

диффузионного контроля, что необходимо учитывать при описании кинетики и моделировании поведения композиционных материалов при отверждении [1].

Таким образом, полученные результаты показали, что введение неорганических наполнителей позволяет эффективно регулировать характеристики терморезактивных композиций на основе рEGM и АК. Впервые установлено, что введение минеральных наполнителей изменяет текучесть систем рEGM, приводя к переходу от ньютоновского к псевдопластическому поведению. Реологические исследования с использованием трехинтервального теста показали наличие тиксотропного поведения при добавлении наполнителя и увеличение восстановления структуры после деформации до 56% [1]. Также впервые была изучена кинетика отверждения систем на основе рEGM. Кинетика изотермического отверждения исследуемых систем описывается модифицированной автокаталитической моделью Камала с учетом фактора диффузии.

Полученные результаты расширяют представления о механизмах структурообразования и отверждения терморезактивных систем НПС и могут быть использованы при разработке новых связующих материалов для герметиков, клеевых составов и полимерных композитов с заданными технологическими и эксплуатационными свойствами.

Литература:

1. Burkeyeva, G.; Kovaleva, A.; Muslimova, D.; Havlicek, D.; Bolatbay, A.; Minayeva, Y.; Omasheva, A.; Zhakupbekova, E.; Nurmaganbetova, M. Influence of Mineral Fillers on the Curing Process and Thermal Degradation of Polyethylene Glycol Maleate–Acrylic Acid-Based Systems. *Polymers* 2025, 17, 2675. <https://doi.org/10.3390/polym17192675>
2. Penczek, P., Czub, P., Pieliowski, J. (2005). Unsaturated Polyester Resins: Chemistry and Technology. In: Penczek, P., Crub, P. (eds) Crosslinking in Materials Science. *Advances in Polymer Science*, vol 184. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/b136243>
3. Kirshanov, K.; Toms, R.; Melnikov, P.; Gervald, A. Unsaturated Polyester Resin Nanocomposites Based on Post-Consumer Polyethylene Terephthalate. *Polymers* 2022, 14, 1602. <https://doi.org/10.3390/polym14081602>
4. Wang, Y.; Yu, M.-J. Effect of volume loading and surface treatment on the thixotropic behavior of polypropylene filled with calcium carbonate. *Polym. Compos.* 2004, 21, 1–12.
5. Kiehl J, Huser J, Bistac S, Delaite C. Influence of fillers content on the viscosity of unsaturated polyester resin/calcium carbonate blends. *Journal of Composite Materials.* 2012;46(16):1937-1942

Зұлқайнарва М., академик Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, химия факультеті, ТФП-22-2к, студент

Сапарәлі Ж., академик Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, химия факультеті, ТФП-22-2к, студент

(Ғылыми жетекші - PhD докторы, қауымдастырылған профессор Жапарова Л.Ж.)

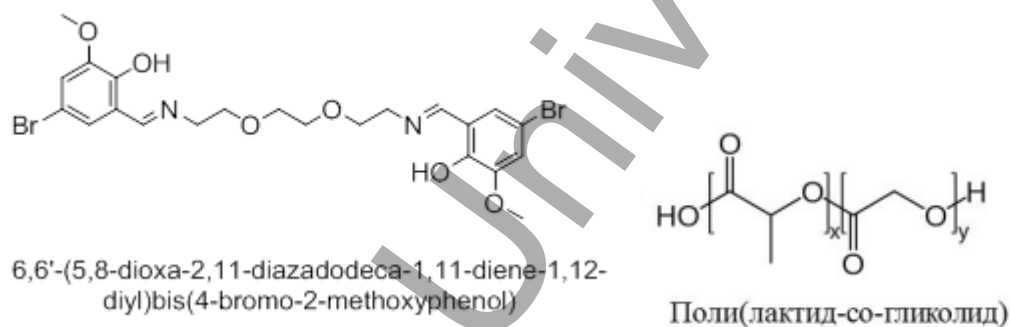
МИКРОБҚА ҚАРСЫ ЖАҢА ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ПОЛИМЕРЛІ НАНОБӨЛШЕКТЕРІН СИНТЕЗДЕУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЗЕРТТЕУ

