

**ХИМИЯ ИЛИМДЕРИ**  
**ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ**  
**CHEMICAL SCIENCES**

*Матаипова А.К., Джуманазарова А.З., Сариева Ж.К.*

**ТӨМӨНКҮ КОНЦЕНТРАЦИЯДАГЫ ГЛИЦИРАМ ЖАНА ГЛУТАМАТКУМУШ  
ЭРИТМЕСИНИН НЕГИЗИНДЕГИ ГИДРОГЕЛДИН ТҮЗҮЛҮШ ӨЗГӨЧӨЛҮГҮ  
ЖАНА МИКРОБИОЛОГИЯЛЫК АКТИВДҮҮЛҮГҮ**

*Матаипова А.К., Джуманазарова А.З., Сариева Ж.К.*

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НИЗКОКОНЦЕНТРИРОВАННОГО  
ГЛИЦИРАМА И ГЛУТАМАТСЕРЕБРЯНОГО РАСТВОРА**

*A.K. Mataipova, A.Z. Dzhumanazarova, J.K. Sarieva*

**STRUCTURAL FEATURES AND MICROBIOLOGICAL ACTIVITY  
OF THE HYDROGEL BASED ON A LOW- CONCENTRATED GLYCYRAM  
AND GLUTAMATSILVER SOLUTION**

УДК: 547 (575.2)

Төмөнкү концентрациядагы глицирам жана глутаматкумуш эритмесинин негизинде тиксотроптук супрамолекулалык гидрогель алынган. Гидрогелдин түзүлүш өзгөчөлүгү изомолярдык катарлар методу менен антибаттык катнашта изилденген. Гидрогелдин түзүлүш өзгөчөлүктөрү, атап айтканда бекемдиги жана илээшкектиги сунушталган беш баллдык шкаланын жардамы менен бааланды. Алынган гидрогелдин абдан туруктуу түрлөрү супрамолекулалык системанын компоненттеринин концентрациясы жана температура туруктуу болгондо, белгилүү изомолярдык катнаштарга ээ экендиги көрсөтүлдү. Супрамолекулалык системанын жана гидрогелдин изомолярдык үлгүлөрүнүн кенири таралган патогендүү бактериялардын таасирин басандатуу жөндөмдүүлүгү изилденген. Алынган супрамолекулалык гидрогель, баштапкы тутумдардын касиетине салыштырганда, бактерияларга каршы касиетинин айкын экендиги белгиленген. Глицирамдын глутаматкумуш эритмеси менен бир супрамолекулалык системада биригүүсү геле сыяктуу абалында, алардын өз ара аракеттениши жана биологиялык активдүүлүгү медицинада келечектүү экендиги жана жаны микробдорго каршы препараттарды түзүүгө мүмкүндүк бере тургандыгы белгиленген.

**Негизги сөздөр:** супрамолекулалык гидрогель, глицирам, глутаматкумуш эритмеси, изомолярдык катар, бактерияларга каршы активдүүлүк.

Синтезироваан тиксотропный супрамолекулярный гидрогель на основе низкоконцентрированного глицирама и глутаматсеребряного раствора. Исследованы структурные особенности супрамолекулярного гидрогеля методом изомолярных серий в антибатных соотношениях. Структурные особенности, в частности, прочность и вязкость гидрогеля оценены по известной пятибалльной шкале. Показано, что наиболее прочные формы полученного гидрогеля имеют определенные изомолярные соотношения при постоянном общем объеме компонентов системы и температуры. Исследована способность изомолярных образцов супрамолекулярной системы и гидрогеля оказывать угнетающее действие на широкий спектр патогенных бактерий. Установлено, что полученный супрамолекулярный гидрогель обладает более выраженным антибактериальным свойством, по сравнению с исходными компонентами. Отмечено, что сочетание глицирама с глутаматсеребряным раствором в одной супрамолекулярной системе в гелеобразном состоянии, их механизм взаимодействия и биологическая активность является перспективным в медицине для разработки новых антимикробных препаратов.

**Ключевые слова:** супрамолекулярный гидрогель, глицирам, глутаматсеребряный раствор, изомолярная серия, антибактериальная активность.

