

УДК 547.458.81

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

А. Д. Варник

Обзор посвящен синтезу и применению биологически активных производных целлюлозы. Рассмотрен синтез производных целлюлозы, обладающих антимикробными и гемостатическими (кровостанавливающими) 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 волокнообразующий 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 направлений¹. Ниже рассмотрены основные типы биологически активных производных целлюлозы и области их применения.

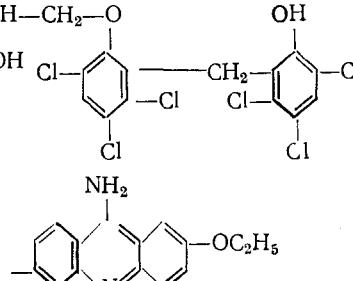
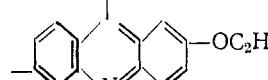
II. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

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 I

Влияние строения производного целлюлозы, содержащего химически связанное бактерицидное вещество, на антибактериальную активность материала⁴⁻⁶

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

№ п.п.	Схематическое строение производного целлюлозы	Антибакте- риальное действие
10	<p>Целл—O—CH₂—CH(OH)—CH₂—O— </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 работе².

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, галоидопроизводные фенола, галоиды, ионы серебра и меди, связанные с функциональными группами макромолекул модифицированной целлюлозы различными способами³⁻⁷. В таблицах 1 и 2 приведены данные об антибактериальной активности производных целлюлозы различного строения.

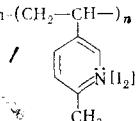
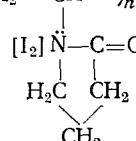
Из приведенных данных следует, что антибактериальной активностью обладают лишь те производные целлюлозы, в которых бактерицидное вещество присоединено к полимеру ионной, лабильной ковалентной или координационной связью. Примером соединений первого типа являются производные целлюлозы, содержащие 4-этокси-6,9-диаминоакридин (табл. 1, №№ 1 и 2) или галоидфенолы (табл. 1, №№ 7 и 8). Ко вторым относятся производные целлюлозы, содержащие 4-этокси-6,9-диаминоакридин (табл. 1, № 3), или остатки N-галоидаминосоединения (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 функциональными группами, возрастает при увеличении количества ионов серебра, отщепляющихся от функциональных групп полимера в водной среде.

В работе⁷ 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 материала⁵

№ п.п.	Схематическое строение производного целлюлозы	Антибактериальное действие
1	Целл — O — CH ₂ — CH ₂ — SO ₂ —  — OCH ₃	—
2	Целл — O — CH ₂ — CH(OH) — CH(Br) — CH(Br) — CH ₂	—
3	Целл — O — CH ₂ — CH(OH) — CH ₂ — Cl	—
4	Целл — O — CH ₂ — CH ₂ — SO ₂ —  — OCH ₃	—
5	Целл — O — CH ₂ — CH ₂ — SO ₂ —  — OCH ₃	+
6	Целл — O — CH ₂ — CH(OH) — CH ₂ — N(H) — Cl	+
7	Целл — (CH ₂ — CH —) _n — 	+
8	Целл — (CH ₂ — 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 вступают 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.

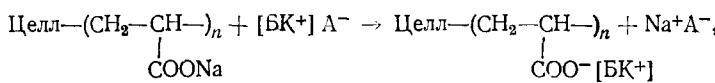
В качестве бактерицидных и фунгицидных веществ при синтезе производных целлюлозы, обладающих антимикробными свойствами, были использованы в основном: 1) ионы металлов; 2) четвертичные аммониевые основания; 3) антибиотики; 4) галоиды; 5) производные фенола; 6) металлоорганические соединения; 7) соединения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

Обладающие антимикробными свойствами производные целлюлозы, содержащие катионы металлов и четвертичные аммониевые основания, предложено⁸ получать обработкой целлюлозы соединениями общей формулы $A-\overset{\underset{\text{Г} \in [\text{БК}^+]}{\text{—}}}{\text{B}}-\text{A}$, где A — группы, способные реагировать с гидроксильны-

