

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Р.Г. КАДЫРОВА, Г.Ф. КАБИРОВ, Р.Р. МУЛЛАХМЕТОВ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СИНТЕЗ
КОМПЛЕКСНЫХ СОЛЕЙ α -АМИНОКИСЛОТ
БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ

МОНОГРАФИЯ

Казань 2014

УДК 24. 1 : 28. 072

ББК 547. 461. 4 : 546. 34 : 577. 112. 3

К13

Рецензенты:

доктор биологических наук Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана *Ахметзянова Ф.К.*;
доктор химических наук, профессор Казанского государственного энергетического университета *Новиков В.Ф.*

Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р.

М62 Биологические свойства и синтез комплексных солей α -аминокислот биогенных металлов. Монография / Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Р.Р. Муллахметов. – Казань: Казан. гос. энерг. ун-т, 2014. – 108 с.

ISBN 978-5-89873-405-3

В монографии рассмотрены вопросы, касающиеся физико-химических и биологических свойств макро-, микроэлементов, α -аминокислот, комплексных солей α -аминокислот. Дана общая характеристика биогенных элементов, α -аминокислот, их солей. Большое внимание уделено анализу биологических свойств комплексных солей α -аминокислот и их применению в медицине и ветеринарии. Приведены экспериментальные данные авторов по разработке рациональных способов получения химически чистых солей α -аминокислот биогенных металлов.

Монография написана в соавторстве с ректором Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана Г.Ф. Кабировым и доцентом Р.Р. Муллахметовым.

Монография рассчитана на научных работников, аспирантов, студентов химических и биологических специальностей.

УДК 24. 1 : 28. 072

ББК 547. 461. 4 : 546. 34 : 577. 112. 3

ISBN 978-5-89873-405-3

© Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф.,
Муллахметов Р.Р.

© Казанский государственный
энергетический университет, 2014

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты широко используются как пищевые добавки, компоненты кормов для животных, лекарственные средства.

В промышленных условиях их производят в больших количествах. Традиционным методом получения аминокислот является ферментация, однако все большее значение приобретают химические методы синтеза. В значительных количествах производят такие аминокислоты как лизин, глицин, метионин, глутаминовая кислота.

Наибольшее биологическое значение имеют α -аминокислоты. Они представляют собой структурные элементы многих природных соединений, главным образом белков.

В настоящее время известно свыше 100 природных α -аминокислот, 20 из них входят практически во все белковые молекулы. Это так называемые протеиногенные α -аминокислоты. Им принадлежит огромная роль в современной молекулярной биологии. Некоторые α -аминокислоты являются предшественниками физиологически активных веществ.

Такие аминокислоты, как глицин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты и их соли, нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств.

Глицин, как и γ -аминомасляная кислота (ГАМК), является нейромедиатором торможения в ЦНС, оказывает седативное действие, обладает некоторыми ноотропными свойствами.

Метионин содержит в своем составе подвижную метильную группу, которая способна переноситься на другие клеточные структуры в процессах метилирования, например в процессах конъюгации или синтеза холина. Метионин защищает организм при отравлениях бактериальными эндотоксинами и некоторыми другими ядами.

Аспарагиновая кислота способствует повышению потребления кислорода сердечной мышцей, обладает антиатерогенным действием. В кардиологии применяют препарат панангин, содержащий аспарагинаты калия и магния, для лечения различного рода аритмий, а также ишемической болезни сердца.

Глутаминовая кислота используется в психиатрии при эпилепсии и особенно в детской психиатрии для лечения слабоумия, болезни Дауна, полиомиелита. В медицинской практике глутаминовую кислоту применяют главным образом при лечении заболеваний ЦНС [1, 2].

Широким спектром биологического действия обладают комплексные соли, содержащие в молекуле биогенные металлы (макро-, микроэлементов) и лиганды α -аминокислот, которые способны участвовать во многих метаболических процессах.

Аминокислотам и их комплексным солям биогенных металлов принадлежит большая роль в современной фармакологии.

Макро-, микроэлементы, минеральные жизненно необходимые биотические элементы, входят в состав биологически активных соединений и генетического аппарата клеток, способствуют функционированию различных органов и тканей.

Недостаточное или избыточное поступление биогенных минеральных элементов с пищей и водой может приводить к развитию у человека и животных тяжелых заболеваний обмена веществ [3].

Любые нарушения макро-, микроэлементного равновесия в организме нуждаются в коррекции, которая может быть осуществлена с использованием соответствующих препаратов. Наиболее перспективными и биологически доступными препаратами в этом плане являются комплексные соединения, содержащие биогенные металлы и лиганды аминокислот, кислот-метаболитов цикла Кребса, по сравнению с неорганическими соединениями.

Установлен широкий спектр лечебно-профилактического действия солей янтарной кислоты и биогенных *d*-металлов как в медицине, так и ветеринарии [4-6].

Эффективность использования комплексных соединений α -аминокислот с биогенными металлами в практике животноводства подробно освещена в работах [7, 8] и в медицине в качестве лекарственных средств [9].

Однако, в доступной литературе недостаточно сведений по синтезу химически чистых комплексных солей α -аминокислот и биогенных металлов.

Для расширения области их применения в медицине и ветеринарии нами проведены экспериментальные исследования по разработке рациональных способов получения химически чистых препаратов.

В качестве субстратов использованы следующие α -аминокислоты: глицин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. В качестве реагентов применялись гидроксиды или сульфаты лития, магния, кальция, марганца, железа, меди и цинка.

В монографии представлен материал по физико-химическим и биологическим свойствам макро-, микроэлементов, α -аминокислот, комплексных солей α -аминокислот и по разработке рациональных способов их получения.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МАКРО-, МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ) [3,6,10]

Минеральные жизненно необходимые биогенные элементы включают макро- и микроэлементы. Макроэлементы – это катионы металлов: натрия (Na^+), калия (K^+), магния (Mg^{2+}), кальция (Ca^{2+}); микроэлементы – катионы: лития (Li^+ – относится к микроэлементам), марганца (Mn^{2+}), железа (Fe^{2+}), кобальта (Co^{2+}), меди (Cu^{2+}), цинка (Zn^{2+}).

Функции минеральных элементов в организме многообразны. Основные из них следующие:

- участие в построении опорных тканей организма;
- поддержание гомеостаза внутренней среды;
- поддержание равновесия клеточных мембран;
- активация биохимических реакций путем воздействия на ферментные системы;
- прямое или косвенное влияние на функцию эндокринных желез;
- воздействие на симбиотическую микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Минеральные вещества входят в состав биологически активных соединений и генетического аппарата клеток, способствуют функционированию различных органов и тканей. Мощное воздействие макро-, микроэлементов на физиологические процессы объясняется тем, что они входят в состав ферментов, коферментов, участвующих в регуляции жизненных процессов. В состав различных металлоферментов входят ионы магния, кальция, марганца, железа, кобальта, меди, цинка и молибдена. Каталитические свойства ферментов локализованы в их активных центрах, которые образованы небольшим количеством аминокислотных остатков.

При взаимодействии ионов металлов с органическими соединениями (аминокислотами, пептидами, белками) происходит процесс комплексообразования (хелатирования). Комплексные (координационные) соединения – наиболее выгодная для организма форма взаимодействия металла с лигандом. Свойства металла в первую очередь зависят от характера связанных лигандов, но обычно он действует как кислота Льюиса или как электрофильный катализатор, акцептируя и тем самым, оттягивая электроны с донора, который в результате становится более электрофильным.

Этот процесс в некоторых общих чертах напоминает общий кислотный катализ. Однако соответствующий ион металла более эффективен в катализе, чем протон по следующим причинам: концентрация электрофила может быть намного выше концентрации протона, которая при рН выше 7 составляет

менее 10^{-7} моль/л, ион металла может координировать более одного лиганда. Вследствие этого его эффективная концентрация при связывании вблизи субстратной группы может повышаться. Положительный заряд на ионе металла может вдвое или втрое превышать заряд на протоне и вследствие этого не подвергаться нейтрализации единственным отрицательно заряженным лигандом. По этой причине и возникает определение ионов металлов как «суперкислотных» катализаторов.

Способность металлов к образованию координационных связей неодинакова. В образовании координационных связей ионами металлов натрия, калия, магния, кальция важную роль играют электростатические взаимодействия. Ионы металлов Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , дают координационные связи, имеющие преимущественно ковалентный характер. Они катализируют окислительно-восстановительные реакции и участвуют в образовании активных центров ферментов. Действие каждого металла специфично.

Металлы натрия, калий отличаются высокой степенью растворимости и низким потенциалом ионизации. Они являются основными катионами внеклеточной (Na^+) и внутриклеточной (K^+) среды, равномерно распределяются по организму.

Металлы магний, кальций, стронций участвуют в образовании опорных тканей и в виде ионов содержатся во внутренней среде организма, имея высокую биологическую активность.

Металлы *d*-подгруппы, марганец, железо, медь, цинк, обладают высокой способностью к комплексообразованию – образование биологически активных хелатов, участие в структуре коферментов, активация (в виде ионов) ферментативных систем.

Длительный недостаток минеральных веществ или их избыток может привести к нарушению обменных процессов и различным заболеваниям.

1.1. Литий

Общая характеристика элемента [11]

Литий – *s*-элемент I-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 3, атомная масса 6,94; валентные электроны $2s^1$; природные изотопы: 7Li (92,70 %), 6Li (7,30 %).

Литий химически очень активен. С кислородом и азотом взаимодействует при обычных условиях. На воздухе быстро окисляется, образуя темно-серый налет продуктов взаимодействия (Li_2O , Li_3N).

С водой литий реагирует менее энергично, чем другие щелочные металлы, образуя гидроксид LiOH, при этом выделяется водород. Литий энергично реагирует с минеральными кислотами с образованием соответствующих солей. Катион лития в водном растворе сольватирован сильнее катионов других щелочных металлов и обладает меньшей подвижностью.

Литий достаточно широко распространен в земной коре. Литий находится в рудах в основном в виде минералов. Литий от остальных щелочных металлов отличает большое значение энергии ионизации и небольшой размер атома и иона. Для лития наиболее характерно образование ионной связи. Поэтому координационное число лития в соединениях в отличие от остальных элементов 2-го периода больше 4.

Вместе с тем, вследствие небольшого размера ион лития характеризуется высокой энергией сольватации, а в литий-органических соединениях литий образует ковалентную связь.

Бинарные соединения лития – бесцветные кристаллические вещества; являются солями или солеподобными соединениями.

Биологическая роль лития

Следы лития встречаются в большинстве биологических тканях, а также в морской воде и воде минеральных источников.

Содержание лития в почвах колеблется в пределах от $1 \cdot 10^{-3}$ до $6,9 \cdot 10^{-3}$ %.

Некоторые виды морского планктона концентрируют этот элемент.

Ежедневно с пищей и жидкостями в организм человека поступает 2 мг лития.

Пищевой рацион, в состав которого входит черный хлеб, содержит лития на 50 % больше, чем рацион с белым хлебом.

Некоторые растения (например, чеснок и петрушка) способны накапливать катион лития в значительных количествах. Как у человека, так и у животных катионы лития быстро всасываются в кровь.

Литий подобно другим щелочным элементам распределяется в организме сравнительно равномерно. В печени человека содержится 4 мг лития \cdot кг⁻¹ свежей ткани, а в крови – 19 мкг \cdot л⁻¹. При этом в плазме лития содержится в 3,7 раза больше, чем в эритроцитах [12].

После введения небольших количеств катионов лития в организм он появляется в мозге уже через 15 минут.

Известно, что ионы лития блокируют транспорт ионов натрия в нервных и мышечных клетках, вследствие чего литий выступает как антагонист ионов натрия [9].

Выявлены мембранные, рецепторные, внутриклеточные биологические эффекты лития [Т.А. Замощина. Литий и биоритмы. Томский гос. ун-т. infmed. Khar/kov. Ua > Bioritmi. htm.]. Они во многом определяются способностью катиона лития конкурировать с макроэлементами – натрием, калием, магнием и кальцием.

С натрием и калием литий объединяют одинаковые физико-химические свойства щелочных металлов. Поэтому катион лития свободно проникает через биологические мембраны, особенно при генерации потенциала действия, используя для этого натриевые каналы. Внутри клетки литий частично замещает калий, вытесняет его и аккумулируется клеткой, вызывая гиперполяризацию мембраны и предохраняя клетку от чрезмерного перевозбуждения.

Ионный радиус лития близок к радиусу магния, поэтому литий может конкурировать с магнием в отношении активирования целого ряда магний-зависимых ферментов.

По плотности заряда литий сходен с кальцием. Выявлено повышение уровня кальция в плазме крыс после введения хлористого лития. При замещении ионов кальция литием отмечается стимуляция кальций-зависимых ферментов, в том числе и мембраносвязанных [Т.А. Замощина].

Под влиянием ионов лития увеличивается внутриклеточное дезаминирование норадреналина и уменьшается количество свободного норадреналина, действующего на адренорецепторы в тканях мозга.

Ионы лития повышают чувствительность нейронов гиппокампа и других областей мозга к действию допамина (фенамина).

Литий активно влияет на протекающие в мозге нейрхимические процессы, что может лежать в основе его терапевтического действия при психических заболеваниях. В механизме действия лития важную роль играет его взаимодействие с липидами, образующимися при метаболизме инозита. В терапевтических концентрациях литий блокирует активность инозил-1-фосфатазы и снижает уровень нейронального инозита, играющего роль в регуляции чувствительности нейронов [9].

Органические и неорганические соли лития нашли применение в медицинской практике. Они относятся к психотропным веществам, которые объединены в группу нормотимических средств (нормотимиков). Основными показаниями к применению препаратов лития является маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза

(особенно при частых приступах), профилактика и лечение аффективных психозов (маниакально-депрессивного, шизоаффективного, органического аффективного психозов). Имеются данные об использовании солей лития не только при эндогенных психозах, но и при лечении больных с органическими психозами, эпилепсией, с фазными аффективными колебаниями [9,13].

Достоверно установлена эффективность препаратов лития в лечении биполярного аффективного расстройства (БПР). При этом действие соединений лития сводится к торможению нейродегенеративных процессов и возникновению тенденции к стабилизации нормального функционирования головного мозга.

Главенствующим эффектом лития является ингибирование передачи сигналов из внеклеточного пространства внутрь клетки (ионотропный и метаботропный) [14].

Кроме нормотимических свойств литию характерны ритмомоделирующие свойства. Они заключаются в способности катиона изменить параметры некоторых биологических ритмов и прежде всего, околосуточных. Наиболее постоянным эффектом лития на ритмы является их замедление. В экспериментах на крысах показано, что литий замедляет околосуточные ритмы подвижности и наступления сна, температуры тела, содержания в мозгу серотонина, катионов натрия, магния и кальция.

Известно, что у больных аффективными расстройствами наблюдается ускорение хода собственных внутренних часов. При редукции аффективного расстройства в процессе лечения солями лития восстанавливается как нормальная продолжительность и структура ритмов, так и нормальная их согласованность между собой и с внешними датчиками времени.

Аналогичные результаты были продемонстрированы в эксперименте на резерпиновой модели. Показана возможность вмешательства лития в деятельность циркадианной системы как на уровне самих осцилляторов (например, супрахиазматических ядер переднего гипоталамуса) так и контролирующих деятельность осцилляторов моноаминергических систем.

Направленность и специфичность действия определяются тем, в какое время суток вводится препарат. Если литий вводится в утренние часы суток, то облегчается согласование ритмов внешним светотемным циклом за счет ослабления литием активности серотонинсодержащих нейронов ядер шва. Если соль лития вводится в вечерние часы суток, то наблюдается замедление ритмики за счет активации норадренергических нейронов голубого пятна. Таким образом, экзогенный литий активно вмешивается в деятельность циркадианной системы млекопитающих [Т.А. Замощина].

Поиски методов длительной стабилизации психических больных соответствует насущным потребностям клинической практики. Одним из таких методов явилось применение солей лития как средства профилактики аффективных и шизоаффективных психозов. Имеются данные о случаях излечения солями лития таких весьма различных клинических состояний, как кататоническое возбуждение, хронический бред, декомпенсированные психопатические проявления, стойкие навязчивости, фобические реакции, периодический алкоголизм, наркомания, индуцированные медикаментами психотические реакции и т. д. [15].

В настоящее время к медицинскому применению разрешены соли: лития карбонат, лития оксибутират. В клинике [14] рекомендуют применять лития карбонат, лития оксибутират, «Седалит» при начальной терапии в случае «новых маниакальных эпизодов и длинновременных стабилизациях настроений» течения БПР. Установлено, что препараты лития имеют ограниченный спектр побочных клинических эффектов и являются перспективными лекарственными средствами [14].

Характеристика некоторых солей лития

Лития карбонат, Li_2CO_3 . Высокоплавкое белое кристаллическое вещество (т. пл. 732 °С), трудно растворяется в воде, не растворяется в этаноле, ацетоне.

Токсическое действие. Клиническая картина острого отравления проявляется общей заторможенностью, угнетением реакции на внешние раздражители, судорогами в первые часы после отравления и параличами в последующий период. Смерть наступает в течение первых суток. У человека симптоматика острого отравления наблюдалась при криминальных случаях и при передозировке препаратов в курсе лекарственной терапии психических расстройств. Острая токсичность на мышах ЛД₅₀ (мг/кг) при введении лития карбоната под кожу – 413, в желудок – 531, внутривнутрибрюшинно – 360 [16]. Дозы лития карбоната должны индивидуально контролироваться по содержанию лития в сыворотке крови. Определение лития проводят методом пламенной фотометрии. Концентрация лития в плазме крови должна быть не ниже 0,6 и не выше 1,2–1,6 мэкв/л. При меньших концентрациях эффект обычно не наступает, при более высоких концентрациях возможны токсические явления [9]. Форма выпуска лития карбоната – таблетки по 0,3 г, покрытые оболочкой. За рубежом лития карбонат выпускается также в виде таблеток (Литионит-дюрель, Литий-дурулез и др.), обеспечивающих пролонгированное действие препарата.

В России аналогичной лекарственной формой лития карбоната является препарат «Микалит» (Micalitum) – капсулы, содержащие по 0,4 г микрокапсулированного лития карбоната. По спектру действия и показаниям к применению он не отличается от непролонгированного лития карбоната, но более удобен для применения (создает более длительную, стабильную концентрацию лития в плазме крови) и оказывает более выраженное профилактическое и лечебное действие. Для купирования маниакального состояния назначают обычно по 2 капсулы в день.

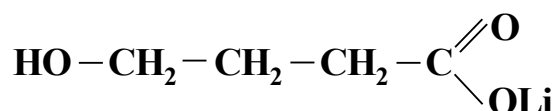
Фармакологическое действие. Лития карбонат понижает возбудимость центральной нервной системы, оказывает седативное и антимианиакальное действие. Показания к применению: маниакальное состояние различного генеза и для профилактики фазнопротекающих психозов [9, 13].

Сообщается [17] о применении лития карбоната в комплексной терапии астматического бронхита у детей раннего возраста с проявлениями экссудативно-аллергического диатеза. Непосредственно влияя на основные патогенетические звенья болезни (торможение синтеза и накопление серотонина, повышение уровня глюкокортикоидных гормонов в организме и др.), литий, кроме того, усиливает потенцирующее действие зуфиллина, гепарина, кокарбоксилазы, витаминов *E* и *B*₁₂. При этом наблюдается более острое и стойкое выздоровление.

Получены положительные результаты при лечении циклической нейтропении больных с синдромом Швахмана.

Установлена высокая анти тиреоидная активность лития карбоната у больных тиреотоксическим зобом [Л.А. Лещинский] [17].

Лития оксибутират (литиевая соль γ -гидроксимасляной кислоты),



Кристаллическое вещество белого цвета. Препарат легко растворим в воде, нерастворим в органических растворителях. рН 20 %-ного водного раствора составляет 8,5–9,5.

Токсическое действие. Лития оксибутират хорошо растворим в воде и при соответствующих показаниях может использоваться для парентерального введения. Изучалось его местнораздражающее действие. Опыты проводили на крысах и кроликах. Препарат в виде 25 %-ного водного раствора вводили подкожно в объеме 0,3 и 0,5 мл. Первоначально возникшее незначительное уплотнение, отечность ткани и слабая воспалительная инфильтрация у крыс, полностью исчезали через 48–72 часа.

У кроликов при макро-и микроскопическом исследовании не было обнаружено изменений в месте инъекции.

Острую токсичность определяли на мышах (18–24 г) в течение 72 часов. Препараты вводили внутривентриально. Острая токсичность солей лития, рассчитанная по методу Литчфильда и Вилкоксона, ЛД₅₀ (мг/кг) составляет: для лития оксибутирата – 1265 (1223–1308), для лития карбоната – 375 (338–412) [18].

Форма выпуска лития оксибутирата: таблетки по 0,5 г, 20 %-ный водный раствор в ампулах по 2 мл (0,4 г вещества).

Фармакологическое действие. По химической структуре он является литиевым аналогом оксибутирата натрия. Лечебное действие лития оксибутирата связано с наличием в его молекуле иона лития. Однако препарат обладает также элементами активности, свойственной натрия оксибутирата – оказывает седативное действие.

При клиническом изучении лития оксибутирата выявлена его эффективность при лечении маниакальных состояний. Показано, что лития оксибутират является активным и малотоксичным психотропным препаратом. Он угнетает условные рефлексы, снижает спонтанную двигательную активность, предупреждает фенаминовое возбуждение. Фенамин по фармакологическим свойствам близок к препаратам группы адреналина и обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему. Лития оксибутират пролонгирует и потенцирует действие наркотических веществ. Лития оксибутират более активен, чем лития карбонат.

Показания к применению: гипоманиакальные и маниакальные состояния различного генеза, психопатия, неврозы, органические и другие заболевания с рецидивирующими аффективными расстройствами [9, 13, 18].

Лития сукцинат, Li – OOC – CH₂ – CH₂ – COO – Li

Кристаллическое высокоплавкое вещество. Начало разложения 500 °С. Препарат хорошо растворим в воде, нерастворим в эфире, спирте, ацетоне, хлороформе. Водные растворы имеют нейтральную реакцию, устойчивы и сохраняют биологическую активность при термической стерилизации [19].

Токсическое действие. Острую токсичность препарата лития сукцината определяли на белых мышах путем однократного внутривентриального введения нескольких возрастающих доз и по количеству зарегистрированных смертельных случаев проводили расчет. (Беленький М.Л., 1963). Для лития сукцината ЛД₅₀ = 820 мг/кг (713,0–943,0) [19].

Фармакологическое действие. Изучен стимулирующий эффект лития сукцината на миелопозз на белых крысах, которых подвергали рентгеновскому облучению (доза 116,70 р/мин, мощность 200 кВ, сила тока 16 мА). Рентгенооблучение приводит к развитию кроветворного синдрома средней тяжести, для которого характерно снижение количества эритроцитов, лейкоцитов в периферической крови, микрокариоцитов, клеточности костного мозга. Введение лития сукцината предотвращает развитие лейкопении. Лития сукцинат сочетает в себе положительный эффект обоих действующих начал (катиона лития, аниона янтарной кислоты) и обеспечивает быстрое восстановление костно-мозгового кроветворения и клеточного состава периферической крови при лучевой болезни животных (по сравнению с хлоридом лития – ЛД₅₀ = 680 мг/кг, мыши, в/бр.) [19]. Таким образом, лития сукцинат является перспективным препаратом при депрессии лейкопоза и разработка доступного способа его получения является актуальной задачей.

В литературе имеется лишь краткое сообщение о получении лития сукцината действием на янтарную кислоту гидроксидом лития [5] и описывается лабораторная методика синтеза препарата из янтарной кислоты и карбоната лития [19]. Метод с карбонатом лития отличается нетехнологичностью, так как включает многоступенчатую операцию выделения целевого продукта.

Нами отработан доступный способ получения лития сукцината, основанный на взаимодействии янтарной кислоты с гидроксидом лития. Оптимальные условия реакции: соотношение субстрата (янтарной кислоты) и реагента (гидроксида лития моногидрата) – 0,025 : 0,057 (моль), соответственно; рН реакционной среды больше 7; температура реакции 60–70 °С, время 15–20 минут. После охлаждения реакционной массы выпадают белые кристаллы лития сукцината, которые фильтруют, промывают этанолом и сушат. Выход целевого продукта более 80 % [20].

Литиевые соли высших жирных кислот

Литиевые соли высших жирных кислот (либо конъюгированных жирных кислот) применяют для лечения рака и инфекционных вирусных заболеваний. Разработан способ безопасного внутривенного введения литиевых солей жирных кислот. При этом уровни лития в плазме крови для предотвращения гемолиза регулярно контролируют (не выше 0,7 ммоль в течение длительного времени и не выше 0,4–0,5 ммоль в первые 24–48 ч.) методом пламенной фотометрии и абсорбционной спектрофотометрии.

Найдено, что литиевые соли конъюгированных жирных кислот с длиной цепи C-10 и более могут оказывать селективное действие, направленное на уничтожение раковых клеток. Особенно эффективными являются соли лития жирных кислот, имеющих три или четыре двойные связи [21].

1.2. Магний

Общая характеристика элемента

Магний – s-элемент II-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 12, атомная масса 24,31; валентные электроны $3s^2$; природные изотопы: ^{24}Mg (78,6 %), ^{25}Mg (10,11 %), ^{26}Mg (11,29 %).

Магний химически активен, быстро покрывается на воздухе пленкой оксида, предохраняющей его от дальнейшего окисления. При 600–650 °C магний воспламеняется на воздухе и сгорает с образованием белого дыма, состоящего из оксида MgO и нитрида Mg_3N_2 .

Магний является сильным восстановителем и вытесняет многие металлы, в том числе щелочные, бериллий, алюминий, из их оксидов и галогенидов.

Холодная вода на магний не действует, из горячей воды (выше 70 °C) магний медленно выделяет водород, образуя гидроксид $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

С разбавленными кислотами магний легко реагирует уже на холоду.

Для магния менее характерно образование ковалентной связи и более характерно образование ионной связи. В этом отношении он ближе к типичным металлическим элементам – элементам подгруппы кальция.

Магний – один из наиболее распространенных элементов на Земле. Он входит в состав силикатных (Mg_2SiO_4), карбонатных ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$, MgCO_3) минералов. Большое количество магния содержится в морской воде (до 0,38 % MgCl_2) и в воде некоторых озер (до 30 % MgCl_2).

Во всех устойчивых соединениях степень окисления магния +2, а координационное число 6.

Бинарные соединения магния в зависимости от электроотрицательного элемента могут быть соединениями преимущественно от металлических до ионных.

По химической природе соединения магния основные. Большинство солей магния растворимы в воде. В водных растворах ионы Mg^{2+} находятся в виде бесцветных гексааквакомплексов $[\text{Mg}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, которые входят в состав ряда его кристаллогидратов, например $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и др. Безводные соли магния гигроскопичны.

Анионные комплексы магния не характерны, но весьма разнообразны двойные соединения типа смешанных карбонатов, нитридов, сульфатов.

Катионы магния имеют высокую комплексообразующую способность с кислород-, азот-, фосфатсодержащими лигандами [11, 16].

Биологическая роль магния [12]

[Биологическая роль магния | sebulfin. com; Биологическая роль магния и кальция. http://medakademia.ru/publ/lechenie_bolezney; С.В. Агарков.

Магний – показания, лечебное действие, препараты магния]

Магний – самый востребованный металл в живой природе. Катионы магния за счет комплексообразования являются одними из основных активаторов многих ферментативных процессов. Так, они активируют ферменты окислительного фосфорилирования, репликации ДНК и минерализации костной ткани. Кроме того, с помощью катионов магния формируются рибосомы из РНК и белков и в них активируется процесс синтеза белков. Во внутриклеточной жидкости ионы магния образуют комплексы с анионами АТФ и АДФ, которые являются активной формой этих субстратов, способствуя их активному гидролизу, сопровождающемуся выделением энергии, а также участвуя в реакции фосфорилирования.

В тоже время катионы Mg^{2+} комплексуется и с атомами азота. Так, в хлорофилле растений Mg^{2+} занимает центральное место в порфириновом лиганде, образуя с его четырьмя атомами азота четыре связи. За счет комплексообразования магния с белками происходит активация многих ферментов.

Ионы магния подавляют в мозгу центры регуляции дыхания и кровеносных сосудов, вызывая понижение артериального давления крови. Они также способствуют выделению холестерина из организма, усилению перистальтики кишечника и секреции желчи.

Общее содержание обменного магния в организме взрослого человека составляет 1500–1700 ммоль, половина этого количества находится в костной ткани. В клетках поперечно-полосатых мышц концентрация магния составляет 10 ммоль/л, в эритроцитах – 17,5 ммоль/л, в клетках остальных тканей – до 20 ммоль/л.

