



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

**Azərbaycan Elm Fondunun
“Gənc Alim və Tədqiqatçıların 7-ci
grant müsabiqəsi”nin (AEF-GAT-7-2023-2(44))
qalibi olmuş layihənin yerinə yetirilməsi üzrə aralıq
(rüblük olaraq 2-ci mərhələ)**

ELMİ-TEXNİKİ HESABAT

Layihənin adı: **GO ilə modifikasiya olunmuş dihidropirimidinlərin kif göbələklərinə qarşı antifunqal xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **İsrayilova Aygün Əlimərdan qızı**

Layihənin nömrəsi: **AEF-GAT-7-2023-2(44)-10/05/3-M-05**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **05 dekabr 2023-cü il**

Grant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **12 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 yanvar 2024-cü il - 01 yanvar 2025-ci il**

Layihənin II mərhələ üzrə (rüb) məbləği:

Hesabatda aşağıdakı məsələlər işıqlandırılmalıdır:

1	<p>Layihənin həyata keçirilməsi üzrə cari rübdə yerinə yetirilmiş elmi işlər</p> <p>Layihənin bu mərhələsi qrafen oksid nanolayların sintezi və daha sonra alınan nanolaylar əsasında ansambların sintezidir.</p> <p>Məlum olduğu kimi, dərmanların yaradılmasında bütün müsbət nəticələrə baxmayaraq, mikroblar sonda dərmanlara qarşı davamlı olurlar. Müxtəlif üsullardan istifadə etməklə bu məsələ aradan qaldırıla bilər və həmin üsullardan biri də nanomateriallarla funksionallaşdırmaqdır. Nisbətən yaxın vaxtlarda qrafen və qrafen oksid alimlərin diqqətini cəlb etmiş və xüsusilə tibb və biotexnologiya sahəsində tətbiqlər üçün aktiv tədqiqat obyektinə çevrilmişdir. Bir çox tədqiqatlar qrafen və qrafen oksidin təmin edə biləcəyi imkanların geniş olduğunu göstərmişdir. Biosensor, dərman daşıma sistemi və antimikrob aktivlikdən xərçəngə qədər aşkar edilmiş geniş spektrumlu bioloji aktivlik bu birləşmələrin tətbiq sahələrinin yalnız kiçik bir hissəsidir. Strukturunda oksigen daşıyan qrupların (hidroksil, karboksil, epoksi) olması səbəbindən qrafen oksid fizioloji mayelərdə və məhlullarda yaxşı stabilliyə malikdir. Bununla belə, yüksək stabilliyə baxmayaraq, canlı hüceyrələr üçün müəyyən toksiklik mövcuddur ki, bu da qrafen oksidin səthinin biouyğun komponentlərlə funksionallaşdırılması yolu ilə aradan qaldırıla bilər. Qrafen əsaslı materialların yüksək xüsusi səth sahəsi onları mükəmməl daşıyıcı namizədlər edir. Bundan əlavə, polietilen qlikol ilə qrafen materiallarının səthinin funksionallaşdırılması fizioloji mayelərdə yüksək sabitlik təmin etdiyi aşkar edilmişdir. Tədqiqatlarda antimikrob aktivliyi, aşağı toksikliyi, yaxşı həll olunmanı və stabilliyi əldə etmək üçün müxtəlif funksionallaşdırmalardan istifadə olunur.</p>
----------	--

Qrafen oksid unikal mexaniki, elektron və optik xüsusiyyətlərə malikdir, tədqiqatçılar bunlardan şəffaf keçiricilər və ultrasürətli tranzistorlar da daxil olmaqla yeni elektron materialların hazırlanmasında istifadə edirlər. Son zamanlarda qrafen oksidin müxtəlif kimyəvi xassələrini dəyişməklə onun enerji istehsal edən və saxlayan yüksək məhsuldar cihazlarda tətbiqini asanlaşdırıb. Mükəmməl suda emal qabiliyyəti, amfifilliyi, səthi funksionallığı, səthi gücləndirilmiş Raman səpilməsi (SERS) və flüoresan söndürmə qabiliyyətinə görə, oksidləşmiş qrafitdən kimyəvi olaraq alınmış qrafen oksid nanolayları bioloji tətbiqlər üçün perspektivli material hesab olunur. Bundan əlavə, kimyəvi buxar çökmə (CVD) ilə sintez edilən geniş ərazili qrafenin hidrofobikliyi və elastikliyi bu materialın hüceyrə böyüməsi və differensiasiyasında mühüm rol oynamasına imkan verir.

