalanish darajasi fosfat bufer (pH=7,4) eritmasida namunalarning massa yo‘qotishiga qarab aniqlandi. Mazkur tadqiqot natijalari 8-rasmda keltirilgan.

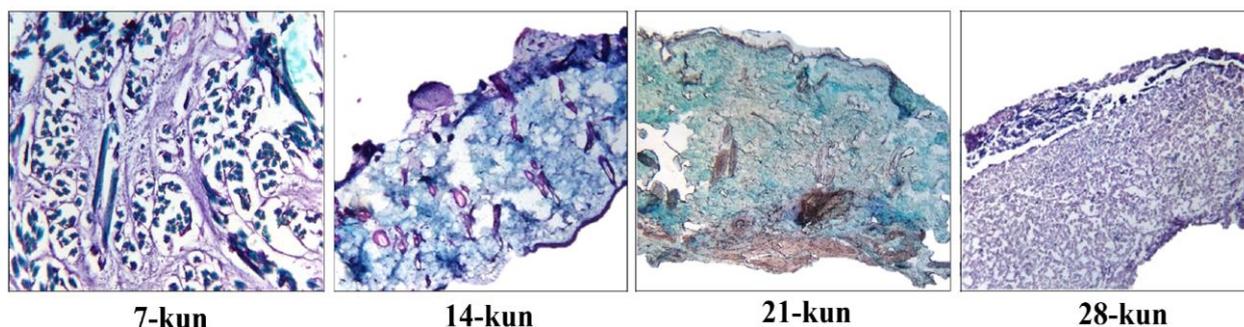


8-rasm. Sellyulozaning guanidin tutgan hosilalarining parchalanuvchanlik ko‘rsatkichlari (1-Sellyuloza, 2-GS AD=17, 3-GS AD=31, 4-GS AD=80)

Yuqoridagi 8-rasmda keltirilgan diogrammadan ko‘rinib turibdiki, guanidin sellyulozaning almashinish darajasi ortib borishi bilan ularning parchalanish tezligi ham ortib boradi. Tadqiqotda inkubatsiyaning 28-kuniga kelib, tarkibida 17 mol% guanidin guruhlari saqlagan guanidin sellyuloza 28% ga, 31 mol% almashinish darajasiga ega namuna 70% ga hamda 80 mol% almashinish darajasiga ega guanidin sellyuloza esa 90% ga parchalanganligi aniqlandi.

Namunalarning bioparchalanuvchanligini *in vivo* usulda o‘rganish bo‘yicha o‘tkazilgan tadqiqotlarda sellyulozaning guanidin tutgan hosilalari orasida almashinish darajasi 31 mol% bo‘lgan namunada olib borildi. Buning uchun ushbu namuna 7, 14, 21 va 28 kun davomida kalamushlar teri osti soxasiga implantatsiya qilindi, so‘ngra kalamushlar dekapitatsiya qilinib, namunalarning parchalanuvchanlik ko‘rsatkichlari aniqlandi va har birining teri osti to‘qimasi o‘rganildi.

Gistologik tadqiqotlar, sellyulozaning guanidin tutgan hosilalarini implantatsiya qilingach, 7 kundan keyin, teri osti va mushak to‘qimasi yuzasida oraliq shishlar, o‘choqli destruksiya uchragan Schiff musbat tuzilmalar borligi aniqlandi. Ushbu tuzilmalar ko‘k moviy rangda bo‘lib, gemostatik vositaning parchalanishi natijasida nordon tabiatli mukopolisaxaridli o‘choqlar hosil bo‘lganligidan dalolat beradi. Teri osti to‘qimalarida keskin destruktiv o‘zgarishlar aniqlanmadi. Ushbu soxadagi tomirlarda sezilarli o‘zgarishlar kuzatilmadi. Mushak fassiyasi yuzalarida guanidin sellyuloza namunasi fragmentlarining seroz parda yuzasiga yopishgan soxasida fokusda sust shakllangan destruktiv o‘choqlar aniqlandi.



9-rasm. Guanidin sellyuloza namunasiga (AD=31 mol%) implantatsiyadan keyingi to‘qimalarning reaksiyasi (rasmlar o‘lchami 4×10)

Tadqiqot natijalari almashinish darajasi 31 mol% bo‘lgan guanidin sellyuloza organizmga implantatsiya qilinganda 28 kun mobaynida to‘liq parchalanishini ko‘rsatdi. Shuningdek, toksikologik va morfologik tadqiqotlar sellyuloza guanidin hosilalarining organizmga implantatsiya qilinganda nojo‘ya ta’sir yetkazmasligini ko‘rsatdi.

Shunday qilib, sellyulozaning fibrilyar strukturasi saqlangan, tarkibida 30-35 mol% guanidin tutuvchi hosilasi bioparchalanuvchan gemostatik vosita sifatida ishlatish mumkinligi isbotlandi.

XULOSALAR

1. Sellyuloza saqlovchi materiallarni $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ oksidlovchi aralashma yordamida oksidlanish reaksiyasi o‘rganildi va maqbul reaksiya sharoitlari aniqlandi. Reaksiyada ultratovush to‘lqinlarini qo‘llash oksidlanish jarayonini jadallashtirishi va reaksiya vaqtini 4 barobarga qisqartirishi isbotlandi hamda paxta linti asosida 76 mol%, tibbiyot dokasi asosida 84 mol% va viskoza matosi asosida 89 mol% karboksil guruhlar tutuvchi namunalar olindi.

2. Azot (IV)-oksidi gazi yordamida oksidlash viskoza materiali uchun nisbatan qulay usul bo‘lib, undan 78 mol% karboksil guruh saqlovchi namunalar olishga erishildi, sellyuloza saqlovchi materiallardan esa bu usulda 28 mol% gacha bo‘lgan namunalar olindi. Boshlang‘ich materiallarni faollashtirish (inkludatsiya) va tetraxlormetan bilan oldindan namlash namunalar oksidlanish darajasining ortishiga olib kelishi isbotlandi.

3. Sellyuloza saqlovchi materiallarni oksidlash orqali olingan namunalarning gemostatik faolligini o'rganish natijasida ularning gemostatik faolligi OSV-45 < OSM-54 < OSL-76 < OSV-78 tartibda ortib borishi, morfologik tadqiqotlar natijasida esa olingan gemostatik materiallarning organizmda to'liq bioparchalanishni, nojo'ya ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi va paxta linti asosidagi OSL-76 hamda viskoza matosi asosidagi OSV-78 namunalari jarrohlik amaliyotida gemostatik vosita sifatida qo'llashga tavsiya etildi.

4. Sellyulozaning polialdegid hosilalari sintezi va ularning guanidin bilan konyugatsiyalanish reaksiyalari natijasida har bir oksidlangan selluloza zvenosiga ikki molekula guanidin konyugatsiyalanishi aniqlandi va tarkibida 17-90 mol% guanidin tutuvchi hosilalari olinib, ularning kimyoviy tuzilishi va fizik-kimyoviy xossalari aniqlandi.

5. Sellyulozaning guanidin tutuvchi hosilalarining tibbiy-biologik (gemostatik faollik, zaharlilik, bioparchalanuvchanlik) xususiyatlari o'rganildi va tarkibida 30-35 mol% guanidin tutuvchi hamda fibrillyar strukturasi saqlangan hosilalari nisbatan yuqori gemostatik faollik namoyon qilishi, morfo-gistologik tadqiqotlar natijasida esa ularning organizmda to'liq bioparchalanishi va nojo'ya ta'sir ko'rsatmasligi isbotlandi.

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

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ХАБИБУЛЛАЕВ ЖАХОНГИР АСАТИЛЛАЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ ПО ХИМИИ (PhD)**

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2024.1.PhD/K234.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Шомуротов Шавкат Абдуганиевич
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: Зиявитдинов Жамолиддин Фазлиддинович
доктор химических наук, профессор

Якубов Убайдулло Мажидович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

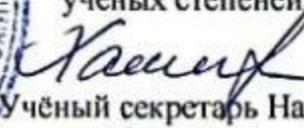
Защита диссертации состоится «19» ноября 2024 года в 11³⁰ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 при Институте биоорганической химии (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

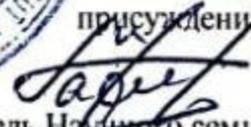
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № 258). Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: nigora65@list.ru

Автореферат диссертации разослан: «12» ноября 2024 г.
(реестр протокола рассылки № «1» от _____ 2024 г).