Суточная физиологическая потребность магния для взрослого человека составляет 400 мг.

Концентрация магния в сыворотке плазмы – 0,9 ммоль/л, что составляет 1 % от общего содержания в организме. При этом 1/3 количества

магния связано с белками крови – альбумином и глобулином, а 2/3 – находится в ионизированном состоянии.

Всасывание магния из кишечника стимулируется дериватом витамина D, а тормозится избытком жира в кишечном содержимом.

Биологическая роль магния состоит в следующем:

1. Регуляция обменных процессов на субклеточном уровне:

а) ион магния регулирует проницаемость клеточных и митохондриальных мембран;

б) способствует стабилизации РНК и ДНК в митохондриях;

в) является коферментом большинства ферментов, участвующих в клеточном метаболизме.

2. Участвует в мышечном сокращении:

а) является активирующим фактором для актомиозиновой аденозинфосфатазы, необходимой для распада фосфорных макроэргов, дающих энергию для мышечного сокращения;

б) служит активатором специфической АТФ-азы, которая обеспечивает затрату энергии для расслабления мышечного волокна.

В этом плане магний является антагонистом кальция, он придает сократительной мышечной активности гармоничный характер, препятствует хаотическому и избыточному сокращению мышц.

3. Гармонизирует процессы возбуждения и торможения в ЦНС, регулируя энергетические процессы при передаче возбуждения в синапсе.

4. Снижает тонус синусового узла проводящей системы сердца, уменьшает сократимость миокарда, снижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

5. При приеме внутрь магний увеличивает осмотическое давление жидкого кишечного содержимого, в основном тонкого кишечника, что приводит к усилению секреции воды слизистой оболочкой кишечника.

6. Способствует дезагрегации тромбоцитов, улучшает их функциональные качества и текучесть крови. В дополнении – магний активирует фибринолиз (растворение нитей фибрина тромбов).

Значительная доля магния поступает с растительной пищей, которая содержит большие его количества в порфириновой группе хлорофилла.

Всасывание магния в кровь усиливается под воздействием белков.

Недостаточное белковое питание животных подавляет всасывание магния и понижает его уровень в крови. Особенно благоприятно влияет на всасывание магния молоко и казеин.

В организме животных отмечается определенный антагонизм между магнием и кальцием, а также магнием и фосфором.

Значительное количество магния, поступающего в желудочно-кишечный тракт, представляет собой эндогенный магний, секретированный слюнными железами, желудком, поджелудочной железой, печенью, тонким и толстым кишечником. Количество эндогенного магния значительно больше ежедневно поступающего с пищей.

При недостатке магния в рационе цыплят наблюдается у них повышенная возбудимость нервной системы, атаксия, тонические судороги. У телят при недостатке магния в рационе развивается истощение запасов этого элемента в костях, пониженное его содержание в сыворотке.

Доказано, что широкий круг патологических состояний у человека вызвано дефицитом магния в организме:

- кардиология: повышенное давление, боли в области сердца;
- психоневрология: повышенная раздражительность, депрессии, плохой сон, утомляемость;
- пульмонология: бронхоспазм;
- гастроэнтерология;
- урология: оксалатные камни в почках;
- гинекология и акушерство;
- эндокринология: гиперальдостеронизм (задержка жидкости в организме);
- ревматология, косметология: болезни соединительной ткани и старение кожи как проблемы обмена коллагена;
- онкология: дефицит магния приводит к росту числа онкозаболеваний;
- наркология – польза препаратов магния для предотвращения и лечения абстинентного синдрома.

В медицинской практике используются соединения магния – оксид магния (жженая магнезия), белая магнезия – $Mg(OH)_2 \cdot 4MgCO_3 \cdot H_2O$, применяются для уменьшения кислотности желудочного сока; сульфат магния $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (горькая соль или магнезия) используется при гипертонии как слабительное желчегонное средство, как успокаивающее средство для ЦНС.

Содержание магния в основных пищевых продуктах: очень большое (более 100 мг в 100 г продукта): отруби пшеничные, овсяная крупа, пшено, сухофрукты, орехи; большое (51–100 мг в 100 г продукта): скумбрия, сельдь, яйца, гречневая и перловые крупы, хлеб, горох, салат, петрушка; умеренное (25–50 мг в 100 г продукта): сыр, куры, горошек, свекла, морковь, изюм.

1.3. Кальций

Общая характеристика элемента

Кальций – *s*-элемент II-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 20, атомная масса 40,08; валентные электроны $4s^2$; природные изотопы: ^{40}Ca (96,94 %), ^{42}Ca (0,647 %), ^{43}Ca (0,135 %), ^{44}Ca (2,09 %), ^{46}Ca (0,003 %), ^{48}Ca (0,187 %).

Кальций щелочноземельный металл. Химически кальций очень активен, он энергичный восстановитель и вытесняет почти все металлы из их оксидов, сульфидов, галогенидов. При нагревании на воздухе или в кислороде воспламеняется, образуя оксид CaO . С холодной водой реагирует сначала быстро, а затем медленно из-за образования на поверхности кальция пленки гидроксида $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Энергично взаимодействует с горячей водой и кислотами с выделением водорода (кроме конц. HNO_3).

Кальций по распространенности в земной коре занимает пятое место (после элементов O, Si, Al, Fe), содержание – 2,96 %. Большая часть его содержится в виде силикатов, алюмосиликатов в изверженных горных породах. Из других пород наиболее распространены известняк и мел, состоящие в основном из минерала кальцита CaCO_3 . Широко распространены ангидрит CaSO_4 и гипс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

В соединениях кальций проявляет степень окисления +2.

В условиях химического взаимодействия кальций и его аналоги легко теряют валентные электроны и образуют простые ионы Ca^{2+} . Поскольку ионы Ca^{2+} имеют электронную конфигурацию $s^2 p^6$ и большие размеры (т.е. слабо поляризуют), комплексные ионы с неорганическими лигандами у элементов подгруппы кальция неустойчивы.

В качестве производных катионных комплексов кальция и его аналогов можно рассматривать их некоторые кристаллогидраты. Например: $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ca}(\text{OH}_2)_6]\text{Cl}_2$. Склонность к образованию кристаллогидратов объясняется гигроскопичностью соединений.

Катионы Ca^{2+} образуют достаточно прочные комплексы с аминокислотами и белками, с кислород- и азотсодержащими лигандами [11, 16].

Биологическая роль кальция

Кальций – один из пяти (O, C, H, N, Ca) наиболее распространенных элементов, встречающихся в организме животных и человека.

Суточная потребность в кальции составляет 1000 мг (25 ммоль) кальция. При этом в желудочно-кишечном тракте всасывается только 25–50 % этого количества, остальной кальций выводится из организма с мочой.

Основная масса кальция находится в костях и принимает участие в образовании костной ткани, но не в обменных процессах. Около 1 % всей массы кальция организма участвует в обмене веществ и составляет 50–70 тысяч ммоль (так называемый «обменный» кальций).

Циркулирующий в сыворотке крови кальций частично является ионизированным, а частично связан с белками – альбумином и β -глобулином. Общее нормальное содержание кальция в сыворотке крови составляет 2–2,5 ммоль/л.

Содержание кальция по фракциям в сыворотке крови следующее:

1. Недиффундирующий кальций, связанный с белками – 0,875 ммоль/л.
2. Диффундирующий кальций – 1,625 ммоль/л:
 - а) ионизированный кальций – 1,325 ммоль/л;
 - б) неионизированный кальций, в виде комплексов с анионами – 0,3 ммоль/л.

Биологически активным является только ионизированный кальций, составляющий около 53 % от общего кальция сыворотки крови. Поэтому наибольший лечебный эффект оказывают препараты кальция, наиболее прочно удерживающиеся в сыворотке крови в ионизированном состоянии – хлористый кальций, глюконат кальция.

Кальций, связанный с белками, неионизированные его формы в виде сульфата и карбоната несут транспортную и резервную функции.

Гормональная регуляция поддержания концентрации ионизированного кальция в плазме осуществляется за счет следующих механизмов:

а) действием парат-гормона, секретируемого паращитовидными железами. Этот гормон поддерживает нормальную концентрацию кальция в крови, регулируя его секрецию и реабсорбцию (обратное всасывание) в почечных канальцах. Продукция парат-гормона регулируется самой концентрацией свободных ионов кальция в крови;

б) действием гормона щитовидной железы кальцитонина снижается уровень свободного кальция крови.

Скорость всасывания кальция в кишечнике регулируется содержанием в клетках эпителия кишечника деривата витамина *D* (1.25-диоксихолекальцеферола). Синтез этого соединения также контролируется парат-гормоном и осуществляется в почках трансформацией витамина *D*. Поэтому залогом поддержания нормального уровня ионизированного кальция в сыворотке крови является достаточное поступление в организм витаминов группы *D*.

Уровень кальция в сыворотке крови тесно связан с обменом фосфора и магния.

Биологическая роль кальция заключается в следующем:

1. Кальций необходим для построения костной ткани, является строительным материалом для опорнодвигательного аппарата.

2. Принимает активное участие во внутриклеточных обменных процессах, за счет регулирования функций кальциевых каналов, расположенных в клеточной мембране.

Каналы могут существовать только при достаточной концентрации кальция в крови и межклеточной жидкости. Через них осуществляется переход ионов натрия и калия через клеточную мембрану с возникновением состояний поляризации и деполяризации клеточной мембраны. Такие каналы называются «быстрыми». Процессы поляризации и деполяризации обеспечивают нормальное сокращение миофибрилл, функционирование нервно-мышечной пластинки.

Ионизированный кальций проникает в клетку через «медленные» кальциевые каналы и располагается на ее внутренней поверхности.

3. Участие в сокращении мышечного волокна. Кальций, непосредственно располагающийся на клеточной мембране, активизирует специальный фермент, внутриклеточную АТФ-азу, обеспечивающую разложение молекулы АТФ с отдачей энергии, необходимой для синтеза актомиозина, участвующего в мышечном сокращении.

4. Уплотняет стенки сосудов, снижает высвобождение гистамина клетками, повышает вязкость крови. Все эти свойства кальция могут помочь в лечении экссудативного воспаления, терапии аллергических реакций.

5. Повышает тонус артериол и артериальное давление, воздействуя на вегетативную нервную систему (оказывает симпатомиметический эффект). Повышает возбудимость и сократимость сердечной мышцы, увеличивает частоту сердечных сокращений (вызывает тахикардию).

Поэтому в лечении указанных состояний применяют препараты антагонистов кальция.

6. Необходим для поддержания нормальной свертываемости крови. Способствует переходу протромбина в тромбин. Входит в состав тромбопластина плазмы (IV плазменный фактор) [Биологическая роль кальция / Sebulfin com].

Дефицит кальция в рационе молодняка приводит к развитию рахита.

Организм животных способен регулировать обмен кальция в зависимости от содержания его в рационе.

Многие компоненты пищевого рациона и физиологические факторы могут влиять на всасывание кальция. Например, витамин *D*, фосфаты, лактоза, белки обычно усиливают всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта, в то время как жиры снижают его.

В первые дни после рождения животные способны усваивать почти весь получаемый кальций. Усвояемость этого катиона меньше у новорожденных, но в период роста остается высокой у молодых животных.

Лимонная кислота обладает антирахитогенным действием. Она образует с кальцием прочный, хорошо растворимый комплекс, способный легко всасываться в кишечнике. Лактоза, аминокислоты–лизин, аргинин, высококалорийная белковая диета и гормон роста увеличивают всасывание кальция.

Плохое всасывание кальция обнаруживается при острых и хронических заболеваниях почек, нефротическом синдроме [12].

В медицинской практике используются следующие соединения кальция:

– карбонат кальция, CaCO_3 (мел осажденный) – является антацидным средством, применяемым для уменьшения кислотности желудочного сока;

– хлорид кальция, $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – применяют как противовоспалительное и антиаллергическое средство для снятия сердечно-сосудистого спазма, для улучшения свертывания крови, при переломах костей и ревматизме;

– органические соединения кальция: глутаминат, глюконат, глицерофосфат, аденозинтрифосфат, пантотенат и пангамат кальция применяются как общеукрепляющие средства;

– гипс, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – широко используется в травматологической и стоматологической практике [http://med-akademia.ru/publ/lechenie/bolezney/biokhimija/biologicheskaja_rol_magnia_i_kalcija/21-1-0-414].

Сукцинат кальция предложен в качестве противоопухолевого, противовирусного, антиаллергического средства [22], пищевой добавки для детского питания [23].

В медицинской практике применяется препарат «Иммунитал», имеющий в составе сукцинат кальция, экстракт эхинацеи, как адаптоген широкого спектра действия, стимулирующий иммунную систему организма и не обладающий побочным эффектом [www.ksnnord.nared.ru; 2003. 7].

Соли калия янтарной и фумаровой кислот являются эффективными кормовыми добавками для сельскохозяйственных животных [24].

Сукцинат кальция является перспективным препаратом, однако имеющиеся в литературе методики его получения отличаются длительностью процесса и целевой продукт содержит примеси труднорастворимых неорганических соединений кальция.

Нами разработана рациональная методика получения сукцината кальция, основанная на реакции взаимодействия янтарной кислоты с гидроксидом кальция при соотношении субстрата и реагента 0,11 : 0,05 (моль), соответственно, pH = 5 ÷ 5,5, в гомогенной фазе с выходом целевого продукта 80 % [25].

Компания NSP предлагает биологически активную добавку (БАД) «Кальций Магний Хелат». БАД NSP «Кальций Магний Хелат» (Calcium Magnesium Chelate) содержит сбалансированный ряд минералов в хелатной форме – цитраты кальция и магния, фосфор и витамин D, последний способствует их лучшему усвоению. БАД «Кальций Магний Хелат» способствует формированию и восстановлению костной ткани, укрепляет стенки сосудов, нормализует работу нервной системы, улучшая проведение нервных импульсов, реагирует процессы коагуляции крови.

«Кальций Магний Хелат» защищает организм от попадания свинца из выхлопных газов автотранспорта, блокирует образование почечных камней, снимает острые симптомы цистита [garmonia-oz. ru > products / nsp / therapeutic...view / 15. Кальций Магний Хелат / Calcium Magnesium Chelate].

1.4. Марганец

Общая характеристика элемента

Марганец – *d*-элемент VII-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 25, атомная масса 54,9380; валентные электроны $3d^5 4s^2$; природный изотоп – ^{55}Mn (100 %).

Для марганца характерны степени окисления +2, +4 и +7, что отвечает устойчивой несвязывающей электронной конфигурации d^5 или d^3 , а также d^0 . Существуют соединения марганца, в которых он проявляет степени окисления –1,0, +3, +5, +6. В биологических системах марганец проявляет степени окисления только +2 и +3.

Для марганца наиболее типичны координационные числа 6 и 4.

Чаще всего соединения марганца имеют следующую стереохимию:

октаэдрические соединения –

Mn (II), например $[\text{Mn}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, Mn_2O_3

Mn (III), Mn (IV), например $[\text{MnCl}_6]^{2-}$;

тетраэдрические соединения –

Mn (VI), Mn (VII), например $[\text{MnO}_4]^{2-}$, $[\text{MnO}_4]^-$.

С ростом степени окисления у марганца и его аналогов тенденция к образованию анионных комплексов возрастает, а катионных падает. Для химии марганца очень характерны окислительно-восстановительные реакции.

Кислая среда способствует образованию катионных комплексов Mn (II), сильно щелочная – анионных комплексов Mn (VI), а нейтральная – производных Mn (IV).

Марганец широко распространен в природе, основным природным минералом марганца является пиролюзит MnO_2 . Средняя концентрация марганца в земной коре около 1000 мг/кг. В морской воде средняя концентрация марганца около 2 мкг/л. В воде рек содержание марганца подвержено сезонным колебаниям. Среднее содержание марганца в почве около 600–900 мг/кг.

В атмосферном воздухе содержание марганца незначительно.

В биосфере марганец энергично мигрирует в восстановительных условиях и малоподвижен в окислительной среде.

Марганец, попавший в почву, благодаря деятельности микроорганизмов, подвергается биологическому окислению или восстановлению в форме Mn^{3+} или Mn^{2+} , соответственно. Реакции зависят от значения pH, аэрации почвы, температуры. Растения поглощают марганец в форме Mn^{2+} . Снижение pH почвы, ее аэрация, обильное внесение удобрений в кислые почвы без известкования способствует восстановлению Mn^{3+} в Mn^{2+} , что увеличивает его доступность для растений.

Известкование, внесение азотных удобрений снижает доступность марганца.

Среднее содержание марганца в растительных организмах составляет 1 мг/кг массы влажной ткани. Особенно богат марганцем чай (150–200 мг/кг).

Марганец содержится практически во всех пищевых продуктах, больше всего в свекле (37 мг/кг сырой массы) и грецких орехах (7–20 мг/кг).

Химия марганца (II) (d^5 -конфигурация)

Для марганца (II) характерно координационное число шесть, что соответствует октаэдрическому расположению связей. Соединения Mn (II) парамагнитны.

Бинарные соединения марганца – кристаллические вещества с координационной или слоистой решеткой.

Большинство солей Mn (II) хорошо растворимы в воде. По химическим свойствам соединения Mn (II) слабо амфотерны.

Для иона Mn^{2+} константы комплексообразования в водном растворе довольно низки вследствие отсутствия энергии стабилизации поля лигандов для ионов с d^5 -конфигурацией.

Однако, такие хелатирующие лиганды, как этилендиамин, оксалат, ЭДТА⁴⁻, образуют комплексы, которые можно выделить из водных растворов. В комплексе $[Mn(ЭДТА)(H_2O)]$ ион марганца имеет координационное число 7 [11, 16, 26].

Янтарная кислота образует комплексы с ионами Mn (II). Константа устойчивости комплекса сукцината марганца, $Mn[-OOC(CH_2)_2COO-]$, $lg\beta$ равна 1,25 (в водном растворе при 25 °С, рН 3,0 ÷ 5,5, $J = 0,14$ (KNO_3)) [27].

Рентгеноструктурное исследование сукцината марганца (II) тетрагидрата показало, что данное соединение является линейным полимером и координационное число 6 [28].

Сукцинат марганца (II) тетрагидрат получен с выходом (89 %) действием на водный раствор янтарной кислоты (0,1 моль) и гидроксида натрия (0,2 моля) при температуре 80 °С сульфатом марганца (II), $MnSO_4 \cdot 7H_2O$ (0,1 моль), в течении 30 минут при рН 5,08. Продукт выпадает из реакционного раствора в виде светло-розовых кристаллов и после соответствующей обработки имеет $T_{разл. (обуг.)} = 340-343$ °С, растворимость в воде – $PP = 6,2 \cdot 10^{-3}$ [29].

Синтезированы и выделены комплексы Mn (II) с аминокислотами состава $MnL_2 \cdot 2H_2O$, $MnL \cdot 2H_2O$, где L – лиганды: глицина, α -аланина, β -аланина, серина, норвалина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, бензоил-глицина, β -фенил- α -аланина, триптофана, действием на соли (бариевые или литиевые) аминокислот водным раствором сульфата марганца (или спиртовым раствором нитрата марганца).

С целью изучения термической устойчивости полученных комплексных соединений проведены термографические исследования [30].

Биологическая роль марганца

Марганец является необходимым элементом для жизни растений, человека, животных. В растениях он ускоряет образование хлорофилла, стимулирует дыхание, усиливает синтез аскорбиновой кислоты. Содержание марганца в травах зависит от вида, возраста и главным образом от рН почвы.

Марганец принимает активное участие в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании, костеобразовании, оказывает влияние на рост, размножение, кроветворение, функции эндокринных органов.

Марганец играет роль активатора окислительного фосфорилирования. Роль марганца в процессах окислительного фосфорилирования подтверждается быстрым аккумулярованием ^{54}Mn в митохондриях печеночных клеток. Действие марганца на костную ткань обусловлено, вероятно, его активирующим влиянием на щелочную фосфатазу и синтез кислых мукополисахаридов в матрице кости и хрящах.

Марганец обладает специфическим липотропным действием, повышает утилизацию жиров в организме и противодействует жировой дегенерации печени.

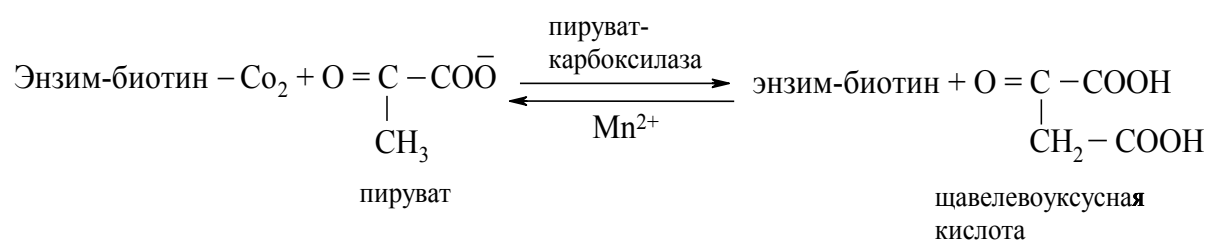
Из опытных данных установлен инсулин-стимулирующий, зобогенный и кроветворный эффект марганца.

Марганец является неспецифическим (наряду с Mg^{2+} и другими двухвалентными ионами) активатором многих ферментов: гидролаз, киназ, декарбоксилаз и др. Mn (II) принимает участие в активации цикла трикарбоновых кислот.

Марганец входит как структурная единица в молекулу фермента – щелочную фосфатазу, фосфолипазы, холинэстеразы, дипептидазы, изолимонной дегидразы, глутаминтрансферазы, и др. Фермент аргиназу можно рассматривать как прототип металлоферментного комплекса, где Mn (II) выступает в качестве специфического активатора. Аргиназа каталитически расщепляет L-аргинин на орнитин и мочевины.

Абсолютную потребность в ионах Mn (II) проявляет пируваткарбоксилаза митохондрий печени и оксалацетаткарбоксилаза мышц. Пируваткарбоксилаза содержит четыре атома Mn (II) и четыре молекулы биотина (витамина H).

Пируваткарбоксилаза катализирует карбоксилирование пировиноградной (пирувинной) кислоты до щавелевоуксусной:



Удаление Mn^{2+} из фермента приводит к необратимой потере его ферментативной активности, которая не восстанавливается при последующем добавлении металла извне.

Потребность в марганце составляет 2–3 мг/сут для взрослого человека и 1,25 мг/сут для детей.

В теле сельскохозяйственных животных марганца содержится 450–560 мкг/кг от живой массы [3, 12, 31].

Марганец играет существенную роль в обмене веществ. Уровень марганца высок в мозге, печени, почках и поджелудочной железе. Он необходим для нормального роста, поддержания репродуктивной функции и процессов остеогенеза, участвует в реализации углеводного и липидного обмена.

Марганец очень быстро включается в ткани органов и также быстро выделяется из них. У взрослых животных, по сравнению с новорожденными, концентрация марганца в организме увеличивается, в костях и почках с возрастом понижается, а в печени сохраняется постоянной.

Весь марганец распределен в организме примерно следующим образом: скелет – 55–57 %; печень – 17–18 %; мышцы – 10–11 %; кожа – 5–6 %; остальные органы – 10–13 %. Наивысшую концентрацию марганца имеют печень, скелет, почки, поджелудочная железа, наиболее низкую – скелетные мышцы.

Концентрация марганца в цельной крови составляет в среднем 5–10 мкг в 100 мл, со значительными видовыми и возрастными вариациями. содержание марганца в сыворотке крови животных составляет 40–60 % от его уровня в цельной крови. Предполагается, что сывороточный марганец связан с β -глобулином.

Марганец у всех видов животных всасывается главным образом в двенадцатиперстной кишке, у свиней – в слепой кишке преимущественно в двухвалентной форме и конкурирует с железом и кобальтом за место абсорбции.

Гистидин, ЭДТА, лимонная и аскорбиновая кислоты повышают, а избыток в рационе кальция, фосфора, железа снижают абсорбцию марганца.

Для свиней биологическая доступность (БД) марганца из сульфата одноводного, карбоната и монооксида примерно одинакова. БД элемента для цыплят из сульфата, оксида, хлорида, карбоната, перманганата калия довольно высока.

Хелатные соединения марганца с метионином и молочной кислотой обладают высокой БД. Метионинат марганца способствует увеличению среднесуточных приростов поросят в период доращивания на 18 %. Молодняк свиней лучше усваивает оксалат и фосфаты марганца, тогда как БД элемента из хлорида, карбоната и перманганата калия существенно ниже стандарта.

Основными симптомами недостаточности марганца является задержка роста и развития животных, дефекты костеобразования, нарушение репродуктивной функции и в ряде случаев расстройства нервной системы.

Наиболее чувствительны к недостатку марганца птица. У молодняка птицы возникает перозис. Недостаточность холина и биотина усиливает это заболевание. У кур-несушек марганцевый дефицит приводит к падению яйценоскости, ослаблению прочности скорлупы яиц, низкой выводимости.

Контроль недостаточности марганца у кур и индеек может осуществляться путем определения сульфата хондроитина в костях и активности дисмутазы супероксида. У кур-несушек высокая яйценоскость достигается при уровне марганца в рационе 30–35 мг/кг, качество скорлупы яиц – при 50–60 мг/кг. Для нормально роста телок достаточна доза марганца 10–15 мг/кг сухого вещества. Нормальная воспроизводительная функция осуществляется при дозах 30 мг/кг. [ООО Нефтегазхимкомплект. РФ. «БиоАмин». Микроэлементы металлов для добавления в премиксы; С. Кузнецов «Микроэлементы в кормлении животных. ЗАО «Витасоль»]; [Хелавит. Биологическая роль микроэлементов].

1.5. Железо

Общая характеристика элемента

Железо – *d*-элемент VIII-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 26, атомная масса 55,847; валентные электроны $3d^6 4s^2$; природные изотопы: ^{54}Fe (5,84 %), ^{56}Fe (91,68 %), ^{57}Fe (2,17 %), ^{58}Fe (0,31 %).

Для железа наиболее характерны степени окисления +2 и +3. Известны производные железа, в которых его степень окисления равна: (-2), 0, (+4), (+6), (+8).

По комплексу свойств Fe, Co и Ni довольно близки друг к другу и их часто рассматривают совместно как семейство железа. Для элементов подгруппы железа характерны координационные числа 6 и 4.

Степень окисления железа влияет на пространственную конфигурацию молекул соединений и комплексов:

Fe (II) – тетраэдрическое строение, например

Fe (III) в $[\text{FeCl}_4]^{2-}$; $[\text{FeCl}_4]^-$; Fe_3O_4 .

Fe (II) – октаэдрическое строение, например

Fe (III) в $[\text{Fe}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$; $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$; FeO , $\text{Fe}(\text{OH})_2$, FeCl_2 , $[\text{Fe}(\text{OH}_2)_6]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, Fe_2O_3 , FeF_3 , FeCl_3 .

Железо является одним из наиболее распространенных элементов в природных водах, где среднее содержание его колеблется в пределах 0,01–26,0 мг/л.

Концентрация элемента в животных организмах 16 мг на 100 г сухого вещества.

Интенсивная деятельность особых железобактерий приводит к тому, что железо в водоемах не рассеивается, а быстро окисляется и концентрируется в донных отложениях. Животные организмы аккумулируют железо в меньших количествах, чем растения.

Содержание железа в растениях зависит от их вида, стадии вегетации, типа почвы, загрязненности среды. В растениях железо находится в виде лабильных комплексов с органическими кислотами, белками, углеводами.

Химия железа (II) (d^6 -конфигурация)

Для железа (II) наиболее типично координационное число 6, что соответствует октаэдрическому расположению связей в комплексах и структурных единицах. Октаэдрические комплексы, как правило, парамагнитны. В водных растворах существуют катионные аквакомплексы $[\text{Fe}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, имеющие бледно-зеленую окраску. Гексааквакомплексы образуются при растворении в воде солей Fe (II) или при взаимодействии соединений железа с разбавленными кислотами.

Окисление соединений железа (II) в соединения железа (III) очень легко идет в щелочной среде, а в кислой среде требует применения сильных окислителей.

Из катионных комплексов Fe (II) известны аминокомплексы $[\text{Fe}(\text{NH}_2)_6]^{2+}$ – аммиакаты, которые устойчивы лишь в твердом состоянии. При растворении в воде аммиакаты Fe (II) легко разрушаются.

Значительно более устойчивы в растворах хелатные аминокомплексы. Важнейшим хелатным комплексом железа (II) является так называемый гем-комплекс порфирина с Fe (II) [11, 16, 26].

Известны комплексы железа (II), содержащие карбоксилатные лиганды. Изучено комплексообразование янтарной кислоты с ионами Fe^{2+} в водном растворе. Потенциометрическим и спектрофотометрическим методами в диапазоне pH 2-5 зафиксирован комплекс состава FeL , где $\text{L} = [-\text{OOC} - (\text{CH}_2)_2 - \text{COO} -]$. Определена константа устойчивости данной комплексной частицы, $\lg\beta_{\text{FeL}} = 1,75$ (при 25 °C, $J = 0,15$) [6].