ми группами целлюлозы (например, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{CHO}$, $-\overset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$);

B — остаток соединения алифатического, ароматического или гетероциклического ряда; Г — ионогенная группа (например, $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$); $[\text{БК}^+]$ — 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 сульфометилмочевины⁸, а также соли 1,3-диметилол-5-сульфоэтил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она, 1,3-диметилол-5-*m*-карбоксифенил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она, 1,3-диметилол-5-карбоксиметил-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-она⁹. 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^{10, 11}, низкозамещенного карбоксиметилового эфира целлюлозы^{12, 13}, 2-хлор-2-карбоксиэтилового эфира целлюлозы¹⁴, сульфата целлюлозы¹⁵, целлюлозы, обработанной 2,4-дихлор-6-(N -3',6',8'-трисульфо-1'-нафтиламин)-1,3,5-триазином^{11, 16, 17} или окрашенной активными красителями, содержащими ионогенные группы^{17, 18}, фосфата¹⁹ и ксантофената целлюлозы²⁰. 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:

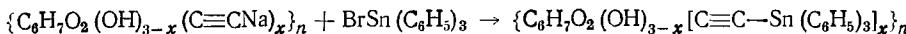


где $[\text{БК}^+] = \text{Ag}^+$, Cu^{2+} , R_4N^+ , NH_3^+ — неомицин, $\text{A}^- = \text{NO}_3^-$, SO_4^{2-} , Cl^-

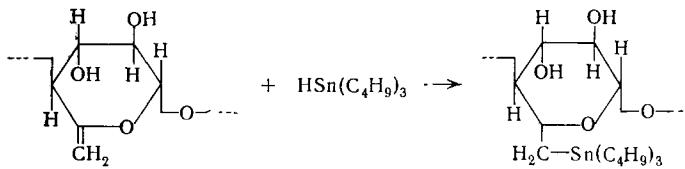
В работах^{21, 22} описано присоединение бактерицидных катионов к карбоксильным группам вискозного волокна.

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

Оловоорганическое производное целлюлозы впервые было синтезировано при взаимодействии этинилдезоксицеллюлозы и бромида трифенилолова по схеме²⁵:

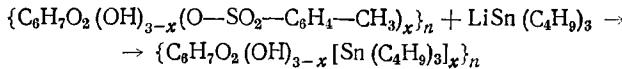


В настоящее время осуществлен синтез оловосодержащих дезокси-производных целлюлозы, простых эфиров целлюлозы, а также привитых сополимеров целлюлозы^{26–28}. Трибутилстанилдезоксицеллюлоза синтезирована радикальным присоединением гидрида трибутилолова к 5,6-целлюлозеену по схеме:



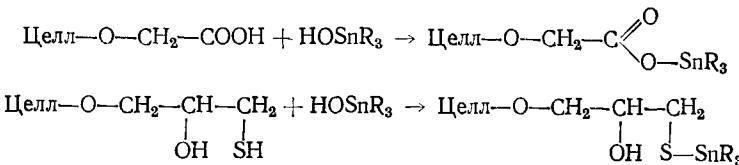
и нуклеофильным замещением при взаимодействии иодтозилата целлюлозы или тозилата целлюлозы с трибутилстаниллитием²⁸.

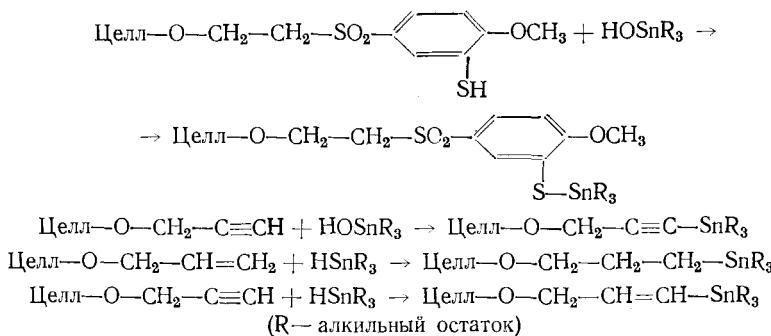
При использовании в качестве исходного полимера тозилата целлюлозы реакция протекала по схеме:



(трибутилстанил)-тио-дезоксицеллюлоза получена обработкой тиолдезоксицеллюлозы окисью бис-(трибутилолова)²⁸.

