

УДК 547.458.81

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ****А. Д. Вирник**

Обзор посвящен синтезу и применению биологически активных производных целлюлозы. Рассмотрен синтез производных целлюлозы, обладающих антимикробными и гемостатическими (кровоостанавливающими) свойствами, возможные области применения антимикробных и гемостатических целлюлозных материалов, синтез привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков (ферментов и антигенов), применение в медицине производных целлюлозы, содержащих ионогенные или комплексообразующие группы.

Библиография — 197 наименований.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение . . . . .	547
II. Производные целлюлозы, обладающие антимикробными свойствами . . . .	547
III. Производные целлюлозы, обладающие гемостатическими свойствами . . . .	555
IV. Привитые сополимеры целлюлозы и биологически активных белков . . . .	557
V. Применение в медицине производных целлюлозы, содержащих ионогенные или комплексообразующие группы . . . . .	561

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Одним из интенсивно развивающихся направлений химии высокомолекулярных соединений является синтез новых полимеров и химическая модификация известных природных и синтетических полимеров, осуществляемые с целью получения веществ, обладающих биологической активностью. Большой интерес, в частности, представляет использование для таких синтезов полисахаридов. В настоящее время на их основе получены как нерастворимые, так и растворимые в воде биологически активные полимеры. Для синтеза нерастворимых в воде полимеров в целом ряде случаев целесообразно использовать доступный и дешевый природный волоконнообразующий полисахарид — целлюлозу. В общей проблеме химической модификации целлюлозы синтез биологически активных производных целлюлозы и получение биологически активных целлюлозных материалов является одним из наиболее интересных и перспективных направлений<sup>1</sup>. Ниже рассмотрены основные типы биологически активных производных целлюлозы и области их применения.

**II. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

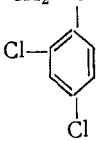
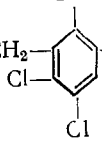
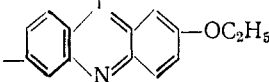
Разработка методов синтеза производных целлюлозы, обладающих антимикробными свойствами, позволяет создать новый тип целлюлозного волокна — антимикробные волокна, изделия из которых, как показано ниже, могут быть эффективно использованы в медицине и некоторых отраслях промышленности. За последнее десятилетие широкое развитие получили работы, посвященные синтезу биологически активных производных целлюлозы путем химического присоединения бактерицид-

ТАБЛИЦА 1

Влияние строения производного целлюлозы, содержащего химически связанное бактерицидное вещество, на антибактериальную активность материала<sup>4-6</sup>

№ п.п.	Схематическое строение производного целлюлозы	Антибактериальное действие
1		+
2		+
3		+
4		-
5		-
6		-
7		+
8		+
9		-

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

№ п.п.	Схематическое строение производного целлюлозы	Антибактериальное действие
10	<p>Целл—О—CH<sub>2</sub>—CH—CH<sub>2</sub>—O</p> <p style="margin-left: 150px;"> </p> <p style="margin-left: 150px;">OH</p> <p style="margin-left: 100px;">Cl——CH<sub>2</sub>——Cl</p> <p style="margin-left: 150px;"> </p> <p style="margin-left: 150px;">NH<sub>2</sub></p> <p>где—R= </p>	—

ных и фунгицидных веществ к макромолекуле целлюлозы. Этот метод позволяет получать волокнистые материалы, антимикробная активность которых сохраняется после длительных обработок, применяющихся в процессе эксплуатации. Методики определения антимикробной активности производных целлюлозы (в виде волокнистых материалов) рассмотрены в работе<sup>2</sup>.

Одним из основных вопросов, возникающих при разработке методов получения антимикробных целлюлозных волокон, содержащих химически присоединенные бактерицидные вещества, является вопрос о том какие типы химических связей между бактерицидным веществом и полимером обеспечивают антибактериальную активность материала. Для выяснения этого вопроса была исследована *in vitro* антибактериальная активность модифицированных целлюлозных волокон, содержащих бактерицидные вещества акридинового ряда, галоидпроизводные фенола, галоиды, ионы серебра и меди, связанные с функциональными группами макромолекул модифицированной целлюлозы различными способами<sup>3-7</sup>. В таблицах 1 и 2 приведены данные об антибактериальной активности производных целлюлозы различного строения.

Из приведенных данных следует, что антибактериальной активностью обладают лишь те производные целлюлозы, в которых бактерицидное вещество присоединено к полимеру ионной, лабильной ковалентной или координационной связью. Примером соединений первого типа являются производные целлюлозы, содержащие 4-этоксн-6,9-диаминоакридин (табл. 1, №№ 1 и 2) или галоидфенолы (табл. 1, №№ 7 и 8). Ко вторым относятся производные целлюлозы, содержащие 4-этоксн-6,9-диаминоакридин (табл. 1, № 3), или остатки N-галоидаминсоединения (табл. 2, №№ 5 и 6). К третьему типу полимеров относится комплексное соединение привитого сополимера целлюлозы и поли-2-метил-5-винилпиридина (или поливинилпирролидона) с иодом (табл. 2, №№ 7 и 8). Соединения с прочной ковалентной связью между производным целлюлозы и бактерицидным веществом не обладают антибактериальной активностью.

Антибактериальная активность производных целлюлозы, в которых ионы серебра связаны с различными функциональными группами, возрастает при увеличении количества ионов серебра, отщепляющихся от функциональных групп полимера в водной среде.

В работе<sup>7</sup> показано, что при одинаковом содержании иода материалы, полученные на основе привитого сополимера целлюлозы и поливинилпирролидона, обладают более высокими антибактериальными свой-

ТАБЛИЦА 2

Влияние строения производного целлюлозы, содержащего химически связанные галоиды, на антибактериальную активность материала<sup>5</sup>

№ п. п.	Схематическое строение производного целлюлозы	Антибактериальное действие
1	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{I}) - \text{OCH}_3$	—
2	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \underset{\text{Br}}{\text{CH}_2}$	—
3	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$	—
4	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) - \text{OCH}_3$	—
5	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{H})\text{Cl}) - \text{OCH}_3$	+
6	$\text{Целл} - \text{O} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H})\text{Cl}$	+
7	$\text{Целл} - (\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3))}{\text{CH}} - )_n$	+
8	$\text{Целл} - (\text{CH}_2 - \underset{\text{N}(\text{I}_2)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2}{\text{CH}} - )_n$	+

ствами, чем материалы, полученные на основе привитого сополимера целлюлозы и поли-2-метил-5-винилпиридина. Этот факт объясняется тем, что благодаря — I-эффекту карбонильной группы в привитом поливинилпирролидоне электронная плотность у атома азота меньше, чем в привитом поли-2-метил-5-винилпиридине, поэтому и прочность комплекса, который образует с иодом привитой поливинилпирролидон, также меньше.

Совокупность приведенных данных позволяет сделать вывод, что антибактериальная активность изученных производных целлюлозы обусловлена тем, что бактерицидные вещества выступают во взаимодействие с микробной клеткой после отщепления от полимерного носителя.

Производные целлюлозы, обладающие антимикробными свойствами, синтезированы с использованием двух основных принципов: 1) обработкой целлюлозы бактерицидными и фунгицидными веществами, содержащими реакционноспособные функциональные группы, способные взаимодействовать с гидроксильными группами целлюлозы или 2) предварительной химической модификацией целлюлозы с целью введения в ее макромолекулу реакционноспособных функциональных групп, которые используются для последующего присоединения бактерицидных и фунгицидных веществ.

В качестве бактерицидных и фунгицидных веществ при синтезе производных целлюлозы, обладающих антимикробными свойствами, были использованы в основном: 1) ионы металлов; 2) четвертичные аммониевые основания; 3) антибиотики; 4) галоиды; 5) производные фенола; 6) металлоорганические соединения; 7) соединения нитрофуранового ряда.

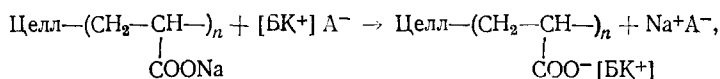
Обладающие антимикробными свойствами производные целлюлозы, содержащие катионы металлов и четвертичные аммониевые основания, предложено<sup>8</sup> получать обработкой целлюлозы соединениями общей формулы  $A-B-A$ , где  $A$  — группы, способные реагировать с гидроксильными

$\begin{array}{c} | \\ \Gamma^+ [BK^+] \end{array}$

ми группами целлюлозы (например,  $-N=C=O$ ,  $-CHO$ ,  $-CH-CH_2$ );

$B$  — остаток соединения алифатического, ароматического или гетероциклического ряда;  $\Gamma$  — ионогенная группа (например,  $-COO^-$ ,  $-SO_3^-$ );  $[BK^+]$  — катион, обладающий антимикробными свойствами (например,  $Ag^+$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $R_4N^+$ ). В качестве указанных соединений могут быть использованы соли метилольных производных левулингидантоина,  $N$ -(карбоксиметиламинометил)меламина и сульфометилмочевины<sup>8</sup>, а также соли 1,3-диметил-5-сульфоэтил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она, 1,3-диметил-5-*m*-карбоксифенил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она, 1,3-диметил-5-карбоксиметил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она<sup>9</sup>. Для синтеза производных, обладающих антимикробными свойствами, целлюлозу (в виде ткани) обрабатывают в течение короткого времени при 20° водным раствором соли одного из указанных выше соединений, содержащим кислый катализатор, а затем проводят реакцию при температуре 100—150°.

