

Аутен Н.А., академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, химия факультеті, ХХІ-41к-20 тобы, студент

Дәрібай А.Т., академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, химия факультеті, МХЕ-1к-23 тобы, магистрант

(Ғылыми жетекшісі - х.э.к., профессор Жумағалиева Т.С., PhD Галиева А.Г)

## РИФАМПИЦИН МЕН С ДӘРУМЕНИМЕН ИММОБИЛИЗАЦИЯЛАНҒАН ПОЛИЛАКТИД-СО-ГЛИКОЛИД НАНОБӨЛШЕКТЕРІН АЛУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

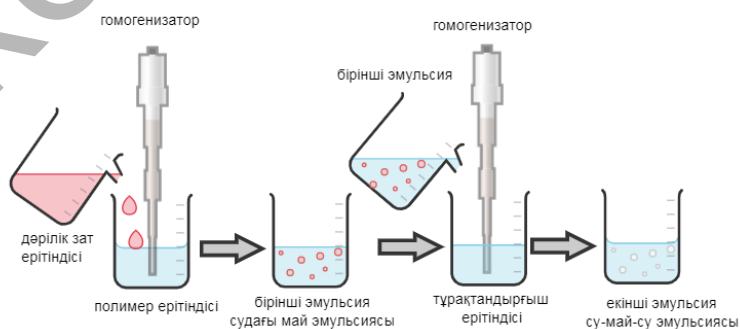
Дәрілік заттарды бақыланатын жеткізу жүйелерін әзірлеуде қолданылатын өзекті дәрілік тасымалдаушылардың бірі-полилактид-со-гликолид (PLGA) болып табылады. PLGA биологиялық ыдырайтын және биоүйлесімді қасиеттеріне, сондай-ақ төмен уыттылыққа ие, сонымен қатар полимер құрамында бірнеше дәрілік препараттар бар жеткізу жүйелерінің кең ауқымын жасау үшін қолданылады. PLGA тұрақты босап шығару препараттарын дайындау үшін кеңінен қолданылады, ал PLGA микробөлшектері туберкулезге қарсы препаратты (ТҚП) тасымалдаушы ретінде қолданылады [1]. Полимердің молекулалық салмағы, лактидтің гликолидке қатынасы және дәрілік заттың концентрациясы сияқты тиісті параметрлерді бақылау арқылы полимер-дәрілік матрицаның жалпы физикалық қасиеттерін препараттың түріне байланысты қажетті доза мен босату аралығына жету үшін реттеуге болады [2].

Vilche`ze және т.б. жұмысында туберкулез микробактериялары тек изониазидті қолданғанға қарағанда, С дәруменімен комбинациясын қолданғанда жылдам зарасыздандырылғаны байқалған [3]. С дәрумені (аскорбин қышқылы) - бұл жасушалық метаболизм процесінде пайда болатын және улы бос радикалдарды және оттегінің басқа реактивті түрлерін жоятын күшті антиоксидант. Туберкулезге қарсы изониазид препаратын антиоксидантты затпен біріктіру изониазидпен туатын бауырдың зақымдануын азайтуға мүмкін. Аскорбин қышқылы (АК) супероксид радикалымен, сутегі асқын тотығымен ( $H_2O_2$ ) және синглетті оттегімен оңай әрекеттесіп, оларды бейтараптандырады. С дәрумені жалғыз немесе басқа бактерияға қарсы агенттермен бірге *Helicobacter pylori*, *S. aureus* сияқты әртүрлі қоздырғыштарға, сондай-ақ көп төзімді *Pseudomonas aeruginosa* бактерияға қарсы белсенділік көрсететіні анықталған. Мұны екі механизммен түсіндіруге болады: бір жағынан, С дәрумені бактериялық жасушаларға ауысқанда, ол оттегінің қатысуымен метаболизденеді, сондықтан бактериялар тотығу стрессіне ұшырайды. Екінші жағынан С дәруменінен сірке және лактат қышқылдары түзіледі [3].

Осыған байланысты, біз рифампицин (RIF) мен С дәруменімен (Vit C) иммобилизацияланған биологиялық ыдырайтын полимерлі нанобөлшектерді синтездеуге қызығушылық таныттық және олар тұрақты әсерге, дәрілік затты бағытты жеткізуге, жоғары тиімділікке және төмен уыттылыққа ие, бұл туберкулезді жылдам емдеу үшін осы қарапайым препараттарды қолдануды кеңейтуге, жоғары тиімділікке және уытты жанама әсерлердің төмендеуіне және туберкулезді емдеудің тиімділігін арттыруға көмектеседі деп болжаймыз.

