

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИТОТЕХНОЛОГИЙ**

**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 -2023**

**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 Национальной академии наук Кыргызской Республики.

**Научный руководитель:** **Джуманазарова Асилкан Зулпукарровна**  
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 химии 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 общей химии (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](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 <https://vak.kg>

Автореферат разослан 29 декабря 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук,



Э.А. Шабданова

## ОБЩАЯ ХРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** В настоящее время существует высокая потребность в безопасных лекарственных препаратах с улучшенными свойствами [Е. А. Третьякова, 2012]. Одним из перспективных путей создания таких препаратов является молекулярное комплексообразование с образованием супрамолекулярных систем (СМС). Исследования в этой области являются неотъемлемой частью современной прикладной и фундаментальной химической науки, поскольку СМС могут быть использованы как системы доставки с контролируемым высвобождением, повышением стабильности, снижением терапевтической дозы и побочных эффектов лекарственных средств [Н. Е. Поляков, 2011].

В качестве вспомогательных веществ для получения таких СМС часто используют углеводсодержащие метаболиты солодок (*Glycyrrhiza glabra.*, *Glycyrrhiza uralensis.*), в частности, моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты – глицирам (ГС) для образования комплексов с лекарственными веществами – фармаконами [Т. Г. Толстикова, 2007].

Изучение литературы показало [Л. А. Яковишин, 2018], что исследования СМС на основе ГС с аминокислотами не достаточны, хотя аминокислоты представляют большой интерес из-за важных и разнообразных физиологических эффектов в организме [Х. Д. Якубке, 1985]. В то же время, ГС сам обладает разнообразной биологической активностью, такой как противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая и др. [А. С. Аммосов, 2003].

Другой модификацией улучшения свойств лекарственных препаратов - ГС и аминокислот, является формирование гидрогелей, основанных на растворах в миллимолярных концентрациях в присутствии нитрата серебра, подобно гидрогелям оксациллина [Е. П. Алексеева, 2012] и хитозана [М. М. Овчинников, 2016].

Поэтому расширение арсенала подобных СМС, сочетающих в себе свойства глицирама, аминокислот, а в гидрогелях еще нитрата серебра, представляется весьма актуальной задачей для медицинских целей.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии и фитотехнологий НАН КР по проекту «Разработка химико-технологических и биологических способов переработки природного, минерального и органического сырья Кыргызской Республики». Государственная регистрация №0007487. Раздел «Разработка

супрамолекулярных систем из активных веществ растений, основ для создания препаратов для нужд медицины и сельского хозяйства», 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 супрамолекулярные комплексы 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, содержащими 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*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*).

**Научная новизна полученных результатов.** Синтезированы и определены характеристики ранее не изученных супрамолекулярных комплексов на основе глицирама и аминокислот: L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот, L-цистеина, L-лизина; для всех комплексов установлено соотношение компонентов 1:1.

Впервые изучена адаптирующая активность (в течение первых двух недель) супрамолекулярных комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в высокогорье (Туя-Ашуу, Кыргызская Республика, 3200 м над уровнем моря). Установлена нейропротекторная активность изученных комплексов в условиях высокогорья.

Получены и охарактеризованы ранее не описанные гидрогели на основе низкоконцентрированных растворов глицирама и растворов L-цистеина с нитратом серебра (ЦСР), L-глутаминовой кислоты с нитратом серебра (ГСР), L-лизина с нитратом серебра (ЛСР). Испытания их на антибактериальную активность показало, что супрамолекулярные гидрогели глицирама с ЦСР обнаружили

высокую активность против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; с ГСР – против *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*; и с ЛСР – против *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus* по сравнению с исходными соединениями.

**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 лабораторных испытаний от 06.06.2017 г., Приложение 2).

Гидрогели низкоконцентрированных растворов глицирама и растворов аминокислот – L-цистеина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина в присутствии нитрата серебра показали выраженную антибактериальную активность против *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (Акт лабораторных испытаний от 07.09.2020 г., Приложение 3) и представляют большой практический интерес для медицины.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. 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 функциональных групп 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 глицирама с растворами L-цистеина (ЦСР), L-глутаминовой кислоты (ГСР), L-лизина (ЛСР), содержащих нитрат серебра, состоящие из уникальных компонентов в низких концентрациях, увеличивающих их биодоступность. Итоги изучения 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 период адаптации организма в условиях высокогорья (Туя-Ашуу, Кыргызстан, 3200 м);

б) супрамолекулярных гидрогелей глицирама с ЦСР, глицирама с ГСР и глицирама с ЛСР на бактерицидную активность на патогенных и условно патогенных микроорганизмах (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*).

**Личный вклад соискателя.** Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены самим автором или при его непосредственном участии: выполнила подбор оптимальных условий получения исследованных композиций, изучила их состав и физические характеристики, изучила образцы физико-химическими методами УФ- и ИК- спектроскопии, ДРС, СЭМ; провела обработку, обобщение полученных результатов и сформулировала основные выводы.

**Апробации результатов диссертации.** Основные результаты диссертационной работы обсуждались на: Международной научно-практической конференции «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений» (с. Чон-Сары-Ой, 2015); Международной научно-практической конференции «Аманжоловские чтения-2016 «Проблемы и перспективы современной Казахстанской науки» (Усть-Каменогорск, 2016); 8<sup>th</sup> International IUPAC Symposium «Macro- and Supramolecular Architectures and Materials» (MAM-17), (Sochi, 2017); The 2-nd Struchkov Meeting International Workshop on Chemical Crystallography and Structural Biology (Moscow, 2018); I International scientific Congress of the Kyrgyz-Turkish and Turkic-speaking countries on natural and medical sciences at the Osh state University (Osh, 2019); 18<sup>th</sup> IUPAC International Symposium on Macro Molecular Complexes (MMC-18), (Moscow, 2019); Международной научной конференции «Наука и инновации» (Ташкент, 2021).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано 11 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 изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 62 рисунка и состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 140 источников.

## 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 1. 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 глицирризиновой кислоты и глицирама.

**1.3. Супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты и глицирама с аминокислотами и области их использования.** Обсуждены комплексы глицирризиновой 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 2. Материалы и методы исследования**

**Объектом исследования** являются глицирам, аминокислоты (глицин, цистеин, лизин, D-аспарагиновая, L-глутаминовая кислоты), цистеин-, глутамин-, лизин- серебряные растворы 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.

**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**

**2.2.1. ИК-спектроскопия.** Использованы ИК-Фурье-спектрометр Agilent Cary 600, ИК-Фурье спектрометр FTIR-801 Simex, Nicolet Avatar 370 GDTS; ИК-Фурье-спектрометр ФСМ-2021, ООО «Инфраспек».

