

Аннотация

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07108 – «Основные процессы синтеза и производства новых органических и полимерных материалов»

Кабдрахмановой Айнур Канатовны

«Разработка биостимуляторов на основе комплексов производных янтарной кислоты с ионами серебра»

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена синтезу комплексов на основе янтарной кислоты и ее производных с серебром, а также смешанолигандного комплекса меди на основе экобиолиганды - янтарной кислоты и глицина - $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$ для сравнительного исследования ее потенциала с серебром, изучению их физико-химических свойств, биоактивности, а также разработке эффективного состава на основе синтезированных комплексов с активированным бентонитом месторождения Калжат и модифицированным кукурузным крахмалом и исследованию адаптогенных свойств данных комплексов.

Актуальность темы исследования. Одной из основных задач химии на сегодняшний день является решение актуальных проблем агропромышленного комплекса, направленных на повышение качества и урожайности сельскохозяйственных культур. Известно, что одним из основных условий его формирования является обработка веществ составами, обладающих безвредными для растений биоактивными свойствами, комплексом, синтезируемым в присутствии ионов металлов, с использованием концепции «зеленой» химии. Это в свою очередь позволяет получить чистый урожай без ущерба для почвенной биоты и цепочки экосистема-культура-почва-атмосфера.

Экобиолигандные комплексы d-элементов, в частности янтарная кислота и ее производные, широко используются в медицине, производстве катализаторов, пестицидов, синтезе ионообменных и пористых материалов, а также в области биоинженерии. К тому же, янтарная кислота и ее производные нетоксичны и не оказывают мутагенного воздействия на живой организм, являясь промежуточным продуктом метаболизма цикла Кребса. Янтарная кислота представляет собой лиганд, имеющий химическую структуру с двумя карбоксильными группами, которые можно использовать в качестве координационных точек для получения комплексных соединений. В литературных источниках установлено, что внутриклеточная абсорбция комплексов на основе янтарной кислоты и его производных происходит лучше по сравнению с участием других лигандов, в сочетании с ионами серебра. Также выявлено, что микроэлементы в сочетании органических лигандов, т.е. как часть хелатных комплексов легко усваиваются растениями.

Другой актуальной проблемой сегодняшней реалии выступает устрашающий рост устойчивости бактерий к антибиотикам в связи с их повсеместным использованием, который в свою очередь способствует к формированию устойчивых к антибиотикам бактерий. Данную проблему

можно решить, используя биологическую активность комплексов d-элементов с экобиолигандами антибактериального и биофунгицидного воздействия. Это позволит использовать их в качестве экологически и биологически эффективных продуктов, позволяющих сократить использование фунгицидов и пестицидов, которые отрицательно воздействует на живой организм и объекты окружающей среды. Нужно отметить, что кроме неблагоприятного воздействия на живой организм и окружающую среду, фунгициды и пестициды способствуют удорожанию стоимости конечного продукта. Поэтому разработка эффективных методов повышения урожайности и снижения себестоимости урожая является первоочередной задачей на сегодняшний день.

Установлено, что янтарная кислота (ЯК) и ее производные действуют как ингибиторы подавления бактерий, патогенных грибов, вызывающих фитопатогенную гниль в сельскохозяйственных культурах. Имеются исследования, выявившие активность против таких патогенов, как альтернариоз, курвулярия, псевдоцеркоспоровые грибы, палочковидные и анаэробные термофильные бактерий. Несмотря на исследования по использованию янтарной кислоты и ее производных в качестве биостимуляторов и защитных агентов, фунгицидные и антибактериальные свойства веществ на основе комплексов янтарной кислоты и ее производных с ионами серебра, способ их применения, выявление оптимальной концентрации, а также влияние на энергию прорастания культур, изучены недостаточно. Поэтому актуальной проблемой становится получение новых препаратов, обладающих значительной способностью устойчивости к бактериям (устойчивым штаммам), а также активностью к патогенным микробам. В этой связи нужно отметить важность комплексов янтарной кислоты и ее производных с ионами серебра, обладающих цитотоксичным действием против грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий и грибов. Активность комплексов ЯК с ионами серебра напрямую связана с их хорошей растворимостью и стабильностью в воде, липофильностью, восстановительной способностью и скоростью высвобождения ионов серебра. Основные факторы, влияющие на это свойство серебра, включают выбор эффективных лигандов и небольшие модуляции их электронного, стерического действия. Это способствует их долгосрочной биодоступности и предотвращению восстановления или резистентности. Поэтому большое разнообразие новых классов комплексов серебра привлекает внимание ученых к разработке новых электролитов и биологически активных соединений серебра с точки зрения электро- и биокоординационной химии. В связи с этим использование комплексов янтарной кислоты и ее производных с d-элементами в качестве растительных адаптогенов с их биостимулирующими и антибактериальными свойствами в настоящее время является перспективным направлением.