Бұл зерттеудің мақсаты рифампицин мен С витаминімен иммобилизацияланған полилактидгликолид негізінде нанобөлшектерді алуды оңтайландыру болып табылады: мысалы, органикалық еріткіштің түрі, беттік белсенді заттың түрі, концентрациясы және т.б. және жұмыста алынған нанобөлшектердің физика-химиялық сипаттамаларын анықтау.

Рифампицинмен және С дәруменімен иммобилизацияланған PLGA нанобөлшектері ең кең таралған әдіс – қос эмульсия арқылы алынды.



Сурет 1 – Қос эмульсия әдісімен полимерлік нанобөлшектерді алу сызбасы

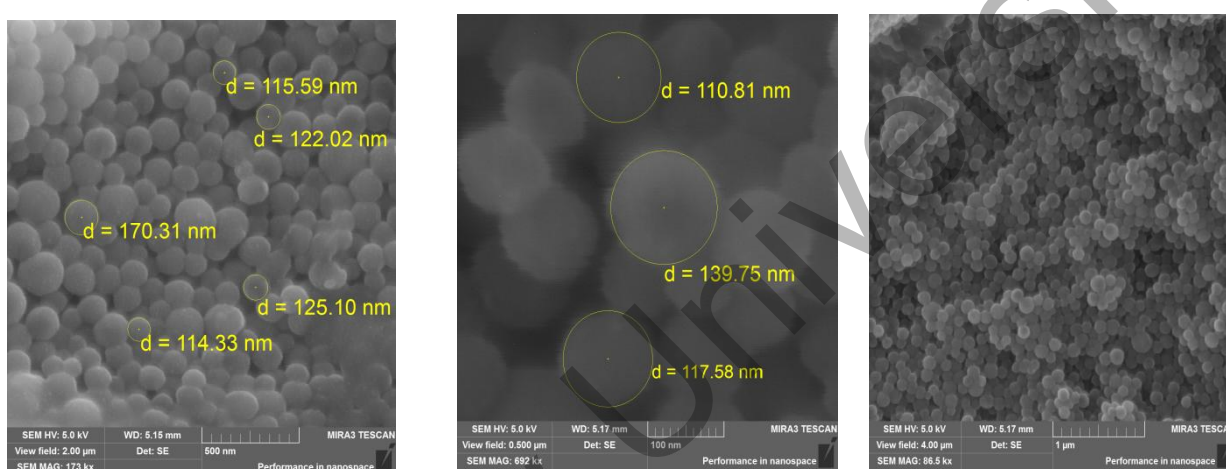
Алдымен органикалық еріткіштің түрі таңдалынды, органикалық еріткіш ретінде диметилсульфоксид және этилацетат қолданылды және әртүрлі қатынаста (5:0; 4:1; 2,5:2,5; 1:4; 0:5). зерттеу нәтижелерінен таза этилацетат қолданғанда алынған нанобөлшектердің өлшемі  $138,7 \pm 1,8$  нм, полидисперстілігі  $0,069 \pm 0,02$  құрады. Беттік белсенді заттың түрін таңдауда поливинилспирті, плуроник, твин-80 қолданылды. Плуроник және твин-80 қатысында алынған нанобөлшектер ірі және агрегацияланған түрде болды. Оптималды нәтижелерді ПВС қатысында түзілген нанобөлшектер көрсетті. Зерттеу нәтижелерін 1 кестеден көруге болады.

Кесте 1 – Нанобөлшектердің сипаттамаларына беттік белсенді зат концентрациясының әсері (синтез шарттары: препарат/полимер қатынасы 1:1, еріткіш – этилацетат, гомогенизация уақыты 8 мин )

ПВС конц, %	НБ орташа өлшемі, нм	PDI	Енгізу дәрежесі,%		Байланыстыру дәрежесі,%		ШЫҒЫМЫ,%
			RIF	Vit C	RIF	Vit C	
0,5	210,8	0,092	99	99	56	57	44
1	188,6	0,084	99	99	38	39	31
1,5	134,3	0,060	99	99	22	23	27
2	124,8	0,037	98	98	19	21	23
2,5	112,4	0,030	98	98	12	18	17

Жұмыс нәтижелерінен барлық жағдайларда қанағаттанарлық физика-химиялық сипаттамаларға ие нанобөлшектер алынды, алайда байланыстыру дәрежесі ПВС 0,5% жоғары болғандықтан осы жағдайды оптималды деп қарастырамыз.

