НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИТОТЕХНОЛОГИЙ

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Диссертационный совет Д 02.21.629

На правах рукописи
УДК 547.577.112.37.544.77.051.64.05

МАТАИПОВА АНАРКАН КУШУБАКОВНА

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ ГЛИЦИРАМА И НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Бишкек -2022

Работа выполнена на кафедре общей, клинической биохимии и патофизиологии медицинского факультета Ошского государственного университета и в лаборатории химии и технологии растительных веществ Института химии и фитотехнологий НАН КР.

Научный руководитель: **Джуманазарова Асилкан Зулпукаровна**
доктор химических наук, профессор,
заведующая лабораторией химии и технологии растительных веществ Института химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики

Официальные оппоненты: **Токтосунова Батма Бадировна**
доктор химических наук, профессор,
заведующая кафедрой «Химия и химической технологии» Кыргызского государственного технического университета им. И. Раззакова

Сартова Кулумкан Абдыкеримовна
кандидат химических наук, доцент, доцент отделения химической инженерии Кыргызско-Турецкого университета “Манас”

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт, кафедра органической химии и технологии основного органического синтеза (100011, Республика Узбекистан. г. Ташкент, ул. Навои, 32).

Защита диссертации состоится «3» февраля 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 02.20.629 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) химических наук при Институте химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики и Ошском государственной университете, по адресу: 720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265-а, конференц зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: http://vc.vak.kg/b/d_0-quu-d21e-lwm

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики (720071), г. Бишкек, пр. Чуй, 265а), библиотеке Ошского государственного университета (723500, г.Ош, ул. Ленина 331) и на сайте Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики https://vak.kg.

Автореферат разослан 29 декабря 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник Э.А.Шабданова

ОБЩАЯ ХРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. На современном этапе одним из перспективных путей создания новых препаратов является супрамолекулярное комплексообразование, в результате чего образуются супрамолекулярные системы (СМС) с измененными свойствами компонентов комплексов, с повышенной фармакологической эффективностью и безопасностью уже использующихся лекарственных веществ (*Polyakov, N.E., 2011*). Исследования в этой области являются неотъемлемой частью современной прикладной и фундаментальной химической науки последних трех десятилетий.

В настоящее время качестве вспомогательных веществ для получения таких СМС часто используют углеводсодержащие метаболиты солодки, в частности, важнейшую моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты - (глицирам, GC) для образования комплексов с лекарственными веществами (фармаконами) для повышения их растворимости и биодоступности **(***Толстиков, Т.Г., 2007*).

Изучение литературы показало, что исследования СМС на основе GC с аминокислотами не достаточны, хотя они представляют значительный интерес. Актуальность темы диссертации заключается в разработке доступного и эффективного способа синтеза супрамолекулярных систем на основе глицирама с аминокислотами, а также в изучении условий формирования гидрогелей глицирама с растворами аминокислот, содержащих нитрат серебра в миллимольных концентрациях, увеличивающих биодоступность исходных соединений.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ.

Исследования, выполненные диссертационной работе входят в план научно-исследовательских работ Института химии и фитотехнологий НАН КР, а также кафедры «общей, клинической биохимии и патофизиологии» Медицинского факультета ОшГУ.

Цель исследования: Установление условий образования супрамолекулярных систем глицирама с аминокислотами и образования гидрогелей глицирама в зависимости от природы аминокислот в растворе нитрата серебра

Задачи исследования:

1. Синтезировать супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами - глицином, L-глутаминовой, D-аспарагиновой кислотами, L-цистеином, L-лизином.

2. Получить гидрогели на основе низко концентрированных растворов глицирама с растворами L-цистеина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина, содержащих нитрат серебра.

3. Изучить характеристики полученных систем с помощью УФ-, ИК-спектроскопии, квантово-химических методов расчета, поляриметрии, вискозиметрии, методом динамического светорассеяния (ДСР), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

4. Провести исследования биологической активности:

- комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в период адаптации организма в условиях высокогорья (Туя-Ашуу, Кыргызстан, высота над уровнем моря 3200 м);
- гидрогелей глицирама и растворов аминокислот (L- глутаминовой кислоты, L-цистеина, L-лизина), содержащих нитрат серебра на антибактериальную активность на патогенных и условно патогенных микроорганизмах (*Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella abony, Pseudomonas aeruginosa, Staphyloccocus aureus, Candida albicans*).

Научная новизна полученных результатов. Впервые синтезированы и определены строение супрамолекулярных комплексов на основе моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты - глицирама и аминокислот: L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот L-цистеина, L-лизина, в соотношении 1:1. Впервые проведено испытание супрамолекулярных комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами на биологическую активность в высокогорных условиях (Туя-Ашуу, Кыргызская Республика, 3200м над уровнем моря). Установлена нейропротекторная активность изученных комплексов в условиях высокогорья. Получены и охарактеризованы, ранее неописанные, гидрогели на основе низкоконцентрированных растворов глицирама и аминокислот (L-цистеин, L-глутаминовая кислота, L-лизин) в присутствии нитрата серебра. Гидрогели испытаны на бактерицидную активность при больших разбавлениях и обнаружили хорошую эффективность.

Практическая значимость полученных результатов. Синтезированные и изученные комплексы глицирама с аминокислотами - глицином, L-глутаминовой, D-аспарагиновой кислотами, L-цистеином, L-лизином, обладают новыми свойствами и являются перспективными препаратами. Испытания на биологическую активность комплексов глицирама с L-глутаминовой, D-аспарагиновой кислотами в условиях высокогорья показали, что они обладают выраженными нейропротекторными свойствами (Акт проведения лабораторных испытаний от 06.06.2017 года, Приложение 2).

Изученные гидрогели низкоконцентрированных растворов глицирама и растворов аминокислот – L-цистеина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина в присутствии нитрата серебра представляют большой практический интерес для медицины и показали выраженную антибактериальную активность (Акт проведения испытаний от 07.09.2020 года, Приложение 3).

1. **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**: Результаты синтеза и изучения супрамолекулярных комплексов глицирама с глицином, L-глутаминовой, D-аспарагиновой кислотами, L-цистеином, L-лизином, которые являются новыми материалами, обладающими свойствами, отличными от свойств исходных компонентов.
2. Природа взаимодействия, функциональные группы компонентов комплексов, отвечающие за межмолекулярные взаимодействия; результаты квантово-химического моделирования взаимодействия глицирама с глицином, L-лизином и L-глутаминовой кислотой; термодинамические и физико-химические характеристики комплексов.
3. Данные о синтезе гидрогелей низкоконцентрированного глицирама с цистеин-серебряным (ЦСР), глутамин – серебряным (ГСР), лизин-серебряными растворами (ЛСР), содержащие уникальные компоненты в низких концентрациях, увеличивающих их биодоступность. Итоги изучения прочности, реологических свойств и морфологии гидрогелей глицирама с ЦСР, ГСР и ЛСР.
4. Результаты биологических испытаний:

а) супрамолекулярных комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в условиях высокогорья (Туя-Ашуу, Кыргызстан, 3200 м);

б) супрамолекулярных гидрогелей глицирама с ЦСР; глицирама с ГСР и глицирама с ЛСР на бактерицидную активность.

Личный вклад соискателя. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены самим автором или при его непосредственном участии. Автором выполнен подбор оптимальных условий получения всех исследованных композиций, изучение состава и физико-химических характеристик, полученных образцов методами УФ- и ИК-спектроскопии, измерения распределения дисперсной фазы, СЭМ, измерение физических характеристик. Автор проводил обработку, обобщение полученных результатов, сформулировал основные выводы.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации были представлены на Международной научно-практической конференции «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений». Иссык-Кульская область, Кыргызстан, с. Чон-Сары-Ой.С.61-64; С.101-106. 16-17 октябрь 2015г.; Международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения-2016 «Проблемы и перспективы современной казахстанской науки». 8-9 декабря, 2016 г. С 181-186. Усть-Каменогорск. Казахстан; 8th International IUPAC Symposium «Macro- and Supramolecular Architectures and Materials» (MAM-17)6-10 June 2017. Sochi, RozaKhutor Resort, Russia; The 2-nd Struchkov Meeting International Workshop on Chemical

Crystallography and Structural Biology. Moscow, RUDN University. 13-16 November 2018. P.22-23; I International scientific Congress of the Kyrgyz-Turkish and Turkic-speaking countries on natural and medical sciences 21 -23 April 2019 at the Osh state University (Osh, Kyrgyzstan). P. 70-71.18th IUPAC International Symposium on MacroMolecular Complexes (MMC-18), Moscow, Russia, June 10-13, 2019. P. 50.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 12 научных статей, из них 8 – в изданиях, индексируемых системой РИНЦ, в том числе 2 статьи в изданиях, имеющих импакт-фактор выше 0,1.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Материал работы изложен на 155 страницах компьютерного набора, включает 14 таблиц, 60 рисунков, список литературы из 134 наименований, приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении отражены актуальность диссертационной работы и выбор объектов исследований, цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Структурные особенности глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли (глицирама) для проявления комплексообразующих свойств.

Рассмотрены особенности строения глицирризиновой кислоты и глицирама в растворах различной концентрации для вступления в реакции комплексообразования.

1.2. Биологическая активность глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли (глицирама), представляющие интерес при комплексообразовании.

Представлены данные об уникальных биологических активностях глициризиновой кислоты и глицирама.

1.3. Супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты и глицирама с аминокислотами и области их использования.

Обсуждены комплексы глициризиновой кислоты и глицирама с аминокислотами, обладающих разнообразными полезными активностями.

1.4. Низкомолекулярные гидрогели – как СМС с улучшенными свойствами ингредиентов и контролируемым высвобождением компонентов.

Рассмотрен супрамолекулярный гидрогель на основе L-цистеина и $AgNO_3$

- цистеин серебряный раствор (ЦСР), который может быть транспортной молекулой для других соединений.

Глава II. Материалы и методы исследования

Объектом исследования являются глицирам, аминокислоты (глицин, цистеин, лизин, D-аспарагиновая, L-глутаминовая кислоты), растворы цистеина, глутаминовой кислоты и лизина, содержащих нитрат серебра и супрамолекулярные комплексы на их основе.

