

Осылайша, біз келесі нәтиже алдық  $f_{\beta}^{(1)} \notin B_{p_0}^{(\alpha_0+\varepsilon)\tau}(\mathbb{T}^d) \cup B_{p_0+\delta}^{\alpha_0\tau}(\mathbb{T}^d)$ .

Теорема толық дәлелденді.

К.А. Бекмаганбетов, Қ.Е. Кервенов және Е. Төлеуғазының мақаласында басым аралас туындысы және аралас метрикасы бар Никольский-Бесов кеңістіктері және анизотропты Лоренц кеңістіктері үшін енулері алынды. Ұсынылған жұмыста жоғарыда қарастырған теоремалардағы параметрлердің жақсартылмайтындығы анықталды. Ол үшін біз сол бөліктегі енулердегі кеңістіктерге кіретін және оң бөліктегі енулерге қарағанда «сәл ғана тарылған» кеңістіктерге кірмейтін шекті функциялар құрғанымыз көрсетілген.

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Sobolev S.L. (1938) Ob odnoj teoreme funkcionalnogo analiza [On a theorem of functional analysis]. Matem. sb. 46 (3), 471–497 (in Russian).
2. Nikol'skii S.M. (1975) Approximation of functions of several variables and imbedding theorems. Heidelberg: Springer-Verlag. – 418 p.
3. Besov O.V., Il'in V.P., Nikol'skii S.M. (1978) Integral representations of functions and imbedding theorems. New York – Toronto – London: J. Wiley and Sons. – 345 p.
4. Lizorkin P.I. (1962) Prostranstva  $L_p^r(\Omega)$ . Teoremy prodolzheniya i vlozheniya [ $L_p^r(\Omega)$  spaces. Extension and imbedding theorems]. Doklady Akademii nauk SSSR 145 (3), 527–530 (in Russian).
5. Triebel H. (1978) Theory of interpolation, function spaces, differential operators. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. – 528 p.
6. Bergh J., Löfström J. (1976) Interpolation spaces. An introduction. Berlin – Heidelberg – New York: Springer-Verlag. – 207 p.
7. Nikol'skii S.M. (1963) Funkcii s dominiruyushchej smeshanoj proizvodnoj, udovletvoryayushchej kratnomu usloviyu Gëll'dera [Functions with dominant mixed derivative, satisfying a multiple Holder condition]. Sib. mat. zhurn. 4 (6), 1342–1364 (in Russian).
8. Dzhabrailov A.D. (1964) O nekotorykh funktsionalnykh prostranstvakh. Priamye i obratnye teoremy vlozheniya [About some functional spaces. Direct and inverse embedding theorems]. Doklady Akademii nauk SSSR 159 (2), 254–257 (in Russian).
9. Amanov T.I. (1965) Teoremy predstavleniya i vlozheniya dlia funktsionalnykh prostranstv  $S_{p_0}^{(r)}B(\mathbb{R}^n)$  i  $S_{p_0}^{(r)}B(0 \leq x_j \leq 2\pi)$  [Representation and embedding theorems for functional spaces  $S_{p_0}^{(r)}B(\mathbb{R}^n)$  and  $S_{p_0}^{(r)}B(0 \leq x_j \leq 2\pi)$ ]. Trudy MIAN SSSR 77, 5–34 (in Russian).
10. Uninskii A.P. (1966) Teoremy vlozheniya dlya klassa funktsij so smeshanoj normoj [Imbedding theorems for a class of functions with a mixed norm]. Doklady Akademii nauk SSSR 166 (4), 806–808 (in Russian).