Антимикробные производные целлюлозы, содержащие катионы металлов и четвертичных аммониевых оснований, а также антибиотики с основными группами, синтезированы на основе привитого сополимера целлюлозы с полиакриловой или полиметакриловой кислотой<sup>10, 11</sup>, низкозамещенного карбоксиметилового эфира целлюлозы<sup>12, 13</sup>, 2-хлор-2-карбоксиэтилового эфира целлюлозы<sup>14</sup>, сульфата целлюлозы<sup>15</sup>, целлюлозы, обработанной 2,4-дихлор-6-( $N$ -3',6',8'-трисульфо-1'-нафтиламин)-1,3,5-триазином<sup>11, 16, 17</sup> или окрашенной активными красителями, содержащими ионогенные группы<sup>17, 18</sup>, фосфата<sup>19</sup> и ксантогената целлюлозы<sup>20</sup>. В большинстве указанных выше работ в макромолекулу целлюлозы предварительно вводили ионогенные группы, которые использовали затем для присоединения бактерицидного вещества. Примером может служить синтез производных целлюлозы, обладающих антимикробными свойствами, на основе привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты:

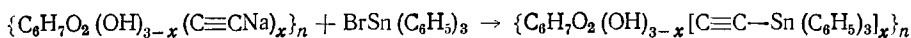


где  $[BK^+] = Ag^+$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $R_4N^+$ ,  $NH_3^+$  — неомидин,  $A^- = NO_3^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $Cl^-$

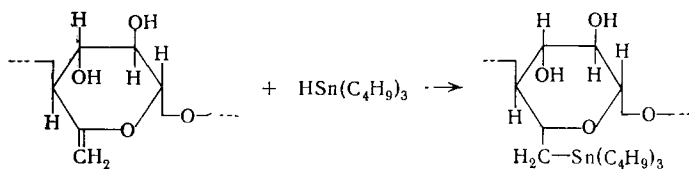
В работах <sup>21, 22</sup> описано присоединение бактерицидных катионов к карбоксильным группам вискозного волокна.

Для получения антимикробных целлюлозных материалов, содержащих иод, использованы привитые сополимеры целлюлозы с поли-2-метил-5-винилпиридином, поливинилпирролидоном и другими полимерами, содержащими лактамные циклы <sup>6, 23, 24</sup>. Производные целлюлозы, содержащие химически связанные антимикробные вещества из группы хлорированных фенолов, синтезированы на основе привитого сополимера целлюлозы и поли-2-метил-5-винилпиридина <sup>6, 11</sup>.

Оловоорганическое производное целлюлозы впервые было синтезировано при взаимодействии этинилдезоксигцеллюлозы и бромида трифенилолова по схеме <sup>25</sup>:

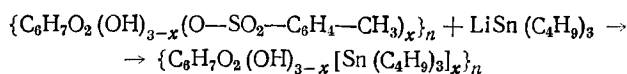


В настоящее время осуществлен синтез оловосодержащих дезоксипроизводных целлюлозы, простых эфиров целлюлозы, а также привитых сополимеров целлюлозы <sup>26-28</sup>. Трибутилстаннилдезоксигцеллюлоза синтезирована радикальным присоединением гидрида трибутилолова к 5,6-целлюлозеону по схеме:



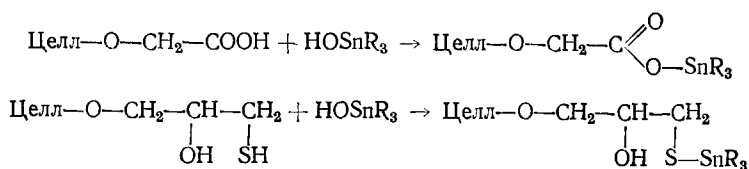
и нуклеофильным замещением при взаимодействии иодтозилата целлюлозы или тозилата целлюлозы с трибутилстанниллитием <sup>28</sup>.

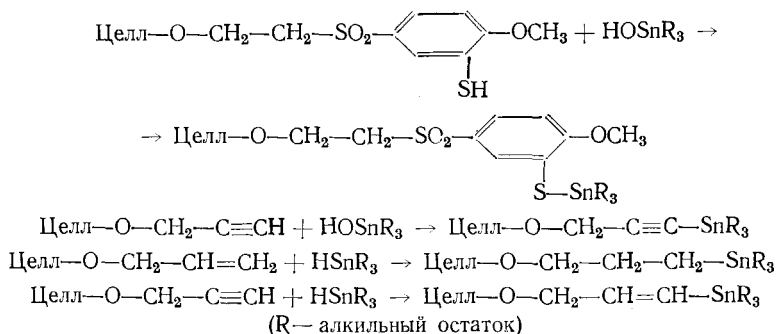
При использовании в качестве исходного полимера тозилата целлюлозы реакция протекала по схеме:



(трибутилстаннил)-тио-дезоксигцеллюлоза получена обработкой тиолдезоксигцеллюлозы окисью *бис*-(трибутилолова) <sup>28</sup>.

Простые оловосодержащие эфиры целлюлозы синтезированы из оксидов и гидрооксидов триалкилолова и простых эфиров целлюлозы, функциональные группы которых содержат подвижный атом водорода (карбоксиметилового, 2-окси-3-тиолпропилового, 2-(3'-тиол-4'-метоксифенил)-сульфонилэтилового и пропаргилового), а также радикальным присоединением гидрида трибутилолова к аллиловому и пропаргиловому эфирам целлюлозы <sup>26, 28</sup>. Реакции протекали по схемам:

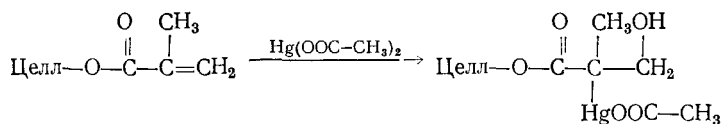




Привитые сополимеры целлюлозы и поли(триалкилстанил)акрилата или поли(триарилстанил)акрилата синтезированы взаимодействием привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты с гидроокисями триметил-, триэтил- и трифенилолова, а также с окисью *бис* (трибутилолова). Строение некоторых из синтезированных оловосодержащих производных целлюлозы было подтверждено методом гамма-резонансной спектроскопии<sup>29</sup>. Сведения о влиянии строения и количества химически связанного с целлюлозой оловоорганического соединения на антимикробные свойства полимера приведены в работах<sup>28, 30</sup>.

В работах<sup>31-33</sup> описан синтез оловосодержащих производных общей формулы  $\text{Целл}-\text{O}-\text{SnR}_3$  путем обработки целлюлозы (или ее эфира) алкокси-триалкилоловом или калий-алкоголята целлюлозы хлоридом триалкилолова. Однако оловоорганические соединения типа  $\text{R}_3\text{SnOR}'$  легко гидролизуются даже влагой воздуха. Следует указать, что в случае олово- и ртутьорганических производных целлюлозы высокая антимикробная активность может быть достигнута при введении в макромолекулу модифицированной целлюлозы очень небольшого количества олова или ртути (0,1—0,2% от веса целлюлозы).

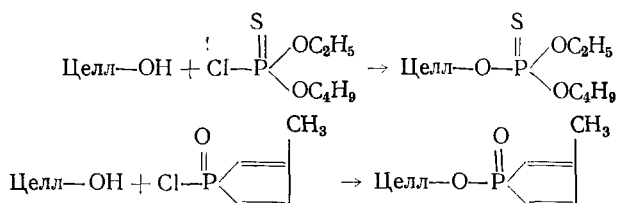
Для получения ртутьсодержащих производных меркурированию (обычно ацетатом ртути) подвергали простые и сложные эфиры целлюлозы, содержащие остатки непредельных алифатических, ароматических или гетероциклических соединений: 2-оксибутен-3-иловый<sup>34, 35</sup>, аллиловый<sup>36</sup>, бензиловый<sup>37</sup> и 2-(3'-амино-4'-метоксифенил)сульфонилэтиловый<sup>38</sup> эфиры целлюлозы, а также сложные эфиры целлюлозы с метакриловой<sup>39, 40</sup>, сорбиновой<sup>41, 42</sup>, олеиновой<sup>43, 44</sup>, салициловой<sup>45, 46</sup>, фуранкарбоновой<sup>47, 48</sup> и коричной<sup>44, 47</sup> кислотами. В качестве примера можно привести реакцию меркурирования метакрилата целлюлозы:



Ртутьсодержащие производные целлюлозы были синтезированы также путем меркурирования ацетатом ртути целлюлозы, окрашенной активными красителями<sup>49</sup>, привитых сополимеров целлюлозы с полиакрилонитрилом и поли-2-метил-5-винилпиридином<sup>50</sup>, стиролом и бензилметакрилатом<sup>51</sup>. При получении антимикробных лубяных волокон необходимость предварительной модификации волокна отпадает; в этом случае меркурированию с целью придания антимикробных свойств могут быть подвергнуты исходные лубяные волокна<sup>52, 53</sup>, так как макромолекулы лигнина, который входит в состав лубяных волокон, содержат ароматические остатки, легко вступающие во взаимодействие с солями ртути.