Ш.Н. Салихов
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней д.б.н., академик


Н.Р. Хашимова
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н.


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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире природные соединения, особенно целлюлоза, широко используются при получении биоразлагаемых материалов для хирургии. В настоящее время одной из актуальных задач в области химии является получение медицинских изделий на основе производных целлюлозы с сохраненной фибриллярной структурой, содержащей различные функциональные группы. Включение в макромолекулу целлюлозы функциональных групп различной ионогенной (полианионной и поликатионной) природы приводит к их растворимости, биоразлагаемости и определенной биологической (гемостатической, антикоагулянтной и др.) активности. Ввиду биосовместимости и неаллергической природы таких производных целлюлозы важное практическое значение имеет получение на их основе биоразлагаемых медицинских изделий для хирургической практики.

На сегодняшний день в мире проводится множество исследований по синтезу окисленной целлюлозы. В этом направлении недостаточно исследований по определению влияния структуры исходной целлюлозы и условий синтеза на биодеградацию и биологическую активность окисленной целлюлозы, а также синтезу новых производных поликатионной природы путем введения катионных фрагментов в макромолекулу целлюлозы, установлению структуры и определению взаимосвязи структура-биологическая активность полученных продуктов. В связи с этим особое внимание уделяется созданию новых эффективных лекарственных средств путем систематического изучения процессов окисления образцов целлюлозы с различными надмолекулярными структурами при различных условиях и окислителях, синтеза новых поликатионных производных целлюлозы, определения их структуры и биологической активности, а также исследования взаимосвязи структура-биологическая активность.

В нашей стране особое внимание уделяется синтезу новых производных на основе природных соединений, в том числе целлюлозы, обладающих биологической активностью, и созданию на их основе новых средств для хирургии. На основе реализуемых в данном направлении программных мер достигнуты конкретные результаты, а именно, на основе нового подхода созданы научные основы производства высокоэффективных хирургических средств на основе производных целлюлозы. Конкретные задачи в реализации данной работы предусмотрены в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ «по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности и улучшению обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». В связи с этим важное значение имеет создание хирургических средств на основе местного сырья, в

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

частности производных целлюлозы, способных конкурировать на мировом рынке.

Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 - 2026 годах», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 17 июля 2017 года № ПП-3137 «О дополнительных мерах по совершенствованию системы обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время в мире во многих ведущих научных центрах проводятся различные исследования по созданию высокоэффективных гемостатических средств для хирургии на основе природных соединений. В частности, Carson J.L., Lewis K.M., Yoon H.S., Luz E., P.Baharlouei и многими другими учеными проведены исследования по созданию гемостатических средств, используемых в хирургии, изучению их эффективности, побочных эффектов на организм, определению их биоразлагаемости и биологической активности.

Гемостатические средства, полученные на основе полисахаридов и их производных, обладают такими положительными свойствами, как минимальное количество побочных эффектов на организм, продолжительность и направленность терапевтического воздействия, избирательное действие, и потребность в таких средствах высока. В настоящее время, в медицинской практике широко применяются «Surgicel», «Oxisel», «Celox» и другие гемостатические средства на основе полисахаридов. Одновременно проводятся систематические исследования по получению новых видов местных гемостатических средств на основе полисахаридов, в том числе производных целлюлозы, и определению механизмов их действия, взаимосвязи между биологической активностью и структурой.

В нашей стране исследования по получению гемостатических средств на основе полисахаридов, в частности производных целлюлозы, проводятся под руководством академика А.С. Тураева, профессоров Г. Рахманбердиева и А.А. Саримсакова. В Институте биоорганической химии, Институте химии и физики полимеров проводятся исследования по получению местных гемостатических средств на основе производных полисахаридов (монокарбоксилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и др.). В Институте биоорганической химии под руководством академика А.С. Тураева проводятся исследования по получению биоразлагаемых гемостатических

средств на основе природных полимеров коллагена, карбоксиметилцеллюлозы, окисленной целлюлозы, изучению их биологической активности и определению связи между их структурой и биологической активностью. Однако до настоящего времени исследования по определению влияния структуры исходной целлюлозы и условий синтеза на биодеградацию и биологическую активность окисленной целлюлозы, по синтезу новых производных поликатионной природы, обладающих гемостатической активностью, путем введения катионных фрагментов в макромолекулу целлюлозы не проводились.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных заведений или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научной программы научно-исследовательских планов Института биоорганической химии «Создание биосовместимых абсорбирующих хирургических изделий для восстановительной (общей, хоральной и челюстно-лицевой) хирургии на основе животных и растительных биополимеров» (2020-2023).

Целью исследования является определение оптимальных условий синтеза биоразлагаемых карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы, установление взаимосвязи структуры и биологической активности путем определения структуры и биологической активности полученных продуктов.

Задачи исследования:

изучение условий реакции окисления целлюлозосодержащих материалов с использованием окислительной смеси $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ и газообразного оксида азота (IV), определение оптимальных условий реакции;

синтез полиальдегид производных целлюлозы и определение оптимальных условий их конъюгации с гуанидином;

установление зависимости строения и физико-химических свойств от условий получения карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы;

изучение биологической активности (гемостатическая активность, токсичность, биоразлагаемость) карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы, и установление связи структура-биологическая активность.

Объектами исследования являются хлопковый линт (СП=1400, ММ=225 кДа), медицинская марля (Ts 25060463-004:2021), вискозная ткань (DS 8871-84), окисленная целлюлоза (OS), окисленный хлопковый линт (OSL), окисленная вискозная ткань (OSV), окисленная медицинская марля (OSM), а также полиальдегид- (PAS) и гуанидинсодержащие (Guanidin selluloza) производные целлюлозы.

Предметом исследования является исследование процессов окисления целлюлозосодержащих материалов при различных условиях, а также периодатного окисления целлюлозы и свойств конъюгации полученных полиальдегид производных с гуанидином, установление структуры, физико-

химических и биологических свойств (гемостатическая активность, биоразлагаемость, токсикологические свойства) полученных окисленных и конъюгированных производных.

Методы исследования. В исследовательской работе использованы химические методы (окисление полисахаридов, химическая модификация, конъюгация, активация), методы определения химической структуры соединений (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ), а также фармако-токсикологические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что использование ультразвука в процессе окисления целлюлозы с помощью окислительной смеси $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ ускоряет процесс окисления, повышает степень окисления продукта и сокращает время окисления в 4 раза;

определены оптимальные условия реакции окисления целлюлозосодержащих материалов газообразным оксидом азота (IV) и разработан метод ускорения процесса окисления путем активации исходных материалов;

определены оптимальные условия реакции конъюгации полиальдегид производного целлюлозы с гуанидином и синтезированы производные, содержащие в своем составе 17-90 мол% гуанидина;

изучена структура и физико-химические свойства карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы, установлена взаимосвязь синтез-структура;

доказана возможность получения гемостатических средств полианионной природы на основе карбоксилсодержащих производных и поликатионной природы на основе гуанидинсодержащих производных целлюлозы, установлена их взаимосвязь структура-активность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что путем окисления целлюлозосодержащих материалов при различных условиях реакции можно получать биоразлагаемые, гипоаллергенные местные гемостатические средства;

доказана возможность получения биоразлагаемых в организме, гипоаллергенных местных гемостатических средств на основе гуанидинсодержащих производных целлюлозы;

получены местные гемостатические средства «OSL», «OSM», «OSV» на основе окисленной целлюлозы и «Guanidin sellyuloza» на основе гуанидин содержащих производных целлюлозы;

разработан лабораторный регламент получения гемостатического порошка «OSL» на основе окисленной целлюлозы и гемостатического материала «OSV» на основе окисленной вискозы.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с использованием современных физико-химических методов исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с