Ümumi olaraq qrafen oksid nanolayların tibbdə aşağıdakı tətbiqləri mövcuddur:

Gen çatdırılması. Polietilenimin (PEI) plazmid DNT-nin (pDNT) yüklənməsi üçün elektrostatik qarşılıqlı əlaqə və kovalent konyuqasiya yolu ilə kompleksləşmə yolu ilə hüceyrələrə gen çatdırılması üçün GO təbəqələrinin səthi dəyişdiricisi kimi geniş şəkildə istifadə edilmişdir. Xətti və budaqlanmış PEI ilə kovalent GO konyugatları PEI/pDNA kompleksləri ilə müqayisədə aşağı sitotoksitate ilə yüksək gen transfeksiya effektivliyini göstərmişdilər. Bcl-2 hədəflənmiş siRNA və doksorubisinin (DOX) HeLa hüceyrələrinə ardıcıl tədarükü də gücləndirilmiş terapevtik effektivliyə malik PEI-GO kompleksindən istifadə etməklə uğurla nümayiş etdirilmişdir. Bu yaxınlarda xitosanfunksionallaşdırılmış GO (CS-GO) kompleksi sintez edilmiş və müvafiq olaraq π π və elektrostatik qarşılıqlı təsirlərlə yüklənmiş antikanser dərmanı və pDNT-nin effektiv gen ötürülməsinə tətbiq edilmişdir.

Kiçik Molekullu Dərmanların Çatdırılması. PH-dan asılı həll qabiliyyətinə malik kiçik molekullu dərmanlar, daşıyıcı kimi GO-dan istifadə etməklə pH-a əsaslanan çatdırılma üçün geniş istifadə edilmişdir. Məsələn, DOX-GO kompleksləri aşağı pH şəraitində DOX-un daha yüksək həll olması səbəbindən GO-dan pH-a cavab verən DOX-un sərbəst buraxılmasını müşahidə olunmuşdur. Bu üstünlükdən istifadə edərək, DOX və kaptotesinin (CPT) pH-a cavab verən birgə çatdırılma fol turşusundan istifadə etməklə uğurla nümayiş etdirilmişdir. Xərçəngin hədəflənməsi üçün konyugə olunmuş nanoGO (FA-QHT) özünü uğurlu göstərmişdir. Fərqli hidrofilikliyə malik iltihab əleyhinə dərmanlar (ibuprofen və 5-fluorourasil) həmçinin pH-a cavab verən sərbəst buraxılan CS-GO kompleksindən istifadə etməklə çatdırılmışdır.

Qrafen oksid nanolayları və reduksiya olunmuş qrafen oksid nanolayları əsasında hazırlanmış laylar onların səthlərində bakteriya artımının inhibəedici təsirini göstərmişdilər. İnhibə effekti həm qrammüsbət, həm də qram-mənfi bakteriyalarla qrafen oksid nanolayları və reduksiya olunmuş qrafen oksid nanolaylarında müşahidə olunmuşdur. Reduksiya olunmuş qrafen oksid nanolayların antibakterial təsiri, reduksiya olunmuş qrafen oksid nanolayların bakterial hüceyrələrlə daha səmərəli yük transferi səbəbindən qrafen oksid nanolaylarından daha yüksək idi. Qrafen törəmələrinin antibakterial təsiri membranın pozulması nəticəsində yaranan oksidləşdirici stressdən irəli gəlirdi.

Qeyd olunanları nəzərə alaraq, ilk öncə qrafen oksid nanolayları sintez olunmuşdur. Qrafen oksid nanolaylarının sintezi ədəbiyyatda məlum olan Hammer metodunun modifikasiyası yolu ilə həyata keçirilmişdir. Metodun modifikasiyası oksidləşdirici maddələrin miqdarının artırılmasından ibarətdir.

Qrafen oksidinin sintezi iki mərhələdən ibarətdir:

- Qrafit oksidinin sintezi

Maqnit qarışdırıcı ilə təchiz edilmiş üç boğazlı kolbaya 10 q incə üyüdülmüş qrafit, 6 q natrium nitrat və 300 ml qatı sulfat turşusu əlavə edilir. Sulfat turşusu əlavə edildikdən sonra reaksiya kütləsi buz hamamına salınır, qarışıq güclü şəkildə qarışdırılır və temperatur 0°C-ə endirilir. Temperatur lazımı dəyərə çatdıqdan sonra iki saat ərzində reaksiya mühitinə 35 q kalium permanqanat əlavə edilir.