В работе<sup>54</sup> описан синтез обладающих антимикробными свойствами производных целлюлозы, содержащих сурьму, из целлюлозы и хлорангидридов или эфиров кислот трехвалентной сурьмы. Строение синтезированных соединений может быть представлено схематически формулами  $\text{Целл} - \text{O} - \text{SbCl}_2$  и  $\text{Целл} - \text{OSb}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ . Согласно патентным данным<sup>55-57</sup>, антимикробным действием обладают различные фосфорсодержащие производные целлюлозы, синтезированные обработкой целлюлозы тиохлорангидридами или изотиоцианатами кислот трех- или пятивалентного фосфора, а также хлорфосфациклопентенами в среде органических растворителей.

При взаимодействии целлюлозы с О-этил-О-*n*-бутилхлортиофосфатом и 1-хлор-1-оксо-3-метилфосфациклопентеном реакции протекали по схемам:



Обладающее антимикробными свойствами производное целлюлозы, содержащее остатки бактерицидного вещества нитрофуранового ряда, получено при взаимодействии частично омыленного триацетата целлюлозы с β-(5-нитрофурил)акролеином<sup>58, 59</sup>. Антимикробными свойствами, согласно литературным данным, обладают подвергнутые роданированию или бромированию сложные эфиры целлюлозы и непредельных алифатических кислот<sup>60-62</sup>, а также 2-хлор-2-карбоксиэтиловый эфир целлюлозы<sup>14</sup>.

В последние годы были подробно исследованы свойства и возможные области применения антимикробных целлюлозных волокнистых материалов. В практических условиях наиболее подробно изучены антимикробные целлюлозные волокнистые материалы, содержащие химически связанные ионы меди или серебра, а также гексахлорофен.

Показано<sup>30, 63-66</sup>, что антимикробные целлюлозные волокнистые материалы, содержащие различные химически связанные бактерицидные вещества, подавляют развитие патогенных микроорганизмов, вызывающих послеоперационную инфекцию. Эксперименты, проведенные в условиях хирургической клиники, антарктической станции «Восток», а также на предприятиях пищевой промышленности, показали, что при использовании одежды из антимикробных волокон, содержащих химически присоединенные гексахлорофен, ионы серебра или ионы меди, микробная обсемененность кожи человека и самой одежды снижается в несколько раз по сравнению с аналогичными показателями при ношении обычной одежды<sup>67-69</sup>. Показано<sup>70, 71</sup>, что при применении хирургических масок из антимикробной марли, содержащей химически присоединенные ионы серебра, частота обсеменения операционных ран микрофлорой из носоглотки хирургов примерно в 3 раза меньше, чем при использовании маски из обычной марли. Это дает основание полагать, что изделия из антимикробных волокон могут быть использованы в качестве одного из средств, позволяющих снизить микробную обсемененность и уменьшить опасность микробного заражения в хирургических клиниках, на предприятиях различных отраслей промышленности, а также в длительных экспедициях. Одежда из антимикробных волокон может найти применение не только в специфических условиях, где велика опасность зараже-



ния микроорганизмами или затруднены условия личной гигиены, но и в повседневной жизни.

Модифицированные целлюлозные материалы, содержащие химически присоединенные хлорированные фенолы, ртуть- и оловоорганические соединения или иод, устойчивы к действию плесени и подавляют развитие патогенных грибов, вызывающих грибковые заболевания ног<sup>30, 72, 73</sup>. Такие волокна могут быть, по-видимому, использованы для изготовления чулок, носок и стелек для обуви, применяющихся при профилактике широко распространенных грибковых заболеваний.

Антимикробные целлюлозные ткани, содержащие химически связанные ионы меди или серебра, как показано в работе<sup>74</sup>, целесообразно использовать для упаковки стерильных хирургических инструментов. Упаковка из антимикробных тканей обеспечивает сохранение стерильности хирургических инструментов в течение нескольких месяцев. Применение такой упаковки особенно важно для станций скорой медицинской помощи, а также в удаленной сельской и высокогорной местности.

В настоящее время антимикробные материалы, содержащие химически связанный гексахлорофен, ионы меди или серебра, рекомендованы Министерством здравоохранения СССР для применения в медицинской практике, и начато их производство.

Антимикробные волокна и изготовленные из них нетканые фильтрующие материалы целесообразно использовать для стерилизации воздуха подаваемого в ферментеры при производстве антибиотиков, и в аппараты при заготовке компонентов крови<sup>75-78</sup>. В этом случае при фильтрации воздуха микроорганизмы не только механически улавливаются фильтрующим материалом, но и погибают в результате воздействия на них бактерицидных веществ, находящихся в волокнах. Антимикробные нетканые фильтрующие материалы обеспечивают необходимую степень очистки и стерилизации воздуха в течение нескольких месяцев, при их применении повышается надежность работы фильтров. В отличие от фильтрующих материалов из обычных неантимикробных волокон они не требуют периодической стерилизации<sup>76, 77</sup>. Антимикробная целлюлозная ткань, содержащая ионы серебра, связанные с карбоксильными группами привитой полиакриловой кислоты, как показано в работе<sup>79</sup>, может быть использована для обеззараживания речной воды.

Можно ожидать, что применение антимикробных целлюлозных материалов будет целесообразным и в других областях.

### III. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Проблема остановки кровотечения при хирургических операциях, особенно кровотечения из мелких сосудов, является одной из важных проблем хирургии, которая до настоящего времени не может считаться окончательно решенной. Применение гемостатических препаратов значительно упрощает технику выполнения хирургической операции и сокращает ее продолжительность. Несмотря на положительные результаты, достигнутые при использовании дорогих и дефицитных гемостатических препаратов, изготовленных из крови доноров, не прекращаются поиски новых гемостатических препаратов, для получения которых используют не белки, а полисахариды, в том числе и целлюлозу.

Среди гемостатических препаратов, полученных на основе целлюлозы, наиболее подробно изучена так называемая монокарбоксилцеллюлоза, синтезированная в конце тридцатых годов путем окисления целлюлозы окислами азота<sup>80</sup>. Согласно литературным данным<sup>81-84</sup>, окисленную

целлюлозу начали применять в хирургической практике в качестве рассасывающегося в организме гемостатического препарата уже во время Второй мировой войны.

Синтезу монокарбоксилцеллюлозы посвящены обзоры<sup>83, 84</sup> и работы<sup>85–95</sup>. При окислении окислами азота в макромолекуле целлюлозы карбоксильные группы образуются в основном у шестого углеродного атома элементарного звена. Кроме основного процесса окисления первичных гидроксильных групп происходит также окисление вторичных гидроксильных групп, в результате чего образуются кетонные, а затем и карбоксильные группы, при этом происходит разрыв пиранового цикла<sup>89, 90</sup>. Часть карбоксильных групп реагирует с гидроксильными группами той же макромолекулы целлюлозы (с образованием лактонов) или с гидроксильными группами другой макромолекулы (с образованием сложных эфиров)<sup>88</sup>. Полученные продукты всегда содержат некоторое количество нитратных групп. Наличие в макромолекуле окисленной целлюлозы элементарных звеньев, в которых содержатся одновременно карбоксильные и карбонильные группы, обуславливает низкую устойчивость макромолекулы окисленной целлюлозы к действию воды при повышенной температуре<sup>96</sup>. Стерилизация целлюлозных материалов, окисленных окислами азота, путем автоклавирования (этот метод стерилизации является наиболее распространенным в хирургических клиниках) невозможна, так как обработка паром приводит к полной деструкции монокарбоксилцеллюлозы. Гемостатические препараты из монокарбоксилцеллюлозы стерилизуют  $\gamma$ -лучами<sup>97, 98</sup> или получают в стерильных условиях<sup>99</sup>.

Предложено<sup>83, 84, 96, 98</sup> использовать в качестве гемостатического материала кальциевую соль монокарбоксилцеллюлозы, для получения которой окисленную целлюлозу обрабатывали в течение длительного времени водным раствором хлористого кальция. Кальциевая соль монокарбоксилцеллюлозы, как показали проведенные эксперименты, оказалась эффективным гемостатическим препаратом. В последние годы появился ряд патентов и работ<sup>98, 100–104</sup>, в которых предложены новые формы гемостатических препаратов на основе окисленной целлюлозы или различные усовершенствования технологического процесса получения монокарбоксилцеллюлозы. В работах<sup>97, 104–108</sup> описано присоединение к функциональным группам окисленной окислами азота целлюлозы различных антимикробных веществ (тубазида, канамицина, риванола, норсульфазола, стрептомицина) и использование полученных соединений при хирургических операциях. Согласно литературным данным, применение рассасывающихся гемостатических препаратов, обладающих антимикробным действием, упрощает технику хирургических операций и способствует профилактике послеоперационных осложнений. При этом достигается также пролонгирование действия указанных выше лекарственных веществ.