Сукцинат железа (II) дигидрат, $\text{Fe} [-\text{OOC} - (\text{CH}_2)_2 - \text{COO} -] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, получен с выходом более 90 % действием на водный раствор янтарной кислоты (0,1 моль) и гидроксида натрия (0,2 моля) при температуре 80–85 °C сульфатом железа (II), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,1 моль) в течении 20–30 минут при pH = 4,73. Продукт выпадает из реакционного раствора в виде светло-желтых кристаллов. После выделения и сушки он имеет $T_{\text{обугл.}} = 390\text{--}393$ °C, растворимость в воде – ПР = $3,0 \cdot 10^{-4}$ [29].

Синтезирован комплекс железа (II), содержащий в качестве лиганда кислый малеинат тетрагидрат, $[\text{Fe} (\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_4)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. На основании данных рентгеноструктурного анализа установлена структура кислого малеината железа тетрагидрата. Изучены магнитные свойства комплекса. Полученная величина магнитного момента $M_{\text{eff}} = 5,83$ при 290 К указывает на октаэдрическую конфигурацию окружения [32].

Биологическая роль железа

Железо – необходимый организму элемент. Практически все железо в организме находится в форме органических соединений и лишь очень незначительное количество элемента находится в ионной форме. Его соединения выполняют разнообразные функции. Две функции основные – транспорт кислорода и участие в цепи переноса электрона. Все железосодержащие комплексы делятся на две большие группы: порфириновые (геминовые) формы и непорфириновые (негеминовые). Геминовые формы представлены гемоглобином, миоглобином и гемсодержащими ферментами: цитохромами, цитохромоксидазой, каталазой, пероксидазой. Негеминовое железо составляют: трансферрин, ферритин, гемосидерин и некоторые протеинаты железа. Соотношение между этими формами следующее: на долю порфиринового железа приходится 70–75 % от общего количества, для непорфиринового – 25–30 %. Примерно 65 % общего количества железа содержится в циркулирующей крови, 10 % в печени, 10 % в селезенке, 5 % в мышцах, 5 % в скелете и 2 % в других органах. Основное железосодержащее соединение в организме –

гемоглобин, на его долю приходится до 72 % общего количества железа. Физиологическая роль соединений железа в организме связана с тем, что они обеспечивают дыхание, окислительно-восстановительные процессы и влияют на кроветворение. Гемоглобин входит в состав эритроцитов, синтезируется в их молодых формах, является дыхательным пигментом крови, придает ей красный цвет. Гемоглобин является переносчиком экзогенного кислорода и эндогенного углекислого газа. Миоглобин является дыхательным белком сердечной и скелетной мускулатуры, транспортирует кислород и регулирует его содержание в мышцах. Ферритин и гемосидерин представляют собой запасные соединения железа клетки, находящиеся главным образом в ретикуло-эндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга. Трансферрин служит транспортной формой железа. Железосодержащие ферменты и негеминовое железо клетки находятся в митохондриях, выполняют дыхательные и каталитические функции, участвуют в окислительно-восстановительных процессах.

К отдельным органам из кишечника железо транспортируется в виде двух соединений: ферритина, содержащегося в слизистой кишечника, и трансферрина, находящегося в сыворотке крови. Около 90 % абсорбированного железа поступает в костный мозг, где оно включается в созревающие эритроциты, а остальная часть железа откладывается в органах депо, преимущественно в печени. Железо в организме совершает постоянный кругооборот. При физиологическом распаде эритроцитов 9/10 часть железа остается в организме и идет на построение новых эритроцитов, а теряемая 1/10 часть пополняется за счет железа пищи.

При недостатке железа в организме развивается железодефицитная анемия, заболевание, выражающееся в уменьшении количества гемоглобина и числа эритроцитов в единице объема крови, а также при кровопотерях и ряде паразитарных заболеваний. При падении уровня гемоглобина в организме нарушаются окислительные процессы, развивается кислородное голодание тканей (гипоксия).

Потребность животных в железе зависит от условий кормления, так как корма являются единственным источником железа для организма. Продукты питания содержат железо, в основном, в форме различных комплексов с органическими кислотами, углеводами, белками в виде гемовых и негемовых соединений. Небольшая часть железа в кормах представлена неорганическими веществами. Обмен и усвоение железа зависит от многих факторов, одним из которых является интенсивность образования железосвязывающего белка. Находящееся в корме железо

поглощается организмом на 5–10 %, причем железо в валентном состоянии +2 поглощается легче, чем железо в состоянии +3. Синергистами железа при его усвоении являются витамины В_с, В₁₂, В₆, Е. Антагонистами при усвоении железа являются фитаты, фосфаты, оксалаты, цинк, кальций, медь, аскорбаты. Аскорбиновая кислота, как антиоксидант, наряду с токоферолом, цистином, глутатионом, способствует всасыванию железа.

В регуляции обмена железа участвует костный мозг. На усвоение железа влияет величина рН содержимого желудка.

Точные механизмы извлечения железа из кормов и его абсорбции неизвестны. У животных комплексные соединения железа под влиянием соляной кислоты и пепсина желудочного сока расщепляются, и трехвалентное железо, восстанавливаясь, переходит в двухвалентное. Образующиеся соли хорошо ионизируются и абсорбируются. Всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и зависит от насыщения железом ферритина слизистой кишечника и трансферрина крови.

Из компонентов комбикормов наибольшее количества железа содержат: цеолит – до 15000 мг/кг, фосфаты – до 10000 мг/кг, затем мука мясокостная и травяная – до 500 мг/кг. При вводе в комбикорм данных компонентов обеспечивается потребность сельскохозяйственных животных и птицы в железе без ввода химических соединений. При отсутствии в комбикорме или небольшом количестве (до 1 %) этих компонентов в него необходимо вводить препараты железа.

Установлено, что у многогастричных животных железо довольно хорошо всасывается из сульфатов, хлорида, тартрата, фумарата, глюконата, цитрата, хелатных комплексов. Плохо всасывается – из карбонатов, пирофосфатов, ортофосфатов и практически недоступно из окидов. Введение в корма хелатных соединений железа с молочной кислотой, глицином или метионином способствует лучшему воздействию элемента по сравнению с сульфатом железа.

Особенно часто страдают от недостатка железа подсосные поросята. Основным средством профилактики анемии поросят является парентеральное введение различных железодекстриновых соединений. В последнее время предложено много эффективных препаратов железа для внутреннего применения: глицерофосфат, фумарат, глутамат железа, различные хелаты железа с аминокислотами, белками, пептидами [3, 10, 12, 26, 31]; [С.Кузнецов «Микроэлементы в кормлении животных. ЗАО «Витасоль»], [Хелавит. Биологическая роль микроэлементов].

1.6. Медь

Общая характеристика элемента

Медь – *d*-элемент I-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 29, атомная масса 63,62; валентные электроны $3d^{10} 4s^1$; природные изотопы: ^{63}Cu (69,1 %), ^{65}Cu (30,9 %).

Из восьми искусственных радиоизотопов меди в биологических исследованиях обычно используют ^{64}Cu .

Элементы подгруппы меди проявляют степень окисления +1, +2, +3. Для меди наиболее характерна степень окисления +2, степень окисления +1 проявляется реже, степень окисления +3 стабилизируется в комплексах.

Для меди (I) наиболее характерны координационные числа 2 и 4, для меди (II) – 4 и 6, для меди (III) – 4.

Наиболее важные соединения меди имеют следующую стереохимию:

Cu (I) – линейное строение, например для Cu_2O

– тетраэдрическое – CuHal , $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$

Cu (II) – квадратная конфигурация – CuO , CuCl_2 , $[\text{CuCl}_4]^{2-}$

– октаэдрическая – $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}[\text{CuF}_3]$, $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$

Cu (III) – квадратная конфигурация – KCuO_2 .

Содержание меди в почвах составляет в среднем 15–20 мг/кг. Более 90 % меди комплексируется с органическими веществами. Миграционная способность меди существенно изменяется в зависимости от кислотно-щелочной и окислительно-восстановительной реакции среды.

Средние концентрации меди в воде рек и озер 7 мкг/л. Важная роль в процессе миграции меди в гидросфере принадлежит гидробионтам – планктону, зоо-и фитобентосу. Массовая доля меди в растениях составляет $2 \cdot 10^{-4}$ %. Медь является одним из биокатализаторов, необходимых для жизни.

Из растительных кормов относительно богаты медью просо, жмых, костная мука, клеверная мука, трава луговая пастбищная, дрожжи сухие кормовые и др.

Медь является незаменимым элементом в жизни растений. Она участвует в процессе фотосинтеза, способствует усвоению крахмала и азота, повышает устойчивость хлорофилла, стимулирует дыхание.

Химия меди (II) (d^9 -конфигурация)

Максимальное координационное число Cu (II) равно 6, что соответствует октаэдрическим комплексам. Чаще всего встречаются соединения меди (II), в которых координационное число равно четырем (квадрат) и шести (искаженный октаэдр).

Для меди (II) характерны как катионные, так и анионные комплексы. При растворении солей меди (II) в воде образуются голубые аквакомплексы $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$. При действии на растворы солей меди (II) аммиаком получают аминокомплексы – $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{OH}_2)_2](\text{OH})_2$. Для меди (II) характерны анионные комплексы – купраты, галогенкупраты, цианокупраты и др. [11, 16, 26].

Полидентатные лиганды, которые координируются за счет атомов кислорода или азота, например, аминокислоты образуют весьма устойчивые комплексы меди (II) – глицинат меди, глутаминат меди – соединения ярко синего цвета [33]. Получены комплексы меди (II), содержащие карбоксилатные лиганды. Исследовано комплексообразование Cu (II) с янтарной кислотой в водном растворе. Методами потенциометрии и спектрофотометрии в интервале pH 3,5 ÷ 5,5 зафиксированы комплексные частицы $\text{Cu} - \text{OOC}(\text{CH}_2)_2 \text{COO}^+$ (константа устойчивости $\lg\beta_{\text{CuHL}} = 1,96$ и $[- \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^-]_{\text{Cu}}$ ($\lg\beta_{\text{CuL}} = 3,02$) при $J = 0,1$ (KNO_3), 25 °C) [34].

Сукцинат меди (II) дигидрат, $\text{Cu} [- \text{OOC} - (\text{CH}_2)_2 - \text{COO}^-] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, получен с выходом 87 % действием на водный раствор янтарной кислоты (0,1 моль) и гидроксида натрия (0,2 моля) при температуре 80-85 °C сульфатом меди (II) (0,1 моль) в течение 30 минут при pH 3,51. При охлаждении реакционного раствора сукцинат меди (II) дигидрат выпадает в виде кристаллов бирюзового цвета. После выделения и сушки продукт имеет $T_{\text{обугл.}} = 237\text{--}240$ °C, растворимость в воде – $\text{ПР} = 3,4 \cdot 10^{-6}$ [29].

Синтезированы комплексы меди (II), содержащие лиганды непредельных кислот: малеинат, фумарат, итаконат меди (II) [32].

Биологическая роль меди

Медь является незаменимым микроэлементом, необходимым для нормальной жизнедеятельности человека, животных, растений.

Медь – важная составная часть металлопротеидов, регулирующих окислительно-восстановительные реакции клеточного дыхания.

Металлоферменты и металлопротеины, включающие медь, это в основном оксидазы, катализирующие реакции окисления: цитохром-с-оксидаза, лизин-2-монооксидаза, тирозин-3-монооксигеназа, ферроксидаза, пероксид-дисмутаза. Например, цитохром-с-оксидаза является терминальным акцептором электрона в окислительной цепи клеточных митохондрий. Этот фермент также содержит гем. Различные тирозиназы катализируют образование пигментов (меланинов) в клетках многих растений и животных.

Медь входит в состав гормонов, влияет на рост, развитие, воспроизведение, обмен, процессы гемоглобинообразования, фагоцитарную активность лейкоцитов.

Медь является компонентом аскорбиноксидазы, которая широко распространена в растениях и микроорганизмах. Она катализирует окисление аскорбиновой кислоты (витамина С) до дегидроаскорбиновой кислоты.

Взаимная корреляция отмечена также между медью и витаминами А и С, никотиновой кислотой, витаминами Е и Р.

Ион Cu^{2+} служит специфическим активатором ряда ферментов (сульфидоксидазы, тирозиниодиназы и др.) а также способствует поддержанию активности в крови малоустойчивых гипофизарных гормонов.

Источниками медьсодержащих белков являются: плазма крови (церулоплазмин, 0,32 % меди); эритроциты крупного рогатого скота (гемокуприн, 0,34 % меди); эритроциты человека (эритрокуприн, 0,32–0,36 %); печень млекопитающих (гепатокуприн, 0,34 % меди); мозг крупного рогатого скота (цереброкуприн, 0,29 % меди); печень новорожденных телят (митохондрокуприн, 3–5 % меди).

Поступление меди с пищевым рационом взрослого человека находится в пределах 0,7–5 мг/сут; в среднем $3 \div 5$ мг/сут. Содержание меди в цельной крови у человека составляет ≈ 1250 мг/л, оно понижается у больных атеросклеротическим кардиосклерозом (≈ 855 мг/л). Из рациона животными абсорбируется не более 5–10 % меди. Основное место абсорбции – верхняя часть тонкого отдела кишечника. Предполагается, что медь из растений всасывается главным образом в виде стабильных растворимых комплексов, а не в ионной форме. Абсорбция меди у жвачных резко снижается при избытке в рационе молибдена и сульфата меди. Всасывание меди в виде комплексных соединений с аминокислотами, пептидами и полипептидами в пищеварительном тракте более интенсивно, чем из сульфата меди, и сопровождается повышенным накоплением меди в печени. Всосавшая медь фиксируется также в костном мозге, селезенке, поджелудочной железе, а у растущих животных и в эпифазах костей. Печень является основным депо лабильной меди

в организме и концентрация в ней этого элемента может служить индикатором усвоения меди и обеспеченности им организма. Печень содержит 30 %, а мышцы и кости – 50 % всей меди организма.

Медь необходима животным для процессов кроветворения, остеогенеза, для повышения защитных функций организма, пигментации и кератизации шерсти и пера.

Дефицит меди вызывает у животных анемию, при которой красные кровяные тельца образуются малого размера и с низким уровнем гемоглобина. В результате недостаточности меди у животных возникает расслаивающаяся аневризма аорты, так как нарушается формирование эластина. Кроме того, дефицит меди приводит к выраженной сердечной гипертрофии. При дефиците меди снижается синтез окислительных ферментов, серого и белого вещества головного и спинного мозга. Это приводит к ослаблению сульфгидрильных групп, что открывает доступ действию тканевых протеиназ на белок нервных клеток и волокон. Вследствие чего происходит аутолиз мозговой ткани.

Эффективность использования меди из органических комплексов на 17–69 % выше, чем из сульфата меди, а величина истинного усвоения составляет 37–65 %. Подсолнечниковый шрот, гидролизные дрожжи, протеин зеленых концентратов и особенно микробная масса, богатые источниками меди, являются естественными кормовыми средствами. Усваиваемая фракция меди в сухом молоке, гидролизных дрожжах, рыбной муке составляет 43–50 % от общего содержания элемента; в ячмене, подсолнечниковом шроте, биомассе – 32–38 %; в остальных кормах от 21 до 28 %.

Из химических солей при производстве премиксов применяют: сульфат меди кристаллогидрат, карбонат и хлорид меди. Однако эти соли являются токсическими для людей, работающими с ними.

Показано, что хелатные соединения меди с глицином, метионином, гистидином, аспарагиновой кислотой обладают значительно большей биологической доступностью, чем неорганические соли меди [3, 12, 26]; [С. Кузнецов «Микроэлементы в кормлении животных. ЗАО «Витасоль»]; [Хелавит. Биологическая роль микроэлементов].

1.7. Цинк

Общая характеристика элемента

Цинк – *d*-элемент II-группы периодической системы Д.И. Менделеева: порядковый номер 30, атомная масса 65,37; валентные электроны $3d^{10}4s^2$; природные изотопы: ^{64}Zn (48,89 %), ^{66}Zn (27,81), ^{67}Zn (4,11 %), ^{68}Zn (18,57), ^{70}Zn (0,62 %).

Из девяти радиоактивных изотопов цинка практическое применение в биологии нашел только один – ^{65}Zn с периодом полураспада 245 дней. ^{65}Zn является одним из элементов, загрязняющих атмосферу при ядерных взрывах.

Для цинка характерна степень окисления +2, координационное число равно 4.

Конфигурация соединений – тетраэдр, например, в соединениях: $\text{K}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4]$, $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_4]\text{SO}_4$, $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$, ZnO , ZnS , ZnCl_2 и др.

Цинк относится к наиболее распространенным токсическим компонентам крупномасштабного загрязнения Мирового океана. Содержание его в поверхностном слое морской воды достигает 1020 мкг/л. Верхним порогом экологической толерантности для океанов и внутренних морей принято считать 50 мкг/л.

Содержание цинка в водопроводной воде от 0,03 до 8 мг/л. Вместе с медью и свинцом цинк занимает первое место среди рассеянных элементов по интенсивности поглощения биосом океана. Накопителем – биоиндикатором атмосферного загрязнения цинком могут служить мхи, содержание металла в которых вблизи предприятий цветной металлургии составляет 0,860 мг/кг.

Цинк – необходимый элемент для жизни растений и животных.

Богаты цинком отруби, сухие дрожжи, зерна злаковых и бобовых. В зерне, цинка содержится в количестве 75–100 мг/кг сухого вещества. Среднее содержание цинка в пастбищных травах 30–50 мг/кг сухого вещества.

Химия цинка (II)

Для цинка наиболее характерно двухвалентное состояние, в котором он образует различные соединения. При растворении соединений цинка (II) в воде, а также при взаимодействии ZnO , $\text{Zn}(\text{OH})_2$ с кислотами образуются устойчивые аквакомплексы типа $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$. При действии аммиака на растворы солей цинка получают амминокомплексы типа $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. С диэтилендиамином, триаминотриэтиламином соли цинка образуют комплексные соединения [11, 16, 26].

Получены комплексы цинка, содержащие карбоксилатные лиганды. Исследовано комплексообразование ионов цинка с янтарной кислотой в водном растворе. Методами потенциометрии и спектрофотометрии в интервале pH 4,0–5,8 зафиксированы комплексные частицы $\text{ZnOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}^+$ (константа устойчивости $\lg\beta_{\text{ZnHL}} = 1,29$) и $\text{Zn}[-\text{OOC} - (\text{CH}_2)_2 - \text{COO}^-]$, ($\lg\beta_{\text{ZnL}} = 2,00$) при $J = 0,1$ (KNO_3), 25 °C [35].

Сукцинат цинка дигидрат, $Zn[-OOC-(CH_2)_2-COO-] \cdot 2H_2O$ получен с выходом 85 % действием на водный раствор янтарной кислоты (0,1 моль) сульфатом цинка (0,1 моль) в течение 30 минут при pH 4,93. При охлаждении реакционного раствора сукцинат цинка выпадает в виде белых кристаллов. После выделения и сушки продукт имеет $T_{обугл.} = 430-433 \text{ }^\circ\text{C}$, растворимость в воде – ПР = $5,9 \cdot 10^{-4}$ [29].

Получены комплексные соединения цинка с малеиновой и фумаровой кислотами [32].

Изучено комплексобразование цинка с иминодиянтарной кислотой методом ПМР при различных концентрациях растворов и pH-среды [36].

Синтезированы комплексные соединения *d*-металлов, в том числе цинка, с α -кетоглутаровой кислотой, которая является метаболитом цикла Кребса, действием водных растворов ацетатов металлов на растворы двух- и однозамещенных калиевых солей α -кетоглутаровой кислоты [37].

Биологическая роль цинка

Цинк является жизненно необходимым микроэлементом. В растениях он участвует в окислительно-восстановительных процессах, образовании хлорофилла и ауксина (ростового вещества), синтезе незаменимой аминокислоты триптофана (1-имино-2-(индолил-3')пропионовой кислоты).

Биологическая роль цинка связана с ферментативными процессами, так как он входит в состав ряда важнейших ферментов или является их активатором (сверкислотным катализатором).

Цинк влияет на рост, развитие, воспроизводительную функцию, костеобразование, кроветворение, обмен нуклеиновых кислот, белков, углеводов. В организме цинк связан с нуклеиновыми кислотами, ответственными за хранение и передачу наследственной информации.

В качестве структурного компонента цинк входит в молекулы карбоангидразы, панкреатической карбоксипептидазы, дегидрогеназ глутаминовой и молочной кислот и др. Донорные атомы (группы), с которыми связываются ионы цинка: N (имидазол), S (цистеин), O (карбоксилаты, тирозин).

Карбоангидраза имеет молекулярную массу 30000 и 1 атом цинка. Этот фермент содержится в эритроцитах. Он катализирует дегидратацию бикарбонат-иона и гидратацию CO_2 . Карбоксипептидаза (молекулярная массы 34300, 1 атом цинка), фермент поджелудочной железы млекопитающих (панкреас), катализирует гидролиз пептидной связи на карбоксильном конце пептидной цепи.

Структура и механизм действия этого фермента установлена. Ион цинка в связанном состоянии имеет искаженное тетраэдрическое окружение, состоящее из двух гистидиновых атомов азота, одного кислорода карбоксильной группы остатка глутаминовой кислоты и молекулы воды в качестве лигандов.

В качестве неспецифического катиона цинк активирует уриказу, дипептидазы кишечного сока и другие ферменты.

Цинк не входит в состав инсулина, но усиливает гипогликемический эффект этого гормона, стабилизирует его молекулу и предохраняет ее от разрушений инсулиназой. Положительное влияние цинка на воспроизводительную функцию может осуществляться или непосредственно, или косвенно через звено: гипофиз → гонадотропные гормоны → половые железы.

Суточное поступление цинка для человека составляет (мг/сут): с пищей и жидкостями 13, водой – $0,5 \div 1$, воздухом $< 0,1$.

Цинк в организме сосредоточен главным образом в костях и кожи. Цинком богаты печень, волосы, почки, щитовидная и поджелудочная железы, некоторые мышцы. Около 75 % цинка крови содержится в эритроцитах, 22 % в плазме и 3 % в лейкоцитах.

Цинк в организме животных распределен следующим образом (%): скелет – 28, печень и кожа – по 7–8, на долю остальных органов приходится 10–18 %.

Цинк всасывается главным образом в верхнем отделе тонкого кишечника.

Белковосвязанный цинк растительных кормов усваивается так же, как и цинк минеральных солей.

Высокий уровень кальция в присутствии фитиновой кислоты ингибирует абсорбцию цинка и может быть причиной его вторичной недостаточности у животных.

Процесс абсорбции заключается в быстром поступлении цинка в клетки слизистой и относительно медленном его транспорте в кровяное русло. На интенсивность абсорбции влияют фосфор, кадмий, медь, хелатирующие агенты, витамин D.

Всосавшийся цинк из плазмы крови поступает в скелет, печень и другие мягкие ткани. Цинк плазмы, печени, поджелудочной железы, скелета составляет быстро обмениваемый, резервный фонд. При дефиците в рационе цинк умеренно извлекается из этих органов, а при остром дефиците – возникают явления недостаточности.

Проявлением недостаточности цинка у человека является карликовость и гипогонадизм. Клинически у этих больных наблюдают задержку роста и полового созревания, анемию, гепато-и спленомегалию.

Недостаточность цинка в рационе вызывает остановку роста животных, нарушения кожного и волосяного покрова, изменения форменных элементов крови, расстройство половой функции.

Явления цинковой недостаточности предотвращаются или излечиваются (на ранней стадии) добавками к рациону животных усвояемых солей цинка.

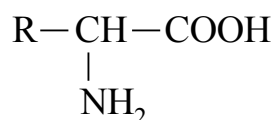
Хороший источник цинка – травяная мука клевера, люцерны и злаковых, которые являются естественными кормовыми средствами.

Неорганические соединения цинка – ацетат, карбонат, хлорид, сульфат – доступные источники элемента для животных, но они токсичны и имеют низкую биологическую доступность (БД). Хелатные комплексы цинка с глицином, метионином, лизином обладают высокой БД для молодняка свиней и птицы по сравнению с сульфатом [3, 12, 26]; [С. Кузнецов «Микроэлементы в кормлении животных» ЗАО «Витасоль»]; [Хелавит. Биологическая роль микроэлементов].

2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА α -АМИНОКИСЛОТ

Аминокислоты относятся к гетерофункциональным органическим соединениям, так как в молекуле содержат одновременно аминогруппу и карбоксильную группу.

Среди аминокислот алифатического ряда наиболее распространенными и биологически значимыми являются α -аминокислоты, имеющие общую формулу:



и отличающиеся друг от друга строением радикала R. Они представляют собой структурные элементы многих природных соединений, главным образом белков. В настоящее время известно свыше 100 природных α -аминокислот, из которых только около 25 обнаружены в белках, а 20 аминокислот входят практически во все белковые молекулы. Это так называемые протеиногенные аминокислоты.

Применительно к аминокислотам используют как систематическую номенклатуру, так и тривиальные названия. Аминокислоты можно классифицировать также на основе полярности их радикалов. Для одной из протеиногенных аминокислот – глицина (α -аминоуксусной кислоты) R = H (неполярный радикал). Например, для метионина R = CH₃S – (CH₂)₂ – незаряженный полярный радикал. Для аспарагиновой кислоты R = HOOC – CH₂ – отрицательно заряженный радикал. Для глутаминовой кислоты R = HOOC – (CH₂)₂ – отрицательно заряженный радикал.

Для всех α -аминокислот, за исключением глицина, характерна оптическая активность. Они могут существовать в виде пары энантиомеров – D и L в связи с наличием хирального атома углерода. Протеиногенные α -аминокислоты существуют только в L-форме, однако в живой природе отмечено наличие D-аминокислот, находящихся в свободном состоянии или в составе коротких пептидов. Способность синтезировать только L-формы аминокислот является уникальной особенностью живых систем, так как при химическом синтезе образуется равное количество D- и L-энантиомеров, т. е. – рацематов, которые трудно разделить на отдельные формы.

Алифатические α -аминокислоты – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, имеющие строение внутренних солей. Растворимость алифатических α -аминокислот в воде варьирует в широких пределах и определяется природой радикала R и, главным образом, наличием в молекуле гидрофильных (амино-, гидроксигруппы и меркаптогруппы) или гидрофобных (неполярные углеводородные фрагменты) группировок. Высокие температуры плавления, отсутствие спектральных линий, характерных для карбоксильной и аминогрупп объясняются своеобразным строением аминокислот. Аминокислоты являются амфотерными соединениями, что обусловлено одновременным присутствием в молекуле основной (NH_2) и кислотной (COOH) групп.

В кристаллическом состоянии и в среде, близко к нейтральной, аминокислоты существуют в виде внутренней соли – диполярного иона (цвиттер-иона). В сильнокислой среде (pH 1-2) в аминокислотах полностью протонирована аминогруппа и не диссоциирована карбоксильная группа. В сильнощелочной среде (pH > 12) полностью ионизирована карбоксильная группа и свободна аминогруппа.

Для каждой аминокислоты существует определенное значение pH, называемое изоэлектрической точкой (обозначается pI или pH_i), при котором содержание диполярного иона максимально. Для алифатических монокарбоновых α -аминокислот значение pI составляет 6,0 (слабокислая область). Это объясняется тем, что кислотность группы – NH_3^+ в диполярном ионе выше основности группы – COOH^- .

Аспарагиновая и глутаминовая кислоты, содержащие дополнительную карбоксильную группу, относятся к кислым аминокислотам (pI в области 3) и превосходят по кислотности уксусную кислоту.

α -Аминокислоты образуют соли с основаниями. Соли α -аминокислот с тяжелыми металлами могут иметь комплексный характер. α -Аминокислоты образуют соли и с сильными неорганическими кислотами, например с HCl $[\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{COOH}] \text{Cl}^-$. Подобно другим кислотам α -аминокислоты образуют сложные эфиры, хлорангидриды, амины и т. д.

При действии на аминокислоты азотистой кислотой протекает дезаминирование и получаются оксикислоты. Аминогруппа в α -аминокислотах подвергается N-ацилированию при значениях pH, превышающих pI данной аминокислоты, т.е. когда аминогруппа не протонирована. N-ацилирование служит способом защиты аминогруппы.

Эта реакция имеет значение в синтезе белковых веществ.