Простые оловосодержащие эфиры целлюлозы синтезированы из окисей и гидроокисей 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^{26, 28}. Реакции протекали по схемам:

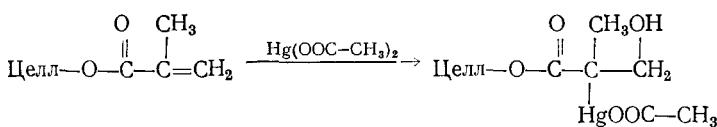




Привитые сополимеры целлюлозы и поли(триалкилстанил)акрилата или поли(триарилстанил)акрилата синтезированы взаимодействием привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты с гидроокисями триметил-, триэтил- и трифенилолова, а также с окисью *бис*(трибутилолова). Строение некоторых из синтезированных оловосодержащих производных целлюлозы было подтверждено методом гамма-резонансной спектроскопии²⁹. Сведения о влиянии строения и количества химически связанного с целлюлозой оловоорганического соединения на antimикробные свойства полимера приведены в работах^{28, 30}.

В работах^{31—33} описан синтез оловосодержащих производных общей формулы Целл—O—SnR₃ путем обработки целлюлозы (или ее эфира) алcoxи-триалкилоловом или калий-алкоголята целлюлозы хлоридом триалкилолова. Однако оловоорганические соединения типа R₃SnOR' легко гидролизуются даже влагой воздуха. Следует указать, что в случае олово- и ртутьорганических производных целлюлозы высокая antimикробная активность может быть достигнута при введении в макромолекулу модифицированной целлюлозы очень небольшого количества олова или ртути (0,1—0,2 % от веса целлюлозы).

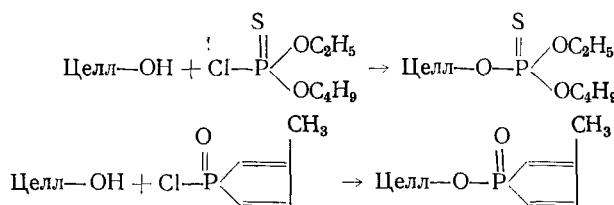
Для получения ртутьсодержащих производных меркурированию (обычно ацетатом ртути) подвергали простые и сложные эфиры целлюлозы, содержащие остатки непредельных алифатических, ароматических или гетероциклических соединений: 2-оксибутен-3-иловый^{34, 35}, аллиловый³⁶, бензиловый³⁷ и 2-(3'-амино-4'-метоксифенил)сульфонилэтиловый³⁸ эфиры целлюлозы, а также сложные эфиры целлюлозы с метакриловой^{39, 40}, сорбиновой^{41, 42}, олеиновой^{43, 44}, салициловой^{45, 46}, фуранкарбоновой^{47, 48} и коричной^{44, 47} кислотами. В качестве примера можно привести реакцию меркурирования метакрилата целлюлозы:



Ртутьсодержащие производные целлюлозы были синтезированы также путем меркурирования ацетатом ртути целлюлозы, окрашенной активными красителями⁴⁹, привитых сополимеров целлюлозы с полиакрилонитрилом и поли-2-метил-5-винилпиридином⁵⁰, стиролом и бензилметакрилатом⁵¹. При получении antimикробных лубяных волокон необходимость предварительной модификации волокна отпадает; в этом случае меркурированию с целью придания antimикробных свойств могут быть подвергнуты исходные лубяные волокна^{52, 53}, так как макромолекулы лигнина, который входит в состав лубяных волокон, содержит ароматические остатки, легко вступающие во взаимодействие с солями ртути.