Дайындалған нанобөлшектердің бетінің пішіні мен морфологиясы СЭМ көмегімен бағаланды (сурет 2). Зерттеу нанобөлшектер сфералық пішінге ие және бөлшектердің тегіс екенін көрсетті.



Сурет -2 PLGA-RIF-VitC нанобөлшектерінің микроскопиялық суреттері

1. Makino K., Nakajima T., Shikamura M. et al. Efficient intracellular delivery of rifampicin to alveolar macrophages using rifampicin-loaded PLGA microspheres: effects of molecular weight and composition of PLGA on release of rifampicin //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2004. – Vol. 36, Issue 1. – P. 35-42.
2. Dean Allison. Effect Of Structural Relaxation On The Preparation And Drug Release Behavior Of Poly(lactic-co-glycolic)acid Microparticle Drug Delivery Systems // Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 97, Issue 6. -P. 2022-2035
3. Vilchèze C., Hartman T., Weinrick B. et al. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction // Nature Communications. – 2013. – Vol. 4, Issue 1. – P. 1881-1-1881-23.

**Ахметшин А.Д.**, Карагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, факультет математики и информационных технологий, гр. ММат-23-2р, магистрант  
(Научный руководитель — PhD, ассоциированный профессор, профессор кафедры МАДУ, Космакова М.Т.)

## ОБ ОДНОЙ ЗАДАЧЕ КОШИ С ДРОБНОЙ ПРОИЗВОДНОЙ КАПУТО

В литературе довольно часто рассматриваются задачи Коши с дробной производной Капуто в случае, когда коэффициентом при искомой функции является константа [1, с.41], однако вопрос о том, что коэффициентом при искомой функции является непрерывно дифференцируемая функция, исследован не полностью [2]. Поэтому данный вопрос является актуальным. В ходе исследования был найден рациональный метод решения поставленной задачи, расширен класс функций, которые могут быть использованы в качестве коэффициента перед искомой функцией, а так же была расширена область значений порядка дробной производной. Показано представление решения данной задачи и доказана его единственность. Постановка задачи.

При  $\alpha > \frac{1}{2}$ ,  $\psi(x) \in C[0, a]$ ,  $a = const.$ ,  $0 < x < a$ , найти решение уравнения

$$(\partial_{0x}^\alpha y)(x) - \psi(x)y(x) = 0, \quad (1)$$

удовлетворяющее условиям

$$(D_{0x}^n y)(0) = b_k, \quad b_k \in R, \quad k = 0, 1, \dots, n-1. \quad (2)$$

Здесь

$$(\partial_{0x}^\alpha y)(x) = \begin{cases} (D_{0x}^{\alpha-n} D_{0x}^n y)(x), & n-1 < \alpha \leq n \\ y(x), & \alpha = 0 \end{cases}$$

- дробная производная Капуто [3, с.17],

$$(D_{0x}^\alpha y)(x) = \begin{cases} \int_0^x y(t) \frac{(x-t)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} dt, & \alpha < 0 \\ y(x), & \alpha = 0 \\ \frac{d^n}{dx^n} [D_{0x}^{\alpha-n} y](x), & n-1 < \alpha \leq n, n \in N \end{cases}$$

- дробная производная Римана – Лиувилля. [3, с.16]

Регулярным решением уравнения (1) назовём:

$y \in C^{n-1}[0, a]$ ,  $(D_{0x}^{n-1} y)(x) \in AC(0, a)$ ,  $y$  - решение уравнения (1).

