

ISSN 0002-3213

2010 • 5

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ  
**БАЯНДАМАЛАРЫ**

---

**ДОКЛАДЫ**

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



REPORTS OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Бас редактор

ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

ҚР ҰҒА-ның академиктері: **У.Қ. Бішімбаев, З.Д. Дүйсенбеков, Т.И. Есполов, Б.Т. Жұмағұлов, С.З. Зиманов, Т.Ә. Қожамқұлов, Т.Ә. Момынов, С.С. Сартаев, Д.Қ. Сүлеев, И.В. Северский**; экономика ғылымдарының докторы, проф. **Ж.М. Әділов**, медицина ғылымдарының докторы, проф. **А.А. Ақанов**, экономика ғылымдарының докторы, проф. **И.Қ. Бейсембетов**, заң ғылымдарының докторы, проф. **Е.А. Онғарбаев**, биология ғылымдарының кандидаты **Ж.С. Хайдарова** (жауапты хатшы)

## МАЗМҰНЫ

### Математика

<i>Билал Ш., Сырбаев Е.Д.</i> Штурм-Лиувилль операторының $L_p$ -дағы позитивтілігі.....	5
<i>Шәріпбаев А.Ә., Қабылбекова У.М.</i> Марковтық қалып негізінде бетон қоспаларының құрылымдарын модельдеу..	8
<i>Қабылбекова У.М.</i> Бетон қоспаларының марковтық құрылым негізіндегі электрофизикалық катаю қасиеттерінің үлгілері мен болжау алгоритмдері.....	11
<i>Ибраев Ш.Ш.</i> $SL_3(k)$ үшін қарапайым модульдердің 3-когомологиялары.....	15

### Механика

<i>Бисембаев К.</i> Түзетілетін беттермен шектелген теңселмелі тірекке орнатылған дененің релаксацияланатын жер қабатындағы домалау үйкелісін ескерген жағдайдағы параметрлік және сыртқы әсерден болатын тербелістері. 2-бөлім.....	23
--	----

### Химия

<i>Жұрынов М.Ж., Ғазалиев А.М., Исабаева М.Б., Бакбардина О.В., Есқалиев А.С., Ибраев М.К.</i> Пиразол туындыларының тиомогевиндік және тиазоліндік синтезі.....	27
<i>Баешов Ә.Б., Иванов Н.С., Жұрынов М.Ж.</i> Молибденнің күкірт қышқылы ортасындағы электрохимиялық қасиеті.....	29
<i>Жұрынов М.Ж., Нүркенев О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Аринова А.Е.</i> Құрамында ацетилені бар анабазин туындылары.....	32
<i>Молдахметов З.М., Агелменев М.Е., Братухин С.М.</i> Заттектердің физика-химиялық қасиеттерін компьютерлік үлгілеу: шолу.....	41

### Металлургия

<i>Пономарева Е.И., Мукушева А.С., Қойжанова А.К., Захарова Н.А.</i> Күкіртті минерал пиритті сілтісіздендіру процесінің физика-химиялық заңдылықтары.....	58
<i>Рыспанов Н.Б.</i> Металдарды шоғырлап шаймалау кезінде реагент шығындарын негіздеу мен онтайландыру.....	61

### Биология

<i>Сапарбаева Н.А.</i> Күнгірт эхинацеяның даму циклы.....	64
<i>Ким Т.Д., Қарынбаев Р.С., Мақашев Е.К., Ташенов К.Т., Калекешов А.М., Мұхамедьярова А.С., Агаділова А.Б., Макарушко С.Г.</i> Қорғасын тұзымен улану кезіндегі жануарлар организмнің бейімделу механизмдері.....	69
<i>Бөлекбаева Л.Ә., Ахметбаева Н.А., Ерлан А.Е.</i> Ишемияның әр уақыт мерзімінде егеуқұйрықтың лимфа түйіршігінің адренергиялық нерв аппаратына әсер етуі.....	72
<i>Ақпарова А.Ю., Ещжанов Т.Е., Байгенжін А.Қ., Берсімбай Р.И.</i> Бронхты астма дамуы кезіндегі апоптоздың иммундыкомпетентті жасушаларының ақуызды: реттеушілік роль.....	76
<i>Берсімбай Р.И., Булгакова О.В., Омаров Р. Т., Сарбасов Д.</i> Жасуша қызметінің реттелуіндегі mTOR сигналдық жүйесінің қызметі.....	82
<i>Балмуханов Т.С., Әшірбекова А.К., Меңдеш М.А., Қазымбет П.К., Айтхожина Н.Ә.</i> Қазақстанның уран өндіруші шахта жұмысшыларының арасындағы APC гені 11 экзонның полиморфизмі.....	91
<i>Нигматова В.Г., Меңдеш М.А., Черушева А.С., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.Ә.</i> Қазақстанның Қазақ және орыс этникалық топтарында жатыр денесінің рагы кезінде интерлейкин-6 гені промоторлық аймағының полиморфизмі...95	
<i>Скиба Ю.А., Исагулова Г.А., Ахметоллаев И.А., Малахова Н.П., Белова Е.С., Бисмильда В.Л., Айтхожина Н.А.</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> қазақстандық популяцияларының өртүрлілігін зерттеу және республика аумағындағы дәрілік төзімділіктің жоғары деңгейін қалыптастырудағы басым штамдарының генотиптерінің қатысу дәрежесін бағалау.....	99
<i>Ахметоллаев И.А., И.Е. Коваленко И.Е., Исагулова Г.А., Поляков Н.А., Айтхожина Н.Ә.</i> <i>Ranodon sibiricus</i> микросателлитін локустерінің полиморфизмінің зерттеу.....	104

### Технология

<i>Рогов Е.И., Омаров Б.Е.</i> Өнімді қабаттардың ішкі аудандық сулануы.....	109
--	-----