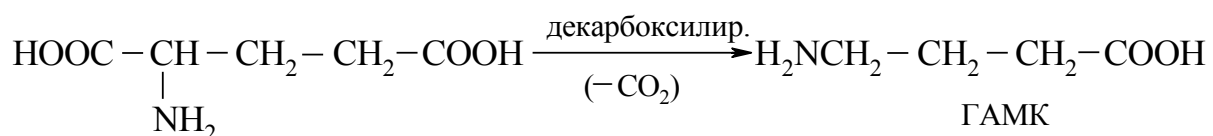
При алкилировании аминогруппы получают вторичные, третичные аминокислоты и, наконец, четырехзамещенные аммонийные основания. Внутренние соли таких оснований называются бетаинами. Бетаин глицина, $[N^+(CH_3)_3 - CH_2 - COO^-]$, является эффективным гепатопротекторным препаратом, улучшает процессы пищеварения.

α -Аминокислоты при нагревании в присутствии гидроксида бария подвергаются декарбоксилированию с образованием аминов.

В биологических системах эта реакция имеет значительную роль. Амины, образующиеся в результате ферментативного декарбоксилирования аминокислот, называются биогенными аминами. Таким путем из серина получается коламин (2-аминоэтанол) – предшественник холина и ацетилхолина в организме. Коламин и его N-метилированное производное холин, $[HOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3]$, содержатся в тканях организма и участвуют в построении клеточных мембран.

Сложный эфир холина ацетилхолин $[CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3]$ является важнейшим нейромедиатором, т. е. химическим передатчиком нервного импульса.

Аналогичное декарбоксилирование глутаминовой кислоты приводит к образованию 4-аминомасляной кислоты (γ -аминомасляной кислоты – ГАМК):



Одной из наиболее характерных реакций аминогруппы является ее взаимодействие с нингидрином с образованием сине-фиолетового красителя. На этой реакции основано качественное и количественное определение аминокислот как в лабораторной практике, так и в промышленных производствах.

При действии хлорида железа (III) в водных растворах на α -аминокислоты образуются хелаты, окрашенные в красный цвет.

С солями меди (II) в слабокислых средах α -аминокислоты дают ярко-синие хелаты.

Традиционным промышленным методом получения природных α -аминокислот является гидролиз белков.

В настоящее время многие α -аминокислоты получают синтетическим путем.

Аминокислоты, особенно незаменимые, т.е. не синтезирующиеся в организме, представляют большой интерес в первую очередь для медицины и пищевой промышленности.

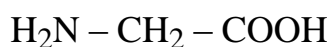
α -Аминокислоты имеют наибольшее биологическое значение, так как являются структурными единицами белков. Им принадлежит огромная роль в современной молекулярной биологии. Некоторые аминокислоты являются предшественниками в биосинтезе физиологически активных веществ – адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина. Такие аминокислоты, как глицин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты и их соли, нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств.

Эффективным является использование аминокислот как пищевых добавок, имеющее двойное значение: в качестве лечебных препаратов, а также для улучшения питательной ценности пищевых продуктов. Так, глутаминовая кислота, помимо фармакологического эффекта, улучшает вкус мясных продуктов. Аминокислоты глицин, лизин, цистеин используются в пищевой промышленности в качестве антиоксидантов, стабилизирующих ряд витаминов, например аскорбиновую кислоту, и замедляющих пероксидное окисление липидов.

В сельском хозяйстве аминокислоты применяются преимущественно в качестве кормовых добавок, для защиты растений от различных болезней (метионин, глутаминовая кислота, валин).

Введение в такие аминокислот, как глутаминовая и аспарагиновая кислоты, гидрофобных группировок дает возможность получать поверхностно-активные вещества (ПАВ), широко используемые в синтезе полимеров [1, 2].

2.1. Глицин (α -аминоуксусная кислота)



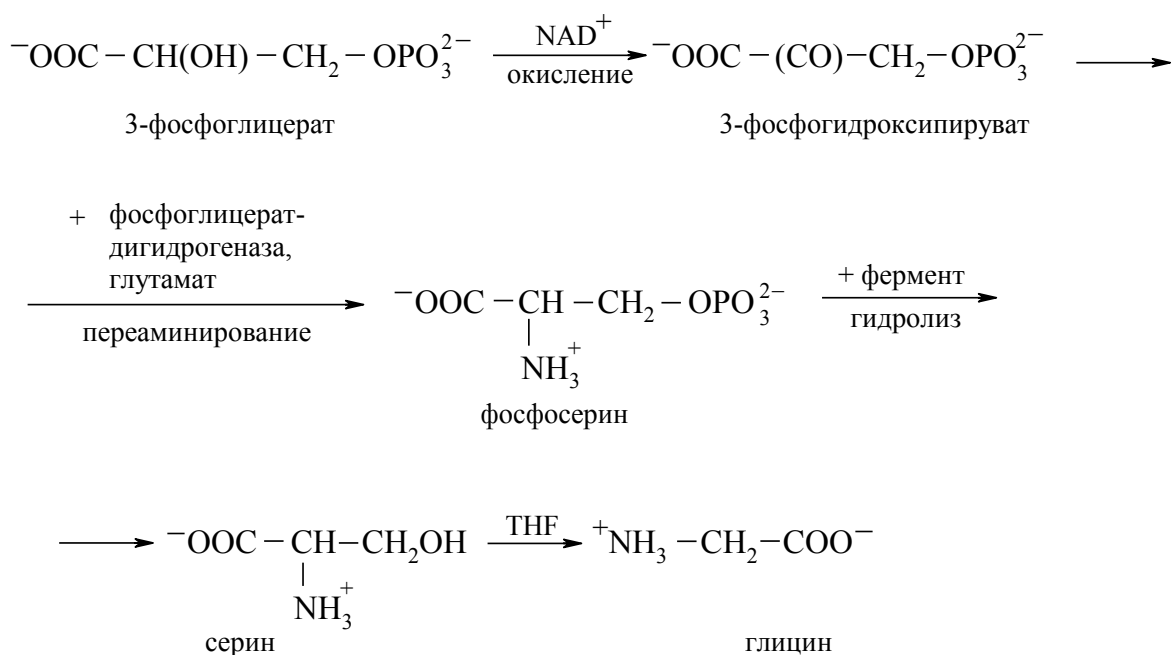
Молекулярная масса 75,07; бесцветные кристаллы. Температура плавления 292 °С. Растворимость в воде при 25 °С г/100 мл-25,0. Нерастворим в спирте, эфире. Водный раствор глицина имеет почти нейтральную реакцию. Изoeлектрическая точка $pI(pH)$ 5,97 (6,0) при 25 °С.

Константы диссоциации (25 °С): $K_{\text{кисл.}} = 1,5 \cdot 10^{-10}$, $K_{\text{осн.}} = 1,7 \cdot 10^{-12}$; pK_1 2,34; pK_2 9,60.

Глицин протеиногенная оптически неактивная заменимая аминокислота. Входит в состав белков растительного и животного происхождения. В жидкостях и тканях может находиться в свободном состоянии.

Глицин является составной частью некоторых биологически активных соединений (глутатиона), антибиотиков, нейропептидов. Глицин содержится в составе муреина клеточных стенок бактерий. Впервые выделен глицин из желатина в 1820 г. В организме глицин является исходным веществом для синтеза заменимых аминокислот, а также донором аминогруппы при синтезе гемоглобина и других веществ. Вместе с другими аминокислотами глицин входит в состав полипептидной цепи, формирующей первичную структуру всех белков [2].

Биосинтез глицина протекает по схеме [38]:



ТНФ – фермент (класс трансфераз) – тетрагидрофолат. Из серина, в результате переноса его гидроксиметильной группы на тетрагидрофолат, образуется глицин. ТНФ – относится к ферментам, катализирующих реакции переноса одноуглеродных остатков.

Глицин используется в качестве строительного блока в биосинтезе пуриновых колец, протопорфирина, непосредственного предшественника гемма и хлорофилла.

Глицин является центральной нейромедиаторной кислотой, проявляет двоякое действие. Условно процессы, активируемые глицином в клетках, можно разделить на рецепторные и общеметаболические.

Способность влиять на различные пути метаболизма приводит к многообразному действию данного препарата. Фактически глицин можно считать уникальным препаратом из класса регуляторов метаболизма.

Рецепторные действия глицина. Глициновые рецепторы имеются во многих участках головного и спинного мозга. Связываясь с рецепторами (кодируемые генами *GLRA1*, *GLRA2*, *GLRA3*, и *GlyRB*), глицин вызывает «тормозящее» воздействие на нейроны, при этом уменьшается выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких, как глутаминовая кислота, повышается выделение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии. Традиционно считалось, что глицин проявляет нейротрансмиттерные свойства на уровне спинного мозга, продолговатого мозга и моста, высвобождаясь в основном из сегментарных интернейронов и проприоспинальных систем и ингибируя посредством аксодендритических и аксо-аксональных контактов мотонейроны. Доказана роль глицина как тормозного нейротрансмиттера практически во всех отделах ЦНС.

В головном мозге большая плотность глициновых рецепторов обнаружена не только в структурах ствола, но и в коре больших полушарий, стриатуме, ядрах гипоталамуса, проводниках от лобной коры к гипоталамусу, мозжечке. G.E. Fagg и A.C. Foster, F. Mayor с соавт. сделали вывод, что ГАМК и глицин являются равноценными нейротрансмиттерами, обеспечивающими защитное торможение в ЦНС, роль которого возрастает в условиях повышенного выброса глутамата. Ингибирующие свойства глицин проявляет посредством взаимодействия не только с собственными глициновыми рецепторами, но и с рецепторами ГАМК.

Вместе с тем, Johnson J. W. и Ascher P (1987) впервые доказали в экспериментах, что глицин в субмикромолекулярных концентрациях необходим для нормального функционирования глутаматных NMDA-рецепторов. В нормальных условиях «in vivo» обычные концентрации глицина полностью связывают участки глутаматных рецепторов. Потенцирующее действие глицина на NMDA-рецепторы проявляется в концентрациях ниже 0,1 мкмоль, а концентрации от 10 до 100 мкмоль полностью насыщают глициновый сайт. Введение высоких концентраций глицина (100 мкмоль и 1 ммоль) крысам в условиях недостатка кислорода не вызывало длительной модуляции активности NMDA-рецепторов в гиппокампе и не увеличивало «эксайтотоксичность». Введение животным высоких доз глицина, или некоторых его агонистов (1-амино-1-карбоксихлоропропана, являющегося почти полным агонистом, и D-циклосерина, обладающего 40-60 % эффективностью), глицин оказывает

противосудорожное действие, а также усиливает эффекты противоэpileптических средств.

Метаболическое действие глицина. Наряду с нейротрансмиттерным действием глицин обладает также общеметаболическим действием, связывает низкомолекулярные токсичные продукты в больших количествах, образующиеся в процессе ишемии. Глицин задействован во многих метаболических превращениях, происходящих в живой клетке. Особо необходимо выделить участие глицина в синтезе глутатиона трипептида, являющегося источником восстановленных SN-групп. Активация синтеза глутатиона приводит к увеличению компенсаторных возможностей клетки в период окислительного стресса, а также моделирует работу иммунной системы и миокарда.

Глицин в метаболическом равновесии. Второй важный аспект действия глицина – способность к прямой неспецифической конъюгации ксенобиотиков, в результате чего вещества, токсичные для клетки, взаимодействуют с ним и образуются менее опасные метаболиты. Глицин участвует также в синтезе компонентов биологических мембран, поскольку сдвиг метаболического равновесия в сторону серина приводит к усилению синтеза фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина.

Седативное действие глицина. Глицин оказывает седативное действие (успокаивающее действие на центральную нервную систему), мягкое транквилизирующее (противотревожное) и слабое антидепрессивное действие, уменьшает чувство тревоги, страха, психоэмоционального напряжения.

Глицин усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотиков, уменьшает проявления алкогольной абстиненции.

Глицин обладает некоторыми ноотропными свойствами, улучшает память и ассоциативные процессы.

Глицин оказывает положительное влияние при мышечных дистрофиях (уменьшение объема и силы мышц), замедляет дегенерацию мышечной ткани, так как является источником креатина – вещества, содержащегося в мышечной ткани и используемого при синтезе ДНК и РНК.

Глицин в биосинтезе. Глицин участвует в синтезе желчных кислот (гликохолевая кислота), в процессах биосинтеза щавелевой кислоты. Глицин способствует выведению или утилизации жиров, мочевой кислоты при высоком их содержании в крови.

В настоящее время в медицине используют глицин для лечения гипогликемии.

Глицин стимулирует выделение глюкагона (пептидный гормон, состоящий из 29 аминокислотных остатков), мобилизующего гликоген (разветвленный полисахарид), который затем в виде глюкозы выделяется в кровь. Глицин эффективен при лечении повышенной кислотности желудочного сока (входит в состав многих средств для снижения кислотности желудочного сока).

Глицин легко проникает в большинство биологических жидкостей и тканей организма, в том числе в головной мозг; метаболизируется до воды и углекислого газа, поэтому накопления его в тканях не происходит.

Глицин способствует мобилизации гликогена из печени и является исходным сырьем в синтезе креатина, важнейшего энергоносителя, без которого невозможна эффективная работа мышц. Глицин необходим для синтеза иммуноглобулинов и антител, а следовательно имеет особое значение для работы иммунной системы. Недостаток глицина ведет к снижению уровня энергии. Глицин способствует ускоренному синтезу гипофизом гормона роста. Глицин может быть полезен для приглушения гиперактивности мозга, приводящий к спазмам. Глицин применяют в лечении маниакально-депрессивного психоза.

Глицин принимает участие в синтезе в печени глипуровой кислоты. Глипуровая кислота выводит из организма целый ряд высокотоксичных соединений. При недостатке в организме глюкозы глицин напрямую может превращаться в глюкозу, а затем в гликоген.

Глицин незаменим в любой неблагоприятной экологической обстановке.

Препарат глицин при инсульте и инфаркте. Установлено, что применение глицина с острым ишемическим инсультом позволяет обеспечить противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией сосудистого поражения и разной тяжестью состояния.

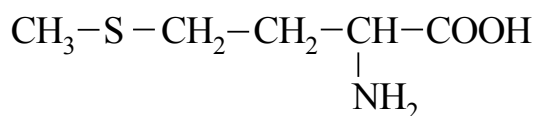
Глицин показан и после сотрясения головного мозга, при нервно-эмоциональном возбуждении, которое становится источником высокого артериального давления.

Препарат глицин рекомендуется для повышения умственной работоспособности, при стрессах, снижении памяти, внимания, задержке умственного развития.

Природная аминокислотная кислота (глицин) компании Вита-Лайн с выраженным седативным, ноотропным и антистрессорным действием. Препарат бад Вита-Глицин ингредиентный состав: глицин (glycine) 500 мг. Действие на организм: дополнительный источник глицина; нормализует обмен веществ; улучшает метаболические процессы в тканях головного и спинного мозга; нормализует процессы возбуждения

и торможения в ЦНС; оказывает седативное, ноотропное, антистрессорное и противозепилептическое, антацидное (снижает повышенную секрецию желудочного сока) действие; участвует в восстановлении поврежденных тканей (входит в аминокислотный состав коллагена), в синтезе нуклеиновых, желчных, заменимых аминокислот в организме; улучшает деятельность иммунной системы. Препарат бад Глицин производства компании «Nittany pharmaceuticals, Inc.», RT 322 Milroy PA 170.63, США. Разрешен к применению Минздравом РФ от 18.04.2005 г. Природные источники глицина: желатин, говядина, печень, арахис, белок овса. [9]. [Успокаивающие средства. Глицин // snotvornoe. ru disorder / medication / glycine, Россия, 2004; Биологическая роль глицина. Материал из Википедии – свободной энциклопедии – ru wikipedia.org / wiki / E-640; Препарат Вита-Глицин [Vita-Glycine] Виталайн / Vitaline].

2.2. Метионин (α -амино- γ -метилтиомагьяная кислота)



Молекулярная масса 149,2. Существует в виде D-и L-форм и рацемической D, L-формы. L-метионин входит в состав большинства белков, животного и растительного происхождения; особенно богат метионином казеин. Метионин – бесцветные кристаллы с характерным запахом. Температура плавления L-метионина 283 °C (с разл.), D, L-метионина – 281 °C (с разл.). Растворимость в воде при 25 °C г/100 мл – 3,4. Умеренно растворим в спирте, нерастворим в эфире. Метионин амфотерен, растворяется в кислотах и щелочах. Для L-метионина – pK_1 2,28; pK_2 9,21; изоэлектрическая точка pI (pH) 5,74 при 25 °C.

Метионин входит в состав белков и пептидов (энкефалин, метионин-окситоцин). Метионин – незаменимая α -аминокислота. Потребность в нем у человека довольно велика (до 2,5–3 г в день).

В животном организме метионин может использоваться для биосинтеза цистеина и является источником метильных групп в биосинтезе холина, саркозина, ансерина и др. биологически активных веществ [2].

Метионин – алифатическая серосодержащая α -аминокислота, необходимая для роста и сохранения азотистого равновесия организма. Метионин не синтезируется в организме человека и поэтому единственный естественный путь пополнения запасов этой аминокислоты является диета, содержащая продукты питания богатые метионином.

Потребность в метионине возрастает при дистрофии, как результате белковой недостаточности, после дизентерии и других заболеваний инфекционного характера. Одной из важных функций метионина является его способность быть поставщиком серы в другие соединения, которые необходимы организму для нормального обмена веществ и роста (в частности метионин является источником серы в биосинтезе цистеина). Сера является ключевым элементом. Без достаточного количества серы организм не в состоянии участвовать в необходимых химических и метаболических реакциях и использовать достаточное количество антиоксидантов.

Особая роль метионина в обмене веществ связана с тем, что он содержит подвижную метильную группу ($-CH_3$), которая может передоваться на другие соединения. Таким образом, метионин служит донором метильных групп (в составе S-аденозилметионина), участвует в весьма важном для жизнедеятельности организма процессе переметилирования. Способностью метионина отдавать метильную группу обусловлен его липотропный эффект (удаление из печени избытка жира).

Отдавая подвижную метильную группу, метионин способствует синтезу холина, с недостаточным образованием которого связано нарушение синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира.

Метионин обладает гепатопротективным действием.

Липотропным свойством обладает также белок казеин (и содержащий его творог), который содержит значительное количество метионина.

Метионин участвует в синтезе адреналина, креатина и других биологически важных соединений; активирует действие гормонов, витаминов (B_{12} , аскорбиновой и фолиевой кислот), ферментов.

Путем метилирования и транссульфирования, метионин обезвреживает токсичные продукты. Метионин обеспечивает выработку таурина и цистеина, из которого вырабатывается глутатион. Это соединение эффективно выводит токсины, защищая печень, что особенно важно при отравлениях. Метионин активирует гормоны, витамины и ферменты, обладающие свойством нейтрализации различных токсинов.

Детоксикационные свойства метионина особенно выражено действуют в отношении токсичных металлов. Метионин участвует в образовании хелатов тяжелых металлов, что способствует выведению их из организма.

Применяют метионин для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени (цирроз, поражения мышьяковистыми препаратами, хлороформом, бензолом и другими веществами), а также при хроническом алкоголизме, сахарном диабете и др. Эффект более выражен

при жировой инфильтрации клеток печени. В печени метионин метаболизируется в S-аденозилметионин, который оказывает более выраженное антидепрессивное действие, чем метионин. Метильная группа (CH₃) S-аденозилметионина делает его химически активным. В фармакологии S-аденозилметионин используется как стимулятор регенерации печени.

Введение метионина при атеросклерозе вызывает снижение содержания в крови холестерина и повышение уровня фосфолипидов. Коэффициент фосфолипиды / холестерин повышается.

Метионин полезен людям, которые страдают от доминирования эстрогенов, когда количество эстрогена в организме слишком высоко по сравнению с гормоном прогестерона. Метионин преобразует более активный и канцерогенный эстрадиол в эстриол.

Метионин и его метаболит S-аденозилметионин обладают противовоспалительным действием и следовательно, могут быть использованы в комбинации для лечения остеоартрита, а также для борьбы с гепатитом и циррозом печени. Производные метионина могут быть полезными при рассеянном склерозе, фибромиалгии и хронической усталости.

Метионин полезен при лечении инфекций мочевыводящих путей, так как он останавливает прилипание бактерий к пролиферации и в стенках мочевыводящих путей.

Метионин улучшает пищеварение, укрепляет мышцы, снижает воздействие медикаментозного лечения ревматоидного артрита, облегчает течение токсикоза во время беременности. Важным свойством метионина является эффективная нейтрализация свободных радикалов, так как сера, содержащаяся в аминокислоте (тиоэфирная группа), имеет выраженное антиоксидантное действие.

Метионин защищает от пагубного воздействия на организм радиации.

Метионин, меченый C¹¹, обладает свойством избирательно накапливаться в опухолевой ткани, что позволяет использовать его в качестве радиофармпрепарата при онкологических исследованиях головного мозга.

Метионин используется при терапии шизофрении, так как снижает концентрацию гистамина в крови, заставляя нервную систему работать должным образом, активируя память. Гистамин выступает в качестве медиаторов, поэтому проблемы с уровнем гистамина могут повлиять на работу нервов по всему телу. Гистамин расширяет кровеносные сосуды, влияющие на посылку и прием сообщений мозгом.

В связи с этим, препараты метионина иногда даются больным, страдающим болезнью Паркинсона и Альцгеймера.

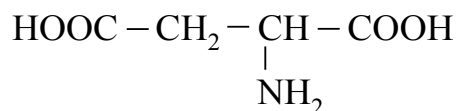
При различных патологических процессах гистамин, который обычно находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии, переходит в свободный высокоактивный гистамин. Он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления. Застой в крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок, вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Форма выпуска метионина – порошок, таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г.

Метионин (кормовой) применяется как серосодержащая α -аминокислотная добавка в рацион питания сельскохозяйственных животных и птицы. Он является структурной аминокислотой, необходимой для биосинтеза протеина.

При недостатке метионина в организме развивается мышечная слабость, возрастает риск развития атеросклероза и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, возможны нарушения функций печени и желудочно-кишечного тракта. Для восполнения дефицита метионина необходимо употреблять в пищу больше следующих продуктов с его высоким содержанием: бобовые, чеснок, мясо, яйца, лук, семена, молочные продукты [9]; [Биологическая роль метионина в организме – fashiostylist kupivip. ru > text – 10628 - aminokislota]; Биологическая роль метионина – материал из Википедии: ru. Wikipedia. org. > Википедия > Метионин; [Метионин – dic. academic. ru > Метионин; Метионин com / lechebnoe deystvie // 698 metionin html].

2.3. Аспарагиновая кислота (α -аминоянтарная кислота)



Молекулярная масса 133,10. Существует в виде следующих оптических изомеров: L-аспарагиновая кислота, белые кристаллы, температура плавления 270 °С (с разл.); D-аспарагиновая кислота, белые кристаллы, температура плавления 269–271 °С; D, L-аспарагиновая кислота, белые кристаллы, температура плавления 278-280 °С (с разл.). Аспарагиновая кислота плохо растворима в воде – при 25 °С растворимость г/100 мл – 0,5; нерастворима в спирте и эфире. Кислотно-основные свойства при 25 °С: pK_1 1,88 (–COOH);

pK_2 3,65 (– COOH); pK_3 9,60 (NH_3^+); изоэлектрическая точка при 25 °С – pI (pH) 2,77 (2,8).

Аспарагиновая кислота – заменимая алифатическая α -аминокислота, одна из 20 протеиногенных аминокислот организма. Природная L-аспарагиновая кислота входит в состав животных и растительных белков, причем в последних обнаруживается главным образом в виде амида (аспарагина) [2]. Биосинтез аспарагиновой кислоты осуществляется в результате изомеризации треонина в гомосерин с последующим его окислением или в результате гидролиза аспарагина. Аспарагиновая кислота играет важную роль в азотистом обмене животных и растений: в реакциях переаминирования, биосинтеза мочевины, пуринов, пиримидиновых оснований, незаменимых аминокислот (метионина, треонина, лизина). Аспарагиновая кислота принимает участие в обезвреживании аммиака:

– превращение аммиака в нетоксичную мочевины, которая затем выводится из организма;

– присоединение токсичной молекулы аммиака, превращаясь в нетоксичный аспарагин (амид аспарагиновой кислоты).

При этом реакция может катализироваться двумя типами аспарагинсинтетаз: аммиакзависимой аспарагинсинтетазой (АЗ-АС – микроорганизмы и животные) или глутаминзависимой аспарагинсинтетазой (ГЗ-АС, выделенной из животных тканей) [1].

Аспарагиновая кислота способна вступать в реакции глюколнеогенеза и превращаться в печени в глюкозу, принимает участие в биосинтезе карнозина и ансерина, в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Аспарагиновая кислота является источником 3-го (азотного) и 4, 5, 6-го (углеродных) атомов пиримидинового кольца, которое образуется из аспарагиновой кислоты и карбамилфосфата через стадии карбамиласпарагиновой, дигидроортовой и ортовой кислот.

При образовании пуриновых нуклеотидов аспарагиновая кислота в присутствии ГТФ аминирует инозиновую кислоту, превращая ее в адениловую (АМФ) с промежуточным образованием аденилянтарной кислоты.

В цикле образования мочевины аспарагиновая кислота аминирует цитруллин, образуя аргининянтарную кислоту, которая далее распадается на аргинин и фумаровую кислоту.

Аспарагиновая кислота так же как и глутаминовая, сама по себе способна окисляться в митохондриях головного мозга с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ. Все аминокислоты способны служить источником энергии для центральной нервной системы. Однако глутаминовой

и аспарагиновой кислотам принадлежит особая роль. Они являются наилучшими поставщиками энергии для головного мозга. [Дикарбоновые кислоты. Sportbok. narod. ru > Dobav / dob 15. html].

Среди производных аспарагиновой кислоты следует упомянуть N-ацетиласпарагиновую кислоту, которая содержится в тканях мозга.

Аспарагиновая кислота способствует повышению потребления кислорода сердечной мышцей, обладает антиатерогенным действием. В кардиологии применяют панангин – препарат, содержащий аспарагинаты калия и магния [1].

Панангин применяют при аритмиях сердца, обусловленных главным образом электролитными нарушениями, в первую очередь гипокалиемией.

Предполагают, что аспарагинат является переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство. Поступая в клетки, аспарагинат включается в процессы метаболизма, ионы магния способствуют терапевтическому эффекту препарата.

Препарат используют при лечении ишемической болезни сердца. Имеются данные об уменьшении под влиянием препарата гипоксических нарушений метаболизма миокарда, связанных с ухудшением коронарного кровообращения [9].

Для медицинских целей выпускаются смеси калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты.

Аспарагинат калия-магния применяют при сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркте миокарда.

В нашей стране выпускается препарат «Аспаркам», который по составу и действию близок к панангину. «Аспаркам» выпускается в таблетках, каждая из которых содержит по 0,175 г калия аспарагината и 0,175 г магния аспарагината (содержание иона калия 36,2 мг и иона магния 11,8 мг) [13].

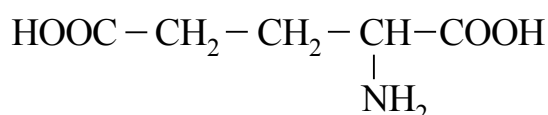
Аспарагиновая кислота и аспарагин являются критически важными для роста и размножения лейкозных клеток при некоторых видах лимфолейкоза.

Фермент микробного происхождения L-аспарагиназа обладает антилейкемической активностью. Полагают, что противоопухолевой эффект связан со способностью аспарагиназы (L-аспарагинаминогидролазы) нарушать метаболизм аспарагина, необходимый лейкозным клеткам для их развития. В первую очередь дефицит аспарагина влияет на клеточные мембраны. Применяют L-аспарагиназу (самостоятельно или в комбинации с другими лекарственными средствами) при остром лимфобластном лейкозе, лимфосаркоме и ретикулосаркоме. Препарат вводят внутривенно струйно или в виде медленной инфузии.

В очищенном виде L-аспарагиназа белый порошок легко растворимый в воде. Активность выражается в международных единицах (МЕ).

Форма выпуска: лиофилизированный порошок во флаконах по 3000 и 10000 МЕ [39].

2.4. Глутаминовая кислота (α -аминоглутаровая кислота)



Молекулярная масса 147,13. L-форма глутаминовой кислоты (ее обычно называют просто глутаминовая кислота) – бесцветные кристаллы, температура плавления 247-249 °С (с разл.). Растворимость в воде при 25 °С г/100 мл – 0,89, в спирте – 0,03, нерастворима в эфире. D-глутаминовая кислота – бесцветные кристаллы, температура плавления 213 °С (с разл.). Растворимость в воде при 25 °С г/100 мл – 1,15, в спирте – 0,07. D, L-глутаминовая кислота, температура плавления 225–227 °С (с разл.). Растворимость в воде при 25 °С г/100 л – 2,64, в спирте трудно растворима.