Қазіргі таңда ғылым мен технологияның қарқынды дамуы медицина және фармацевтика салаларында нано-өлшемдегі жүйелерді кеңінен енгізуге жол ашып отыр. Соңғы жиырма жыл ішінде нанотехнологияларды медициналық мақсатта қолдану жаңа дәрілік препараттарды әзірлеудің маңызды стратегиялық бағытына айналды. Наномедицина қазіргі уақытта заманауи медицинаның инновациялық бағыттарының бірі бола отырып, фармацевтикалық салада бірқатар мәселелердің шешілуіне, соның ішінде, әртүрлі ауруларды емдеуде бірқатар жетістіктерге қол жеткізуге, атап айтқанда, микробқа қарсы терапияда нанотехнологиялық тәсілдерді пайдалану дәрілік заттардың тиімділігін арттыруға, олардың ұйымшылдығын төмендетуге және антибиотикке төзімді микроорганизмдермен күресуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, дәрілік заттардың нанотасымалдаушы жүйелері биологиялық белсенді субстанцияларды нысана-ұлпаларға бағытты түрде жеткізуге және препараттың фармакокинетикалық және фармакодинамикалық сипаттамаларын жақсартып, олардың ағзада таралуын бақылауға, терапевтік әсерін ұзартуға жағдай жасайды.

Қазіргі уақытта полимерлі нанобөлшектерге негізделген дәрілік формалар зертханалық және клиникаға дейінгі сынақтарда жан-жақты зерттеліп, олардың бірқатары клиникалық практикада қолданылу сатысына жетуде. Дәстүрлі дәрілік формалар көбінесе препараттың тұрақсыздығы, биожетімділігінің төмендігі, ағзада жылдам элиминациялануы және инфекция ошағында жеткілікті концентрацияға жете алмауы сияқты кемшіліктермен сипатталады. Осыған байланысты заманауи дәрілік жеткізу жүйелерін әзірлеу қажеттілігі туындады. Полимерлі нанобөлшектер адам ағзасымен биоййлесімділігімен, биологиялық жағдайда ыдырағыштығымен және дәрілік заттарды тиімді инкапсуляциялау қабілетімен ерекшеленеді. Нанобөлшектердің шағын өлшемі мен үлкен меншікті ауданы нашар еритін микробқа қарсы дәрілік препараттардың ерігіштігін арттырып, олардың биожетімділігін жоғарылатуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, наножүйелер дәрілік заттарды сыртқы әсерлерден қорғап, олардың ферментативті деградациясын бәсеңдетеді және инфекция ошағында тұрақты терапевтік концентрацияның сақталуына ықпал етеді. Көптеген заманауи микробқа қарсы препараттардың суда нашар еруі олардың клиникалық тиімділігін

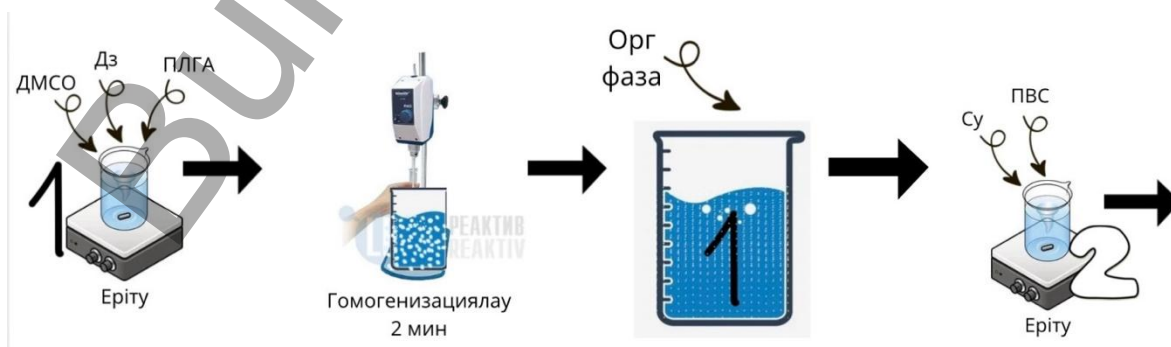
шектейтін факторлардың бірі болып табылады. Осыған байланысты мұндай дәрілік заттарды нанобөлшектерге инкапсуляциялау олардың кең қолданылуына жол ашады.