Главный редактор  
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

академики НАН РК: **В.К. Бишимбаев, З.Д. Дюсенбеков, Т.И. Есполов, Б.Т. Жумагулов, С.З. Зиманов, Т.А. Кожамкулов, Т.А. Муминов, С.С. Сартаев, Д.К. Сулеев, И.В. Северский**; доктор экономических наук, проф. **Ж.М. Адилов**, доктор медицинских наук, проф. **А.А. Аканов**, доктор экономических наук, проф. **И.К. Бейсембетов**, доктор юридических наук, проф. **Е.А. Онгарбаев**, кандидат биологических наук **Ж.С. Хайдарова** (ответственный секретарь)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Математика

<i>Билал Ш., Сыйрбаев Е.Д.</i> Позитивность оператора Штурма-Лиувилля в $L_p$ .....	5
<i>Шарипбаев А.А., Кабылбекова У.М.</i> Моделирование структурообразования бетонной смеси на основе Марковских моделей.....	8
<i>Кабылбекова У.М.</i> Модели и алгоритмы прогнозирования электрофизических свойств твердения бетонной смеси на основе Марковских структур.....	11
<i>Ибраев Ш.Ш.</i> 3-когомологии простых модулей для $SL_3(k)$ .....	15

### Механика

<i>Бисембаев К.</i> Колебания тела на опорах со спрямленными поверхностями с учетом трения качения на релаксирующих грунтах при параметрическом возбуждении. Часть 2.....	23
---	----

### Химия

<i>Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Исабаева М.Б., Бакбардина О.В., Ескалиев А.С., Ибраев М.К.</i> Синтез тиомочевинных и тиалолоиновых производных пиразола.....	27
<i>Баешов А.Б., Иванов Н.С., Журинов М.Ж.</i> Электрохимическое поведение молибдена в сернокислых растворах.....	29
<i>Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Аринова А.Е.</i> Ацетиленсодержащие производные анабазина.....	32
<i>Мулдахметов З.М., Агельменев М.Е., Братухин С.М.</i> Компьютерное моделирование физико-химических свойств веществ: обзор.....	41

### Металлургия

<i>Пономарева Е.И., Мукушева А.С., Койжанова А.К., Захарова Н.А.</i> Физико-химические закономерности процесса выщелачивания сульфидного минерала-пирита.....	58
<i>Рыспанов Н.Б.</i> Обоснование и оптимизация расхода реагентов при кучном выщелачивании металлов.....	61

### Биология

<i>Сапарбаева Н.А.</i> Жизненный цикл эхинацеи пурпурной.....	64
<i>Ким Т.Д., Карынбаев Р.С., Макашев Е.К., Ташенов К.Т., Калекешов А.М., Мухамедьярова А.С., Агадилова А.Б., Макарушко С.Г.</i> Адаптивные механизмы организма животных при отравлении солью свинца.....	69
<i>Булекбаева Л.Э., Ахметбаева Н.А., Ерлан А.Е.</i> Влияние ишемии разной продолжительности на адренергический нервный аппарат подколенного лимфатического узла крысы.....	72
<i>Акпарова А.Ю., Ецжанов Т.Е., Байгенжин А.К., Берсимбай Р.И.</i> Роль белков-регуляторов апоптоза иммунокомпетентных клеток в развитии бронхиальной астмы.....	76
<i>Берсимбай Р.И., Булгакова О.В., Омаров Р.Т., Сарбасов Д.К.</i> Роль mTOR сигнальной системы в регуляции клеточных функций.....	82
<i>Балмуханов Т.С., Аширбекова А.К., Мендеш М.А., Казымбет П.К., Айтхожина Н.А.</i> Полиморфизм 11 экзона гена APC среди работников уранодобывающей шахты Казахстана.....	91
<i>Нигматова В.Г., Мендеш М.А., Черушева А.С., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А.</i> Полиморфизм промоторной области гена интерлейкина -6 при раке тела матки в русской и казахской этнических группах Казахстана.....	95
<i>Скиба Ю.А., Исмагулова Г.А., Ахметоллаев И.А., Малахова Н.П., Белова Е.С., Бисмильда В.Л., Айтхожина Н.А.</i> Исследование гетерогенности казахстанской популяции <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и оценка доли участия штаммов преобладающих генотипов в формировании высокого уровня лекарственной устойчивости на территории республики.....	99
<i>Ахметоллаев И.А., Коваленко И.Е., Исмагулова Г.А., Поярков Н.А., Айтхожина Н.А.</i> Изучение полиморфизма микросателлитных локусов реликтового земноводного <i>Ranodon sibiricus</i> .....	104

### Технологии

<i>Рогов Е.И., Омаров Б.Е.</i> Основные характеристики поддержания пластового давления закачкой воды.....	109
---	-----

## Editor-in-chief

academician of NAS of the RK **M.Zh. Zhurinov**

## Editorial staff:

academicians of NAS of the RK: **V.K. Bishimbaev, Z.D. Duisenbekov, T.I. Espolov, B.T. Zhumagulov, S.Z. Zimanov, T.A. Kozhamkulov, T.A. Muminov, S.S. Sartaev, D.K. Suleev, I.V. Seversky**; doctor of economic sciences, prof. **Zh.M. Adilov**, doctor of medical sciences, prof. **A.A. Akanov**, doctor of economic sciences, prof. **I.K. Beisembetov**, doctor of juridical sciences, prof. **E.A. Ongarbaev**, candidate of biological sciences **Zh.S. Khaidarova** (secretary)

## CONTENTS

## Mathematics

<i>Bilal Sh., Siyrbayev E.D.</i> Positivity of Shturm-Liouville operator in $L_p$ .....	5
<i>Sharipbayev A.A., Kabylbekova U.M.</i> Modelling structurization of concrete products based on Markov models.....	8
<i>Kabylbekova U.M.</i> Models and algorithms of prognosis of electro physical properties of concrete mixture hardening based on Markov structures.....	11
<i>Ibraev S.S.</i> 3-cohomologies of simple modules for $SL_3(k)$ .....	15