Предметом исследования являются закономерности образования супрамолекулярных систем, включающих в себя глицирам, аминокислоты и условия образования гидрогелей на основе глицирама в зависимости от природы аминокислот в растворе нитрата серебра (в серебряных растворах аминокислот).

2.1. Характеристика исходных соединений комплексов

Рассмотрены моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты – глицирам, аминокислоты – глицин, цистеин, лизин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты.

2.2. Методы исследования структуры соединений, используемые в диссертационной работе.

2.2.1. ИК-спектроскопический анализ проведен на ИК-Фурье-спектрометре AgilentCary 600, ИК-Фурье спектрометре FTIR-801 Simex, NicoletAvatar 370 GDTS; ИК-Фурье-спектрометре ФСМ-2021, ООО «Инфраспек».

2.2.2. УФ-спектроскопия. Нами использованы спектрофотометр ПЭ-5400УФ, изготовленный ООО Экохим; спектральный диапазон от 190 до 1000 нм, а также УФ-спектрометр СФ-200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР», спектральный диапазон от 190 до 1100нм.

2.2.4. Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Использован прибор СЭМ - JEOLJSM-6490LA.

2.2.5. Метод динамического рассеяния света (ДРС). Использован прибор динамического лазерного светорассеяния MalvernZetasizerNanoZS 90 (Великобритания), 2013.

2.2.6. Метод изомолярных серий (метод Остромысленского – Жоба). Изомолярные серии готовили из $1\cdot10^{-3}$ и 10^{-4}М водных растворов компонентов при pH 7,2 (фосфорный буфер $Na_2HPO_4 - NaH_2PO_4$), которые смешивали в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1) при неизменном общем объеме. Смеси выдерживали в течение 40 минут при постоянном перемешивании на орбитальном мультишейкере MultiPSU-20.

2.2.7. Квантово-химические методы расчета. В работе использованы методы PM6 и MP2/6-311++G(d,p) в комплексе программ GAUSSIAN-09.

2.3. Методика приготовления гидрогелей из низко концентрированных растворов глицирама и аминокислот в присутствии нитрата серебра

Были приготовлены растворы L-Cys, L-Glu, L-Lys концентрации (10^{-3}M) и нитрата серебра (10^{-3}M). Изомолярные серии были получены смешением растворов в соотношениях 1,25 Cys:$AgNO_3$ (ЦСР), Glu:$AgNO_3$ (ГСР), Lys:$AgNO_3$ (ЛСР) в антибатных соотношениях (1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1). Смеси выдерживали 20-25 минут при перемешивании на шейкере. Затем синтезированы гидрогель смешением растворов глицирама с концентрацией 10^{-3}M и растворов ЦСР, ГСР и ЛСР в соотношении GC:ЦСР, GC:ГСР и GC:ЛСР методом изомолярных серий в антибатиных соотношениях 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5; 6:4, 8:2, 9:1.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Комплексообразование между GC и Gly

3.1.1. УФ-спектроскопическое изучение соотношений компонентов комплекса GC+Gly. На рис.3.1.1.1. можно видеть зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=255 нм, Gly=10^{-4}M и GC= 10^{-4}M, pH 7,2; из зависимости ΔA и соотношений изомолярной серии установлено соотношение компонентов в комплексе, равное 1:1 (рис. 3.1.1.2.).

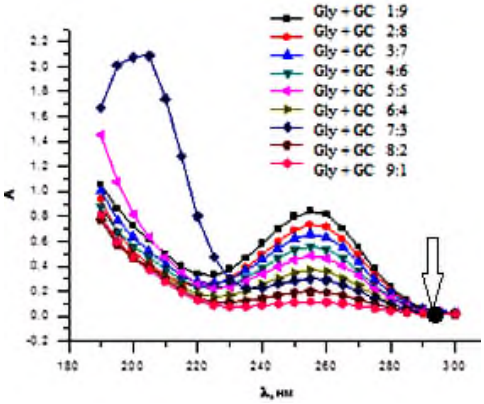


Рис. 3.1.1.1. УФ-спектры поглощения глицирама (GC) и глицина (Gly) в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Gly 10^{-4} моль/л)

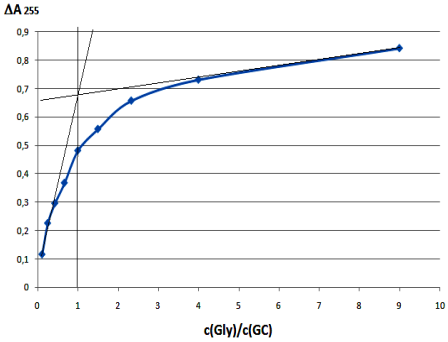


Рис. 3.1.1.2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=255 нм (c (Gly)=10^{-4}M, c(GC)= 10^{-4}M, pH 7,2))

3.1.2. *Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L-глицином (Gly); ИК-спектроскопическое изучение*

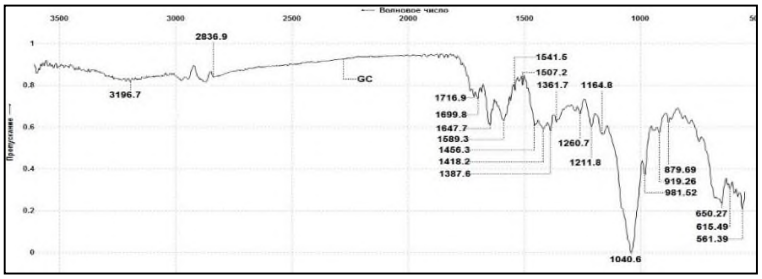


Рис.3.1.2.1.ИК-спектр глицирама (GC).

Сравнение и анализ ИК-спектров исходных соединений GC и Gly и их комплекса, показывает, что при образовании СМС, в основном участвуют ионизованные карбоксильные

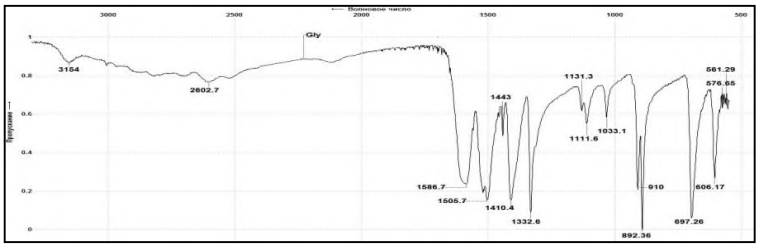


Рис. 3.1.2.2. ИК спектр глицина (Gly).

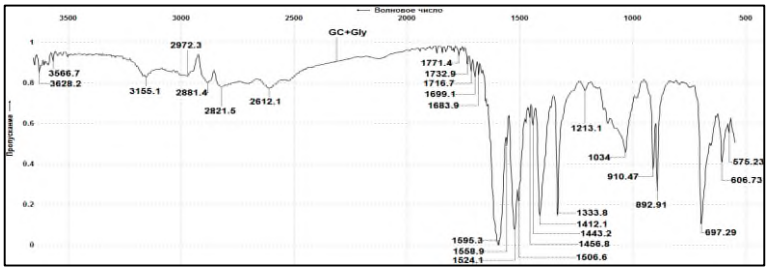


Рис. 3.1.2.3. ИК спектр комплекса глицирама(GC) и глицина (Gly).

группы аминокислоты, полоса пропускания которой в комплексе смещается на 8 см$^{-1}$, значительные изменения претерпевают полосы пропускания NH_3^+ цвиттер - иона аминокислоты- происходит разрушение цвиттер-ионной формы аминокислоты, о чем свидетельствует появление полос пропускания в области 3628,2-3566,7см$^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям NH связи, которые отсутствуют в исходном глицине. Имеет место смещение полосы пропускания C_{11}=O глицирама на 37 см-1, а также смещение полосы пропускания C-O-C, C-OH связей на 7 см-1, при этом интенсивность пропускания уменьшается. Претерпевают изменения и CH связи обеих молекул. Все это свидетельствует об электростатическом взаимодействии между молекулами GC и Gly.

3.2. *Комплексообразование между GC и Glu*

3.2.1. УФ-спектроскопическое изучение соотношений компонентов комплекса GC+Glu

На рис. 3.2.1.1. приведены УФ-спектры поглощения растворов глицирама (GC) и L-глутаминовой кислоты (Glu) в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Glu 10^{-4} моль/л); на рис. 3.2.1.2. показана зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=235 нм (c (Glu) = 10^{-4}M, c (GC) = 10^{-4}M, pH 7,2), из которой следует, что соотношение компонентов в комплексе равно 1:1.

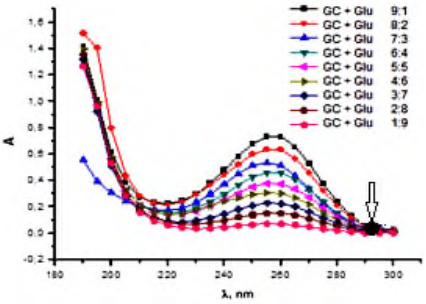


Рис. 3.2.1.1. УФ-спектры поглощения растворов глицирама (GC) и L-глутаминовой кислоты (Glu) в

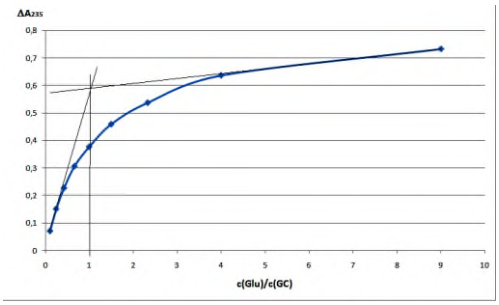


Рис. 3.2.1.2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=235 нм (c(Glu)=10^{-4}M,

изомолярных соотношениях при pH 7,2 c(GC)= 10^{-4}M, pH 7,2) (концентрация GC и Glu 10^{-4} моль/л).