В работе⁵⁴ 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 Целл—O—SbCl₂ и Целл—OSb(OC₂H₅)₂. Согласно патентным данным^{55–57}, 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 O-этил-O-*p*-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^{58, 59}. Антимикробными свойствами, согласно литературным данным, обладают подвергнутые роданированию или бромированию сложные эфиры целлюлозы и непредельных алифатических кислот^{60–62}, а также 2-хлор-2-карбоксиэтиловый эфир целлюлозы¹⁴.

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^{30, 63–66}, 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^{67–69}. Показано^{70, 71}, 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 грибков, вызывающих грибковые заболевания ног^{30, 72, 73}. 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 работе⁷⁴, 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 крови⁷⁵⁻⁷⁸. 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^{76, 77}. Антимикробная целлюлозная ткань, содержащая ионы серебра, связанные с карбоксильными группами привитой полиакриловой кислоты, как показано в работе⁷⁹, 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 азота⁸⁰. Согласно литературным данным⁸¹⁻⁸⁴, окисленную

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

Синтезу монокарбоксилцеллюлозы посвящены обзоры^{83, 84} и работы^{85–95}. 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^{89, 90}. Часть карбоксильных групп реагирует с гидроксильными группами той же макромолекулы целлюлозы (с образованием лактонов) или с гидроксильными группами другой макромолекулы (с образованием сложных эфиров)⁸⁸. 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 температуре⁹⁶. 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 γ -лучами^{97, 98} или получают в стерильных условиях⁹⁹.

Предложено^{83, 84, 96, 98} 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^{98, 100–104}, в которых предложены новые формы гемостатических препаратов на основе окисленной целлюлозы или различные усовершенствования технологического процесса получения монокарбоксилцеллюлозы. В работах^{97, 104–108} 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 аппаратурного оформления технологического процесса получения монокарбоксилцеллюлозы и особенно ее кальциевой соли, необходимостью изготовления этого гемостатического препарата в стерильных условиях или использования для его стерилизации γ -лучей.

В патентной литературе предложено использовать в качестве гемостатических препаратов таблетки из солей карбоксиметилового эфира целлюлозы¹⁰⁹, а также соли сульфата целлюлозы и простых эфиров целлюлозы и алифатических оксикарбоновых кислот, растворами которых пропитывают перевязочные материалы^{110–112}.

Несколько лет назад предложен новый перассасывающийся в организме гемостатический целлюлозный материал, который представляет собой кальциевую соль привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты¹¹³⁻¹¹⁷. 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 методам¹¹³⁻¹¹⁷: 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 сложноэфирных 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 не летучая, что значительно упрощает технологию синтеза. Синтез привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты при использовании в качестве мономера кальциевой соли акриловой кислоты описан в работах¹¹⁸⁻¹²⁰. 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 схеме¹¹⁷.

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 фермента¹²¹. 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

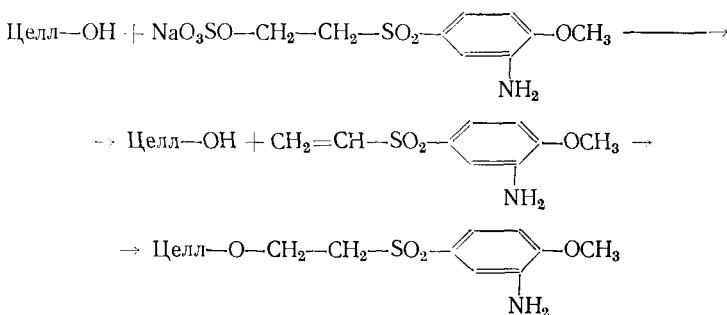
свойств^{122, 123}. Для синтеза нерастворимых в воде привитых сополимеров, содержащих антигены, более целесообразно использовать гидрофильные полимеры, и в частности, целлюлозу, а не гидрофобные синтетические полимеры, например полистирол, так как неспецифическая сорбция белка на гидрофильных целлюлозных материалах значительно ниже, чем на гидрофобных синтетических полимерах¹²³.