**2.2.2. УФ-спектроскопия.** Использованы спектрофотометр ПЭ-5400УФ, УФ-спектрометр СФ-200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР».

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

**2.2.4. Метод динамического рассеяния света (ДРС).** Использован прибор динамического лазерного светорассеяния Malvern Zetasizer Nano ZS 90 (Великобритания), 2013.

**2.2.5. Метод изомолярных серий (метод Остромысленского – Жоба).** Изомолярные серии водных растворов компонентов смешиваются в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1) при неизменном общем объеме.

**2.2.6. 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 низкоконцентрированных растворов аминокислот в присутствии нитрата серебра.** Из растворов L-Cys, L-Glu, L-Lys и нитрата серебра ( $10^{-3}M$ ) получены изомолярные серии в 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.

### 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 рисунке 3.1.2 можно видеть зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=255$  нм,  $Gly=10^{-4}M$  и  $GC=10^{-4}M$ , pH 7,2; из зависимости  $\Delta A$  и соотношений изомолярной серии установлено соотношение компонентов в комплексе, равное 1:1

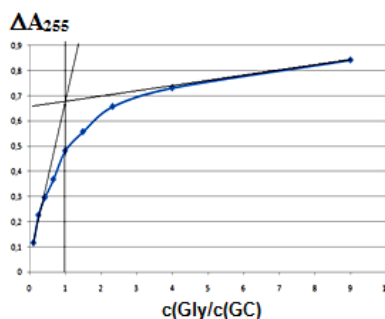
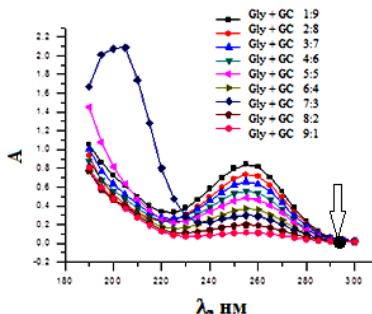


Рисунок 3.1.2 - УФ-спектры поглощения GC и Gly в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Gly  $10^{-4}$  моль/л).

Рисунок 3.1.3 - Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=255$  нм ( $c(Gly)=10^{-4}M$ ,  $c(GC)=10^{-4}M$ , pH 7,2)).

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

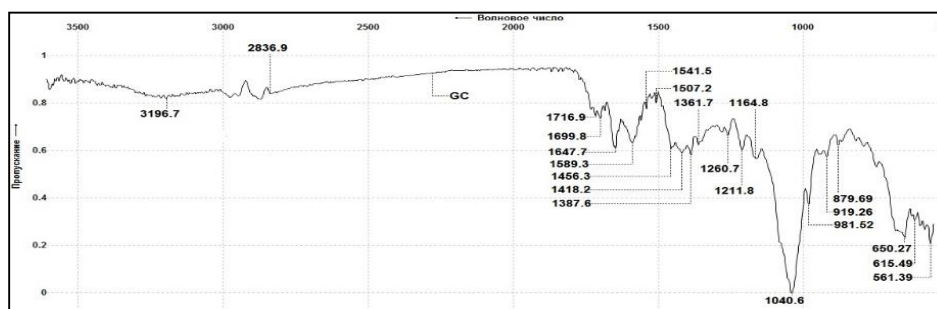


Рисунок 3.1.2.1 - ИК-спектр глицирама, GC.



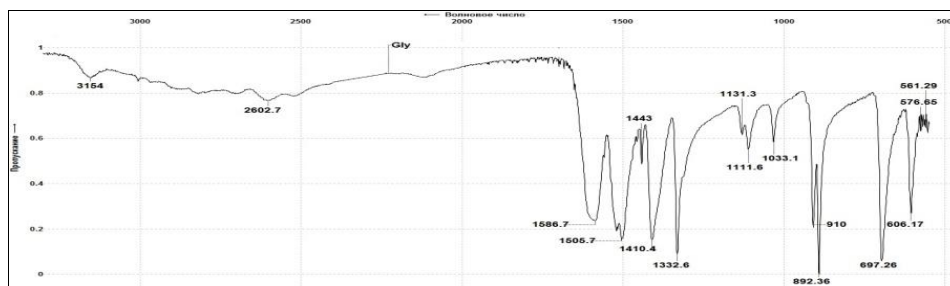


Рисунок 3.1.2.2 - ИК спектр глицина (Gly).

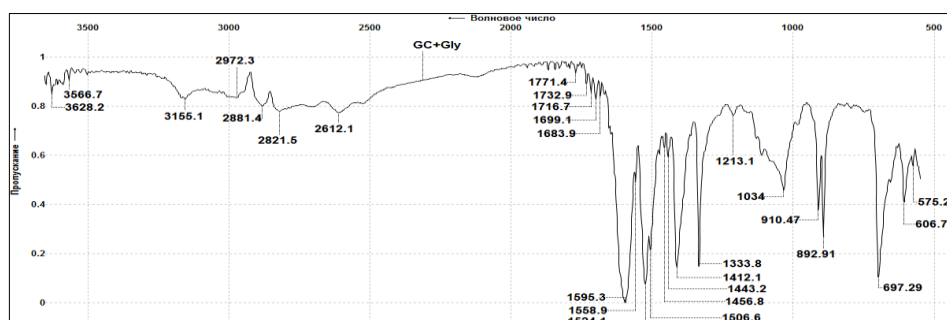


Рисунок 3.1.2.3 - ИК спектр комплекса GC+Gly.

Анализ ИК-спектров GC и Gly и их комплекса показывает, что при образовании СМС систем, в основном участвуют ионизованные карбоксильные группы аминокислоты, полоса пропускания которой в комплексе смещается на  $8 \text{ см}^{-1}$ , происходит разрушение цвиттер-ионной формы аминокислоты, о чем свидетельствует появление полос пропускания в области  $3628,2\text{-}3566,7 \text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям NH связи, которые отсутствуют в исходном глицине. Имеет место смещение полосы пропускания C11=O глицирама на  $37 \text{ см}^{-1}$ , а также смещение полосы пропускания C-O-C, C-OH связей на  $7 \text{ см}^{-1}$ , при этом интенсивность пропускания уменьшается. Претерпевают изменения и СН связи обеих молекул. Все это свидетельствует о 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 рисунке 3.2.1.2 приведены УФ-спектры поглощения растворов GC и Glu в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Glu  $10^{-4}$  моль/л); на рисунке 3.2.1.3 показана зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=235 \text{ нм}$  ( $c(\text{Glu}) = 10^{-4}\text{М}$ ,  $c(\text{GC}) = 10^{-4}\text{М}$ , pH 7,2), из которой следует, что соотношение компонентов в комплексе равно 1:1.