использованием критерия Стьюдента, с расчетом промежуточных значений доверительного интервала среднего значения. Доказательством полученных результатов являются экспертные оценки специалистов, их обсуждение на республиканских и международных научных конференциях, публикация научных результатов в рецензируемых отечественных и международных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что научно обоснованы синтез биоразлагаемых карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы, местная гемостатическая активность полученных производных, а также взаимосвязь между структурой и биологической активностью.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что получены гемостатические средства полианионной природы “OSM”, “OSV” и “OSL” на основе окисленной целлюлозы, а также биоразлагаемое гемостатическое средство поликатионной природы “Guanidin sellyuloza” на основе гуанидинсодержащих производных целлюлозы.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов по получению биоразлагаемых гемостатических средств на основе целлюлозы и ее производных, установлению их структуры и биологической активности:

получен патент на полезную модель Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на способ получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы (№ FAP 02268, 2023). В результате появилась возможность получения высокоэффективных гемостатических средств путем применения ультразвука в процессе окисления целлюлозосодержащих материалов в растворе оксидом азота (IV);

синтезированные образцы окисленной целлюлозы использованы в качестве биоразлагаемой основы (полимерной матрицы) для адсорбционной иммобилизации пробиотиков в Институте микробиологии Национальной академии наук Беларуси (справка № 272-01-16/781 от 26 июня 2024 г. Института микробиологии Национальной академии наук Беларуси). В результате образцы окисленной целлюлозы позволили защитить пробиотические клетки от воздействия стрессовых факторов и сохранить их активность.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 5 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 7 статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов диссертации, получен 1 патент на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 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 **«Современные исследования по местным гемостатическим материалам, их свойствам и применению»** рассмотрены и проанализированы научные исследования по местным гемостатическим материалам и способам их получения, изучению свойств, механизмов действия и применению.

Во второй главе диссертации **«Синтез карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы, методы их физико-химических и биологических исследований»** представлены реагенты и оборудование, использованные в исследованиях, методы исследования и анализа по синтезу, структуре и биологической активности карбоксил- и гуанидинсодержащих производных целлюлозы.

В третьей главе диссертации **«Окисление, строение, физико-химические свойства и биологическая активность целлюлозосодержащих материалов»** приведены результаты исследований по реакциям окисления материалов на основе целлюлозы и вискозы с использованием окислительной смеси $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ и газообразного NO_2 , по изучению структуры, физико-химических свойств и биологической активности продуктов.

Несмотря на многочисленные исследования по синтезу монокарбоксилцеллюлозы, недостаточно работ, посвященных систематическому изучению реакций окисления различных целлюлозосодержащих материалов различного строения. В связи с этим были проведены исследования по окислению целлюлозосодержащих материалов с различной структурой при различных условиях.

В наших исследованиях изучен процесс окисления целлюлозосодержащих материалов хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ и влияние различных факторов на данный процесс. Обычно при окислении целлюлозы смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ в качестве окислителя выступают оксиды азота (NO , N_2O_3 , NO_2 и

N_2O_5). Исходя из этого, реакцию окисления целлюлозы в присутствии оксидов азота можно представить следующей схемой (схема 1).

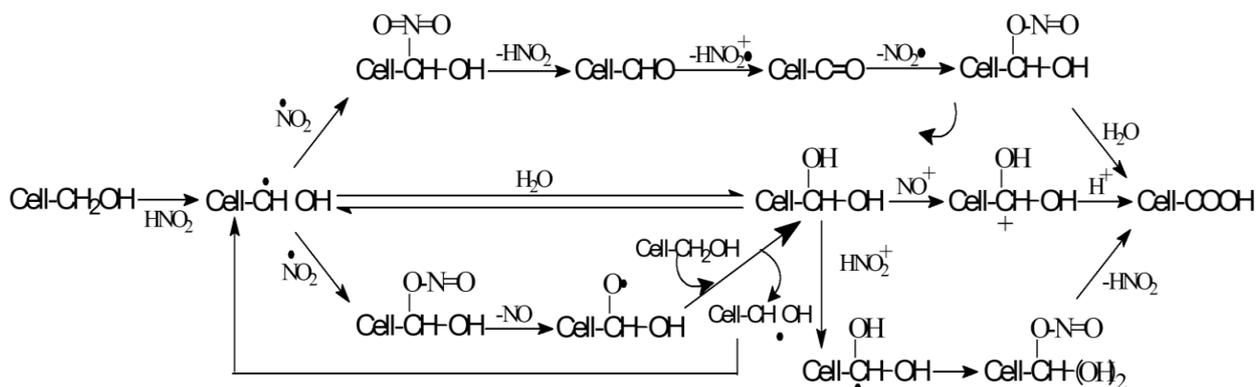


Схема 1. Механизм реакции окисления целлюлозы смесью $HNO_3/H_3PO_4-NaNO_2$

Как видно из приведенной схемы, за счет высокой концентрации NO_2 и NO и наличия в них неспаренных электронов он отбирает у молекулы целлюлозы один атом водорода и образует $Cell-C(\bullet)H-OH$. Затем высвобождение $NO\bullet$ и HNO_2 из промежуточных продуктов, образующихся в результате атаки $NO_2\bullet$, приводит к образованию $Cell-CH(OH)_2$ и $Cell-CHO$. На следующем этапе из $Cell-CH(OH)_2$ образуется $Cell-CH(OH)_2$, образующийся в результате отщепления HNO_2 и последующей атаки $NO_2\bullet$, а также механизма отвода протона. В случае $Cell-CHO$, $Cell-COOH$ образуется в результате гидролиза промежуточного продукта, первоначально образовавшегося в результате выделения водорода и воздействия $NO_2\bullet$.

Проведены реакции окисления образцов хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани с использованием смеси $HNO_3/H_3PO_4-NaNO_2$ (соотношение целлюлозы и окислительной смеси 1:14 масса/объем) при температуре 10-40°C в течение 6-72 часов.

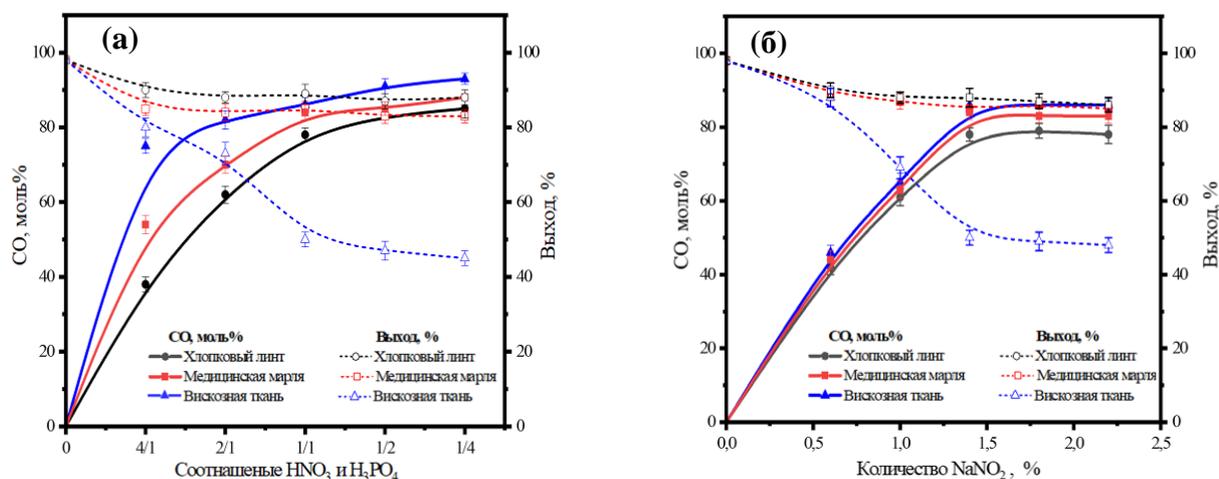


Рисунок 1. Зависимость соотношения кислот в окислительной смеси (а) и количества $NaNO_2$ (б) от степени окисления и выхода продуктов (Условия реакции: $t=25^\circ C$, $\tau=24$ часа).

Как видно из рисунка 1(а), увеличение количества H_3PO_4 в окислительной смеси приводит к увеличению значения степени окисления (СО) полученных продуктов. Так, при изменении соотношения азотной (с конц.70%) и ортофосфатной (с конц.70%) кислот с объемом 4/1 до 1/4 значение СО продуктов составляет от 38-85 моль% для хлопкового линта, 54-88 моль% для образцов на основе медицинской марли, 75-93 моль% для вискозной ткани. Это указывает на то, что количество H_3PO_4 играет важную роль в реакции.