Цель диссертационной работы: Синтез комплексов янтарной (Succ) и диметилового эфира янтарной кислоты (DmSucc) с ионами серебра и смешаннолигандного комплекса на основе экобиолиганды - глицина и

янтарной кислоты с ионами меди, исследование их физико-химических свойств и биологической активности, а также разработка эффективного состава для предпосевной обработки и капсулирования семян сельскохозяйственных культур на основе синтезированного комплекса, активированной бентонитовой глины калжат и модифицированного кукурузного крахмала.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- исследование образования комплекса янтарной кислоты с ионами серебра и изучение физико-химических свойств синтезированного комплекса;
- исследование образования комплекса диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра, изучение физико-химических свойств полученного комплекса;
- синтез разнолигандного комплекса на основе экобиолиганд – янтарной кислоты и глицина с ионами Cu^{2+} с целью сравнительного исследования с ионами Ag^+ ;
- исследование биологической активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий комплексов янтарной кислоты и ее производного – диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра и смешаннолигандного комплекса на основе янтарной кислоты и глицина с ионами меди;
- изучение биологической активности комплексов янтарной кислоты и ее производного – диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра и смешаннолигандного комплекса на основе янтарной кислоты и глицина с ионами меди на рост и развитие сельскохозяйственных культур, в том числе семян сои;
- Разработка эффективного состава и технологии предпосевной обработки и капсулирования сельскохозяйственных культур на основе комплекса янтарной кислоты с ионами серебра, а также активированной бентонитовой глины и модифицированного кукурузного крахмала.

Объекты исследования: комплексы на основе янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра, а также экобиолиганды с ионами меди, то есть комплексы янтарной кислоты и глицина и его биоактивность.

Предмет исследования: Методика получения комплекса янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра, а также получение иона меди с янтарной кислотой и глицина для получения вещества обладающего биоактивными свойствами и изучение их физико-химических, биоактивных свойств.

Методы исследования: в ходе научно-исследовательской работы были использованы классические и современные физико-химические методы исследования. Комплексы янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра и меди были синтезированы, изучены их физико-химические свойства на базе лаборатории инженерного профиля Казахского национального исследовательского технического университета им.

К.Сатпаева, на базе кафедры химической и биохимической инженерии и в ходе прохождения научной стажировки в центре «Международной и Межвузовской нанонауки и нанотехнологии» Махатма Ганди университета (Индия) и на базе национальной научной лаборатории коллективного пользования Восточно-Казахстанского университета имени С. Аманжолова.

В ходе выполнения диссертационной работы были использованы современные методы синтеза и физико-химического метода анализа частности, использовались следующие методы подготовки и исследования образцов:

- оптические характеристики синтезированных комплексов определены УФ-спектроскопическим методом (PE-5400UV, Россия, толщина кварцевой кюветы 10 мм) в диапазоне длины волн 190 - 1000 нм;

- образование комплексов, химическое строение янтарной кислоты, диметилового эфира янтарной кислоты и их комплексы с ионами серебра и меди исследованы с помощью ИК-Фурье спектроскопии (SDR) (Nicolet iS12 400 FTIR Thermo Scientific) в диапазоне $450\text{--}4700\text{ см}^{-1}$;

- С помощью спектрометра FT-Raman (Bio-Rad) установлено химическое строение, образование комплексов с мощностью возбуждения 100 мВт, полученное в темпе 1064 кВ. Каждый спектр измеряется путем добавления 1200-кратного сканирования одного образца размером 8 см^{-1} (время сбора данных составляет 20 минут);