3.2.2. Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L глутаминовой кислотой (Glu); ИК-спектроскопическое изучение

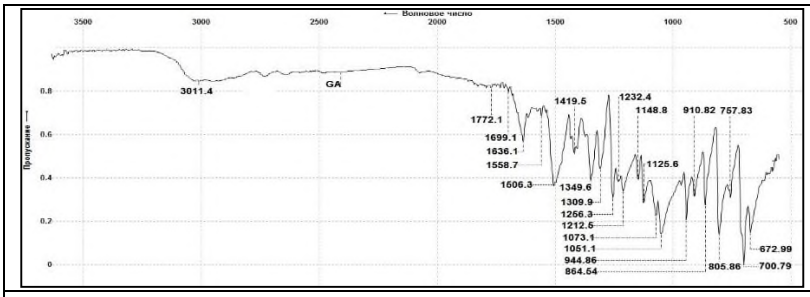


Рис.3.2.2.1. ИК спектр L-глутаминовой кислоты (Glu)

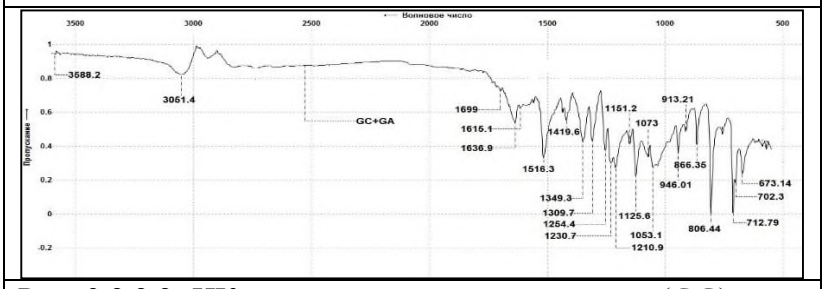


Рис. 3.2.2.2. ИК спектр комплекса глицирама(GC) и L-глутаминовой кислоты (Glu)

Как видно из спектров компонентов комплекса и самого комплекса, при взаимодействии GC и Glu неионизованные карбоксильные группы остаются без изменения, но происходят изменения в цвиттер-ионе Glu – смещение аминокислотной полосы I на – 21 $см^{-1}$, аминокислотной полосы II– 10 $см^{-1}$, также во взаимодействии принимают участие связи C-O-C,

C-OH глицирама, а также незначительно смещаются полосы, ответственные за C-H связи. Таким образом, здесь также имеет место электростатическое взаимодействие между компонентами комплексов.

3.3. Комплексообразование между GC и Asp

3.3.1. УФ-спектроскопическое изучение соотношений компонентов комплекса GC+Asp

На рис. 3.3.1.1. приведены УФ-спектры поглощения растворов глициррама (GC) и L-глутаминовой кислоты (Glu) в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Glu 10^{-4} моль/л); на рис. 3.3.1.2. показана зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=235 нм (c(Glu)=10^{-4}M, c(GC)= 10^{-4}M, pH 7,2), из которой следует, что соотношение компонентов в комплексе равно 1:1.

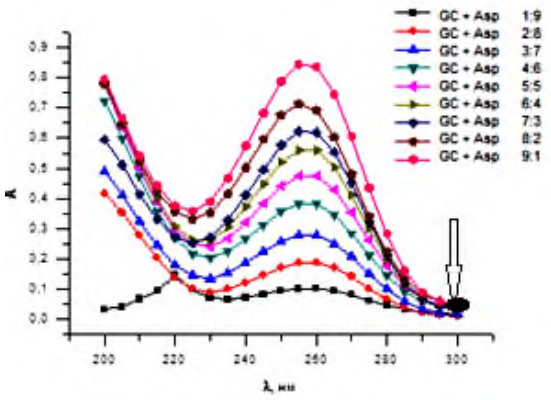


Рис. 3.3.1.1. УФ-спектры изомолярных серий растворов D-аспарагиновой кислоты и глицирамаприрН 7,2 (концентрация GC и Asp 10^{-4} моль/л)

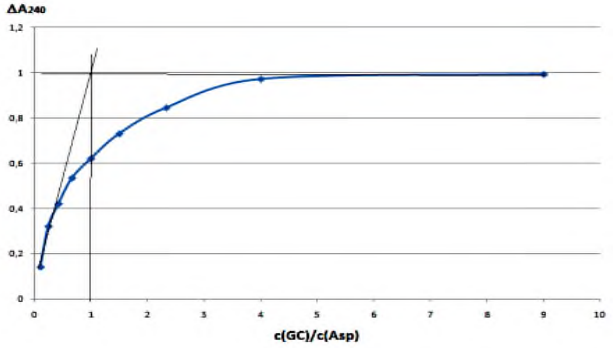


Рис. 3.3.1.2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при λ=240нм (c(Asp)=10^{-4}M, c(GC)= 10^{-4}M, pH 7,2)

3.3.2. Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L-аспарагиновой кислотой (Asp); ИК-спектроскопическое изучение

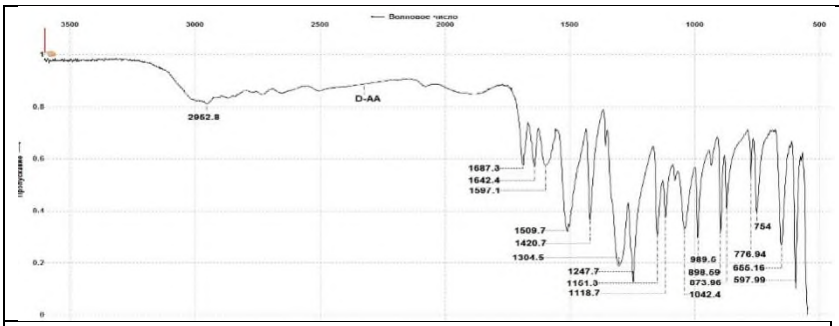


Рис.3.3.2.1. ИК-спектр D-аспарагиновой кислоты (Asp)

Рис. 3.3.2.2. ИК-спектр комплекса глицирама (GC) с D-аспарагиновой кислотой (Asp)

Из сравнения выше приведенных ИК-спектров GCи Asp при их взаимодействии можно также видеть, что при образовании молекулярного комплеса происходит разрушение цвиттер-ионной формы аминокислоты, о чем свидетельствует появление полос поглощения в области 3588,2 $см^{-1}$, характерниые для NH групп; происходит смещение аминокислотной полосы I NH_3^+ на -10,6 $см^{-1}$, а смещение COO^- - на 31 $см^{-1}$, вступают во взаимодействие также C-O-C, C-OH в GC, смещение полос пропускания которых составляет 12 $см^{-1}$, все это свидетельствует о наличии взаимодействия между компонентами комплекса.

3.4. Комплексообразование между GC и Cys

3.4.1. УФ-спектроскопическое определение наличия взаимодействия компонентов комплекса GC и Cys

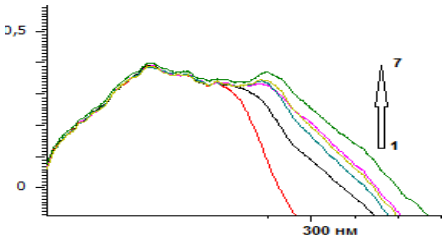


Рис. 3.4.1.1. УФ-спектры растворов Cys (10^{-3} M = const) при различных концентрациях GC: 0 M (кривая 1), $0.50{\cdot}01^{-4}$ M (2), 10^{-4} M (3), $0.25{\cdot}10^{-3}$ M(4), $0.50{\cdot}10^{-3}$ M (5), $0.75{\cdot}{\cdot}10^{-3}$ M (6) и 10^{-3} M (7).

Наличие межмолекулярных взаимодействий между GC и Cys установлено методом УФ-спектроскопии. При увеличении концентрации GC при постоянной концентрации Cys наблюдается повышение оптической плотности растворов – гиперхромный эффект (рис.3.1.4.1.). При этом максимум поглощения GC (10^{-3} M раствор), при увеличении концентраций аминокислоты практически не изменяется.

3.4.2. Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L-цистеином (Cys); ИК-спектроскопическое изучение

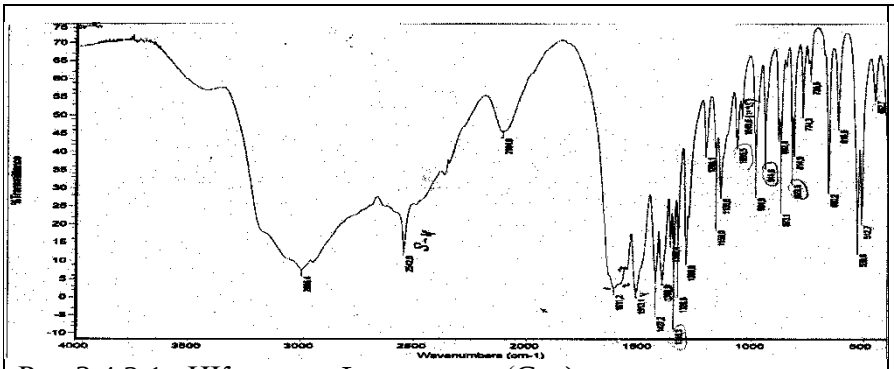


Рис.3.4.2.1 . ИК-спектр L-цистеина (Cys).

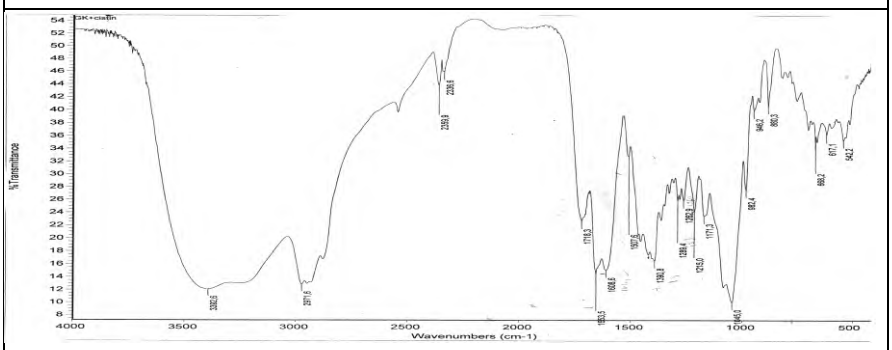


Рис.3.4.2.2. ИК-спектр комплекса GC+Cys

Анализ ИК-спектров исходных соединений (GC и Cys) и сравнение их со спектром их комплекса показывает, что значительные изменения претерпевают NH_3^+ цистеина, в комплексе происходит сдвиг полос на +23,8 $см^{-1}$, также изменяются полосы OH и NH GC; полоса тиольной связи не проявляется. Аминокислотная полоса I - NH_3^+ сдвигается в комплексе на +3 $см^{-1}$, полоса карбоксильной группы изменяется на 6 $см^{-1}$. Таким образом, указанные изменения могут свидетельствовать об электростатических взаимодейсвиях между молекулой GC и L-цистеином.