При содержании $NaNO_2$ в окислительной смеси 1,4% достигалось максимальное окисление образцов (рис. 1(б)).

В исследованиях с увеличением продолжительности окисления и температуры наблюдается увеличение СО продукта. С увеличением продолжительности реакции с 6 до 72 часов также наблюдается увеличение степени окисления продуктов: 25-90 моль% для хлопкового линта, 30-93 моль% для медицинской марли, 72-96 моль% для вискозной ткани (рис. 2(б)).

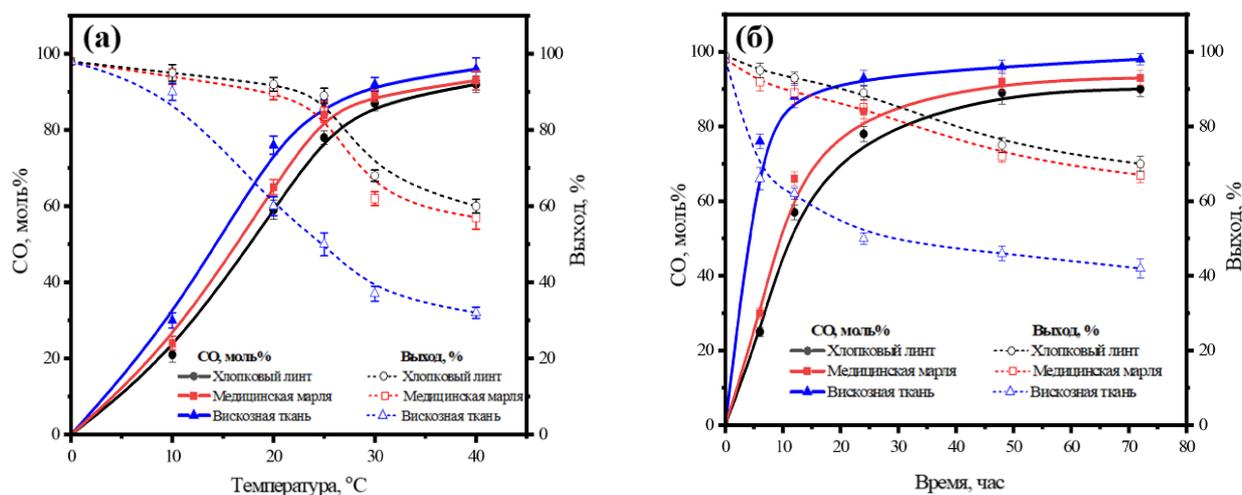


Рисунок 2. Зависимость степени окисления и выхода полученных продуктов от температуры (а) и продолжительности реакции (б) (Условия реакции: $HNO_3:H_3PO_4=1:1$, количество $NaNO_2$ по отношению к смеси кислот составляет 1,4%)

Установлено, что с повышением температуры реакции с 10 до 40°C происходит увеличение степени окисления продуктов с 21 до 92 моль% для хлопкового линта, с 24 до 93 моль% для медицинской марли и с 30 до 96 моль% для вискозной ткани (рис.2(а)). Однако с повышением температуры выход продукта резко снижается. Это связано с разрушением полимерной цепи в результате повышения реакционной способности кислот под действием высокой температуры.

Также изучено влияние ультразвуковых (УЗ) волн на процесс окисления хлопковой целлюлозы в окислительной смеси $HNO_3/H_3PO_4-NaNO_2$. Так, при увеличении продолжительности реакции под воздействием ультразвуковых волн (УЗ) с 1 до 6 часов наблюдалось увеличение степени окисления продукта и составило 11 - 83 моль% (рис. 3).

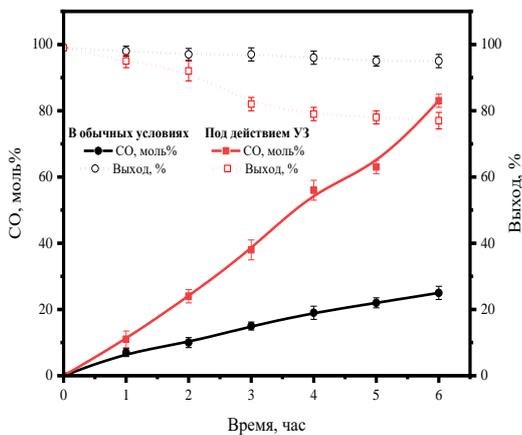


Рисунок 3. Влияние ультразвуковых волн на процесс окисления (Условия реакции: $\text{HNO}_3:\text{H}_3\text{PO}_4=1:1$, количество NaNO_2 по отношению к смеси кислот составляет 1,4%, $t=25^\circ\text{C}$, $\text{УЗ}=40 \text{ КГц}$)

Это объясняется влиянием ультразвуковых колебаний на процесс окисления с кратковременным образованием высокой температуры и давления под воздействием акустического кавитационного механизма (образование пузырьков, рост и разрыв), происходящего в реакционной среде. Высокая энергия, генерируемая кратковременным воздействием высокой температуры и давления, позволяет получить продукт с высокой степенью окисления.

В результате проведенных исследований определены оптимальные условия окисления целлюлозосодержащих материалов (хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани) смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$, и получены образцы с высокой степенью окисления. Установлено, что кратковременное применение ультразвуковых колебаний в процессе окисления способствует получению образцов с высокой степенью окисления.

Также изучен процесс окисления хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани в газовой фазе оксида азота (IV). Реакцию окисления целлюлозы оксидом азота (IV) можно выразить следующим уравнением реакции:

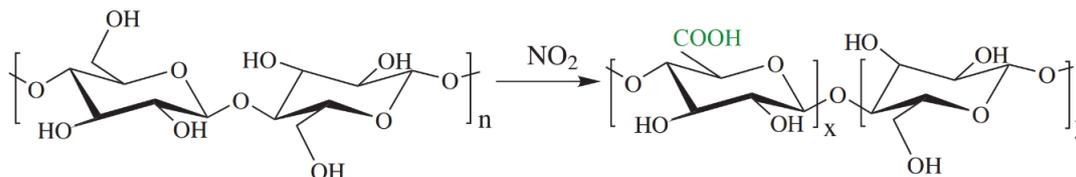


Схема 2. Реакция окисления целлюлозы с использованием NO_2

Изучено влияние различных факторов на процесс окисления хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани оксидом азота (IV) в газовой фазе. Так, с увеличением продолжительности реакции с 6 до 72 часов происходит увеличение степени окисления продуктов и составляет 7- 22 моль% для хлопкового линта, 10 - 30 моль% для медицинской марли, 15- 78 моль% для вискозной ткани (рис. 4).

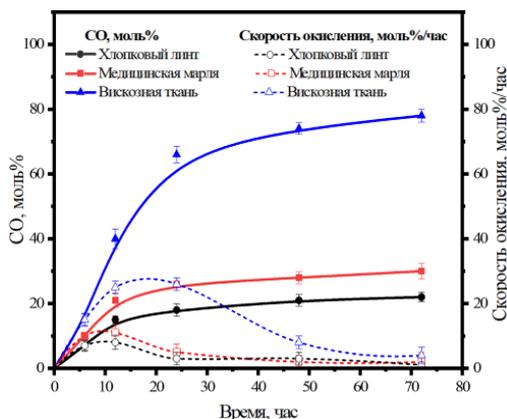


Рисунок 4. Изменение степени окисления и скорости окисления образцов хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани при окислении оксидом азота (IV) в газовой фазе

Из рис.4. видно, что скорость окисления образцов хлопкового линта и

медицинской марли увеличивалась на начальных стадиях реакции, наибольшая скорость окисления наблюдалась между 6-12 часами реакции (1.33 и 1.83 моль%/ч). В течение следующих часов реакции скорость окисления медленно снижалась. В течение следующих 24-72 часов степень окисления оставалась без изменения. В случае образцов вискозной ткани наибольшая скорость окисления в реакции была зафиксирована в период 12-24 часов (2.16 моль%/час). В течение следующих нескольких часов скорость реакции медленно снижалась.

Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии изучена структура карбоксилсодержащих производных целлюлозы, образующихся в результате окисления хлопкового линта, медицинской марли и вискозной ткани. Так, в ИК-спектрах окисленных образцов наблюдались полосы поглощения в области $1700-1750\text{ см}^{-1}$, соответствующие асимметричным валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ связи в $-\text{COOH}$ группе (рис. 5-(а)).