## Mechanics

<i>Bisembayev K.</i> Oscillations of a body on bearings with straightened surfaces in terms of rolling friction on relaxing ground at parametrical and external excitation.....	23
---	----

## Chemistry

<i>Zhurinov M.Zh., Gazaliev A.M., Isabayeva M.B., Bakbardina O.V., Yeskaliev A.S., Ibrayev M.K.</i> Synthesis of thiourea and thiazolium derivatives of pyrazoles.....	27
<i>Bayeshov A.B., Ivanov N.S., Zhurinov M.Zh.</i> Electrochemical behavior of molybdenum in sulfuric acid solution.....	29
<i>Zhurinov M.Zh., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Zh.B., Arinova A.E.</i> Acetylene containing derivatives of anabasine.....	32
<i>Muldakhmetov Z.M., Agelmenev M.E., Bratukhin S.M.</i> Computer modelling of the Physical-Chemical properties of substances: Review.....	41

## Metallurgy

<i>Ponomareva E.I., Mukusheva A.S., Kojzhanova A.K., Zaharova N.A.</i> Sulfide mineral – pyrite leaching process' physical and chemical laws.....	58
<i>Ryspanov N.B.</i> Optimization of extraction metal expenses at heap leaching of metals.....	61

## Biology

<i>Saparbayeva N.A.</i> The life cycle of <i>Echinacea purpurea</i> .....	64
<i>Kim T.D., Karynbayev R.S., Makashev E.K., Tashenov K.T., Kalekeshov A.M., Muhamedyarova A.S., Agadilova A.B., Makarushko S.G.</i> Adaptive mechanisms of animal organism at poisoning with salt of lead.....	69
<i>Bulekbayeva L.E., Akhmetbayeva N.A., Erlan A.E.</i> The effect of various duration Ischemia on Adrenergic nerves of lymph nodes in rats.....	72
<i>Akparova A.U., Eszhanov T.E., Baigenzhin A.K., Bersymbay R.I.</i> The role of protein-regulator apoptosis immune component cells in development of Bronchial Asthma.....	76
<i>Bersymbay R.I., Bulgakova O.V., Omarov R.T., Sarbassov D.</i> The role of mTOR signal pathway in regulation of cell functions.....	82
<i>Balmukhanov T.S., Ashirbekova A.K., Mendesh M.A., Kasimbet P.K., Aitkhozhina N.A.</i> APC gene 11 EXON polymorphism among uranium mine workers in Kazakhstan.....	91
<i>Nigmatova V.G., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmukhanov T.S., Aitkhozhina N.A.</i> The polymorphism of promoter region of interleukin-6 gene in cancer of uterus patients in Kazakh and Russian ethnic groups.....	95
<i>Skiba Y.A., Ismagulova G.A., Akhmetollayev I.A., Malakhova N.P., Belova E.S., Bismilda V.L., Aitkhozhina N.A.</i> The research of heterogeneity of Kazakhstan population of <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> and evaluation of participation share of dominating genotype strains in the creation of high level of medicinal resistance on the territory of Kazakhstan.....	99
<i>Akhmetollayev I.A., Kovalenko I.E., Ismagulova G.A., Poyarkov N.A., Aitkhozhina N.A.</i> The study of polymorphism of micro satellite loci relic amphibious <i>Ranodon sibiricus</i> .....	104

## Technologies

<i>Rogov E.I., Omarov B.E.</i> Basic characteristics of reservoir pressure support by water flooding.....	109
---	-----

УДК 517.984

Ш. БИЛАЛ, Е.Д. СИЫРБАЕВ

### ПОЗИТИВНОСТЬ ОПЕРАТОРА ШТУРМА-ЛИУВИЛЛЯ В $L_p$

(Представлена академиком НАН РК М.О. Отелбаевым)

В работе с использованием функции Грина оператора Штурма-Лиувилля показана позитивность самого оператора. При этом использована испытанная в работах Р.Ойнарова методика введения регулирующих функций. Построена функция Грина для уравнения Штурма-Лиувилля на базе найденных двух линейно-независимых решений, существование которых доказано в предыдущих работах автора. Данная работа является их логическим продолжением.

В работе исследовано одно из существенных свойств оператора в рамках новоявленных специфических терминов, усиливающих прозрачность решения проблемы.

Пусть  $J \equiv (a, b)$ ,  $-\infty \leq a < b \leq \infty$ . В пространстве  $L_p \equiv L_p(J)$ ,  $1 \leq p < \infty$ ,  $J = (a, b) \subseteq R$ , определим оператор  $L_p$

$$L_p y = -(\rho(x)y'(x))' + v(x)y(x), \quad y \in D(L_p),$$

соответствующий уравнению

$$-(\rho(x)y'(x))' + v(x)y(x) = 0, \quad (1)$$

где  $\rho(x)$  – положительная непрерывно-дифференцируемая в  $J$  функция,  $v(x) \geq 1$  непрерывная в  $J$  функция. Область определения  $D(L_p) \equiv D_p$  оператора  $L_p$  состоит из функций  $y(x) \in L_p$  таких, что функции  $y(x)$ ,  $\rho(x)y'(x)$  локально абсолютно непрерывны и  $L_p y$  принадлежит  $L_p$ .