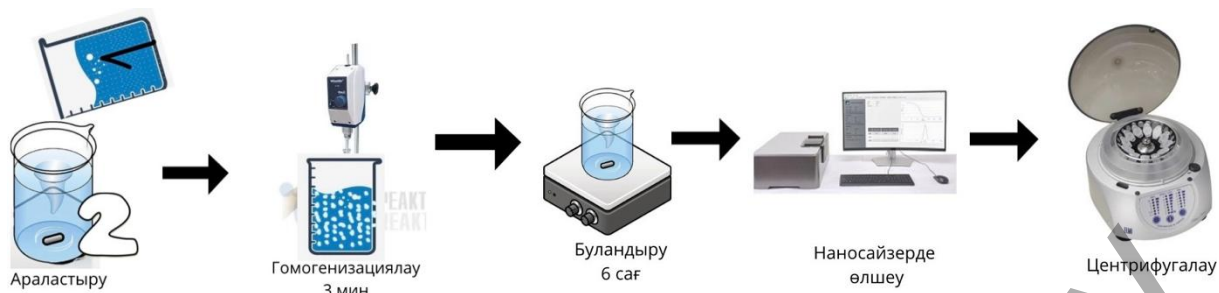
Фармацевтикалық тұрғыда полимерлердің негізіндегі нанобөлшектер - өлшемдері 1-1000 нм аралығында болатын бетіне дәрілік зат адсорбцияланған немесе ішіне енгізілген қатты бөлшектер [1]. Осындай өлшемдегі материалдар дәрілік заттарды, диагностикалық агенттерді және контрастылы қосылыстарды тасымалдауда кеңінен пайдаланылады. Полимерлі нанобөлшектерді алу үшін табиғи полимерлермен (альбумин, полисүт қышқылы, т.б.) қатар, поли(гликоль қышқылы), поли(лактид-ко-гликолид) сияқты биодеградациялануға қабілетті синтетикалық полимерлер жиі қолданылады. Бұл материалдар ағзада уытты әсер көрсетпей, табиғи метаболиттерге дейін ыдырайды. Алғашқы синтетикалық полимер және биоабсорбцияланатын материал бұл полимерлер классын 1954 ж. ашқан полигликоль қышқылы болып келеді [2]. Сол кезден бері біздің заманымызға дейін дәрілік заттарды жеткізу техникасы тек сүт және гликоль қышқылдарының және де капролактон туындыларының полимерлерін ғана пайдаланады [3]. Алайда, кейіннен сүт және гликоль қышқылдарының пайыздық қатынасына байланысты өнімнің қасиеттерін (иілгіштігін, беріктігін, биодеградация мерзімін) өзгертуге болатыны анықталып [4], ең жақсы көрсеткіштерге полигликоль және полисүт қышқылының буындарынан құралған сополимер – полилактид-со-гликолид ие болады. Бұған дейін академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды Ұлттық Зерттеу университеті химия факультетінің профессор М.Ж. Буркеевтің басшылығымен осы полимердің негізінде бірқатар дәрілік препараттардың нано-өлшемді үлгілерін жасап шығару бағытында жұмыстар жүргізілген [5, 6, 7]. Осыған орай, сол зерттеулердің жалғасы ретінде бұл жұмыста микробқа қарсы әсер көрсететін жаңа биологиялық белсенді затты тасымалдау мақсатында бүгінгі таңда кең қолданылатын синтетикалық полимер – полилактид-со-гликолидпен (50:50) (Сурет 1) байланыстыру мүмкіндіктері зерттелді.



Сурет 1. Микробқа қарсы биологиялық зат пен полимердің құрылымдық формулалары

Дәрілік заттармен иммобилизацияланған полимерлі нанобөлшектерді алудың оңтайлы әдісі препарат пен полимерлі негіздің табиғаты мен физика-химиялық қасиеттерін ескере отырып, таңдалады. Мәселен, бастапқы полимер материалына байланысты эмульсиялау–еріткішті буландыру, нанотұндыру, фазааралық полимерлену және иондық гель түзу әдістері кеңінен пайдаланылады. Бұл жұмыста полилактид-со-гликолидті нанобөлшектер қосарланған эмульсия әдісімен синтезделді (Сурет 2). Ол үшін полилактид-со-гликолидтің қажетті мөлшері 5 мл диметилсульфоксидте (ДМСО) (органикалық фаза) ерітіліп, 2 мин гомогенизацияланды. Бөлек стақанда беттік белсенді зат ретінде қолданылатын поливинилспиртінің (ПВС) өлшенген мөлшері 5 мл суда толық ерігенше араластыра отырып, қыздырылды. Қосарланған эмульсия органикалық фазаны сулы фазамен араластырып, 3 мин гомогенизациялау арқылы түзілді. Дәрілік затпен (полимер : ДЗ = 10:1) иммобилизацияланған полилактид-со-гликолидті нанобөлшектер дәл осы әдіспен биологиялық белсенді затты алдын-ала ДМСО-да толық еріту арқылы дайындалды. Алынған нәтижелер 1-кестеде келтірілді.





