

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ИБРАГИМОВА КОМИЛА САДРИДДИН ҚИЗИ

**ИНУЛИННИ БАЪЗИ БИР АМИНОСАҚЛОВЧИ
БИРИКМАЛАР БИЛАН ТАЪСИРИ**

02.00.14 - Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

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

Тошкент - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ибрагимова Комила Садриддин қизи Инулинни баъзи бир аминосақловчи бирикмалар билан таъсири	3
Ибрагимова Комила Садриддин кизи Взаимодействие инулина с некоторыми аминосодержащими соединениями	21
Ibragimova Komila Interaction of inulin with certain aminocontaining compounds	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	42

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ИБРАГИМОВА КОМИЛА САДРИДДИН ҚИЗИ

**ИНУЛИННИ БАЪЗИ БИР АМИНОСАҚЛОВЧИ
БИРИКМАЛАР БИЛАН ТАЪСИРИ**

02.00.14 - Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

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

Тошкент - 2021

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси
Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация
комиссиясида В.2018.4.PhD/K150 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент кимё-технология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-
сахифасида (tki.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталига (www.ziyo.net.uz)
жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Раҳманбердиев Гашиар
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оponentлар:

Мақсумова Ойгура Сиддиқовна
кимё фанлари доктори, профессор

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-
тадқиқот институти

Диссертация химояси Тошкент кимё-технология институти ҳузуридаги
DSc.03/30.12.2019.T.04.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «25» 08 соат
10⁰⁴ даги мажлисида бўлиб ўтди (Маҳзил: 100011, Тошкент шаҳар Шайхонтохур тумани,
А.Навоий кўч. 32. Тел.: (99871) 244-79-20, факс: (99871)244-79-17, e-mail: tki_info@edu.uz.)

Диссертация билан Тошкент кимё-технология институти Ахборот ресурс марказида
ташиши мумкин (19 рақамли билан рўйхатга олинган). (Маҳзил: 100011, Тошкент шаҳар
Шайхонтохур тумани, А.Навоий кўч. 32. Тел.: (99871)244-79-20).

Диссертация автореферати 2021 йил «10» 08 кунги тарқатилган.
(2021 йил «10» 08 даги №21 рақамли реестр баённомаси)



А. Икрамов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Х.И. Қадиров
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш котиби, т.ф.д., доцент

Р.С. Сайфугдинов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш котибиди илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда турли юқумли касалликлар, шу жумладан силни даволаш учун юқори самарали, танлаб таъсир қилувчи, зарарсиз ва таъсири узайтирилган янги авлод дори воситаларини яратиш кимё, биология, фармацевтика соҳаларининг муҳим вазифаси ҳисобланади. Шунинг учун силни даволовчи маҳаллий хомашё асосида импорт ўрнини босувчи, захарлилиги кам ва таъсири узайтирилган дори воситаларини яратиш муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Жаҳонда силга ва саратонга қарши, қон тўхтатувчи ва қанд миқдорини камайтириш хоссаларга эга бўлган физиологик фаол полимерлар тизимини яратиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, микробларга қарши воситаларни ишлаб чиқиш, инулин ҳосилаларини олиш, ажратиш ва улар асосида яратилган самарали дори воситаларининг юқори биологик фаоллигини аниқлаш, сил касаллигига қарши дори воситалари ишлаб чиқаришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда охириги йилларда амалга оширилаётган кенг чора-тадбирлар натижасида кимё ва фармацевтика саноати корхоналарини модернизация қилиш, рақобатбардош маҳсулотлар турларини кенгайтириш, хомашёларнинг янги захираларини яратиш, улар асосида импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар ишлаб чиқариш технологияларини ривожлантириш борасида муайян илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини ривожлантириш ҳамда аҳолини ва тиббиёт ташкилотларини арзон юқори сифатли дори воситалари ва тиббиёт ускуналари билан таъминлаш»¹ вазифаси белгилаб берилган. Бу борада сил касалига қарши мавжуд арзон хомашё асосида халқаро бозорда рақобатлаша оладиган дори воситаларини яратиш, силга ва саратонга қарши, қон тўхтатувчи, қонда қанд миқдорини камайтирувчи хоссаларга эга бўлган физиологик фаол полимерлар тизимини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПҚ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПФ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 3 апрелдаги ПҚ-4265-сон «Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва унинг инвестициявий жозибадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947сон фармони

технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Инулинни ажратиш, ҳосилаларини олиш ва улар асосида яратилган самарали дори воситаларининг юқори биологик фаоллигини ўрганиш бўйича Donald J., Fisher, Du J., Reuhsh., Jones G. Jufluence, Magdy W., Heba M., Nadia F., Riham R., Haleem N., Zhange X., Xionga F., Zhua Z., Hua B., Yina Y., Dub Y. Вайнштейн В.А., Наумчик Г.Н. Кузнецова Н.П., Гликина М.В., Немцова Н.Н., Самсонов Г.В., Шостаковский М.Ф., Сидельковская Ф.П., Усманов Х.У., Рашидова С.Ш., Рахмонбердиев Г., Тўраев А.С., Саримсоқов А.А., Аминов С., Рахимов Д., Шомуродов Ш.А. ва бошқалар илмий-тадқиқот ишлари олиб боришган.

Улар томонидан тиббиёт, озиқ-овқат соҳасида, фармацевтика саноатида ишлатиладиган карбоксиметилцеллюлоза молекуласига изониазид, этанбутол ва рифамбитсин фрагментларини киритиб, силга қарши узоқ муддат таъсир кўрсатадиган дари-дормонлар олинган, функционал гидрофил полимерлар асосида микробларга қарши препаратлар яратилган, дезинфекцияловчи восита сифатида қўлланиладиган полиалкиленгуанидин ишлаб чиқариш технологиялари саноатга жорий қилинган.

Шу билан бирга силга ва саратонга қарши, қон тўхтатувчи, қонда қанд миқдорини камайтирувчи хоссаларга эга бўлган физиологик фаол полимерлар тизими асосида янги сувда эрувчи целлюлоза (ацетилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, сульфат целлюлоза) ва инулин полисахаридларининг синтематик хусусиятларини кенгайтиришга йўналтирилган илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент кимё-технология институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №А-11-5 «Топинамбур ўсимлиги туганакларидан инулин ва унинг ҳосилаларини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» (2014-2016 йй.) ва №09/6 «Кўп йиллик топинамбур (*Helianthus tuberosus* L) ўсимлигини чиқиндисиз ва экологик тоза қайта ишлаш технологиясини яратиш» (2006-2009 йй.) мавзуларидаги фундаментал тадқиқот ва хўжалик шартномаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бир вақтда қондаги қанд моддаси миқдорини камайтирувчи ва сил касаллигини даволовчи, макромолекуласида изониазидин гуруҳи сақлаган полисахарид - инулин асосида физиологик фаол полимер тизимларини синтез қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

инулинни йод кислотаси таъсирида оксидлаш билан молекула таркибига реакцион фаол альдегид гуруҳларини киритиш, оксидлаш реакциясининг мақбул шароитини аниқлаш;

инулин диальдегидни изоникотин кислотасининг гидразиди (тубазид) билан нуклеофил ўрин алмашиш реакциясининг алоҳида хусусиятларини аниқлаш ва турли даражада ўрин алмашган ва молекуляр массали полимер тизимини яратиш;

тубазид сақловчи инулинларни молекуляр параметрларини, физик-кимёвий ва структуравий тавсифини аниқлаш;

тубазид сақловчи инулинларни хоссаларини тадқиқ қилиш, кимёвий тузилиш ва биологик фаоллик боғлиқлигини аниқлаш;

инулинни боғловчи сифатида қўлланадиган қийин прессланадиган доривор таблеткалар олиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Файз-барака» навли топинамбур ўсимлиги, инулин, йод кислотаси, диальдегид инулин, тубазид, тубазид сақловчи инулин ҳосилалари, патоген бактериялар ва замбуруғлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини инулин асосида силни даволовчи ва қондаги қанд миқдорини камайтирувчи хоссали полимер тизимларни олиш, оксидланиш ва нуклеофил ўрин алмашиш реакциялари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишининг бажарилишида органик синтез усуллари (кимёвий модификация, оксидланиш, нуклеофил ўрин алмашиш реакциялари), физик-кимёвий (ИК-спектроскопия, рентгенструктура, элемент таҳлил, электрон микроскопия, суюқлик хроматографияси) ва фармакотоксикологик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

топинамбурнинг маҳаллий «Файз-барака» навидан олинган инулин молекуласига диальдегид гуруҳини киритиш билан реакция фаоллиги юқори бўлган ҳосилалари олинган;

инулин ва тубазид асосида, қанд миқдорини камайтирувчи ва сил касалини даволаш хусусиятларига эга бўлган физиологик фаол полимерлар олишнинг маъқбул шароитлари аниқланиб, реакция механизмлари асосланган;

инулин асосида макромолекула бўйича изонид сақловчи полимер тизимлар синтез қилишнинг кинетикаси аниқланган;

полимер тизимларнинг силга қарши фаоллиги уларнинг молекуляр параметрларига боғлиқлиги асосланган;

кам захарли, қанд миқдорини камайтирувчи, узайтирилган занжирли, силга қарши макромолекуляр полимерлар таркиби исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

инулин макромолекуласига изониазидни улаш билан полимер тизимлар олиш усуллари ишлаб чиқилган;

изониазид сақловчи инулин ҳосиласи асосида кам захарли самарали дори воситасини олиш технологияси ишлаб чиқилган;

қийин прессланадиган дори таблеткалари ишлаб чиқариш учун инулинни боғловчи сифатида ишлатишнинг маъқбул шароитлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги таҳлилда замонавий физик-кимёвий ва биологик усуллар, ИК-спектроскопия, газ-суюқлик хроматографияси, термоаналитик таҳлил, экспериментал маълумотларга статистик ишлов беришда синтез жараёнларининг кинетика ва термодинамикасининг замонавий назарияларидан фойдаланилганлиги, назарий ва тажриба тадқиқот натижаларининг ўзаро мутаносиблиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти реакция фаоллиги юқори бўлган альдегид

гуруҳлари сақловчи инулин ҳосилаларни синтез қилиш қонуниятлари асосланганлиги, изониазид гуруҳларини инулин макромолекуласига кимёвий боғлаш усули билан силга қарши препаратлар олиш жараёнларининг мақбул шароитлари аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти - инулин макромолекуласига тубазид фрагментини кимёвий қўшиш усули билан дори воситаси олиш, таъсири узайтирилган силга қарши фаолликка эга бўлган зарарсиз препарат сифатида фойдаланишга тавсия этиш, силга ва саратонга қарши, қон тўхтатувчи, қонда қанд миқдорини камайтирувчи хоссаларга эга бўлган физиологик фаол полимерлар тизимини яратилганлигидан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги. Инулинни модификациялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аминсақловчи бирикмалар билан модификациялаб олинган тубазид инулин препарати «2021-2023 йилларда амалиётга жорий этиш бўйича истиқболли ишланмалар рўйхати»га киритилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2020 йил 28 декабрдаги 02/23-1824-сон маълумотномаси). Натижада, тубазид инулин микробларга қарши 46 % фаол ва сил касалликларни даволаш вақтини 34% - га камайтириш имконини берган;

сил касаллигини даволовчи физиологик фаол тубазид инулин препарати «2021-2023 йилларда амалиётга жорий этиш бўйича истиқболли ишланмалар рўйхати»га киритилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2020 йил 28 декабрдаги 02/23-1824-сон маълумотномаси). Натижада, сил касаллигини даволаш учун танлаб таъсир қилувчи, зарарсиз ва таъсири узайтирилган, *in vivo* туберкулёз қўзғатувчи дори воситаси сифатида фойдаланиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари маъруза кўринишида 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш чоп этилган. Шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 9 та мақола, шу жумладан 6 та Республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, ўтказилган тадқиқотларнинг ишончлилиги, апробация ва натижаларнинг нашр қилиниши, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар баён этилган.

Диссертациянинг «**Полисахаридлар - физиологик фаол полимерлар олишнинг асоси**» деб номланган биринчи бобида, мазкур тадқиқот мавзуси бўйича тадқиқотлар натижаси, хориж ва маҳаллий илмий адабиётлари таҳлили берилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий муҳокама этилган. Вирусларга, саратонга, силга қарши, қон тўхтатувчи ва бошқа фойдали хоссаларга эга бўлган целлюлоза ва инулин асосидаги физиологик фаол доривор полимерлар ҳамда инулин асосида олинган шарбат ва хилма-хил биологик фаол қўшимчалар муҳокама қилинган. Кўрилган адабий шарҳлар асосида тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгиланган.

Диссертациянинг «**Изланиш объектлари, олинган моддаларнинг физик-кимёвий хоссалари ва тадқиқ қилиш усуллари**» номдаги иккинчи бобида тадқиқот объекти, инулинни миқдорий анализи, инулиннинг диальдегид хосилалари, нуклеофил ўрин алмашиш реакциясини олиб бориш, физик-кимёвий усуллар, биологик ва токсикологик тадқиқотлар баён қилинган.

Диссертациянинг «**Инулин ҳосилаларининг олиниш жараёнлари ва хоссаларини тадқиқ қилиш**» номидаги учинчи бобида, Ўзбекистон Республикасида кўплаб экиладиган топинамбурнинг «Файз-барака» нави туганакларидан инулин олиш натижалари кўриб чиқилган ва муҳокама этилган. Инулинни молекуляр массасини ва тузилишини аниқлаш бўйича натижалар келтирилган.

Ҳозирги кунда полисахаридлар потенциал қимматли макромолекуляр модда бўлиб, ундан физиологик фаол моддалар олишда матрица асосида кенг фойдаланилади. Полисахаридлар мўл биокиришимли, захарсиз, биологик муҳитда осон парчаланadi. Улар аллергия реакциялар чақирмайди. Кўрсатилган ижобий хоссаларидан ташқари, фармакологик мақсадлардан келиб чиқилган ҳолда унинг кимёвий тузилишини ва молекуляр параметрларини тартибга солиш мумкин.

Инулин, пўсти тозаланган топинамбур туганаклари - глюкоинувитдан олинди. Глюкоинувит иссиқ сувга солиб эритилади, уни чўктириш учун сувли эритмасига 1:1 нисбатда ацетон қўшилади. Масалан, 100 г глюкоинувитга 500 мл тозаланган сув солинади, 100 °С гача қиздирилади, кейин эритма иссиқ ҳолда қоғозли, қат-қат филтрдан ўтказилди, филтрат совутилди (чўкма тушмади), кейин бўлиб-бўлиб 100 мл ацетон қўшилди. Ацетонни секин-аста қўшиш давомида (15 - 20 дақиқа) ҳажми катта чўкма тушади, яна чўктириш учун эритмани 4 соат давомида 5 - 10 °С совутилди. Чўкмани филтрлаб ажратиб олинди, ацетон билан ювилди, қуритилди, майдаланди ва тешик диаметри 0,1 мм бўлган элакдан ўтказилди. 14% чиқим билан инулин олинди, унинг хоссалари физик-кимёвий усуллар ёрдамида ўрганилди. Олинган осон сочилувчи кукун 7 - 8% намликка эга. Буни 105 °С да намликни аниқловчи “Sartorius Ab COTTINGEN” (Германия) фирмасининг асбобида аниқланди, суюкланиш температураси 230,7 - 235,8 °С, “BUCHI” (Switzerland).