В настоящее время целлюлоза, окисленная окислами азота, используется в хирургической практике, однако широкое применение этого рассасывающегося в организме гемостатического препарата затруднено сложностью аппаратного оформления технологического процесса получения монокарбоксилцеллюлозы и особенно ее кальциевой соли, необходимостью изготовления этого гемостатического препарата в стерильных условиях или использования для его стерилизации  $\gamma$ -лучей.

В патентной литературе предложено использовать в качестве гемостатических препаратов таблетки из солей карбоксиметилового эфира целлюлозы<sup>109</sup>, а также соли сульфата целлюлозы и простых эфиров целлюлозы и алифатических оксикарбоновых кислот, растворами которых пропитывают перевязочные материалы<sup>110–112</sup>.

Несколько лет назад предложен новый нерассасывающийся в организме гемостатический целлюлозный материал, который представляет собой кальциевую соль привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты<sup>113-117</sup>. В отличие от гемостатических препаратов из монокарбоксилцеллюлозы этот гемостатический материал стерилизуется автоклавированием, при этом его гемостатические свойства и прочность практически не изменяются. Синтез привитого сополимера целлюлозы и кальциевой соли полиакриловой кислоты был осуществлен по трем методам<sup>113-117</sup>: 1) путем прививки к целлюлозе полиакриловой кислоты и последующей обработки полученного привитого сополимера раствором гидрата окиси кальция или кальциевой соли слабой кислоты; 2) путем прививки к целлюлозе полиметилакрилата и последующего гидролиза сложнэфирных группировок полученного привитого сополимера раствором гидрата окиси кальция; 3) путем прививки к целлюлозе кальциевой соли полиакриловой кислоты при использовании в качестве мономера кальциевой соли акриловой кислоты.

Наиболее рациональным является третий метод получения гемостатического материала, так как, в отличие от акриловой кислоты и метилакрилата, кальциевая соль акриловой кислоты летуча, что значительно упрощает технологию синтеза. Синтез привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты при использовании в качестве мономера кальциевой соли акриловой кислоты описан в работах<sup>118-120</sup>. Широкие клинические испытания показали целесообразность использования указанного гемостатического материала в хирургической практике, и он был рекомендован Министерством здравоохранения СССР для применения в медицине. В настоящее время производство этой гемостатической марли осуществляется по непрерывной схеме<sup>117</sup>.

#### IV. ПРИВИТЫЕ СОПОЛИМЕРЫ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БЕЛКОВ

Значительный научный и практический интерес представляют нерастворимые в воде привитые сополимеры целлюлозы и биологически активных белков. Наиболее подробно исследован синтез привитых сополимеров целлюлозы с ферментами и антигенами. Указанные соединения получают путем взаимодействия производных целлюлозы, содержащих различные реакционноспособные группы, с белками. Необходимо, однако, учитывать, что при этом несколько реакционноспособных групп одной макромолекулы целлюлозы могут взаимодействовать с несколькими функциональными группами одной макромолекулы белка. В настоящее время еще нет достоверных данных о строении рассматриваемых соединений, поэтому в дальнейшем мы будем называть их привитыми сополимерами.

Нерастворимые в воде привитые сополимеры целлюлозы и ферментов могут быть использованы в качестве специфических катализаторов, которые в любой момент могут быть удалены из сферы реакции. Применение этих сополимеров позволяет решить ряд задач, которые не могут быть решены при использовании обычных водорастворимых ферментов, например: выделение чистых продуктов ферментативного разложения субстрата, активация фермента с последующим полным удалением активизирующего вещества, сорбция, последующее выделение и изучение ингибиторов фермента<sup>121</sup>. Нерастворимые в воде привитые сополимеры целлюлозы и антигенов, которые получили название иммуносорбентов, применяют для сорбции антител с целью их количественного определения и выделения в чистом виде для последующего изучения структуры и

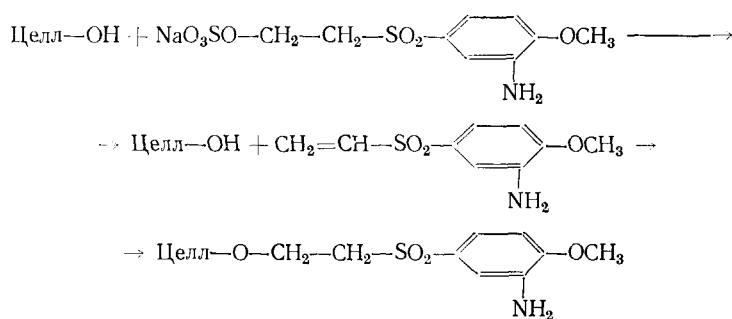
свойств<sup>122, 123</sup>. Для синтеза нерастворимых в воде привитых сополимеров, содержащих антигены, более целесообразно использовать гидрофильные полимеры, и в частности, целлюлозу, а не гидрофобные синтетические полимеры, например полистирол, так как неспецифическая сорбция белка на гидрофильных целлюлозных материалах значительно ниже, чем на гидрофобных синтетических полимерах<sup>123</sup>.

В качестве исходных производных целлюлозы при синтезе указанных привитых сополимеров применяют простые и сложные эфиры целлюлозы, содержащие ароматические аминогруппы, карбоксиметилловый эфир целлюлозы, эфир целлюлозы и хлорангидрида циануровой кислоты, 3-хлор-2-оксипропиловый эфир целлюлозы, сложный эфир целлюлозы и монобромуксусной кислоты, производные целлюлозы, содержащие  $\alpha$ -окисные циклы.

Впервые синтез привитого сополимера целлюлозы и белка при использовании в качестве исходного продукта производного целлюлозы, содержащего ароматические аминогруппы, был осуществлен в начале пятидесятых годов<sup>124</sup>. В указанной работе *p*-аминобензиловый эфир целлюлозы подвергали диазотированию, а затем вводили его в реакцию азосочетания с антигеном. Позднее для присоединения ферментов и антигенов наряду с *p*-аминобензиловым эфиром применяли сложный эфир целлюлозы и *p*-аминобензойной кислоты, а также *m*-аминобензилоксиметилцеллюлозу<sup>124–137</sup>. Используемые для синтеза привитых сополимеров производные целлюлозы, были синтезированы путем обработки целлюлозы хлорангидридом *p*-нитробензойной кислоты, *p*-нитробензилхлоридом или хлористым *N*-(*m*-нитробензилоксиметил)пиридином с последующим восстановлением нитрогрупп.

Более простой метод синтеза производных целлюлозы, содержащих ароматические аминогруппы, предложен в работе<sup>138</sup>, где целлюлозу обрабатывали в водной среде в присутствии углекислого натрия сернокислыми эфирами 4- $\beta$ -оксиэтилсульфонил-2-аминоанизола или 4- $\beta$ -оксиэтилсульфониланилина. При этом были синтезированы соответственно 2-(3'-амино-4'-метоксифенил)- и 2-(4'-аминофенил)сульфонилэтиловые эфиры целлюлозы.

Синтез первого из указанных выше эфиров целлюлозы протекал по схеме:



Полученные аминоксодержащие производные целлюлозы были использованы для синтеза привитых сополимеров целлюлозы с антигенами и ферментами<sup>139–143</sup>.

В работах<sup>128, 129</sup> показано, что количество присоединяемого к целлюлозе антигена может быть резко увеличено за счет использования высокодисперсной суспензии эфира целлюлозы, содержащего ароматические аминогруппы. Суспензия может быть получена путем переосаждения указанного эфира из медноаммиачного раствора. Позднее показано<sup>144</sup>,

что для получения этой высокодисперсной суспензии можно использовать и ксантогенирование простого эфира целлюлозы, содержащего ароматические аминогруппы (с целью получения растворимого в щелочи смешанного эфира целлюлозы) с последующим разложением сложноэфирных групп в присутствии серной кислоты. Количество антител, сорбированных на полученных по этому методу иммуносорбентах, составляет 500—1000 мг на 1 г иммуносорбента, а неспецифическая сорбция белка составляет только до 1 мг на 1 г иммуносорбента<sup>123</sup>.

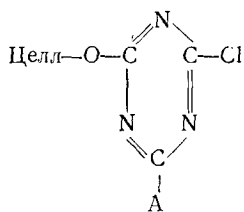
В последние годы для синтеза привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков предложено использовать 3-(4'-аминофенокси)-2-оксипропиловый<sup>145, 146</sup> и N-[3'-(*p*-аминофенил)бутироил]-2-аминоэтиловый<sup>147, 148</sup> эфиры целлюлозы. Следует, однако, отметить, что эти методы введения в макромолекулу целлюлозы ароматических аминогрупп не имеют преимуществ перед описанными выше.

Необходимо указать, что в иммуносорбентах, в которых белок присоединен к полимеру-носителю через азогруппы, происходит постепенное отщепление некоторого количества антигена<sup>149</sup>. Это объясняется, по-видимому, образованием во время синтеза диазосоединений, которые постепенно расщепляются при хранении иммуносорбента.

Карбоксиметилловый эфир целлюлозы впервые был использован для присоединения белка в работе<sup>150</sup>, причем в реакцию с белком вводили азид, который получали из гидразида карбоксиметилового эфира целлюлозы. Позднее этот метод был использован для синтеза привитых сополимеров целлюлозы с различными антигенами и ферментами<sup>130, 133, 151—158</sup>. Предложено<sup>159—161</sup> осуществлять реакцию между карбоксиметилловым эфиром целлюлозы и белком в присутствии производных карбодиимида. Этот метод синтеза привитых сополимеров, который является более простым, чем метод, предусматривающий получение в качестве промежуточного продукта азиды карбоксиметилового эфира целлюлозы, использован в последние годы для синтеза различных привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков<sup>162—165</sup>.