Пусть будет задано

**Условие А:** Для некоторого  $c \in (a, b)$  функция

$$T_a(t) = \int_t^c \rho^{-1}(s) \int_s^c v(\tau) d\tau$$

$$\left( T_b(t) = \int_c^t \rho^{-1}(s) ds \int_c^s v(\tau) d\tau ds \right)$$

1) не интегрируема в окрестности точки  $a$  ( $b$ ),

$$2) \lim_{t \rightarrow a} T_a(t) = \infty \quad \left( \lim_{t \rightarrow b} T_b(t) = \infty \right).$$

Отсюда следует, что если  $a(b)$  бесконечность, то условие А.1 всегда выполнено в силу монотонности функции  $T_a(t)$  ( $T_b(t)$ ). Если  $a(b)$

конечна, то условие А.2 является следствием условия А.1. Отметим следующее условие, вытекающее из условия А.

$$\int_c^b \rho^{-1}(s) ds \int_c^b v(s) ds = \infty$$

$$\left( \int_a^c \rho^{-1}(s) ds \int_a^c v(s) ds = \infty \right)$$

Введем следующие функции:

$$d_+(x) = \sup \left\{ d > 0: \int_x^{x+d} \rho^{-1}(s) ds \int_x^{x+d} v(s) ds \leq 1, \right. \\ \left. [x, x+d) \subset J \right\},$$

$$d_-(x) = \sup \left\{ d > 0: \int_{x-d}^x \rho^{-1}(s) ds \int_{x-d}^x v(s) ds \leq 1, \right. \\ \left. (x-d, x] \subset J \right\}$$

Положим

$$\varphi_+(x) = \int_x^{x+d_+(x)} \rho^{-1}(s) ds, \quad \varphi_-(x) = \int_{x-d_-(x)}^x \rho^{-1}(s) ds.$$

Из результатов работы [1] следует, что  $D_p$  плотна в  $L_p$  и  $L_p$  – замкнутый оператор.

**Определение** [2, стр.274]. Линейный замкнутый оператор  $A$ , действующий в банаховом пространстве  $E$  и с  $\overline{D(A)} = E$  будет позитивным,

если  $\forall \lambda > 0$  существуют операторы  $(A + \lambda I)^{-1}$  и если

$$\|(A + \lambda I)^{-1}\| \leq \frac{C}{1 + \lambda} \quad (\lambda \geq 0).$$

Имеет место следующая

**Теорема.** Пусть выполнено условие А. Тогда оператор  $L_p$  непрерывно обратим и позитивен.

Предварительно докажем лемму.

**Лемма.** Пусть выполнено условие А. Тогда уравнение (1) не имеет решений из  $L_p(J)$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ .

*Доказательство.* Пусть  $y_+(x)$ ,  $y_-(x)$  решения уравнения (1), удовлетворяющие теореме:

**Теорема 2.** Пусть выполнено условие А. Тогда уравнение (1) имеет два линейно независимых решения  $y_+(x)$  и  $y_-(x)$ , обладающие следующими свойствами:

1)  $y_{\pm}(x) > 0$ ,  $y_{\pm}(x) \neq 0$ ,  $x \in J$ ;

2.1)  $y_+(x)$  монотонно убывает,  $y_-(x)$  монотонно возрастает и  $\lim_{x \rightarrow b} y_+(x) = 0$  и  $\lim_{x \rightarrow a} y_-(x) = 0$  при  $b = \infty$ ,  $a = -\infty$  соответственно;

2.2)  $\lim_{x \rightarrow b} y_+(x) = 0$ ,  $\lim_{x \rightarrow a} y_-(x) = 0$  при

$$\int_c^b v(s) ds = \infty \text{ и } b < \infty, \int_a^c v(s) ds = \infty \text{ и } a < \infty \text{ соот-}$$

ветственно:  $c \in (a, b)$ ;

3)  $\lim_{x \rightarrow a} \rho(x)y'_-(x) = \lim_{x \rightarrow b} \rho(x)y'_+(x) = 0$ ;

4)  $\frac{1}{2} \varphi_{\pm}^{-1}(x)y_{\pm}(x) \leq \mp \rho(x)y'_{\pm}(x) \leq 2\varphi_{\pm}^{-1}(x)y_{\pm}(x)$ ,  $x \in J$ .

Тогда любое решение  $y(x)$  уравнения (1) запишется в виде

$$y(x) = C_1 y_+(x) + C_2 y_-(x) \quad (2)$$

По выражению (17) из [3], на основании А следует, что  $y_-(t) \notin L_p$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ , в окрестности точки  $b$ . Если покажем, что в окрестности точки  $b$   $y_+(x) \in L_p$ , то этим мы докажем, что (2) не принадлежит  $L_p$  ни при каких значениях  $C_1, C_2$ .

При  $1 \leq p \leq \infty$  для любого  $x \in J = (a, b)$  на основании утверждения 3) теоремы 2, имеем

$$\begin{aligned} \int_x^b y_+^p(s) ds &\leq y_+^{p-1}(x) \int_x^b y_+(s) ds \leq y_+^{p-1}(x) \int_x^b v(s) y_+(s) ds = \\ &= y_+^{p-1}(x) \int_x^b (\rho(s) y_+'(s))' ds = y_+^{p-1}(x) \rho(x) y_+'(x). \end{aligned}$$

В силу монотонности  $y_+(t)$ ,  $\sup_{x \leq t \leq b} y_+(t) = y_+(x)$ . Таким образом, для любого  $x \in J = (a, b)$ ,  $y_+(\cdot) \in L_p(x, b)$ . Лемма доказана.

*Доказательство теоремы 1.* В силу леммы 1, обратный оператор  $L_p^{-1}$  существует. Покажем, что  $L_p^{-1}$  имеет вид

$$L_p^{-1} f = \int_J G(x, s) f(s) ds \quad (3)$$

и ограниченно действует в  $L_p$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ .

Здесь

$$G(x, s) = \frac{1}{\mu} \begin{cases} y_+(x)y_-(s) & \text{при } s \leq x \\ y_-(x)y_+(s) & \text{при } s > x \end{cases}$$

есть функция Грина оператора  $L_p$ . Постоянная  $\mu$  взята из тождества Лагранжа

$$\mu = \rho(x)y'_-(x)y_+(x) - \rho(x)y'_+(x)y_-(x)$$

В дальнейшем, без ограничения общности, положим  $\mu = 1$ .