Kalium permanqanat əlavə edilərkən temperatur 15-20°C aralığında olmalıdır. Bütün kalium permanganat əlavə edildikdən sonra buz hamamı yığışdırılır və temperatur $35 \pm 3^\circ\text{C}$ -ə yüksəlməsinə icazə verilir. Temperatur lazımı dəyərə çatdıqdan sonra məhlul 30 dəqiqə qarışdırılır. Bu mərhələdə qazların intensiv əmələ qəlməsi baş verir. Əmələ qələn qazlar kükürdün və azotun müxtəlif oksidləridir və zərərli dirlər. Bu nöqtəyi nəzərindən reaksiya sorucu şakfın içində aparılmalıdır. Zaman keçdikcə qarışıq tədricən qatılşır və "hısıltı" azalır. 20 dəqiqədən sonra az miqdarda qazın ayrılması ilə qarışıq qatılşmış pastaya bənzəyir (qatılşdırmaq çətinləşir). Yaranan pasta qəhvəyi-boz rəngə malikdir. 30 dəqiqədən sonra 460 ml distillə edilmiş su güclü qarışdırmaqla reaksiya kütləsinə çox yavaş (güclü qaynama və sıçramanın qarşısını almaq üçün) əlavə edilir, nəticədə temperatur 98°C -ə çatır (reaksiya kiçik qrafit miqdarı ilə aparılırsa, əlavə qızdırılma tələb oluna bilər). Göstərilən miqdarda su əlavə edildikdən sonra reaksiya kütləsi qəhvəyi olur və göstərilən temperaturda 15 dəqiqə intensiv şəkildə qarışdırılır. Sonra 1400 ml ilıq su ($40-50^\circ\text{C}$) və 300 ml 3%-li hidrogen peroksid güclü qarışdırmaqla məhlula əlavə edilir və 5 dəqiqə qarışdırılır. Hidrogen peroksid əlavə etdikdən sonra məhlulun rəngi sarımtıl olur. Sonra çöküntü süzülür və qəhvəyi-sarımtıl pasta alınır. Məhlul isti olarkən filtrasiya tez aparılmalıdır, çünki o, soyuduqca reaksiyanın əlavə məhsulu kimi əmələ gələn mellitin turşusunun zəif həll olunan duzu çökür. Süzüləndən sonra çöküntü təxminən 42 litr isti ($60-70^\circ\text{C}$) distillə edilmiş su ilə yuyulur. Son yuyulmadan sonra məhlulun tərkibinə barium nitrat əlavə edilməklə sulfat turşusunun olub-olmaması yoxlanılır. Əgər çöküntü əmələ gəlmirsə, onda sarımtıl-qəhvəyi kütlə 10 saat ərzində eksikatora qurudulur (və ya 24 saat otaq temperaturunda). Əks halda, əmələ gələn qrafit oksidin əlavə yuyulması lazımdır.

- Qrafen oksidinin sintezi

25 ml-lik stəkana 50 mq qrafit oksid və 15 ml DMSO əlavə edilir. Daha sonra məhlul 5 dəqiqə ərzində sonifikasiya olunur, nəticədə qrafit oksid təbəqələri arasındakı bağlar məhv edilir və qrafen oksidinin nanolayları əmələ gəlir. Nəticədə əmələ gələn məhlul gün ərzində tamamilə sabitdir. Qrafen oksidin tam çökməsi bir aydan sonra müşahidə olunur. Alınan məhluldan qrafen oksidi bərk formada təcrid etmək üçün birbaşa və ya sentrifugaya (9000 rpm) məruz qoymaq olar.

Sonifikasiya aşağıdakı şəraitdə aparılır:

İşləmə - 5 s

Dincəlmə - 1 s

Sentrifugada çöktürmə soyutmaqla aparılısa daha yaxşı nəticə əldə etmək mümkündür.