3.4.3. Комплексообразование между GC и Lys

3.4.3.1. УФ-спектроскопическое определение наличия взаимодействия компонентов комплекса GC и Lys

Наличие межмолекулярных взаимодействий между GCи *Lys* установлено методом УФ-спектроскопии. При увеличении концентрации GC при постоянной концентрации *Lys* наблюдается повышение оптической плотности растворов – гиперхромный эффект, а также батохромный эффект – смещение максимума поглощения в длинноволновую область (рис.3.4.3.1.1.).

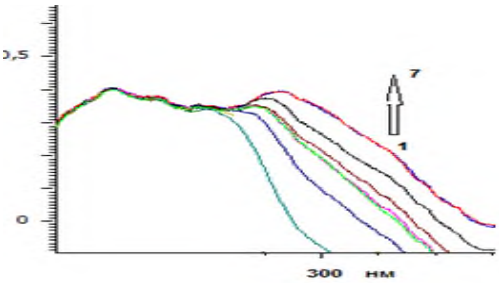


Рис. 3.4.3.1.1. УФ-спектры растворов Lys (10^{-3} M = const) при различных концентрациях GC: 0 M (кривая 1), $0.50{\cdot}01^{-4}$ M (2), 10^{-4} M (3), $0.25{\cdot}10^{-3}$ M(4), $0.50{\cdot}10^{-3}$ M (5), $0.75{\cdot}{\cdot}10^{-3}$ M (6) и 10^{-3} M (7).

3.4.3.2. Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L-лизином (Lys); ИК-спектроскопическое изучение

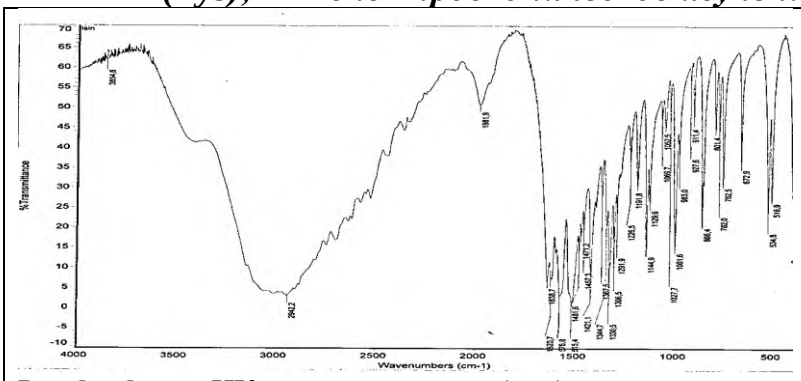


Рис.3.4.3.2.1 . ИК-спектр L-лизина (Lys).

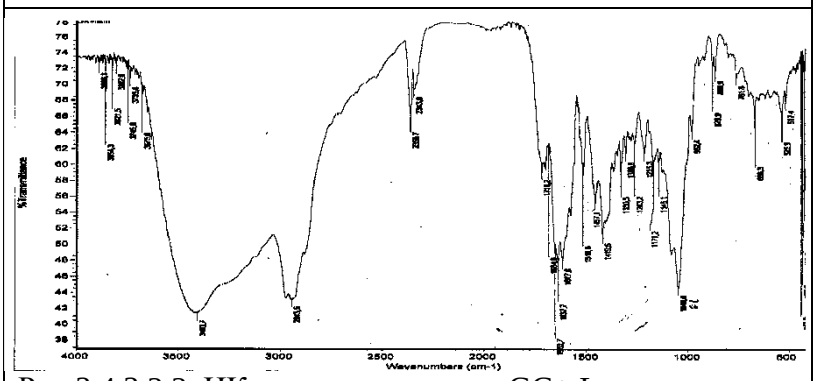


Рис.3.4.3.2.2. ИК-спектр комплекса GC+ Lys

Из анализа данных ИК-спектров индивидуальных соединений – GC и Lys и их молекулярного комплекса можно сделать заключение, что между компонентами существует взаимодействие, в которое вовлечены как цвиттер-ионная форма аминокислоты, так и ее боковая аминогруппа. Так, в комплексе возникают множество мало интенсивных полос от 3886 – 3675,6 (ε-NH_2), которые свидетельствуют о вовлечении этой группы в образование водородных связей с молекулой GC.

В комплексе возникает широкая полоса (3403,7 $см^{-1}$), ответственная за взаимодействия OH и NH_4^+ GC. Происходит изменения полос, отвественые за аминокислотные полосы I - NH_3^+ иII. Все это свидетельствует о взаимодействии компонентов комплекса за счет образования водородных связей и

электростатического взаимодействия цвиттер-иона Lys с функциональными группами GC.

Таким образом, на основании анализа УФ-, ИК-спектров GC с изученными аминокислотами, а также сравненением полученных результатов с литературными данными, приведенными в литературном обзоре, содержащем сведения о молекулярных комплексах GC с другими аминокислотами, можно сделать заключение о том, что получены молекулярные комплексы глицирама с L-глицином, L-цистеином, L-лизином,L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в соотношении 1:1.

3.5. Моделирование строения супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами. Квантово-химические расчеты

Одним из важных, но трудно решаемых вопросов, остается вопрос расположения компонентов комплексов относительно друг – друга, который можно решить с помощью квантово-химических методов расчета.

Для конструирования супрамолекул мы рассмотрели молекулу глицирама в качестве «хозяина» и в качестве «гостя» были выбраны аминокислоты - глицин как нейтральная, лизин - как основная и глутаминовая как кислая аминокислота.

Все вероятные места расположения аминокислот относительно глицирама, где могут возникнуть водородные связи, представлены на рис. 3.5.1.

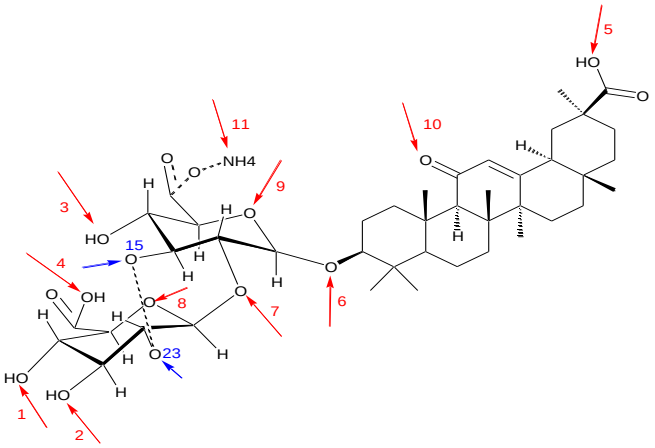


Рис. 3.5..1. Вероятные места образования комплексов глицирама и цвиттер-ионов аминокислот посредством водородных связей

Перед расчетом энергии взаимодействия молекул глицирама и аминокислот предварительно проводили минимизацию энергии индивидуальных молекул с помощью полуэмпирического метода PM6 в комплексе программ GAUSSIAN, затем минимизировали энергию комплекса неэмпирическим квантово-химическим методом MP2/6-311++G(d,p). Расчет энергий взаимодействующих молекул производился по формуле:

$$\Delta H = H_{(комплекс)} - (H_{GC} + H_{аминоксилота}),$$

где - $H_{комплекса}$ – теплота образования комплекса, H_{GC}и$H_{аминокислота}$ – теплоты образования GC и соответствующих аминокислот.

Результаты квантово-химических расчетов для супрамолекулярных комплексов глицирама и указанных аминокислот приведены в таблицах 3.5.1-3.5.3., (приложение 2).

На рис. 3.5.2. представлен график распределения супрамолекулярных систем (СМС) глицирама с аминокислотами по теплотам образования комплексов с образованием водородной связи.

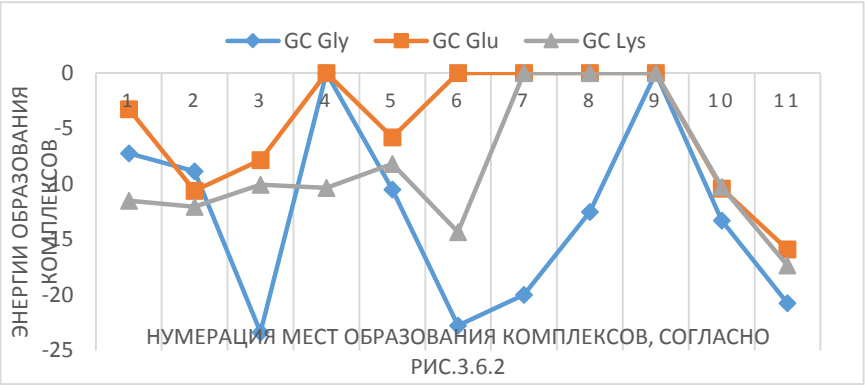


Рис. 3.5.2. Распределение супрамолекулярных систем (СМС) глицирама по теплотам образования.

Из этого графика можно сделать заключение о том, что наиболее прочные комплексы глицин образует в положениях 3, 6, 11; L-глутаминовая кислота в положениях 4, 6, 11; L-лизин в положениях - 2, 5, 11.

3.6. Термодинамические и физико-химические характеристики изученных комплексов

В растворе GC и аминокислот устанавливается равновесие между GC и аминокислотами вида:

$$GC + AmAsid \leftrightarrows GC{\cdot}AmAsid$$

$$K_{GC\cdot AmAsid} = [GC{\cdot}AmAsid] / [GC + AmAsid], \text{ где}$$

GC·AmAsid – константа равновесия, являющаяся константой устойчивости соответствующих комплексов.