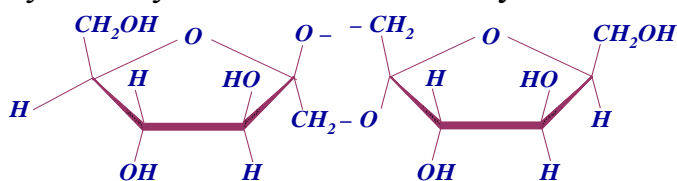
«**Инулин диальдегид ҳосилаларининг синтези (инулинни оксидлаш)**» деб номланган тўртинчи бобда, инулиннинг диальдегид ҳосилаларини олиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Ҳозирда, дори воситаларини олиб юривчи, потенциал қимматга эга бўлган модда полисахаридлар ҳисобланади. Шу мақсадлар учун табиий полимерлардан, целлюлоза, крахмал, пектин ва уларнинг сувда эрувчи эфирлари қўлланади.

Аммо полисахаридлар тузилишидаги камчилик, яъни ундаги фақат гидроксил гуруҳларининг мавжудлиги ҳар хил хоссали маҳсулотларни кимёвий реакциялар ёрдамида синтез қилишни чеклайди.

Шу билан бирга, полисахаридларнинг кимёвий тузилиши, уларнинг макромолекула занжирига кучли реакцияга киришувчи $-CHO$, $-COOH$, $-SO_3H$ ва бошқа гуруҳларни киритиб, сўнгра юмшоқ шароитларда физиологик фаол моддаларни ковалент ёки ион боғлари орқали улаш мумкин. Ушбу гуруҳларни макромолекулага киритишнинг кенг тарқалган усулларида бири периодат оксидлаш ҳисобланади ва биз шу усулни инулинни оксидлашда қўлладик.

Инулин занжирининг формуласи қуйидаги кўринишга эга:

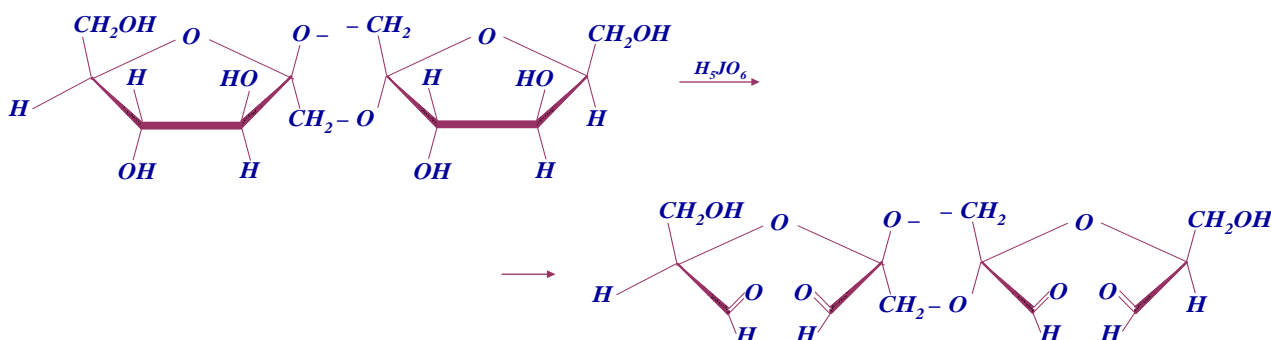


Инулинни оксидлаш жараёни катта илмий эътиборга лойиқ, чунки унинг айрим спирт гуруҳларини танлаб оксидлаш, инулин макромолекуласига янги функционал гуруҳлар киритиш мумкин ва янги хоссаларга эга бўлган оксидланган инулин препаратлари яратилади.

Полисахаридга периодат кислота таъсирида C_2 ва C_3 углерод атомларидаги альдегид гуруҳлари оксидланади, бунда ҳосил бўлган α -гликол гуруҳи бир вақтда углерод-углеродлар орасидаги боғ узилади. Ушбу реакцияда HJO_4 гидратациясидан оксидловчи H_5JO_6 ҳосил бўлади.



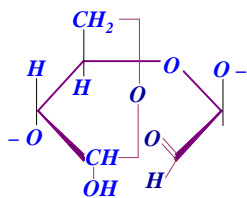
Дунё адабиётида инулинни периодат кислота билан оксидлаш мавжуд эмас. Инулинга альдегид гуруҳларини киритиш учун у периодат кислота билан оксидланди.



Оксидлаш реакциясидан сўнг, реакция маҳсулотларини ажратиб олиш учун, периодат ва иодат кислоталарни йодга қайтариш учун тенглама бўйича оз миқдорда HJ ва HCl қўшилди:



Периодат кислотани инулинга таъсир вақтини ўзгартириб, ундаги альдегид гуруҳлар сонини тартибга солиш мумкин.



Бунда ерда, C_2 ёки C_3 углерод атомига жойлашган гидроксил гуруҳ билан C_6 углерод атомидаги бирламчи гидроксил гуруҳи ўртасида, худди целлюлоза каби, полуацетал боғ ҳосил бўлишини тадқиқ қилиш илмий нуқтаи назардан қизиқ.

Мюнхен Университетининг проф. Адольф Байер циклик бирикмалар кимёсининг баъзи бир жихатларини тушунтирувчи назарияни таклиф этди. Бунга асосланиб Байер беш ёки олти аъзоли цикллардан кичиги ёки каттаси беқарор бўлишини таклиф этди. Шу беқарорлик сабабли уч ва тўрт аъзоли циклларда ҳалқа очилиш реакциясига учрайди. Ушбу назарияга асосан бизнинг ҳолатимизда, яъни инулинни оксидлаганда худди целлюлоза каби полуацетал боғ ҳосил бўлмаслиги мумкин.

Инулин диальдегиди қуйидаги усул билан олинди: ҳажми 500 мл бўлган шиша стаканга 0,5 г инулин солинди, унга $pH \sim 4,25$ бўлган 100 мл ацетатли буфер солинди. Инулиннинг тўла эриши 0,25 дан 4 соатгача давом этди. Периодат оксидлаш реакцияси тугагач, диальдегид инулин ацетон билан чўктирилди, JO_3^- ва JO_4^- ионлари манфий реакция бергунча 70% ли этил спирти билан ювилди (кумуш нитрат эритмаси билан назорат реакцияси бўйича). Реакция маҳсулотини қоронғида вакуум остида P_2O_5 устида қуритилди. Ҳосил бўлган альдегид гуруҳлар сони оксим усули билан аниқланди (1-жадвал).

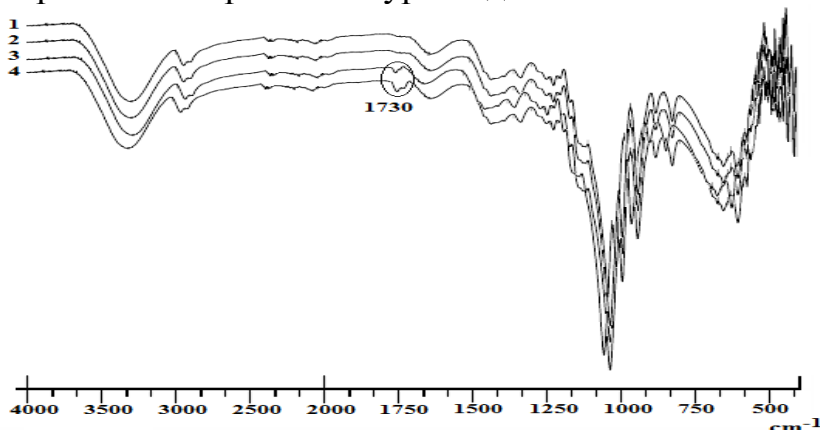
1-жадвал

Периодат оксидланишнинг давомийлигини диальдегид инулиннинг альдегидлар сонига ва молекуляр массага таъсири

Оксидланиш давомийлиги, соат	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Диальдегид инулиннинг йод сони	12,6	30,5	41,6	50,7	54,3	48,8
Оксидланиш даражаси*, моль %	9	21	32	38	40	37
γ қиймати	18	42	64	76	80	74
Азотнинг миқдори, %	1,5	3,3	5,2	6,1	6,4	6,0
Молекуляр масса**, kDa	4,3	4,0	3,5	3,2	2,9	2,5

*Оксидланиш даражаси - ҳар 100 инулин халқасига оксидланган халқалар сони; γ - альдегид гуруҳлар миқдори. **Дастлабки инулиннинг молекуляр массаси 5,0 kDa.

Жадвал натижаларига кўра, оксидлаш вақтини ортиши билан альдегид гуруҳларининг сони кўпаяди, аммо 3 соат оксидлангандан сўнг доимий бўлади, демак, 3 соат давомида инулиннинг элементар халқалари тўла оксидланади. Инулиннинг молекуляр массаси вақт ортиши билан камаяди, бу эса деструкция жараёни юз берганини кўрсатади.



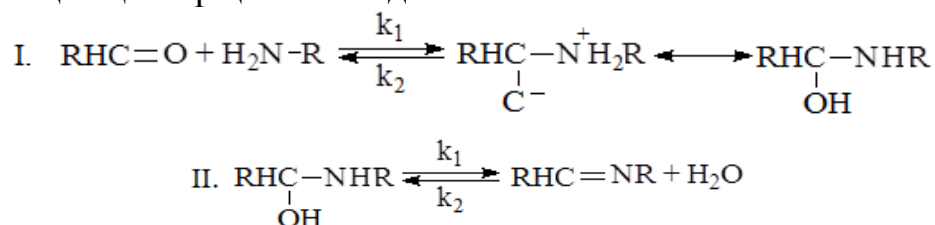
1-расм. Инулиннинг ИК-спектри (1) ва DAI 9,0 моль % даражадаги оксидлангани, 32,0 моль (3) ва 40,0 моль % (4).

Оксидланган наъмуналарнинг ИК-спектрлари олинди (1-расм).

Расмдан кўринадики, оксидланган инулин спектрининг альдегид гуруҳларига тегишли 1730 см^{-1} соҳада янги ютилиш чизиқлари ҳосил бўлади, унинг интенсивлиги инулинни қанчалик чуқур оксидланганлигига боғлиқ.

«Инулиннинг диальдегид ҳосилаларини тубазид билан нуклеофил ўрин алмашиш реакциялари» номли бешинчи бобида инулин диальдегид ҳосиласини тубазид билан реакция натижалари баён қилинган. Одатда, полисахаридларнинг (целлюлоза, крахмал ва бошқалар) диальдегид ҳосилаларини, таркибида бирламчи амин гуруҳи бўлган доривор моддаларни улаш учун қўлланади. Кимёвий ўзаро таъсирланиш натижасида, бирламчи амин билан полисахаридларнинг альдегид гуруҳлари осон гидролизланувчи изометин ($-\text{C}=\text{N}-$) боғи орқали боғланади.

Адабиёт маълумотларига кўра, $-\text{CHO}$ гуруҳи билан амин орасидаги ўзаро таъсирланишда $-\text{C}=\text{N}-$ боғини ҳосил бўлиши икки босқичда юз беради, бунда ҳар икки реакция қайтар ҳисобланади.



Биринчи босқичда амин альдегид билан таъсирланиб, оралиқ маҳсулот карбиноламин ҳосил бўлади, бу реакциянинг тезлиги ўрин алмашувчининг характериغا боғлиқ: ўрин алмашувчининг электронакцепторлиги $-\text{CHO}$ гуруҳининг углерод атомини зарядини оширади, бу эса H_2NR ни бирикишини тезлаштиради. Амindaги электрондонор ўрин алмашувчилар амindaги азотни асослигини оширади ва у K_1 константани кўпайтиради, а электронакцепторлар камайтиради. Альдегид гуруҳига 2 ҳолатдаги катта ҳажмли ўрин алмашувчилар, аминлар ҳам, стерик факторлар ҳисобига бу реакцияни қийинлаштиради, иккинчи босқичда аминспирт дегидратацияга учраб азометин боғини ҳосил қилади (Шиффо асоси).

CHO -гуруҳидаги электрондонор ўрин алмашувчилар дегидратацияга имкон яратади. Жараённинг икки асосий босқич тезлигига ўрин алмашувчилар қарама-қарши таъсир кўрсатади ва ҳал қилувчи самара эса қайси босқичнинг етакчилигига боғлиқ.

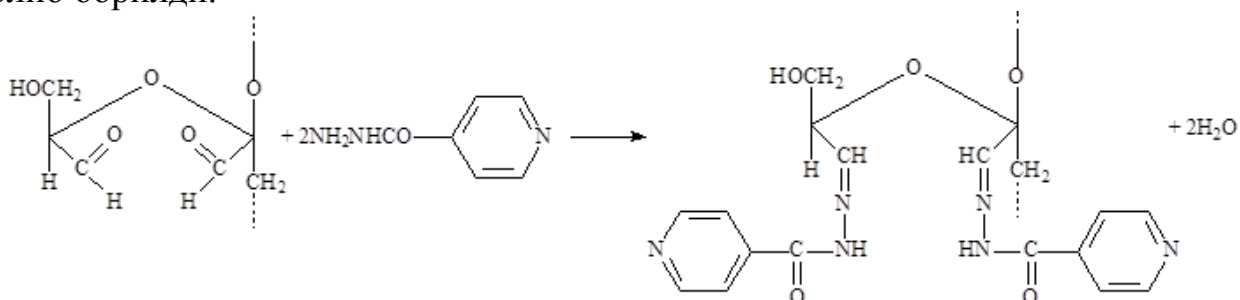
Чегараловчи босқич ҳар хил бўлиши мумкин ва у муҳитнинг рН га боғлиқ: нейтрал ва кучсиз кислотали эритмаларда дегидратация жуда секин босқич ҳисобланади, кислотали шароитда амин бирикади. Шунинг учун полисахаридлар альдегид гуруҳига амин гуруҳини бирикиши учун рН муҳити бирламчи роль ўйнайди.

Демак, тубазидни ва бошқа амин гуруҳи сақловчи доривор моддаларни инулин диальдегидига бириктириш учун кучсиз кислотали рН 4-5 муҳит бўлиши энг муқобил шароит ҳисобланади.

Шу сабабли тубазидни инулин диальдегидига бириктиришни кучсиз кислотали рН 4,5 олиб борилди. Магнит аралаштиргичда доимо аралаштириб, диальдегид инулин эритмасига 0,6 моль тубазид эритмаси қўшилди. Реакция

хона ҳароратида 3 соат давомида олиб борилди. Реакция маҳсулоти икки марта ацетон билан чўктирилди. Чўкмани филтрлаб, 10 соат давомида сувли ацетон билан экстракция қилинди. Олинган маҳсулот вакуум остида P_2O_5 устида $20^\circ C$ да куритилди.

Тубазидни оксидланган инулин билан реакцияси қуйидаги схема бўйича олиб борилди.