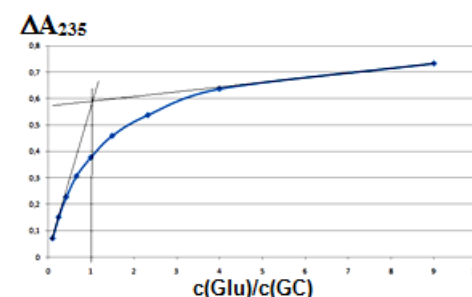
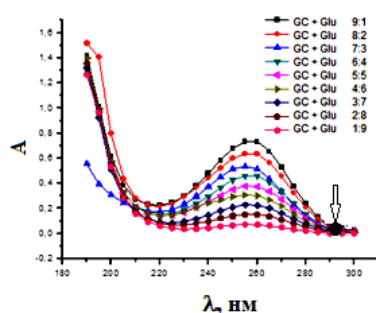


Рисунок 3.2.1.2 - УФ-спектры поглощения растворов GC и Glu в изомолярных соотношениях при рН 7,2 (концентрация GC и Glu  $10^{-4}$  моль/л).

Рисунок 3.2.1.3 - Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=235$  нм ( $c(\text{Glu})=10^{-4}$ М,  $c(\text{GC})=10^{-4}$ М, рН 7,2).

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

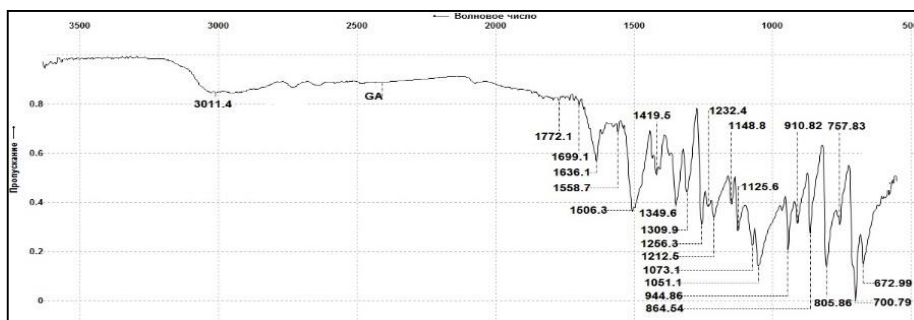


Рисунок 3.2.2.1 - ИК спектр L-глутаминовой кислоты (Glu)

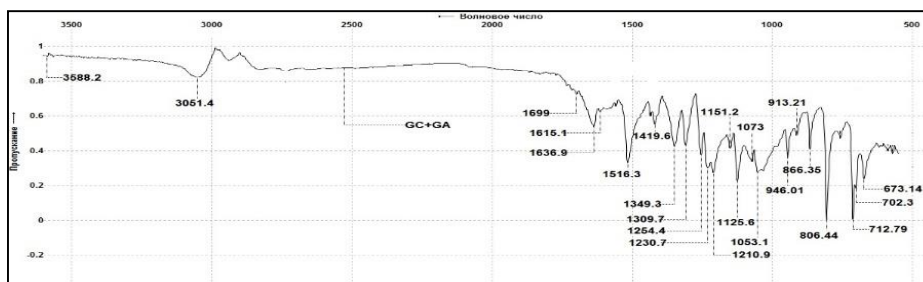


Рисунок 3.2.2.2 - ИК спектр комплекса GC и L-Glu.

При взаимодействии GC и Glu неионизованная карбоксильная группа Glu остается без изменения, но происходит разрушение цвиттер-ионной формы аминокислоты, о чем свидетельствует появление полос пропускания в области  $3588 \text{ см}^{-1}$ , характерное для валентных колебаний NH, отсутствующие в исходных соединениях. Имеет место смещение полосы, ответственной за COO- на  $10 \text{ см}^{-1}$ , а также полосы  $\text{C}_{11}=\text{O}$  на  $10 \text{ см}^{-1}$ , также во взаимодействии принимают участие связи C-O-C, C-OH глицирама – смещение полосы пропускания составляет  $13 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, здесь также имеет место взаимодействие между компонентами комплекса.

### 3.3. Комплексообразование между GC и D-аспарагиновой кислотой (Asp).

3.3.1. *УФ-спектроскопическое изучение соотношений компонентов комплекса GC+Asp.* На рисунке 3.3.1.1 приведены УФ-спектры поглощения растворов GC и Asp в изомолярных соотношениях при рН 7,2 (концентрация GC и Asp  $10^{-4}$  моль/л); на рисунке 3.3.1.2 показана зависимость изменения оптической

плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=240$  нм ( $c(\text{Asp})=10^{-4}\text{M}$ ,  $c(\text{GC})=10^{-4}\text{M}$ , pH 7,2), из которой следует, что соотношение компонентов в комплексе равно 1:1.

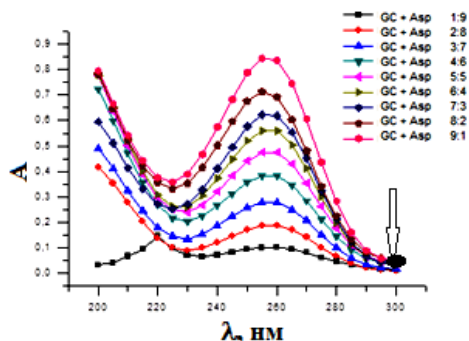


Рисунок 3.2.1.2 - УФ-спектры поглощения растворов GC и Asp в изомолярных соотношениях при pH 7,2 (концентрация GC и Asp  $10^{-4}$  моль/л).

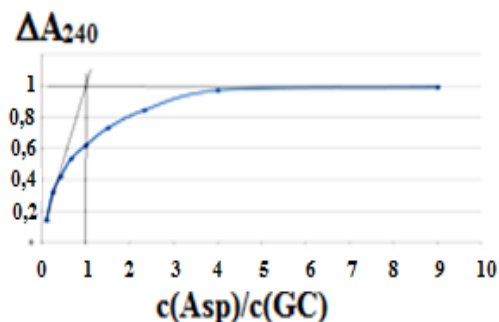


Рисунок 3.2.1.3 - Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=235$  нм ( $c(\text{Glu})=10^{-4}\text{M}$ ,  $c(\text{GC})=10^{-4}\text{M}$ , pH 7,2).