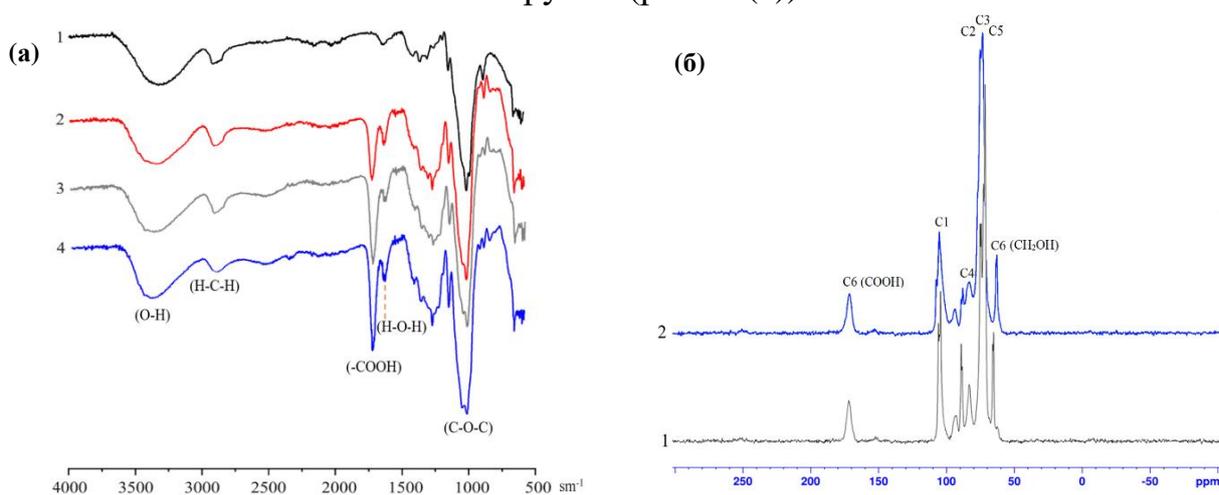


Рисунок 5. ИК- (а) и ^{13}C ЯМР- (б) спектры окисленной целлюлозы
(ИК-спектр: 1-целлюлоза, 2-OSV CO=27, 3-OSV CO=45, 4-OSV CO=78;
ЯМР-спектр: 1-OSL CO=76, 2-OSV CO=78)

В ^{13}C ЯМР-спектрах образцов окисленной целлюлозы сигналы, характерные атомам углерода элементарного звена полимера, находятся при 63, 74, 83, 93, 105 и 172 м.д.

Сигналы, характерные для атомов углерода кольца С-6 (CH_2OH), С-4 и С-1, наблюдаются при 63, 83 и 105 м.д., соответственно. Сигналы атомов углерода С-2, С-3 и С-5 кольца в спектре очень близки друг к другу и находятся в диапазоне 68-80 м.д. Также в области 172 м.д. спектра был обнаружен новый сигнал. Данный сигнал принадлежит атому углерода новой $-\text{COOH}$ группы, образовавшейся в результате окисления атома углерода С-6 (CH_2OH) (рис. 5(б)).

Методами рентгеноструктурного анализа и СЭМ изучены структура и морфологические характеристики образцов в результате окисления. Результаты исследования показали, что в процессе окисления происходят изменения в надмолекулярных структурах целлюлозосодержащих материалов, в том числе образование различных трещин, вздутий и

неровностей на поверхности их фибриллярных волокон и фрагментов. Подобные изменения влияют и на их биологическую активность. Благодаря неровной фибриллярной структуре, материалы позволяют элементам крови легко накапливаться в этих трещинах и неровностях и вызывать гемостаз.

Изучена гемостатическая активность окисленных целлюлозосодержащих материалов: OSL-76 на основе хлопкового линта, OSM-54 на основе медицинской марли, OSV-45, OSV-78 на основе вискозной ткани. Для сравнения использовали гемостатическое средство «Surgicel».

Как видно из данных таблицы 1, исследованные материалы проявляли различную гемостатическую активность в зависимости от их структурных особенностей и степени окисления.

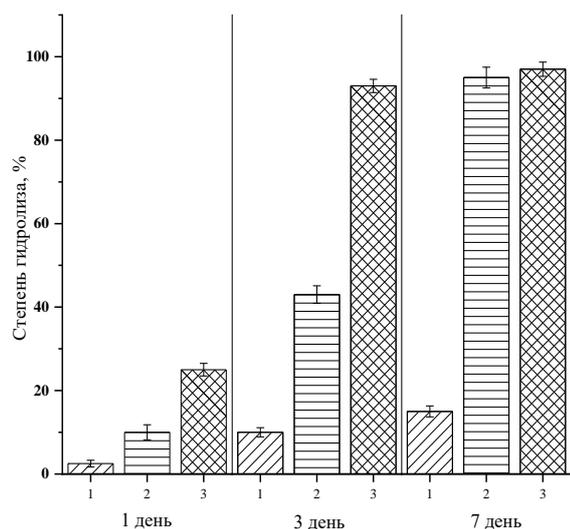
Таблица 1

Влияние окисленных целлюлозосодержащих материалов на время паренхиматозного кровотечения и объем кровопотери у крыс

Образец	Время кровотечения			Объем кровопотери		
	сек	%	* <i>p</i>	г	%	* <i>p</i>
OSL-76	35±6	19,4	0,000013	0,091±0,006	7,1	0,000026
OSM-54	57±5	31,7	0,000015	0,718±0,080	56,2	0,006387
OSV-45	84±6	46,7	0,000216	0,104±0,010	8,1	0,000028
OSV-78	26±6	14,4	0,000009	0,094±0,008	7,3	0,000026
Surgicel	45±4	25,0	0,000013	0,072±0,006	5,6	0,000023
Контроль	180±12	100		1,278 ±0,122	100,0	

Примечание. *- $p < 0.001$ по отношению к контролю.

Время паренхиматозного кровотечения для образцов OSL-76 сократилось до 19,4%, OSM-54 - до 31,7%, OSV-45 - до 46,7%, OSV-78 - до 14,4%, кровоостанавливающего средства «Surgicel» - до 25,0% по сравнению с контрольной группой. В целом, гемостатическая активность изучаемых материалов возрастала в ряду OSV-45 < OSM-54 < Surgicel < OSL-76 < OSV-78. Материалы, полученные на основе хлопкового линта и вискозной ткани, проявили наиболее высокую гемостатическую активность по сравнению с референтным препаратом «Surgicel».



Изучена биodeградация окисленных целлюлозосодержащих материалов в *in vitro* условиях и в среде организма. В исследованиях *in vitro* степень разложения образцов определяли по потере массы материала в фосфатном буферном растворе (pH=7,4) (рис.6).

Рисунок 6. Показатели разлагаемости образцов окисленной целлюлозы *in vitro* (1-OSV CO=15, 2-OSV CO=45, 3-OSV CO=78)

Как видно из рисунка 6, в зависимости от скорости разложения образцы окисленной целлюлозы можно разделить на две группы. В первую группу входят образцы окисленной целлюлозы со значениями CO 45 и 78 моль%, которые могут полностью разлагаться в течение семи дней в зависимости от степени окисления. Ко второй группе относится образец окисленной целлюлозы с 15 моль% карбоксильных групп, более устойчивый к процессу биodeградации *in vitro* (продолжительность гидролиза достигает 40 суток).

Определение биоразлагаемости in vivo. Гистологические исследования показали, что образцы окисленной целлюлозы в зависимости от их степени окисления полностью резорбировались через 7-21 день после имплантации.