Кислотно-основные свойства при 25 °С: pK_1 2,19 (α -COOH), pK_2 4,25 (γ -COOH); pK_3 9,67 (NH_3^+). Изоэлектрическая точка при 25 °С – pI (pH) 3,22. Безопасность – ЛД₅₀ 12961 (мыши, перорально). Глутаминовая кислота – заменимая α -аминокислота, входит в состав многих белков и полипептидов, содержится в тканях животных и растений в свободном виде.

L-Глутаминовую кислоту получают из гидролизатов белков и разделением синтетической рацемической формы.

D-глутаминовая кислота обнаружена в составе некоторых полипептидов микроорганизмов и получена разложением рацемической формы [2].

Глутаминовая кислота поступает в организм с пищей и присутствует в организме как в свободной форме, так и в составе различных низкомолекулярных веществ и белков. Эндогенная глутаминовая кислота в значительных количествах содержится в белках белого и серого вещества мозга. В плазме крови она составляет 1/3 всех свободных аминокислот.

Глутаминовая кислота играет основную роль в азотистом обмене, является стимулятором окислительно-восстановительных процессов в головном мозге и важным компонентом миофибрилл (органеллы клеток поперечнополосатых мышц). Она нормализует обмен веществ и повышает устойчивость организма к гипоксии.

В организме глутаминовая кислота участвует в огромном количестве жизненноважных процессов и выполняет множество функций:

- интеграция азотистого обмена;
- синтез других аминокислот, в том числе и гистидина;
- обезвреживание и вывод аммиака;
- биосинтез углеводов;
- участие в синтезе нуклеиновых кислот;
- синтез фолиевой кислоты (птероилглутаминовая кислота);
- окисление в клетках мозговой ткани с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ;

– нейромедиаторная функция. Глутаматные рецепторы. Существуют ионотропные и метаботропные (mGluR 1-8) глутаматные рецепторы. Ионотропными рецепторами являются NMDA-рецепторы, AMPA – рецепторы и каинатные рецепторы, эндогенные лиганды глутаматных рецепторов – глутаминовая и аспарагиновая кислоты. Для активации NMDA-рецепторов необходим глицин. Блокаторами NMDA-рецепторов являются РСР, кетамин. AMPA – рецепторы так же блокируются CNQX, NBQX;

- превращение в γ -аминомасляную кислоту (ГАМК);
- участие в синтезе α -АМФ-посредника некоторых гормональных и нейромедиаторных сигналов;
- участие в синтезе α -ГМФ (циклического гуанозинмонофосфата), а также посредника гормональных и нейромедиаторных сигналов;
- участие в синтезе ферментов, осуществляющих окислительно-восстановительные реакции (НАД);
- участие в синтезе серотонина (посредством триптофана);
- способность повышать проницаемость мышечных клеток для ионов калия;
- синтез *n*-аминобензойной кислоты.

Установлено, что глутаминовая кислота способна превращаться в незаменимые аминокислоты гистидин и аргинин. Гистидин участвует в обмене веществ, в синтезе карнозина и анзерина – безбелковых азотистых веществ мышечной ткани. Гистидин улучшает функцию печени, повышает желудочную секрецию и моторную активность кишечника.

Аргинин обладает анаболическим действием, стимулирует выброс в кровь соматотропного гормона. Совместно с глицерином аргинин участвует в синтезе креатина в мышцах, повышая мышечную работоспособность. аргинин активизирует синтез в организме тестостерона.

Глутаминовая кислота превращается в глутамин, присоединяя молекулу аммиака, который в свою очередь включается в аминокислотный обмен.

Биосинтез из глутаминовой кислоты углеводов является чрезвычайно важным резервным механизмом снабжения мозга глюкозой при отсутствии углеводного питания или очень больших физических нагрузках.

Глюкоза – основной поставщик энергии для головного и спинного мозга. Усваивается она внеинсулиновым путем. Без глюкозы мозг очень быстро умирает, поэтому в организме в процессе эволюции предусмотрены надежные механизмы эндогенного синтеза глюкозы.

При наличии глюкозы в митохондриях нервных окончаний происходит дезаминирование глутамина до глутамината при помощи фермента глутаминазы. Также, при аэробном окислении глюкозы глутамат обратимо синтезируется из α -кетоглутарата (образуется в цикле Кребса) при помощи аминотрансферазы. Синтезированный нейроном глутамат закачивается в везикулы. Этот процесс является протонсопряженным транспортом. В везикулу с помощью протон-зависимой АТФазы закачиваются ионы H^+ . При выходе протонов по градиенту в везикулу поступают молекулы глутамата при помощи транспортера глутамата (VGLUTs).

Глутамат выводится в синаптическую щель, откуда поступает в астроциты, там трансаминируется до глутамина. Глутамин выводится снова в синаптическую щель и только тогда захватывается нейроном. По некоторым данным, глутамат напрямую путем обратного захвата не возвращается.

Глутаминовая кислота принимает участие в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, которые в свою очередь принимают участие в построении молекул ДНК и РНК. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды проявляют отчетливое анаболическое действие, особенно по отношению к быстроделющимся клеткам.

Фолиевая кислота (витамин В₉) – птероилглутаминовая кислота синтезируется из глутамина. Она проявляет витаминную активность лишь в сочетании с витамином В₁₂ (цианокобаламином). Основное действие фолиевой кислоты – анаболическое. Фолиевая кислота активизирует кроветворение, повышая содержание в крови эритроцитов и лейкоцитов. Стимулирует синтез в организме холина, снижает содержание холестерина, предупреждает развитие атеросклероза.

Из глутамина синтезируется *n*-аминобензойная кислота, которая необходима для нормальной пигментации волос, кожных покровов,

радужки глаза и т.д. Пигментация зависит от пигмента – меланина, который выполняет также адаптационную и трофическую функции. Наибольшим содержанием меланина отмечается головной мозг.

Глутаминовая кислота, наряду с глюкозой, служит хорошим источником питания для головного мозга. Это связано с ее способностью окисляться в митохондриях через стадию образования кетоглутаровой кислоты с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ.

Глутаминовая кислота является самостоятельным нейромедиатором в ряде отделов спинного и головного мозга. В ЦНС находится порядка 106 глутаматергических нейронов. Тела нейронов лежат в коре головного мозга, обонятельной луковице, гиппокампе, черной субстанции, мозжечке, в спинном мозге. В ГАМКергических нейронах глутамат является предшественником тормозного медиатора ГАМК, образующейся с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы.

В головном мозге глутаминовая кислота превращается в γ -аминомаслянную кислоту (ГАМК), которая является основным тормозным нейромедиатором. ГАМК обладает выраженным анаболическим действием по отношению к мышечной ткани, снижает потребность клеток организма в кислороде за счет активации бескислородного окисления энергетических субстратов.

При попадании организма в экстремальное состояние: чрезмерное нервно-психическое перенапряжение, физическая перегрузка, высокая и низкая температура, тяжелая инфекция и т.д., потребность головного мозга в кислороде значительно повышается. При этом срабатывает так называемый «аминобутиратный шунт», большие количества глутаминовой кислоты превращаются в γ -аминомаслянную кислоту, которая окисляется в митохондриях нервных клеток, обеспечивая их энергией. Глутаминовая кислота в энергетическом аспекте проявляет очень сильное антистрессовое действие по отношению к центральной нервной системе и по отношению ко всему организму в целом. Глутаминовая кислота в данном случае является своеобразным адаптогеном.

В последнее время особо важное значение уделяется нейромедиаторной функции глутаминовой кислоты.

При приеме внутрь глутаминовая кислота хорошо всасывается, проникает через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны.

В медицинской практике глутаминовая кислота находит применение главным образом при лечении заболеваний ЦНС: эпилепсии, психозов, реактивных состояний, протекающих с явлениями истощения, депрессии и др.

В педиатрии препарат применяют при задержке психического развития различной этиологии, церебральных параличах, болезни Дауна, полиомиелите в остром и восстановительном периодах.

Рекомендуются также назначать глутаминовую кислоту для предупреждения и снятия нейротоксических явлений, которые могут возникнуть при применении изомиазида и других препаратов группы гидразидов изоникотиновой кислоты.

Таким образом, в медицине глутаминовую кислоту активно используют при лечении многих психических и нервных расстройств и заболеваний.

Суточная потребность организма в глутаминовой кислоте составляет 16 г. Для медицинского применения она выпускается в таблетках по 0,25 г. Рекомендуется также магниевые и кальциевые соли глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота широко применяется в пищевой промышленности (натриевая соль) для улучшения пищевой ценности и вкусовых качеств продуктов. В практике спортивного питания глутаминовая кислота применяется как средство, повышающее работо-способность, помогающее восстанавливаться после длительных физических нагрузок, а также в качестве дезинтоксикационного и анаболизи-рующего препарата.

Глутаминовая кислота используется в качестве хирального строительного блока в органическом синтезе. В частности, дегидратация глутаминовой кислоты приводит к ее лактаму-пироглутаминовой кислоте (5-оксопролину), которая является ключевым предшественником в синтезах не природных аминокислот, гетероциклических соединений, биологически активных соединений и т.д. [9]; [Дикарбоновые аминокислоты (глутаминовая и аспарагиновая кислота) – Sportbok. narod. ru > Dobav / dob. 15.html. Буланов Ю.Б.); глутаминовая кислота – материал из Википедии, свободной энциклопедии].

3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СИНТЕЗ СОЛЕЙ α -АМИНОКИСЛОТ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ

3.1. Соли лития α -аминокислот

α -Аминокислоты играют важную роль в процессах жизнедеятельности живых организмов, так как являются структурными единицами класса биополимеров-белков.

Аминокислоты нашли применение в качестве лекарственных средств в современной фармакологии. Некоторые из них, глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются нейромедиаторами: глицин во вставочных нейронах спинного мозга, глутаминовая кислота в нейронах мозжечка и спинного мозга, аспарагиновая кислота в нейронах коры головного мозга. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты вызывают возбуждающие ответы, а глицин – тормозящие [40].

Данные α -аминокислоты используют при лечении центральной нервной системы, а также в комплексной терапии нарушений мозгового кровообращения.

Перспективными в этом плане лекарственными средствами являются соли лития. Они обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психических больных и предупреждать аффективные приступы [9].

Предложено фармацевтическое средство, содержащее в том числе соли лития α -аминокислот: лития глицинат, лития аспарагинат. Средство используется для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний из группы: ишемический и геморрагический инсульт мозга, спинальный инсульт, тромбоэмболические заболевания сосудов, последствия черепно-мозговых травм.

Средство вводят из расчета суточной дозы (50–1000 мкг), в пересчете на элементарный литий, равной 1–20 мкг на 1 кг. Средство может быть введено пациенту перорально, назально, ректально, внутривенно, трансдермально.

Фармацевтическое средство обладает высокой биодоступностью и эффективно при лечении заболеваний по следующим причинам. Литий предотвращает апоптоз зрелых клеток мозжечка и продлевает жизненный цикл ГАМК-содержащих нейронов мозжечка и коры головного мозга посредством ингибирования глутаматной эксайтотоксичности и активации сигнальных путей клеточного выживания, как следует из биохимических исследований, проведенных на крысах.

Низкие дозы лития не являются токсичными, но приводят к терапевтически значимым эффектам при неврологических проблемах. Установлено, что инсульт-модели животных и пациенты, претерпевшие инсульт, характеризуются пониженными уровнями лития в плазме крови по сравнению со здоровыми донорами.

Препараты, содержащие органические соли лития в достаточно низких дозах (0,01–0,03 мМ/л), обладают отчетливыми физиологическими эффектами. Установлено, что, несмотря на низкие дозы литиевых препаратов, содержание лития увеличивается во фронтальных долях, а также в других регионах головного мозга. Выживаемость крыс после искусственно вызванной ишемии головного мозга (путем окклюзии двух сонных артерий) значительно повышалась у крыс, получавших литиевые препараты [41].

Создана композиция α -аминокислот, содержащая, в том числе, глутаминат лития (29,8 г/л) с микроэлементами и кальцием, обладающая противоопухолевой активностью (заявка № 94025068/14).

Высокую противоаритмическую активность проявляет композиция аминокислот, содержащая глутаминат лития (14,5 г/л) с микроэлементами, натрием и калием, превосходящая активность эталонных противоаритмических средств – обзидана, финоптина и новокаинамида. Предлагаемая композиция относится к VI классу по степени токсичности ($LD_{50} = 3600 \pm 351$ мг/кг).

Композицию аминокислот с микроэлементами, натрием и калием готовят в мерной колбе смешиванием различных аминокислот (10 единиц), в состав которых входят также метионин (4,40 г/г) и глутаминовая кислота (28,6 г/л), с неорганическими соединениями (KCl, NaOH, LiOH · H₂O). Смесь реагентов растворяют в дистиллированной воде при нагревании и прибавляют растворы солей MnCl₂, CoCl₂ и CuCl₂. Значения pH среды поддерживают в диапазоне 6,7 ÷ 7,0 добавлением растворов HCl или NaOH. Приготовленную реакционную смесь фильтруют в стерилизованную посуду. Композиция стабильна при хранении в герметических условиях [42].

На основе солей лития получена иммуностимулирующая и антиоксидантная композиция, содержащая аспарагинат лития и аскорбат лития в соотношении (50 : 50). (Оптимальное проявление биологической активности компонентов). Аскорбат лития обладает антиоксидантной активностью, аспарагинат лития-иммуностимулирующей активностью. Показано, что композиция может быть использована в медицинской и ветеринарной практике для химиотерапии.

Эффективность действия композиции исследована в лабораторных условиях. Композицию использовали для тестирования в реакции бластной трансформации лимфоцитов человека (РБТЛ). С этой целью проводили анализ действия композиции на иммунокомпетентные клетки, стимулированные фитогемагглютинином (ФГА). Исследовали влияние препарата при его различных концентрациях в диапазоне от 0,01 до 0,2 мг/мл. В результате тестирования установлено, что композиция оказывает стимулирующее влияние на индуцированную ФГА пролиферативную активность лимфоцитов.

Изучено влияние композиции на функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови доноров в широком диапазоне концентраций. Установлено, что после воздействия композиции в области исследованных концентраций повышается процент активных нейтрофилов и их фагоцитарная активность в сравнении с аскорбатом лития (прототипом), что открывает перспективу для проведения рациональной терапии иммунодефицитных состояний.

Антиоксидантную активность композиции определяли методом катодной вольтамперометрии. Исследования композиции в соотношении (50 : 50) показали ее хорошие антиоксидантные свойства [43].

Разработано терапевтическое средство для лечения болезни Альцгеймера. Фармацевтическая композиция содержит соли лития неорганических и органических кислот, в том числе аспарагинат лития.

При нормальном старении подвижность мембран эритроцитов уменьшается (мембраны становятся более жесткими), а синтез клетками, такими как лимфоциты, циклического аденозинмонофосфата (ц. АМФ) уменьшается. Изменения при болезни Альцгеймера диаметрально противоположны – увеличение подвижности мембран и рост уровня ц. АМФ.

Известно, что простагландины ПГЕ₁ (образованный из дигомо-γ-линоленовой кислоты, ДГЛК), ПГ₂ (из арахидоновой кислоты, АК), ПГ₃ (из эйкозанпентаеновой кислоты, ЭПК), способны увеличивать подвижность мембран и уровень ц. АМФ. Неожиданные изменения при болезни Альцгеймера могут объясняться следствием чрезмерной конверсии НЖК в ПГ.

Предполагается, что болезнь Альцгеймера связана с дисбалансом в превращении незаменимых жирных кислот (НЖК) в простагландины (ПГ).

НЖК являются незаменимыми компонентами структуры всех клеточных мембран в теле, особенно в клетках мозга, в которых уровни НЖК исключительно высоки. Неконтролируемое и быстрое превращение НЖК из клеточных мембран, в которых они находятся преимущественно

в фосфолипидной форме, в ПГ ведет к нарушениям в структуре и функционировании клеточных мембран.

Соединения лития используются в качестве средств, которые обладают способностью снижать выработку ц. АМФ и ингибировать метаболическую конверсию НЖК в ПГ[44].

Изучено влияние солей лития аминокислот на сохранность и продуктивность сельскохозяйственных животных. Показано, что лития глицинат, повышая устойчивость организма птицы под действием стресс-фактора, нормализует статус птицы путем воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему. При применении лития глицината повышается содержание гемоглобина и эритроцитов в крови.

Литий играет роль стресс-фактора, а аминокислота – глицин положительно влияет на клеточное дыхание, участвует в белковом и углеводном обмене, образовании пуриновых нуклеидов, гемоглобина, креатина, парных жирных кислот, глутатиона. При исследовании фармакокинетики лития глицината установлено, что препарат не обладает выраженной кумуляцией и достаточно быстро выводится из организма. Применение лития глицината в рационе питания птицы способствует повышению их продуктивности и улучшению качества продукции. Сравнительный анализ экспериментальных данных по применению лития карбоната и лития глицината показал, что наибольшее положительное влияние оказывает лития глицинат, который рекомендован в качестве стресс-протектора на птицефабриках [45].

Литиевая соль L-метионина предложена в качестве противоопухолевого и противоязвенного средства.

Определены параметры острой токсичности L-метионина лития на белых нелинейных мышах. Установлено, что препарат относится к малотоксичным соединениям ($LD_{50} = 130 \pm 96$).

Противоопухолевой эффект L-метионина лития оценивали по проценту торможения роста опухоли Эрлиха в опытах на белых мышах. Найдено, что L-метионинат лития обладает прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, но повреждающее действие его проявляется не сразу и нарастает постепенно. L-Метионинат лития превосходит по проценту торможения роста солидной опухоли Эрлиха циклофосфан (в 2,5 раза), винкристин (в 4,2 раза) и не вызывает лейкопении.

Противоязвенную активность L-метионината лития оценивали в опытах на крысах, у которых вызывали язвы желудка внутрибрюшинным однократным введением бутадиона. Однократное введение L-метионината лития через час после инъекции бутадиона снижало частоту возникновения язв в 2,36 раза, причем ни у одного животного не было больше язв или кровоизлияний.

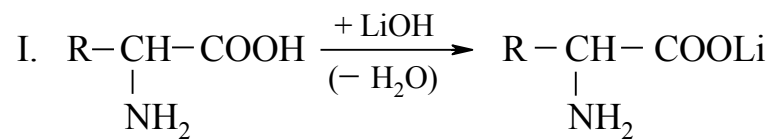
Предложен способ получения L-метионината лития взаимодействием гидроксида лития с L-метионином в среде диметилсульфоксида при температуре 80 °С в течение 1 часа. Горячий раствор фильтруют от не вступившего в реакцию гидроксида лития, диметилсульфоксид удаляют в вакууме масляного насоса. Полученную соль перекристаллизовывают из диметилсульфоксида, осадок промывают ацетоном. Выход L-метионината лития 50%, формула $C_5H_{10}O_2NSLi$, температура разложения 192,0–192,5 °С [46].

В доступной литературе недостаточно данных по синтезу химически чистых солей лития α -аминокислот, их физико-химическим свойствам. Описывается лишь приготовление композиций путем смешивания субстратов (аминокислот) и реагентов (неорганических соединений) или предлагаются мало технологичные методы получения.

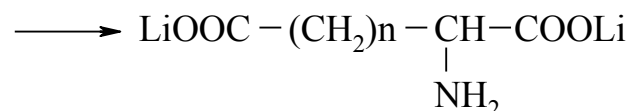
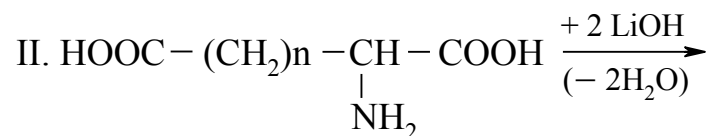
Соли лития α -аминокислот обладают широким спектром биологического действия и являются перспективными лечебными препаратами, как это следует из литературных сведений.

Для расширения области применения солей лития α -аминокислот в медицинской и ветеринарной практике нами проведены экспериментальные исследования по разработке рациональных способов получения химически чистых солей лития: глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот [47].

Сущность способа заключается в действии на водный раствор глицина или суспензию метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот гидроксидом лития. Данный способ является общим и основан на классической реакции нейтрализации. Реакции протекают по схемам (I, II):



где R = H (1); R = $CH_3S-CH_2-CH_2-$ (2).



где n = 1(3); n = 2(4).

Отработаны оптимальные условия синтеза солей лития глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот и технологические приемы смешивания субстрата и реагента. Реакция проводится в гомогенной фазе в слабощелочной среде.

Оптимальные режимы процесса: температура реакции $35 \div 40$ °С, время 20–25 минут, рН реакции больше 7. В мягких условиях реакции получают соли лития α -аминокислот высокой степени чистоты с выходами целевых продуктов 83–89 %.

Соли лития указанных α -аминокислот хорошо растворимы в воде и легко очищаются от труднорастворимого гидроксида лития. При сушке кристаллических солей лития в условиях комнатной температуры образуются дигидраты. Сушка препаратов при температуре 90–95 °С способствует удалению кристаллизационной воды.

Для подтверждения структуры полученных солей кроме элементного анализа проведена качественная реакция на аминогруппу. С хлоридом железа (III) в водных растворах соли лития α -аминокислот образуют хелаты красного цвета. С сульфатом меди в слабокислой среде в буферном растворе с добавлением ацетата натрия получают хелаты ярко синего цвета [48].

Метионинат лития дает качественную реакцию и на сульфидную серу. В мягких условиях в среде хлороформа с иодом образуется кристаллический аддукт темновинного цвета, с HgI_2 и реактивом Несслера – желтого цвета.

Данные анализов солей лития α -аминокислот приведены в таблице 1.

Методики синтеза солей лития α -аминокислот [47]

Для синтеза солей лития α -аминокислот были использованы следующие реактивы: глицин (аминоуксусная кислота), содержание основного вещества 98,5–100 %, производства ЗАО «ЛенРеактив»; DL-метионин, квалификации «ч», массовая доля основного вещества 99,2 %, производства «Вектон»; аспарагиновая L-кислота PRS-CODEX; глутаминовая L-кислота PRS-CODEX; литий гидроксид-одноводный, квалификации «хч».

1. Синтез глицината лития

К раствору 5 г (0,066 моль) глицина в 20 мл воды прибавляют порциями 2,77 г (0,066 моль) гидроксида лития, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Наблюдается разогрев реакционной массы до 30 °С. Гомогенный раствор нагревают до 40 °С 20 минут, выдерживают в течение одного часа при комнатной

температуре и упаривают. Вязкую массу охлаждают, промывают спиртом, кристаллизуют и сушат при комнатной температуре. Получают 6,5 г (83,3 %) глицината лития дигидрата, $\text{LiC}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глицинат лития дигидрат – белый кристаллический продукт, хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

При температуре 198 °С начало разложения.

2. Синтез метионината лития

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 35 мл воды прибавляют 1,43 г (0,034 моль) гидроксида лития, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, перемешивают 10 минут до полного растворения реагентов. Гомогенный раствор нагревают до 40 °С 25–30 минут, выдерживают в течение одного часа при комнатной температуре и упаривают. Выпавшие блестящие чешуйчатые кристаллы промывают спиртом и сушат. Получают 5,3 г (82,8 %) метионината лития дигидрата, $\text{LiC}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Метионинат лития дигидрат – белый кристаллический продукт, хорошо растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне. При температуре 193 °С начало разложения.

3. Синтез аспарагината лития

К суспензии 6,6 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 25 мл воды прибавляют порциями 4,2 г (0,1 моль) гидроксида лития, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Наблюдается разогрев реакционной массы до 40 °С и растворение аспарагиновой кислоты и гидроксида лития. Через 20-25 минут при комнатной температуре выпадает обильный белый кристаллический осадок. Реакционную массу фильтруют, кристаллы промывают спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,6 г (85,0 %) аспарагината лития дигидрата, $\text{Li}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Аспарагинат лития дигидрат – белый кристаллический продукт, хорошо растворим в воде, не растворяется в спирте, ацетоне. При температуре 202 °С начало разложения.

4. Синтез глутамината лития

К суспензии 5 г (0,034 моль) L-глутаминовой кислоты в 30 мл воды прибавляют 2,86 г (0,068 моль) гидроксида лития, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, перемешивают 10 минут до полного растворения. При этом наблюдается разогрев реакционной массы до 30–35 °С. Гомогенный реакционный раствор нагревают до 40 °С 25–30 минут, выдерживают в течение одного часа при комнатной температуре и упаривают.

Густую массу охлаждают, промывают спиртом, кристаллизуют и сушат при комнатной температуре. Получают 5,9 г (89,4 %) глутамината лития дигидрата, $\text{Li}_2\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глутаминат лития дигидрат – белый кристаллический продукт, хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте и ацетоне. При температуре 191 °С начало разложения.

В результате проведенных экспериментальных исследований нами разработан технологичный способ получения химически чистых солей лития (глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот) с высокими выходами в водной среде без применения дорогих растворителей, например ДМСО [46].

3.2. Магниевые и кальциевые соли α -аминокислот

α -Аминокислоты, их магниевые и кальциевые соли являются соединениями с широким спектром биологического действия. Они нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств.

Глицинат магния («Маг. глицинат») – новый, активный хелат аминокислоты, который повышает абсорбцию и толерантность кишечника к магнию. Поддерживает нормальный уровень АТФ (энергии) и играет важную роль в биосинтезе, росте и термогенезе, также как и в минерализации костей и перистальтике кишечника. Способствует расслаблению мышц и нервной трансмиссии. Магний в «Маг. глицинате» абсорбируется в организме подобно абсорбции аминокислот. Процесс не зависит от желудочной кислоты. «Маг. глицинат» – биологическая активная добавка к пище, выпускается по закрытой патентной технологии компанией «Metagenies, Jns (США).

Магний самый важный минерал для сердца. Входит в состав большого количества ферментов (≈ 300). Обладает кардиопротекторным и сосудорасширяющим действием, а также способностью оказывать влияние на состояние нервной системы в случае развития нервного напряжения. [Неврология, medinfo, ru. Лопаев В.А., Миронова О.П., Чудаков С.Ю.].

Исследован ряд солей магния, в том числе глицинат, L-аспарагинат, сукцинат магния, с целью коррекции дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния. В опытах на крысах с гипомagneзиемией установлено, что все изучаемые соли магния приводят к полной компенсации дефицита магния в эритроцитах, но с различной скоростью. По воздействию на изучаемые показатели наиболее эффективным и наименее токсичным является L-аспарагинат магния (LD_{50} 1468,6 мг/кг) [50].

Глицинат магния применяют для лечения аутизма у детей. Наиболее усвояемая форма 200–400 мг в день [Child Neurology. Dr. Me Candless, DAN].

В кардиологии применяют панангин – препарат, содержащий аспарагинаты калия и магния. Панангин используют при аритмиях сердца, обусловленных главным образом электролитными нарушениями, в первую очередь гипокалиемией. Предполагают, что аспарагинат является переносчиком калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство.

Аспарагинат калия-магния назначают при сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркте миокарда [9, 13].

Глутаминат магния – противосудорожное средство. Применяется при малых формах эпилепсии, психических эквивалентах, невротических реакциях, гипертонических кризах и др. [Медицинский справочник].

Разработано средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Средство содержит: калия глутаминат, магния глутаминат, пропиленгликоль (стабилизатор), воду для инъекции (средство «Глутакам»). Лекарственное средство может быть использовано для лечения больных с нарушением сердечного ритма, при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, гипокалиемии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Средство «Глутакам» получают одновременным действием на водную суспензию глутаминовой кислоты оксидом магния и гидроксидом калия при 100 °С с последующим прибавлением пропиленгликоля и воды. После охлаждения и фильтрования раствор ампулизируют. В процессе приготовления раствора образуется смесь калиевых и магниевой солей глутаминовой кислоты, которые не разделяют и не выделяют в свободном виде [51].

Глутаминат магния является необходимым соединением для успешного выполнения многих функций живого организма.

Ионы магния активизируют ряд энзимных систем, снижают уровень катехоламинов в крови, оказывают протективное действие на клеточные мембраны в адвентиции коронарных сосудов, а также на реологические свойства крови, что способствует предупреждению атеросклероза [51].

Получены комплексные соединения глутаминовой кислоты магния, кальция, калия и РЗЭ (редкоземельных элементов) взаимодействием эквимольных количеств аминокислоты с карбонатами, оксидами, гидроксидами металлов в водной среде. Синтезированы соединения: вещество 1 – калия – магния глутаминат (К : Mg = 1 : 1); вещество 2 – калия – магния глутаминат (К : Mg = 2 : 1). Из раствора вещества выделяют упариванием или высаливанием их этанолом. Изучены фармакологические свойства полученных веществ. Установлено, что они проявляют высокую антиаритмическую активность [52].