Введём обозначения:

$$h_\beta(x) = \frac{x^{\beta-1}}{\Gamma(\beta)}, \quad \beta > 0, \quad (3)$$

$$(f * g)(x) = \int_0^x f(t)g(x-t)dt = \int_0^x f(x-t)g(t)dt.$$

$$\text{Тогда } (\partial_{0x}^\alpha y)(x) = \begin{cases} (D_{0x}^n y * h_{n-\alpha})(x), & n-1 < \alpha < n \\ (D_{0x}^n y)(x), & \alpha = n \end{cases}.$$

Запишем наиболее важные свойства функции (3):

Свойство 1.

$$(h_c * h_d)(x) = h_{c+d}(x), \quad c > 0, \quad d > 0. \quad (4)$$

Доказательство:

$$\begin{aligned} (h_c * h_d)(x) &= \int_0^x \frac{t^{c-1}}{\Gamma(c)} \frac{(x-t)^{d-1}}{\Gamma(d)} dt = \left[ \begin{matrix} t = xs \\ dt = xds \end{matrix} \right] = \frac{x^{c+d-1}}{\Gamma(c)\Gamma(d)} \int_0^1 s^{c-1} (1-s)^{d-1} ds = \\ &= \frac{x^{c+d-1}}{\Gamma(c)\Gamma(d)} B(c, d) = \frac{x^{c+d-1}}{\Gamma(c)\Gamma(d)} \frac{\Gamma(c)\Gamma(d)}{\Gamma(c+d)} = h_{c+d}(x). \end{aligned}$$

Свойство 2.

$$h_c(x)h_d(x) = \frac{\Gamma(c+d-1)}{\Gamma(c)\Gamma(d)} h_{c+d-1}(x). \quad (5)$$

Доказательство:

$$h_c(x)h_d(x) = \frac{x^{c-1}}{\Gamma(c)} \frac{x^{d-1}}{\Gamma(d)} = \frac{\Gamma(c+d-1)}{\Gamma(c)\Gamma(d)} \frac{x^{c+d-2}}{\Gamma(c+d-1)} = \frac{\Gamma(c+d-1)}{\Gamma(c)\Gamma(d)} h_{c+d-1}(x).$$

Теорема 1.

Задача Коши (1) – (2) сводится эквивалентным образом к интегральному уравнению Вольтерра второго рода вида

$$y = \sum_{k=0}^{n-1} b_k h_{k+1}(x) + (D_{0x}^{-\alpha} \psi y)(x), \quad (6)$$

имеющему единственное решение, при условии что  $y(x)$  - регулярное решение (1).

Доказательство:

Рассмотрим уравнение (1) при  $n-1 < \alpha < n$  и запишем его в виде свёртки Лапласа:

$$(D_{0x}^n y * h_{n-\alpha})(x) - \psi(x)y(x) = 0. \quad (7)$$

В силу регулярности  $(D_{0x}^{n-1} y)(x) \in AC(0, a)$ , следовательно  $(D_{0x}^n y)(x) \in L(0, a)$ , а так как  $h_{n-\alpha}(x) \in L(0, a)$ , следовательно,  $(D_{0x}^n y * h_{n-\alpha})(x) \in L(0, a)$ .

Функция  $\psi(x)y(x) \in L_2(0, a) \subset L(0, a)$ , следовательно, уравнение (7) можно интегрировать. Заменяем в уравнении (7)  $x$  на  $s$ , умножим обе части полученного равенства на  $h_\alpha(x-s)ds$  и проинтегрируем по  $s$  от 0 до  $x$ :

$$\left( (D_{0x}^n y * h_{n-\alpha}) * h_\alpha \right)(x) - ((\psi y) * h_\alpha)(x) = (0 * h_\alpha)(x).$$

Пользуясь свойством ассоциативности свёртки функций, получим:

$$(D_{0x}^n y * (h_{n-\alpha} * h_\alpha))(x) - ((\psi y) * h_\alpha)(x) = 0$$

$$(D_{0x}^n y * h_n)(x) - ((\psi y) * h_\alpha)(x) = 0$$

$$(D_{0x}^{-n} D_{0x}^n y)(x) - (D_{0x}^{-\alpha} \psi y)(x) = 0$$

Пользуясь обобщённой формулой Ньютона-Лейбница [3, с.24] получим:

$$y(x) - \sum_{k=1}^n h_{1-k+n}(x) (D_{0x}^{n-k} y)(0) - (D_{0x}^{-\alpha} \psi y)(x) = 0$$

Меняя порядок суммирования  $j = n - k$ , получим:

$$y(x) - \sum_{j=0}^{n-1} h_{1+j}(x) (D_{0x}^j y)(0) - (D_{0x}^{-\alpha} \psi y)(x) = 0,$$

Используя обозначения (2), запишем:

$$y(x) = \sum_{k=0}^{n-1} b_k h_{1+k}(x) + \int_0^x \psi(t) y(t) h_\alpha(x-t) dt. \quad (8)$$

Ядро уравнения (8)  $K(x, t) = \psi(t) h_\alpha(x-t) \in L_2(0, a)$ , так как  $\psi(x) \in C[0, a]$  и  $h_\alpha(x-t) \in L_2(\Omega_0)$ ,  $\Omega_0 = \{0 \leq x \leq a, 0 \leq t \leq x\}$ .