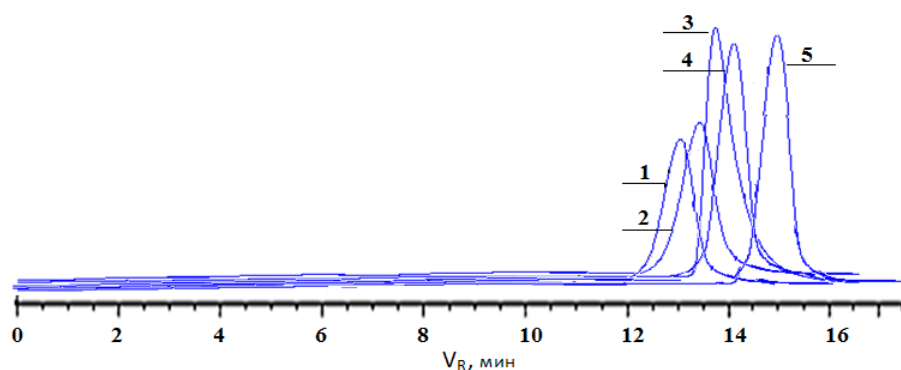
DAI оксидлаш даражасини таъсирида ҳосил бўлган маҳсулотлар таркиби бўйича олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

DAI ни оксидлаш даражасини реакция маҳсулотларининг таркибига ва молекуляр характеристикасига таъсири

DAI оксидлаш даражаси, моль %	9	21	32	38	40	37
DAI γ қиймати	18	42	64	76	80	74
DAI молекуляр массаси, kDa	4,3	4,0	3,5	3,2	2,9	2,5
Азот миқдори, %	3,2	7,0	9,4	11,5	12,0	11,3
Изониазид миқдори, моль %	13,5	33,4	50,0	65,4	70,0	63,7
Изониазид миқдори, %	10,4	29,3	37,8	46,0	48,2	44,5
Полимер комплекснинг молекуляр массаси, kDa	4,8	5,2	6,0	5,7	5,4	-

2-жадвалда келтирилган натижаларга кўра оксидланиш даражасини ортиши билан инулинда альдегид гуруҳларининг сони ортади ва бир вақтда унинг молекуляр массаси камаяди.

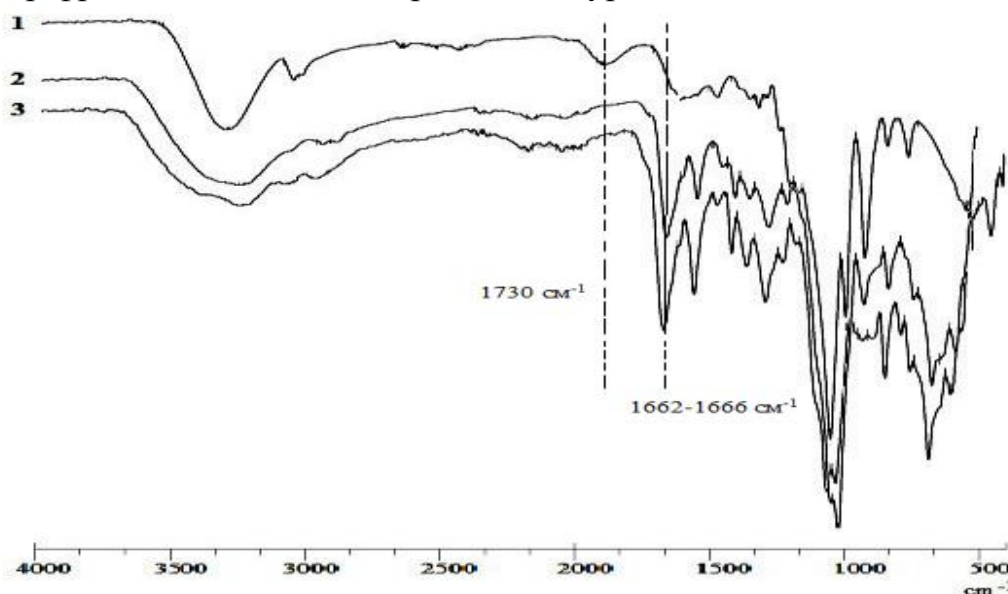


2-расм. Тубазид сакловчи полимер моддаларнинг гель-хроматограммаси
 1-ММ=6 кДа; СЗ=50,0 моль.%; 2-ММ=5,7 кДа; СЗ=65,4 моль.%; 3-ММ=5,4 кДа; СЗ=70,0 моль.%; 4-ММ=5,2 кДа; СЗ=33,4 моль.%; 5-ММ=4,8 кДа; СЗ=13,5 моль.%.

Синтез қилинган ҳосилаларнинг молекуляр масса характеристикаси, рефрактометр детектор билан таъминланган, суюқлик хроматографида ЭЖХ усулида аниқланди. Бунда PL Aquagel OH Mixed узунлиги 300 мм ва ички диаметри 7,5 мм (Waters, USA) хроматографик колонкаларини қўллаб аниқланди. Намунанинг концентрацияси ва ҳажми 2 мг/мл ва 100 мкл мос

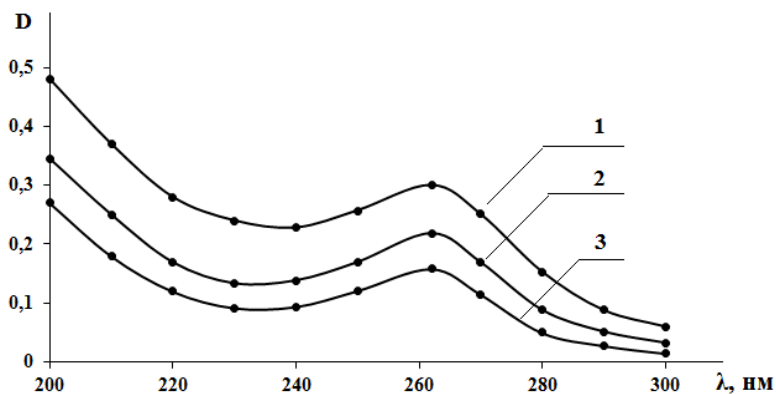
равишда. Элюент сифатида натрий нитратнинг 0,1н сувли эритмасидан фойдаланилди. Элюентнинг оқим тезлигини ҳажми 0,8 мл/мин.

Расмдан кўринадики, биринчи навбатда инулин тубазиднинг юқори молекулали фракциялари ажралади, кейин кичик молекулалилари. Расмдан яна ҳамма фракцияларни эгри мономодал чизиғига эгалигини кўриш мумкин, бу эса хар бир фракцияни монодисперслигини кўрсатади.



3-расм. Тубазид сақловчи инулиннинг ИК-спектри. 1-ДАИ даражадаги оксидлангани, 40,0 моль.%; 2-ММ=5,7 кДа; СЗ–65,4 моль.%; 3-ММ=5,4 кДа; СЗ–70,0 моль.%;

Инулинни тубазид билан намуналарида $-C=N-$ боғ мавжудлигини исботловчи $1662-1666\text{ см}^{-1}$ соҳада янги ютилиш чизиқлари ҳосил бўлади. Оксидланган инулиннинг альдегид гуруҳига характерли 1730 см^{-1} соҳасидаги ютилиш йўқолади, бу эса нуклеофиль ўрин алмашиш реакцияси юз берганини исботидир (3-расм).



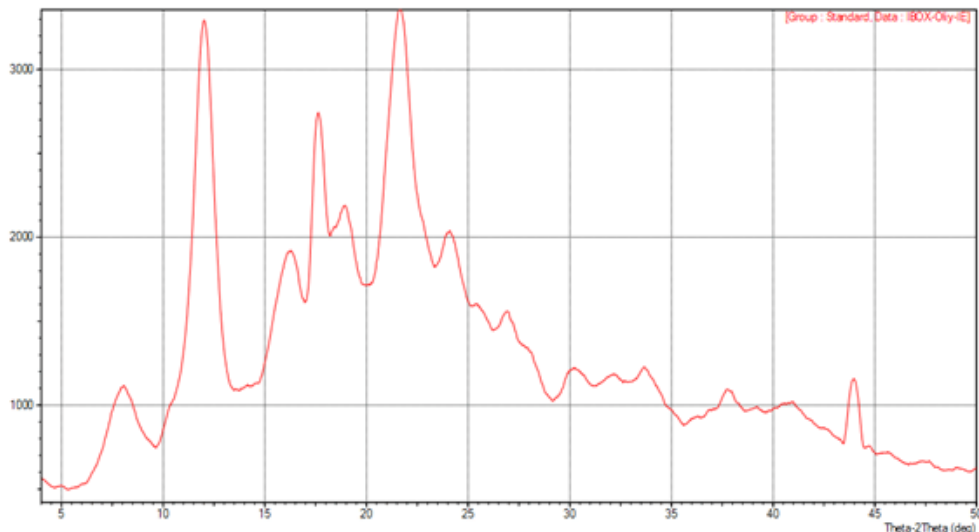
4-расм. Сувли эритмаларнинг УФ-спектрлари: 1-тубазид; 2-инулин тубазид (препаратни миқдори 13,5%); 3-инулин тубазид (препаратни миқдори 48,2%); тадқиқот намуналарининг концентрацияси 0,01 мг/мл

Олинган намуналарни спектрофотометрик тадқиқотлари ҳам бажарилган. Тубазид сақловчи инулинни спектрофотометрик тадқиқотлари “UV 1280” (Shimadzu, Japan) 200-300 нм тўлқин узунлиги диапазонида олиб борилди (4-расм).

Тубазид молекуласида ароматик ҳалқа мавжуд, шунинг учун ультрабинафша соҳада $\lambda_{\text{max}}=262\text{ нм}$ соҳасида ютилиш чизиқлари кузатилади, бу эса

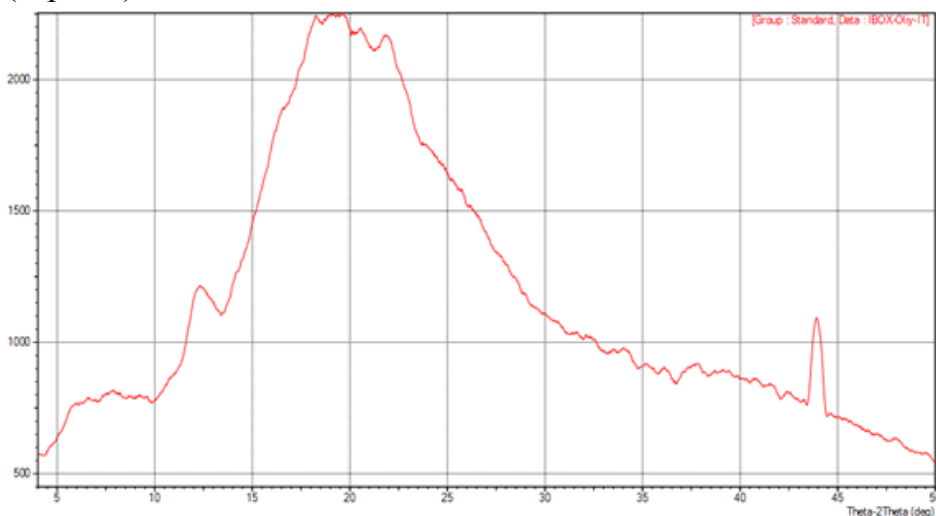
реакция маҳсулотларида силга қарши препарат мавжудлигини кўрсатади. Бунда ютилиш интенсивлиги инулин таркибидаги препарат миқдорига тўла боғлиқ.

Олинган намуналарни тузилишини тадқиқ қилиш учун рентгенографик усулдан фойдаланилди. Намуналар XRD-6100 (Shimadzu, Japan) кукукли дифрактометрда ўрганилди. Олинган рентгенографик эгри чизиқлар 5 ва 6 расмда келтирилган. 5-расмда инулинни кристаллик тузилиши кўрсатилган.



5-расм. Инулиннинг рентгенограммаси.

Инулин тузилишига тубазидни киритилиши жараёнида инулин тўла аморфланади, бу тубазид сақловчи инулинни аморф тузилишга эгаллигини кўрсатади (6-расм).

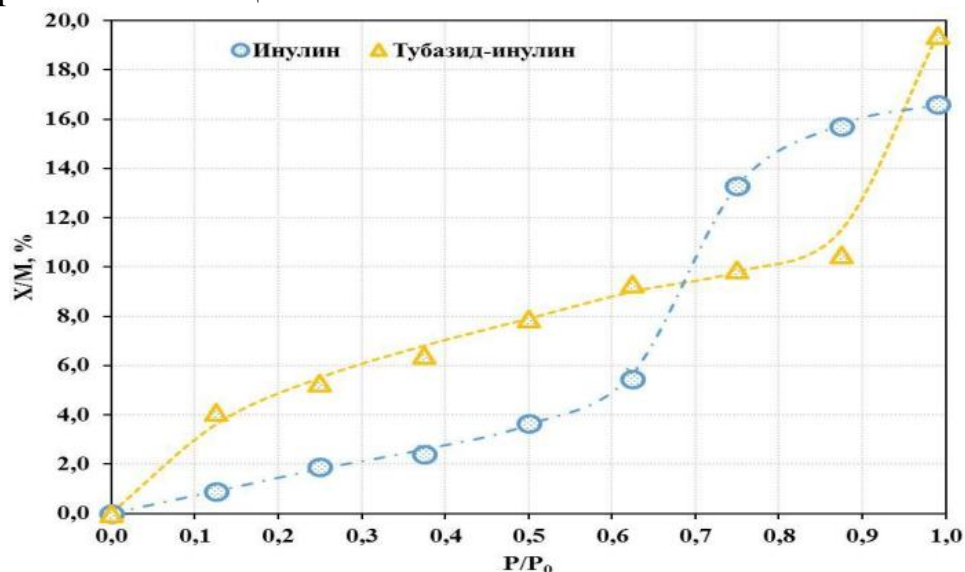


6-расм. Тубазид-инулин рентгенограммаси.

Тубазид-инулин аморф тузилишга эга эканлиги ҳақидаги рентгенографик маълумотларни сорбцион тадқиқотлар тасдиқлайди. 7-расмда инулин ва тубазид - инулин намуналарини сув буғларининг 25 °С даги сорбция изотермалари келтирилган. Расмдан тубазид-инулиннинг сорбцион қобилияти сув буғлари босимининг кичик қийматларидан $P_i/P_i^0 = 0,6$ қийматгача кескин ошганлиги кўри-ниб турибди, бу эса унинг юқори аморф тузилишга эгаллигини тасдиқлайди.

Тўйинишдаги адсорбция қиймати тубазид-инулин учун юқори (10,7 моль/кг), бу тубазид-инулин моноқават ҳажмининг (2,43 моль/кг) ва “сув”

бўйича солиштирама сиртининг ($187,9 \text{ м}^2/\text{г}$) инулинга нисбатан юқори қийматлари билан боғлиқ.



7-расм. Инулин (⊖) ва тубазид-инулиннинг (Δ) сув буғини сорбция изотермалари.

Тубазид-инулин учун тўйиниш ҳолатидаги ғоваклар суммар ҳажмининг қиймати ҳам юқори, бу ҳам солиштирама “сув” сиртининг юқори қийматлари ҳамда мезоғовакларнинг катта миқдори $W_{me} = 0,082 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3/\text{кг}$ билан боғлиқ (3-жадвал). Структура-сорбцион кўрсаткичлар ва ғоваклар суммар ҳажмининг юқори эканлиги ҳам тубазид-инулиннинг аморф структураси ҳақидаги хулосаларни тасдиқлайди.