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

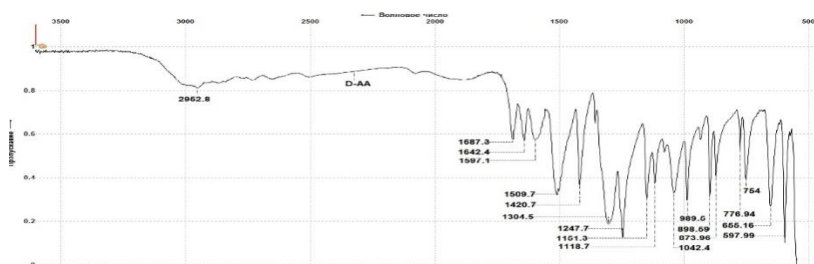


Рисунок 3.3.2.1 - ИК-спектр D-аспарагиновой кислоты (Asp).

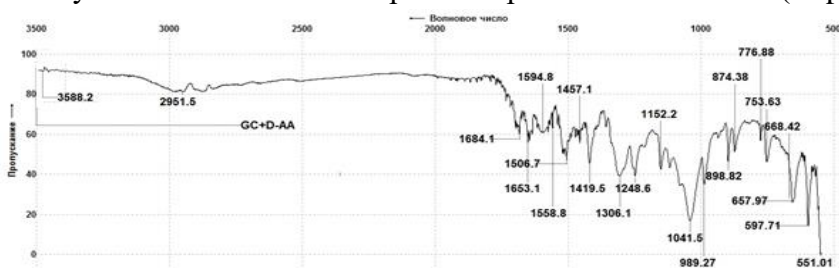


Рисунок 3.3.2.2 - ИК-спектр комплекса глицирама (GC) с D-аспарагиновой кислотой (Asp).

Из сравнения выше приведенных ИК-спектров GC и Asp при их взаимодействии можно также видеть, что при образовании молекулярного комплекса происходит разрушение цвиттер-ионной формы аминокислоты, о чем свидетельствует появление полос поглощения в области  $3588,2 \text{ см}^{-1}$ , характерные для NH групп; происходит смещение аминокислотной полосы  $\text{I NH}_3^+$  на  $-10,6 \text{ см}^{-1}$ ,

а смещение  $\text{COO}^-$  - на  $31 \text{ cm}^{-1}$ , вступают во взаимодействие также С-О-С, С-ОН в GC, смещение полос пропускания которых составляет  $12 \text{ cm}^{-1}$ , все это свидетельствует о наличии взаимодействия между компонентами комплекса.

### 3.4. Комплексообразование между GC и L- цистеином (Cys)

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

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. При этом максимум поглощения GC ( $10^{-3} \text{ M}$  раствор), при увеличении концентраций практически не изменяется.

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

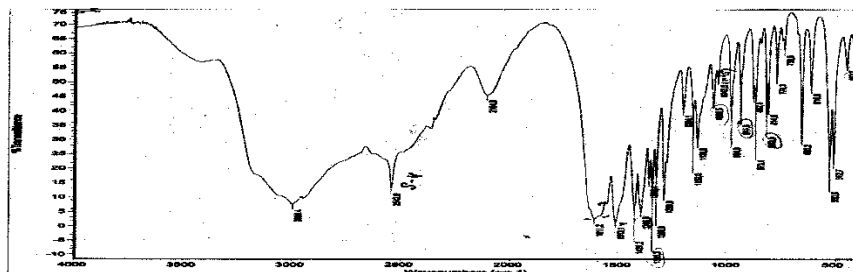


Рисунок 3.4.2.1 - ИК-спектр L-цистеина (Cys).

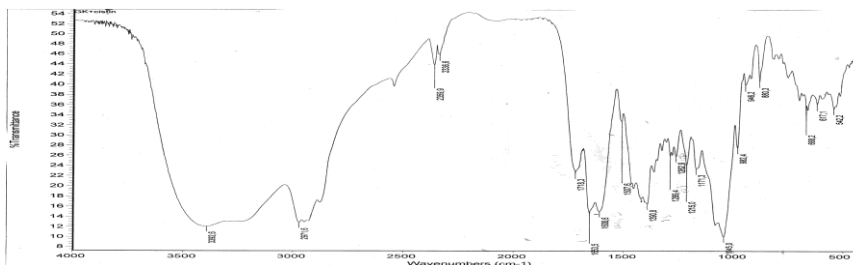


Рисунок 3.4.2.2 - ИК-спектр комплекса GC с L-цистеином (Cys).

Анализ ИК-спектров исходных соединений (GC и Cys) и сравнение их со спектром их комплекса показывает, что значительные изменения претерпевают  $\text{NH}_3^+$  цистеина, в комплексе происходит сдвиг полос на  $+23,8 \text{ cm}^{-1}$ , также изменяются полосы ОН и NH GC; полоса тиольной связи не проявляется. Аминокислотная полоса I  $\text{NH}_3^+$  сдвигается в комплексе на  $+3 \text{ cm}^{-1}$ , полоса карбоксильной группы изменяется на  $6 \text{ cm}^{-1}$ . Таким образом, указанные изменения могут свидетельствовать о взаимодействиях между молекулой GC и Cys.

### 3.5. Комплексообразование между GC и L-лизином (Lys)

3.5.1. УФ-спектроскопическое определение наличия взаимодействия компонентов комплекса GC и Lys. Наличие межмолекулярных взаимодействий между GC и 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.

**3.5.2. Синтез супрамолекулярного комплекса глицирама (GC) с L-лизинном (Lys); ИК-спектроскопическое изучение.** Из ИК-спектров GC и Lys (рис.3.5.2.1.) и их молекулярного комплекса (рис.3.5.2.2.) видно, что существует взаимодействие, в которое вовлечены как цвиттер-ионная форма аминокислоты, так и ее боковая аминогруппа: в комплексе возникают множество мало интенсивных полос от 3886 – 3675,6 ( $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>), также возникает широкая полоса (3403,7 см<sup>-1</sup>), ответственная за взаимодействия OH и NH<sub>4</sub><sup>+</sup> GC.

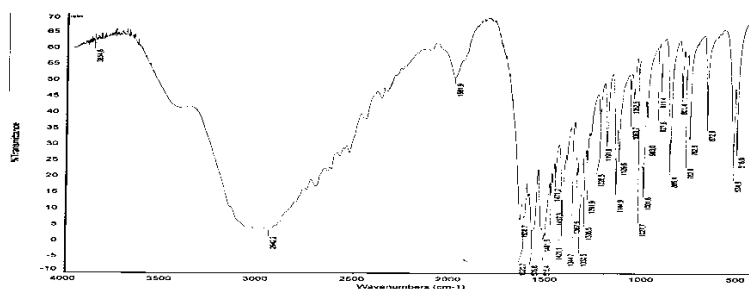


Рисунок 3.5.2.1 - ИК-спектр L-Lys.