Сначала покажем, что для любого  $f \in L_p$

$$Kf = \int_J G(x, s) f(s) ds$$

принадлежит  $D_p$ . Действительно, из представления

$$(Kf)(x) = y_-(x) \int_x^b y_+(s) f(s) ds + y_+(x) \int_a^x y_-(s) f(s) ds \quad (4)$$

следует, что  $Kf$  локально абсолютно непрерывен, если существуют интегралы в (4). Существование интегралов в (4) следует из неравенств

$$\int_x^b y_+(s) f(s) ds \leq \|y_+(\cdot)\|_{L_p(x, b)} \|f\|_{L_p(J)} < \infty,$$

$$\int_a^x y_-(s) f(s) ds \leq \|y_-(\cdot)\|_{L_p(a, x)} \|f\|_{L_p(J)} < \infty,$$

где  $\frac{1}{p} + \frac{1}{p'} = 1$ . Эти неравенства справедливы в силу неравенства Гельдера и функция  $f(\cdot)$  суммируема с  $p$ -ой степенью на всем интервале  $J = (a, b)$ . Тогда из (4) имеем

$$\begin{aligned} \rho(x) \frac{d}{dx} (Kf)(x) &= \rho(x) y'_-(x) \int_x^b y_+(s) f(s) ds + \\ &+ \rho(x) y'_+(x) \int_a^x y_-(s) f(s) ds \end{aligned} \quad (5)$$

Отсюда видно, что  $f(x) \frac{d}{dx} (Kf)(x)$  тоже локально абсолютно непрерывен.

Дифференцируя (5) еще раз, получим

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx} \left( \rho(x) \frac{d}{dx} (Kf)(x) \right) &= (\rho(x) y'_-(x))' \int_x^b y_+(s) f(s) ds - \\ &- \rho(x) y'_-(x) y_+(x) f(x) + \\ &+ (\rho(x) y'_+(x))' \int_a^x y_-(s) f(s) ds + \rho(x) y'_+(x) y_-(x) f(x) = \\ &= v(x) \left( y_-(x) \int_x^b y_+(s) f(s) ds + \right. \\ &+ \left. y_+(x) \int_a^x y_-(s) f(s) ds \right) - (\rho(x) y'_-(x) y_+(x) - \\ &- \rho(x) y'_+(x) y_-(x)) f(x) = vKf - f. \end{aligned}$$

То есть

$$\mathbf{L}_p Kf = f. \quad (6)$$

Таким образом, для любого  $f \in L_p$ ,  $Kf \in D_p$ .

С другой стороны, из (6) и из существования  $\mathbf{L}_p^{-1}$  следует, что  $\mathbf{L}_p^{-1}$  определен во всем пространстве  $L_p$  и имеет место (3).

Теперь оценим норму оператора  $\mathbf{L}_1^{-1}$ .

$$\|\mathbf{L}_1^{-1}\|_{1 \rightarrow 1} = \sup_{x \in J} \left( y_-(x) \int_x^b y_+(s) ds + y_+(x) \int_a^x y_-(s) ds \right).$$

Положим

$$v_+(x) = \inf_{x \leq t \leq b} v(t), \quad v_-(x) = \inf_{a \leq t \leq x} v(t).$$

Тогда

$$\begin{aligned} y_-(x) \int_x^b y_+(s) ds &\leq \frac{y_-(x)}{v_+(x)} \int_x^b v(s) y_+(s) ds = \\ &= \frac{y_-(x)}{v_+(x)} \int_x^b (\rho(s) y'_+(s))' ds = -\frac{y_-(x)}{v_+(x)} \rho(x) y'_+(x), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y_+(x) \int_a^x y_-(s) ds &\leq \frac{y_+(x)}{v_-(x)} \int_a^x v(s) y_-(s) ds = \\ &= \frac{y_+(x)}{v_-(x)} \int_a^x (\rho(s) y'_-(s))' ds = \frac{y_+(x)}{v_-(x)} \rho(x) y'_-(x) \end{aligned}$$

на основании утверждения 3) теоремы 2. С помощью этих оценок, получим

$$\|\mathbf{L}_1^{-1}\|_{1 \rightarrow 1} \leq \sup_{x \in J} \max \left\{ \frac{1}{v_+(x)}, \frac{1}{v_-(x)} \right\} \leq 1.$$

Так как функция Грина  $G(x, s)$  симметрична, то поэтому справедливо неравенство

$$\|\mathbf{L}_1^{-1}\|_{1 \rightarrow 1} = \|(\mathbf{L}_1^{-1})'\|_{\infty \rightarrow \infty} = \|\mathbf{L}_\infty^{-1}\|_{\infty \rightarrow \infty} \leq \sup_{x \in J} \max \left\{ \frac{1}{v_+(x)}, \frac{1}{v_-(x)} \right\} \leq 1$$

Теперь, применяя интерполяционную теорему Рисса-Торина [4, с.12], имеем

$$\|\mathbf{L}_p^{-1}\|_{p \rightarrow p} \leq \sup_{x \in J} \max \left\{ \frac{1}{v_+(x)}, \frac{1}{v_-(x)} \right\} \leq 1.$$

Для дифференциального уравнения

$$-(\rho(x) y'(x))' + (v(x) + \lambda) y(x) = 0,$$

обратный оператор  $(\mathbf{L}_p + \lambda)^{-1}$  существует и имеет аналогичный, как в (3) вид

$$(\mathbf{L}_p + \lambda)^{-1} f = \int_J G(x, s, \lambda) f(s) ds$$

и ограничено действует в  $L_p$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ . Это доказывается аналогичным образом. И норма оператора  $(\mathbf{L}_p + \lambda)^{-1}$  оценивается также. То есть

$$\|(\mathbf{L}_p + \lambda)^{-1}\|_{p \rightarrow p} \leq \sup_{x \in J} \max \left\{ \frac{1}{v_+(x) + \lambda}, \frac{1}{v_-(x) + \lambda} \right\} \leq \frac{1}{1 + \lambda},$$

$1 \leq p \leq \infty$ .