3-жадвал

Инулин ва тубазид-инулиннинг структур-сорбцион кўрсаткичлари ва микро-, мезопор ҳажмларини сорбат билан тўйинтирилганда сув буғининг $25 \text{ }^\circ\text{C}$ сорбцияси натижаларининг қийматлари

Адсор-бентлар	Моно катлам ҳажми, α_m , моль/кг	Солиш -тирма юза, S , $\text{м}^2/\text{г}$	Тўйинтириш-даги адсорбция, α_s , моль/кг	Микропор ҳажми, $W_0 \cdot 10^3$, $\text{м}^3/\text{кг}$	Мезо-пор ҳажми, $W_{me} \cdot 10^3$, $\text{м}^3/\text{кг}$	Тўйинтирилган-даги ғоваклар ҳажмининг жами, $V_s \cdot 10^3$, $\text{м}^3/\text{кг}$
Инулин	1.11	85.62	9.3	0.112	0.055	0.167
Тубазид-инулин	2,43	187,9	10,7	0,112	0,082	0,194

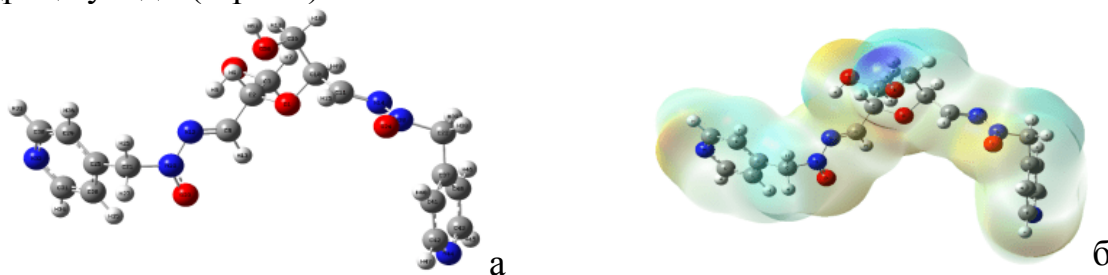
$25 \text{ }^\circ\text{C}$ да сув буғи сорбцияси натижалари бўйича инулин ва тубазид-инулинларнинг структур-сорбцион кўрсаткичлари ва сорбат билан тўйинишидаги микро-, мезоғоваклар ва ғовакларнинг суммар ҳажми қийматлари.

Сорбент ва сорбатлар кимёвий потенциаллари қийматларидан фойдаланиб, инулин-сув ва тубазид-инулин-сув системалари учун эритувчининг турли концентрацияларидаги аралашининг ўртача эркин энергиялари ҳисобланди. Тубазид-инулин-сув системаси учун аралашининг ўртача эркин энергияси қийматлари Δg^m ни концентрацияга боғлиқлигининг барча соҳасида инулинга нисбатан юқори манфий қийматларни қабул қилади. Бундай натижа ушбу системада ўзаро таъсирнинг сезиларли кучайганлигидан ва тубазид-инулиннинг эрувчанлиги инулинга нисбатан ошганлигидан далолат беради. Бу фикрлар

тубазид-инулин учун Δg^m нинг концентрацияга боғлиқлигидан аниқланган ўртача эркин энергия $\Delta g^m_{\max} = -19,99$ ва Гиббс энергияларининг $\Delta G_i = -22,3$ максимал манфий қийматлари билан ҳам тасдиқланади.

Тадқиқ қилинаётган тизимларнинг тузилиши ва физик-кимёвий хоссаларини чуқурроқ ўрганиш ҳамда уларнинг кимёвий хоссаларини башоратлаш мақсадида квант-кимёвий тадқиқотлар бажарилди.

Назарий ҳисоблашларнинг кўрсатишича, таъқиқланган соҳанинг жуда кичик қиймати (0,693 эВ) тубазид-инулиннинг барқарорлик, юқори қутблилик ва кимёвий фаолликка эга эканлигидан далолат беради. Қизил рангли соҳалар юқори электрон зичликка эга бўлиб, кўк рангли соҳаларда эса электрон зичлиги сийрақроқ бўлади (8-расм).



8-расм. Тубазид-инулиннинг элементар звеносининг оптималлаштирилган тузилиши (а) электростатик потенциали тақсимоги (б)

Тадқиқотлар учун 5% крахмал ва 1,3 ва 5% инулин эритмалари ёрдамида доривор прессланувчи массалар тайёрланди. Тайёрланган массаларни упалаш мақсадида антифрикцион моддадан (кальций стеарат) 1% миқдорда қўшилди. Оғирлиги 0,15 г бўлган таблеткалар, 120 МПа босимда гидропресс ёрдамида диаметри 11 мм бўлган шаклларда олинди.

Тадқиқотларнинг биринчи босқичида таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари: ташқи кўриниши, юзасининг бир хиллиги, маҳкамлиги, парчаланиши олинди.

4-жадвал

7% крахмал елими асосида олинган таблеткалар сифати

Кўрсаткичлар	Фаол модданинг номи			
	Фитин	Рутин	Ампициллин	Аскорутин
Ташқи кўриниши	Ўзига хос ранг, четлари бутун, ярқираган			
Мустахамлиги, Н	85,0	78,0	80,0	74,0
Парчаланиши, С	480,0	300,0	660,0	540,0

Жадвалдан маълумки, 7 % крахмал эритмаси асосида олинган таблеткалар кўрсаткичлари бўйича ГОСТ талабларига жавоб беради.

Кейинги тадқиқотларда юқорида кўрсатилган таблеткаларни пресшлашда инулин боғловчи сифатида ўрганилди. 5-жадвалда 1,3 ва 5 % инулин эритмалари асосида олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари келтирилган.

5-жадвалдан маълумки, 1 ва 3% ли инулин эритмалари ёрдамида олинган таблеткалар сифати бўйича мейёрий хужжатлар талабларига жавоб беради ва 7% ли крахмал эритмаси ёрдамида олинган таблеткалардан хоссалари бўйича ён бермайди, ҳатто бази бир кўрсаткичлар билан устун туради. 5% ли эритмага келганда, унинг иштирокида олинган аскорутин парчаланиш бўйича норматив

хужжатлар талабларига мос келади, қолган таблеткаларнинг парчаланиши кўпроқ.

Шундай қилиб, 1 ва 2% инулин эритмаларини қийин прессланадиган таблеткаларни олишда боғловчи сифатида бемалол фойдаланиш мумкин.

5-жадвал

Инулин концентрацияларини таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсири

Кўрсаткичлар	Фаол моддалар номи			
	Фитин	Рутин	Ампициллин	Аскорутин
Инулиннинг 1% эритмаси				
Ташқи кўриниши	Ўзига хос ранги, четлари текис ва бутун, ялтироқ таблеткалар			
Мустаҳкамлиги, Н	85,0	76,0	78,0	60,0
Парчаланиши, С	660,0	480,0	660,0	420,0
Инулиннинг 3% эритмаси				
Ташқи кўриниши	Ўзига хос ранги, четлари текис ва бутун, ялтироқ таблеткалар			
Мустаҳкамлиги, Н	95,0	88,0	87,0	80,0
Парчаланиши, С	720,0	600,0	780,0	600,0
Инулиннинг 5% эритмаси				
Ташқи кўриниши	Ўзига хос ранги, четлари текис ва бутун, ялтироқ таблеткалар			
Мустаҳкамлиги, Н	100,0	94,0	90,0	86,0
Парчаланиши, С	> 900,0	> 960,0	>900,0	780,0

«Тубазид-инулиннинг токсико-фармакологик тадқиқотлари» номли олтинчи бобда тубазид-инулиннинг фармакологик ва таксикологик тадқиқотлар натижалари келтирилган (тадқиқотлари чорвачилик илмий-тадқиқот институтининг ходимлари билан ҳамкорликда бажарилган).

Уларни *in vitro* шароитида 10 турдаги микроб ва замбуруғларга сезувчанлиги ўрганилди (6-жадвал).

6-жадвал

Тубазид-инулинни *in vitro* шароитида микробларга сезувчанлигини характеристикаси

№	Микроб ва замбуруғлар гуруҳлари	Тубазид-инулин, мг		
		10	50	100
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,0±0,1	7,0±0,1	10,0±0,1
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1
3	<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	5,0±0,1	7,0±0,1	10,0±0,1
4	<i>Streptococcus pyogenes</i>	12,0±0,2	10,0±0,1	7,0±0,1
5	<i>Escherichia coli</i>	12,0±0,2	15,0±0,3	17,0±0,3
6	<i>Proteus vulgaris</i>	15,0±0,3	20,0±0,4	25,0±0,5
7	<i>Klebsiella</i>	10,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,3
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,0±0,1	5,0±0,1	7,0±0,1
9	<i>Candida albicans</i>	0	0	0
10	<i>Actinomycetae</i>	10,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,3

Жадвалга кўра, тубазид-инулин препарати 10-50 мг/мл концентрацияда кучсиз антибактериал таъсирга эга, бу асосан грамманфий микробларга тегишли, қолган микроб гуруҳлари эса бу препаратга резистент ҳисобланади. Шундай қилиб тубазид-инулин кучсиз антибактериал фаоллик кўрсатди.

Тубазид-инулиннинг in vitro шароитида сил микробактериясига таъсири.

Тубазид-инулин in vitro шароитида бевосита ва билвосита тарзда M.Bovis №8-03 ва M.Tuberculosis №7880 штампларига қарши таъсирини аниқлаш тадқиқотлари олиб борилди. Бунинг учун махсус хонада, стерил шароитда препаратни 5,0 мкг/мл ва 10 мкг/л эритмалари тайёрланди. Препарат концентрацияларида M.Bovis № 8-03 ва M. Tuberculosis №7880 штамп колон суспензиялари +37 °С термостатда 1 - 3 соат ва 1 сутка давомида инкубацияда сақланди.

Гон-Левенштейн-Сумиоша усулида ишланган сил штами суспензияларини 20 мл ҳажмдаги пробиркаларга Левенштейн-Йенсен озиклантирувчи муҳитга экилди (биринчи бевосита усул). Назорат сифатида M.Bovis №8-03 ва M.Tuberculosis №7880 штамплари озиклантирувчи муҳитга препаратсиз экилди. Кузатиш ишлари 90 кун мобайнида давом эттирилди. Олинган натижалар 7 жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Сил штампларига тубазид-инулин препаратининг таъсири

Штампларнинг номи	Препаратнинг концентрацияси, %	Вақт, кунлар									Натижа
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	
M. bovis 8-03	5мг/мл			-	-	-	-	-	-	-	колонна ўсмаган
M. bovis 8-03	10мг/мл			-	-	-	-	-	-	-	колонна ўсмаган
M.tuber culosis №7880	5мг/мл			-	-	-	-	-	-	-	колонна ўсмаган
M.tuber culosis №7880	10мг/мл			-	-	-	-	-	-	-	колонна ўсмаган
M. bovis 8-03	назорат			+	+	+	+	+	+	+	колонна ўсган
M.tuber culosis №7880	Назорат			+	+	+	+	+	+	+	колонна ўсган

7-жадвалга кўра, препаратнинг икки концентрациясида озукали муҳитда сил колонлари ўсмади. Назорат сифатида, тубазид-инулин кўшилган пробиркаларда сил чакирувчи штамплар экилганда 18-24 кун ўтиб, майда тариксимон шаклли майса ҳосил бўлди. Озиклантирувчи муҳит юзасида кўзгатувчи колонлар доналаб ёки бир-бирига ёпишган шарсимон шаклда пигментланган R-колони фил суяги рангида пайдо бўлди.

Шундай қилиб, эксперименталь тажрибалар асосида, тубазид-инулин препаратини сил микробактерияларига бевосита ва билвосита усулда бактерицид ва бактериостатик таъсири кўрсатилди.

Тубазид-инулинни in vivo шароитда организмга антибактериал таъсири.

Тадқиқотлар учун 350-400 г оғирликдаги 10 та соғлом денгиз чўчқалари олинди. Денгиз чўчқалари 3 гуруҳга бўлинди: I гуруҳдаги 4 та чўчқаларга оғиз орқали 20 мг/кг дозада тубазид-инулин берилди, II гуруҳдаги 3 та чўчқага антимикроб фаолликни қиёслаш учун 10 мг/кг дозада изонизид препарати берилди, III гуруҳдаги 3 та чўчқага препарат берилмади.

Келтирилган тажрибадаги ҳайвонларни 90 кундан кейин патолого-анатомик тадқиқотлар ўтказиш учун улар ўлдирилди ва куйидаги натижалар олинди: I гуруҳ денгиз чўчқаларида ўпка, қора талок, жигар бироз кенгайган,

бошқа ўзгаришлар йўқ. Юракда, буйракларда ва ошқозон-ичак йўлида ҳеч қандай патологик ўзгаришлар йўқ. Касалланиш индекси 1,05% ташкил этди.

II гуруҳда ҳайвон жигар бироз кенгайган, ранги ва консистенцияси ўзгармаган. Қора талоқ юзаси дўнг, кўндаланг кесими ўзгаришсиз. Касалланган жойда 2-3 мм ўлчамли капсулаланган каверно мавжуд. Юқтириш индекси 1,02%.

III назоратдаги гуруҳ M.Tuberculosis №7880 штамлари билан юқтирилган денгиз чўчқаларига тубазид-инулин препарати қўлланмади ва анотомик қирқишда қуйидаги патологик ўзгаришлар аниқланди: ўпка 2 марта кенгайган, паренхимада бир-бирига ўтган 1-3 мм оч-кўк рангли казлос масса тарқалган. Жигар ҳажми 1,5 марта кенгайган. Тўқ қизил рангли ўлган ўчоқлар паренхима бўйлаб тарқалган, оқ-кўк рангдаги казеоз масса ҳосил бўлган. Талоқ ҳажми катталашган, унда тўқ қизил рангли, юзаси дўнгалакли ўлган кавер тарқалган. Юқтириш индекси 3,4%.

Келтирилган *in vivo* ҳайвонларни лаборатория тадқиқотларидан маълумки, I гуруҳдаги тубазид-инулин олган касалланган ҳайвонлар ва изониазид олган 2 гуруҳ ҳайвонларида сил касали авж олмади, бунга қарама-қарши назоратга олинган ва тубазид-инулин қўлланмаган ҳайвонларнинг ички органларида сил авж олгани кузатилди.

Тадқиқотлар асосида қайд қилиш лозимки, тубазид-инулин изониазидга нисбатан сил қўзғатувчиларига қарши юқори самарали фаоллик намоён этади.

ХУЛОСАЛАР

1. Бир вақтнинг ўзида қанд миқдорини пасайтирувчи ва силга қарши доривор моддаларни олиш мақсадида оксидланган инулин ва аминсақловчи бирикма - тубазид асосида физиологик фаол полимерлар олиш усуллари тавсия этилди.

2. Инулинни периодат кислотаси билан оксидлаш C_3 ва C_4 углерод атомларида 2 та альдегид гуруҳлари ҳосил бўлиши билан яқунланди. Оксидланган инулинда ҳосил бўлган эркин альдегид гуруҳлари, Байернинг таранглик назариясига мувофиқ полуацетал боғ ҳосил қилмаслиги асосланди.

3. Инулин макромолекуласининг альдегид гуруҳларига ҳар хил шароитда тубазид билан нуклеофил ўрин алмашиш реакцияси олиб борилди. Альдегид гуруҳларни тўла ўрин алмашувчи, чиқими ва охириги маҳсулот характеристикаси, олиб борилган реакция шароитига (тубазидни моляр нисбати, инулинни оксидлаш даражаси, ҳарорат, рН муҳит ва вақт) боғлиқлиги кўрсатилди.

4. Тубазид сақловчи инулиннинг молекуляр параметрлари физик-кимёвий усуллар ёрдамида аниқланди. Олинган препаратлар молекуляр массаси альдегид гуруҳлар сонига ва реакция шароитига боғлиқлиги ва KDa 2500-5000 оралиғида, ўрин алмашиш даражаси 18 дан 74 моль% лиги аниқланди.

5. Қийин прессланадиган доривор таблеткаларни олишда инулинни боғловчи сифатида қўллаш тавсия этилди.