- химическая структура комплексов, структурная формула ^1H (500,15 МГц) и ^{13}C (125,77 МГц) были определены с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) JNM-ECA-400 (Jeol, Япония);

- структурно-фазовая характеристика комплексов изучена методом рентгеновской дифрактометрии с помощью XpertPRO diffractometer (Malvern Panalytical Empyrean, Нидерланды);

- для определения морфологии поверхности комплексов и форм частиц использовался сканирующий электронный микроскоп (SEM) (JSM-6390 JEOL, Japan), исследование проводилось в стандартной комплектации. Измерения были определены в режиме высокого вакуума с помощью второго электронного детектора при ускорительном напряжении 5 кВ;

- характеристики термической стабильности образцов проводились на дифференциальном термогравиметрическом анализаторе SKZ1060A (Synchronous thermal analyzer);

- виды патогенных микроорганизмов растений были исследованы под микроскопом XSZ 146 (Hinotek, Китай). Инкубация проводилась при температуре $+23^{\circ}\text{C}$ в течение 14 дней;

- Антибактериальная активность комплексов изучалась *in vitro* в стерильной среде с применением метода диффузии к бактериям и патогенным грибам;

- ГОСТ 12038-84 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести»;

– ГОСТ 12039-82 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения жизнеспособности»;

– ГОСТ 12044-93 «Семена сельскохозяйственных культур Методы определения зараженности болезнями».

Научная новизна и основные результаты исследования:

- синтезированы биостимулирующие вещества, состоящее из комплексов на основе янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты (DmSucc) с ионами серебра и изучены их физико-химические свойства и биоактивность;

- впервые синтезирован комплекс $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$, на основе экобиолиганды – янтарной кислоты и глицина, а также ионов Cu^{2+} для сравнительного исследования с ионами Ag^+ , изучены его физико-химические и биоактивные свойства;

- разработан эффективный состав для предпосевной обработки и капсулирования сельскохозяйственных культур на основе Succ, DmSucc и ионов серебра, а также комплексов на основе ЯК, глицина и ионов меди, в сочетании активированной бентонитовой глины Калжат и модифицированного кукурузного крахмала;

- разработана технология получения биостимулирующих веществ на основе комплекса DmSucc и ионов серебра, а также разнолигандного комплекса янтарной кислоты, глицина и ионов меди $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$;

- разработана технология предпосевной обработки и капсулирования культур сои на основе комплексов янтарной кислоты, DmSucc и глицина с ионами серебра и меди, активированной Калжатской бентонитовой глины и модифицированного кукурузного крахмала, а также изучено влияние комплексов на рост и развитие сои в лабораторных и полевых условиях.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Эффективное объемное соотношение, необходимое для получения комплексов янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра составляет 1:1 мл/мл соответственно, причем образование комплекса $[\text{Ag}_2(\text{Succ})]$ происходит за счет координации карбоксильной группы янтарной кислоты с ионами серебра, тогда как образование комплекса $[\text{Ag}(\text{DmSucc})]$ происходит за счет ионизации карбоксильных групп в результате гидролиза, где образуется COO^- и соответственно происходит их координация с ионами Ag^+ , а также за счет ослабления карбонильной группы с последующим образованием водородной связи с ионами серебра. Полученные комплексы $[\text{Ag}_2(\text{Succ})]$ и $[\text{Ag}(\text{DmSucc})]$ показывают биологическую активность для сельскохозяйственных культур и эффективная концентрация, необходимая для предпосевной обработки семян составляет $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л для обоих комплексов.

- Получение смешанно-лигандного комплекса $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$ на основе экобиолигандов – янтарной кислоты и глицина, а также ионов меди, осуществляется за счет координации атома азота и кислорода карбоксильной

группы в молекуле глицина, а также двух атомов кислорода карбоксильных групп в янтарной кислоте с ионами меди.

- В результате предпосевной обработки культур сои раствором, концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л разнолигандного комплекса $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$ на основе экибиоллиганд и ионов Cu^{2+} , всхожесть семян составляет 100%, количество здоровых побегов увеличивается на 14,7%, патогенные организмы бактериоза и фузариоза уменьшается на 8,35% и 10%, по сравнению с контрольными растениями и с образцами, обработанными только раствором янтарной кислоты соответственно.