УДК 547.458.87:541.18

## ВОДОРАСТВОРИМЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ СЕРЕБРА, СЕЛЕНА И МЕДИ КАК ОСНОВЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И АНТИВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

**Фазылов С.Д.**, Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан  
**Башов А.Б.**, Карагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, Караганда, Казахстан  
**Тажбаев Е.М.**, Карагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, Караганда, Казахстан  
**Ибраев М.К.**, Карагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, Караганда, Казахстан  
**Бакирова Р.Е.**, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан  
**Ахметова С.Б.**, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан  
**Жумагалиева Т.С.**, Карагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, Караганда, Казахстан  
**Аширбекова Б.Ж.**, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан

Различные вирусные инфекции ежегодно являются причиной смерти нескольких миллионов человек в мире и наносят значительный ущерб мировой экономике. Согласно данным ВОЗ ежегодно от вирусных инфекций умирает несколько миллионов человек [1]. Известные методы диагностики и борьбы с вирусами не всегда эффективны, поэтому перспективна разработка новых методов, основанных на последних научных достижениях. Наиболее часто используемыми в этом направлении являются наночастицы (НЧ) серебра, золота, оксида цинка, диоксида титана, магнитные НЧ на основе оксида железа, а также НЧ, содержащие медь, олово, индий, никель и платину. Высокая проникающая способность и поверхностная активность, облегчающая функционализацию, являются ключевыми преимуществами НЧ для использования в качестве основы для систем адресной доставки противовирусных препаратов и вакцин [2,3]. Наконец, размер НЧ идентичен размеру вирусов, что позволяет использовать их для прямого взаимодействия с вирусными частицами и селективный захват вирусов магнитными частицами.

Вирусы вызывают как привычные инфекционные заболевания (грипп, аденовирусные инфекции, энтеровирусные инфекции и др.), так и тяжелые заболевания, такие как ВИЧ/СПИД, оспа и Эбола. Некоторые вирусы, например гепатиты В и С, могут вызывать хронические инфекции [4,5], большинство противовирусных препаратов обычно эффективно против только одного или очень немногих вирусов. Противовирусные препараты

могут быть токсичными для клеток человека, а вирусы могут развить устойчивость к противовирусным препаратам [6].

Среди различных стратегий борьбы с инфекционными вирусными заболеваниями нанотехнологии имеют значительный потенциал, подтверждаемый большим числом исследований, показывающих высокую эффективность наночастиц (НЧ) против бактерий, вирусов и грибов [7,8]. НЧ обладают уникальными физическими свойствами, с которыми связана их противовирусная эффективность. Прежде всего это маленький размер, который влияет на биодоступность, большое отношение площади поверхности к объему, что обеспечивает эффективную функционализацию терапевтическими препаратами, а также переменный поверхностный заряд, облегчающий проникновение через отрицательно заряженную клеточную мембрану. Более того, НЧ могут проявлять биомиметические свойства, приводящие к собственным противовирусным эффектам. Одно из первых исследований в XXI веке, посвященное обнаружению вирусов гепатита В и С с помощью НЧ, было проведено в Уханьском университете Китая [9]. В научной литературе имеется значительное число работ, где описываются диагностические системы, основанные на НЧ металлов или оксидов металлов [7,8]. Так, успешно используются НЧ золота, серебра, НЧ оксида железа, оксида индия и олова, оксида церия, платины. Описанные диагностические системы показывают высокую чувствительность и хорошие характеристики сигнал/шум в ходе детекции таких вирусов, как ВПЧ, гепатита В и С, гриппа (H5N1, H5N2, H3N2), эболавирус, вирус желтой лихорадки, MERS-CoV, ВИЧ 1, аденовирус 5, ВПГ 1, вирус Зика, вирус Денге. Таким образом, нанокондитные материалы, содержащие наночастицы Ag, Au, Cu и др. могут найти применение в медицине в качестве эффективных антибактериальных и противовирусных средств, а также в оптоэлектронике, нанопотонике и катализе [1,2,9].