Разработано средство на основе метионината магния и других ингредиентов, которое эффективно выводит из организма радионуклиды и тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть, уран), содержащиеся в продуктах питания, воздухе и воде [Di Guard nano].

На основе метионина получен сбалансированный комплекс важнейших витаминов и минеральных веществ (магний, медь, марганец, кобальт, цинк) для регуляции и поддержания всех физиологических процессов в организме животных. Метионин оказывает липотропное действие, повышает синтез холина, лецитина и других фосфолипидов, способствующих снижению содержания холестерина в крови, уменьшению отложения нейтрального жира в печени.

Препарат назначают сельскохозяйственным животным, пушным зверям, птицам для профилактики нарушения обмена веществ и витаминно-минеральной недостаточности. [«Мультивит + Минералы». ОАО Белзооветснабпром].

Глицинат кальция зарегистрирован как лекарственное средство фармацевтическим предприятием республики Беларусь (01.06.2006 г.). Chela-Calcium D₃, содержащий глицинат кальция в хелатной форме – «Albical» и витамин D₃, является пищевой добавкой [DeimpLabs].

В эксперименте на крысах исследована возможность применения глицината кальция в качестве препарата для направления транспортировки кальция в костную ткань. Показана его эффективность и высокая биодоступность по сравнению с хлоридом кальция [53].

В исследованиях на мышах показана возможность применения глицината кальция для восполнения дефицита кальция в условиях антиортостатической гипокинезии.

Проведено квантово-химическое моделирование аминокислотных комплексов кальция. Расчет геометрии комплексов проводился в сравнительном аспекте с аналогичными комплексами *d*-элементов. Анализ полученных данных указывает на однотипный характер связи кальция в комплексах (практически ионная). Выявлено, что исследуемые комплексы не имеют хелатного строения [54].

На основе глицинатов кальция, магния, меди, цинка и витаминов разработан эффективный высоко концентрированный витаминно-минеральный комплекс ViTABOLiC – питательная добавка [Biomap. ru «Nutrabolics». Москва].

Аспарагинат кальция используется в качестве биологически активной добавки к пище и витаминным препаратам, оказывает укрепляющее действие на центральную нервную систему, кроветворение.

АНО «Центр биотической медицины» выпускает лекарственное средство на основе аспарагината кальция (1 таблетка содержит 408 мг аспарагината кальция – 40 мг кальция.). Глутаминат кальция играет важную роль в обмене веществ, особенно в процессе белкового обмена [Химик ru, медицинский центр «Сантэ»].

Глутаминат кальция применяют (наравне с глутаминовой кислотой) при психических расстройствах вследствие церебрального атеросклероза, эпилепсии, туберкулезном менингите, в остром периоде арахноэнцефалита и полиомиелита.

Форма выпуска: порошок; 10 %-ный водный раствор внутрь и для инъекций. Водный раствор стерилизуют при 100 °С 30 минут [9].

Глутаминовую кислоту, ее магниевую и кальциевую соли используют для ослабления токсических явлений, обусловленных введением противотуберкулезных средств (производные гидразида изоникотиновой кислоты) [Аминокислоты. Першин Г.Н., Гвоздева Е.И.].

Глутаминат магния, кальция, глутаминовую кислоту применяют в качестве акцептора аммиака при экзогенной печеночной коме. Они связываются с аммиаком и образуют безвредный для организма глутамин, усиливающий выведение аммиака почками в виде аммонийных солей [Проф. Грицюк А.И. Эффективная медицина, раздел «Неотложные состояния»].

Кальциевую соль метионина используют при кормлении птицы. Содержание в препарате кальция в количестве 11,85 % дает возможность балансировать рационы кур-несушек по метионину и кальцию [Пресс экструдеры ПЭ-КМЗ-2. ООО АгроПром. г. Самара. 13.08.2012].

Изучаются лекарственные препараты кальция и аминокислот для профилактики рака толстой кишки. Доказано, что препараты кальция тормозят избыточное деление клеток слизистой толстой кишки. Антиканцерогенная активность выявлена у некоторых аминокислот. Незаменимая аминокислота метионин тормозит возникновению и развитию опухолей печени (опыты на животных). Метионин рекомендуется для профилактики рака печени больным хроническими вирусными гепатитами [Беспалов В.Г. Индивидуальная профилактика рака. Piter-press ru attachment php].

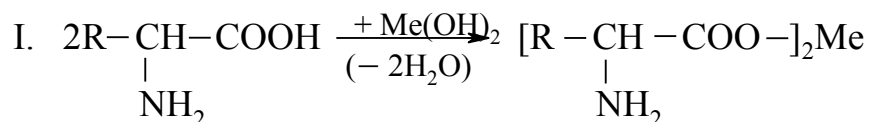
Магниевые и кальциевые соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот являются эффективными лекарственными средствами.

Однако сведения по методам синтеза, выделению их в индивидуальном виде практически отсутствуют. Сообщается (ФГУП «Кристалл», 2004 г.) о разработке технологического процесса получения аспарагината кальция, но описание техрегламента не приводится.

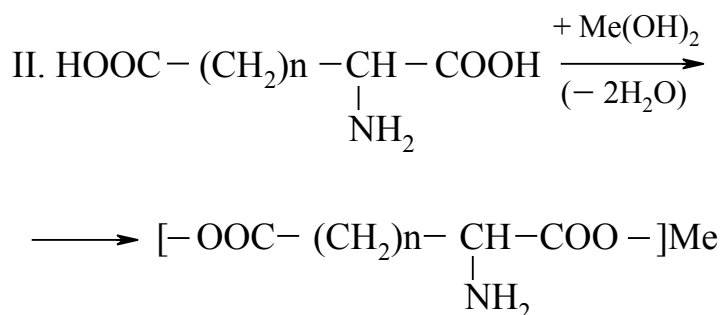
Нами проведены исследования по разработке доступных методов получения химически чистых магниевых и кальциевых солей α -аминокислот [55].

Магниевые и кальциевые соли глицина метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот получают взаимодействием α -аминокислот с гидроксидами магния и кальция, соответственно.

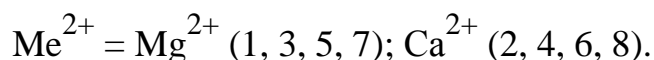
Реакции протекают по схемам (I, II):



где R = H (1,2); R = CH₃S - CH₂ - CH₂ - (3,4).



где n = 1(5,6); n = 2(7,8)



Способ получения магниевых и кальциевых солей α -аминокислот основан на реакции нейтрализации. Отработаны оптимальные условия их синтеза. Показано, что выхода целевых продуктов зависят от следующих факторов: растворимости в воде субстрата и реагента, изоэлектрической точки (pI) α -аминокислоты, температуры и времени реакции.

Реакция α -аминокислот с гидроксидом магния протекает при температуре 90–95 °С в гомогенной фазе ($\text{PP}_{\text{Mg}(\text{OH})_2} = 6 \cdot 10^{-10}$). Выхода глицината и метионината магния составляют 72, 74 %; pI = 6; 5, 7, соответственно. Выхода аспарагината и глутамината магния 88; 90 %; pI = 2,8; 3,2. Время реакции 35-40 минут.

Реакция α -аминокислот с гидроксидом кальция при температуре 95 °С идет в гетерогенной фазе вследствие трудной его растворимости ($\text{PP}_{\text{Ca}(\text{OH})_2} = 2,0 \cdot 10^{-14}$).

Выхода кальциевых солей метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот получаются несколько ниже, чем их магниевых солей (70; 78; 81 %, соответственно) по сравнению с выходом глицината кальция (76,2 %). В этом случае определяющим фактором является растворимость субстрата в воде (при 25 °С в 100 мл воды растворимость глицина 25 г, метионина 3,4 г, аспарагиновой кислоты 0,5 г, глутаминовой кислоты 0,9 г.). Глицинаты и глутаминаты магния и кальция хорошо растворяются в воде и легко очищаются от нерастворившихся гидроксидов. Метионинаты и аспарагинаты магния и кальция частично растворяются в воде при комнатной температуре и полностью при нагревании до 90 °С. Магниевые соли α -аминокислот, кроме метионината, получают в виде дигидратов, если сушка протекает при комнатной температуре.

Соли (1–8) дают качественную реакцию на аминокислоту: с хлоридом железа (III) образуются хелаты красного цвета, с сульфатом меди с добавлением ацетата натрия – ярко синего цвета.

При действии на глицинат, метионинат, аспарагинат и глутаминат магния гидроксидом натрия в водной среде выпадает аморфный осадок гидроксида магния.

Глицинат, метионинат, аспарагинат и глутаминат кальция в водном растворе с оксалатом аммония образуют белый осадок оксалата кальция.

Метионинаты магния и кальция дают качественную реакцию на сульфидную серу с иодом в среде хлороформа [48, 56].

Данные анализов магниевых и кальциевых солей α -аминокислот приведены в таблице 1.

Методики синтеза магниевых и кальциевых солей α -аминокислот

1. Синтез глицината магния

К раствору 3,7 г (0,05 моль) глицина в 15 мл воды при 80 °С прибавляют 1,45 г (0,025 моль) гидроксида магния. Реакционную смесь нагревают при 90–95 °С 30–35 минут. Наблюдается почти полностью растворение гидроксида магния (небольшой осадок). Горячую суспензию фильтруют. Гомогенный раствор упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 3,8 г (72,23 %) глицината магния дигидрата, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глицинат магния дигидрат – кристаллический продукт с бирюзовым оттенком. При температуре 180 °С происходит дегидратация и образование белого порошка, высокоплавкого. Продукт хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

2. Синтез глицината кальция

К раствору 5 г (0,066 моль) глицина в 20 мл воды при 80–85 °С прибавляют порциями 2,4 г (0,033 моль) гидроксида кальция. Реакционную смесь нагревают при 90–95 °С в течение 40 минут. Небольшой осадок гидроксида кальция, не вступивший в реакцию, фильтруют. Гомогенный раствор фильтрата упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 4,8 г (76,20 %) глицината кальция $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Ca}$.

Глицинат кальция – белый кристаллический продукт. При температуре 160 °С обугливается. Хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

3. Синтез метионината магния

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 25 мл воды при 80–85 °С прибавляют 1 г (0,017 моль) гидроксида магния. Реакционную смесь нагревают при 95 °С в течение 35 минут. Гомогенный насыщенный раствор охлаждают при 7–10 °С, выпавшие блестящие чешуйчатые кристаллы фильтруют, промывают спиртом и сушат. Получают 1,7 г кристаллического продукта. Водный фильтрат упаривают и получают еще 2,3 г блестящих кристаллов. Качественный анализ кристаллических продуктов дает идентичные результаты. Общий выход метионината магния, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Mg}$, 4,0 г (74,62 %).

Метионинат магния – белый кристаллический продукт, в воде при комнатной температуре частично растворяется, не растворяется в спирте, ацетоне.

4. Синтез метионината кальция

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 25 мл воды при 95 °С присыпают 1,3 г (0,017 моль) гидроксида кальция. Реакционную смесь нагревают при 95 °С 40 минут. Осадок гидроксида кальция, не вступивший в реакцию, фильтруют в горячем состоянии. Гомогенный фильтрат упаривают, кристаллический продукт промывают спиртом и сушат. Получают 3,95 г (70 %) метионината кальция, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Ca}$.

Метионинат кальция – белый кристаллический продукт. В холодной воде растворяется частично, нерастворим в спирте, ацетоне.

5. Синтез аспарагината магния

К суспензии 3,3 г (0,025 моль) аспарагиновой кислоты в 20 мл воды при 80 °С присыпают 1,45 г (0,025 моль) гидроксида магния. Реакционную смесь нагревают при 95 °С в течение 40 минут, фильтруют и гомогенный

раствор упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат. Получают 4,77 г (88,0 %) аспарагината магния дигидрата, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Аспарагинат магния высокоплавкий кристаллический продукт, хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

6. Синтез аспарагината кальция

К суспензии 7,2 г (0,054 моль) аспарагиновой кислоты в 25 мл воды при 80 °С присыпают порциями 3,7 г (0,05 моль) гидроксида кальция при перемешивании. Реакционную смесь нагревают при 95 °С в течение 35–40 минут, фильтруют и гомогенный раствор упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат. Получают 5,95 г (78,0 %) аспарагината кальция, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Ca}$.

Аспарагинат кальция высокоплавкий кристаллический продукт. частично растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне

7. Синтез глутамината магния

К суспензии 3 г (0,02 моль) глутаминовой кислоты в 20 мл воды при температуре 80 °С присыпают 1,13 г (0,02 моль) гидроксида магния. Реакционную смесь нагревают при 95 °С в течение 40 минут, фильтруют и гомогенный раствор упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат. Получают 3,7 г (90 %) глутамината магния дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глутаминат магния дигидрат – кристаллический продукт с бирюзовым оттенком. При температуре 185–187 °С происходит удаление кристаллизационной воды и образование высокоплавкого белого порошка.

Глутаминат магния дигидрат хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

8. Синтез глутамината кальция

К суспензии 5 г (0,034 моль) глутаминовой кислоты в 25 мл воды при 80 °С присыпают 1,84 г (0,034 моль) гидроксида кальция. Реакционную смесь нагревают при 95 °С в течение 40 минут, фильтруют и гомогенный раствор упаривают. Кристаллический продукт промывают спиртом и сушат. Получают 5,1 г (81,0 %) глутамината кальция, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Ca}$.

Глутаминат кальция – белый кристаллический продукт. При температуре 165-170 °С обугливается. Хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

Таким образом, в результате проведенных исследований синтезированы и выделены в чистом виде магниевые и кальциевые соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот на основе классической реакции нейтрализации. В оптимальных условиях препараты получают с высокими выходами, что позволяет приготовить их в количествах, необходимых для использования в качестве лекарственных средств.

3.3 Соли марганца (II) и железа (II) α -аминокислот

α -Аминокислоты – глицин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, их комплексные соли микроэлементов марганца (II), железа (II) характеризуются высокой биологической доступностью и имеют важное значение в питании животных, а также применяются в медицинской практике (микроэлементология).

Глицинат марганца в хелатной форме широко известный препарат. Его успешно используют в составе витаминно-минерального комплекса и косметических средств. Глицинат марганца помогает укреплять стенки артерий, предотвращает развитие атеросклероза, отвечает за выработку супероксиддисмутазы – фермента, который защищает клетки нашего организма от неблагоприятного воздействия свободных радикалов. Глицинат марганца также необходим для нормального функционирования мозга, для выработки энергии, бесперебойной работы поджелудочной железы, синтеза нуклеотидов и холестерина, способствует снижению сахара в крови. Широко известны его антиоксидантные свойства. Лучше всего он усваивается с препаратом меди и цинка [Справочник. Глоссарий косметики].

Экспериментально доказано, что глицинат марганца по ЛД₅₀ для мышей, согласно классификации соединений по степени опасности, принадлежит к IV группе токсичности и составляет более 5500 мг/кг массы тела, по сравнению с сульфатом марганца (ЛД₁₀₀ 305 мг/кг). Показано стимулирующее влияние глицината марганца на активность пепсина желудочного сока при стабильных значениях щелочнофосфатазной, глутамилтранспептидазной активности слизистой оболочки тонкого кишечника, а также амилазной и липазной активности поджелудочной железы.

Введение крысам в течение 42 суток глицината марганца обеспечивает стабильные значения клинико-гематологических показателей, метаболического статуса. Глицинат марганца не накапливается в печени животных,

способствует повышению щелочно-фосфатазной и γ -глутамилтранспептидазной активности слизистой оболочки тонкого кишечника, амилазной и липазной активности поджелудочной железы.

Кормление цыплят-бройлеров комбикормами, содержащими глицинат марганца, способствует повышению активности ферментов слизистой оболочки тонкого кишечника и печени при стабильных значениях гематологических показателей и способствует увеличению среднесуточных привесов массы тела птицы. Марганец из его комплекса с глицином не накапливается в тканях цыплят-бройлеров и при его избыточном количестве способен выводиться из организма птицы [57].

Микроэлементы играют важную роль в формировании скелета растущих сельскохозяйственных птиц. В роли активатора или в качестве составляющих различных ферментов они влияют на широкий спектр процессов – наращивание, преобразование и распад, в том числе коллагеновых волокон, которые являются составляющей частью костей и хрящей. Биологическая доступность неорганических соединений микроэлементов ограничена. Органически связанные микроэлементы, в том числе глицинные хелаты (марганца, железа, меди, цинка) – «Эко Трейс», характеризуются высокой биологической доступностью и низким противодействием, усваиваются гораздо легче, чем соответствующие сульфаты [58].

Глицинат железа («Эко Трейс Fe 20 %») – органическое соединение железа, служит источником железа для всех видов сельскохозяйственных животных и птиц. Кормовая добавка полностью растворима в воде. Глицинат железа максимально используется организмом благодаря своей высокой биодоступности. В отличие от неорганических источников железа препарат не образует в ЖКТ нерастворимых соединений. «Эко Трейс Fe 20 %» усваивается в той же степени, что и аминокислоты. Благодаря особенности строения молекулы глицинатов «Эко Трейс» не агрессивны по отношению к витаминам и другим компонентам комбикорма. «Эко Трейс Fe 20 %» применяют для обогащения и балансирования рационов для животных и птиц по железу. Оптимальные дозы железа в рационах предотвращают развитие анемии. «Эко Трейс Fe 20 %» вводят ежедневно в целях профилактики и лечения микроэлементоза железа в комбикорма и премиксы. Побочных явлений и осложнений при применении «Эко Трейс Fe 20 %» не выявлено. Продукцию от животных после применения препарата можно использовать в пищевых целях без ограничений [«Биохем Цузатцштоффе Хандельс-унд Produktionsgesellschaft. Мбх», Германия. ООО «Группа компаний Биохем», Россия].

Глицинаты марганца, железа, меди, цинка, кормовая добавка В-TRAXIM 2С, новое поколение органических микроэлементов с высоким содержанием металла, применяются для балансирования рационов животных и птиц по содержанию микроэлементов.

В-TRAXIM 2С Mn 220 содержит 22 % органического марганца. Марганец оказывает непосредственное влияние на рост, размножение, кроветворение, функцию эндокринных органов, принимает активное участие в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании, костеобразовании, противодействует жировой дегенерации печени.

В-TRAXIM 2С Fe 220 содержит 22 % органического железа. Железо (II) участвует в окислительно-восстановительных процессах, является важным компонентом для образования гемоглобина. При недостатке железа происходит исхудание, задержка роста, снижение репродуктивных функций.

В-TRAXIM 2С – глицинаты марганца, железа, цинка, относятся к настоящим микроэлементам, характеризуются отличными физическими и биологическими свойствами благодаря уникальной прочности комбинации аминокислоты (глицина) и металла. Более высокая концентрация металла достигается за счет того, что металл связывается с одной молекулой аминокислоты в отличие от хелатов, где атом металла связывается с несколькими молекулами аминокислот [ООО «ВИТА» – Здоровье животных – наше решение, Vita-K Su/2012 102356/ glicinaty.html].

Препараты из солей железа (III) традиционно менее предпочтительны по сравнению с солями железа (II), так как для поглощения организмом ионы железа (III) должны предварительно восстановиться до железа (II), что является причиной их меньшей биодоступности.

Кроме того, соли железа (III) в верхних отделах тонкой кишки легко гидролизуются с образованием малорастворимых гидроксидов, что также снижает их усвояемость [Препараты железа. Материал из Википедии – свободной энциклопедии. Wikipedia®].

Предложена питательная добавка с биоактивным железом и марганцем в качестве дополнительной подкормки водной растительности [PAN u Aguasvs Fe + Mn]. Состав содержит биоактивное железо и полностью усваивается водной растительностью. Для наибольшей эффективности состав сбалансирован аминокислотным комплексом марганца.

Установлено, что основной транспортной формой микроэлементов является их комплекс с лигандами, посредством которых они активно транспортируются по клеткам растений. При наличии в комплексе легкой и активной формы лиганда меньше энергозатрат на транспортировку микроэлемента. В связи с этим предложено использовать глицинат,

фумарат и глюконат железа. Железо и марганец связаны между собой функцией метаболизма. Эффективность одного элемента определяется присутствием другого, причем очень важна правильная пропорция в их наличии. Этот факт учтен в подкормке «Fe + Mn». Используемый глицинат железа (аминохелат) поглощается в неизменном виде. Стабилен при рН от 2 до 7. Растения усваивают 10 мг глицината железа (сульфата железа до 90 мг). Опыты с меченым железом показали высокое содержание последнего в запасных и транспортных белках и ферментах.

Хелатные соединения марганца, железа с глицином и метионином обладают значительной биодоступностью, чем их сульфаты [59].

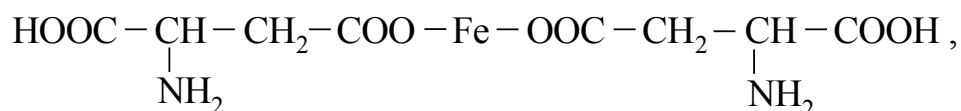
При введении в рацион подопытных коров дефицитных микроэлементов марганца, железа, меди в форме их соединений с метионином выявлено увеличение содержания данных микроэлементов в молоке. В группе животных, которым скармливали метионинаты, повышалась молочная продуктивность и улучшались ветеринарно-санитарные показатели качества молока. Подкормка сухостойных коров дефицитными микроэлементами с метионином положительно влияла на живую массу новорожденных телят. Установлено, что балансирование рационов лактирующих коров хелатными комплексами марганца, железа, меди, с метионином более экономически эффективнее, чем применение их неорганических солей [60].

Предложены препараты феррокомп-2, феррокомп-3, в составе которых содержатся хелатные комплексы микроэлементов с метионином, для повышения продуктивности животных и профилактики алиментарной анемии [7, 61]. Синтезированы антианемические препараты – хелатные комплексы меди с триптофаном и аспарагиновой кислотой, железа с метионином и цистеином. Установлено их антианемическое и антиоксидантное действие. Изучено влияние подкормки хелатами железа с метионином, цистеином и меди с триптофаном и аспарагиновой кислотой на продуктивность свиноматок и сохранность поросят. Скармливание хелатных комплексов меди и железа с аминокислотами способствует антенатальному развитию плодов, повышению многоплодия, увеличению среднесуточных приростов живой массы и сохранению поросят к моменту отъема. Биохимические показатели крови свидетельствуют об антиоксидантной активности и антианемическом действии препаратов на основе хелатных комплексов [62].

Разработан способ получения комплексного препарата «Гемовит-Меян» для профилактики и лечения нарушения обмена веществ, микроэлементозов, повышения резистентности организма животных.

Препарат содержит компоненты: янтарную кислоту, метионин, нуклеинат натрия, сульфаты марганца, железа, кобальта, меди, цинка. Метионин включен в состав препарата для усиления гепатопротекторной активности, а нуклеинат натрия – как иммуностимулятор [63].

Комплексные соли железа (II) α -аминокислот – железа диглицинат, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Fe}$, железа диаспарагинат,



являются активными компонентами противоанемических средств [Производные аминокислот, 2009–2012. Институт физико-органической химии НАН Беларуси].

Разработан минеральный премикс, содержащий L-аспарагинаты микроэлементов марганца, железа, кобальта, меди и цинка, жизненно-важных металлов, для кормления птицы. В настоящее время в кормлении сельскохозяйственных животных и птицы все чаще используют органические соединения микроэлементов.

Аминокислоты усваиваются в большем количестве (по сравнению с неорганическими соединениями) и потребность организма в них велика. Находясь с минералом, аминокислоты позволяют ему беспрепятственно проходить сквозь стенки тонкого кишечника.

Для определения эффективности применения микроэлементного комплекса, содержащего L-аспарагинаты марганца, железа, кобальта, меди и цинка, в виварии Загорского ЭПХ ВНИТИП были проведены опыты на цыплятах-бройлерах и курах-несушках.

Исследования показали, что использование в кормлении цыплят-бройлеров микроэлементного комплекса L-аспарагинатов в сочетании с препаратами Йоддар (источник иода) и Дафс-25 (источник селена) в дозе 2г/т корма, благодаря высокой биодоступности и синергетического эффекта, снижает содержание микроэлементов в примексе до 5,0 ÷ 7,5 % от принятых гарантийных норм, в расчете на активное вещество, без снижения продуктивности птицы. Аспарагинаты микроэлементов способствуют улучшению депонирования в печени витамина А на 14,8–34,8 %.

Установлено, что применение в витаминно-минеральных премиксах органических форм микроэлементов в виде солей аспарагиновой кислоты увеличивает сроки хранения таких премиксов.

Результаты опытов свидетельствуют, что высокая биологическая доступность L-аспарагинатов микроэлементов для птицы позволяет значительно снизить уровень их ввода в минеральный премикс для промышленных кур-несушек без снижения яичной продуктивности. Рекомендуемая доза ввода L-аспарагинатов микроэлементов 7,5–10 %, в расчете на активное вещество, обеспечивает интенсивность яйценоскости несушек на уровне 85,97–87,28 %. [Е. Андрианова, А. Гуменюк, Д. Воронин, И. Голубое, ВНИТИП. – источник: Ж. «Птицеводство», № 3, 2011 г.; [http / www. Webpticerprom. / ru](http://www.Webpticerprom.ru)].

Перспективными лекарственными препаратами являются комплексные соединения глутаминовой кислоты с биогенными металлами. В последнее время особо важное значение уделяется нейромедиаторной функции глутаминовой кислоты и ее комплексонатам.

Комплексные соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот марганца (II), железа (II) обладают высокой биологической доступностью и являются перспективными лечебными препаратами.

В литературе имеются некоторые сведения о получении комплексных солей названных α -аминокислот марганца (II), железа (II). Сообщается о получении глицината марганца (II) с выходом 75 % при температуре раствора реагирующей смеси 100 ° [57] и глицината железа (II) из глицина и сульфата железа (II) в процессе гидролиза последнего [«Эко Трейс-Fe 20 %»]. Однако, методики синтеза и выделения чистых препаратов в указанных источниках не приведены.

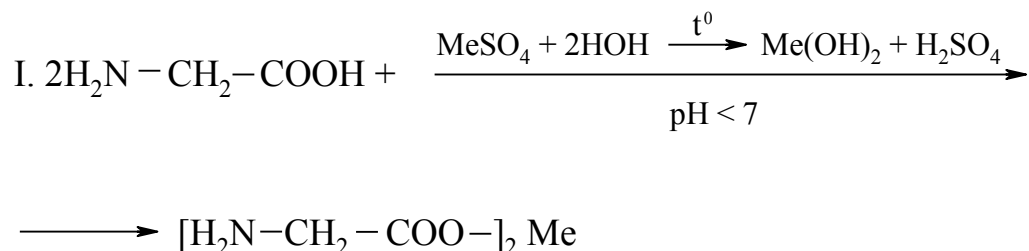
Более подробно описаны методики получения метионината марганца (II) и железа (II) [61]. Метионинат марганца получают взаимодействием щелочного раствора метионина с хлоридом марганца, а метионинат железа (II) – действием на реакционную смесь метионина и сульфата железа (II) щелочным раствором.

Известен метод получения внутрикомплексных соединений марганца (II) с различными аминокислотами, в том числе с аспарагиновой и глутаминовой кислотами. Сущность метода заключается в действии сульфата марганца (II) на бариевые соли аминокислот или нитрата марганца на литиевые соли. Для изучения термической устойчивости полученных внутрикомплексных соединений проведены термографические исследования [30].

Нами проведены исследования по разработке технологичных способов получения химически чистых солей марганца (II), железа (III) α -аминокислот [64].

Глицинаты марганца (II) и железа (II) получают действием глицином на реакционный водный раствор процесса гидролиза сульфатов в кислой среде (pH 2–3).

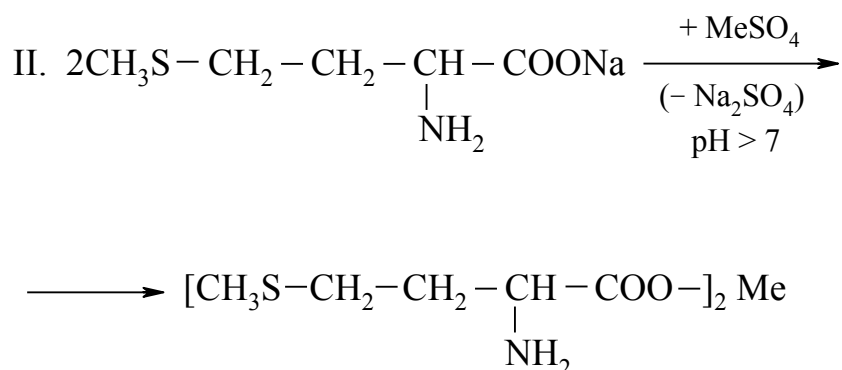
Реакция протекает по схеме (I):



где Me = Mn²⁺ (1); Fe²⁺ (2).