*It has been synthesized a thixotropic supramolecular hydrogel based on low-concentrated of glycyram and glutamatesilver solution. The structural features of the supramolecular hydrogel*

*rogel are investigated by the method of isomolar series in anti-bate ratios. The structural features, in particular, strength and viscosity are assessed according to the proposed five-point scale. It is shown that the most durable forms of the obtained hydrogel have certain isomolar ratios at a constant volume of components of system and temperatures. It has investigated hat the ability of isomolar samples of the supramolecular system and hydrogel has oppressive effect to a wide range of pathogenic bacteria. It was established that the obtained supramolecular hydrogel has an antibacterial property that is more pronounced in comparison with the initial components. It is noted that the combination of glycyram, with a glutamate silver solution in one supramolecular system in a gel state, their interaction mechanism and biological activity is promising in medicine for the development of new antimicrobial preparations.*

**Key words:** *supramolecular hydrogel, glycyram, glutamate silver solution, isomolar series, antibacterial activity.*

**Актуальность.** Особенности супрамолекулярной системы (СМС) и супрамолекулярного гидрогеля (СМГ) - способность к структурированию при низкой концентрации дисперсной фазы (<0,01%) в водном растворе, тиксотропное поведение и наличие в системе биологически активных веществ [1] – увеличивают спектр его возможных применений в научно-техническом процессе и в медицине.

В последнее время интенсивно изучаются супрамолекулярные комплексы глицирама (моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты) с различными биологически активными соединениями, в том числе лекарственными препаратами, с целью снижения терапевтических доз, улучшения растворимости, повышения биодоступности и расширения спектра биологической активности [2, 3].

Авторами было установлено [4], что цистеинсеребряный раствор (ЦСР) и его гидрогели обладают тиксотропными свойствами и являются, во-первых, удобной модельной системой для изучения процессов самоорганизации и гелеобразования, во-вторых, могут служить матрицей для создания новых биологически активных веществ и медицинских препаратов.

Ранее нами была изучена новая супрамолекулярная система и гидрогель, синтезированный на основе глицирама и цистинсеребряного раствора (ЦТСР). Структурные особенности полученного супрамолекулярного гидрогеля, в частности прочность и вязкость зависят от изомолярных соотношений при постоянной концентрации компонентов системы и температуры. Супрамолекулярный гидрогель, формируемый из глицирама и ЦТСР обладает антибактериальным свойством и может быть применен для разработки новых антимикробных препаратов.

L-глутаминовая кислота участвует в организме во

многих метаболических процессах (аминокислотном, белковом, углеводном, липидном и минеральном и др.), в связывании и переносе аммиака, а также обладает хорошими нейропротекторными свойствами [5].

Практический интерес представляет сочетание глицирама с L-глутаминовой кислотой и нитратом серебра в одной супрамолекулярной системе в гелеобразном состоянии, их механизм взаимодействия и биологическая активность, перспективные для медицины.

В настоящей работе изучена новая супрамолекулярная система и гидрогели, синтезированные на основе низкоконцентрированных растворов глицирама, L-глутаминовой кислоты и нитрата серебра (глутаматсеребряного раствора, ГСР).

**Экспериментальная часть.** Для исследования использовали образец глицирама, полученный в лаборатории Института химии и фитотехнологий НАН КР. Использовали глицирам четырежды перекристаллизованный в 85% горячем (при 100°C) этиловом спирте. Для исследования готовили водные растворы глицирама с концентрациями  $10^{-3}$ М и  $10^{-4}$ М. Раствор ГСР1,25 (L-глутаминовая кислота  $3,02 \cdot 10^{-3}$ М и  $\text{AgNO}_3$   $3,85 \cdot 10^{-3}$ М) с оптимальным молярным соотношением готовили в соответствии с методами, описанными в работах [1,6,7]. Изомолярную серию образцов для получения СМГ из СМС готовили следующим образом: первая серия глицирама  $10^{-3}$ М и ГСР 1,25 и вторая – глицирам  $10^{-4}$ М и ГСР 1,25 в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1) при неизменном общем объеме системы. Смеси перемешивали и выдерживали при комнатной температуре 24 часа и далее наблюдали за формированием и состоянием супрамолекулярного гидрогеля.

Полученные гидрогели были проверены на проявление антибактериальных свойств. Основным параметром, характеризующим взаимоотношения между микробом и антимикробным препаратом, является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата. МПК определяют, как минимальную концентрацию, подавляющую видимый рост микроба. Антибактериальную активность данного СМГ для определения МПК проводили по методике, описанной в приказе №139 [8]. Исследования проводили на базе бактериологической лаборатории Ошского городского центра госсанэпиднадзора. Разбавленные образцы от 1:10 до 1:100 готовили из устойчивого гидрогеля изомолярной серии. Антибактериальная активность разбавленных образцов глицирама  $10^{-3}$ М и ГСР 1,25 и гидрогелей на их основе проводилась методом диско-диффузии в агар на газоне тест-

культур. Заранее готовили диски из фильтровальной бумаги с размером со стандартных дисков и стерилизовали при  $180^{\circ}\text{C}$ , затем пропитывали диски исследуемыми образцами, помещали на засеянную тестовой культурой микроорганизмов поверхность с оптимальной питательной средой и культивировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение суток. После инкубации оценивали наличие или отсутствие видимого роста в мм, диаметра.