6. Тубазид-инулинни токсико-фармакологик тадқиқотлари олиб борилди. Тубазид-инулин қанд миқдорини пасайтириш хоссаси билан бирга тоза тубазидга нисбатан узайтирилган силга қарши таъсирга эгаллиги аниқланди ва у янги авлод доривор модда сифатида тавсия этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.03/30.12.2019.Т.04.01. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ИБРАГИМОВА КОМИЛА САДРИДДИН ҚИЗИ

**ВЗАИМОДЕСТВИЕ ИНУЛИНА С НЕКТОРЫМИ
АМИНОСДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

02.00.14. - Технология органических веществ и материалы на их основе

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

Ташкент - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.4.PhD/K150

Диссертация выполнена в Ташкентском химико-технологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tkiti.uz и информационно-образовательном портале «ZiyoNET» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель:

Рахманбердиев Гаппар
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Максумова Ойгура Сиддиковна
доктор химических наук, профессор
Абдушукуров Анвар Кабирович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «25» 08 2021 г. в «10⁰⁰» часов на заседании Ученого совета № DSc.03/30.12.2019.T.04.01. при Ташкентском химико-технологическом институте по адресу: 100011, г. Ташкент, Шайхонтохурский р-н, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20), факс: (99871) 2447917, e-mail: tkti_info@edu.uz. Административное здание Ташкентского химико-технологического института, 2-этаж, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского химико-технологического института (зарегистрирована за № 19). Адрес: 100011, г. Ташкент, Шайхонтохурский р-н, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20).

Автореферат диссертации разослан «10» 08 2021 года.
(протокол реестра рассылки № 21 от «10» 08 2021 г.).



Икрамов А.

Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.т.н., профессор

Кадиров Х.И.

Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.т.н., профессор

Р.С. Сайфутдинов

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время создание нового поколения высокоэффективных, селективных, безвредных и пролонгированных препаратов для лечения различных инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, является важной задачей в области химии, биологии, фармацевтики. Поэтому важно создание импортозамещающих, малотоксичных и пролонгированных препаратов на основе местного сырья для лечения туберкулеза.

В мире проводятся исследования по созданию системы физиологически активных полимеров с противотуберкулезными и противораковыми, кровоостанавливающими и сахароснижающими свойствами. В связи с этим особое внимание уделяется разработке противомикробных средств, производству, выделению и определению высокой биологической активности эффективных препаратов на их основе, производству противотуберкулезных препаратов.

В результате масштабных мер, принятых в последние годы в стране, достигаются определенные научные и практические результаты в модернизации химической и фармацевтической промышленности, расширении номенклатуры конкурентоспособной продукции, создании новых запасов сырья, развитию разработки технологий продуктов импортозамещения на их основе. В Стратегии действий Республики Узбекистан на 2017-2021 годы предусмотрена задача «развивать фармацевтическую отрасль и обеспечивать население и медицинские организации дешевыми качественными лекарствами и медицинским оборудованием»². В связи с этим очень важно создать противотуберкулезные препараты, которые могут конкурировать на международном рынке на основе доступного дешевого сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах», в Указе Президента № УП 5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3552 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», № ПП-4265 от 3 апреля 2019 года «О мерах по дальнейшему реформированию химической промышленности и повышения ее инвестиционной привлекательности» и других нормативных актов, связанных с этой деятельностью, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

² Указ Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годы»

Степень изученности проблемы. О выделении инулина, получении его производных и изучении высокой биологической активности эффективных препаратов на их основе проводили исследования ученые Дональд Дж., Фишер, Ду Дж., Реухш., Джонс Дж. Джуфлюэнс, Магди В., Хеба М., Надя Ф., Рихам Р., Халим Н., Чжанге Х., Сионга Ф., Чжуа З., Хуа Б., Ина Ю., Дуб Ю. Вайнштейн В.А., Наумчик Г.Н. Кузнецова Н.П., Гликина М.В., Немцова Н.Н., Самсонов Г.В., Шостаковский М.Ф., Сиделковская Ф.П., Усманов Х.У., Рашидова С.Ш., Рахмонбердиев Г., Тураев А.С., Саримсоков А.А., Аминов С., Рахимов Д., Шомуродов Ш.А. и др.

Они представили противотуберкулезные препараты длительного действия, вводя фрагменты изониазида, этанбутаола и рифамбицина в молекулу карбоксиметилцеллюлозы, используемую в медицине, пищевой и фармацевтической промышленности, разработаны противомикробные препараты на основе функциональных гидрофильных полимеров, внедрены в промышленность технология производства полиалкиленгуанидина, используемого в качестве дезинфицирующего средства.

В то же время проводились исследования по расширению синтетических свойств полисахаридов на основе водорастворимых эфиров целлюлозы (ацетилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, сульфатцеллюлоза) и инулина физиологически активных полимерных систем, обладающих противотуберкулезными, противораковыми, кровоостанавливающими, сахароснижающими свойствами.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ университета, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского химико-технологического института в рамках фундаментального проекта А-11-5 «Разработка технологии получения инулина и его производных из клубней растения Топинамбур» (2014 - 2016 гг.) и хозяйственному договору № 09/6 «Разработка безотходной и экологически чистой технологии переработки многолетнего растения Топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.)» (2006-2009 гг.).

Целью исследования являются синтез физиологически активной полимерной системы на основе полисахарида- инулина, содержащих в своих макромолекулах изонизадиновые группы, обладающие одновременно как сахароснижающими так и противотуберкулезными свойствами.

Задачами исследования являются:

окисление инулина йодной кислотой с целью введения в структуру инулина реакционноспособных альдегидных групп и определение оптимальных условий реакции окисления;

определить специфические свойства реакции нуклеофильного замещения диальдегида инулина с гидразидом изоникотиновой кислоты (тубазид) и получить полимерную систему с разными уровнями замещения и молекулярной массой;

определить молекулярные параметры, физико-химические и структурные характеристики тубазидсодержащих инулинов;

получение трудно поддающихся прессованию лекарственных таблеток с применением инулина в качестве связующего.

Объектами исследования являются растения топинамбур сорта «Файз-барака», инулин, йодная кислота, диальдегидинулин, тубазид, тубазидсодержащие производные инулина, патогенные бактерии и грибы.

Предметом исследования является получение полимерных систем обладающих противотуберкулёзным и сахароснижающим свойствами на основе инулина, реакции окисления и нуклеофильного замещения.

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы методы органического синтеза (химическая модификация, окисление, реакция нуклеофильного замещения.) физико-химические (ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный, элементный анализ, электронная микроскопия, жидкостная хроматография) и методы фармакотоксикологических исследований.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

получены производные инулина с высокой реакционной активностью введением диальдегидной группы в молекулу инулина выделенного из местного сорта топинамбура «Файз- барака»;

определены оптимальные условия получения физиологически активных полимеров на основе инулина и тубазида, обладающих одновременно как сахароснижающим, так и противотуберкулёзным свойствами, обоснованы механизмы реакций;

определены кинетические закономерности синтеза изонидсодержащих полимерных макромолекулярных систем на основе инулина;

обоснована зависимость противотуберкулёзной активности полимерных систем от их молекулярных параметров;

доказан состав малотоксичных, сахароснижающих, длинноцепочечных, противотуберкулёзных макромолекулярных полимеров.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны методы получения полимерных систем путем связывания изониазида с макромолекулой инулина;

разработана технология получения малотоксичного эффективного лекарственного средства на основе изониазидсодержащего производного инулина.

определены оптимальные условия применения инулинк в качестве связующего для производства труднопрессуемых лекарственных таблеток.

Достоверность результатов исследования подтверждаются использованием современных физико-химических и биологических методов ИК-спектроскопии, газожидкостной хроматографии, термоаналитического анализа, современных теорий кинетики и термодинамики процессов синтеза при статистической обработке экспериментальных данных, сбалансированности результатов теоретических и экспериментальных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что закономерности синтеза производных инулина, содержащих альдегидные

группы с высокой реакционной способностью, основаны на определении оптимальных условий получения противотуберкулезных препаратов путем химического связывания изониазидных групп к макромолекуле инулина.

Практическая значимость результатов исследования заключается в получении лекарственного препарата путем химического присоединения фрагмента тубазида к макромолекуле инулина, что позволяет рекомендовать его использование как безвредный препарат с пролонгированной противотуберкулезной активностью.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по модификации инулина аминокислотными соединениями:

тубазид-инулин, модифицированный аминокислотными соединениями, эффективный препарат при лечении крови, гноя и других заболеваний включено «в список перспективных проектов по внедрению на 2021-2023 года» (справка № 02/23-1824 Государственного комитета по ветеринарии и развитию животноводства Республики Узбекистан от 28 декабря 2020 года). В результате тубазид-инулин оказался на 46 % активным противомикробным препаратом и сократил время лечения туберкулеза на 34 %;

физиологически активный тубазид-инулин включен «в список перспективных проектов по внедрению на 2021-2023 года» (справка № 02/23-1824 Государственного комитета по ветеринарии и развитию животноводства Республики Узбекистан от 28 декабря 2020 года). В результате это дало возможность производства селективного, безвредного и пролонгированного препарата для лечения туберкулеза.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 4 международных и 9 республиканских научно-технических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ. Из них 9 научных статей, в том числе 9 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации состоит из 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, формулируются цель и задачи, объект и предмет исследования, приводится соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации представлены результаты исследований по данной теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. Данные были обобщены и научно проанализированы. Рассмотрены физиологически активные

лекарственные полимеры на основе целлюлозы и инулина, обладающие противовирусными, противоопухолевыми, противотуберкулёзными, кровеостанавливающими и др ценными свойствами, а также различные биологически активные добавки и соки на основе инулина. Было отмечено, что практически не изучены методы модификации инулина с целью получения на его основе полимерных систем, обладающих одновременно как сахароснижающим так и противотуберкулёзным свойствами. На основании выводов, основанных на источниках в научной и патентной литературе, определена актуальность и необходимость цели и задачи диссертации.

Во второй главе диссертации «**Объекты и методы исследования**» излагаются объекты исследования, методика количественного определения инулина, диальдегидпроизводных инулина, проведение реакции нуклеофильного замещения, методы биологических и токсикологических исследований.

В третьей главе диссертации «**Получение инулина**» рассмотрены и обсуждены результаты получения инулина из клубней топинамбура сорта «Файз барака» широко культивируемого в Республике Узбекистан. Приведены результаты по установлению молекулярной масса и структуры инулина.

В настоящее время полисахариды, являются одним из потенциально ценных макромолекулярных веществ, широко применяемых в качестве матрицы для получения физиологически активных соединений. Полисахариды являются доступными, биосовместимы, не токсичны, биоразлагаемы. У них отсутствуют аллергические реакции. Кроме отмеченных положительных свойств, можно регулировать их молекулярные параметры и химические структуры в зависимости от поставленных фармакологических задач.

Инулин получали из глюкоинувита. Глюкоинувит представляет собой очищенные от кожуры клубни топинамбура. Глюкоинувит растворяли в горячей воде с последующим осаждением из водного раствора добавлением ацетона в соотношении 1:1. Например, к 100 г глюкоинувита добавляли 500 мл очищенной воды, нагревали до 100 °С, после растворения содержимое отфильтровывали через бумажно складчатый фильтр в горячем виде, фильтрат охлаждали (осадок не образуется), затем добавляли по порциям 100 мл ацетона. По мере добавления ацетона (в течении 15-20 мин) начинает выпадать белый объемистый осадок, который доосаждали охлаждением раствора до температуры 5 - 10 °С в течение 4 часов. Затем осадок отделяли фильтрованием, промывали ацетоном, высушивали, измельчали и пропускали через сито с диаметром отверстий 0,1 мм. Получали инулин с выходом 14%, свойства которого изучали физико-химическими методами. Полученный легкосыпучий порошок имеет влажность 7 - 8 %, которую определяли при температуре 105 °С на влагомере фирмы “Sartorius Ab COTTINGEN” (Германия), температуру плавления, которая была 230,7-235,8°С. прибором фирмы “BUCHI” (Switzerland).

В четвертой главе «Синтез диальдегидпроизводных инулина (окисление инулина)» приведены результаты исследования по получению диальдегид производных инулина.

В настоящее время полисахариды считаются одним из потенциально ценных макромолекулярных веществ, широко применяемых в качестве

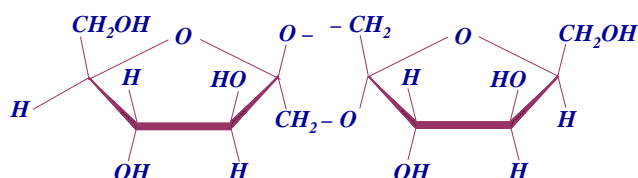
носителей лекарственных веществ. Среди природных полимеров, используемых для этих целей, являются целлюлоза, крахмал, пектин и их различные водорастворимые эфиры.

Однако, недостатком является наличие в структуре этих полисахаридов только гидроксильных групп, что сильно ограничивает возможности проведения различных химических реакции с целью получения продуктов с различными свойствами.

Вместе с этим недостатком, особенность химического строения полисахаридов позволяет вводить в макромолекулярную цепь полисахаридов другие более реакционноспособные функциональные группы, такие как -CHO, -COOH, -SO₃H и др., которые способны в мягких условиях связывать физиологически активные вещества посредством ковалентной или ионной связи.

Одним из наиболее распространенных способов введения этих групп является метод периодатного окисления, который мы использовали при окислении инулина.

Формула цепочки инулина имеет следующий вид:



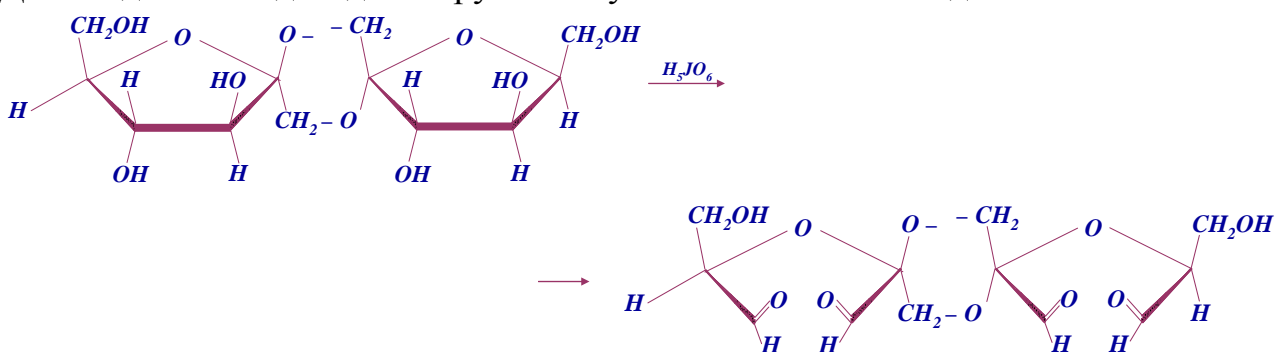
Процесс окисления инулина представляет большой научный интерес, так как путём избирательного окисления отдельных спиртовых групп удаётся вводить в макромолекулу инулина новые функциональные группы и получить препараты окисленного инулина, обладающие новыми свойствами.

Однако, в мировой литературе окисление инулина не встречается. В основном работы по окислению посвящены полисахаридам, в частности, целлюлозы.