Отсюда следует, что оператор  $\mathbf{L}_p + \lambda$  непрерывно обратим и

$$\|(\mathbb{L}_p + \lambda)^{-1}\|_{p \rightarrow p} \leq \frac{1}{1 + \lambda}, \quad \lambda > 0.$$

Этим самым мы доказали, что оператор  $\mathbb{L}_p$  – позитивен.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ойнаров Р. Некоторые свойства оператора Штурма-Лиувилля в  $L_p$  // Изв. АН КазССР. Сер. физ.-мат. 1990. №1. С. 43-47.
2. Красносельский М.А., Забрейко П.П., Пустыльник Е.И., Соболевский П.Е. Интегральные операторы в пространствах суммируемых функций. М.: Наука, 1966, 500с.
3. Ш. Билал. О некоторых свойствах оператора Штурма-Лиувилля // Изв. АН МОН РК. Сер. физ.-мат. 2009. №5. С.23-30.
4. Трибель Х. Теория интерполяции, функциональные пространства, дифференциальные операторы. М.: Мир, 1980. 664с.

#### Резюме

Штурм-Лиувилль операторының Грин функциясын пайдаланып, оның позитивтілігі көрсетілген. Онда Р.Ойнаров еңбектерінде сыналған жөндегіш функциялар енгізу әдістемесі пайдаланылды. Бар болатындығы автордың бұрынғы еңбектерінде дәлелденген, екі сызықты тәуелсіз шешімдері негізінде Штурм-Лиувилль теңдеуі үшін Грин функциясы құрылды. Бұл жұмыс солардың занды жалғасы болып табылады.

#### Summary

Positiveness of Shturm-Liouville's operator is established by Green function. It was used method of introduction of regulator function revising in R.Oynarov's works. Green function is constructed for Shturm-Liouville's equation on the base of two independent solutions, existence of which was proved in author's previous works. This article is combination of them.

Институт математики,  
г. Алматы

Поступила 2.06.2010 г.

УДК 666.982.4

А. А. ШАРИПБАЕВ, У. М. КАБЫЛБЕКОВА

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ БЕТОННОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ МАРКОВСКИХ МОДЕЛЕЙ

(Представлена академиком НАН РК М.О. Отелбаевым)

В данной статье разработана математическая модель структурообразования бетонных изделий и представлена структура условия управляемости и наблюдаемости применительно к прогнозированию физико-механических характеристик по данным параметров начальной стадий твердения.

Внешнее сходство процессов, происходящих при твердении бетонных структур, с теми которые происходят в электрической цепи с сосредоточенными параметрами, позволило в ряде случаев использовать общие идеи для построения модели явления. Известно, что явления, которые изменяются со временем, описывают посредством интегральных, дифференциальных или разностных уравнений. По результатам частотных исследований процесса твердения бетона установлено, что с уменьшением влажности проводимость бетона имеет комплексный характер: в одних случаях она четко выражена во времени, в других на него накладывается процесс разрушения структур [1,8]. Эти обстоятельства позво-

ляют представить процесс структурообразования бетонной смеси в виде некоторой цепи с сосредоточенными параметрами, из активного сопротивления (R) и реактивных (L и C)[3]. Известно, что электрическую цепь, в которой действуют синусоидальные ЭДС, можно рассчитывать с помощью решения алгебраических уравнений с комплексными переменными, где сопротивления характеризуются комплексными величинами.

Построим дифференциальное уравнение, описывающее процессы в приведенной цепи (Рис. 1). Процесс составления дифференциального уравнение обычно начинают с определения уравнений отдельных элементов, при необходимости

учитывая их взаимное влияние [4]. Выразим ток и напряжение на элементах цепи через напряжение на емкостном элементе:

$$\text{ток в контуре } i = Cdu_c/dt;$$

напряжение на резистивном элементе  $u_r = ir = rCdu_c/dt$ ;

напряжение на индуктивном элементе  $U_L = \frac{Ldi}{dt} = LCd^2u_c/dt^2$

Так как  $u_L + u_r + u_c = u_{вх}$ . То, подставив  $u_L$  и  $u_r$  соответствующие напряжениям и выражениям, получим

$$LC \frac{d^2u_c}{dt^2} + rC \frac{du_c}{dt} + u_c = u_{вх} \quad (1)$$

Перейдем в данном выражении от  $u_c$  к  $u_{вых} = \frac{1}{k} u_c$ ;

$$\frac{LC}{k} \frac{d^2u_{вых}}{dt^2} + \frac{rC}{k} \frac{du_{вых}}{dt} + \frac{1}{k} u_{вых} = u_{вх} \quad (2)$$

или

$$\frac{d^2u_{вых}}{dt^2} + \frac{r}{L} \frac{du_{вых}}{dt} + \frac{1}{LC} u_{вых} = \frac{k}{LC} u_{вх} \quad (3)$$

Заменив  $u_{вых}$  на  $y$  и  $u_{вх}$  на  $x$ , запишем дифференциальное уравнение в виде

$$y'' + \frac{r}{L} y' + \frac{1}{LC} y = \frac{k}{LC} x \quad (4)$$

где  $y'$  и  $y''$  – соответственно первая и вторая производные по времени.