**Результаты и обсуждения.** Как известно, структурными свойствами гидрогеля являются вязкость и прочность, что зависит от формирования пространственной сетки, образованной частицами дисперсной фазы, за счет слабых межмолекулярных связей и сил (водородные, Ван-дер-Ваальсовы, диполь-дипольные и др.) [1]. Метод изомолярной серии и оценка прочности гидрогеля по пятибалльной шкале [9], позволила нам легко определить степень структурированности супрамолекулярной системы и подобрать

оптимальные объемные соотношения глицирама и ГСР для получения наиболее прочных и устойчивых гидрогелей.

Результаты исследований структурированности гидрогеля глицирама  $10^{-3}\text{M}$  с ГСР 1,25 показали (рис. 1), что соотношения 4:6, 5:5 и 6:4, оказались оптимальными для образования достаточно устойчивого гидрогеля, отвечающего 5-и баллам по шкале, которые не деформируются, не стекают при переворачивании и долго сохраняет форму при комнатной температуре. Другие соотношения 3:7, 7:3 дали медленно стекающий, и легко деформирующийся гель. Соотношения 2:8 и 8:2 образуют очень слабый, легко стекающий гель, но обладают тиксотропными свойствами, то есть способны к восстановлению. Соотношения 1:9 и 9:1, а также, глицирам с концентрацией  $10^{-4}\text{M}$  с ГСР 1,25 не дали положительных результатов, то есть гидрогель не образовался.

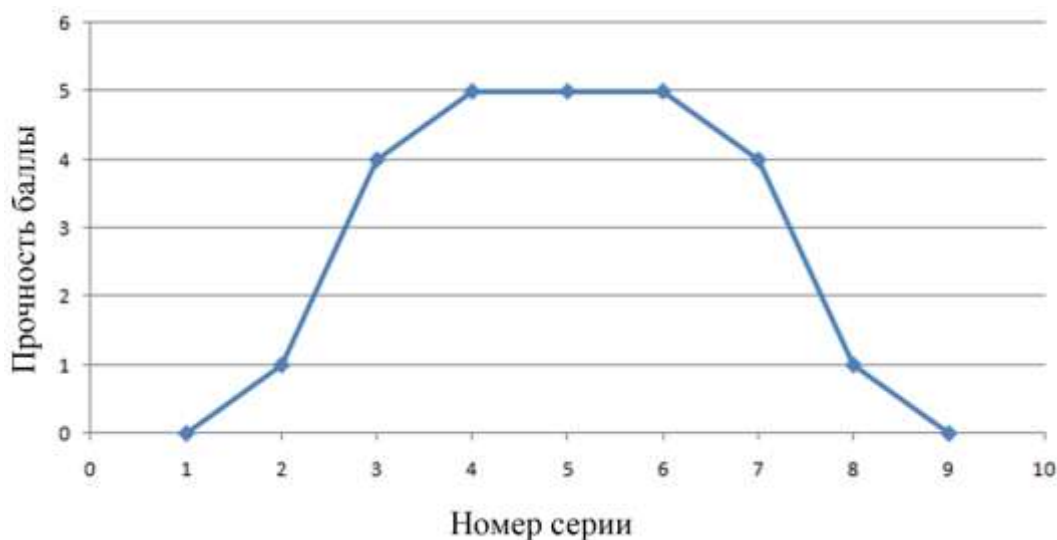


Рис. 1. Зависимость прочности гидрогеля от объемных отношений глицирама и ГСР.

Нами отмечено, что синтезированный гидрогель обладает тиксотропным свойством: при энергичном встряхивании пробирки гель разрушается, а при переводе в состояние покоя он образовался вновь. Такую процедуру повторяли в течение 2-3 недель.

Ранее авторами [1, 4, 7] получен СМГ на основе L-цистеина и нитрата серебра, обладающий тиксотропными свойствами при добавлении низкоконцентрированных инициаторов-электролитов (несколько раз ниже суммарного содержания ЦСР) гелеобразования, в частности растворов некоторых солей, содер-

жащих, двухзарядные ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_3^{2-}$ ,  $\text{MO}_2^{2-}$ ), в частности  $\text{SO}_4^{2-}$  ионом. В результате исследований СМГ, полученных УФ- и ИК-спектроскопией, ротационной вискозиметрией, динамическим светорассеянием и просвечивающей электронной микроскопией, авторами установлено, что система имеет тенденцию к самоорганизации, вплоть до образования нитевидных структур и пространственной сетки.