При действии йодной кислоты на полисахариды происходит окисление альдегидных групп, находящиеся у C₂ и C₃ углеродных атомов, образующих α-гликолевую группировку, с одновременным разрывом углерод-углеродной связи между ними. При этом окислителем является H₅IO₆, образующаяся при гидратации HJO₄:



В мировой литературе окисление инулина йодной кислотой не встречается. Для введения альдегидных групп в инулин окисляли его йодной кислотой:

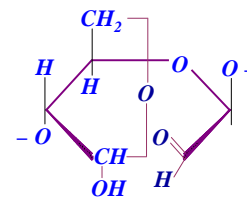


Для выделения продуктов реакции после окисления добавляли минимальное количество KJ и HCl, необходимое для восстановления йодной и йодноватой кислот до йода по уравнению:



Меняя время воздействия йодной кислоты на инулин можно регулировать содержание в нем альдегидных групп.

Здесь интересно было исследовать образуются ли полуацетальные связи между гидроксильной группой, находящиеся у C₂ или C₃ углеродного атома, с первичной гидроксильной группой, находящиеся у C₆ углеродного атома, как в случае с целлюлозой:



Проф. Мюнхенского университета Адольф Байер предложил теорию, объясняющую некоторые аспекты химии циклических соединений.

На основании этого, Байер предложил, что цикла, меньше или больше пяти или шестичленных неустойчивы. Именно в силу этой неустойчивости трех- и четырехчленные циклы подвергаются реакциям раскрытия кольца. На основании этой теории в нашем случае, т.е. при окислении инулина, по-видимому, не образуются полуацетальные связи, как при окислении целлюлозы.

Диальдегид инулин получали следующим образом: в стеклянный стакан емкостью 500 мл помещали 0,5 г инулина, далее приливали 100 мл ацетатного буфера с рН 4,25. После полного растворения инулина добавляли 0,25 н раствора NaJO₄ при молярном соотношении инулин: NaJO₄=1,0:1,0. Процесс окисления продолжался от 0,25 до 4 часов, при t=20 °С. По окончании реакции периодатного окисления продукты ДАИ осаждали ацетоном и промывали 70%-ным этиловым спиртом, до отрицательной реакции на ионы JO₄⁻ и JO₃⁻ (контроль по реакции с раствором азотнокислого серебра). Продукты реакции сушили в темноте под вакуумом над P₂O₅. Количество образующихся альдегидных групп определяли оксимным методом. Меняя время воздействия йодной кислоты на инулин можно регулировать содержание в нем альдегидных групп. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние продолжительности периодатного окисления на содержание альдегидных групп и молекулярную массу ДАИ

Продолжительность окисления, час	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Йодное число ДАИ	12,6	30,5	41,6	50,7	54,3	48,8
*Степень окисления, моль%	9	21	32	38	40	37
Значение γ	18	42	64	76	80	74
Содержание азота, %	1,5	3,3	5,2	6,1	6,4	6,0
**Молекулярная масса, кДа	4,3	4,0	3,5	3,2	2,9	2,5

*Степень окисления - количество окисленных звеньев на каждые 100 звеньев инулина; γ-содержание альдегидных групп. **молекулярная масса исходного инулина 5,0 кДа

Как видно из результатов таблицы с увеличением времени окисления увеличивается количество альдегидных групп, но после 3^х - часов окисления остаётся постоянным, следовательно, в течении 3^х - часов элементарные звенья инулина полностью окисляются.

Молекулярная масса инулина с увеличением времени уменьшается, что свидетельствует о происхождении процесса деструкции. Были сняты ИК-спектры окисленных образцов (рис.1).

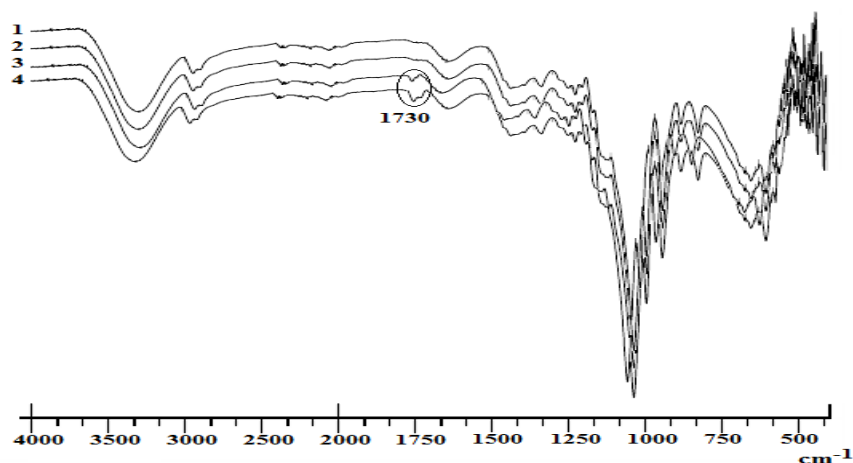
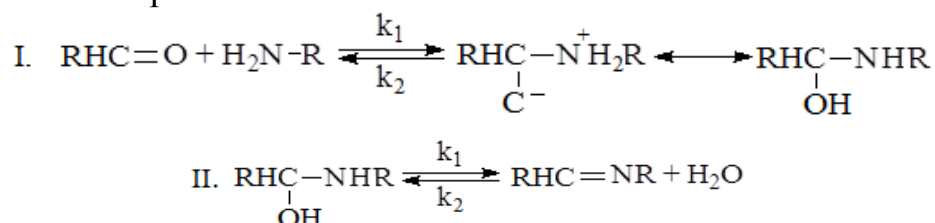


Рис. 1. ИК-спектры инулина (1) и препаратов ДАИ со степень окисления 9,0 моль% (2), 32,0 моль% (3) и 40,0 моль% (4)

Как видно из рисунка на спектрах окисленного инулина появляется новая полоса поглощения в области 1730 см^{-1} , относящиеся к альдегидной группе, интенсивность которой тем выше, чем более глубокому окислению был подвержен образец инулина.

В пятой главе «Реакции нуклеофильного замещения диальдегид производных инулина с тубазидом» приведены результаты исследования по получению диальдегидпроизводных инулина с тубазидом.

Обычно диальдеид производные полисахаридов (целлюлозы, крахмала и др.) применяют для присоединения лекарственных веществ, содержащих в структуре первичную аминную группу. В результате химического взаимодействия образуются вещества, в которых первичные амины связываются с альдегидными группами полисахаридов посредством легко гидролизуемой азометиновой связи ($-\text{C}=\text{N}-$). Согласно литературным данным образование $-\text{C}=\text{N}-$ связи при взаимодействии $-\text{CHO}$ группы и аминов протекает в два этапа, каждый из которых является обратимым:



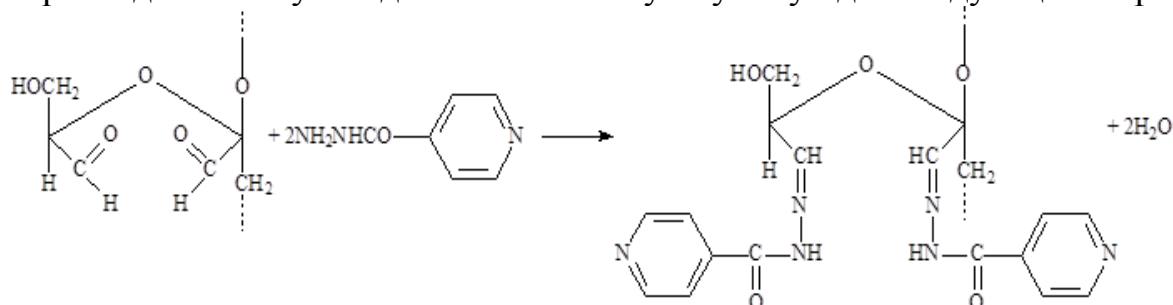
На первом этапе амин взаимодействует с альдегидом и образуется промежуточный карбиноламин, скорость этой стадии реакции зависит от характера заместителя: так наличие электроноакцепторных заместителей, увеличивающих заряд на углеродном атоме $-\text{CHO}$ группы, ускоряет присоединение $\text{H}_2\text{N}-\text{R}$. Электронодонорные заместители в амине, повышающие основность аминного азота, увеличивают, а электроноакцепторные снижают константу K_1 . Объемистые заместители, находящиеся в 2-положение к альдегидной группе, а также в аминах, за счёт стерических факторов существенно затрудняют данную реакцию, на втором этапе аминспирт дегидратируется и образуется азометиновая связь (Шиффовое основание)

Дегидратации способствуют электронодонорные заместители $-\text{CHO}$ группы. В конечном счёте, на скорость двух главных стадий процесса заместители оказывают противоположное влияние и результирующий эффект зависит от того, какая из стадий является определяющей.

Лимитирующие стадии могут быть различными и зависят от pH среды: в нейтральном и слабнокислом растворах наиболее медленной стадией является дегидратация, а в кислом - присоединение амина. Поэтому, присоединение аминной группы к альдегидной группе полисахаридов pH среда играет первоочередную роль.

Следовательно, наиболее приемлемым условием является проведение реакции присоединения тубазида и других аминоксодержащих лекарственных веществ к диальдегидинулину в слабнокислой среде pH = 4-5.

В этой связи реакцию присоединения тубазида к диальдегидинулину проводили в слабнокислой среде при pH = 4,5. Затем при постоянном перемешивании на магнитной мешалке, вливали раствор, содержащий 0,6 моль тубазида. Реакция протекала при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего продукты реакции высаживали двухкратным количеством ацетона. Осадок отфильтровывали, экстрагировали ацетоном в течение 10 часов. Полученные продукты реакции сушили под вакуумом над P₂O₅ при температуре 20 °С. Реакция присоединения тубазида к окисленному инулину идёт следующим образом.



Было исследовано влияние степени окисления ДАИ на состав и молекулярные характеристики получаемых продуктов. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние степени окисления ДАИ на состав и молекулярные характеристики продуктов реакции

Степень окисления ДАИ, мол.%	9	21	32	38	40	37
Значение γ ДАИ	18	42	64	76	80	74
Молекулярная масса ДАИ, кДа	4,3	4,0	3,5	3,2	2,9	2,5
Содержание азота, %	3,2	7,0	9,4	11,5	12,0	11,3
Содержание изониазида, мол.%	13,5	33,4	50,0	65,4	70,0	63,7
Содержание изониазида, %	10,4	29,3	37,8	46,0	48,2	44,5
Молекулярная масса полимерного комплекса, кДа	4,8	5,2	6,0	5,7	5,4	-

Как видно из приведенных результатов в табл. 2. с увеличением степени окисления увеличивается число альдегидных групп в окисленном инулине, с одновременным понижением его молекулярной массы.

Молекулярно-массовые характеристики синтезированных производных, определяли методом ЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity, снабженным рефрактометрическим детектором, с использованием хроматографической колонки PL Aquagel OH Mixed длиной 300 мм и внутренним диаметром 7,5 мм (Waters, USA). Концентрация и объем вводимой пробы 2 мг/мл и

100 мкл соответственно. В качестве элюента использовали 0,1 н раствор нитрата натрия. Объемная скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин.

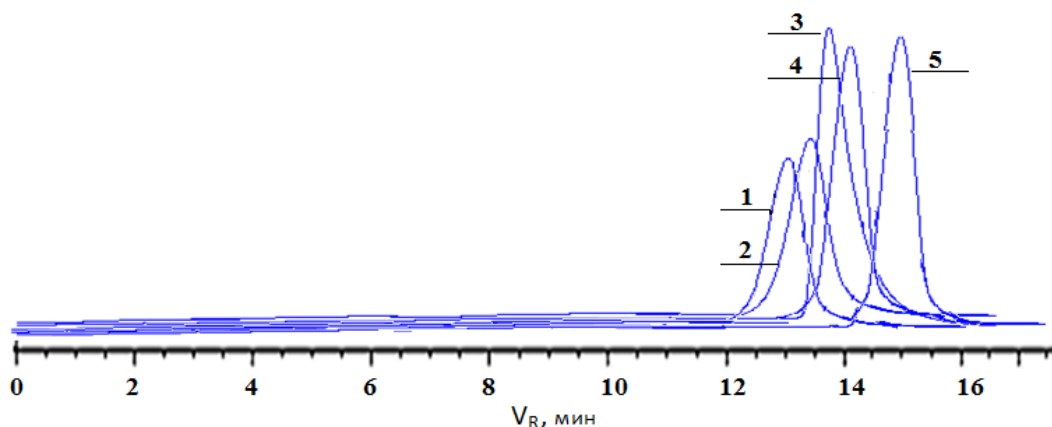


Рис.2. Гель-хроматограммы тубазид содержащих полимерных веществ; 1-ММ=6 кДа; СЗ=50,0 мол.%; 2-ММ=5,7 кДа; СЗ=65,4 мол.%; 3-ММ=5,4 кДа; СЗ=70,0 мол.%; 4-ММ=5,2 кДа; СЗ=33,4 мол.%; 5-ММ=4,8 кДа; СЗ=13,5 мол.%.

Как видно из рис. первыми отделяются высокомолекулярные фракции инулинтубазида после низкомолекулярные. Также видно из рисунка, что все фракции имеют мономодальную кривую, что свидетельствуют о моно - дисперсности каждой фракции. Были сняты ИК- спектры образцов (рис.3).

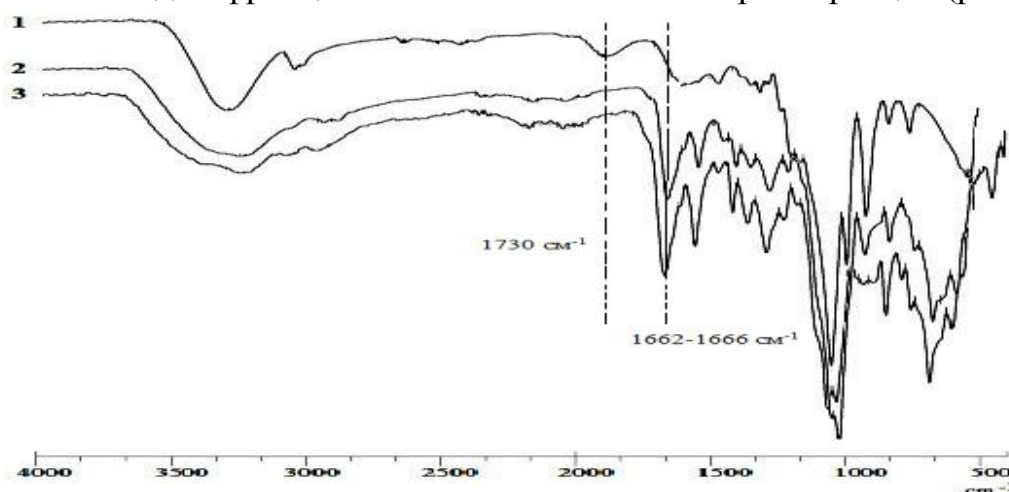


Рис.3. ИК-спектры тубазидсодержащего инулина. 1-ДАИ со степенью окисления 40,0 моль.%; 2-ММ=5,7 кДа; СЗ=65,4 моль.%; 3-ММ=5,4 кДа; СЗ=70,0 моль.%.

В образцах инулина с тубазидом появляется новая полоса поглощения в области $1662-1666 \text{ см}^{-1}$, для $-C=N-$ связи. Полоса в области 1730 см^{-1} , характерное для альдегидной группы окисленного инулина (рис.3) исчезает, что свидетельствует о протекании реакции нуклеофильного замещения.

Спектрофотометрические исследования тубазидсодержащего инулина проводили на спектрофотометре «UV 1280» (Shimadzu, Japan), в диапазоне длин волн 200-300 нм. Молекула тубазида содержит в своем составе ароматическое кольцо, которое имеет интенсивное поглощение в ультрафиолетовой области $\lambda_{\text{max}}=262 \text{ нм}$ (рис.4).