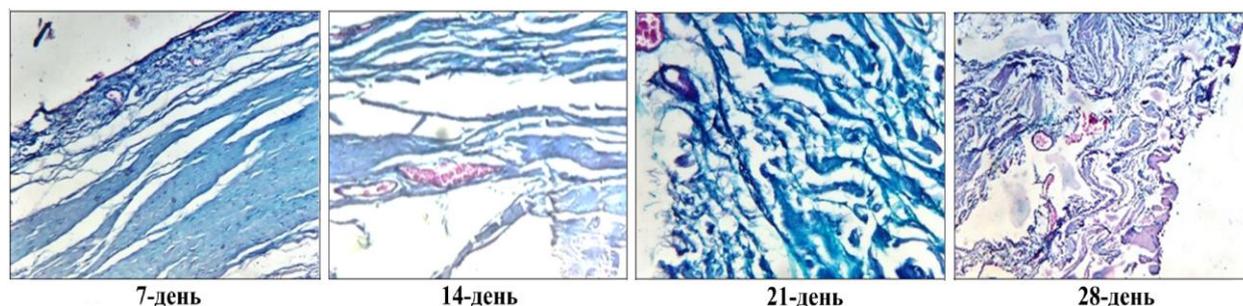


Рисунок 7. Реакция постимплантационной ткани на образец окисленной целлюлозы (OSV CO=78 моль%) (Размер фотографий 4×10)

Установлено, что наиболее активный период биodeградации завершался в течение 14-21 дня, а вторичная альтерация дистрофических изменений в тканях резко уменьшалась. В мышечных пучках и гиподерме рубцовых изменений не выявлено. С 14-го дня после имплантации наблюдалось развитие процесса репаративной регенерации в поврежденных ветвях ткани.

Морфогистологические исследования показали, что материалы, имплантированные под кожу и в печень экспериментальных крыс, за этот период полностью биodeградировали и в местах имплантации не наблюдалось побочных аллергических реакций.

В результате исследований показано, что материалы, полученные на основе окисленной целлюлозы, перспективны для использования в качестве гемостатического средства при хирургических вмешательствах на внутренних органах.

Четвертая глава диссертации «**Синтез, строение, физико-химические свойства и биологическая активность гуанидинсодержащих производных целлюлозы**» посвящена изучению синтеза гуанидинсодержащих производных целлюлозы, обоснованию их строения, физико-химических свойств и гемостатической активности. Синтез гуанидиновых производных целлюлозы проводился в несколько стадий. Сначала синтезированы полиальдегид производные путем периодатного окисления целлюлозы, на следующем этапе изучены реакции

нуклеофильного присоединения полиальдегид производных целлюлозы с гуанидином.

Реакцию периодатного окисления целлюлозы проводили в присутствии солей йодной кислоты. Изучено влияние условий реакции и процесса активации целлюлозы на степень окисления продуктов. В частности, путем проведения реакции при комнатной температуре 20°C, в слабокислой среде при pH=4,25, мольном соотношении целлюлоза:IO₄⁻=1:1,5 синтезированы полиальдегид производные целлюлозы, содержащие 15,2 - 82,5 моль% альдегидных групп. За счет включения первичного хлопкового линта удалось повысить степень окисления продукта до 95 моль%.

Далее изучены реакции нуклеофильного присоединения полиальдегидпроизводного целлюлозы (ПАЦ) с гуанидином. Уравнение реакции можно выразить следующим образом:

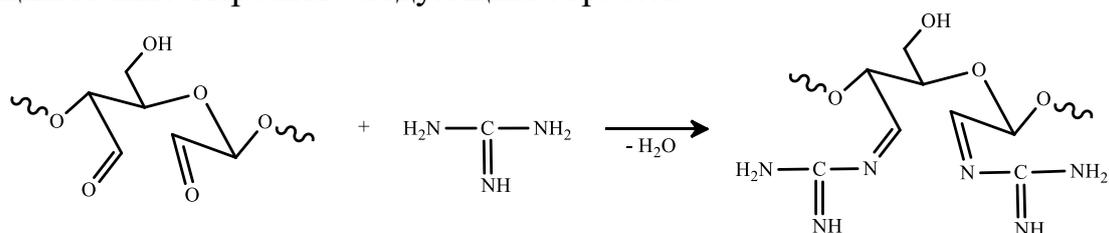


Схема 3. Схема реакции нуклеофильного присоединения ПАЦ с гуанидином

Известно, что реакции нуклеофильного присоединения первичных аминов с карбонильными соединениями зависят от нуклеофильности первичного амина, таутомерного состояния полиальдегида и условий реакции. Зная, что гуанидин является сильным нуклеофильным реагентом и легко реагирует со всеми таутомерными состояниями полиальдегидов (альдегидом, гемдиолом, пяти- и шестичленным циклическим, полуацеталем и др.), было изучено влияние условий реакции на выход продуктов.

Таблица 2

Зависимость мольного соотношения ПАЦ и гуанидина от степени замещения продуктов реакции (t=22°C; τ=2,0 часа; ПАЦ СО=92 мол%)

№	Молярное соотношение - СНО:СН ₅ Ν ₃	Степень замещения, моль%	Количество азота, %	Количество гуанидина, мас.%
1	1,0:0,5	18,3±0,9	7,1±0,3	10,8±0,3
2	1,0:1,0	42,6±1,2	18,3±0,8	25,3±1,0
3	1,0:1,5	67,1±0,8	26,0±1,2	39,7±1,4
4	1,0:2,0	90,5±1,2	32,3±1,4	53,8±1,8
5	1,0:2,5	91,3±2,1	32,9±1,3	54,2±2,0

Как видно из данных таблицы 2, увеличение мольного количества гуанидина в реакционной смеси до 2,0 молей приводит к увеличению количества гуанидина в продукте, при этом наблюдается нуклеофильное связывание гуанидина со всеми альдегидными группами в полиальдегиде. В

результате проведенных исследований получены производные целлюлозы, содержащие 90,5 моль% гуанидина.

Дальнейшие исследования посвящены изучению гемостатической активности гуанидинсодержащих производных целлюлозы. Для данных исследований синтезирована гуанидин целлюлоза (GS) со степенью замещения 17, 31 и 80 моль%, а также проведено сравнительное исследование с полиальдегид целлюлозой (PAS) со степенью окисления 86 моль%. В качестве препарата сравнения выбрано гемостатическое средство «Celox» на основе поликатионного полисахарида хитозана. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние производных целлюлозы на время паренхиматозного кровотечения и объем кровопотери у крыс

№	Образец	Время кровотечения			Объём кровопотери		
		сек	%	* <i>p</i>	г	%	* <i>p</i>
1	Контроль	180±12	100		1,28 ±0,12	100,0	
2	Целлюлоза	150±6	83,3	0,000264	1,10 ±0,14	85,9	0,000128
3	PAS-86	138±12	76,6	0,000243	1,20 ±0,13	93,7	0,000035
4	GS-17	72±6	40,0	0,000007	0,58 ±0,02	45,3	0,000061
5	GS-31	37±2	20,5	0,000216	0,34 ±0,01	26,5	0,000028
6	GS-80	132±2	73,3	0,000232	0,90 ±0,11	70,3	0,000086
7	Celox	35±2	19,4	0,000013	0,25 ±0,01	19,5	0,000023

Примечание. *- $p < 0,001$ по отношению к контролю.

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, слабая гемостатическая активность наблюдалась в образцах целлюлозы и PAS-86, тогда как гемостатическая активность была относительно высокой в гуанидинсодержащих образцах. Образец с содержанием гуанидина 31 моль% (GS-31) проявлял высокую гемостатическую активность. При этом мы полагаем, что гемостатическая активность гуанидин производных целлюлозы зависит от количества гуанидиновых групп в продукте. Увеличение их количества приводит к увеличению гемостатической активности, однако в образцах с высоким содержанием гуанидиновой группы (GS-80) в процессе модификации затрагивается фибриллярная структура, что приводит к снижению гемостатической активности за счет ее утраты.

Изучена биодеградация гуанидинсодержащих производных целлюлозы *in vitro* и *in vivo*. Степень деградации образцов в исследованиях *in vitro* определяли по потере массы образцов в фосфатном буферном растворе (рН=7,4). Результаты исследования представлены на рисунке 8. Как видно из выше представленной на рисунке 8 диаграммы, по мере увеличения степени замещения гуанидинцеллюлозы возрастает и скорость их деградации. Установлено, что к 28-му дню инкубации гуанидинцеллюлоза, содержащая 17 мол% гуанидиновых групп, разлагалась на 28%, образец со степенью замещения 31 моль% - на 70%, а гуанидинцеллюлоза со степенью замещения 80 моль% - на 90%.