В качестве исходных производных целлюлозы при синтезе указанных привитых сополимеров применяют простые и сложные эфиры целлюлозы, содержащие ароматические аминогруппы, карбоксиметиловый эфир целлюлозы, эфир целлюлозы и хлорангидрида циануровой кислоты, 3-хлор-2-оксипропиловый эфир целлюлозы, сложный эфир целлюлозы и монобромуксусной кислоты, производные целлюлозы, содержащие α -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 годов¹²⁴. В указанной работе *p*-аминобензиловый эфир целлюлозы подвергали diazотированию, 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*-аминобензилоксиметилцеллюлозу¹²⁴⁻¹³⁷. Использованные для синтеза привитых сополимеров производные целлюлозы, были синтезированы путем обработки целлюлозы хлорангидридом *p*-нитробензойной кислоты, *p*-нитробензилхлоридом или хлористым *N*-(*m*-нитробензилоксиметил)пиридинием с последующим восстановлением нитрогрупп.

Более простой метод синтеза производных целлюлозы, содержащих ароматические аминогруппы, предложен в работе¹³⁸, где целлюлозу обрабатывали в водной среде в присутствии углекислого натрия сернокислыми эфирами 4- β -оксиэтилсульфонил-2-аминоанизола или 4- β -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 аминосодержащие производные целлюлозы были использованы для синтеза привитых сополимеров целлюлозы с антигенами и ферментами¹³⁹⁻¹⁴³.

В работах^{128, 129} 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 показано¹⁴⁴,

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 сложно-эфирных групп в присутствии серной кислоты. Количество антител, сорбированных на полученных по этому методу иммunoсорбентах, составляет 500—1000 мг на 1 г иммunoсорбента, а неспецифическая сорбция белка составляет только до 1 мг на 1 г иммunoсорбента¹²³.

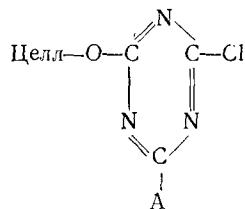
В последние годы для синтеза привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков предложено использовать 3-(4'-аминофенокси)-2-оксипропиловый^{145, 146} и N-[3'-(*p*-аминофенил)бутирионил]-2-аминоэтиловый^{147, 148} эфиры целлюлозы. Следует, однако, отметить, что эти методы введения в макромолекулу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

Необходимо указать, что в иммunoсорбентах, в которых белок присоединен к полимеру-носителю через азогруппы, происходит постепенное отщепление некоторого количества антигена¹⁴⁹. Это объясняется, по-видимому, образованием во время синтеза диазоаминоединений, которые постепенно расщепляются при хранении иммunoсорбента.

Карбоксиметиловый эфир целлюлозы впервые был использован для присоединения белка в работе¹⁵⁰, причем в реакции 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^{130, 133, 151–158}. Предложено^{159–161} осуществлять реакцию между карбоксиметиловым 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 азида карбоксиметилового эфира целлюлозы, использован в последние годы для синтеза различных привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков^{162–165}.

Реакция между карбоксиметиловым эфиром целлюлозы и белком может быть осуществлена также в присутствии реагента Вудворда — N-этил-5-(3'-сульфофенил)-изоксазола¹⁶⁶.

Значительный интерес представляет использование в качестве исходных продуктов при синтезе привитых сополимеров целлюлозы и биологически активных белков эфира целлюлозы и монобромуксусной кислоты¹⁶⁷⁻¹⁷¹, 3-хлор-2-оксипропилового эфира целлюлозы^{143, 149}, сложного эфира целлюлозы и хлорангидрида циануровой кислоты общей формулы