Следуя обычному алгоритму, принятому при построении непрерывных марковских моделей [4 и 5], процесс твердения бетона можно характеризовать системой дифференциальных уравнений состояния, наблюдения и управления;

Уравнения состояния твердения бетона для данного момента  $t$  и последующего момента времени  $t + \tau$ , можно представить в виде

$$\bar{x}(t + \tau) = f(\bar{x}, \bar{y}, \bar{w}, \bar{z}) \quad (5)$$

где,  $\bar{x}$  – вектор переменного состояния, характеризующий требуемое качество бетона: плотность, прочность, морозостойкость, теплостойкость;  $\bar{y}$  – вектор переменных управляющих воздействий, характеризующий минералогический состав вяжущего, химический и зерновой состав заполнителя; количество и активность цемента и отношение В/Ц;  $\bar{w}$  – вектор переменных возмущений (помех), характеризующий разнообразие темпе-

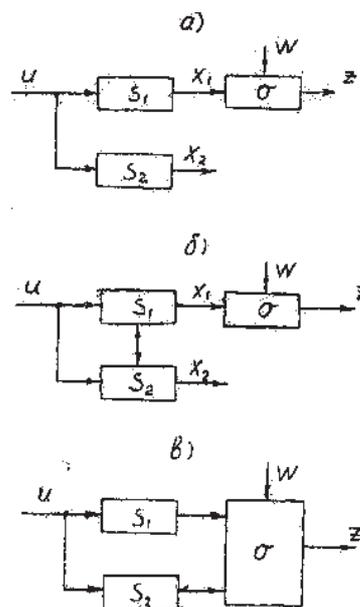


Рис. 1. Электрическая цепь R, L, C, питаемая синусоидальным напряжением  $U = U_m \sin \omega t$

ратурных и влажностных условий твердения бетона;  $\bar{z}$  – вектор наблюдения переменных, характеризующий изменение ХСВ и свободной воды в бетоне.

Часть этих показателей можно отнести к начальным константам (минералогический состав вяжущего, количество и активность цемента и (В/Ц), другие изменение содержания воды в процессе гидратации, изменение прочности, фазовые превращения) – к переменным. На основе Марковской модели [5], функциональную зависимость (5) можно переписать в виде уравнения:

$$x = F(t)_a + G(t)\bar{w}(t) + C(t)\bar{y}(t) \quad (6)$$

где обозначение векторов  $x, y, w$  тот же смысл, что и выше;  $x$  – производные по времени;  $G(t), C(t)$  – матрицы, которые описывают изменения системы во времени.

Уравнение (6) в некоторых случаях можно решить в общем виде, зависимость  $x(t)$ , при этом представляется функционалом или некоторой функцией времени. Решение дифференциальных уравнений в данном случае усложняется тем обстоятельством, что по технологическим причинам часть входящих величин определяется на более поздних стадиях процесса твердения. Неопределенность поведения системы вносится также наличием случайных возмущений  $W(t)$ . Исходя из предположения, что непосредственное измерение величины  $x$ , входящей в уравнение состояния (5), невозможно из-за наличия ошибок,

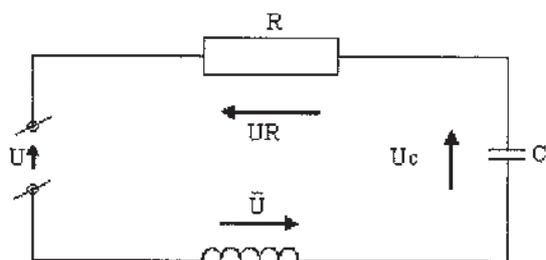


Рис.2. Варианты структуры для Марковской модели

вводятся уравнения наблюдения вида:

$$\vec{Z}(t) = H(t)\vec{x}(t) + \vec{E}(t) \quad (7)$$

где  $\vec{Z}(t)$  – вектор непосредственно наблюдаемых величин;  $\vec{E}(t)$  – вектор ошибок;  $H(t)$  – матрица измерений, характеризующая связь наблюдаемых параметров состояния при отсутствии помех. Как правило, эта матрица диагональна, причем ее элементы зависят от чувствительности измерительных приборов, выбора единиц измерения и т.д. Кальман показал, что математические условия управляемости и наблюдаемости сводятся к тому, что наблюдаемая система приводится в структуре, показанной на рис. 2. Система считается полностью управляемой, если управлению поддаются все интересующие параметры (рис.2 а и б). Принципиальная осуществимость управления зависит от возможности наблюдения за результатами управляющих воздействий U. В частности, система (2.а) не наблюдаема, если целью управления является оптимизация значений вектора  $x_2$ , которые не поддаются наблюдению. Такая система считается в целом не наблюдаемой. С другой стороны, система, показанная на рис.2.б, наблюдаема и управляема, так как, имея информацию о переменном состоянии  $x_1$ , мы получаем в то же время информацию о переменном состоянии  $x_2$ . Наконец, на рис. 2.в показан пример полностью наблюдаемой, но неуправляемой системы.

Отметим, что в отличие от предыдущей модели, при Марковском подходе для выбора уравнения необходимо использовать определенные гипотезы о взаимосвязи отдельных звеньев (подпроцессов), из которых складывается наблюда-

емый процесс. Следует заметить что, электрическая цепь на рис.1 представляет колебательное звено, у которого корни характеристического уравнения являются комплексно-сопряженными и представляет собой как бы соединение двух элементов, которые способны запасать энергию и взаимно обмениваться ею [6]. В электрической цепи на (Рис.1) ими являются последовательное соединение активной R, индуктивной L и емкостного C сопротивлений, из которых складывается наблюдаемый процесс и эти обстоятельства свидетельствуют гипотезу о взаимосвязи отдельных звеньев (подпроцессов). [7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрапов А.А. Моделирование свойств и процессов разрушения легкого бетона. «Архитектура и строительство Узбекистана», № 1с.1988.15-17с.
2. Белов В.М., Михайлов Н.В. Распределение влаги в бетоне по видам ее связи с твердой фазой. : Физика-химическая механика дисперсных структур. Москва: Наука,1986. 12-87с.
3. Мансуров Н.Н., Попов В.С. Теоретическая электротехника. Москва: «Энергия», 1978. 72-85 с.
4. Волков Е.А. Численные методы: 2-е изд.-Москва: Наука,1987. 12-35 с.
5. Пуанкаре А. Качественная теория дифференциальных уравнений. Москва: Физматгиз,1953. 35-75с.
6. Воронов А.А. Основы теории автоматического регулирования и управления. Москва: Высшая школа», 1977. 167-200с.
7. Кабылбекова У.М. Математическое моделирование кинетики твердения бетонов на легких заполнителях, « Архитектура и строительство Узбекистана», №15 с. 15-17.