Реакция между карбоксиметилловым эфиром целлюлозы и белком может быть осуществлена также в присутствии реактива Вудворда — N-этил-5-(3'-сульфопенил)-изоксазола<sup>166</sup>.

Значительный интерес представляет использование в качестве исходных продуктов при синтезе привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков эфира целлюлозы и монобромуксусной кислоты<sup>167-171</sup>, 3-хлор-2-оксипропилового эфира целлюлозы<sup>143, 149</sup>, сложного эфира целлюлозы и хлорангидрида циануровой кислоты общей формулы



где А: —О—Целл., —ОН, —NH<sub>2</sub>, —NH—CH<sub>2</sub>COOH и др.<sup>143, 149, 172—175</sup>. Синтез этих производных целлюлозы сравнительно несложен, а реакция между ними и белками может быть осуществлена проще, чем в случае производных целлюлозы, содержащих ароматические аминогруппы или карбоксильные группы. В работе<sup>176</sup> простой эфир целлюлозы, содержащий аминогруппы, обрабатывали активным дихлортриазининовым красителем (при этом один из атомов хлора в молекуле красителя вступал в реакцию с простым эфиром целлюлозы), а затем вводили во взаимодей-

ствие с белком (при этом в реакцию с функциональными группами белка вступал второй атом хлора молекулы красителя).

В последние годы для присоединения биологически активных белков использованы также привитой сополимер целлюлозы и полиглицидил-метакрилата<sup>149</sup>, 3-(4'-изотиоцианфенокси)пропиловый эфир целлюлозы<sup>146</sup> и меркурированный уксуснокислой ртутью 2-окси-3-аллилоксипропиловый эфир целлюлозы<sup>177</sup>. В последнем случае в реакцию с атомами ртути алкильных остатков простого эфира целлюлозы вступают сульфгидрильные группы белка. В работах<sup>178, 179</sup> целлюлозу обрабатывали в щелочной среде бромистым цианом, а затем присоединяли белок к образующимся иминокарбонатным группам. Описан также синтез привитого сополимера целлюлозы и белка путем обработки аминоксипропилового эфира целлюлозы и белка глутаровым альдегидом<sup>180, 181</sup>.

Осуществлено также присоединение ферментов к карбоксиметилловому, диэтиламиноэтиловому и фосфорнокислому эфирам целлюлозы ионными связями<sup>182</sup>.

При присоединении к целлюлозе ковалентной связью активность ферментов, как правило, снижается. Это может быть обусловлено модификацией активного центра фермента, изменением конформации макромолекулы фермента, стерическими затруднениями, возникающими при взаимодействии фермента, связанного с целлюлозой, с субстратом (особенно высокомолекулярным).

В работе<sup>130</sup> показано, что активность привитого сополимера целлюлозы и фермента по отношению к полимерному субстрату может быть ниже, чем по отношению к низкомолекулярным модельным соединениям. Это явление объясняется, по-видимому, стерическими факторами. Этой же причиной можно объяснить и тот факт<sup>130</sup>, что активность связанного с карбоксиметилловым эфиром целлюлозы химотрипсина возрастала при увеличении степени набухания карбоксиметилового эфира целлюлозы и достигала максимальной величины при использовании водорастворимого карбоксиметилового эфира целлюлозы.

В нескольких работах показано, что присоединение ферментов к целлюлозе не только позволяет получить специфические катализаторы, которые могут быть легко удалены из сферы реакции, но и снижает инактивацию фермента при внешних воздействиях и самодеструкцию фермента<sup>121, 130, 145, 146, 152, 154, 163</sup>. Интересные результаты получены<sup>137</sup> при иммунизации животных привитым сополимером целлюлозы и антигена. В этом случае в организме животного образовывалось больше антител, чем при иммунизации растворимым антигеном. При повторной (через несколько месяцев) иммунизации животных, которым ранее вводили привитой сополимер целлюлозы и антигена, растворимым антигеном наблюдался чрезвычайно интенсивный и длительный синтез антител. Количество их в 10—20 раз превышало количество антител, образующихся при повторной иммунизации в том случае, если первая иммунизация осуществлялась растворимым антигеном. До настоящего времени несмотря на ряд попыток<sup>134, 161, 167</sup> не удалось осуществить синтез привитого сополимера целлюлозы и антитела, способного сорбировать значительное количество антигена<sup>123</sup>.

Привитые сополимеры целлюлозы и ферментов могут быть использованы в лабораторной практике для препаративных и аналитических целей (в том числе и при клинических анализах), для моделирования ферментативных процессов, протекающих в живых организмах, где ферменты часто связаны с клеточными структурами, в промышленности и в медицине<sup>182</sup>. Согласно литературным данным<sup>182</sup>, уже начат промышленный выпуск некоторых производных целлюлозы (бромацетилцеллю-

лозы, *p*-аминобензилового эфира целлюлозы, карбоксиметилового эфира целлюлозы и его гидразида), которые используются для присоединения биологически активных белков.

Как показано выше, наиболее подробно в настоящее время изучены синтез и свойства привитых сополимеров целлюлозы с ферментами и антигенами. Однако, учитывая, что в настоящее время достижения химии высокомолекулярных соединений все чаще и шире используются для решения проблем биохимии, биологии и медицины, можно ожидать, что в ближайшие годы окажется целесообразным осуществить синтез нерастворимых в воде привитых сополимеров целлюлозы с другими биологически активными белками и полимерами, в состав которых входят полипептидные цепи. Химическая фиксация на целлюлозе указанных полимеров должна осуществляться за счет функциональных групп, не влияющих на их биологическую активность. Поэтому большой интерес представляет расширение числа производных целлюлозы, содержащих различные реакционноспособные группы, разработка более простых методов синтеза привитых сополимеров целлюлозы и белков, а также подробное исследование взаимодействия производных целлюлозы с биологически активными белками и влияния строения привитых сополимеров на их свойства.

#### У. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ ИОНОГЕННЫЕ ИЛИ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ ГРУППЫ

Значительно меньше работ посвящено исследованию возможности применения в медицине производных целлюлозы, содержащих ионогенные или комплексообразующие группы. В середине пятидесятых годов была предпринята попытка использовать в качестве плазмозаменителя растворы карбоксиметилового эфира целлюлозы с различной степенью полимеризации и замещения<sup>183–185</sup>. Наилучший эффект в экспериментах на животных был достигнут при применении 3%-ного раствора натриевой соли карбоксиметилового эфира целлюлозы (степень замещения около 0,8, степень полимеризации 70–100). Однако дальнейшего развития эти работы не получили в связи с тем, что более целесообразным оказалось использовать для приготовления плазмозаменителя другой полисахарид — декстран.

Известно, что сульфат целлюлозы, также как и сульфаты других полисахаридов, обладает свойствами антикоагулянта (препятствует свертыванию крови); однако, вследствие высокой токсичности, он не нашел применения для этой цели<sup>186, 187</sup>. Фосфат целлюлозы может быть использован в качестве фильтрующего материала для извлечения ионов кальция из крови доноров в целях ее консервации<sup>188–190</sup>. При избытке кальция в организме больных фосфат целлюлозы может быть применен для приема *per os* в целях сорбции ионов кальция в кишечнике и выведения их из организма<sup>191–193</sup>.

Привитые сополимеры целлюлозы с полиакриловой кислотой и поли-2-метил-5-винилпиридином (в виде тканей) использованы для получения радиоактивных аппликаторов, применяющихся для лечения кожных заболеваний<sup>194, 195</sup>. Указанные материалы получают, присоединяя к кислотным и основным группам привитых сополимеров целлюлозы соответственно катионы и анионы радиоактивных изотопов. Присоединение ионов радиоактивных изотопов к функциональным группам привитых сополимеров целлюлозы обеспечивает равномерное излучение по всей поверхности радиоактивного аппликатора, что повышает эффективность его применения.

Значительный интерес вызывают антитромбогенные целлюлозные мембраны для диализа крови, которые получают, присоединяя гепарин к целлюлозным пленкам, обладающим анионообменными свойствами<sup>196, 197</sup>. Для получения целлюлозных материалов, обладающих анионообменными свойствами, в указанных работах использована обработка целлюлозы этиленимином.

\* \* \*

Таким образом, в настоящее время достигнуты значительные успехи в области синтеза биологически активных производных целлюлозы. Осуществлен синтез обладающих антимикробными свойствами производных целлюлозы, содержащих химически связанные бактерицидные и фунгицидные вещества различных типов. Изучено влияние строения производных целлюлозы, содержащих химически связанные бактерицидные вещества, на их антибактериальную активность. Исследованы свойства и возможные области применения антимикробных целлюлозных волокнистых материалов, и начато их производство. Разработаны методы синтеза производных целлюлозы, обладающих гемостатическими свойствами, и осуществлено их промышленное производство. Разработаны различные методы синтеза привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков (в основном ферментов и антигенов) и изучены некоторые свойства полученных соединений. Производные целлюлозы, содержащие ионогенные или комплексообразующие группы, использованы в качестве самостоятельных биологически активных соединений или полимеров-носителей для различных биологически активных веществ.