где А: —О—Целл, —ОН, —NH₂, —NH—CH₂COOH и др.^{143, 149, 172–175}. 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 работе¹⁷⁶ простой эфир целлюлозы, содержащий аминогруппы, обрабатывали активным дихлортриазиновым красителем (при этом один из атомов хлора в молекуле красителя вступал в реакцию с простым эфиrom 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 полиглицидилметакрилата¹⁴⁹, 3-(4'-изотиоцианфенокси)пропиловый эфир целлюлозы¹⁴⁶ и меркурированный уксуснокислой ртутью 2-окси-3-аллилоксипропиловый эфир целлюлозы¹⁷⁷. В последнем случае в реакцию с атомами ртути алкильных остатков простого эфира целлюлозы вступают сульфогидрильные группы белка. В работах^{178, 179} 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 аминозетилового эфира целлюлозы и белка глутаровым альдегидом^{180, 181}.

Осуществлено также присоединение ферментов к карбоксиметиловому, дизтиламиноэтиловому и фосфорнокислому эфирам целлюлозы ионными связями¹⁸².

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 работе¹³⁰ 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 факт¹³⁰, что активность связанного с карбоксиметиловым эфиром целлюлозы химотрипсина возрастила 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^{121, 130, 145, 146, 152, 154, 163}. Интересные результаты получены¹³⁷ 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^{134, 161, 167} не удалось осуществить синтез привитого сополимера целлюлозы и антитела, способного сорбировать значительное количество антигена¹²³.

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 медицине¹⁸². Согласно литературным данным¹⁸², 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.

V. 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 замещения¹⁸³⁻¹⁸⁵. 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^{186, 187}. Фосфат целлюлозы может быть использован в качестве фильтрующего материала для извлечения ионов кальция из крови доноров в целях ее консервации¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. 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 организма¹⁹¹⁻¹⁹³.

Привитые сополимеры целлюлозы с полиакриловой кислотой и поли-2-метил-5-винилпиридином (в виде тканей) использованы для получения радиоактивных апликаторов, применяющихся для лечения кожных заболеваний^{194, 195}. 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 апликатора, что повышает эффективность его применения.

Значительный интерес вызывают антитромбогенные целлюлозные мембранны для диализа крови, которые получают, присоединяя гепарин к целлюлозным пленкам, обладающим анионообменными свойствами^{196, 197}. 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. Вацков, Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунол., 1967, № 3, 101.
4. А. Д. Вирник, Г. В. Щеглова, З. А. Роговин, В. И. Вацков, 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, 12C687.
10. З. А. Роговин, А. Д. Вирник, В. И. Вацков, 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. Вацков, 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. Месос, Авт. свид. СССР 168849 (1962); Бюлл. изобр., 1965, № 5.
14. А. Х. Юсубеков, 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. Вацков, Н. А. Шлугер, Г. В. Щеглова, Т. А. Мальцева, А. И. Менжерцкий, 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. Нелочатых, 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. Месоц, ЖПХ, 39, 2608 (1966).
22. Л. А. Вольф, В. В. Котецкий, В. А. Хохлова, Ю. Е. Конев, А. И. Месоц, 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. Ченчери, Ф. И. Ибрагимов, М. А. Аскаров, Деп. Узб. хим. ж. (1969); РЖХим., 1970, 20C1145.
25. Р. С. Schegel, 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. Гольданский, 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. Мирков, ЖПХ, 41, 2796 (1968).
32. М. Ф. Шостаковский, А. И. Поляков, В. М. Власов, В. В. Смагин, Р. Г. Мирков, Щ. И. Тортишев, Авт. свид. СССР, 199883 (1966); Бюлл. изобр., 1967, № 16; РЖХим., 1968, 15C325.
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. Рахматкариев, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Т. Р. Абдурашидов, Узб. хим. ж., 1968, № 2, 48.
37. Э. М. Акобян, Л. С. Гальбрайх, З. А. Роговин, Изв. вузов, хим. и хим. технол., 10, 454 (1967).
38. Э. М. Акобян, Л. С. Гальбрайх, 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); Бюл. изобр., 1965, № 16; РЖХим., 1966, 15C345.
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. Бериштейн, Ю. Л. Погосов, Б. И. Айходжаев, Там же, стр. 175.
42. Е. И. Бериштейн, 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, 9C935.
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, 7C357.
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. Акобян, Л. С. Гальбрайх, 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. Предводителев, В. К. Буянова, А. А. Конкин, Высокомол. соед., 11Б, 364 (1969).