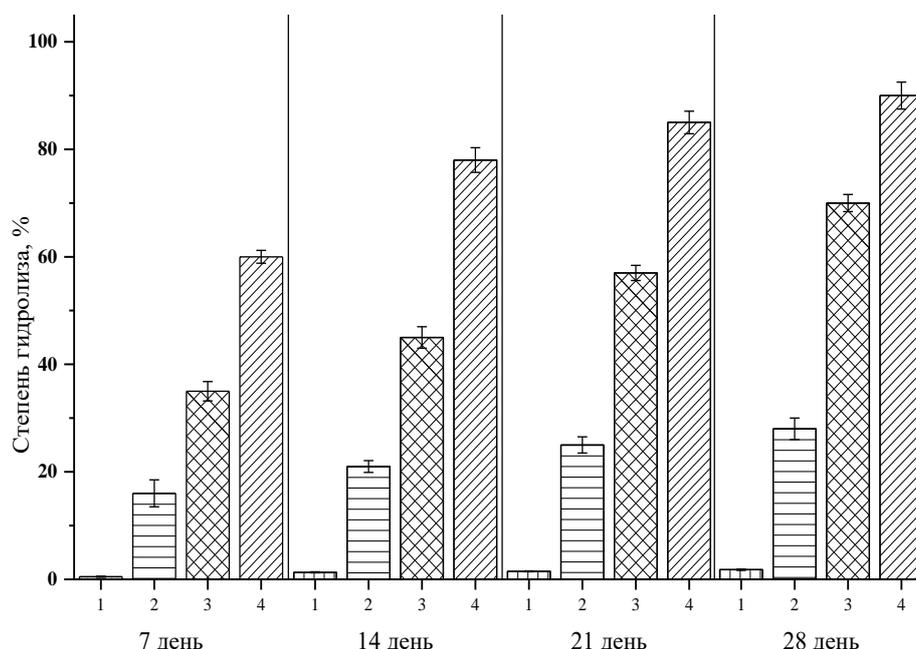


Рисунок 8. Показатели разлагаемости гуанидинсодержащих производных целлюлозы (1-Целлюлоза, 2-GS C3=17, 3-GS C3=31, 4-GS C3=80)

Исследование биоразлагаемости *in vivo* проводили с образцом со степенью замещения 31 моль%. Для этого данный образец имплантировали в подкожную область крыс на 7, 14, 21 и 28 суток, затем крыс декапитировали, определяли показатели деградации образцов и исследовали подкожную клетчатку каждого.

Гистологические исследования показали, что через 7 дней после имплантации образцов гуанидинсодержащих производных целлюлозы, наблюдались интерстициальные отеки и Шифф-позитивные структуры с очаговой деструкцией на поверхности подкожной и мышечной тканей. Эти структуры имеют сине-голубую окраску и свидетельствуют об образовании кислых мукополисахаридных очагов в результате распада гемостатического средства. Существенных деструктивных изменений в подкожной клетчатке не выявлено. В венах этой области существенных изменений не наблюдалось. На поверхностях мышечной фасции выявлялись слабо сформированные деструктивные очаги в ответвлении фрагментов образца гуанидин целлюлозы, прикрепленных к поверхности серозной оболочки.

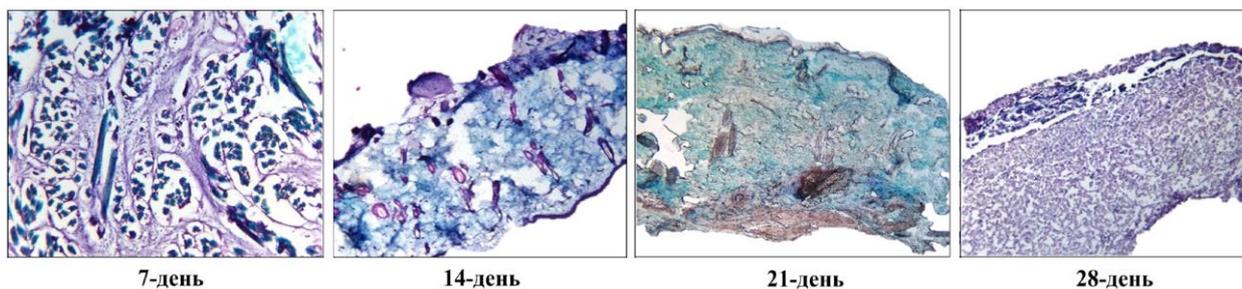


Рисунок 9. Реакция постимплантационной ткани на образец гуанидин целлюлозы (C3=31 моль%) (размер фотографий 4×10)

Результаты исследования показали, что гуанидин целлюлоза со степенью замещения 31 моль% при имплантации в организм полностью разлагается в течение 28 дней. Токсикологические и морфологические исследования показали, что производные гуанидин целлюлозы не вызывают побочных эффектов при имплантации в организм.

Таким образом, доказано, что производные целлюлозы с содержанием 30-35 моль% гуанидина и сохраненной фибриллярной структурой могут быть использованы в качестве биodeградируемых гемостатических средств.

ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция окисления целлюлозосодержащих материалов с использованием окислительной смеси $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ и определены оптимальные условия реакции. Доказано, что использование ультразвуковых волн в реакции ускоряет процесс окисления и сокращает время реакции в 4 раза, также получены образцы с содержанием карбоксильных групп 76 моль% на основе хлопкового линта, 84 моль% на основе медицинской марли, 89 моль% на основе вискозной ткани.

2. Окисление с помощью газообразного оксида азота (IV) является относительно удобным методом для вискозной ткани, из которой удалось получить образцы с содержанием 78 моль% карбоксильных групп, тогда как из целлюлозосодержащих материалов - до 28 моль%. Доказано, что активация (инклюдация) исходных материалов и предварительное выдерживание их в тетрахлорметане повышают степень окисления образцов.

3. В результате изучения гемостатической активности образцов, полученных окислением целлюлозосодержащих материалов, их гемостатическая активность возрастает в ряду $\text{OSV-45} < \text{OSM-54} < \text{OSL-76} < \text{OSV-78}$, в результате морфогистологических исследований установлена полная биodeградация в организме, отсутствие побочных эффектов полученных гемостатических материалов, а образцы OSL-76 на основе хлопкового линта и OSV-78 на основе вискозной ткани рекомендованы к использованию в качестве гемостатических средств в хирургической практике.

4. В результате синтеза полиальдегид производных целлюлозы и реакций их конъюгации с гуанидином установлено, что две молекулы гуанидина конъюгированы с каждым звеном окисленной целлюлозы, получены производные, содержащие 17-90 моль% гуанидина, определена их химическая структура и физико-химические свойства.

5. Изучены медико-биологические (гемостатическая активность, токсичность, биоразлагаемость) свойства гуанидинсодержащих производных целлюлозы и установлено, что производные с содержанием 30-35 моль% гуанидиновых групп и сохраненной фибриллярной структурой проявляют относительно высокую гемостатическую активность, а в результате морфогистологических исследований доказано, что они полностью биоразлагаются в организме и не оказывают побочных эффектов.

**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

KHABIBULLAEV JAKHONGIR ASATILLYEVICH

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF
BIODEGRADABLE DERIVATIVES OF CELLULOSE**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2024.1.PhD/K234.

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

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

Scientific supervisor: Shomurotov Shavkat Abduganiyevich
doctor of chemical sciences, senior researcher

Official opponents: Ziyavitdinov Jamoliddin Fazliddinovich
doctor of chemical sciences, professor

Yaqubov Ubaydullo Majidovich
candidate of chemical sciences, senior researcher

Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense will take place on 19-november 2024 year 11³⁰ 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: nigora65@list.ru)

Abstract of the dissertation is distributed on «12» november 2024.
(Protocol at the register No 1 dated _____ 2024).



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

[Signature]
N.R.Khashimova
Acting scientific secretary of scientific council on award of
Scientific degrees, D.Ch.Sc.

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

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is to determine the optimal conditions for the synthesis of biodegradable carboxyl- and guanidine-containing cellulose derivatives, and to investigate the relationship between structure and biological activity by studying the structure and biological activity of the obtained products.