На основе кривых изомолярных серий, по ниже приведенной формуле были рассчитаны константы устойчивости комплексов К по методу, применимому для комплексов состава 1:1, значения которых приведены в таблице 3.7.1:

$$K = \Delta A_0 \Delta A_1 / c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2,$$

где с – суммарная концентрация веществ, ΔA_0 – изменение оптической плотности, соответствующее комплексу при полном отсутствии диссоциации, а ΔA_1- изменение оптической плотности, соответствующее значению на фактической кривой.

Рассчитаны также свободные энергии Гиббса ΔG для процессов комплексообразования, которая определена по формуле:

$$\Delta G = - 2{,}3RT\lg K.$$

Результаты приведены также в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1. Термодинамические параметры комплексообразования GC и аминокислот: глицина, L-цистеина, L-лизина, L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот.

Комплекс	К, M^{-1}	ΔG, Дж/моль	ΔG, ккал/моль
GC·Gly	$2{,}10\cdot10^4$	$-2{,}46\cdot10^4$	-5,87
GC·Glu	$1{,}94\cdot10^4$	$-2{,}43\cdot10^4$	-5,80
GC·Asp	$1{,}90\cdot10^4$	$-2{,}42\cdot10^4$	-5,78
GC·Cys	$5{,}17\cdot10^4$	$-2{,}70\cdot10^4$	-6,45
GC·Lys	$1{,}80\cdot10^4$	$-2{,}26\cdot10^4$	-5,40

Таблица 3.6.2. Температура плавления и оптическая активность супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами

Компоненты	$T_{плав.}$ ^{0}C исходных веществ	$T_{плав.}$ ^{0}C компл. GC+амино-кислота	Уд.вращение, $[\alpha]^{20}_D$ исх. веществ	Уд. вращение, $[\alpha]^{20}_D$ компл. GC+аминокис-лота
Глицирам (GC)	220-222		$140{,}45^0$	
Глутаминовая кислота (Glu)	249	203-205	+12,6	-177,36
Аспарагиновая кислота (Asp)	270	240-246	+25,4	-132,20
Цистеин (Cys)	178	208-210	-16,5	-112,85
Лизин (Lys)	224	216-218	+13,5	-160,47

Таблица 3.6.3. Элементный анализ комплексов GC с Gly, Glu, Asp, Cys, Lys

Сое-дине-ние	Брутто формула	Выч-но,% /най-но,%	Выч-но,% /най-но, %	Выч-но,% /най-но, %
		C	H	N
GC+Gly	$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4^+\cdot4H_2O\cdot C_2H_5NO_2$	53,50 / 53,98	7,66 / 7,97	3,06 / 3,35
GC+Glu	$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4^+\cdot4H_2O\cdot C_5H_9NO_4$	53,26 / 53,47	7,51 / 7,68	2,84 / 2,92
GC+Asp	$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4^+\cdot4H_2O\cdot C_4H_7NO_4$	52,82 / 52,91	7,41 / 7,53	2,88 / 2,97
GC+Cys	$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4^+\cdot4H_2O\cdot C_3H_7NO_2S$	52,27 / 52,67	7,50 / 7,75	2,92 / 3,23
GC+Lys	$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4^+\cdot4H_2O\cdot C_6H_{14}N_2O_2$	54,44 / 54,72	8,20 / 8,81	4,26 / 4,48

Супрамолекулярная система серебряных растворов аминокислот

Одним из способов увеличения биодоступности глицирама, а также усиления и расширения его биологических свойств, могло бы стать получение его устойчивых гидрогелей из его низкоконцентрированных растворов. С этой

точки зрения представляют интерес работы, где был синтезирован так называемый цистеин серебряный раствор (ЦСР) - гидрогелевая супрамолекулярная системы (СМС) на основе разбавленных растворов L-цистеина и нитрата серебра. Можно ожидать, что композиции GC и ЦСР, формируя гидрогели будут обладать разнообразными биоактивными свойствами и иметь практическое применение.

С целью расширения числа молекул, способных образовывать гидрогели с растворами серебра, нами изучены процессы гелеобразования L-глутаминовой кислоты и L-лизина с разбавленными растворами нитрата серебра сравнительно с ЦСР

3.7. Супрамолекулярная система растворов аминокислот с нитратом серебра. Синтез СМС аминокислот с растворами нитрата серебра методом изомолярных серий.

Были приготовлены растворы L-цистеина (Cys) концентрации (10^{-3}M) и нитрата серебра концентрации (10^{-3}M). Изомолярные серии были получены смешением растворов в соотношениях Cys: $AgNO_3$ (1:9, 2:8,3:7,4:6,5:5, 6:4,7:3, 8:2,9:1). Смеси выдерживали 20-25 минут при перемешивании на шейкере, затем провели измерения размеров дисперсной фазы.

3.7.1. Определение размера дисперсной фазы растворов аминокислот и нитрата серебра

Методом динамического светорассеяния изучены распределения частиц дисперсной фазы по размерам в разбавленных растворах (концентрации, меньшие необходимых для образования геля) для ЦСР, ГСР и ЛСР. Результаты исследования приведены в рис. 3.2.1. – 3.2.1.33, приложение 1. Из этих результатов можно сделать вывод, что при смешении мМ растворов аминокислот с разбавленным раствором нитрата серебра получаются золи, которые характеризуются различным распределением дисперсной фазы, в том числе наноразмера.

3.7.2. УФ-спектры серебряных растворов изученных аминокислот. Изучение электронных спектров проводилось для прозрачных растворов с соотношением молярных концентраций иона серебра к L-Cys, L- глутаминовой кислоте, L-лизину, равном 1,25.

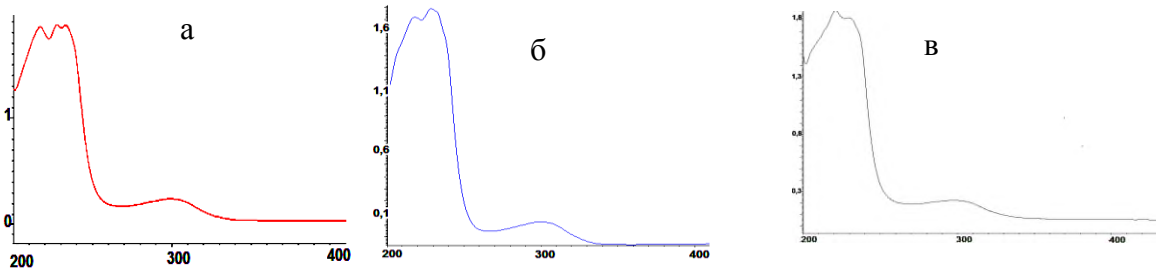


Рис. 3.8.2.1. УФ-спектры ЦСР (имеются полосы поглощения при 217нм, 227 нм, 233 нм, 304 нм) (а); ГСР (имеются полосы поглощения при 218 нм, 229 н 300 нм) (б); ЛСР (имеются

полосы поглощения при 221нм, 230 нм, 304 нм) (в).

Результаты изучения УФ-спектров ЦСР, ГСР и ЛСР (рис.3.7.2.) из которых, а также из предыдущих данных ДСР исследования можно сделать заключение, о том, что полосы поглощения в УФ-спектрах, возникают в результате переноса заряда от донорных атомов серы, кислорода, азота к акцепторному атому серебра с образованием из молекул меркаптида, глутамината и лизината серебра (МС, ГС, ЛС) олигомерных супрамолекулярных цепочек.

3.8. Синтез супрамолекулярных гидрогелей GC и растворов аминокислот, содержащих нитрат серебра, их прочность

Нами получена гидрогель глицирама (GC) концентрацией 10^{-3}М при смешении с ЦСР, ГСР и ЛСР. Гелеобразование глицирама концентрацией 10^{-4}М при смешении с серебряными растворами тех же аминокислот не наблюдалось. Попытка при тех же условиях получить гель глицирама смешиванием ЛСР также не увенчалась успехом – гелеобразование было выражено очень слабо. Мольные соотношения исходных продуктов, при которых наблюдается гелеобразование, были установлены методом изомолярных серий. Нами отмечено, что синтезированные гидрогели обладают тиксотропными свойствами и имеют коагуляционную структуру.

3.8.1. ИК-спектры гидрогелей GC и растворов изученных аминокислот, содержащих нитрат серебра

Гидрогели, полученные на основе GC и растворов L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и L-лизина, содержащих нитрат серебра, были высушены и изучены их ИК-спектры. ИК-спектры были сняты на приборе NicoletAvatar 370 GDTSот 4000 см$^{-1}$ до 400 см$^{-1}$ в KBr.

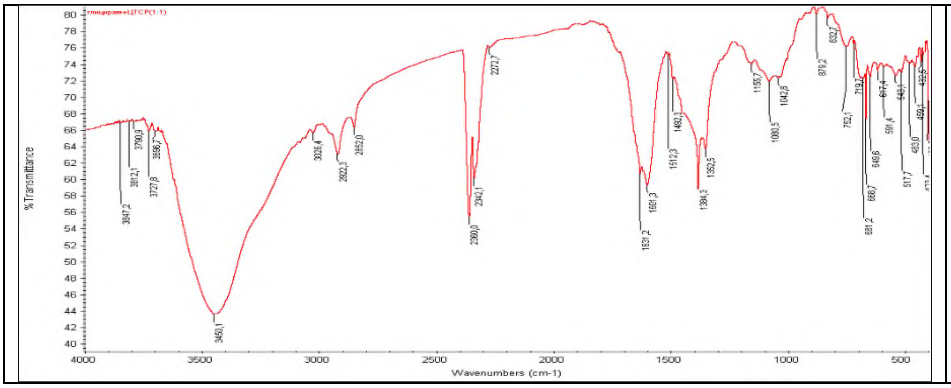


Рис. 3.8.1.1. ИК-спектр гидрогеля глицирама (GC) с ЦСР.