55. Д. А. Предводителев, М. С. Бакшеева, Н. И. Ризоположенский, В. Д. Акамаш, Авт. свид. СССР 246498 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 21; РЖХим., 1970, 17С447.

56. Д. А. Предводителев, 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. Предводителев, М. В. Сергеева, А. А. Конкин, Авт. свид. СССР 244326 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 18; РЖХим., 1970, 12С687.

58. Б. О. Погищук, В. В. Котецкий, Е. И. Шапиро, Л. А. Вольф, С. А. Гиллер, Хим. волокна, 1970, № 4, 64.

59. Л. А. Вольф, Б. О. Погищук, 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. Щеглов, 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. Менжеридский, Т. А. Мальцева, Д. Л. Снежко, Военно-мед. ж., 1965, № 8, 80.

75. К. М. Смирнова, Г. Д. Пестерева, Е. С. Былинкина, В. И. Непочатых, З. А. Роговин, А. Г. Нестеренко, В. Н. Папчинский, Т. М. Хорбут, 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. Стаковский, 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, ЖХХ, 7, 188 (1937).

81. Е. С. Yackel, W. O. Кепуоп, J. Am. Chem. Soc., 64, 121 (1942).

82. R. L. Кепуоп, R. H. Насек, L. G. Davy, K. J. Broadbooks, Ind. Eng. Chem., 41, № 1, 2 (1949).

83. М. С. Лисицын, Ю. Г. Зверев, Н. А. Золотухин, В. Г. Митрофанов, Ю. Б. Сладков, С. К. Удалов, Гемостатическая рассасывающаяся в тканях организма вата и марля из оксицеллюлозы, Военно-медицин. 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 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. Стаковский, 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. Ясицкий, 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. Ясицкий, 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. Ясицкий, В. А. Оридорога, ЖПХ, 41, 227 (1968).
108. Е. Б. Дольберг, И. П. Ковалев, В. А. Оридорога, Л. Н. Шутеева, Б. Г. Ясицкий, 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, Высокомол. 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. Legman, 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. Незлиин, Там же, 24, 144 (1959).
127. Р. С. Незлиин, 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. Summari, 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. Monney, W. Horpby, 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. Avgamcas, T. J. Teplynsk, Immunochem., 6, 53 (1969).
137. A. E. 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, Carbohyd. 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. Allinson, J. Biol. Chem., 237, 2175 (1962).

152. W. E. Hornby, M. D. Lilly, E. M. Crook, Biochem. J., 98, 420 (1966).

153. F. Patai, H. Hirsch, Naturforsch., 21, № 1, 36 (1966).

154. R. Whittman, R. A. Edwards, K. P. Wheeler, 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. Chattooradaya, Enzymol., 35, 233 (1968).

157. W. M. Lidingham, W. E. Hornby, FEBS Letters, 5, 118 (1969).

158. K. P. Wheeler, B. A. Edwards, R. Whittam, 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, Immunochemistry, 1, 219 (1964).

161. N. Weliky, H. H. Weetal, Там же, 2, 293 (1965).

162. T. Fukushi, T. Isomura, 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. 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. Lopiekas, 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, Immunochemistry, 4, 11 (1967).

169. J. Haimovich, M. Sela, J. D. Dewdney, F. R. Bachelor, 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, Immunochemistry, 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. Bioch. Biophys., 119, 264 (1967).

181. L. Margaret, G. Green, Biochem. J., 115, 183 (1969).

182. J. Grzeskiewicz, Folia biologica, 19, 119 (1971).

183. К. Ф. Жигач, 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. Kaggeler, H. Koepig, 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. Нагрег, А. М. Raffitt, Clin. Sci., 27, 417 (1964).
192. А. М. Raffitt, 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. Bartter, 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