The object of the research work are cotton linters (DP=1400, Mw=225 kDa), medical gauze (Ts 25060463-004:2021), viscose fabric (DS 8871-84), oxidized cellulose (OS), oxidized cotton linters (OSL), oxidized viscose fabric (OSV), oxidized medical gauze (OSM), as well as polyaldehyde (PAS) and guanidine-containing (Guanidin sellyuloza) derivatives of cellulose

Scientific novelty of the research work:

it has been proven for the first time that the use of ultrasound in the oxidation process of cellulose with the oxidative mixture $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ accelerates the oxidation process, increases the degree of oxidation of the product, and reduces the oxidation time by 4 times;

the optimal conditions for the oxidation reaction of cellulose-containing materials with gaseous nitrogen oxide (IV) have been determined, and a method for accelerating the oxidation process through the activation of the initial materials has been developed;

the optimal conditions for the conjugation reaction of polyaldehyde cellulose derivatives with guanidine have been determined, and derivatives containing 17-90 mol% guanidine have been synthesized;

the structure and physicochemical properties of carboxyl- and guanidine-containing cellulose derivatives have been studied, and the synthesis-structure relationship has been established;

the possibility of obtaining hemostatic agents of polyanionic nature based on carboxyl-containing derivatives and polycationic nature based on guanidine-containing cellulose derivatives has been demonstrated, and their structure-activity relationship has been established.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained for biodegradable hemostatic agents derived from cellulose and its derivatives, and the study of their structure and biological activity:

a utility model patent has been obtained from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for a method of producing a hemostatic agent based on oxidized cellulose (№ FAP 02268, 2023). As a result, it became possible to produce highly effective hemostatic agents by using ultrasound in the oxidation process of cellulose-containing materials in a solution with nitrogen oxide (IV);

the synthesized samples of oxidized cellulose were used as a biodegradable base (polymer matrix) for the adsorptive immobilization of probiotics at the Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (reference № 272-01-16/781 dated June 26, 2024, from the Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus). As a result, the

oxidized cellulose samples provided protection for probiotic cells against stress factors and preserved their activity.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 116 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I bo'lim (I часть; I part)

1. Xabibullayev J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. Sellyulozani $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ aralashmasi yordamida oksidlash reaksiyasi xususiyatlarini o'rganish // O'zbekiston Kimyo Jurnal. -2020. -№.5. -B. 68-73. (02.00.00., №6).

2. Axmedov O.P., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С., Хабибуллаев Ж.А. Конструирование биологически активных производных целлюлозы, содержащих гуанидиновые группы // Узбекский Химический Журнал. -2020. -№.4. -С. 66-75. (02.00.00., №6).

3. Xabibullayev J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turayev A.S. Bioparchalanuvchan materiallar olish maqsadida sellyulozani kimyoviy modifikatsiyalash // O'zbekskiston milliy universiteti xabarleri jurnali. -2022. -№. 3/1. -B. 336-339. (02.00.00., №12).

4. Xabibullayev J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. Viskoza tolalarining strukturaviy xususiyatlariga oksidlanish sharoitining ta'siri // O'zbekskiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Maruzalari. -2023. -№ 2.-B.81-89. (02.00.00., №8).

5. Хабибуллаев Ж.А., Ханхаджаева Н.Р., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Получение гемостатического материала путем окисления вискозы и изучение биологической активности // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2023. -№ 2. -С. 83-88. (02.00.00., №5).

6. Akhmedov O., Khabibullaev J., Abdurakhmanov J., Shomurotov Sh. Investigation of the structure of dialdehyde polysaccharides with various degrees of oxidation // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. -2023. -№-7-8. -P. 8-14. (02.00.00., №2).

7. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Фармако-токсикологические свойства окисленной целлюлозы // Universum: химия и биология. -2023. -№ 10(112). -С. 50-55. (02.00.00., №2).

II bo'lim (II часть; Part II)

8. Хабибуллаев Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Ўсимлик полисахаридлари асосида гемостатик активликка эга бўлган воситалар синтези // “Товарлар кимёси ҳамда халқ таъбири муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжуман. Андижон. 18-19-сентябр 2020 й. -Б. 115-116.

9. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Исследование особенности окисления целлюлозы смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ // Материалы V Международно-практической конференции. Украина. 11-12 апреля 2021 г. -С. 805-806.

10. Xabibullayev J.A., Abduraxmanov J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. Sellyuloza asosida qon to'xtatuvchi vosita sintez qilish // "Abu Ali ibn Sino va zamonaviy farmatsevtikada innovatsiyalar" IV xalqaro ilmiy-amaliy anjuman maqolalar to'plami. Toshkent. 20-may 2021 y. -B. 172-173.

11. Xabibullayev J.A., Abduraxmanov J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. Sellulozani azot oksidlari yordamida organik erituvchi muxitida oksidlash reaksiyasi xususiyatlarini o'rganish // "O'zbekistonda tabiiy birikmalar kimyosining rivoji va kelajagi" ilmiy-amaliy konferentsiya. Toshkent. 27-may 2021 y. -B. 283-284.

12. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Исследование биodeградации окисленной целлюлозы в условиях модельной физиологической среды // материалы международной научно-практической конференции "Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы" Ташкент. 18-ноябрь 2021 г. -С. 452-453.

13. Xabibullayev J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. Paxta lintini natriy gipoxlorit yordamida oksidlash // "Bioorganik kimyoning dolzarb muammolari" mavzusidagi xalqaro miqyosdagi ilmiy va ilmiy-texnik anjuman materiallari. Farg'ona, 23- noyabr 2021 y. -B. 533-536.

14. Xabibullayev J.A., Abduraxmanov J.A., Shomurotov Sh.A., Axmedov O.R., Turaev A.S. "Oksidlangan selluloza asosidagi jarroxlik vositalarining gemostatik xossalari baxolash" // "Abu Ali ibn Sino va zamonaviy farmatsevtikada innovatsiyalar" V xalqaro ilmiy-amaliy anjuman maqolalar to'plami. Toshkent. 21-may 2022 y. -B. 168.

15. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Местно кровоостанавливающее действие оксидцеллюлозы на модели паренхиматозного кровотечения // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Ташкентской медицинской академии, «100 лет Ташкентской медицинской академии – эпоха больших свершений и открытий». Ташкент. 2022 г. -С. 248.

16. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Оксидланган целлюлоза макромолекуласидаги морфологик ўзгаришларни аниқлаш // "Фан ва инновациялар" ёш олимлар халқаро илмий конференцияси. 20 октябр 2022 й. -Б. 295-296.

17. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Монокарбоксил целлюлоза олишда реакцияга босимнинг таъсирини ўрганиш // "Биоорганик кимё фани муаммолари" X-Республика ёш кимёгарлар конференцияси. 25-26 ноябрь 2022 й. -С. 211-212.

18. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Целлюлозанинг оксидланган хосилаларини гемостатик фаолликларини таққослаш // Материалы III-международной научно-практической конференции "Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы". 12 ноябрь 2022 й. -Б. 311-312.

19. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р. The influence of ultrasound vibrations on the oxidation processes of cellulose // Тезисы докладов 56-й международной научно-технической конференции преподавателей и студентов. -2023. -С.168-169. Витебск.

20. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев. Study of the toxic effect of oxidized cellulose // Международная интернет конференция «Modern chemistry of medicines». 2023. 18 мая. -С.41. Харьков.

21. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Тураев А.С. Гуанидосодержащие производные целлюлозы как новый класс полимерных изделий медицинского назначения // Сборник тезисов «Современные тренды высшего образования и науки в области химии и химической инженерии». -2023. 10-12 мая. -С.107. Алматы.

22. Хабибуллаев Ж.А., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. О роли инклюдирования в процессе получения окисленной хлопковой целлюлозы // Сборник тезисов «Современные тренды высшего образования и науки в области химии и химической инженерии». -2023. 10-12 мая. -С.112. Алматы.

23. Хабибуллаев Ж.А., Ахмедов О.Р., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Исследование морфологических особенностей окисленных вискозных волокон // Материалы международной научной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии» - 2023. 13-14 ноября. -С.211. Ташкент.

Avtoreferat «NamMTI Ilmiy-texnika jurnali» tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi va uning o‘zbek, rus va ingliz tili matnlari mos keladi (24.10.2024)



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 24.10.2024.
Bichimi: 60x84 ^{1/16} «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 2,8. Adadi 100. Buyurtma: № 122
Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09
Guvohnoma reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” MChJ bosmaxonasida chop etildi.
Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko‘chasi, 6-uy.