Сурет 2. Қосарланған эмульсия әдісімен полилактид-со-гликолидті нанобөлшектерін синтездеудің сызбасы

Кесте 1. Бос және дәрілік затпен иммобилизацияланған полилактид-со-гликолидті нанобөлшектердің физика-химиялық қасиеттері

Физика-химиялық сипаттамалар						
ПВС мөлшері 1 %						
	Бөлшектердің орташа өлшемі, d, нм			PDI (полидисперстілік)	Байланысу дәрежесі, %	НБ-дің шығымы, %
Бос полилактид-со-гликолидті НБ	508.5	504.4	506.1	0,778	-	
	506.3					
Дәрілік затпен иммобилизацияланған НБ	429.5	423.5	427.1	0,206	78,9	9
	426.7					
ПВС мөлшері 2 %						
Бос полилактид-со-гликолидті НБ	278.7	285.7	287.7	0,292	-	13,2
	284.0					
Дәрілік затпен иммобилизацияланған НБ	226.9	226.1	230.5	0,377	77,4	15,4
	227.8					
ПВС мөлшері 3 %						
Бос полилактид-со-гликолидті НБ	183.4	203.9	201.1	0,268	-	4,5
	195.8					
Дәрілік затпен иммобилизацияланған НБ	195.2	197.7	196.8	0,207	68,3	5,6
	196.6					

Кестеде келтірілген мәліметтерден жүйеде ПВС-тің мөлшері артқан сайын түзілген бөлшектердің орташа өлшемі кішірейетіні көрініп тұр. Барлық жағдайда полилактид-со-гликолидті НБ-дің дәрілік затпен байланысу дәрежесі жоғары көрсеткіштерге (68-79 %) ие болды. Осылай, бұл жұмыста суда ерігіштігі төмен жаңа микробқа қарсы биологиялық белсенді заттың полилактид-со-гликолид негізіндегі тасымалдаушыларын алу және олардың физикахимиялық сипаттамаларын анықтау бағытында зерттеулер жүргізілді. Алынған нәтижелер биологиялық белсенді заттың мұндай үлгілерін құрудың болашағы зор екенін көрсетеді.

Әдебиет:

1. Kreuter. J. Colloidal Drug Delivery Systems.-New York: Marcel Dekker, 1994.- 344 p.
2. Pillai R.R., Somayaji S.N., Rabinovich M., Hudson M.C., Gonsalves K.E. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis // Biomed Mater. – 2008. – Vol. 3, No.3. – Art. No.034114. DOI: 10.1088/1748- 6041/3/3/034114.
3. Makadia H.K., Siegel S.J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier // Polymers. – 2011. – Vol. 3, Issue 3. – P. 1377-1397.
4. Zhang Z., Wang X., Li B., Hou Y., Cai Z., Yang J., Li Y. Paclitaxel-loaded PLGA microspheres with a novel morphology to facilitate drug delivery and antitumor efficiency // RSC Adv. – 2018. – Vol. 8. – Art. No.3274. DOI: 10.1039/C7RA12683B.
5. Tazhbayev Ye.M., Burkeyev M.Zh., Zhaparova L.Zh. et al. Nanoparticles on the basis of polylactic acid and polylactic-co-glycolic acids loaded with drugs // Bulletin of the Karaganda University. – 2018. – Vol. 2, Issue 90. – P. 31-39.

6. Tazhbayev Ye. M., Zhumagalieva T. S., Zhaparova L. Zh., Agdarbek A.A., Zhakupbekova E.Z., Burkeeva G.K., Karimova B.N., Zhautikova S.B. Synthesis and investigation of PLGA-based nanoparticles as a modern tool for the drug delivery // BULLETIN OF THE UNIVERSITY OF KARAGANDA-CHEMISTRY.-2020. –Vol.98, P.97-104. <https://doi.org/10.31489/2020Ch2/97-104>).

7. Galiyeva A.R., Tazhbayev Ye.M., Zhumagaliyeva T.S. et al. Polylactide-coglycolide nanoparticles immobilized with isoniazid: Optimization using the experimental Taguchi method // Bulletin of the University of Karaganda. – 2022. – Vol. 105, Issue 1. – P. 69-77.