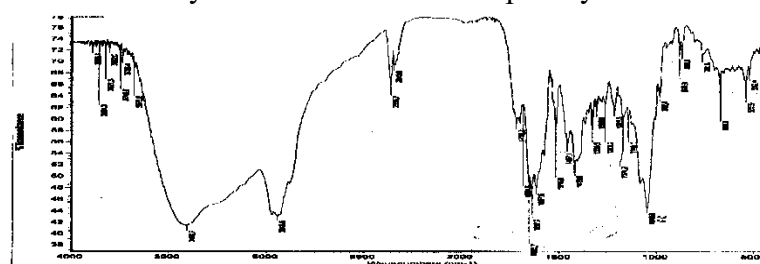


Рисунок 3.5.2.2 - ИК-спектр комплекса GC+ Lys.

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 можно сделать заключение о том, что получены супрамолекулярные комплексы глицирама с глицином, L-цистеином, L-лизинном, L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в соотношении 1:1.

**3.6. Моделирование строения супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами. Квантово-химические расчеты.** 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 рисунке 3.6.2.

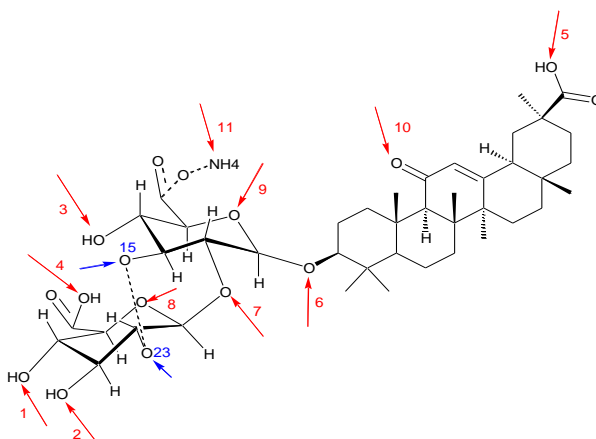


Рисунок 3.6.2 - Вероятные места образования комплексов глицирама и цвиттер-ионов аминокислот посредством водородных связей.

Минимизация энергии индивидуальных молекул проведена с помощью полуэмпирического метода PM6 в комплексе программ GAUSSIAN, а минимизация энергии комплекса - неэмпирическим квантово-химическим методом MP2/6-311++G(d,p). Расчет энергий взаимодействующих молекул производился по формуле:  $\Delta H = H_{(комплекс)} - (H_{GC} + H_{аминокислота})$ ,

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

Из графика (рис.3.6.3) можно сделать заключение о том, что наиболее прочные комплексы Gly образует в положениях - 3, 6, 11; Glu в положениях - 4, 6, 11; Lys в положениях - 2, 5, 11.

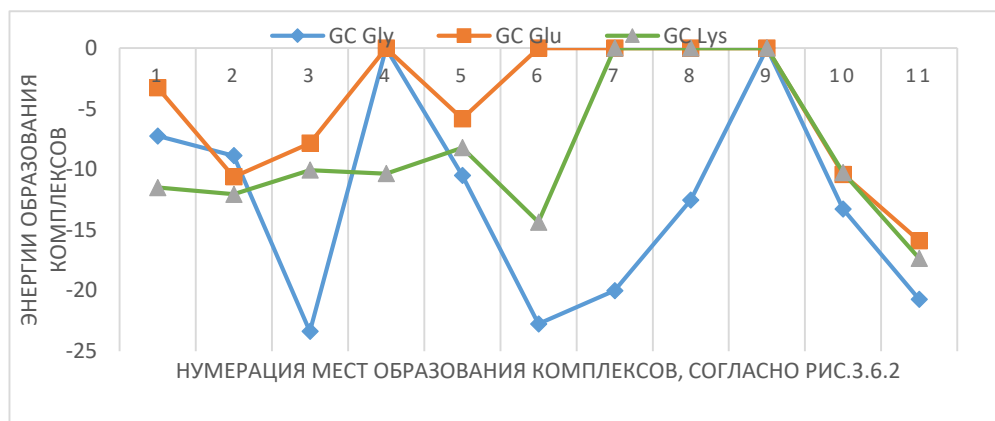


Рисунок 3.6.3 - Распределение СМС глицирама с аминокислотами по теплотам образования комплексов с образованием водородной связи.

### 3.7. Термодинамические и физико-химические характеристики изученных комплексов

В таблицах 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3 представлены результаты расчетов термодинамических характеристик, температуры плавления, оптическая активность, а также результаты элементного анализа изученных комплексов,

соответственно. Эти данные свидетельствуют об образовании комплексов с новыми свойствами, которые отличаются от свойств исходных соединений.

Таблица 3.7.1 - Термодинамические параметры комплексообразования GC и аминокислот: глицина, L-цистеина, L-лизина, L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот

Комплекс	K, M <sup>-1</sup>	ΔG, Дж/моль	ΔG, ккал/моль
GC·Gly	2,10·10 <sup>4</sup>	-2,46·10 <sup>4</sup>	-5,87
GC·Glu	1,94·10 <sup>4</sup>	-2,43·10 <sup>4</sup>	-5,80
GC·Asp	1,90·10 <sup>4</sup>	-2,42·10 <sup>4</sup>	-5,78
GC·Cys	5,17·10 <sup>4</sup>	-2,70·10 <sup>4</sup>	-6,45
GC·Lys	1,80·10 <sup>4</sup>	-2,26·10 <sup>4</sup>	-5,40

Таблица 3.7.2 - Температура плавления и оптическая активность супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами

Компоненты	T <sub>плав.</sub> <sup>0</sup> C исходных веществ	T <sub>плав.</sub> <sup>0</sup> C компл. GC+a-к-та	Уд.вращение, [α] <sup>20</sup> <sub>дисх.</sub> веществ	Уд. вращение, [α] <sup>20</sup> <sub>Дкомпл.</sub> GC+a-к-та
Глицирам (GC)	220-222		140,45 <sup>0</sup>	
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 3.7.3 - Элементный анализ комплексов GC с Gly, Glu, Asp, Cys, Lys

Соединение	Брутто формула	Выч-но,% /най-но,%	Выч-но,% /най-но, %	Выч-но,% /най-но, %
		C	H	N
GC+Gly	C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> O <sub>16</sub> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ·4H <sub>2</sub> O·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	53,50 / 53,98	7,90 / 7,60	2,84 / 2,35
GC+Glu	C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> O <sub>16</sub> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ·4H <sub>2</sub> O·C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	53,26 / 53,47	7,74 / 7,68	2,64 / 2,92
GC+Asp	C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> O <sub>16</sub> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ·4H <sub>2</sub> O·C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	52,82 / 52,91	7,66 / 7,53	2,68 / 2,97
GC+Cys	C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> O <sub>16</sub> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ·4H <sub>2</sub> O·C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	52,27 / 52,67	7,74 / 7,75	2,71 / 3,23
GC+Lys	C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> O <sub>16</sub> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ·4H <sub>2</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	54,44 / 54,72	8,22 / 8,81	3,97 / 3,58

**3.8. Определение размера дисперсной фазы растворов аминокислот и нитрата серебра.** С целью расширения числа молекул, способных образовывать гидрогели с растворами серебра, нами изучены процессы гелеобразования L-глутаминовой кислоты (ГСР) и L-лизина (ЛСР) с разбавленными растворами нитрата серебра сравнительно с ЦСР.