Метионинаты марганца (II), железа (II) синтезируют действием сульфата соответствующего металла на гомогенную реакционную смесь метионина и гидроксида натрия в щелочной среде (pH 9–10).

Реакция протекает по схеме (II):



где Me²⁺ = Mn²⁺ (3); Fe²⁺ (4).

Из приведенных схем и экспериментальных данных следует, что определяющее влияние на течение процесса и выхода целевых продуктов оказывает pH среды, гомогенность реакционного раствора.

Глицинаты марганца (II) (1) и железа (II) (2) с высокими выходами (75,6; 85,0 %) получают следующим образом: первоначально проводят гидролиз сульфатов в водной среде (pH 2–3), а затем присыпают субстрат-кристаллический глицин (схема I).

В процессе гидролиза сульфатов образуются гидроксид марганца (II) – Mn(OH)₂ и гидроксид железа (II) – Fe(OH)₂, которые хорошо растворимы в кислотах (кислой среде) и не подвергаются окислению. Глицин также хорошо растворим в воде и реакция протекает в гомогенной фазе.

При этом используется минимальное количество воды (растворителя) для реакции, чтобы создать условия выпадания кристаллов целевых продуктов из реакционной смеси.

В щелочной среде (по схеме II) образование глицинатов марганца (II) и железа (II) затруднено, так как гидроксиды марганца (II) и железа (II) не растворяются в щелочных растворах и быстро подвергаются окислению: $\text{Mn}(\text{OH})_2$ до $\text{MnO}(\text{OH})_2$, а $\text{Fe}(\text{OH})_2$ до $\text{Fe}(\text{OH})_3$.

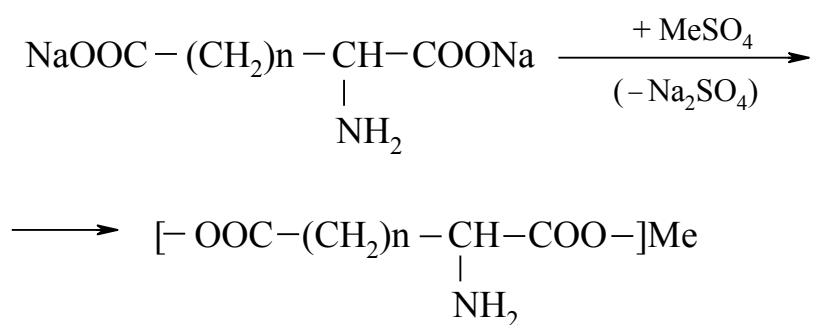
Метионинаты марганца (II) и железа (II) получают с выходами 77,0; 88,0 % в щелочной среде (pH 9–10) через соль натрия с последующим действием сульфатов металлов в гомогенной фазе (схема II).

При этом метионин, относящийся к классу сульфидов (тиоэфиров), выполняет роль антиоксиданта и затормаживает окисление гидроксидов Mn (II), железа (II).

Синтез метионинатов марганца (II) и железа (II) по схеме (I) протекает в гетерогенной фазе из-за малой растворимости метионина в воде и целевые продукты получают с низкими выходами (40; 50 %).

Аспарагинаты и глутаминаты марганца (II), железа (II) получают действием сульфата соответствующего металла (присыпание кристаллического реагента) на гомогенную реакционную смесь аспарагиновой, глутаминовой кислот (1 моль) и гидроксида натрия (2,2 моль) в водной среде, соответственно.

Реакции протекают по схеме:



где $\text{Me}^{2+} = \text{Mn}^{2+}$ (5); Fe^{2+} (6); $n = 1$; Mn^{2+} (7); Fe^{2+} (8); $n = 2$

Аспарагинаты (5, 6) и глутаминаты (7, 8) представляют собой высокоплавкие белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде, спирте и легко очищаются от исходных сульфатов. При сушке солей в условиях комнатной температуры образуются дигидраты. Сушка препаратов при температуре $95 \div 10$ °C способствует удалению кристаллизационной воды. Отработаны оптимальные условия синтеза внутрикомплексных

солей аспарагиновой и глутаминовой кислот: соотношение субстрата и реагента (1 : 1), температура реакции $55 \div 60$ °С, время 25–30 минут. Технологические приемы – к щелочному раствору аспарагиновой и глутаминовой кислот присыпают кристаллические сульфаты металлов.

Установлено, что применение водных растворов сульфатов металлов снижает выход и качество целевого продукта вследствие их гидролиза и образования труднорастворимых гидроксидов.

Показано, что разработанный способ получения комплексонатов янтарной кислоты с биогенными металлами является общим [29] и легко моделируется на примере аспарагиновой и глутаминовой кислот [65. 66].

В оптимальных условиях реакции аспарагинаты (5, 6) получают высокой степени с выходами (75,0 %, 72,2 %), глутаминаты (7, 8) – с выходами (77,5, 97,0 %). Соли (1–8) дают качественную реакцию на аминогруппу: с хлоридом железа (III) образуются хелаты красного цвета, с сульфатом меди с добавлением ацетата натрия – ярко синего цвета. Соли марганца (1, 3, 5, 7) с гидроксидом натрия в водной среде образуют обильный осадок гидроксида марганца (II), $Mn(OH)_2$ бледно-розового цвета.

При действии на соли железа (2, 4, 6, 8) гексацианоферратом (III) калия, $K_3[Fe(CN)_6]$ выпадает темно-синий осадок (турнбулевая синь).

Метионинаты марганца (II), железа (II) (3, 4) дают качественную реакцию на сульфидную серу с иодом в среде хлороформа.

Данные анализов солей марганца (II), железа (II) α -аминокислот приведены в таблице 1.

Методики синтеза солей марганца (II), железа (II) α -аминокислот

1. Синтез глицината марганца (II)

Раствор 7,9 г (0,033 моль) сульфата марганца (II), $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в 20–25 мл воды ($pH = 3$) нагревают до 45–50 °С в течение 20 минут. К гомогенному раствору ($pH = 2$) присыпают порциями 5 г (0,066 моль) глицина и выдерживают 30–35 минут при 45–50 °С. (pH реакционного раствора 6–6,5). Затем реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 6,0 г (75,6 %) глицината марганца (II) дигидрата, $[C_2H_4O_2N]_2Mn \cdot 2H_2O$.

Глицинат марганца (II) – высокоплавкий кристаллический продукт белого цвета с розоватым оттенком, хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте, ацетоне.

2. Синтез глицината железа (II)

Раствор 9,2 г (0,033 моль) сульфата железа (II) в 20–25 мл воды (pH = 3) нагревают до 40–45 °С в течение 20 минут (pH = 2). К раствору присыпают порциями 5 г (0,066 моль) глицина и выдерживают 30–35 минут при 45–50 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 6,8 г (85 %) глицината железа (II) дигидрата, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глицинат железа (II) – высокоплавкий кристаллический продукт желтоватого цвета, частично растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне.

3. Синтез метионината марганца (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 40 мл воды прибавляют 1,36 г (0,034 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения метионина и нагревают до 55–60 °С. К гомогенному раствору (pH 9–10) присыпают порциями 4,1 г (0,017 моль) сульфата марганца (II), $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при интенсивном перемешивании 30–35 минут. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль с BaCl_2), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 5 г (77,0 %) метионината марганца (II) дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Метионинат марганца (II) дигидрат высокоплавкий кристаллический продукт бледно-розового цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

4. Синтез метионината железа (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 40 мл воды прибавляют 1,36 г (0,034 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения метионина и нагревают до 55–60 °С. К гомогенному раствору присыпают порциями 4,6 г (0,017 моль) сульфата железа (II), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании 30–35 минут. Реакционную смесь охлаждают до 10–15 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль с BaCl_2), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 5,2 г (80 %) метионината железа (II) дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Метионинат железа (II) высокоплавкий кристаллический продукт светло-коричневого цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

5. Синтез аспарагината марганца (II)

К суспензии 6,6 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 30–35 мл воды прибавляют порциями 4,4 г (0,11 моль) гидроксида натрия. При этом температура реакционной смеси поднимается до 35–40 °С, выдерживают 10 минут и нагревают до 60–65 °С. К гомогенному раствору присыпают порциями 12 г (0,05 моль) сульфата марганца (II), $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при интенсивном перемешивании в течение 35 минут. Реакционную смесь охлаждают до 10–15 °С, выпавший кристаллический продукт отделяют фильтрованием, промывают водой от сульфатов (качественный контроль с BaCl_2), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 8,4 г (75 %) аспарагината марганца (II) дигидрата, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Аспарагинат марганца (II) высокоплавкий кристаллический продукт бледно-розового цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

6. Синтез аспарагината железа (II)

К суспензии 6,6 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 30–35 мл воды прибавляют порциями 4,4 г (0,11 моль) гидроксида натрия, выдерживают 10 минут и нагревают до 60–65 °С. К гомогенному раствору присыпают порциями 13,9 г (0,05 моль) сульфата железа (II), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в течение 35 минут при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший осадок фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,9 г (72,2 %) аспарагината железа (II) дигидрата, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Аспарагинат железа (II) высокоплавкий кристаллический продукт желто-коричневого цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

7. Синтез глутамината марганца (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) глутаминовой кислоты в 30 мл воды прибавляют порциями 2,8 г (0,070 моль) гидроксида натрия. При этом температура реакционной смеси поднимается до 38–40 °С, выдерживают 10 минут и нагревают до 55–60 °С. К гомогенному раствору присыпают небольшими порциями 8,2 г (0,034 моль) сульфата марганца (II), $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при интенсивном перемешивании в течение 30–35 минут. Реакционную смесь охлаждают до 10–15 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 6,2 г (77,5 %) глутамината марганца (II) дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глутаминат марганца (II) высокоплавкий кристаллический продукт бледно-розового цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

8. Синтез глутамината железа (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) глутаминовой кислоты в 30 мл воды прибавляют порциями 2,8 г (0,070 моль) гидроксида натрия, выдерживают 10 минут и нагревают до 50–55 °С. К гомогенному раствору присыпают порциями 9,5 г (0,034 моль) сульфата железа (II), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании 25-30 минут. Реакционный раствор охлаждают до 10–15 °С, выпавший осадок фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), затем спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,1 г (97,2 %) глутамината железа (II) дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глутаминат железа (II) высокоплавкий кристаллический продукт желто-зеленого цвета, нерастворим в воде, спирте, ацетоне.

В результате проведенных экспериментальных исследований синтезированы и выделены в чистом виде комплексные соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот марганца (II), железа (II). Разработан рациональный способ получения солей. В оптимальных условиях препараты получают с высокими выходами, необходимыми для их изучения и применения.

3.4 Медные и цинковые соли α -аминокислот

α -Аминокислоты, их медные и цинковые соли являются биологически активными веществами, имеющими важное значение в жизни человека и питании животных. Аминокислотам и их комплексным солям биогенных металлов принадлежит большая роль в современной фармакологии.

В последние годы активно развивается медицинская микроэлементология. Коррекция микроэлементного статуса позволяет существенно улучшить состояние больных при разнообразных заболеваниях с трудом поддающихся химиотерапии [67].

Рост зоотехнических и экономических показателей на современных животноводческих и птицеводческих предприятиях связан с повышением потребности животных и птицы в биологически активных веществах, в том числе и в микроэлементах [68].

Микроэлементы содержатся в продуктах в очень маленьких количествах. Для коррекции рационов и восполнения недостающих

жизненно необходимых микроэлементов перспективными являются комплексные соединения, содержащие биогенные металлы и полиденатные лиганды α -аминокислот.

Эффективность комплексных солей аминокислот с биогенными металлами подробно описана в работах [7, 8].

Показано, что метионинат меди оказывает благотворное влияние на морфологический и биохимический состав крови овец, больных эндемической болезнью, и способствует их выздоровлению, повышает неспецифическую резистентность организма животных. Метионинат меди является эффективным лечебным и профилактическим средством при алиментарной анемии овец, гипокупрозе свиней и по эффективности действия превосходит сульфат меди [7].

Разработаны рекомендации по применению смеси метионината меди с метионином для лечения алиментарной анемии поросят. Основной причиной, обуславливающей анемию у поросят, является дефицит важнейших компонентов рациона, участвующих в эритропоэзе и биосинтезе гемоглобина. Важная роль в организме животных отводится метионину и микроэлементам [69].

Смесь медной соли метионина с метионином стимулирует рост, развитие и продуктивность животных. Препарат положительно действует на функцию кроветворных органов, поднимает уровень гемоглобина, содержание эритроцитов. Смесь применяется в качестве добавки к комбикормам для кур, овец, свиней, восполняющей в рационах дефицит метионина, цистина, меди. Аналогичными свойствами обладает и медная соль глицина. Хелатные соединения меди с глицином, метионином более полезны для животных, птиц, чем сульфат меди [Отечественные ветеринарные препараты. Биологическая роль].

Отмечено, что глицинат и глутаминат меди, медь-йод – белковый комплекс оказывает положительное влияние на содержание и доступность меди в процессе ее всасывания и метаболизма на содержание гемоглобина и эритроцитов [Патология обмена. Ветеринарный портал].

Аспарагинат меди имеет преимущества перед сульфатом меди с точки зрения стимулирования роста молодняка птицы.

Хелатные комплексы глицина, метионина с цинком обладают более высокой биологической доступностью для молодняка свиней и птицы по сравнению с сульфатом цинка [ООО Нефтегазхимкомплект. РФ. «БиоАмин». Микроэлементы металлов для изготовления премиксов (2007–2012)].

Комплексоны металлов легко усваиваются растениями и животными, что открывает широкие возможности их использования для повышения продуктивности растениеводства, животноводства.

В.Т. Самохин [70] считает, что недостаток биологически активных микроэлементов в рационе животных приводит к замедлению их роста, уменьшению мясоотдачи и к тяжелым заболеваниям. Доказано, что хелатирующие комплексы микроэлементов с аминокислотами лучше усваиваются организмом животных. Положительное влияние на биологические и продуктивные показатели получены при включении в рацион бройлеров в качестве кормовой добавки хелатных соединений меди, железа и цинка с глицином и метионином. Комплексные соединения биогенных металлов с аминокислотами положительно влияют на иммунологические свойства организма и его резистентность. Хелатные комплексы цинка с метионином, цистином и цистеином нашли широкое применение при лечении паракератоза и других заболеваний, связанных с цинковой недостаточностью. Подкожное введение животным после острой кровопотери меди в хелатной форме с аминокислотами стимулирует процессы эритропоэза, лейкопоэза и повышает уровень содержания гемоглобина в крови [Министерство сельск. хоз. и продовольствия республики Беларусь; dis.prodelise.ru/text/index-45822.htm!?page=56].

Цинк входит в состав более 300 ферментов в организме человека. Физиологически цинк является жизненно важным элементом для роста, развития, воспроизводства, обмена инсулина и для различных звеньев иммунной защиты.

В препаратах цинк должен быть обязательно в сочетании с органической молекулой, например с аминокислотой (цинк глицинат, цинк метионинат) в хелатной форме, как в «Трансфер Факторе Плюс». Это естественная форма, легко усваиваемая организмом и не создающая конкуренции другим микроэлементам при усвоении.

Цинк и медь – конкуренты, если они потребляются не в хелатной форме. Когда минералы идут в виде хелатных комплексов, они не конкурируют друг с другом потому, что всасывается не минерал, а аминокислота, с которой этот минерал связан. Клетка усваивает аминокислоту, а с ней проходит и минерал.

Содержание цинка в «Трансфер Факторе Плюс» – 3,3 мг в органической форме. Хелатная форма цинка гарантирует, что он действительно усвоится организмом и не будет препятствовать усвоению меди.

Цинк метионинат обладает мощными антиоксидантными свойствами и имеет тройное действие – предотвращение образования свободных радикалов, ликвидация, защита ткани от их атаки [«Трансфер Факторы», как препараты цинка].

Цинк является одним из наиболее значимых микроэлементов, используемых для коррекции микроэлементного статуса, позволяющего существенно улучшить состояние больных. Это обусловлено с его влиянием на предотвращение иммунодефицитов и стимуляцию синтеза антител при инфекционных заболеваниях туберкулезом.

Наиболее эффективным препаратом, обладающим бактериостатической активностью в отношении *M. tuberculosis*, является координационное соединение цинка. Разработана фармацевтическая композиция, содержащая глицин, сульфат цинка, воду. Экспериментально подтверждено ее лечебно-профилактическое действие при инфицировании лабораторных животных микобактериями туберкулеза. Разработанная композиция влияет на процессы межпопуляционных переходов и формообразования микобактерий туберкулеза, способствуя увеличению их доступности к действию иммунной системы (с одновременной ее стимуляцией) и стандартной химиотерапии [67].

Для обеспечения животноводства биологически активными добавками в промышленных условиях разработан технологический процесс получения медных и цинковых солей метионина. Сущность способа заключается в действии на метионинат натрия, промежуточный продукт технологического процесса получения метионина, водными растворами сульфатов меди и цинка, соответственно [71].

Препарат медной соли метионина выпускают в виде смеси с метионином [69]; [Отечественные ветеринарные препараты].

Сообщается о получении комплексного соединения метионина с медью в лабораторных условиях: при непрерывном перемешивании к раствору метионина добавляют раствор сульфата меди в определенных концентрациях. Образовавшийся осадок фильтруют и сушат при 25 °С.

Проведены спектрофотометрические исследования, свидетельствующие об образовании медной соли метионина. Установлено, что связывание металла происходит через карбоксильную группу аминокислоты [68].

В литературе имеются сведения о синтезе медной соли глицина при взаимодействии глицина с реагентами: водным раствором сульфата меди, карбонатом, оксидом, гидроксидом меди (II) [Химический каталог].

На основе глицина и сульфата цинка создана фармацевтическая композиция без выделения цинковой соли глицина [67].

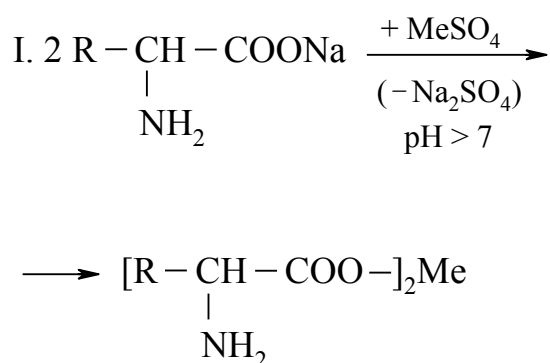
Разработан технологический процесс получения аспарагината меди [ФГУП Гос Нии «Кристалл», 2004] в качестве сырья для биологически активных добавок к пище и витаминам, однако сущность данного процесса не описывается.

Изучено комплексообразование моноглутамината натрия с ионами меди спектрофотометрическим методом. При добавлении моноглутамината натрия к раствору хлорида меди (II), CuCl_2 в слабо-кислой среде (pH 6,3) цвет раствора из голубого переходит в синий. Установлено образование в системе одного соединения, содержащего два моля моноглутамината натрия (НГлNa) по отношению к иону меди – $\text{Cu}^{2+} : \text{НГлNa} = 1 : 2$, при pH 6,3. $K_{\text{уст.}} = (1,09 \pm 0,01) \cdot 10^5 \text{ л}^2 \cdot \text{моль}^{-2}$ [33].

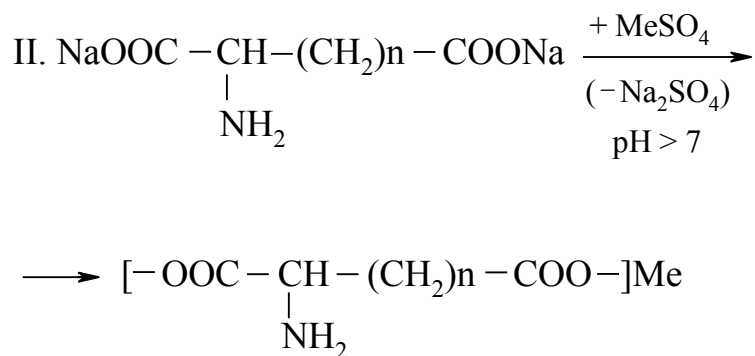
Из анализа данных по способам получения медных, цинковых солей α -аминокислот следует, что соединения получают или технического качества или не приводятся описания методик синтеза и выделения препаратов в индивидуальном виде.

С целью расширения области применения медных, цинковых солей глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот нами проведены исследования по разработке способов получения химически чистых соединений [65, 66, 72].

Медные и цинковые соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот получают действием сульфата соответствующего металла (II) (присыпание кристаллического реагента) на гомогенную реакционную смесь α -аминокислоты и гидроксида натрия в водной среде. Реакции протекают по схемам (I, II):



где R = H (1, 2); R = $\text{CH}_3\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ (3, 4).



где $n = 1$ (5, 6); $n = 2$ (7, 8); $\text{Me}^{2+} = \text{Cu}^{2+}$ (1, 3, 5, 7); Zn^{2+} (2, 4, 6, 8).

Показано, что разработанный способ получения комплексонатов янтарной кислоты с биогенными металлами является общим способом [29] и легко моделируется на примере глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Оптимальные условия синтеза комплексонатов: температура реакции 50–60 °С, время 20 минут, слабощелочная среда; технологические приемы – к щелочному раствору α -аминокислот присыпают кристаллические сульфаты металлов.

Установлено, что применение водных растворов сульфатов металлов снижает выход и качество целевого продукта, так как сульфаты (реагенты) легко гидролизуются с образованием труднорастворимых гидроксидов.

Комплексонаты (1–8) представляют собой высокоплавкие кристаллические продукты нерастворимые в воде, спирте и легко очищаются от исходных сульфатов металлов. При сушке солей в условиях комнатной температуры образуются дигидраты. Сушка препаратов при температуре 95–100 °С способствует удалению кристаллизационной воды. В мягких условиях реакции получают комплексные соединения высокой степени чистоты с выходами: глицинаты меди (II), цинка – 93,5 %; 89,0 %; метионинаты меди (II), цинка – 94,0 %; 93,2 %; аспарагинаты меди (II), цинка – 95,0 %; 89,0 %; глутаминаты меди (II), цинка – 88,0 %; 86,7 %, соответственно.

Цинковые соли глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот (кристаллические продукты белого цвета) дают качественную реакцию на аминогруппу. С хлоридом железа (III) образуются хелаты красного цвета. С сульфатом меди в слабокислой среде в буферном растворе с добавлением ацетата натрия получают хелаты ярко синего цвета.

Метионинат цинка (кристаллический продукт белого цвета) дает качественную реакцию на сульфидную серу с иодом в среде хлороформа. Данные анализов медных и цинковых солей α -аминокислот приведены в таблице 1.

Методики синтеза медных и цинковых солей α -аминокислот

1. Синтез глицината меди (II)

К раствору 5 г (0,66 моль) глицина в 35 мл воды прибавляют 2,64 г (0,66 моль) гидроксида натрия порциями. При этом температура реакционной смеси поднимается до 35–40 °С, выдерживают 10 минут и нагревают до температуры 60 °С. К гомогенному раствору присыпают по частям 8,2 г (0,033 моль) сульфата меди (II), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании и выдерживают 20–25 минут при температуре 55–60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший обильный кристаллический продукт ярко синего цвета фильтруют, промывают холодной водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,6 г (93,5 %) глицината меди (II) дигидрата, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глицинат меди (II) – высокоплавкий кристаллический продукт ярко синего цвета, частично растворяется в воде при нагревании до 80 °С, не растворяется в спирте, ацетоне.

2. Синтез глицината цинка

К раствору 5 г (0,066 моль) глицина в 30 мл воды прибавляют 2,64 г (0,066 моль) гидроксида натрия порциями. Наблюдается разогрев реакционной смеси до 35–40 °С, выдерживают 10 минут и нагревают до 55 ÷ 60 °С. К гомогенному раствору присыпают небольшими частями 9,5 г (0,033 моль) сульфата цинка, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании и выдерживают 20–25 минут при температуре 55–60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавшие белые кристаллы фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,1 г (89,0 %) глицината цинка дигидрата, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Глицинат цинка – высокоплавкое кристаллическое вещество белого цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

3. Синтез метионината меди (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 40 мл воды прибавляют 1,36 г (0,034 моль) гидроксида натрия по частям, перемешивают 10–15 минут до полного растворения метионина и нагревают до 60 °С. К гомогенному реакционному раствору присыпают небольшими порциями 4,3 г (0,017 моль) сульфата меди (II), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при интенсивном перемешивании и выдерживают 25 минут при температуре 60–65 °С. Затем реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный

контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 6,6 г (94,0 %) метионината меди (II) дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Метионинат меди (II) – высокоплавкое кристаллическое вещество фиолетового цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

4. Синтез метионита цинка

К суспензии 5 г (0,034 моль) метионина в 40 мл воды прибавляют по частям 1,36 г (0,034 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10–15 минут до полного растворения метионина и нагревают до 60 °С. К гомогенному раствору присыпают порциями 4,9 г (0,017 моль) сульфата цинка, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании и выдерживают 20–25 минут при температуре 60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавшие белые кристаллы фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 5,96 г (93,2 %) метионината цинка дигидрата, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Метионинат цинка – высокоплавкое кристаллическое вещество белого цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

5. Синтез аспарагината меди (II)

К суспензии 6,6 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 40 мл воды прибавляют 4,0 г (0,1 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения аспарагиновой кислоты и нагревают до 60–65 °С. К гомогенному реакционному раствору присыпают порциями 12,5 г (0,05 моль) сульфата меди (II), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании и выдерживают 25 минут при температуре 60 °С. Затем реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший кристаллический продукт фильтруют, промывают холодной водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 10,9 г (95,0 %) аспарагината меди (II) дигидрата, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Аспарагинат меди (II) – высокоплавкое кристаллическое вещество ярко синего цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

6. Синтез аспарагината цинка

К суспензии 6,6 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 40 мл воды прибавляют 4 г (0,1 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения аспарагиновой кислоты и нагревают до 60–65 °С. К гомогенному реакционному раствору присыпают порциями 14,4 г (0,05 моль) сульфата цинка, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании и выдерживают 25 минут при температуре 60 °С. Реакционную смесь охлаждают

до 10 °С, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 10,2 г (89,0 %) аспарагината цинка дигидрата, $[C_4H_5O_4N]Zn \cdot 2H_2O$.

Аспарагинат цинка – высокоплавкое кристаллическое вещество белого цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

7. Синтез глутамината меди (II)

К суспензии 5 г (0,034 моль) глутаминовой кислоты в 30 мл воды прибавляют порциями 2,8 г (0,070 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения глутаминовой кислоты и нагревают до 55 ÷ 60 °С. К гомогенному раствору присыпают частями 8,5 г (0,034 моль) сульфата меди (II), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ при перемешивании и выдерживают 25–30 минут при температуре 60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,2 г (88,0 %) глутамината меди (II) дигидрата, $[C_5H_7O_4N]Cu \cdot 2H_2O$.

Глутаминат меди (II) – высокоплавкое кристаллическое вещество ярко синего цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

8. Синтез глутамината цинка

К суспензии 5 г (0,034 моль) глутаминовой кислоты в 30 мл воды прибавляют порциями 2,8 г (0,070 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения глутаминовой кислоты и нагревают до 55–60 °С. К гомогенному раствору присыпают по частям 9,5 г (0,034 моль) сульфата цинка, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ при перемешивании и выдерживают 30 минут при температуре 60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 10 °С, выпавший осадок фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат при комнатной температуре. Получают 7,1 г (86,70 %) глутамината цинка дигидрата, $[C_5H_7O_4N]Zn \cdot 2H_2O$.

Глутаминат цинка – высокоплавкое кристаллическое вещество белого цвета, не растворяется в воде, спирте, ацетоне.

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований нами синтезированы и выделены в чистом виде медные и цинковые комплексные соли α -аминокислот: глицина, метионина, аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Разработан общий технологичный способ получения солей. В оптимальных условиях целевые продукты синтезируют с высокими выходами, что позволяет приготовить их в необходимых количествах для изучения и применения в медицине и ветеринарии.