Как видно из рис.4. в УФ-спектрах водного раствора полимерного комплекса тубазида также наблюдается полоса поглощения в области $\lambda_{\text{max}}=262 \text{ нм}$, что доказывает о наличие в продуктах реакции противотуберкулезного препа-

рата. При этом, интенсивность поглощения находится в прямой зависимости от содержания препарата в составе инулина.

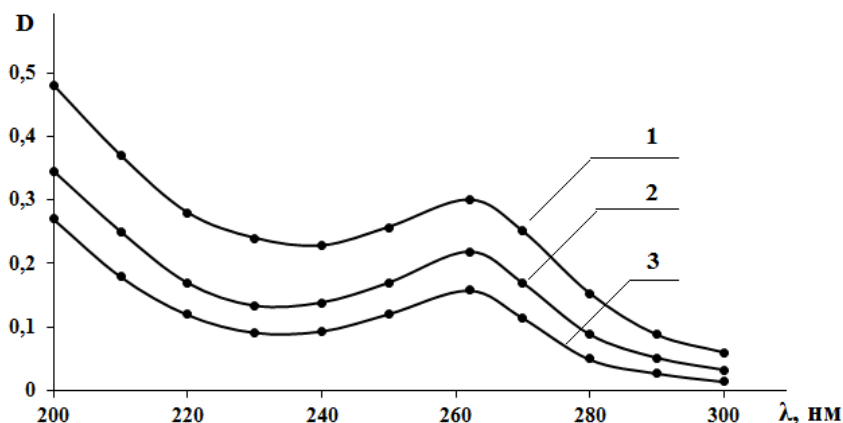


Рис. 4. УФ-спектры водных растворов; 1- тубазид; 2-инулин тубазид (содержание препарата 13,5%); 3- инулин тубазид (содержание препарата 48,2%); концентрация исследуемых образцов 0,01 мг/мл

Также были исследованы структуры полученных образцов рентгенографическим методом. Образцы были исследованы на порошковом дифрактометре XRD-6100 (Shimadzu, Japan) (рис. 5 и 6).

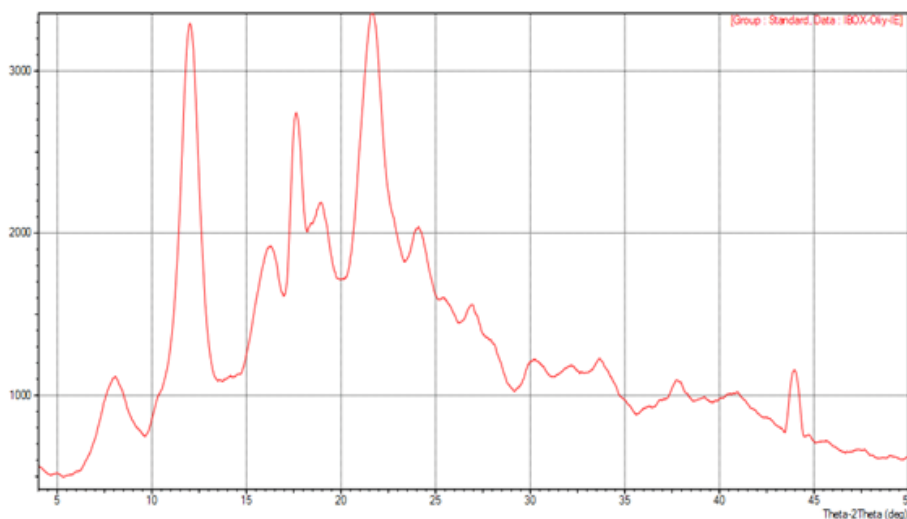


Рис.5. Рентгенограмма инулина

Как видно из рис. 5 инулин имеет кристаллическую структуру.

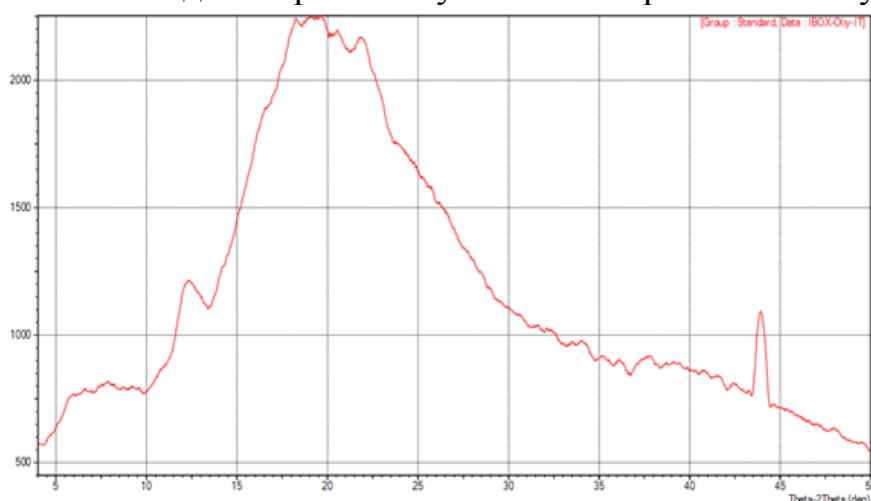


Рис.6. Рентгенограмма тубазидинулина

В процессе введения в структуру инулина тубазид, инулин практически полностью аморфизуется, что свидетельствует об аморфном строении тубазид содержащего инулина (рис.6). Сорбционные исследования подтверждают рентгенографические данные об аморфизации структуры тубазид-инулина.

На рис.7 приведены изотермы сорбции паров воды инулином и тубазид-инулином при 25°C. При этом сорбционная способность тубазид-инулина резко возрастает в области малых относительных давлений паров воды до значений $P_i/P_i^0=0,6$, что свидетельствует о его повышенной аморфной структуре.

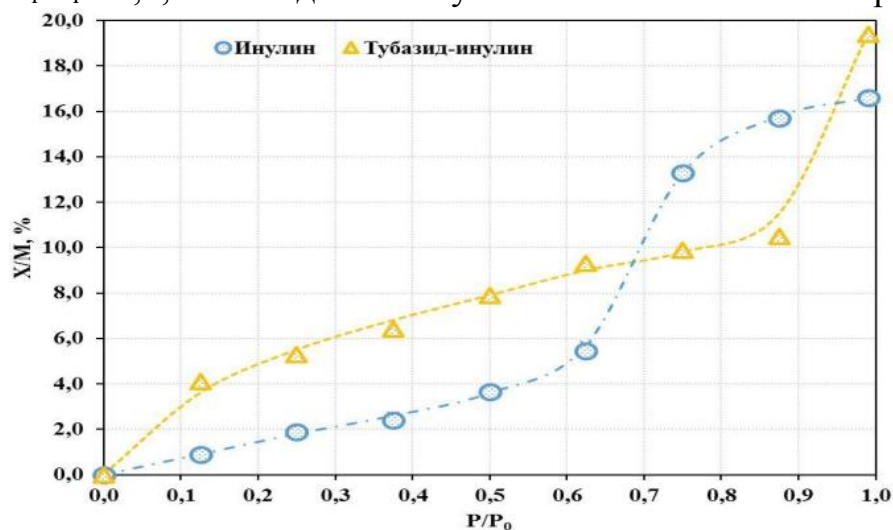


Рис.7. Изотермы сорбции паров воды инулина (○) и тубазидинулина (△)

Значение адсорбции при насыщении выше для тубазид-инулина (10,7 моль/кг), что связано с высокими значениями ёмкости монослоя (2,43 моль/кг) и удельной «водной» поверхности (187,9 м²/г) тубазид-инулина по сравнению с инулином. Значение суммарного объема пор при насыщении также высокое для тубазид-инулина, что связано с высокими значениями удельной «водной» поверхности, а также большим количеством мезопор $W_{me}=0,082 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3/\text{кг}$ (табл.3). Структурно-сорбционные показатели и высокое значение суммарного объема пор также подтверждают выводы об аморфной структуре тубазид-инулина.

Таблица 3

Значения структурно-сорбционных показателей инулина и тубазид-инулина и объемов микро-, мезопор и суммарный объем пор при насыщении сорбатом по результатам сорбции паров воды при 25 °С

Адсорбенты	Ёмкость моно-слоя, α_m , моль/кг	Удельная поверхность, S, м ² /г	Адсорбция при насыщении, α_s , моль/кг	Объем микропор, $W_0 \cdot 10^{-3}$, м ³ /кг	Объем мезопор, $W_{me} \cdot 10^3$, м ³ /кг	Суммарный объем пор при насыщении $V_s \cdot 10^3$, м ³ /кг
Инулин	1.11	85.62	9.3	0.112	0.055	0.167
Тубазид-инулин	2,43	187,9	10,7	0,112	0,082	0,194

Используя значения химических потенциалов сорбента и сорбата, рассчитаны средние свободные энергии смешения для систем инулин-вода и тубазид-инулин-вода при различных концентрациях растворителя. Средние свободные энергии смешения для системы тубазидинулин-вода во всей области концентрационной зависимости принимают высокие отрицательные значения по сравнению с инулином. Такой результат указывает на значительное усиление взаимодействия в данной системе и улучшение растворимости тубазид-инулина по сравнению с исходным инулином. Это подтверждается и максимальными отрицательными значениями средней свободной энергии $\Delta g_{max}^m = -19,99$ и энергии Гиббса $\Delta Gi = -22,3$ для тубазидинулина, определенного по концентрационной зависимости Δg^m .

Для более детального изучения структуры и прогнозирования их химических свойств были проведены квантово-химические исследования.

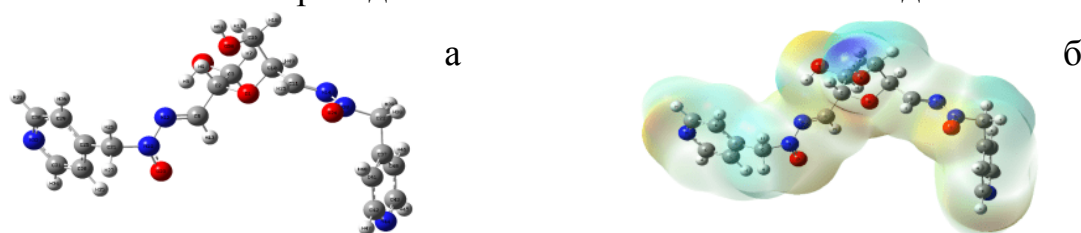


Рис.8. Оптимизированная структура элементарного звена макромолекулы тубазид-инулина (а) и распределение электростатического потенциала элементарного звена тубазид-инулина (б)

Как показывают расчеты, низкое значение (0,693 эВ) ширины запрещенной зоны свидетельствует о стабильности, высокой полярности и химической активности тубазид-инулина. Красный цвет соответствует областям с электронной плотности, а синий цвет - низкой плотности.

Инулин использован в качестве связующего при получении трудно-прессуемых лекарственных веществ. Для исследования были приготовлены лекарственные прессуемые массы при помощи 5 %-ного крахмального и 1, 3 и 5 %-ных инулиновых растворов. В массы с целью опудривания добавлялась антифрикционное вещество (стеарат кальция) в количестве 1 %. Таблетки, весом 0,15 г, были получены в формах диаметром 11 мм, при помощи гидро-пресса при давлении 120 МПа. В первом этапе исследования были изучены качественные показатели таблеток: внешний вид, однородность поверхности, прочность, распадаемость (табл.4).

Таблица 4

Показатели таблеток, полученных 7%-ным раствором крахмального клейстера

Показатели	Название активного вещества			
	Фитин	Рутин	Ампициллин	Аскорутин
Внешний вид	Свойственный цвет, края целые, блестящие			
Прочность, Н	85,0	78,0	80,0	74,0
Распадаемость, С	480,0	300,0	660,0	540,0

Из таблицы видно, что таблетки, полученные с 7 % - ным раствором крахмала по показателям отвечает требованиям ГОСТа и соответствующим документам.

В дальнейшем были исследованы возможности применения инулина в качестве связующего при прессовании выше указанных таблеток. В таблице 5 приведены качественные показатели таблеток полученных на основе 1,3 и 5 %-ных растворов инулина.

Из таблицы 5 видно, что таблетки полученные при помощи 1 и 3% - ных растворов инулина по своим качественным показателям отвечают требованиям нормативных документов и не уступают по своим свойствам таблеткам полученных при помощи 7 % - ного раствора крахмала, а по некоторым показателям превосходят. А что касается 5 % - ного раствора, то полученные таблетки Аскорутин по распадаемости соответствуют требованиям нормативных документов, у остальных таблеток распадаемость незначительно больше

Таблица 5

Влияние концентрации инулина на качественные показатели таблеток

Показатели	Название активного вещества			
	Фитин	Рутин	Ампициллин	Аскорутин
1% - ный раствор инулина				
Внешний вид	Свойственный цвет, края ровные и целые, блестящие таблетки			
Прочность, Н	85,0	76,0	78,0	60,0
Распадаемость, С	660,0	480,0	660,0	420,0
3% - ный раствор инулина				
Внешний вид	Свойственный цвет, края ровные и целые, блестящие таблетки			
Прочность, Н	95,0	88,0	87,0	80,0
Распадаемость, С	720,0	600,0	780,0	600,0
5% - ный раствор инулина				
Внешний вид	Свойственный цвет, края ровные и целые, блестящие таблетки			
Прочность, Н	100,0	94,0	90,0	86,0
Распадаемость, С	> 900,0	> 960,0	>900,0	780,0

Таким образом, 1 и 3 % -ные раствора инулина вполне можно использовать в качестве связующего при получении труднопресуемых таблеток.

В шестой главе «Токсико-фармакологические исследования тубазидинулина» приведены результаты фармакологических и токсикологических исследований тубазидинулина. В условиях *in vitro* были проведены испытания их чувствительность к различным микробам и грибам (10 видов) (табл.6).

Таблица 6

Характеристика чувствительности микробов к тубазидинулину в условиях *in Vitro*

№	Группы микробов и грибов	Тубазидинулин		
		10 мг	50 мг	100 мг
1	Staphylococcus aureus	5,0±0,1	7,0±0,1	10,0±0,1
2	Staphylococcus epidermidis	10,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1
3	Staphylococcus saprofiticus	5,0±0,1	7,0±0,1	10,0±0,1
4	Streptococcus pyogenes	12,0±0,2	10,0±0,1	7,0±0,1
5	Escherichia coli	12,0±0,2	15,0±0,3	17,0±0,3
6	Proteus vulgaris	15,0±0,3	20,0±0,4	25,0±0,5
7	Klebsiella	10,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,3
8	Pseudomonas aeruginosa	5,0±0,1	5,0±0,1	7,0±0,1
9	Candida albicans	0	0	0
10	Actinomycetae	10,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,3

Примечание: единицы приведены в мм зоны задержки роста микробов.

Параллельно с этим в отдельных флаконах готовили растворы химических препаратов в различных концентрациях (мг 10, 50, 100), подлежащих испытанию. Из таблицы видно, что препарат тубазидинулин обладает слабым антибактериальным влиянием, которое проявляется в концентрации 10-50 мг/мл на микробы, относящиеся к родам протей и жидками, т.е. на грамотрицательные, остальные группы микробов оказались резистентными к этому препарату. Таким образом тубазидинулин показал слабую антибактериальную активность.