Əmələ gələn qrafen oksid nanolayların toz XRD spektri çəkilir. Çəkilmə (ölçmə) şəraiti aşağıdakılardır:

X-Ray 40 kV , 15 mA

Skan sürəti / skan müddəti 10.0000 deg/min

Goniometer MiniFlex 300/600

Addım eni 0.1000 deg

Birləşdirici 35

Skan bucağı Theta/2-Theta

Filtr K-beta(x1)

Skan diapazonu 10.0000 - 90.0000 deg

CBO seçilmiş məsamələr -

Məsamə 1.250deg

Difraksiya olunmuş şüa -

Uzunluğu limitləyən məsamə 10.0mm

Detektor

Qəbuledici məsamə #1 13.0mm

Skan rejimi davamlı

Qəbuledici məsamə #2 13.0mm

Piklərin nəticələri aşağıda verilib:

2-theta(deg):	d(ang.):
1. 29.69(9)	3.007(9)
2. 38.333(17)	2.3462(10)
3. 44.48(4)	2.0351(18)
4. 64.61(10)	1.4413(19)
5. 77.31(4)	1.2332(5)

Hündürlük(cps):	FWHM(deg):
1. 1828(55)	0.42(11)
2. 11687(140)	0.71(2)
3. 3139(72)	1.18(5)
4. 1620(52)	1.05(8)
5. 2284(62)	1.27(15)

Int. I(cps deg):	Int. W(deg):
1. 1373(118)	0.75(9)
2. 13606(134)	1.16(3)
3. 6045(123)	1.93(8)
4. 1820(170)	1.12(14)
5. 5086(263)	2.23(18)

Asim. Faktor:

1. 1.6(19)
2. 0.97(10)
3. 1.3(2)
4. 1.0(4)
5. 0.32(12)

XRD spektirdən alınan nəticələr aşağıdakılardır:

$2\theta=9.813$ və 19.24 -də müşahidə olunan piklər qrafen oksidinə, $2\theta=26.56$ -da müşahidə olunan digər pik isə oksidləşməmiş çüzi miqdarda qrafitə aid edilir.

Bundan əlavə, nanolaylar SEM üsulu ilə tədqiq edilmişdir. SEM-dən alınan nəticələrə əsasən qrafen oksid nanolaylar formasındadır. Tədqiq olunan nümunənin karbon və oksigenlə ibarət olduğunu göstərən elementar analiz də qrafen oksidinin əmələ gəlməsini sübut edir. Qrafen oksidi də İQ spektroskopiyasından istifadə etməklə tədqiq edilmişdir. İQ spektrindən görüldüyü kimi, 3200.29 və 3356.99 sm^{-1} -dəki siqnallar müvafiq olaraq fenolik və karboksil hidroksil qruplarına uyğun gəlir. Epoksi qruplarına (C-O-C) uyğun gələn tezliklər $1223,22$ sm^{-1} -də müşahidə edilir. Karbonil və karboksil qrupları müvafiq olaraq $1714,75$ və $1615,04$ sm^{-1} -də müşahidə edilir. 2790.85 sm^{-1} -də müşahidə edilən titrəmələr aromatik C-H qruplarının uzanan vibrasiyalarına uyğundur. sp^2 -hibrid CH qruplarının əyilmə vibrasiyaları $1359,38$ sm^{-1} -də müşahidə olunur.

Əmələ gələn qrafen oksid nanolayları əsasında ansambllar hazırlanır. Bunun üçün, əmələ gələn qrafen oksid nanolayları dihidropirimidin molekulları ilə modifikasiya olunurlar.

Ansamblların sintezi aşağıdakı üsulla həyata keçirilir:

10 mq qrafen oksidinin üzərinə 15 ml etanol əlavə edilir və 30 dəqiqə ərzində sonikasiya olunur. Sonra, 10 mq müvafiq dihidropirimidin üzərinə 15 ml etanol əlavə olunur və həll edilir, nəticədə əmələ

gələn etanol məhlulu qrafen oksidin məhlulunun üzərinə əlavə edilir və 30 dəqiqə ərzində sonikasiyaya məruz qalır. Əmələ gələn ansambl istifadəyə hazırdır, məhlul şəklində və ya çöküntü əldə etmək üçün etanolun buxarlanması ilə istifadə edilə bilər. Məhlul iki həftə ərzində sabitdir və su ilə güclü seyreltmə (70%) ilə belə çöküntü əmələ gəlmir. Tam çökmə 6 ay ərzində baş verir.