Таблица 1

Данные анализов солей α -аминокислот

№	Брутто формула	Название соединения	Выход %	Содержание N %		Цвет	Т.пл. °С	Растворимость в H ₂ O	Качественные реакции
				Найдено	Вычислено				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	LiC ₂ H ₄ O ₂ N · 2H ₂ O	Глицинат лития	83,30	12,00	11,93	белый	198 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.)
2	LiC ₅ H ₁₀ O ₂ NS · 2H ₂ O	Метионинат лития	82,80	7,41	7,33	белый	193 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), J ₂ , HgJ ₂ (- S -)
3	Li ₂ C ₄ H ₅ O ₄ N · 2H ₂ O	Аспарагинат лития	85,00	7,11	7,18	белый	202 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.)
4	Li ₂ C ₅ H ₇ O ₄ N · 2H ₂ O	Глутаминат лития	89,40	7,02	7,12	белый	191 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.)
5	[C ₂ H ₄ O ₂ N] ₂ Mg · 2H ₂ O	Глицинат магния	72,23	13,38	13,46	бирюзовый	180 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), NaOH(Mg ²⁺)
6	[C ₂ H ₄ O ₂ N] ₂ Ca	Глицинат кальция	76,20	14,61	14,73	белый	160 (разл.)	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), оксалат аммония (Ca ²⁺)
7	[C ₅ H ₁₀ O ₂ NS] ₂ Mg	Метионинат магния	74,62	8,63	8,75	белый	-	ч. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), NaOH(Mg ²⁺) J ₂ (- S -)
8	[C ₅ H ₁₀ O ₂ NS] ₂ Ca	Метионинат кальция	70,00	8,12	8,28	белый	-	ч. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), оксалат аммония (Ca ²⁺) J ₂ (- S -)
9	[C ₄ H ₅ O ₄ N]Mg · 2H ₂ O	Аспарагинат магния	88,00	8,92	9,03	белый	< 200	х. р.	FeCl ₃ , CuSO ₄ (NH ₂ - гр.), NaOH(Mg ²⁺)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	$[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Ca}$	Аспарагинат кальция	78,00	8,05	8,18	белый	< 200	ч. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, оксалат аммония (Ca^{2+})
11	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глутаминат магния	90,00	6,71	6,82	бирюзовый	185 (разл.)	х. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{NaOH}(\text{Mg}^{2+})$
12	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Ca}$	Глутаминат кальция	81,06	7,50	7,62	белый	170 (обуг.)	х. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, оксалат аммония (Ca^{2+})
13	$[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глицинат марганца	75,60	11,60	11,72	розовый	200(обуг.)	х. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{NaOH}(\text{Mn}^{2+})$
14	$[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глицинат железа	85,00	11,52	11,66	желтый	< 200	ч. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] - (\text{Fe}^{2+})$
15	$[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Метионинат марганца	77,00	7,11	7,23	бледно-розовый	–	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{NaOH}(\text{Mn}^{2+})$ $\text{J}_2 (-\text{S}-)$
16	$[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Метионинат железа	80,00	7,10	7,21	светло-коричнев.	–	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] - (\text{Fe}^{2+})$ $\text{J}_2 (-\text{S}-)$
17	$[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Аспарагинат марганца	75,00	6,13	6,30	бледно-розовый	< 200	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{NaOH}(\text{Mn}^{2+})$
18	$[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Аспарагинат железа	72,20	6,15	6,27	желто-коричнев.	< 200	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] - (\text{Fe}^{2+})$
19	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Mn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глутаминат марганца	77,50	5,71	5,93	бледно-розовый	< 200	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{NaOH}(\text{Mn}^{2+})$
20	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Fe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глутаминат железа	97,2	5,82	5,90	желто-зеленый	< 200	н. р.	FeCl_3 , $\text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] - (\text{Fe}^{2+})$

Окончание табл. 1

21	$[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глицинат меди	93,50	11,21	11,30	ярко-синий	< 200	ч. р.	–
22	$[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}]_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глицинат цинка	89,00	11,12	11,24	белый	< 200	н. р.	$\text{FeCl}_3, \text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$
23	$[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Метионинат меди	94,00	7,61	7,73	фиолетов.	< 200	н. р.	–
24	$[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NS}]_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Метионинат цинка	93,20	6,91	7,02	белый	< 200	н. р.	$\text{FeCl}_3, \text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.}), \text{J}_2 (-\text{S}-)$
25	$[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Аспарагинат меди	95,00	5,90	6,06	ярко-синий	< 200	н. р.	–
26	$[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4\text{N}]\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Аспарагинат цинка	89,00	6,00	6,07	белый	< 200	н. р.	$\text{FeCl}_3, \text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$
27	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глутаминат меди	88,00	6,62	6,70	ярко-синий	< 200	н. р.	–
28	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4\text{N}]\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Глутаминат цинка	86,70	6,54	6,66	белый	< 200	н. р.	$\text{FeCl}_3, \text{CuSO}_4(\text{NH}_2\text{- гр.})$

3.5 Синтез аспарагината и сукцината аммония

Перспективными биологически активными соединениями являются аммониевые соли α -аминокислот, кислот метаболитов цикла Кребса.

Сукцинат аммония восстанавливает способность организма к саморегуляции при психоэмоциональных и физико-химических нагрузках. На основе сукцината аммония получено лекарство «Митомин»–РЛС (Яндекс словарь), «Энерлит».

Предложено использовать сукцинат аммония для коррекции нарушений кровоснабжения и метаболизма мозга, для лечения ишемического повреждения мозга [73].

Известен ряд препаратов, улучшающих мозговые кровообращения – папаверин, кавинтон, зуфилин и др. Кавинтон – наиболее популярный избирательный церебральный вазодилатор, активирует гликолиз в мозговой ткани [9].

Известно, что ишемия органа приводит к резкому дефициту не только кровоснабжения, но и трофики ткани. Происходит накопление окисленных продуктов обмена веществ, главным образом молочной кислоты, которая инактивирует ферменты и приводит к дальнейшим расстройствам обмена веществ. Исследования, проводимые авторами [73] на крысах-самцах линии Вистар, показали, что сукцинат аммония оказывает выраженное влияние на энергетический обмен головного мозга крыс при церебральной ишемии, препятствуя развитию ингибирования сукцинат-зависимой энергопродукции митохондрий. Сукцинат аммония на модели острой ишемии мозга обладает более выраженным защитным действием по сравнению с кавинтоном. Противоишемический эффект сукцината аммония обусловлен увеличением кровоснабжения мозга антигипоксическим и антиацидотическим действием. Препарат нормализует сукцинат-зависимую энергопродукцию митохондрий мозга [73]. Сукцинат аммония предложен в качестве биологически активного средства, обладающего актопротекторной активностью, повышающего работоспособность животных и человека. Показано, что введение сукцината аммония крысам-самцам, увеличивает содержание адениннуклеотидов в печени старых животных, приближая их к уровню молодых. Препарат стимулирует работоспособность животных и в применяемых дозах не оказывает отрицательного воздействия на организм [74].

Перспективным биологически активным соединением является и аспарагинат аммония.

В литературе имеются сообщения о получении сукцината аммония в промышленных масштабах, но сущность технологии процесса не приводится [Чистые реактивы. Ареометр Д/Неф.].

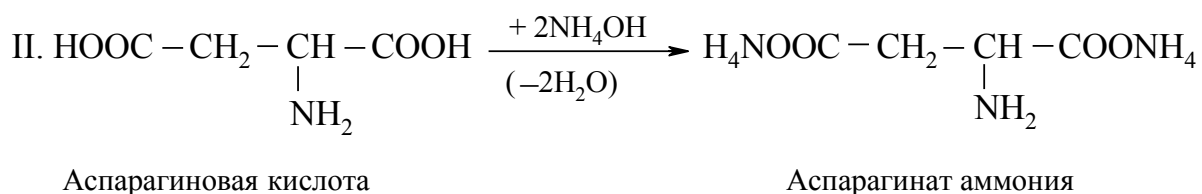
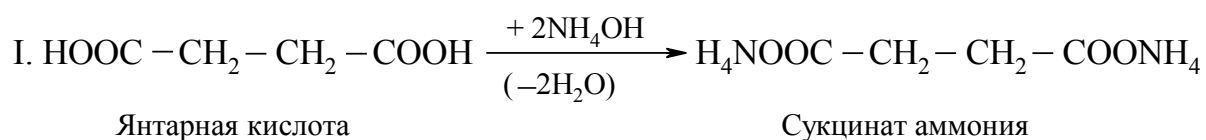
Данные по синтезу аспарагината аммония в доступной литературе отсутствуют.

С целью изучения биологической активности аспарагината аммония нами проведены исследования по разработке метода его получения на основе реакции нейтрализации [75]. Для проверки однозначности данного метода осуществлен также синтез сукцината аммония.

Для разработки оптимальных условий получения сукцината и аспарагината аммония исследованы два метода.

Метод 1. На янтарную и аспарагиновую кислоты действуют 25%-ным раствором аммиака, соответственно.

Реакции протекают по схемам (I, II):



Метод 2. На янтарную и аспарагиновую кислоты действуют карбонатом аммония, соответственно. В качестве реагента применяют водный раствор карбоната аммония и 25%-ный раствор аммиака.

Методики синтеза солей аммония

1. Синтез сукцината аммония

а) 2,95 г (0,025 моль) янтарной кислоты присыпают порциями к 10 мл 25 %-ного раствора аммиака, помещенного в трехгорлую колбу с обратным холодильником. Наблюдается разогрев реакционной массы до 35–40 °С и растворение янтарной кислоты. Гомогенный раствор выдерживают в течение одного часа при комнатной температуре и упаривают в вакууме. Вязкую массу охлаждают, промывают спиртом и кристаллизуют. Кристаллический продукт промывают спиртом, фильтруют

и сушат. Получают 3,2 г (80 %) сукцината аммония, $C_4H_{12}O_4N_2$. Содержание азота (%): найдено – 18,20; вычислено – 18,42.

Сукцинат аммония кристаллическое вещество белого цвета, температура плавления 72–73 °С, хорошо растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне.

б) В трехгорлую колбу с обратным холодильником помещают 10 мл 25%-ного раствора аммиака, раствор 4,95 г (0,05 моль) карбоната аммония в 10 мл воды, нагревают до 60 °С в течение 20 минут. Затем к содержащему в колбе прибавляют порциями 2,95 г (0,025 моль) янтарной кислоты. Гомогенную реакцию смесь выдерживают при комнатной температуре в течение одного часа и упаривают в вакууме. Вязкую массу охлаждают, промывают спиртом и кристаллизуют. Кристаллический продукт промывают, фильтруют и сушат. Получают 2,8 г (70 %) сукцината аммония, $C_4H_{12}O_4N_2$. Содержание азота (%): найдено – 18,10 %; вычислено – 18,42. Продукт плавится при температуре 71–73 °С.

2. Синтез аспарагината аммония

а) 3,3 г (0,025 моль) аспарагиновой кислоты присыпают порциями к 12 мл 25%-ного раствора аммиака, помещенного в трехгорлую колбу с обратным холодильником. Наблюдается разогрев реакционной массы до 35 °С и аспарагиновая кислота растворяется. Гомогенный раствор выдерживают в течение одного часа при комнатной температуре и упаривают в вакууме. Густую массу охлаждают, промывают спиртом и кристаллизуют. Кристаллический продукт промывают спиртом, фильтруют и сушат. Получают 3,9 г (94,5 %) аспарагината аммония, $C_4H_{13}O_4N_3$. Содержание азота (%): найдено – 25,00 %; вычислено – 25,15. Аспарагинат аммония кристаллическое вещество белого цвета, температура плавления 82–83 °С, хорошо растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне.

б) В трехгорлую колбу с обратным холодильником помещают 10 мл 25%-ного раствора аммиака, раствор 4,95 г (0,05 моль) карбоната аммония в 10 мл воды, нагревают до 60 °С в течение 20 минут. Затем к содержащему в колбе прибавляют порциями 3,3 г (0,025 моль) аспарагиновой кислоты. Гомогенную реакцию смесь выдерживают при комнатной температуре в течение одного часа и упаривают в вакууме. Густую массу охлаждают, промывают спиртом и кристаллизуют. Кристаллический продукт промывают спиртом, фильтруют и сушат. Получают 3,2 г (77,5 %) аспарагината аммония, $C_4H_{13}O_4N_3$. Содержание азота (%): найдено – 24,90 %; вычислено – 25,15. Продукт плавится при температуре 82–83 °С.

При сравнении указанных двух методов следует, что наиболее технологичным является первый метод, т.е. применение в качестве реагента только 25 %-ного раствора аммиака. Отработаны оптимальные условия и технологические приемы смешивания субстрата и реагента. Реакция проводится в гомогенной фазе в мягких условиях с высокими выходами целевых продуктов: сукцинат аммония 80 %, аспарагинат аммония 94,5 %.

Для подтверждения структуры полученных солей аммония кроме элементного анализа проведена качественная реакция на катион NH_4^+ с реактивом Несслера.

При добавлении к водному раствору сукцинат аммония нескольких капель раствора реактива Несслера мгновенно выпадает обильный осадок красно-бурого цвета; с аспарагинатом аммония образуется осадок оранжевого цвета.

Аспарагинат аммония дает качественную реакцию на NH_2 -группу. С хлоридом железа (III) в водном растворе образуется хелат красного цвета. С сульфатом меди в буферном растворе с добавлением ацетата натрия образуется хелат ярко синего цвета.

Таким образом, отработаны оптимальные условия синтеза аспарагината и сукцината аммония – биологически активных веществ. Способ позволяет приготовить препараты в необходимых количествах для исследования их биологических свойств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комов В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – М.: Дрофа, 2004. – С. 26–28 .
2. Белобородов В.Л. Органическая химия / В.Л. Белобородов, С.Э. Зурабян, А.П. Лузин, Н.А. Тюкавкина. – М.: Дрофа, 2004. – С. 591–92; с. 599 .
3. Георгиевский В.И. Минеральное питание животных / В.И. Георгиевский, Б.Н. Аненков, В.Т. Самохин. – М.: Колос, 1979. – 470 с.
4. Применение янтарной кислоты и ее солей в ветеринарии, растениеводстве, животноводстве, фермерском звероводстве и медицине // СБ науч. статей / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – М.: Пущено, 1997. – 300 с.
5. Кадырова Р.Г. Янтарная кислота и ее свойства / Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Б.М. Гильметдинов. – Казань: Казан. гос. энерг. ун-т, 2005. – 100 с.
6. Кабиров Г.Ф. Химия и биогенные свойства *3d*-элементов (Mn-Zn) и их комплексонов / Г.Ф. Кабиров, Р.Г. Кадырова, Б.М. Гильметдинов. – Казань: Казан. гос. энерг. ун-т, 2006. – 112 с.
7. Кабиров Г.Ф. Разработка средств профилактики и лечения гипомикроэлементозов овец и свиней: Диссертация...докт. вет. наук. – Казань. 2000. – 317 с.
8. Кабиров Г.Ф. Хелатные формы биогенных металлов в животноводстве / Г.Ф. Кабиров, Г.П. Логинов, Н.З. Хазипов. – Казань: «ФГОУ ВПО, КГАВМ», 2004. – 204 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. Т. 1 – М.: «Новая волна», 2000. – С. 122–126.
10. Общая органическая химия. Нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, белки / Под ред. Н.К. Кочеткова, М.А. Членова; Перевод с англ. В.И. Битанели, А.А. Коста, С.Н. Кочеткова. – М.: Химия, 1986. Т. 10. – 704 с.
11. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия / Н.С. Ахметов. – М.: Высш. шк., Изд. «Академия», 2001. – 743 с.
12. Москалев Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
13. Клюев М.А. Лекарственные средства / М.А. Клюев, В.Я. Ермакова, Р.С. Скулкова. – М.: ООО «Книжный дом ЛОКУС», 2002. – 736 с.
14. Байкеев Р.Ф., Губанов Р.А., Ягудина Г.Т. Литий как средство для лечения биполярного аффективного расстройства // Ж. Неврологический вестник. 2006, вып. 3–4. С. 99–104.

15. Смулевич А.Б., Минскер Э.И. Проблемы предсказания эффективности солей лития в психиатрической клинике // Ж. Невропатология и психиатрия им. Корсакова. 1977, т. 77, вып. 8. С. 1170–1177.

16. Бадман А.Л., Гудзовский Г.А., Дубейковская Л.С. и др. Вредные химические вещества. Неорг. соед. элементов I-IV групп. Спр. изд. под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.

17. Мельник В.А., Мельник А.И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области // Педиатрия. 1988, № 2. с.76–79. (med.2000.ru) > article / article 109 htm.).

18. Любимов Б.И., Толмачева Н.С., Островская Р.И. Экспериментальное изучение нейротропной активности лития оксибутирата // Ж. Фармакология и токсикология. 1980, вып с. 273–277.

19. Пат RU 2070041. С 16 А 61 К. 31/19. 10. 12. 96. Средство для стимуляции лейкопоза. / К. Максотов.

20. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Биогенные свойства солей лития // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. – Казань, 2012, – т. 209. с. 151–156.

21. Пат. РФ 2112517. 10.06.1998. Способ безопасного введения жирных кислот, его применение для лечения рака, инфекционных вирусных заболеваний. / Д.Ф. Хорробин (GB), К.Э. Скотт (GB). Патентообладатель: Скотиа Холдингс ПЛС (GB).

22. Пат. США 3527798. Кл. С 07 С 55/10. 08. 09. 1970. Active calcium succinates in cis-form and a process for the preparation thereof / Hara Tadataka.

23. Пат. Япония 6229951. Кл. А 23 L 1/312. 07. 02. 1987. Calcium enriched animal brain powder as health food supplevent. / Takeshita Kazuo, Hirayama Noboru; Chem. Abstr. – 1987. – V. 107, 6105.

24. Пат. СССР 13755230. МПК⁴ А 23 К 1/16 23. 02. 1988. Минеральная кормовая добавка для молодняка свиней. / С.Г. Кузнецов, Б.Д. Кальницкий, А.П. Батаева.

25. Кабиров Г.Ф., Кадырова Р.Г., Сафина Г.Р., Сушенцова М.А. Разработка рационального метода получения сукцината кальция. // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. – Казань, 2006, – т. 182, с. 155–160.

26. Коттон Ф. Основы неорганической химии / Ф. Коттон, Д.Ж. Уилкинсон. – М.: Мир, 1979. – 677 с.

27. Mc Aulcy A., Nancollas G. H. Thermodynamics of ion association. Divalent metal succinates // Jnorg. Chem. 1967. Vol. 6 (1), p. 136–138.

28. The crystal structure of mandanese (II) succinate tetrahydrate / M. P. Gupta, R. D. Sahu, R. Rametal. // Zeischrift fur kristallograph. 1983. Vol. 163. № 1–2. p. 155–158.

29. Пат. Россия 2174508. МПК⁶ СО 7. С 51/41, 55/10. 10. 10. 2001. Способ получения сукцинатов *d*-металлов. / Р.Г. Кадырова, К.Х. Папуниди, Б.М. Гильметдинов.
30. Березина Л.П., Позигун А.И., Мискоренко В.Л. Синтез внутри-комплексных соединений двухвалентного марганца с некоторыми аминокислотами // ЖНХ. 1970, т. 15, вып. 9. – С. 2402–2404.
31. Гаупман З. Органическая химия / З. Гаупман, Ю. Грефе, Х. Ремане. – М.: Химия, 1979. – 831 с.
32. Пороло Н.П., Алиев З.Г., Джардималиева Г.И. и др. Сообщение 47. Синтез и структура солей непередельных дикарбоновых кислот // Изв. АН. Химия. 1977, № 2. – С. 375–381.
33. Бакасова З.Б., Кадыров А. Комплексообразование L-глутамината натрия с хлоридами железа, кобальта и меди и их каталитическая активность. – Фрунзе: ИЛИМ, 1989. – 120 с.
34. Васильев В.П., Зайцева Г.А., Тукумова Н.В. и др. Комплексообразование меди (II) с янтарной кислотой в водных растворах // ЖНХ. 1998, т. 43, № 10. – С. 1651–1654.
35. Васильев В.П., Зайцева Г.А., Тукумова Н.В. и др. Комплексообразование ионов цинка с янтарной кислотой в водных растворах // ЖНХ. 1999, т. 44, № 7. – С. 1165–1167.
36. Гороховская М.Я., Тананаева Н.Н., Костромина Н.А. Изучение комплексообразования иминодиянтарной кислоты с цинком методом ПМР. // Комплексы и комплексоны. Сб-к, науч. трудов Тверского гос. ун-та. – Тверь, 1990. – 117 с.
37. Акбаров А.Б., Пулатова Ш.А., Миркамилова Г.М. и др. О комплексных соединениях некоторых двухвалентных *3d*-элементов с α -кетоглутаровой кислотой // Узбек. хим. журнал. 1987, № 5. – С. 16–19.
38. Кнорре Д.Г. Биологическая химия / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. – М.: Высш. шк. 2003. – С. 391–393.
39. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. Т. 2 – М.: «Новая волна», 2000. – С. 441.
40. Орлов Р.С. Нормальная физиология / Р.С. Орлов, А.Д. Ноздрачев. – М.: «ГЭО ТАР-Медиа», 2009. – 688 с.
41. Пат. RU 2367427. 20. 09. 2009. Литийсодержащее средство для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний и способ применения данного средства. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.А. Никонова, И.В. Гоголева.
42. Пат. RU 2173553. 20. 09. 2001. Композиция аминокислот с микроэлементами, обладающая противоаритмической активностью. / Р.Х. Хафизьянова, Я.В. Костин, В.Г. Штырлин и др.

43. Пат. RU 237081. 10. 11. 2009. Композиция, обладающая иммуностимулирующей и антиоксидантной активностью. / Е.Ю. Плотников, В.М. Плотников.

44. Пат. US. 4810497. 7. 03. 1989. Pharmaceutical Compositions. / D. F. Norrobin.

45. Лукичева В.А. Влияние глицината лития на адаптационные процессы при моделированном стрессе у сельскохозяйственных птиц. // Ж. Аграрный вестник Урала. 2009, – вып. 5 (59).

46. Пат. РФ 2114853. 10. 07. 1998 – 04. 04. 2002. L-аминометилмеркаптобутират лития, проявляющий противоопухолевую и противоязвенную активность. / Р.Х. Хафизьянова, В.Г. Штырлин, Л.Н. Залялютдинова, А.В. Захаров, И.С. Мокринская.

47. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез солей лития α -аминокислот. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2013, – т. 215. – С. 141–147.

48. Гранберг И.И. Практические работы и семинарские занятия по органической химии / И.И. Гранберг. – М.: Дрофа 2001. – 352 с.

49. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез солей аспарагиновой кислоты щелочных и щелочноземельных металлов. // Ученые записки КГАВМ им. Э.Н. Баумана. – Казань, 2012. – Т. 209, с. 156–161.

50. Желтова А.А. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния: Автореф...диссерт. канд. фарм. наук, 2013.

51. Пат. РФ 216889. 20. 06. 2001. Средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. / И.Ф. Макаревич, Л.Г. Алмакаева, Е.И. Затула и др.

52. Севрюгина Ю.Ю. Синтез и анализ некоторых производных глутаминовой кислоты: Автореф...диссерт... канд. фарм. ..наук. – М.: 1994.

53. Лунева С.Н., Накоскин А.М., Ваганова Л.А. Метаболизм костной ткани крыс при пероральном введении аминокислотных комплексов кальция. // Научно-инновац. Ж. «Зауральский научный вестник», 2012, вып.2.

54. Накоскин А.Н., Воронцов Б.С., Лунева С.Н., Ваганова Л.А. Квантово-химическое моделирование аминокислотных комплексов кальция и оценка возможности их применения для восполнения кальция. // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный Ж. ISSN 1817-632. 2012, вып.3.

55. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез магниевых и кальциевых солей α -аминокислот. // Ученые записки КГАВМ им. Э.Н. Баумана. – Казань, 2013, т. 216. – С. 157–164.

56. Цитович И.К. Курс аналитической химии / И.К. Цитович. – М.: высш. шк., 1985. – 400 с.

57. Крижановская О.П. Гигиеническая оценка и обоснование использования глицината марганца при выращивании цыплят-бройлеров: Автореф...диссерт. канд. вет. наук. – Национальный аграрный университет. – Киев: 2007.

58. Хильдебранд Б. Глицилаты микроэлементов: Малый вклад для большой пользы. // Ж. «Птица и птицепродукты». 2012. – № 3, с. 28–29. Компания Biochem GmbH, Германия.

59. Манукян А.В. Применение органических форм марганца и цинка в комбикормах для цыплят-бройлеров: Автореф...диссерт. канд. сельск. наук. – Сергиев Посад: 2008.

60. Биленчук Р.В. Физиолого-биохимическая характеристика организма коров и их телят и ветеринарно-санитарная оценка молока при микроэлементной коррекции рациона: Автореф. диссерт. канд. вет. наук.– Львов. Львовская гос. академия ветерин. медицины им. С.З. Гжицкого: 1999.

61. Логинов Г.П. Влияние хелатов металлов с аминокислотами и гидролизатами белков на продуктивные функции и обменные процессы организма животных: Автореф...диссерт. докт. биолог. наук. – Казань: 2005.

62. Мисбахов И.И. Физиологические механизмы антианемической и антиоксидантной активности хелатных соединений биогенных металлов: Автореф...диссерт. канд. биолог. наук.– Казань: 2010.

63. Пат. РФ. 240476. 27. 11. 2010. Способ получения комплексного препарата для профилактики лечения нарушений обмена веществ, микроэлементозов, повышения резистентности организма животных / А.В. Лебедев, О.А. Швец, А.А. Евглевский и др.

64. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Разработка рационального способа получения комплексных солей марганца, железа с глицином и метионином. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2013. – т. 216, с. 150–157.

65. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез комплексонов аспарагиновой кислоты с двухвалентными биогенными металлами. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2010. – т. 204, с. 115–121.

66. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез внутри-комплексных соединений L-глутаминовой кислоты с двухвалентными биогенными металлами // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2013. – Т. 215, с. 147–152.

67. Балышев А.В. Разработка и изучение биологической активности фармацевтической композиции на основе соли цинка (II) и глицина: Автореф... диссерт... канд. биолог. наук. – М.: 2005.

68. Шенцова Е.С., Бортникова О.Н. Органические микроэлементы в современном кормопроизводстве // Материалы III-Междунар. науч. – технич. конф. – Воронеж, 22–24. 09. 2009. (Инновационные технологии и оборудование для пищевой промышленности).

69. Аугутавичюс, Зигмантас-Казимерас Юозович, Патогенические основы лечения алиментарной анемии свиней: Автореф...диссерт...канд. вет. наук. – М.: 2006.

70. Самохин В.Т. Проблемы микроэлементозов в современном животноводстве. // Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве . Тез. Докл. X Всесоюзн. науч. конф. – Чебоксары. 1986. – 156 с.

71. А.С. SU 1794940. 03. 01. 91. Способ получения медной и цинковой соли метионина. / Б.И. Но, В.Е. Шишкин, И.Г. Лисаченко и др.

72. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез медных и цинковых солей метионина и глицина. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2013, – т. 213, с. 109-115.

73 Пат. RU 2108095. 10. 04. 1998. Лекарственное средство для лечения ишемии мозга. / А.С. Саратиков, В.А. Хазанов, М.Н. Кондрашова, Ю.М. Гольдберг.

74. Пат. RU 2121836. 20. 11. 1998. Средство, обладающее актопротекторной активностью. / Ю.Г. Каминский, М.Н. Кондрашова, Е.А. Косенко и др.

75. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Синтез сукцината и аспартата аммония и их биогенные свойства. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2012. – Т. 212, с. 54–59.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Общая характеристика и биогенные свойства макро-, микроэлементов (минеральных элементов)	5
1.1. Литий	6
1.2. Магний	14
1.3. Кальций	18
1.4. Марганец	22
1.5. Железо	27
1.6. Медь	32
1.7. Цинк.....	35
2. Физико-химические и биологические свойства α -аминокислот	40
2.1. Глицин (α -аминоуксусная кислота).....	43
2.2. Метионин (α -амино- γ -метилтиомасляная кислота)	48
2.3. Аспарагиновая кислота (α -аминоянтарная кислота).....	51
2.4. Глутаминовая кислота (α -аминоглутаровая кислота).....	54
3. Биологические свойства и синтез солей α -аминокислот биогенных металлов	59
3.1. Соли лития α -аминокислот.....	59
3.2. Магниевые и кальциевые соли α -аминокислот.....	66
3.3. Соли марганца (II) и железа (II) α -аминокислот.....	74
3.4. Медные и цинковые соли α -аминокислот	85
3.5. Синтез аспарагината и сукцината аммония	97
Библиографический список	101

Научное издание

**Кадырова Раиса Григорьевна,
Кабиров Галимзян Фазылзянович,
Муллахметов Рустем Ренатович**

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНЫХ
СОЛЕЙ α -АМИНОКИСЛОТ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ**

Монография

Кафедра химии КГЭУ

Авторская редакция
Компьютерная верстка *Т.И. Лунченкова*
Дизайн обложки *Ю.Ф. Мухаметшина*

Подписано в печать 03.04.14.

Формат 60×84/16. Бумага «Business». Гарнитура «Times». Вид печати РОМ.
Усл. печ. л. 6,45. Уч.-изд. л. 7,16. Тираж 500 экз. Заказ № 4756

Редакционно-издательский отдел
КГЭУ 420066, Казань, Красносельская, 51,