Методом ДРС изучены распределения частиц дисперсной фазы для ЦСР, ГСР и ЛСР. При смешении мМ растворов аминокислот с разбавленным раствором нитрата серебра получаются золи, которые характеризуются различным распределением дисперсной фазы, в том числе наноразмера.

**3.8.1. УФ-спектры растворов ЦСР, ГСР и ЛСР.** Из результатов изучения УФ-спектров ЦСР, ГСР и ЛСР 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 олигомерных супрамолекулярных цепочек.

**3.8.2. Синтез супрамолекулярных гидрогелей GC с ЦСР, ГСР, ЛСР и их прочность.** Нами получена гидрогель GC при смешении с ЦСР, ГСР и ЛСР. 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.

**3.8.3. ИК-спектры гидрогелей GC, образованных с ЦСР, ГСР и ЛСР.** Гидрогели, полученные на основе GC и ЦСР, ГСР и ЛСР были высушены и изучены их ИК-спектры.

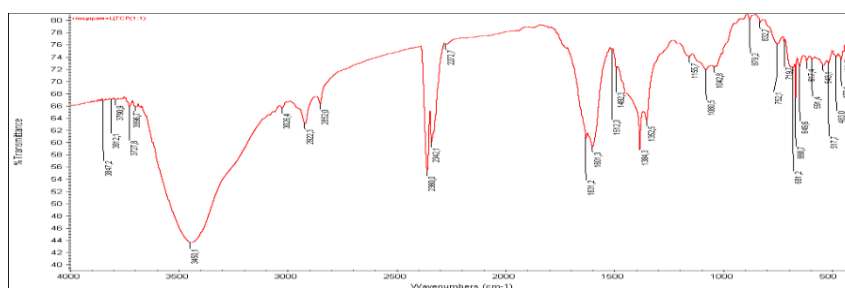


Рисунок 3.8.3.1. - ИК-спектр гидрогеля GC + ЦСР.

Из анализа спектров исходных GC, Cys и их гидрогели можно видеть, что в гидрогеле исчезает полоса  $2543\text{ см}^{-1}$ , 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,  $1611 \rightarrow 1631\text{ см}^{-1}$  и  $1427 \rightarrow 1492,3\text{ см}^{-1}$ , соответственно. Смещение полосы поглощения  $2995\text{ см}^{-1}$ , которая характеризует  $(\text{NH}_3^+)$  в область низких частот  $3450,1\text{ см}^{-1}$ , 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.

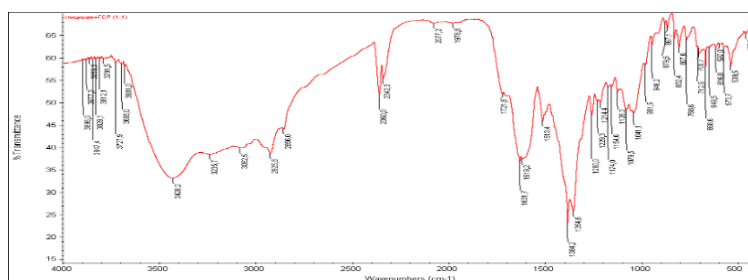


Рисунок 3.8.3.2 - ИК-спектр гидрогеля GC + ГСР.



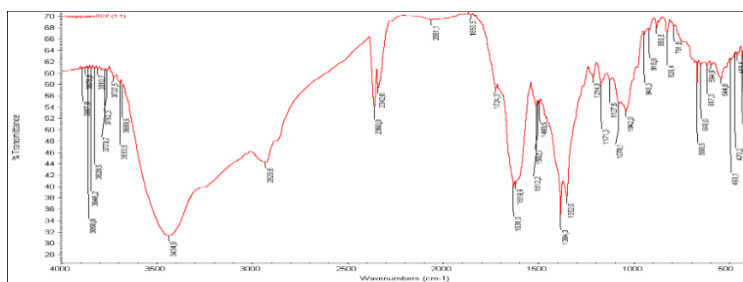


Рисунок 3.8.3.3 - ИК-спектр гидрогеля GC + ЛСР.

Интересно отметить, что ИК-спектр гидрогели GC и ЛСР, по характеру похож на ИК-спектр молекулярного комплекса GC с лизином (рис.3.8.3.3.), что может свидетельствовать о том, что скорее идет взаимодействие между GC и лизином. Лизин не способен образовывать полимерные структуры, подобно цистеину и глутаминовой кислоте, чем и объясняется отсутствие гелеобразования.

#### **3.8.4. Реологические свойства гидрогелей GC с ЦСР, ГСР и ЛСР**

Реологические исследования полученных гелей показали, что наиболее прочные гели образуются при смешении GC с ЦСР по сравнению с раствором GC, и менее прочные гели образуют GC с растворами глутаминовой кислоты и лизина, содержащих нитрат серебра.

#### **3.8.5. Морфология гидрогелей GC с ЦСР, ГСР и ЛСР, полученная 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, приведен на рисунке 3.8.5.1.