Взаимодействие NP с микроорганизмами, в частности с вирусами, зависит от методов синтеза и морфологии частиц. Поскольку вирусные инфекции, включая устойчивые штаммы, представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, растет потребность в альтернативных противовирусных методах лечения. Для синтеза NP могут быть использованы физические, химические и биологические подходы. Процесс синтеза NP включает в себя восстановление ионов металла ( $Me^+$ ) до металлического атома ( $Me^0$ ) с последующим образованием зародышей и последующим ростом, что влияет на размер, форму и свойства наночастиц. Выбранный метод синтеза влияет на морфологию и характеристики получаемых NPs. В качестве укрупнителей агентов для стабилизации наночастиц часто используются натуральные полимеры, ПАВ и органические соединения [8]. Мокрохимический способ получения NP включает три компонента: восстановители, металлические прекурсоры и стабилизирующие или укрупнители агенты. В качестве укрупнителей агентов для стабилизации наночастиц часто используются полимеры (полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и др.), ПАВ и углеводы и другие органические соединения [7]. Однако некоторые агрессивные вспомогательные реагенты, используемые в традиционной технологии ограничивают и затрудняют их широкое применение (напр., боргидрид, гидразин-гидрат этиленгликоль и др. Свойства наночастиц металлов, напр., их размеры, распределение и стабильность, в значительной степени зависят как от природы стабилизирующей полимерной матрицы, так и от условий формирования наночастиц в композите [10].

Нами разработаны электрохимические и химические способы получения наночастиц Ag, Se и Cu. В электрохимическом методе восстановление ионов Ag, Se и Cu осуществлено на титановых электродах с использованием уникальной «red-ox» медиаторной системы Ti(III)-Ti(IV) (метод академика А.Баешова). Сущность способа заключалась в пропитке тканевой заготовки медицинской маски в заранее приготовленном коллоидном растворе солей серебра (или Se и Cu): ионы восстанавливались окислительно-восстановительной медиаторной системой Ti(III)-Ti(IV) образующихся на титановых электродах. При этом способе происходит образование наночастиц Ag, Se и Cu и их сцепления с нановолокнами тканевого материала в растворе.

В химическом способе восстановления ионов Ag, Se и Cu и их стабилизация нами проведено натуральными водорастворимыми олигосахаридами крахмала -  $\beta$ - и 2-гидрокси- $\beta$ -циклодекстринами). Мы проводили систематическое исследование влияния различных параметров реакции на размер получаемых NPs. При успешном протекании реакции наблюдалось образование желтого цвета в УФ-спектре раствора с максимумом поглощения при длине волны около 400-415 нм. (рисунок 1а,б). Максимум поглощения имеет тенденцию к увеличению интенсивности пика, при этом значение pH играет ключевую роль в формировании AgNPs. Как правило, сферические наночастицы серебра имеют сильный пик поглощения при 400-420 нм, что соответствует поверхностному плазменному резонансу AgNPs. Результаты экспериментов показали, что при pH=7 AgNPs (температура раствора 80- 85°C) практически не образуются, в то время как с увеличением pH постепенно появляется сильный пик в районе 410 нм. При дальнейшем увеличении pH до 12 одновременно увеличивается интенсивность пика. Увеличение продолжительности реакции и pH раствора приводит к появлению темно-коричневого, а затем серого цвета раствора (образование оксида серебра).

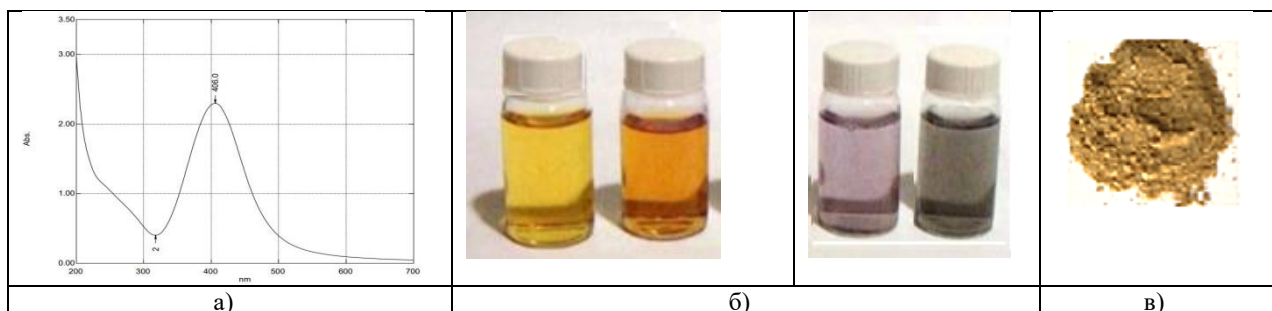


Рисунок 1 - УФ-спектр поглощения прозрачного желтого коллоидного Ag в ультрафиолетовом диапазоне (а), изменения цвета реакционной среды (б), наноконпозиция частиц серебра в капсуле с олигосахаридом (в).