Из анализа спектров исходных GC, Cys и их гидрогели можно видеть, что в гидрогеле исчезает полоса 2543 см$^{-1}$, характерная для S-H группы L-цистеина, что свидетельствует о замещении водорода серебром, и что является признаком образования пространственной сетки ЦСР. Имеют место достаточно заметные смещения аминокислотных полос I и II L-цистеина, 1611→1631 см$^{-1}$ и 1427→1492,3 см$^{-1}$, соответственно. Смещение полосы поглощения 2995 см$^{-1}$, которая характеризует (NH_3^+) в область низких частот в длинноволновую область 3450,1 см$^{-1}$, свидетельствует

о разрушении цвиттер ионной формы в аминокислоте и об участии этой группы в образовании водородных связей, в которых принимают участие функциональные группы молекулы GC.

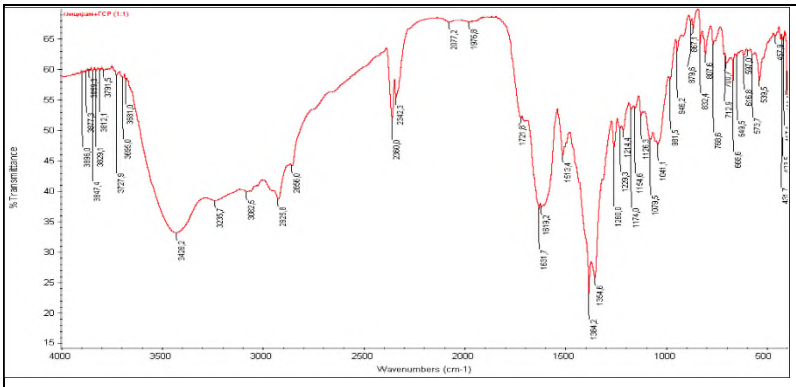


Рис. 3.9.1.2. ИК-спектр гидрогеля глицирама (GC) с ГСР.

Ранее было найдено цепочечно-разветвлённое полимерное строение комплекса с глутаминат-ионом [Ag2Glu]n. Мы полагаем, наш ГСР обладает таким строением и образует каркасы, подобно ЦСР.

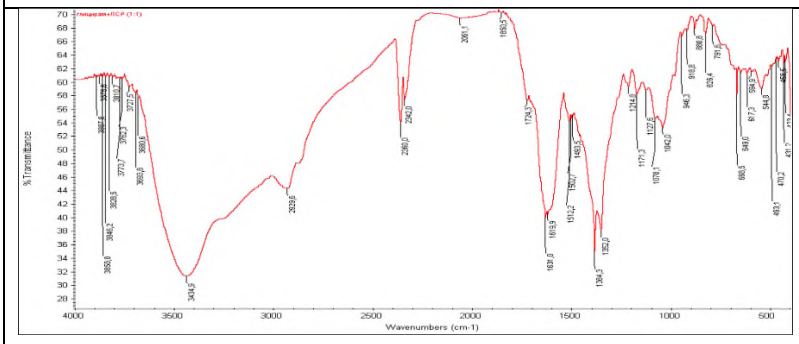


Рис. 3.9.1.3. ИК-спектр гидрогеля глицирама (GC) с ЛСР.

Интересно отметить, что ИК-спектр гидрогели GC и ЛСР, по характеру похож на ИК-спектр молекулярного комплекса GC с лизином (рис. 3.5.2.2.), что может свидетельствовать о том, что скорее идет взаимодействие между GC и лизином, поэтому атом серебра не координируется с ионом серебра. То есть, лизин не способен образовывать полимерные меркаптиды, подобно цистеину и глутаминовой кислоте, чем и объясняется отсутствие гелеобразования.

3.8.2. Реологические свойства образованных гидрогелей GC и серебряных растворов изученных аминокислот

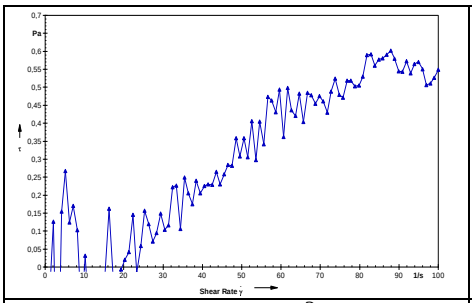


Рис. 3.9.2.1. GC = 10^{-3}M

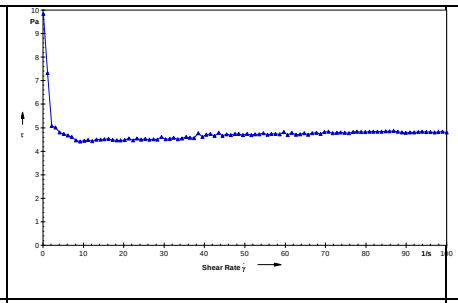


Рис. 3.9.2.2. ЦСР + GC 1:0,5

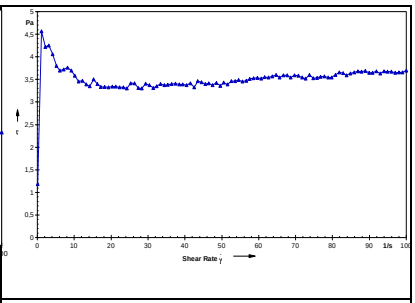


Рис. 3.9.2.3. ЦСР + GC 1:1

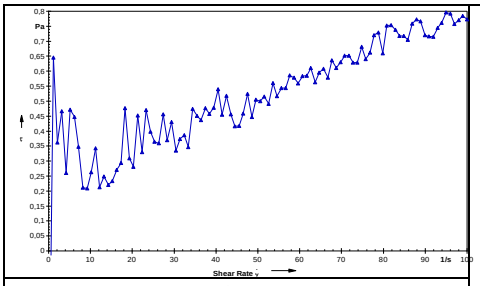


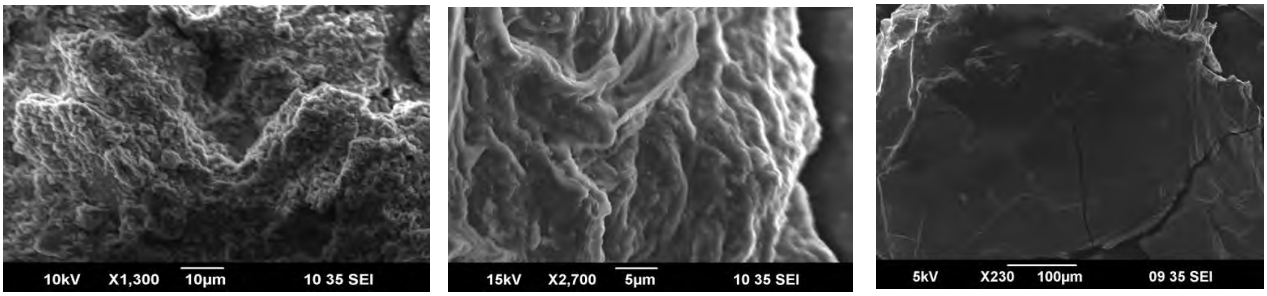
Рис. 3.9.2.4. ЛСР + GC 1:0,5

Из полученных результатов можно видеть, что GC с концентрацией 10^{-3}М достаточно текучий (рис. 3.3.1.) GC = 10^{-3}М). Реологические исследования полученных гелей показали, что наиболее прочные гели образуются при смешении GC с ЦСР по сравнению с раствором глицирама, и менее прочные гели образуют с GC серебряные растворы глутаминовой кислоты и лизина.

Образование гидрогелей GC и ЦСР, вероятно, можно объяснить взаимодействием мицелл GC с ЦСР. Вероятно, по такому же механизму происходит взаимодействие мицелл GC с ГСР с образованием гидрогелей, поскольку найдено цепочечно-разветвлённое полимерное строение комплекса с глутаминат-ионом $[Ag_2Glu]_n$, Вероятно, цепочечно-разветвленные полимерные глутамат-ионы образуют также сетчатый каркас, несущий положительные заряды.

3.8.3. Морфология гидрогелей GC с серебряными растворами изученных аминокислот, полученные с помощью СЭМ.

Одной из важных характеристик гидрогелей является морфология поверхности, которая позволяет охарактеризовать не только свойства системы, но также перспективы их дальнейших исследований и применения. Нами были выбраны наиболее устойчивые гели в соотношениях 4:6, которые были высушены. СЭМ изученных гелей был снят на приборе JEOLJSM-6490LA



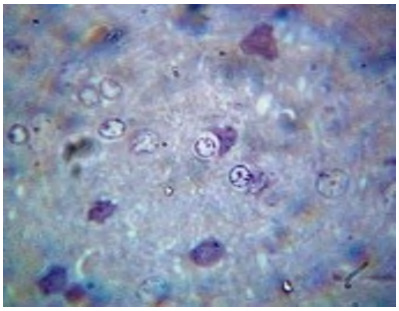
а б в

Рис. 3.9.3.9. СЭМ - а) GC + ЦСР, б) GC+ГСР, в) GC+ЛСР в соотношении 4:6(при различных увеличениях)

3.9. Биологические испытания комплексов глицирама с L – глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в условиях высокогорья

Синтезированные нами комплексы на основе глицирама и двух аминокислот–L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот испытаны на биологическую активностьна высокогорном полигоне Туя-Ашуу (3200 м) в условиях гипоксии.

Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах весом 220-260 гр. в количестве 36 крыс, которые были разделены на 3 группы, каждая группа была дополнительно разделена на 2 подгруппы, как показано в таблице 3.4.1. (Глава 3 , стр.93-94, таблица 3.4.1.1.)



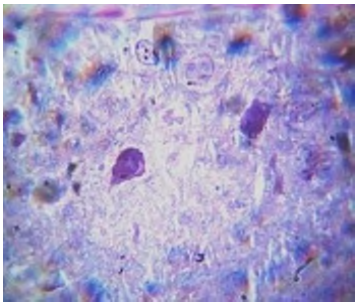
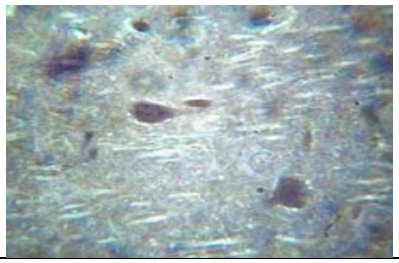


Рис. 5. Контроль. Ткань мозга. Прием L-глутаминовой кислоты в условиях высокогорья. Видны пирамидные клетки коры головного мозга и нейроглия. Нейроны уменьшены в размере по сравнению с нейронами в условиях низкогорья. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение Х 480.	Рис. 6. Ткань мозга. 15 сутки в условиях высокогорья. Кора головного мозга после приема комплекса глицирам+L-глутаминовой кислоты. Видны пирамидные клетки с увеличенными ядрами и выраженной цитоплазмой. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение Х480.