Можно ожидать, что дальнейшее развитие исследований в этой области позволит получить интересные научные данные и создать на основе целлюлозы новые биологически активные полимерные материалы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. З. А. Роговин, Химические превращения и модификация целлюлозы, «Химия» М., 1967, стр. 155.
2. А. Д. Вирник, Т. А. Мальцева, Придание волокнистым материалам антимикробных свойств, ЦИНТИЛЕГПРОМ, М., 1966.
3. Т. А. Мальцева, А. Д. Вирник, С. Д. Дмитриев, Г. В. Щеглова, Г. Д. Пестерева, Л. Ф. Тимофеев, З. А. Роговин, В. И. Вашков, Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунол., 1967, № 3, 101.
4. А. Д. Вирник, Г. В. Щеглова, З. А. Роговин, В. И. Вашков, Там же 1967, № 5, 110.
5. Д. Л. Снежко, А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1968, № 6, 92.
6. Z. A. Rogovin, A. D. Virnik, Faserforsch. Textiltechn., 22, 145 (1971).
7. Т. А. Мальцева, А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1966, № 4, 92.
8. D. D. Gagliardi, Amer. Dyest. Rep., 51, № 2, 31 (1962).
9. Ам. пат. 3437419 (1965); РЖХим., 1970, 12С687.
10. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, В. И. Вашков, Ю. С. Козлова, Т. А. Мальцева, А. А. Погадаева, Г. В. Щеглова, Е. Н. Никифорова, Авт. свид. СССР, 238073 (1962); Бюлл. изобр., 1969, № 9.
11. Т. А. Мальцева, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Г. В. Щеглова, В. И. Вашков, Текст. пром., 1965, № 4, 15.
12. Д. Л. Снежко, А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1968, № 3, 160.
13. Л. А. Вольф, А. И. Меос, Авт. свид. СССР 168849 (1962); Бюлл. изобр., 1965, № 5.
14. А. Х. Юсунбеков, Т. Р. Абдурашидов, Б. В. Рахимов, Узб. хим. ж., 1968, № 1, 44.
15. Ам. пат. 3337531 (1964); С. А., 68, 104140г (1968).



16. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, В. И. Вашков, Н. А. Шлугер, Г. В. Щеглова, Т. А. Мальцева, А. И. Менжерицкий, Авт. свид. СССР 176362 (1962); Бюлл. изобр., 1965, № 22.
17. Д. Л. Снежко, А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1968, № 2, 104.
18. Д. Л. Яглом, Ю. В. Артемова, М. А. Пененжин, Науч.-исслед. труды Моск. текстильного ин-та, «Легкая индустрия», М., 1969, стр. 323.
19. И. Н. Ермоленко, И. П. Люблинер, Текст. пром., 1969, № 3, 65.
20. В. И. Непочатых, Г. Г. Фингер, Е. М. Могилевский, З. А. Роговин, Химия волокна, 1966, № 1, 64.
21. Л. А. Вольф, В. В. Котецкий, В. А. Хохлова, Ю. Е. Конев, А. И. Меос, ЖПХ, 39, 2608 (1966).
22. Л. А. Вольф, В. В. Котецкий, В. А. Хохлова, Ю. Е. Конев, А. И. Меос, Текст. пром., 1967, № 7, 15.
23. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, Ф. П. Сидельковская, Т. А. Мальцева, Ф. И. Ибрагимов, Авт. свид. СССР № 176661 (1964); Бюлл. изобр., 1965, № 23.
24. Н. П. Ченчер, Ф. И. Ибрагимов, М. А. Аскаров, Деп. Узб. хим. ж. (1969); РЖХим., 1970, 20С1145.
25. P. S. Scherer, G. A. Saul, Rayon Text. Monthly, 28, 537 (1947).
26. Ю. В. Артемова, А. Д. Вирник, Н. Н. Землянский, З. А. Роговин, Высокомол. соед., 9Б, 797 (1967).
27. Ю. В. Артемова, А. Д. Вирник, Н. Н. Землянский, З. А. Роговин, Изв. вузов, Хим. и хим. технол., 13, 865 (1970).
28. Ю. В. Артемова, А. Д. Вирник, Н. Н. Землянский, З. А. Роговин, Cell. Chem. Technol., 5, 319 (1971).
29. В. В. Храпов, В. Я. Рочев, Ю. В. Артемова, А. Д. Вирник, Н. Н. Землянский, В. И. Гольдманский, З. А. Роговин, Высокомол. соед., 12Б, 145 (1970).
30. Ю. В. Артемова, А. Д. Вирник, Н. С. Плоткина, Н. Н. Землянский, Р. А. Макарова, Л. И. Киркина, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1970, № 1, 93.
31. М. Ф. Шостаковский, А. И. Поляков, В. В. Смагин, Р. Г. Мирсков, ЖПХ, 41, 2796 (1968).
32. М. Ф. Шостаковский, А. И. Поляков, В. М. Власов, В. В. Смагин, Р. Г. Мирсков, Ш. И. Тортищев, Авт. свид. СССР, 199883 (1966); Бюлл. изобр. 1967, № 16; РЖХим., 1968, 15С325.
33. Нидерланд. пат. 66.16010 (1967); Organometallic Compound, 11, № 1, 26 (1967).
34. Е. Ф. Шаркова, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Изв. вузов, хим. и хим. технол., 8, 465 (1965).
35. Е. Ф. Шаркова, А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, ЖПХ, 40, 1864 (1967).
36. Г. У. Рахматкуриев, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Т. Р. Абдурашидов, Узб. хим. ж., 1968, № 2, 48.
37. Э. М. Аковбян, Л. С. Гальбрайт, З. А. Роговин, Изв. вузов, хим. и хим. технол., 10, 454 (1967).
38. Э. М. Аковбян, Л. С. Гальбрайт, З. А. Роговин, Высокомол. соед., Сб. Целлюлоза и ее производные, 1963, стр. 107.
39. Р. П. Свистунова, Б. И. Айходжаев, Ю. Л. Погосов, И. В. Рахимова, Авт. свид. СССР 173740 (1964); Бюлл. изобр. 1965, № 16; РЖХим., 1966, 15С345.
40. Р. П. Свистунова, Б. И. Айходжаев, Ю. Л. Погосов, Сб. Структура и модификация хлопковой целлюлозы, вып. 3, «Фан», Ташкент, 1966, стр. 195.
41. Е. И. Бернштейн, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Там же, стр. 175.
42. Е. И. Бернштейн, Б. И. Айходжаев, Ю. Л. Погосов, Авт. свид. СССР 189 831 (1964); Бюлл. изобр., 1967, № 1, РЖХим., 1968, 11Н331.
43. Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, О. К. Ионидис, Авт. свид. СССР 167853 (1964); Бюлл. изобр., 1965, № 3; РЖХим., 1966, 9С935.
44. С. Т. Шапошникова, О. К. Ионидис, Б. И. Айходжаев, Ю. Л. Погосов, Высокомол. соед., 7, 1129 (1965).
45. С. И. Шапошникова, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Узб. хим. ж., 1967, № 1, 43.
46. С. Т. Шапошникова, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, см. 40, стр. 198.
47. Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, С. Т. Шапошникова, Авт. свид. СССР 167854 (1964); Бюлл. изобр., 1965, № 3; РЖХим., 1966, 7С357.
48. С. Т. Шапошникова, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, И. В. Рахимова, Сб. Структура и модификация хлопковой целлюлозы, вып. 4, «Фан», Ташкент, 1969, стр. 101.
49. А. Д. Вирник, Э. М. Аковбян, Л. С. Гальбрайт, Г. Д. Пестерева, З. А. Роговин, Изв. вузов, Технол. текст. пром., 1968, № 4, 108.
50. А. Д. Вирник, Г. Д. Пестерева, Там же, 1966, № 5, 160.
51. А. С. Банк, С. Т. Шапошникова, М. А. Аскаров, ДАН УзССР, 1969, № 4, 27.