Sonikasiya aşağıdakı şəraitdə aparılır:

İşləmə - 5 s

Dincəlmə - 1 s

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, ansamblın formalaşması, spektrdə ya sürüşmə yada ki kiçik dəyişikliklə (0,1 sm⁻¹) isbat edilə bilər. Üstəlik, yerdəyişmə və ya degenerasiya nə qədər çox olarsa, bu qrupla əlaqəli qeyri-kovalent qarşılıqlı təsir bir o qədər güclü olur. FTİR spektrlərdən alınan nəticələrə əsasən individual dihidropirimidin və onun ansamblının spektrlərini müqayisə edərkən, dihidropirimidin molekulları ilə qrafen oksid arasında kovalent olmayan qarşılıqlı təsir nəticəsində spektrlərdə siqnal sürüşməsi müşahidə olunur. Beləliklə, fərdi dihidropirimidin spektrində 3410.34-də müşahidə olunan siqnal ansamblın spektrində 3411.06 sm⁻¹-də müşahidə olunur. Yerdəyişmə 0,6 sm⁻¹ təşkil edir. 3231.86 və 2947.85 sm⁻¹-də müşahidə edilən fərdi dihidropirimidin spektrində siqnallar müvafiq olaraq 3237.09 və 2948.88 sm⁻¹-də müşahidə olunur. Yerdəyişmə müvafiq olaraq 5,23 və 1,03 sm⁻¹ təşkil edir. Digər siqnalların müqayisəsi də siqnalların müəyyən yerdəyişməsini və ya degenerasiyasını göstərir. Yuxarıda göstərilən bölgələrin (və müvafiq olaraq bu bölgələrdəki yerdəyişmələrin) hidrosil və amin qruplarına uyğun olmasına əsaslanaraq, hidrogen bağlarının dihidropirimidin molekulu ilə qrafen oksidi arasında kovalent olmayan qarşılıqlı təsirin ən böyük töhfə verdiyini güman etmək olar.

2	Layihənin həyata keçirilməsi üzrə planda nəzərdə tutulmuş işlərin yerinə yetirilmə dərəcəsi (cari rüb üçün, faizlə qiymətləndirməli)
	100%
3	Hesabat dövründə alınmış elmi nəticələr , onların yenilik dərəcəsi
	İlk dəfə olaraq qrafen oksid nanolayları yeni dihidropirimidinlərlə modifikasiya olunaraq yeni nanoansamblar alınmış oldu.
4	Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı istifadə olunan üsul və yanaşmalar
	Qrafen oksidin sintezi oksidləşmə üsulu ilə yerinə yetirilib. Ansamblın sintezi sonikasiya ilə yerinə yetirilib.
5	Layihə üzrə elmi nəşrlər (məqalələr, monoqrafiyalar, icmaller, konfrans materialları, tezislər) (dərc olunmuş, çapa qəbul olunmuş və çapa göndərilmişləri ayrılıqda qeyd etməklə) (<i>surətlərini əlavə etməli!</i>)
	-
6	İxtira və patentlər, səmərələşdirici təkliflər
	-
7	Layihə üzrə ezamiyyətlər
	-
8	Layihə üzrə elmi ekspedisiyalarda iştirak
	-
9	Layihə üzrə digər tədbirlərdə iştirak
	-
10	Layihə mövzusu üzrə elmi məruzələr (seminarlar, konfranslar, dəyirmi masalar və s. çıxışlar)
	-
11	Layihə üzrə əldə olunmuş cihaz, avadanlıq və qurğular, mal və materiallar
	-
12	Yerli həmkarlarla əlaqələr

Prof.Xudaverdi Qənbərov –Bakı Dövlət Universiteti
Dosent Fuad Rzayev – Azərbaycan Tibb Universiteti

13 Xarici həmkarlarla əlaqələr

Dosent Koray Sayın – Sivas Cumhuriyyət Universiteti, Türkiyə
Prof.Silvia Buroni – Pavia Universiteti, İtaliya
Prof.Laurent Chiarelli – Pavia Universiteti, İtaliya
Prof.Cassandra L.Quave – Emori Universiteti, ABŞ

14 Layihə mövzusu üzrə kadr hazırlığı

Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı doktorantlar və magistrantlar aktiv cəlb olunmuşdular.

15 Sərgilərdə iştirak

-

16 Təcrübəartırmada iştirak və təcrübə mübadiləsi

-

17 Layihə mövzusu ilə bağlı elmi-kütləvi nəşrlər, kütləvi informasiya vasitələrində çıxışlar, yeni yaradılmış internet səhifələri və s.

-

Layihə rəhbərinin imzası _____ İsrayılova Aygün Əlimərdan qızı

Tarix _____

QEYD: bütün hallarda uyğun olan bəndlər doldurulmalıdır.