По литературным данным, при изменении цвета реакционной среды на желтый цвет частицы нанотрубки имеют оранжевый цвет и небольшие размеры – до 1-50 нм. А если цвет раствора меняется на красновато-коричневый – размер наночастиц серебра, образующихся в этом случае, становится больше - 100-150 нм. Это происходит в результате агрегации наночастиц серебра и из-за окисления серебра с образованием оксида серебра Ag<sub>2</sub>O. Гистограмма ПЭМ показала узкое распределение частиц по размерам (в растворе с pH 9,25), поскольку размер частиц концентрировался в диапазоне от 9 до 15 нм, со средним размером частиц 13,5 ± 1,17 нм (рисунок. 2).

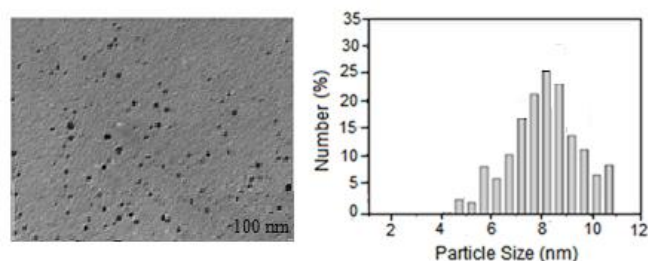


Рисунок 2 - Изображения ПЭМ и распределение размеров наночастиц Ag

Тканевые материалы (100% Cotton), обработанные водными растворами полученных наночастиц Ag, Cu и Se были охарактеризованы с помощью сканирующего электронного микроскопа, термогравиметрии и др. методами анализа. Результаты исследований подтвердили наличие наноразмерных частиц на тканевых образцах. Проведено изучение биоактивности образцов материалов в лаборатории микробиологии Медицинского университета Караганды. Результаты подтвердили достаточно высокие антибактериальные (*S. aureus* (48-24±1,5), *E.coli* (28-19±1,08), *B.subtilis* (28-21±2,3) и антигрибковые (*C.albicans* (31-25±2,6) свойства образцов тканей обработанных растворами наночастиц Ag, Se, Cu, противовирусные свойства образцов пока не исследованы (таблица, рисунок 5).