Так же и функция  $\varepsilon(x) = \sum_{k=0}^{n-1} b_k h_{1+k}(x) \in C[0, a] \subset L_2(0, a)$ . При данных условиях, выполненных относительно  $\varepsilon(x)$  и  $K(x, t)$  уравнение (8) имеет единственное решение [4, с.20]. Рассмотрим уравнение (1) при  $\alpha = n$ , тогда данное уравнение примет вид

$$(D_{0x}^n y)(x) - \psi(x) y(x) = 0 \quad (9)$$

В силу линейности оператора:  $D_{0x}^n (y - D_{0x}^{-n}(\psi y))(x) = 0$ .

Зная ядро оператора  $D_{0x}^n$  получим

$$y(x) = \sum_{k=0}^{n-1} b_k h_{1+k}(x) + (D_{0x}^{-n} \psi y)(x). \quad (10)$$

Проведя рассуждения, аналогичные проведённым с уравнением (8), получим, что уравнение (10) так же имеет единственное решение. Теорема 1 доказана.

Теорема 2.

Задача Коши (1) – (2) имеет не более одного регулярного решения и представимо в виде

$$y(x) = f(x) + \int_0^x R(x, t, 1) f(t) dt, \quad (11)$$

где  $f(x) = \sum_{k=0}^{n-1} b_k h_{1+k}(x)$ ,  $R(x, t, 1)$  - резольвента уравнения (6).

Доказательство:

Выражение (11) является решением уравнения (6) [4, с.21], следовательно, оно удовлетворяет и уравнению (1), обозначим его через  $y_1$ . Пусть существует второе решение  $y_2$  задачи Коши (1) - (2). Тогда  $v = y_1 - y_2$  является решением уравнения

$$(\partial_{0x}^\alpha v)(x) - \psi(x) v(x) = 0 \quad (12)$$

с начальными условиями

$$(D_{0x}^k v)(0) = (D_{0x}^k (y_1 - y_2))(0) = (D_{0x}^k y_1)(0) - (D_{0x}^k y_2)(0) = 0, \quad k = 0, 1, \dots, n-1 \quad (13)$$

Решение уравнения (12) представимо в виде

$$v(x) = f(x) + \int_0^x R(x, t, 1) f(t) dt, \quad \text{где } f(x) = \sum_{k=0}^{n-1} (D_{0x}^k v)(0) h_{1+k}(x) = 0,$$

откуда следует, что  $v = y_1 - y_2 = 0$  и  $y_1 = y_2$ , что и доказывает единственность решения задачи Коши (1) – (2).

Замечание 1.

Решение уравнения (6) может быть получено и методом последовательных приближений, так как все условия [4, с.157] соблюдены.

Замечание 2.

Порядок дробной производной взят  $\alpha > \frac{1}{2}$  для того чтобы ядро уравнения (8) было интегрируемо с квадратом, данный факт существенно используется в доказательстве теоремы 1.

В результате нам удалось получить рациональный метод решения задачи Коши (1) - (2) с дробной производной Капуто порядка  $\alpha > \frac{1}{2}$  в случае, когда коэффициентом при искомой функции является любая непрерывная функция, а так же показать единственность данного решения.

1. М.К. Ishteva. Properties and Applications of the Caputo Fractional Operator [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1EETG2kOKdRW3bGIJGzU1ZGkIrLzl0zAz/view?usp=sharing> URL: (дата обращения: 28.01.2024)
2. Ахметшин А.Д. Об одной задаче Коши с дробной производной Капуто. - Лучшая научная работа 2021: сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2021. – 184 с.
3. Богатырева Ф.Т., Гадзова Л.Х., Эфендиев Б.И. Основы дробного интегрирования и дифференцирования: Методическое пособие. – Нальчик: Издательство КБНЦ РАН, 2020. - 46 с.
4. Краснов М.Л., Киселёв А.И., Макаренко Г.И. Интегральные уравнения. – 2003 г. – 190 с.