- Предложена технология предпосевной обработки и капсулирования семян сельскохозяйственных культур на основе сложного состава, в частности комплекса серебра с янтарной кислотой, активированного бентонита калжата и модифицированного кукурузного крахмала. Урожайность раннеспелой сои, подвергавшихся к предпосевной обработке по данной технологии, увеличилась на 3,1 ц/га, масса 1000 г сои составляет 152,3 г содержание белка и жира увеличивается на 2,1% и 1,45% соответственно, улучшается биометрические показатели, в частности, высота бобов сои увеличивается на 8 см, полегание нижних стручков повышается на 2 см, а вегетационный период развития сои сокращается на 7 дней.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Полученные в ходе диссертационной работы результаты по изучению комплексов янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра могут быть использованы в качестве материалов при преподавании химии, экологии и биологии в средних специальных и высших учебных заведениях, а также в отраслях агропромышленного комплекса в качестве биостимуляторов и адаптогенов для растений.

Благодаря высокой бактерицидной и бактериостатической функциональной активности комплекса, содержащего ионы серебра, комплекс с нетоксичной концентрацией ионов серебра также может найти широкое применение в медицинской сфере. Тот факт, что ионы серебра обладают гораздо более высоким уровнем активности в отношении антибиотикорезистентных штаммов бактерий и грибов по сравнению с сильными антибиотиками, а также тот факт, что ионы серебра являются менее опасным для клеток человека, свидетельствует о том, что полученные комплексы янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра могут быть использованы в медицине в качестве важных метаболических стимуляторов цикла Кребса. В фармацевтической промышленности, учитывая биоактивные свойства комплексов, в том числе адаптогенная активность янтарной кислоты, предрасполагает их применение в приготовлении лекарственных препаратов и биологически активных добавок при патогенных состояниях организма.

Проведенная работа по определению эффективного состава биостимулирующего вещества на основе комплексов производных янтарной

кислоты с ионами серебра позволит расширить теоретические знания по эффективному использованию ионов серебра, обладающих бактерицидными и бактериостатическими свойствами, в области общепромышленного синтеза. Состав комплекса, полученный методом «зеленой» химии, экологически безопасен, не оказывает токсического действия, имеет низкую концентрацию ионов серебра, характеризуется наименьшим временем синтеза, содержит только два различных вещества, соответственно является экономически эффективным для производства. То есть, оптимизация технологического режима получения биоактивных комплексов на основе янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра внесет вклад в область естествознания в целом.

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам.

Диссертационная работа выполнена в Казахском национальном исследовательском техническом университете имени К.И. Сатпаева в рамках грантового финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, в частности №AP09260644 «Разработка эффективного капсулирующего состава полифункционального назначения для повышения урожайности бобовых культур» на 2021-2023 годы и в рамках проекта программного целевого финансирования BR24993105 «Создание биотехнологического R&D центра для разработки и коммерциализации аграрных продуктов и технологий» на 2024-2026 годы.

Публикации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 14 соавторских работах, в том числе в 4 статьях в международных научных изданиях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science; 2 статьи в научном издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования (КОКСНВО) Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан; 1 статья и 4 тезис доклада в материалах международных и республиканских научных конференций; 1 патент РК на изобретение, 1 патент на полезную модель и 1 акт внедрения результатов научного исследования, научно-технического труда или результатов научной и научно-технической деятельности.

Личный вклад докторанта в подготовку каждой публикации:

Диссертант в ходе выполнения исследования самостоятельно провел литературный обзор по теме диссертации. Провела экспериментальные исследования в соответствии с поставленными целями и задачами. Синтезировала и физико-химическим и биологическим методами изучила синтезированные комплексы на основе янтарной кислоты и диметилового эфира янтарной кислоты с ионами серебра, а также разнолигандный комплекс янтарной кислоты с глицином и Cu^{2+} $[\text{Cu}(\text{Succ})(\text{Gly})]_n$. Осуществила теоретический и практический анализ полученных результатов экспериментальных работ, подготовила рукописи научных статей и формировала диссертационную работу.