52. С. Т. Шапошникова, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Текст. пром., 1966, № 4, 22.
53. Е. И. Беренштейн, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, И. В. Рахимова, С. Т. Шапошникова, Авт. свид. СССР 190825 (1964); Бюлл. изобр., 1967, № 3, РЖХим., 1968, 11Н332.
54. Д. А. Предводителей, В. К. Буянова, А. А. Конкин, Высокомол. соед., 11Б, 364 (1969).
55. Д. А. Предводителей, М. С. Бакшеева, Н. И. Ризоположенский, В. Д. Акамыш, Авт. свид. СССР 246498 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 21; РЖХим., 1970, 17С447.
56. Д. А. Предводителей, М. С. Бакшеева, Л. Д. Протасова, З. Н. Кваша, Н. И. Близнюк Авт. свид. СССР 249640 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 25; РЖХим., 1970, 15С471.
57. Д. А. Предводителей, М. В. Сергеева, А. А. Конкин, Авт. свид. СССР 244326 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 18; РЖХим., 1970, 12С687.
58. Б. О. Полищук, В. В. Котецкий, Е. И. Шапиро, Л. А. Вольф, С. А. Гиллер, Хим. волокна, 1970, № 4, 64.
59. Л. А. Вольф, Б. О. Полищук, В. В. Котецкий, Сб. Эфиры целлюлозы, Изд. НИИСС, г. Владимир, 1969, стр. 318.
60. О. К. Ионидис, И. В. Рахимова, Б. И. Айходжаев, Ю. Л. Погосов, Узб. хим. ж., 1966, № 3, 40.
61. Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, О. К. Ионидис, Авт. свид. СССР 162830 (1963); Бюлл. изобр., 1964, № 11; РЖХим., 1965, 20С788.
62. Ю. Л. Погосов, С. Т. Шапошникова, Б. И. Айходжаев, М. В. Рахимова, Авт. свид. СССР 198317 (1966); Бюлл. изобр., 1967, № 14; РЖХим., 1968, 11С283.
63. Н. С. Плоткина, А. Д. Вирник, Антибиотики, 12, 245 (1967).
64. Н. С. Плоткина, И. С. Ярмолинский, А. Д. Вирник, Хирургия, 1967, № 4, 50.
65. Н. С. Плоткина, Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунол., 1967, № 8, 126.
66. Н. С. Плоткина, Там же, 1968, № 9, 22.
67. Н. С. Плоткина, Г. В. Шеглова, Хирургия, 1968, № 9, 100.
68. В. В. Борщенко, Ф. К. Савинич, А. Ф. Завадский, А. Д. Вирник, Информ. бюлл. Советской антарктической экспедиции, 1969, № 74, 11.
69. О. Б. Милонов, Н. С. Плоткина, Хирургия, 1970, № 4, 117.
70. И. И. Шафер, В. Н. Ашаткин, Вестник хирургии, 106, № 5, 9 (1970).
71. В. Н. Ашаткин, Хирургия, 1971, № 1, 189.
72. А. Д. Вирник, Л. И. Киркина, З. А. Роговин, Текст. пром., 1967, № 6, 68.
73. З. Г. Степанищева, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Вестн. дерматол. и венерол., 1968, № 1, 50.
74. Н. Е. Гефен, В. М. Шустиков, Н. А. Шлугер, А. Д. Вирник, А. И. Менжерицкий, Т. А. Мальцева, Д. Л. Снежко, Военно-мед. ж., 1965, № 8, 80.
75. К. М. Смирнова, Г. Д. Пестерева, Е. С. Былинкина, В. И. Непоча-тых, З. А. Роговин, А. Г. Нестеренко, В. Н. Папчинский, Т. М. Хорбунт, Химико-фармацевт. ж., 1, № 12, 44 (1967).
76. Л. И. Каминская, А. Д. Вирник, Е. С. Былинкина, В. Н. Папчинский, З. А. Роговин, Там же, 2, № 8, 54 (1968).
77. Л. И. Каминская, А. А. Марголина, А. Д. Вирник, Т. В. Голосова, Проблемы гематологии и переливания крови, 13, № 6, 62 (1968).
78. И. Н. Ермоленко, И. П. Люблинер, Е. В. Стаховский, Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунол., 1970, № 2, 107.
79. Н. Ф. Соколова, Е. И. Моложавая, Н. Ф. Леонтьева, А. П. Волкова, Н. Р. Гринь, А. Д. Вирник, Т. А. Мальцева, З. А. Роговин, Тр. Центр. научно-исслед. дезинфекцион. инст., 18, № 1, 14 (1967).
80. П. П. Шорыгин, Э. В. Хант, ЖОХ, 7, 188 (1937).
81. E. C. Yaskel, W. O. Kenyon, J. Am. Chem. Soc., 64, 121 (1942).
82. R. L. Kenyon, R. H. Hasek, L. G. Davy, K. J. Broadbooks, Ind. Eng. Chem., 41, № 1, 2 (1949).
83. М. С. Лисицин, Ю. Г. Зверев, Н. А. Золотухин, В. Г. Митрофанов, Ю. Б. Сладков, С. К. Удалов, Гемостатическая рассасывающаяся в тканях организма вата и марля из оксигеллюлозы, Военно-медиц. Академия им. С. М. Кирова, Ленинград, 1959.
84. Х. Демус, Химия и технол. полимеров, 1960, № 2, 66.
85. З. А. Роговин, М. Г. Трейвас, Н. Н. Шорыгина, ЖПХ, 22, 1214 (1949).
86. З. А. Роговин, Л. И. Кондрашук, Р. А. Малахов, ЖПХ, 25, 418 (1950).
87. Е. Д. Каверзнева, ДАН, 68, 865 (1949).
88. Е. Д. Каверзнева, А. С. Салова, Изв. АН СССР, ОХН, 1951, 782.
89. Е. Д. Каверзнева, С. А. Кисть, Там же, 1956, 604.
90. Е. Д. Каверзнева, В. И. Иванов, А. С. Салова, Там же, 1956, 358.

91. М. М. Павлюченко, И. Н. Ермоленко, Ученые зап. Бел. Гос. университета, хим. сер., в. 24, 138 (1955).
92. М. М. Павлюченко И. Н. Ермоленко, Там же, в. 29, 36 (1956).
93. М. М. Павлюченко, И. Н. Ермоленко. Изв. АН СССР, сер. физ., 20, 546 (1956).
94. И. Н. Ермоленко, М. М. Павлюченко, ЖОХ, 28, 722 (1958).
95. И. Н. Ермоленко, М. М. Павлюченко, Ф. Н. Капуцкий, ДАН БССР, 2, 461 (1958).
96. З. А. Роговин, Н. Н. Шорыгина, Химия целлюлозы и ее спутников, Госхимиздат, М., 1953, стр. 292.
97. Е. Д. Буглов, Г. Н. Чиркова, И. Н. Ермоленко, Е. В. Стаховский, Изв. АН БССР, сер. физ.-техн. наук, 1964, № 1, 55.
98. И. Н. Ермоленко, З. Е. Кривинская, А. В. Игнатюк, Х. Я. Басина, Б. И. Никифорова, Хим. волокна, 1969, № 3, 56.
99. Г. И. Лосева, Канд. диссерт., МГУ, 1959.
100. Ам. пат. 3364200 (1961); С. А., 68, 51111у (1968).
101. Англ. пат. 1006606 (1961); С. А., 64, 536с (1966).
102. Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг, А. Е. Рипко, Авт. свид. СССР 221214 (1965); Бюлл. изобр., 1963, № 21.
103. И. Н. Ермоленко, Х. Я. Басина, З. Е. Кривинская, И. П. Данилов, Б. И. Никифоров, Материалы 2-й Республ. научной конф. по применению полимеров в хирургии, Киев, «Здоровье», 1969, стр. 94.
104. Е. Б. Дольберг, Б. Г. Ясницкий, В. А. Оридорога, Л. Н. Шутеева, Там же, стр. 93.
105. И. М. Слепуха, Ю. А. Фурманов, Е. Ф. Щербань, Там же, стр. 30.
106. Ю. А. Фурманов, Г. Г. Мордовский, Там же, стр. 31.
107. Е. Б. Дольберг, Б. Г. Ясницкий, В. А. Оридорога, ЖПХ, 41, 227 (1968).
108. Е. Б. Дольберг, И. П. Ковалев, В. А. Оридорога, Л. Н. Шутеева, Б. Г. Ясницкий, ЖПХ, 44, 632 (1971).
109. Ам. пат. 2923664 (1960); РЖХим., 1961, 16Л435.
110. Ам. пат. 2772999 (1956); С. А., 51, 3095а (1957).
111. Ам. пат. 2773000 (1956); С. А., 51, 3094i (1957).
112. Ам. пат. 2914444 (1959); РЖХим., 1961, 16Л436.
113. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, Т. Т. Даурова, Авт. свид. СССР 226793 (1963); Бюлл. изобр., 1968, № 29.
114. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, Т. Т. Даурова, Авт. свид. СССР 219594 (1963); Бюлл. изобр., 1968, № 19.
115. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, М. А. Пененжик, Авт. свид. СССР 209439 (1965); Бюлл. изобр., 1969, № 15.
116. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, М. А. Пененжик, Авт. свид. СССР 218871 (1965); Бюлл. изобр., 1968, № 18.
117. А. Д. Вирник, Т. Т. Даурова, М. А. Пененжик, И. Г. Ходаков, З. А. Роговин, Текст. пром., 1969, № 3, 67.
118. А. Д. Вирник, М. А. Пененжик, З. А. Роговин, Cell. Chem. Technol., 5, 423 (1971).
119. М. А. Пененжик, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Высокомолекул. соед., 11Б, 245 (1969).
120. М. А. Пененжик, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Хим. волокна, 1969, № 6, 70.
121. J. H. Silman, E. Katchalski, Ann. Rev. Biochem., 35, 873 (1966).
122. А. Е. Гурвич, в кн. Актуальные вопросы иммунологии, «Медицина», М., 1964, стр. 71.
123. А. М. Оловников, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 13, 445 (1968).
124. D. H. Campbell, E. Luescher, L. S. Lerman, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 37, 575 (1951).
125. А. Е. Гурвич, Биохимия, 22, 1028 (1957).
126. А. Е. Гурвич, Р. Б. Капнер, Р. С. Незлин, Там же, 24, 144 (1959).
127. Р. С. Незлин, Там же, 24, 486 (1959).
128. А. Е. Гурвич, О. Б. Кузовлева, А. Е. Туманова, Там же, 26, 934 (1961).
129. А. Е. Гурвич, О. Б. Кузовлева, А. Е. Туманова, Там же, 27, 246 (1962).
130. M. A. Mitz, L. J. Summaria, Nature, 189, 576 (1961).
131. A. Malley, D. H. Campbell, J. Am. Chem. Soc., 85, 487 (1963).
132. T. Webb, C. Lapresle, Biochem. J., 91, 24 (1964).
133. M. D. Lilly, G. Moneu, W. Hornby, E. M. Crook, Там же, 95, 45 (1965).
134. R. G. C. Gallop, B. T. Tozer, J. Stephen, H. Smith, Там же, 101, 711 (1966).
135. G. C. Galvez, Virology, 28, 171 (1966).
136. S. Avramcas, T. J. Ternynck, Immunochem., 6, 53 (1969).
137. А. Е. Gurvich, A. M. Olovnikov, Nature, 209, 417 (1966).