Действие тубазидинулина на возбудителей микобактерий туберкулёза в условиях «in Vitro». Были проведены исследования в условиях *in vitro* бактериологическое непосредственное и опосредственное действия тубазидинулина на штампы M. bovis № 8-03 и M. Tuberculosis № 7880. Для этого были приготовлены в специальном боксе в стерильных условиях 5,0 мкг/мл и 10,0 мкг/л раст-

воры препарата. В приготовленных концентрациях препаратов суспензии колон штаммов *M. bovis* № 8-03 и *M. Tuberculosis* № 7880 выдерживались в инкубации в течение 1-3 часов и одной сутки при температуре +37 °С в термостате.

После суспензии туберкулёзных штампов, обработанные методом Гон-Левенштейн-Сумиоша, поселили в питательную среду Левенштейн-Йенеена в пробирках с объемом 20,0 мл (первый непосредственный метод).

В качестве контроля штампы *M. bovis* № 8-03 и *M. Tuberculosis* № 7880 были посеяны в питательную среду без препарата. Наблюдение продолжалось в течение 90 дней. Полученные результаты приведены на таблице 7.

Таблица 7

Влияние тубазидинулин препарата на туберкулёзные штампы

Наименование штамма	Конц. препарата, %	Время, дни									Результат	
		10	20	30	40	50	60	70	80	90		
<i>M. bovis</i> 8-03	5мг/мл			-	-	-	-	-	-	-		Колония не росла
<i>M. bovis</i> 8-03	10мг/мл			-	-	-	-	-	-	-		Колония не росла
<i>M.tuber culosis</i> №7880	5мг/мл			-	-	-	-	-	-	-		Колония не росла
<i>M.tuber culosis</i> №7880	10мг/мл			-	-	-	-	-	-	-		Колония не росла
<i>M. bovis</i> 8-03	контроль			+	+	+	+	+	+	+		Колония росла
<i>M.tuber culosis</i> №7880	контроль			+	+	+	+	+	+	+		Колония росла

В качестве контроля взятых пробирках, где не были добавлены препараты тубазид-инулин, после посева туберкулёз вызывающие штаммов после истечения 18-24 дней появились мелкие в виде просообразных форм ростки. Возбудители колон появились на поверхности питательной среды в виде штучных или слипившихся друг с другом шарообразных форм цвета слоновой кости пигментированные R-колонны.

Таким образом, на основании экспериментальных опытов, препарат тубазидинулин непосредственно и опосредственно способами оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на микобактерий туберкулёза.

Антибактериальное действие тубазидинулина на живой организм в условиях in vivo. Для исследования были взяты 10 здоровых морских свинок весом 350-400 гр. Морские свинки были разделены на 3 группы: I-группа из 4^х свинок, которым перорально давали препарат тубазид-инулин в дозе 20 мг/кг, II-группа животных из 3^х-свинок, для сравнения антимикробной активности, давали препарат изонизид, в дозе 10 мг/кг и III-группа животных из 3^х-свинок препарат не применялся.

Инфицированные под опытные животные после истечения 90 дней были забиты для проведения патологоанатомических исследований и были получены следующие результаты: после вскрытия I-группы морских свинок были обнаружены: легкие, селезенка, печень несколько расширены, других изменений нет. В сердце, почках и желудочно-кишечном тракте никаких патологических изменений нет. Индекс инфицирования составил 1,05 %. Во II-группе у одного животного печень незначительно расширилась, цвет и консистенция не изменились. Поверхность селезенки бугристая, поперечный срез без изменений. В

месте инфицирования появился капсуллированный очаг размером 2-3мм
Индекс инфицирования 1,02%.

В III контрольной группе, где были инфицированы морские свинки штаммом *M. tuberculosis* № 7880 и не применяли препарат тубазид-инулин после патологоанатомического среза были обнаружены следующие патологические изменения: объём легких увеличен в 2 раза, в паренхимии распространены бело-серого цвета диффузные очаги казеоза размером 1-3 мм. Объём печени увеличился 1,5 раза. Некрозные очаги интенсивно красного цвета распространены по всей паренхимы, образовалась казеозная масса бело серого цвета.

Объём селезёнки увеличился, распространены некротические очаги интенсивно красного цвета, с бугристой поверхностью. Индекс инфицирования 3,4%

Из приведенных лабораторной *in vivo* исследований животных видно, что после инфицирования в 1-группе животных, которые применяли тубазид-инулин и во 2-группе животных, которые применяли изониазид, в организмах морских свинок не развивался туберкулёз, в противоположности, в качестве контрольного взятых животных, где не был применен тубазидинулин, наблюдалось развитие туберкулёза во внутренних органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Рекомендованы способы получения физиологически активных полимеров на основе окисленного инулина и аминоксодержащего соединения (тубазида) с целью получения лекарственных веществ обладающих одновременно как сахароснижающими так и противотуберкулёзными свойствами.
2. Осуществлен процесс окисления инулина с йодной кислотой и установлено, что этот процесс аналогичен с процессом окисления целлюлозы и заканчивается с образованием 2х альдегидных групп у C₃ и C₄ атомов. Показано, что в окисленном инулине образовавшийся альдегидные группы свободные и не образуют полуацетальную связь согласно теории напряженности Байера.
3. Проведена реакция нуклеофильного замещения альдегидных групп макромолекул инулина с тубазидом в различных условиях. Показано, что предельное замещение альдегидных групп, выход и молекулярные характеристики конечных продуктов зависят от условий реакции (молярного соотношения тубазида, степени окисления инулина, температуры, pH среды и времени)
4. Физико-химическими методами определены молекулярные параметры тубазидсодержащего инулина. Установлено, что молекулярная масса полученных препаратов в зависимости от содержания количества альдегидных групп и условий реакции находятся в пределах 2500÷5000 КДа, степень замещения от 18 до 74 моль %.
5. Показано возможность применения инулина в качестве связующего вещества при получении труднопрессуемых лекарственных таблеток и установлено, что при применении инулина качество таблеток намного улучшается.
6. Проведены токсико-фармакологические исследования тубазидинулина. Установлено, что тубазидинулин кроме сахароснижающим свойством, также обладает пролонгированным противотуберкулёзным действием по сравнению с чистым тубазидом и является лекарственным веществом нового поколения.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.T.04.01. AT
TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE

TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE

IBARGIMOVA KOMILA

**INTERACTION OF INULIN WITH CERTAIN AMINOCONTAINING
COMPOUNDS**

02.00.14 - Technology of organical compounds and materials on their base

Tashkent - 2021

The theme of dissertation Doctor of Philosophy (PhD) was registered by Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number of B.2018.4.PhD/K150

The dissertation has been carried out at the Tashkent Chemical Technological Institute.
The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is available on line www.tkti.uz and on the website of information-educational portal «ZiyoNet»www.ziynet.uz

Scientific supervisor:	Gaffor Raxmonberdiev doctor of chemical sciences, professor
Official opponents:	Maksumova Oytura doctor of chemical sciences, professor Abdushukurov Anvar doctor of chemical sciences, professor
Leading organization	Uzbek research chemical and pharmaceutical institute

Defence of the dissertation will take place on «25» 08 2021 at the meeting of Scientific council DSc.03/30.12.2019.T.04.01. at Tashkent Chemical Technological Institute. (Address: Navoi str., 32. Tashkent, 100011, Tel.: +998-71-244-79-20; Fax: +998-71-244-79-17; e-mail: info_tkti@edu.uz Conference hall of the Tashkent Chemical Technological Institute).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent Chemical Technological Institute under №19 (Address: Navoi str., 32 Tashkent, 100011, Administrative Building of the Tashkent Chemical Technological Institute, Tel.: +998-71-244-79-20)

The abstract of the dissertation has been distributed on «10» 08 2021
Protocol at the register №21 dated «10» 08 2021



A. Ikramov
Chairman of scientific Council for the
Award of the scientific Degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

H.E. Qodirov
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the Award of the scientific Degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

R.S. Sayfutdinov
Chairman of the Scientific Seminar at the
Scientific Council for the Award of the scientific Degrees,
doctor of technical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to synthesize physiologically active polymer systems based on the polysaccharide - inulin, which simultaneously reduces the amount of sugar in the blood and treats tuberculosis, the isoniazidine group in the macromolecule.

The objects of the study were Fayz-Baraka artichoke plant, inulin, iodic acid, dialdehyde inulin, tubazid, tubazid-containing inulin derivatives, pathogenic bacteria and fungi.

The scientific novelty of the research is as follows:

high-reactivity derivatives were obtained by adding a dialdehyde group to the inulin molecule of the local "Fayz-baraka" Jerusalem artichoke variety;

on the basis of inulin and tubazid, the optimal conditions for obtaining physiologically active polymers that reduce the amount of sugar and have therapeutic properties of tuberculosis are determined, the reaction mechanisms are based;

the kinetics of the synthesis of inulin-based macromolecule-isolated polymer systems were determined;

the anti-tuberculosis activity of polymer systems is based on their dependence on molecular parameters;

the composition of low-toxic, sugar-reducing, elongated-chain, anti-tuberculosis macromolecular polymers has been proven.

Application of research results. Based on the scientific results of inulin modification:

tubazide inulin modified with amino acid compounds is included in the "List of promising developments for implementation in 2021 - 2023" (State Committee for Veterinary and Livestock Development of the Republic of Uzbekistan 2020 reference No. 02 / 23-1824 of 28 December). As a result, tubazid inulin was 46 % antimicrobial active and reduced the treatment time of tuberculosis by 34 %;

physiologically active tubazid inulin for the treatment of tuberculosis is included in the "List of promising developments for implementation in 2021-2023" (December 28, 2020 of the State Committee for Veterinary and Livestock Development Reference No. 02/23-1824). As a result, it has made it possible to produce a drug that is selective, harmless, and has a prolonged effect for the treatment of tuberculosis.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Ибрагимова К.С., Рахманбердиев Г.Р., Хусенов А.Ш., Маликова И.М. Влияние условий получения ацетатинулина на структуру и свойства. Научный вестник. Самарқанд, 2018. №3 (109). – С.108-112. (02.00.00. №14)
2. R.G. Rakhmanberdiev, K.S. Ibragimova, A.Sh. Xusenov, M.H. Malikova. Influence of obtaining conditions of acetateinulin on the structure and its microbiological activity. Austrian Journal of Technical and Natural Sciences, Vienna, 2018. - №11-12. – С. 53-57. (02.00.00. №2)
3. K.S. Ibragimova, R.G. Rakhmanberdiev, A.Sh. Xusenov, U.N. Baltabayev. Research of tubers of a plant of topinambour (*helianthus tuberosus* l.). Austrian Journal of Technical and Natural Sciences, Vienna, 2018. - №11-12. – С.58-61. (02.00.00. №2)
4. А.Д. Таджиева, З. Эшмуродов, К.С. Ибрагимова, А.Ш. Хусенов, Г.Р. Рахмонбердиев. Инулинни ёрдамчи модда сифатида таблетка технологиясида ишлатиш. Композицион материаллар 2020 й. №3, б.110-113. (02.00.00. №4)
5. Г. Мамадуллаев, К.С. Ибрагимова, Г.Р. Рахманбердиев, К.С. Хусенов А.Ш. “Тубазид-инулин” препаратининг туберкулёз микобактериялари кўзғатувчиларига *in vivo* таъсири. *Veterinariya meditsinasi*. 2020. -№3. –С.12-13.
6. Г.Р. Рахманбердиев, К.С. Ибрагимова, О.Р. Ахмедов. Модификация инулина йодной кислотой // Журнал «Химия и химическая технология». – Ташкент, 2020. - №2. – С.57-60. (02.00.00. №3)

II бўлим (II часть; II part)

1. Г. Мамадуллаев, Г.Р. Рахманбердиев, К.С. Ибрагимова, А.Ш. Хусенов. “Тубазид-инулин” препаратининг туберкулёз микобактериялари кўзғатувчиларига *in vitro* таъсири. *Veterinariya meditsinasi*. 2019. -№11. –С.14-15.
2. Г. Мамадуллаев, К.С. Ибрагимова, Г.Р. Рахманбердиев, А.Ш.Хусенов. “Тубазид-инулин” препаратининг туберкулёз микобактериялари кўзғатувчиларига *in vitro* таъсири. *Veterinariya meditsinasi*. 2020. -№1. –С.18.
3. K. S. Ibragimova, A.Sh. Xusenov, G. R. Raxmonberdiev, M. M. Shokirova. Use of inuline as a supporting substance in the tablet technology. *EPRA International Journal of MULTIDISCIPLINARY RESEARCH*. Vol.-7, Issue-6, June 2021, pp.18-19.
4. Ибрагимова К.С., Хусенов А.Ш., Ортиқов Н.Т., Рахмонбердиев Г. Карбоксиметилинулинни структураси ва кимёвий хоссалари. Целлюлоза ва унинг ҳосилаларини кимёси ва технологиясини долзарб муаммолари Республика илмий-техникавий конференциясини мақолалар тўплами. Тошкент, 2018. 45-46 б.
5. Рахманбердиев Г., Ибрагимова К.С., Хусенов А.Ш., Ортиқов Н.Т. Получение карбоксиметилинулина из порошка клубней топинамбура. «Нефть

ва газ комплексида бурғилаш, қазиб олиш ва қайта ишлаш жараёнларининг замонавий технологиялари» Республика илмий-техник анжумани. Қарши, 2018. 320-322 б.

6. Хусенов А.Ш., Комилов О.О., Ибрагимова К.С., Умарова В.К. Топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.) туганагидан β-инулин олиш. Целлюлоза ва унинг ҳосилаларини кимёси ва технологиясини долзарб муаммолари Республика илмий-техникавий конференциясини мақолалар тўплами. Тошкент, 2018. 34-37 б.

7. Акбаров Х.И., Ибрагимова К.С., Умаров М.А., Сидиков С.С., Рахмонбердиев Г.Р. Процессы кластеризации в целлюлозе ее ацетатов и ацетосмешанных эфирах. Целлюлоза ва унинг ҳосилаларини кимёси ва технологиясини долзарб муаммолари. Республика илмий-техникавий конференциясини мақолалар тўплами. Тошкент, 2018. 138 б.

8. Акбаров Х.И., Сидиков С.С., Ибрагимова К.С., Рахмонбердиев Г.Р. Конформационные свойства макромолекул ацетосмешанных эфиров целлюлозы. Целлюлоза ва унинг ҳосилаларини кимёси ва технологиясини долзарб муаммолари. Республика илмий-техникавий конференциясини мақолалар тўплами. Тошкент, 2018. 139-140 б.

9. Ибрагимова К.С., Хусенов А.Ш., Рахмонбердиев Г.Р. Получение ацетата инулина. Международной научно-практической конференции на тему «Интернационализация и инновация в области высшего образования» 24-25 октябрь, Чимкент- 2019г. –С. 211-2113.

10. R.G. Rakhmanberdiev, K.S. Ibragimova. Inulin derivatives obtaining, properties and possibilities of application. Proceedings of the VIII – international symposium on specialty polymers. Karaganda. 2019. –С.117.

11. К.С. Ибрагимова, Г.Р. Рахманбердиев. Кислотный гидролиз инулина. “Полимерлар ҳақидаги фаннинг замонавий муаммолари” Республика илмий анжумани, 25-26 ноябрь. 2020 й. –С.91-92.

12. К.С.Ибрагимова, А.Ш.Хусенов, Ж.Р.Тилаков. Г.Р.Рахмонбердиев. Таблетка технологиясида инулинни ёрдамчи модда сифатида ишлатиш. Металлорганик юқори молекуласи бирикмалар соҳасидаги долзарб муаммоларнинг инновацион ечимлари. Халқаро илмий-амалий конференция Ўзбекистон Республикаси Тошкент ш. 2021 йил. 28 май.