Имануров Н.К., Базарбай Н.К., Карагандинский национальный исследовательский университет имени академика Е.А.Букетова, химический факультет, гр.ХО-25-1К, студенты
(*Научный руководитель – к.х.н., профессор Мукушева Г.К., PhD докторант Алиева М.Р.*)

СИНТЕЗ НОВЫХ ЭФИРОВ САЛЬСОЛИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

В области химии фармацевтических соединений доминирующее положение занимают гетероциклы. Среди них изохинолин занимает особое место. Важно подчеркнуть, что попытки создания новых действенных препаратов путем лишь увеличения количества уже изученных серий оказываются малорезультативными. Гораздо эффективнее применять последние инновации в органической химии, что способствует появлению оригинальных структур и заметно увеличивает количество кандидатов для биологической оценки. Конкретно, в середине прошлого столетия была разработана реакция Риттера, предназначенная для формирования изохинолинового кольца. Благодаря ей удалось получить изохинолины с множеством эффектов: антиконвульсивными, спазмолитическими, анальгезирующими, противовоспалительными, антигельминтными, инсектицидными и прочими. Отдельно стоит выделить соединения, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (включая антиаритмические свойства, контроль давления крови, влияние на коагуляцию и т.п.). Применение циклизации по Риттеру для поиска медикаментов можно разделить на два подхода: первый заключается в непосредственном формировании желаемой структуры при закрытии кольца. Второй подразумевает синтез реакционноспособных компонентов (синтонов), позволяющих модифицировать структуры и достигать их разнообразия в химическом плане.

Изохинолиновые алкалоиды представляют собой вторую по величине категорию алкалоидов после индольных [1]. Выделяют несколько основных типов алкалоидов, включающих в свой состав ядро изохинолина: простые алкалоиды (к примеру, сальсолин), 1-бензилизохинолины (папаверин, дротаверин), апорфины (глауцин), индоло[2,1- α]изохинолины (криптаустолин), фенантренизохинолины (морфин) и другие [2]. Многие растения, содержащие алкалоиды изохинолинового типа, применяются в медицине на протяжении веков, например, мак снотворный, мак жёлтый, барбарис, ипекакуана, солянка Рихтера и ряд иных. Среди синтетических лекарственных средств на основе изохинолина наиболее известны папаверин и дротаверин, которые используются как спазмолитики. Также применяются полусинтетические препараты, производимые из морфина, такие как кодеин, дионин и подобные, включенные в государственный реестр лекарственных средств или использовавшиеся недавно. Растительные алкалоиды и их искусственные аналоги обычно содержат в структуре основной атом азота. Однако существуют лекарственные соединения, производные изохинолина, где атом азота не является основным, например, антигельминтное средство празиквантел и гликвидон, применяемый для лечения диабета [3]. Для обнаружения потенциальных фармацевтических веществ важно обеспечивать разнообразие структур, что достигается путем применения реагентов, позволяющих осуществлять новые химические реакции.

Сальсолин (1-метил-6-окси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) представляет собой натуральный алкалоид, извлекаемый из растения солянка Рихтера (*Salsola richteri*), с температурой плавления 224—225 °С. Он характеризуется низкой растворимостью в воде и бензоле, не растворяется в серном и петролейном эфире, но хорошо растворяется в горячем спирте и хлороформе. Этот алкалоид встречается в среднеазиатском растении солянке, и для фармацевтического применения производят гидрохлорид сальсолина (*Salsolinum hydrochloricum*). Гидрохлорид сальсолина (температура плавления 141—152 °С) проявляет спазмолитические и вазодилатирующие свойства, используется при гипертонии и спазмах сосудов головного мозга [4]. Молекула сальсолина состоит из ароматического кольца с двумя метокси-группами (ОСН₃) в позициях 3 и 4, соединённого с этиламиновой цепью. Терминальная связь в этой молекуле — это гидроксильная группа (-ОН), расположенная на конце этиламиновой цепи. Эта связь является полярной и нуклеофильной, что позволяет сальсолину участвовать в различных реакциях, таких как образование водородных связей, этерификация или окисление. Функциональная роль терминальной связи гидроксильная группа (-ОН) в терминальном положении делает сальсолин растворимым в полярных растворителях и способствует его взаимодействию с биологическими мишенями. Например, в фармакологии сальсолин проявляет слабые симпатомиметические свойства, частично благодаря способности этой группы формировать связи с рецепторами адреналина [5]. В отличие от мескалина, где терминальная связь также включает -ОН, но в более длинной цепи, сальсолин имеет более компактную структуру, что влияет на его метаболизм. Терминальная аминогруппа (-NH₂) в соседней позиции усиливает основность молекулы, но -ОН остаётся ключевой для полярных взаимодействий. В растениях рода *Salsola* сальсолин, вероятно, служит