138. З. А. Роговин, Сунь-Тун, А. Д. Вирник, Н. М. Хвостенко, *Высокомол. соед.*, **4**, 571 (1962).
139. О. Б. Кузовлева, А. Е. Гурвич, З. А. Роговин, А. Д. Вирник, *Вопросы мед. химии*, **12**, 106 (1966).
140. Т. С. Котова, *Лаб. дело*, **1966**, № 2, 93.
141. О. Б. Кузовлева, А. Е. Гурвич, *Вопросы мед. химии*, **12**, 316 (1966).
142. Т. С. Котова, М. В. Далин, *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.*, **1967**, № 3, 109.
143. Д. Л. Яглом, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Высокомол. соед.*, **11Б**, 287 (1969).
144. К. Л. Шаханина, *Вопросы мед. химии*, **10**, 619 (1964).
145. S. A. Barker, P. I. Sommers, R. Epton, *Carbohydr. Res.*, **8**, 491 (1968).
146. S. A. Barker, P. I. Sommers, R. Epton, *Там же*, **9**, 257 (1969).
147. M. M. Behrens, J. K. Juman, W. E. Vannier, *Arch. Biochem. Biophys.*, **119**, 411 (1967).
148. R. V. Davis, R. M. Blanken, *Biochemistry*, **8**, 2706 (1969).
149. Г. Е. Орлов, Д. Л. Яглом, А. Е. Гурвич, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Вопросы мед. химии*, **15**, 287 (1969).
150. F. Michael, J. Evers, *Makromol. Chem.*, **3**, 200 (1949).
151. C. J. Epstein, C. B. Anfinsen, *J. Biol. Chem.*, **237**, 2175 (1962).
152. W. E. Hornby, M. D. Lilly, E. M. Crook, *Biochem. J.*, **98**, 420 (1966).
153. F. Patat, H. Hirsch, *Naturforsch.*, **21**, № 1, 36 (1966).
154. R. Whittman, R. A. Edwards, K. P. Wheller, *Biochem. J.*, **107**, № 2, 3p (1968).
155. В. И. Суровцев, Л. В. Козлов, В. К. Антонов, *ДАН*, **195**, 1463 (1970).
156. H. D. Brown, A. B. Patel, S. K. Chattopadhyay, *Enzymol.*, **35**, 233 (1968).
157. W. M. Lidingham, W. E. Hornby, *FEBS Letters*, **5**, 118 (1969).
158. K. P. Wheeler, B. A. Edwards, R. Whittman, *Biochem. biophys. acta*, **191**, 187 (1969).
159. H. H. Weetal, N. Weliky, *Nature*, **204**, 896 (1964).
160. N. Weliky, H. H. Weetal, R. V. Gilden, D. H. Campbell, *Immunochimistry*, **1**, 219 (1964).
161. N. Weliky, H. H. Weetal, *Там же*, **2**, 293 (1965).
162. T. Fukushima, T. Isemura, *J. Biochem. (Tokio)*, **64**, 283 (1968); *C. A.* **69**, 103322k (1969).
163. T. Takami, T. Ando, *Seihagaku*, **40**, 749 (1968); *C. A.*, **70**, 74662j (1969).
164. B. H. I. Hofsteen, D. Bobb, *Biochem. biophys. acta*, **168**, 564 (1968).
165. N. Weliky, F. S. Brown, E. S. Dale, *Arch. Biochem. Biophys.*, **131**, 1 (1969).
166. A. B. Patel, D. Lopieckas, H. D. Brown, S. Price, *Biopolymers*, **5**, 577 (1967).
167. A. T. Jagendorf, A. Patchornik, M. Sela, *Biochem. biophys. acta*, **78**, 516 (1963).
168. J. B. Robinson, J. Haimovich, M. Sela, *Immunochimistry*, **4**, 11 (1967).
169. J. Haimovich, M. Sela, J. D. Dewdney, F. R. Batchelor, *Nature*, **214**, 1369 (1967).
170. W. E. Hornby, M. D. Lilly, E. M. Crook, *Biochem. J.*, **107**, 669 (1968).
171. T. J. Gill, C. F. Bernard, *Immunochimistry*, **6**, 567 (1969).
172. G. Kay, E. M. Crook, *Nature*, **216**, 514 (1967).
173. G. Kay, M. D. Lilly, A. K. Sharp, R. J. H. Wilson, *Там же*, **217**, 641 (1968).
174. A. K. Sharp, G. Kay, M. D. Lilly, *Biotechnol. Bioeng.*, **11**, 363 (1969).
175. G. Kay, M. D. Lilly, *Biochem. biophys. acta*, **198**, 276 (1970).
176. R. J. H. Wilson, G. Kay, M. D. Lilly, *Biochem. J.*, **108**, 845 (1968); **109**, 137 (1968).
177. J. R. Shainoff, *J. Immunol.*, **100**, 187 (1968).
178. R. Axen, J. Porath, S. Ernback, *Nature*, **214**, 1302 (1967).
179. T. Kristiansen, L. Sundberg, J. Porath, *Biochem. biophys. acta*, **184**, 93 (1969).
180. A. F. S. A. Habeeb, *Arch. Biochem. Biophys.*, **119**, 264 (1967).
181. L. Margaret, G. Green, *Biochem. J.*, **115**, 183 (1969).
182. J. Gryszkiewicz, *Folia biologica*, **19**, 119 (1971).
183. К. Ф. Жигац, М. З. Финкельштейн, И. М. Тимохин, А. И. Малинина, *ДАН*, **123**, 471 (1958).
184. Г. Я. Розенберг, Н. В. Покидова, В. Б. Козинер, *Проблемы гематологии и переливания крови*, **3**, № 1, 35 (1958).
185. В. Б. Козинер, *Патолог. физиол. и эксп. терап.*, **2**, № 3, 45 (1958).
186. P. Karrer, H. Koenig, E. Usteri, *Helv. chim. acta*, **26**, 1296 (1943).
187. Ю. Л. Погосов, З. А. Роговин, *Усп. химии*, **30**, 1251 (1961).
188. Е. Д. Буглов, И. Н. Ермоленко, С. И. Довгачев, И. П. Люблинер, М. Л. Лонгин, *Авт. свид. СССР 191062* (1965); *Бюлл. изобр.* **1967**, № 3.

189. И. Н. Ермоленко, Е. Д. Буглов, С. И. Довгачев, И. П. Люблинер, М. Л. Лонгин, Изв. АН БССР, сер. хим. наук, **1966**, № 4, 127.
190. И. Н. Ермоленко, Е. Д. Буглов, И. П. Люблинер, С. И. Довгачев, И. П. Данилов, М. Л. Лонгин, Химико-фармацевт. ж., **2**, № 12, 33 (1968).
191. С. Е. Dent, С. Е. Harper, А. М. Parfitt, Clin. Sci., **27**, 417 (1964).
192. А. М. Parfitt, В. А. Higgins, J. R. Nassim, J. A. Collins, Там же, **27**, 463 (1964).
193. С. Y. C. Pak, J. Wortsman, J. E. Bennett, C. S. Della, F. C. Barter, J. Clin. Endocrin., **28**, 1829 (1968).
194. А. В. Брайцев, А. Д. Вирник, Е. Т. Сальников, З. А. Роговин, Медицинская радиол., **12**, № 8, 25 (1967).
195. З. А. Роговин, Б. М. Лебедев, А. В. Брайцев, А. Д. Вирник, Е. Т. Сальников, Авт. свид. СССР 182295 (1963); Бюлл. изобр., **1967**, № 21.
196. E. W. Merrill, E. W. Salzman, B. J. Lipps, E. R. Gilliland, W. C. Austen, J. Joison, в кн. Полимеры в медицине, «Мир», М., 1969, стр. 71.
197. R. A. Britton, E. W. Merrill, E. R. Gilliland, E. W. Salzman, W. C. Austen, D. S. Kemp, J. Biomed. Mat. Res., **2**, 429 (1968).

Московский текстильный институт

---