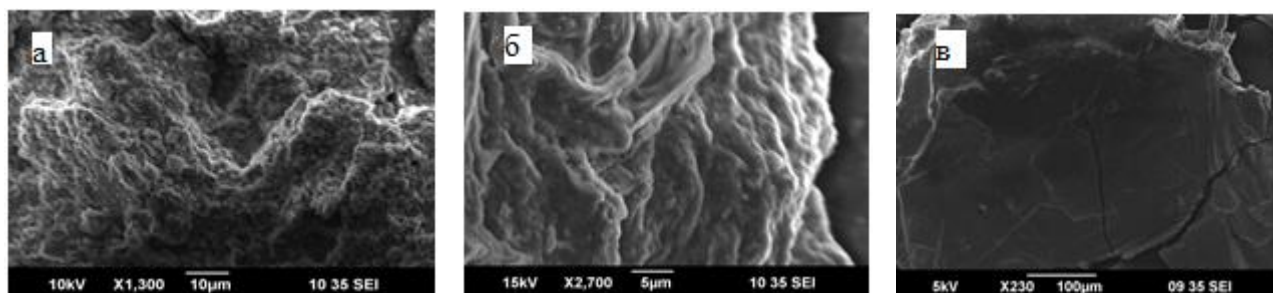


Рисунок 3.8.5.1. СЭМ - а) GC + ЦСР, б) GC+ГСР, в) GC+ЛСР в соотношении 4:6 (при различных увеличениях)

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

Синтезированные нами комплексы на основе глицирама, L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот испытаны на биологическую активность на

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.

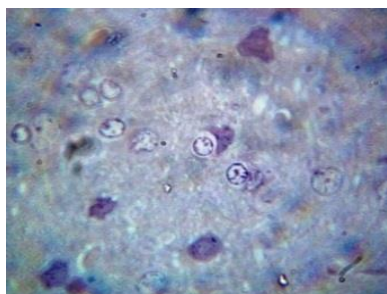


Рисунок 3.9.5 - Контроль. Ткань мозга. Прием L-глутаминовой кислоты в условиях высокогорья. Видны пирамидные клетки коры головного мозга и нейроглия. Нейроны уменьшены в размере по сравнению с нейронами в условиях низкогорья. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение X 480.

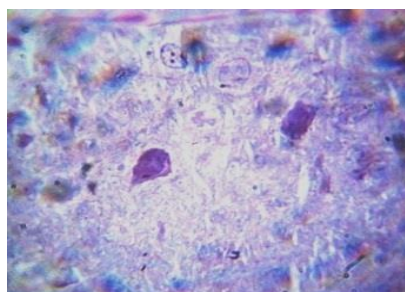


Рисунок 3.9.6 - Ткань мозга. 15 сутки в условиях высокогорья. Кора головного мозга после приема комплекса глицирам+L-глутаминовой кислоты. Видны пирамидные клетки с увеличенными ядрами и выраженной цитоплазмой. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение X480.



Рисунок 3.9.7 - Контроль. Ткань мозга. D-аспарагиновая кислота. Видны пирамидные клетки коры головного мозга и нейроглия без особых изменений. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение X 480.

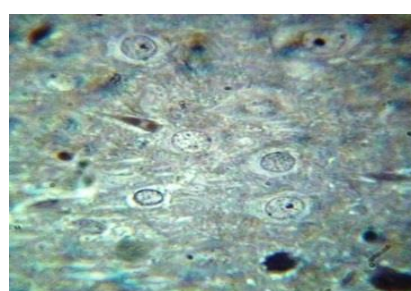


Рисунок 3.9.8 - Опыт. Ткань мозга. 15 сутки опыт (комплекс глицирам + D-аспарагиновая кислота). В коре головного мозга видны пирамидные клетки с хорошо выраженными ядрами и развитыми клетками нейроглии и астроциты. Увеличение X 480.

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

### **3.10. Биологические испытания гидрогелей GC с ЦСР, ГСР и ЛСР 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 их устойчивых супрамолекулярных гидрогелей: GC+ЦСР, GC+ГСР, GC+ЛСР по отношению к тест-культурам патогенных микроорганизмов. 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 *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Впервые осуществлен синтез 4 супрамолекулярных комплексов глицирама с аминокислотами – L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами, L-цистеином, L-лизином, обладающие новыми физико-химическими и биологическими 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 глицирама ( $10^{-3}$  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 высокогорье (Туя-Ашуу, Кыргызстан, 3200 м) в период адаптации проявили выраженное нейпротекторное действие;
- супрамолекулярные гидрогели глицирама с ЦСР обнаружили высокую бактерицидную активность против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; с ГСР – против *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*; и с ЛСР – против *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus 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, показавшие нейропротекторную активность в период адаптации к высокогорью (акт испытания от 06.06.2017 г), могут быть рекомендованы также для углубленного изучения как соединения, способствующие улучшению работы мозга при гипоксии (например, при сотрясении мозга); гидрогели на основе низкоконцентрированных растворов глицирама с растворами цистеина, глутаминовой кислоты, лизина, содержащие нитрат серебра (акт испытания от 07.09.2020 г.), могут найти применение в медицине, как безвредные и эффективные антимикробные средства, а также рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве транспортной формы, повышения биодоступности, снижения терапевтической дозы и побочных эффектов лекарственных препаратов.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Матаипова, А. К.** Изучение ИК-спектров комплексов лапаконитина 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 85-летию со дня рождения академика А. А. Алтымышева. - Чон-Сары-Ой, 2015. - С. 61-64.

2. **Матаипова, А. К.** 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», 85-летия со дня рождения академика А. А. Алтымышева. - Чон-Сары-Ой, 2015. - С. 101-106.

3. **Матаипова, А. К.** 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. - С. 181-186.

4. **Матаипова, А. К.** Моделирование образования комплексов глицирризиновой кислоты с ароматическими нитропроизводными. [Текст] / А. З. Джуманазарова, А. К. Матаипова // Приволжский научный вестник. –

Ижевск, 2016. - № 3 (55). - С. 21-26; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25730932>

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.] // Здоровоохранение Кыргызстана, 2017. - № 3. - С. 52-57; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29987842>

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. – 2018. - № 5. - С.156-161; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36964119>

7. **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; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42361797>

8. **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; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43930788>

9. **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. - Edition PartIB, 2021. - № 1. - P. 38-46; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://journal.vak.kg/category/god-2021/1-kvartal/>

10. **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. М., 2021. - № 7 - С. 66-70; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46410724>

11. **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. – Нижневартовск,

2021. - Т. 7., № 11. - С. 11-21; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47283014>.

**Матаипова Анаркан Кушубаковнанын «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, L-цистеин, L-лизин, D-аспарагин кислотасы, L-глутамин кислотасы, аминокислоталардын күмүш нитратын кармаган 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:** глицирамдын жана аминокислоталардын күмүш нитратын камтыган 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 менен супрамолекулалык системаларын түзүү жана күмүш нитратынын эритмесинде аминокислоталардын табиятына жараша глицирамдын гидрогелдерин түзүү үчүн шарттарды тастыктоо.