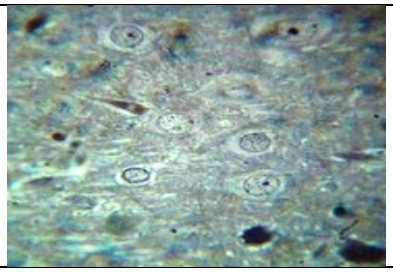


Рис. 7. Контроль. Ткань мозга. D-аспарагиновая кислота. Видны пирамидные клетки коры головного мозга и нейроглия без особых изменений. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение Х 480.	Рис. 8. Опыт. Ткань мозга. 15 сутки опыт (комплекс глицирам + D-аспарагиновая кислота). В коре головного мозга видны пирамидные клетки с хорошо выраженными ядрами и развитыми клетками нейроглии и астроциты. Увеличение Х 480.

Из анализа клеток мозга было установлено, что L-глутаминовая и D-аспарагиновая кислота в комплексе с глицирамом оказывают выраженное нейропротекторное действие. Клетки мозга и кардиомиоциты с более выраженными ядрами и цитоплазмой. Хорошо сохраняется поперечная исчерченность миофибрилл сердечной ткани. Пирамидальные клетки и клетки нейроглии хорошо выражены. Данная активность возможна из-за митохондриальной активности и аккумулированию АТФ в этих клетках за счет препаратов L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот в комплексе с глицирамом.

3.11. Биологические испытания гидрогелей GC и серебряных растворов аминокислот на бактерицидную активность

Были проведены испытания разбавленных образцов от 1:10 до 1:100 как исходного глицирама, концентрацией 10^{-3} М и 10^{-4} М и из устойчивых гидрогелей: GC+ЦСР, GC+ГСР, GC+LCP.

В таблицах 3.11.1.-3.11.4. представлены результаты эксперимента.

Таблицы 3.11.1.-3.11.4. Микробиологические испытания гидрогелей GC с ЦСР, ГСР, ЛСР сравнительно с GC.

Тест - культуры	Глицирам 10^{-3}М /10^{-4}М	Разведения гидрогеля и зоны подавления роста тест-культур в мм			
		1:10	1:20	1:50	1:100
Bacillus cereus	5/8	-/-	-/-	-/-	-/-
Bacillus subtilis	7/7	-/-	-/-	-/-	-/-
Escherichia coli	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Salmonella abony	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Pseudomonas aeruginosa	6/6	-/-	-/-	-/-	-/-
Staphylococcus aureus	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Candida albicans	8/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Тест - культуры	ЦСР 1,25/Гидрогель (глицирам 10^{-3}М и ЦСР 1,25	Разведения гидрогеля и зоны подавления роста тест-культур, в мм			
		1:10	1:20	1:50	1:100
Bacillus cereus	8/7	8/7	4/3	-/-	-/-
Bacillus subtilis	10/8	8/7	4/5	-/-	-/-
Escherichia coli	10/17	16/18	-/8	-/-	-/-
Salmonella abony	16/8	20/-	16/-	10/-	5/-
Pseudomonas aeruginosa	16/16	14/15	12/14	10/10	-/5
Staphylococcus aureus	18/17	14/12	7/6	3/-	-/-
Candida albicans	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Тест - культуры	Гидрогель (глицирам 10^{-3}М + ГСР 1,25)	Разведения гидрогеля и зоны подавления роста тест-культур, в мм			
		1:10	1:20	1:50	1:100
Bacillus cereus	10	7	-	-	-
Bacillus subtilis	12	8	-	-	-
Escherichia coli	8	-	-	-	-
Salmonella abony	15	13	10	5	
Pseudomonas aeruginosa	16	10	3	-	-
Staphylococcus aureus	10	8	7	-	-
Candida albicans	8	-	-	-	-

Тест - культуры	ЛСР 1,25/ Гидрогель (глицирам 10^{-3}М и ЛСР 1,25)	Разведения гидрогеля и зоны подавления роста тест-культур, в мм			
		1:10	1:20	1:50	1:100
Bacillus cereus	15/12	12/8	6/-	-/-	-/-
Bacillus subtilis	15/12	10/10	5/-	-/-	-/-
Escherichia coli	12/10	-/-	-/-	-/-	-/-
Salmonella abony	16/14	13/10	7/-	-/-	-/-
Pseudomonas aeruginosa	10/8	7/7	5/-	-/-	-/-
Staphylococcus aureus	16/15	10/10	7/-	-/-	-/-
Candida albicans	12/10	-/-	-/-	-/-	-/-

Супрамолекулярный гидрогель, формируемый из глицирама и ЦСР, ГСР и ЛСР обладают антибактериальными свойствами, более выраженными по сравнению с исходными компонентами.

Установлено, что антибактериальное действие супрамолекулярного гидрогеля глицирама и ЦСР является перспективным в медицине и дает возможность создания новых антимикробных препаратов.Поскольку ЦСР и гидрогели обладают хорошими антисептическими свойствами, они могут быть применены при лечении ран и ожогов. Высокую активность при разведении 1:10 гидрогели проявили по отношению к Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa, Staphylococcusaureus.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые осуществлен синтез 4 супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами – L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами, L-цистеином, L-лизином, обладающие новыми свойствами; для всех изученных комплексов найдено соотношение компонентов 1:1.
2. Установлена природа межмолекулярного взаимодействия между компонентами комплексов: разрушение цвиттер-ионной формы аминокислот, образование водородных связей, электростатические и гидрофобные взаимодействия, подтвержденные анализом спектроскопических данных, физико-химическими характеристиками и результатами квантово-химического расчета.
3. Впервые получены гидрогели низкоконцентрированного глицирма (10-3 М) при смешении с растворами L-цистеина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина, содержащих нитрат серебра; изучены их спектроскопические, реологические, морфологические характеристики; найдено, что наиболее прочными являются гидрогели глицирама с ЦСР в четырех соотношениях исходных компонентов: (3:7), (4:6), (5:5), (6:4); с ГСР в трех соотношениях: (4:6), (5:5) и (6:4); с ЛСР образуются не прочные гели.
4. В результате впервые проведенных биологических испытаний найдено, что:
   - Молекулярные комплексы глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в условиях высокогорья (Туя-Ашуу, Кыргызстан, 3200 м) проявили выраженное нейпротекторное действие;
   - Супрамолекулярные гидрогели глицирама с ЦСР обнаружили высокую бактерицидную активность против Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphyloccocus aureus; с ГСР – против Salmonella abony, Pseudomonas aeruginosa; и с ЛСР – против Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Salmonella abony, Staphyloccocus aureus по сравнению с исходными соединениями; таким образом, гидрогели проявляют более выраженную активность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные комплексы глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами и гидрогели на основе низко концентрированных растворов глицирама с серебряными растворами цистеина, глутаминовой кислоты, лизина проявляют биологическую активность, которые найдут применение в медицине, как безвредные и эффективные антимикробные средства также, рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве транспортной формы, повышения биодоступности, снижения терапевтической дозы и побочных эффектов лекарственных препаратов. Изученные системы представляют собой большой практический интерес для медицины.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Джуманазарова, А.З.** Изучение ИК-спектров комплексов лаппаконитина гидробромида и глицирама [Текст] / [А.З. Джуманазарова, А.К. Матаипова, А.Р. Хабибуллина, и др.] // Международная научно-практическая конференция «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений», посвященная 60-летию со дня основания Академии наук китайской традиционной медицины и 85-летия со дня рождения академика А.А. Алтымышева. Иссык-Кульская область, с. Чон-Сары-Ой. Кыргызстан, - 2015. - С.61-64. 16-17 октября.

2. **Тологонов, А.** Сравнение рассчитанных и экспериментальных ИК-спектров клозапина и глицирама для интерпретации ИК-спектров их комплексов[Текст] / [А. Тологонов, А.К. Матаипова, А.З. Джуманазарова] // Международная научно-практическая конференция «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений», посвященная 60-летию со дня основания Академии наук китайской традиционной медицины и 85-летия со дня рождения академика А.А. Алтымышева. Иссык-Кульская область, с. Чон-Сары-Ой. Кыргызстан. – 2015. - С.101-106. -16-17 октября.

3. **Джуманазарова, А.З.** Характеристика нейрофизиологической активности диэфиров L-глутаминовой кислоты с помощью дескрипторов. [Текст] / [А.З. Джуманазарова, К.А. Джусупова, А.К. Матаипова] // Материалы Международной научно-практической конференции Аманжоловские чтения-2016 «Проблемы и перспективы современной казахстанской науки». Усть-Каменогорск. - 2016 г. - С 181-186. -8-9 декабря

4. **Джуманазарова, А.З.** Моделирование образования комплексов глицирризиновой кислоты с ароматическими нитропроизводными. [Текст] / [А.З. Джуманазарова, А.К. Матаипова] // Приволжский научный вестник. -№ 3(55). -2016. С.21-26.

5. **Матаипова, А.К.** Биологические испытания в условиях высокогорья комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами. [Текст] / [А.К. Матаипова, А.З. Джуманазарова, Т.К. Кадыралиев, и др.] //Здравоохранение Кыргызстана. - 2017. - № 3. - С.52-57.

6. **Матаипова, А.К.** Методы исследования состава и структуры супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли (гицирама) [Текст] / [А.К. Матаипова, А.З. Джуманазарова] // Известия Национальной академии наук КР. № 5. 2018. Международная научная конференция «Инновационная наука на пороге XXI века», посвященная 75-летию основания Химического института КирФАН СССР, Бишкек. - 2018. - С.156-161.- 23 октября.