**Бассир А.М.**, академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, химия факультеті, МХе-23-2к (кыс тобы, магистрант)

**Есенбекова С.К.**, академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, физикалық және аналитикалық химия кафедрасының оқытушысы, т.ғ.м.

**Пернебай М.Ә.**, академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, физикалық және аналитикалық химия кафедрасының оқытушысы, п.ғ.м.

*(Ғылыми жетекшісі: х.ғ.к., қауымдастырылған профессор Кутжанова К.Ж.)*

## ЭФИР МАЙЛАРЫН ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ФОСФОРИТ КЕН ҮЛГІЛЕРІН ФЛОТАЦИЯЛЫҚ БАЙЫТУДЫ МОДИФИКАЦИЯЛАУ

Органикалық қосылыстарды қолдана отырып, флотациялық байыту – бұл қазіргі тау-кен өнеркәсібінде белсенді қолданылатын кен материалдарын өндеудің инновациялық және тиімді әдісі. Бұл технология минералды бөлшектердің бетіне әсер ете алатын және флотация процесінде олардың ауа көпіршіктеріне селективті жабысуын қамтамасыз ететін арнайы органикалық реагенттерді қолдануға негізделген. Кен үлгілерін органикалық заттармен байыту тәсілі экологиялық таза байыту арқылы кен шикізатының пайдалы және пайдасыз компоненттерін бөлуді жетілдірудің тиімділігін қамтамасыз етеді [1].

Флотацияның реагенттік режимі реагенттерді флотациялық қоспаға тікелей қосатын ерекше тәсіл болып табылады, олардың дозасы мен қосу реті қатаң бақыланады. Аталмыш тәсіл кенді байытудың оңтайлы жағдайларына қол жеткізуге, процестің селективтілігін арттыруға және алынған концентраттың сапасын жақсартуға мүмкіндік береді [2]. Реагент режимінде сәтті флотацияның негізгі элементтерінің бірі – дұрыс флотациялық реагенттерді таңдау. Олар кеннің құрамын, оның физика-химиялық қасиеттерін және концентраттың қажетті сипаттамаларын ескере отырып таңдалуы керек.

Ұсынылып отырған зерттеу жұмысында органикалық текті жинағыштарды комбинация ретінде пайдалана отырып, зертханалық жағдайда Қаратау фосфорит кендерін флотациялау артықшылықтары қарастырылған. Флотациялық реагенттердің, атап айтқанда, эфир шырша майы мен эфир қарағай майы қоспасын қолдану арқылы өнімдерді флотациялық бөлудің селективтілігін арттыру мүмкіндіктеріне зерттеу жүргізілді. Негізгі жинағыш реагенті ретінде шырша эфир майы, ал модификатор реагенті ретінде қарағай эфир майы жинағышы өз қолданысын тапты. Жаңа өсімдік реагенттерін флотациялық модификаторлар ретінде пайдаланудың өзектілігі ұлы химиялық реагенттерді өсімдік тектес экологиялық таза заттармен алмастыру мүмкіндігінде жатыр. Органикалық қосылыстардың молекулаларында гидрофильді топтардың болуы олардың минералдардың флотациялануына әсерін анықтайды. Концентраттар мен қалдықтарды алу үшін зертханалық жағдайларда тікелей флотацияны қолдану арқылы сынақтар жүргізілді.

Шырша және қарағай эфир майы – дәстүрлі флотация реагенттері болып табылмайды. Алайда, кейбір зерттеулер шырша және қарағай майларын табиғи флотациялық реагент ретінде, әсіресе кен жыныстарынан пайдалы компоненттерді алу үшін қолдануға болатындығын көрсетті. Эфир майларында минералдардың беткі иондарымен тұрақты кешендер құра алатын көптеген компоненттер бар [3]. Осылайша, шырша және қарағай эфир майлары минералдар мен сұйықтық арасындағы беттік керілуді азайтатын және олардың ауа көпіршіктері арқылы бір-бірінен бөлінуін қамтамасыз ететін беттік белсенді зат ретінде жұмыс істей алады.