В нашей работе получен СМГ на основе низкоконцентрированного глицирама  $10^{-3}\text{M}$  и ГСР при соотношении 1,25 без участия инициаторов-электролитов гелеобразования.

Формирование прочного гидрогеля, исследуемой нами системе, вероятно образование супрамолекулярного соединения за счет слабых межмолекулярных взаимодействий между глицирамом и ГСР. Возможно, взаимодействие между (COO) группами глицирама с катионом  $Ag^+$  в молекуле ГСР.

Далее нами были изучены антибактериальные свойства полученного гидрогеля и его разбавленных образцов на широко распространенную патогенную микрофлору.

По данным литературы [1] известно, что супрамолекулярные гидрогели на основе L- цистеина и нитрата серебра (ЦСР) проявляет антимикробную активность даже при разбавлении в 10 и 20 раз.

Результаты наших исследований антимикробной

активности полученного гидрогеля и разбавленных образцов на его основе показаны в таблице 1. Как видно из этой таблицы, гидрогель проявляет высокую чувствительность к бактериям рода *Salmonella abony* при разведении 1:10, более низкую - при разведениях 1:20 и 1:50. Для *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* высокая чувствительность оказалось при разведении 1:10 и низкая - при 1:20. Бактерии рода *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis* имели более слабую чувствительность к СМГ и разбавленным образцам при разведении 1:10. А бактерии *Escherichia coli* и *Candida albicans* обнаружили низкую чувствительность к гидрогелю и резистентны к остальным разбавленным образцам.

Таблица 1

Микробиологическая активность супрамолекулярного гидрогеля глицирама  $10^{-3}$  М с ГСР по отношению к тест-культурам патогенных микроорганизмов

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

**Примечание:** Цифры показывают зоны подавления роста микроорганизмов в мм, минус – их отсутствие.

Результаты исследований позволяет предположить, что формируемый гидрогель глицирама с ГСР имеет супрамолекулярную сетчатую структуру [4, 7], которая, действительно затрудняет или полностью блокирует транспорт питательных веществ и ферментов к бактериям, в результате чего прекращается их жизнедеятельность. Следует отметить, что данная супрамолекулярная система глицирама с ГСР имеет способность подавлять рост патогенных бактерий даже при разбавлении в 10 и 20 раз, за исключением *Salmonella abony*, которая показала чувствительность до разведения 1:50.

**Заключение.** Структурные особенности полученного супрамолекулярного гидрогеля, в частности прочность и вязкость, зависят от определенных изоляционных соотношений при постоянном объеме компонентов системы и температуры. Супрамолекулярный гидрогель, формируемый из глицирама и ГСР, обладает антибактериальным свойством, более выраженным по сравнению с исходными компонентами и

может быть применен для разработки новых антимикробных препаратов.

#### Литература:

1. Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Рощина О.А., Комаров П.В. Супрамолекулярный гидрогель медицинского назначения на основе L-цистеина и ионов серебра. // Журнал Высокомолекулярные соединения, Серия А. - 2011. - Том 53. - №9. - С. 1574-1581.
2. Толстиков Т.Г., Толстикова А.Г., Толстиков Г.А. На пути к малодозным лекарствам. // Вестник Российской академии наук. - 2007. - Том 77. - №10. - С. 867-874.
3. Джуманазарова А.З. Разработка и испытание низкодозных высокоэффективных препаратов на основе клатратных комплексов глицирризиновой кислоты. 6-ой Международный семинар «Специальные полимеры для охраны окружающей среды, нефтяной отрасли, био-, нанотехнологии и медицины». - Семей, 2015.
4. Спиридонова В.М., Савельева В.С., Овчинников М.М. Гидрогель на основе L-цистеина и нитрата серебра как основа для создания новых лекарственных препаратов. // Журн. Ползуновский вестник, 2009. - №3. - С. 324-327.

5. Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О., Лукьянова Л.В., Козуб С.Н., Левашова О.Л. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: в 2-х т. Т.1/-X. «Щедра садиба плюс», 2014. - 228 с.
  6. Овчинников М.М., Пахомов П.М. Хижняк С.Д. Способ получения супрамолекулярного геля. Патент. 2317305 Россия. 2008.
  7. Баранова О.А. Физико-химические аспекты самоорганизации супрамолекулярной системы на основе водного раствора L-цистеина и нитрата серебра. 02.00.04. – Физическая химия. Автореф. дисс. - Тверь, 2013. - С. 22.
  8. Приказ Минздрава Кыргызской Республики «Об утверждении методических рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» от 25.02.2016. - №139.
  9. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Комаров П.В. Супрамолекулярные гели. - Тверь: ТвГУ, 2011. - 272.
-