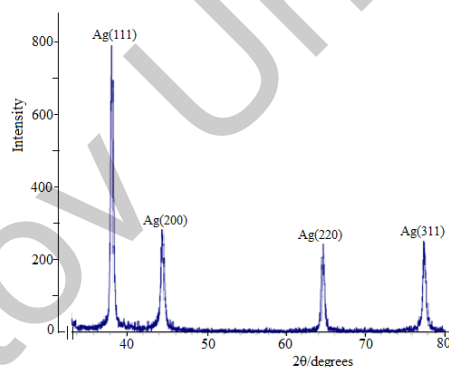


Рисунок 3 – PCA рентгенограмма β-CD-Ag

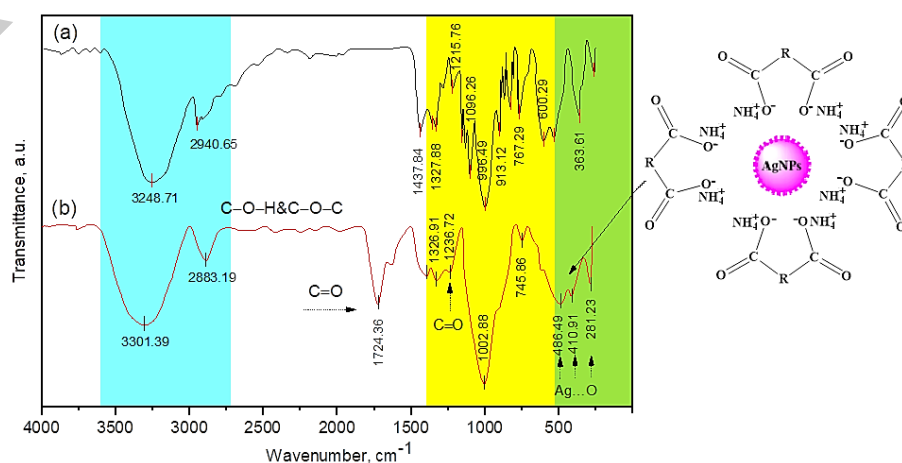


Рисунок 4 - ИК-спектры Фурье β-CD (а) и β-CD-AgNPs с цитизином (а) и схематический механизм образования и стабилизации наночастиц серебра

Таблица. Показатели антибактериальной и антигрибковой активности образцов тканей, обработанных растворами наночастиц Ag, Se, Cu

Образцы	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653
	Зоны задержки роста, мм			
	M±m	M±m	M±m	M±m
Чистая хлопчатобумажная ткань (Турция) (№1 чистый)	0±0,00	0±0,00	0±0,00	0±0,00
Хлопчатобумажный образец ткани, обработанный раствором наночастиц AgNPs	48±1,21	28,33±1,08	32,0±1,4	29,67±1,78
Хлопчатобумажный образец ткани, обработанный раствором наночастиц CuNPs	48,67±2,68	9,0±11,02	0,0±0,00	10,67±8,64
Хлопчатобумажный образец ткани, обработанный раствором наночастиц SeNPs	5,0±6,12	31,67±2,48	0,0±0,00	0,0±0,00



Рисунок 5 - Экспериментальные образцы и медицинские маски, обработанные биораствором наночастиц Ag

Для определения антимикробной активности МПК использованы референтные тест-микроорганизмы, такие как факультативно анаэробный грамположительный *Staphylococcus aureus*, аэробно грамположительная спорообразующая *Bacillus subtilis*, грамотрицательный факультативный анаэроб *Escherichia coli*, аэробная *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжевые грибы *Candida albicans*. Полученные олигосахаридные наноконструкции Ag, Se, Cu стабильны и перспективны для использования в медицине при разработке противовирусных, антисептических и антимикробных материалов, необходимых в период пандемии.

#### Список использованной литературы

1. World Health Organization (WHO): Influenza (Seasonal). <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-%28seasonal%29>.
2. World Health Organization (WHO): Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>.
3. Koonin E.V., Senkevich T.G., Dolja V.V. The ancient Virus World and evolution of cells // Biol. Direct. -2006. - V.1. -29. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-1-29>.
4. Greenberg B.M. Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice. - 2009. - 177. <https://doi.org/10.1016/B978-141602908-3.50024-8>.
5. Lee F.E.H., Treanor J.J. // Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). -2016. -V. 1. - 527.
6. Shafer R., Rhee S-Y., Pillay D. et al. The calibrated population resistance tool: Standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance // AIDS. - 2007. - V.21. - 215. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328011e691>.
7. Kramer L.D. Overview of viral infections (Last full review/revision Apr 2020). <https://www.merckmanuals.com/home/infections/overview-of-viral-infections/overview-of-viral-infections>. -2020.
8. Krutyakov Yu., Klimov A., Violin B. et al. Benzyltrimethyl [3-(miristoylamino)-propyl] ammonium chloride stabilized silver nanoparticles (ArgumistinTM) in medicine: Results of clinical trials for treatment of infectious diseases of dogs and perspectives for humans. // Eur. J. Nanomed. - 2016. - V. 8. № 4. <https://doi.org/10.1515/ejnm-2016-0018>.
9. Wang Y.-F., Pang D.-W., Zhang Z.-L. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19// J. Med. Virol. - 2003. - V.70. - 205. <https://doi.org/10.1002/jmv.10379>.
10. Salleh A., Naomi R., Utami N-D. et al. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action // Nanomaterials. - 2020. - 10(8). - 1566. <https://doi.org/10.3390/nano10081566>.