**Изилдөөнүн ыкмалары жана жабдуулары:** ИК-Фурье-спектрометрия (Agilent Cary 600, FTIR-801 Simex, Nicolet Avatar 370 GDTS; ФСМ-2021, ООО «Инфраспек»). УФ-спектрофотометрия (ПЭ-5400УФ, УФ-спектрофотометр СФ-200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР»). Динамикалык лазердик жарык чачуучу ыкма (Malvern Zetasizer NanoZS 90 (Великобритания). Сканердоочу электрондук микроскопия ыкмасы (ЭМ - JEOLJSM-6490LA).

**Алынган жыйынтыктар жана изилдөөнүн жаңылыгы.** Глицирам менен L-глутамин-, D-аспарагин кислоталары, L-цистеин, L-лизин аминокислоталарынын негизинде мурда изилденбеген супрамолекулалык комплекстер синтезделген жана алардын мүнөздөмөлөрү аныкталган; бардык комплекстер үчүн компоненттердин катышы 1:1 болгону далилденген.

Глицирамдын L-глутамин жана D-аспарагин кислоталары менен супрамолекулалык комплекстеринин адаптациялык активдүүлүгү (биринчи эки жуманын ичинде) биринчи жолу бийик тоолордо (Туя-Ашуу, Кыргыз Республикасы, деңиз деңгээлинен 3200 м бийиктикте) изилденген. Изилденген

комплекстердин нейротектордук активдуулугу бийик тоолуу шарттарда белгиленген.

Глицирамдын төмөн концентрациялуу эритмелеринин жана L-цистеиндин күмүш нитраты (ЦКЭ), L-глутамин кислотасынын күмүш нитраты (ГКЭ), L-лизиндин күмүш нитраты (ЛКЭ) эритмелеринин негизинде мурда сүрөттөлбөгөн гидрогельдер алынган жана мүнөздөлгөн. Аларды антибактериалдык активдүүлүккө тестирилөөнүн негизинде глицирамдын ЦКЭ менен гидрогельдери – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*ка; глицирамдын ГКЭ менен гидрогельдери - *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*, глицирамдын ЛКЭ менен гидрогельдери - *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus* га каршы жогорку активдүүлүктү, баштапкы заттарга салыштырмалуу, көрсөттү.

**Колдонуу боюнча сунуштар.** Алынган маалыматтар карбонгидрат камтыган миянын метаболиттеринин негизинде супрамолекулярдык комплекстерди синтездөөдө жана аминокислоталар менен күмүш нитратынын эритмелерин колдонуу менен гидрогельдерди даярдоодо колдонулушу мүмкүн.

**Колдонуу тармагы:** супрамолекулалык химия, биохимия, фармацевтикалык химия, медицина.

## 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 исследования:** установление условий образования супрамолекулярных систем глицирама с аминокислотами и образования гидрогелей глицирама в зависимости от природы аминокислот в растворе нитрата серебра.

**Методы исследования и аппаратура:** ИК-Фурье-спектрометрия (Agilent Cary 600, FTIR-801 Simex, Nicolet Avatar 370 GDTS; ФСМ-2021, ООО «Инфраспек»). УФ-спектрофотометрия (ПЭ-5400УФ, УФ-спектрофотометр СФ-

200 ЗАО «ОКБ СПЕКТР»). Метод динамического рассеяния света (Malvern Zetasizer NanoZS 90 (Великобритания). Метод сканирующей электронной микроскопии (ЭМ - JEOLJSM-6490LA).

**Полученные результаты и их новизна.** Синтезированы и определены характеристики ранее не изученных супрамолекулярных комплексов на основе глицирама и аминокислот: L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислот, L-цистеина, L-лизина; для всех комплексов установлено соотношение компонентов 1:1.

Впервые изучена адаптирующая активность (в течение первых двух недель) супрамолекулярных комплексов глицирама с L-глутаминовой и D-аспарагиновой кислотами в высокогорье (Туя-Ашуу, Кыргызская Республика, 3200 м над уровнем моря). Установлена нейтропротекторная активность изученных комплексов в условиях высокогорья.

Получены и охарактеризованы ранее не описанные гидрогели на основе низкоконцентрированных растворов глицирама и растворов L-цистеина с нитратом серебра (ЦСР), L-глутаминовой кислоты с нитратом серебра (ГСР), L-лизина с нитратом серебра (ЛСР). Испытания их на антибактериальную активность показало, что гидрогели глицирама с ЦСР обнаружили высокую активность против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; с ГСР – против *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*; и с ЛСР – против *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus* по сравнению с исходными соединениями.

**Рекомендации по использованию.** Полученные данные могут использоваться при синтезе супрамолекулярных комплексов на основе углеводсодержащих метаболитов солодков и получении гидрогелей с использованием растворов аминокислот и нитрата серебра.

**Область применения:** супрамолекулярная химия, биологическая химия, фармацевтическая 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).

**The purpose of the study:** to establish the conditions for the formation of supramolecular systems of glycyram with amino acids and the formation of glycyram hydrogels, depending on the nature of amino acids in a solution of silver nitrate.

**Research methods and equipment:** IR-Fourier spectrometry (Agilent Cary 600, FTIR-801 Simex, Nicolet Avatar 370 GDTS; FSM-2021, Infracpek LLC). UV spectrophotometry (PE-5400UF, as well as UV spectrophotometer SF-200 of ZAO OKB SPECTR). Dynamic laser light scattering method (Malvern Zetasizer Nano ZS 90 (Great Britain). Scanning electron microscopy (EM – JEOLJSM-6490LA).

**Obtained results and their novelty.** Synthesized and determined the characteristics of previously unstudied supramolecular complexes based on glycyram and amino acids: L-glutamic and D-aspartic acids, L-cysteine, L-lysine; for all complexes, the ratio of components is 1:1.

The adaptive activity (during the first two weeks) of supramolecular complexes of glycyram with L-glutamic and D-aspartic acids was studied for the first time in high mountains (Tuya-Ashuu, Kyrgyz Republic, 3200 m above sea level). The neuroprotective activity of the studied complexes was established in high altitude conditions.

Previously undescribed hydrogels based on low-concentration solutions of glycyram and solutions of L-cysteine with silver nitrate (CSR), L-glutamic acid with silver nitrate (GSR), L-lysine with silver nitrate (LSR) have been obtained and characterized.

Testing them for antibacterial activity showed that glycyram hydrogels with CSS showed high activity against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; with GSR - against *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*; and with LSR against *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus* compared to the parent compounds.

**Recommendations for use.** The data obtained can be used in the synthesis of supramolecular complexes based on carbohydrate-containing licorice metabolites and in the preparation of hydrogels using solutions of amino acids and silver nitrate.

**Application area:** supramolecular chemistry, biological chemistry, pharmaceutical chemistry, medicine.



Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.  
Тираж 100 экз.