7. **Джуманазарова, А.З.** Супрамолекулярные полимеры как основа для создания низкодозных лекарственных препаратов [Текст] / [А.З.Джуманазарова, А.К. Матаипова] // IInternational scientific Congress of the Kyrgyz-Turkish and Turkic-speaking countries on natural and medical sciences 21 - 23 April 2019 at the Osh state University (Osh, Kyrgyzstan). P. 70-71.
8. **Матаипова, А.К.** Механизм формирования и микробиологическая активность супрамолекулярного гидрогеля на основе низкоконцентрированного глицирама и цистеинсеребряного раствора [Текст] / [А. К. Матаипова, А.З. Джуманазарова, А.С. Маметова и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2019. - № 9. – С. 25-29. DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557.
9. **Матаипова, А.К.** Структурные особенности и микробиологическая активность гидрогеля на основе низкоконцентрированного глицирама и глутамат серебряного раствора [Текст] / [А. К. Матаипова, А.З. Джуманазарова, А.С. Маметова и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2019. - № 12. – С. 118-122. DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557.
10. **Mataipova A.K.** Study of diluted amino acids and silver nitrate solutions by dynamic light scattering[Текст] / A.Z. Dzhumanazarova, A.K. Mataipova // Scientific research in the Kyrgyz Republic. EditionNo1 PartIB., - 2021. - P.38-46.
11. **Mataipova A.K.** Исследование супрамолекулярного комплекса моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) L-глутаминовой кислотой [Текст] [А.З. Джуманазарова, А. К. Матаипова, А.С. Маметова и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 7 – С. 66-70.
12. **Матаипова А.К.** Гелеобразование в низкоконцентрированных растворах глицирама и аминокислот в присутствии нитрата серебра / [А. К. Матаипова, А.З. Джуманазарова, А. Абдуллаева] // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т.7. № 11. С. 11-21. (РИНЦ). https://doi.org/10.33619/2414-2948/72/

РЕЗЮМЕ

диссертации Матаиповой Анаркан Кушубаковнына тему: «Синтез и свойства супрамолекулярных систем глицирама и некоторых аминокислот» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Ключевые слова: глицирам, аминокислоты, глицин, цистеин, лизин, D-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, серебряные растворы аминокислот, супрамолекулярные комплексы, низкомолекулярные гидрогели.

Объект исследования: глицирам, аминокислоты (глицин, цистеин, лизин, D-аспарагиновая, L-глутаминовая кислоты), цистеин-, глутамин-, лизин-серебряные растворы и супрамолекулярные комплексы на их основе.

Предмет исследования: закономерности образования супрамолекулярных систем, включающих в себя глицирам и аминокислоты и условия образования гидрогелей на основе глицирама в зависимости от природы аминокислот в растворе нитрата серебра (в серебряных растворах аминокислот).

Цель работы:синтез и изучение супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами и с их серебряными растворами.

Методы исследования и аппаратура: ИК-Фурье-спектрометры: AgilentCary 600, FTIR-801 Simex, NicoletAvatar 370 GDTS; ФСМ-2021, ООО «Инфраспек». УФ-спектрофотометры: ПЭ-5400УФ, а также УФ-спектрофотометр СФ-200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР»; прибор динамического лазерного светорассеяния MalvernZetasizerNanoZS 90 (Великобритания), 2013; сканирующий электронный микроскоп ЭМ - JEOLJSM-6490LA; орбитальный мультишейкерMultiPSU-20; планетарная шаровая мельница рм 200 (retsch).

Полученные результаты и их новизна. Впервые синтезированы и определены строения супрамолекулярных комплексов на основе глицирама и L-цистеина, L-лизина, L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот в соотношении 1:1. Впервые проведено испытание супрамолекулярных комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами на биологическую активность в условиях высокогорья (Туя-Ашуу, Кыргызская Республика, 3200м над уровнем моря). Установлена нейропротекторная активность изученных комплексов в условиях высокогорья. Получены и охарактеризованы, ранее неописанные, гидрогели на основе низкоконцентрированных растворов глицирама и аминокислот (цистеин, глутаминовая кислота, лизин) в присутствии нитрата серебра. Гидрогели испытаны на бактерицидную активность при больших разбавлениях и обнаружили хорошую эффективность.

Рекомендации по использованию. Полученные данные представляют определенный вклад в развитие современной супрамолекулярной химии и могут быть рекомендованы для использования в научных исследованиях ВУЗов химико-биологического направления.

Область применения. Супрамолекулярная химия, биологическая химия, фармацевтическая химия, медицина.

«Глицирамдын жана кээ бир аминокислоталардын супрамолекулалык системаларынын синтези жана касиеттери» деген темада 02.00.03 – органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: глицирам, аминокислоталар, глицин, цистеин, лизин, D-аспарагин кислотасы, L-глутамин кислотасы, аминокислоталардын күмүш эритмелери, супрамолекулалык комплекстер, төмөнкү молекулалык гидрогелдер.

Изилдөөнүн объектиси: глицирам, аминокислоталар (глицин, цистеин, лизин, D-аспарагин, L-глутамин кислоталары), цистеин-, глутамин-, лизин-күмүш эритмелери жана алардын негизиндеги супрамолекулалык комплекстер.

Изилдөөнүн предмети: глицирамды жана аминокислоталарды жана күмүш нитратынын эритмесинде (аминокислоталардын күмүш эритмелеринде) аминокислоталардын табиятына жараша глицирамдын негизиндеги гидрогелдеринин пайда болуу шарттарын өзүнө камтыган супрамолекулалык системалардын пайда болуу закон ченемдүүлүктөрү.

Изилдөөнүн максаты: Глицирамдын аминокислоталар жана алардын күмүш эритмелери менен супрамолекулалык комплекстерин синтездөө жана изилдөө.

Изилдөөнүн ыкмалары жана жабдуулары: ИК-Фурье-спектрометрлер: AgilentCary 600, FTIR-801 Simex, NicoletAvatar 370 GDTS; ФСМ-2021, ООО «Инфраспек». УФ-спектрофотометрлер: ПЭ-5400УФ жана УФ-спектрофотометр СФ-200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР»; динамикалык лазердик жарык чачуучу MalvernZetasizerNanoZS 90 (Великобритания), 2013 аппараты; сканердоочу электрондук микроскоп ЭМ - JEOLJSM-6490LA; орбиталдык мультишейкер MultiPSU-20; планетрадык шар тегирмени рм 200 (retsch).

Алынган жыйынтыктар жана изилдөөнүн жаңылыгы. Биринчи жолу катуу жана суюк фазаларда 1:1 катышында глицирам жана глицин, L – цистеин, L – лизин, L – глутамин жана D – аспарагин кислоталарынын негизинде супрамолекулалык комплекстер синтезделди жана структуралары аныкталды. Биринчи жолу глицирамдын L – глутамин жана D – аспарагин кислоталары менен супрамолекулалык комплекстери бийик тоолуу шарттарда (Кыргыз республикасы, Төө-Ашуу, дениз денгээлинен 3200 м бийиктикте) биологиялык активдүүлүгүнө сыналган. Изилденген комплекстердин бийик тоолуу шарттарда нейропротектордук активдүүлүгү белгиленген. Күмүш нитратынын катышуусунда глицирамдын жана аминокислоталардын (цистеин, глутамин кислотасы, лизин) төмөнкү концентрациядагы эритмелеринин негизинде мурда сүрөттөлбөгөн гидрогелдер алынган жана мунөздөлгөн. Гидрогелдер жорку

суюлтууларда бактерициддик активдүүлүк үчүн сыналган жана жакшы эффективдүүлүгүн көрсөткөн.

Колдонуу боюнча сунуштар. Алынган маалыматтар азыркы супрамолекулалык химиянын өнүгүшүнө белгилүү бир салым болуп саналат жана химия жана биология тармагындагы университеттердин илимий изилдөөлөрүндө колдонууга сунуш кылынышы мүмкүн.

Колдонуу тармагы. Супрамолекулалык химия, биохимия, фармацевтикалык химия, медицина.

SUMMARY

the dissertation of Mataipova Anarkan Kushubakovna on the theme: «Synthesis and properties of supramolecular systems of glycyram and some amino acids» for the degree of Candidate of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 – organic chemistry

Key words: glycyram, amino acids, glycine, cysteine, lysine, D-aspartic acid, L-glutamic acid, amino acid silver solutions, supramolecular complexes, low molecular weight hydrogels.

Object of the study: glycyram, amino acids (glycine, cysteine, lysine, D-aspartic, L-glutamic acids), cysteine-, glutamine-, lysine-silver solutions and supramolecular complexes based on them.

Subject of research: formation patterns of supramolecular systems, including glycyram and amino acids, formation conditions of hydrogels based on glycyram, depending on the amino acids nature in a solution of silver nitrate (in silver solution of amino acids).

Subject of study: synthesis and study of glycyram supramolecular complexes with amino acids and their silver solutions.

Research methods and equipment: IR-Fourier spectrometers: Agilent Cary 600, FTIR-801 Simex, NicoletAvatar 370 GDTS; FSM-2021, Infraspek LLC. UV spectrophotometers: PE-5400UF, as well as UV spectrophotometer SF-200 of ZAO OKB SPECTR; dynamic laser light scattering device MalvernZetasizerNanoZS 90 (Great Britain), 2013; scanning electron microscope EM – JEOLJSM-6490LA; orbital multishaker MultiPSU-20; planetary ball mill rm 200 (retch).

Obtained results and their novelty. For the first time, the supramolecular complexes structures based on glycyram and glycine, L-cysteine, L-lysine, L-glutamic and D-aspartic acids in a ratio of 1:1 in solid and liquid phases were synthesized and determined. For the first time, supramolecular complexes of glycyram with L-glutamic and D-aspartic acids were tested for biological activity in high mountains (Tuya-Ashuu, Kyrgyz Republic, 3200 m above sea level). The neuroprotective activity of studied complexes in high altitude conditions was

established. Previously undescribed hydrogels based on low-concentration solutions of glycyram and amino acids (cysteine, glutamic acid, lysine) in the presence of silver nitrate were obtained and characterized. The hydrogels have been tested for bactericidal activity at high dilutions and have found good efficacy.

Recommendations for use. The data obtained represent a certain contribution to the development of modern supramolecular chemistry and can be recommended for use in scientific research of universities in the chemistry and biology fields.

Application area. Supramolecular chemistry, biological chemistry, pharmaceutical chemistry, medicine.