#### Резюме

Бетон құрылыс материалдарының катаю құрылымдарының математикалық моделі жасалынып, бетонның соңғы сапасын жорамалдау және басқару құрылымдары ұсынылған.

#### Summary

In given article is designed mathematical model of the structurization concrete product and is presented structure of the condition to controllability and observed with reference to forecasting physic-mechanical features as of parameter initial stage repeating over and over again.

ЕНУ им. Л.Н. Гумилева,  
г. Астана

Поступила 05.06.2010 г.

УДК 666.982.4

У. М. КАБЫЛБЕКОВА

## МОДЕЛИ И АЛГОРИТМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТВЕРДЕНИЯ БЕТОННОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ МАРКОВСКИХ СТРУКТУР

(Представлена академиком НАН РК М.О. Отелбаевым)

В данной статье разработана математическая модель структурообразования бетонных изделий и представлена структура условия управляемости и наблюдаемости применительно к прогнозированию физико-механических характеристик по данным параметров начальной стадии твердения.

Задача прогнозирования может быть сведена к построению оптимального предсказывающего фильтра (фильтра Кальмана), определяющего наблюдаемость и управляемость сложных систем Рис.1[1]. Применительно к прогнозированию и управлению качеством продукции в бетонном производстве, согласно структуре Кальмана к наблюдаемым параметрам относится значение влажности  $W(t)$ .

Рассмотрим систему, показанную на рис. 1.б, которая является наблюдаемой и управляемой, так как, имея информацию о переменном состоянии  $x_1$ , мы получаем в то же время информацию о переменном состоянии  $x_2$ , а на Рис 1.в, показан пример полностью наблюдаемой, но неуправляемой системы. Отметим, что в отличие от других моделей, при Марковском подходе для

выбора уравнения необходимо использовать определенные гипотезы о взаимосвязи отдельных звеньев (подпроцессов), из которых складывается наблюдаемый процесс. Для исследования фазовых соотношений отдельных подпроцессов рассмотрим электрическую модель (Рис.2) твердения бетонных структур на высоких частотах, представляющую собой колебательное звено. Известно, что корни характеристического уравнения колебательного звена являются комплексно-сопряженными и представляют собой как бы соединение двух элементов, которые способны запасать энергию и взаимно обмениваться ею[2].

В данной электрической цепи ими является последовательное соединение активной  $R$ , индуктивной  $L$  и емкостной  $C$  сопротивлений, из которых складывается наблюдаемый процесс и эти обстоятельства свидетельствуют гипотезы Марковских процессов о взаимосвязи отдельных звеньев (подпроцессов).

Процесс структурообразования бетона существенно отличается от конструкции и принципа действия интегрирующей цепи, составленной из активного сопротивления, емкости или то же самое электрической цепи, составленной из

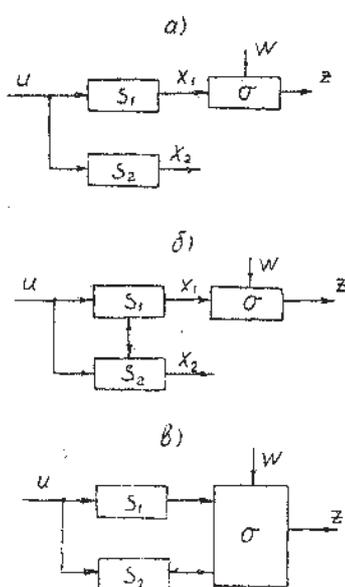
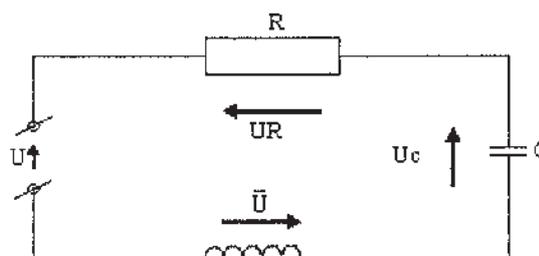


Рис.1. Варианты структуры для Марковской модели

Рис.2. Электрическая цепь  $R, L, C$ , питаемая синусоидальным напряжением  $U = U_m \sin \omega t$

активного сопротивления  $R$ , емкости  $C$  и индуктивности  $L$  (Рис.2). Однако дифференциальные уравнения одинаковы, а следовательно, динамические свойства и переходные процессы, происходящие в них, одни и те же. Исследование модели типа электрической цепи позволяет учитывать такие активные свойства, как проводимости диэлектрика (утечки, потеря в диэлектрике) [3]. Следует заметить, что бетонная смесь, содержащая значительное количество свободной влаги в начальный период твердения, имеет активную проводимость с небольшим значением индуктивности. По мере химического связывания воды каналы (поры) разделяются диэлектрическими пробками кристаллогидратов и воздуха, ток проводимости убывает, убывают и индуктивные составляющие. После связывания большей части влаги структура бетона представляет собой диэлектрик с распределенными внутри проводниками-зернами, с остатками влаги в проводящих порах и с преобладанием реактивно-емкостной проводимости. Кроме того, на высоких частотах начинают проявлять себя емкостные составляющие, характеризующие степень уменьшения свободной воды, то есть преобладание емкостной составляющей (XC) над индуктивной (XL). Таким образом, по мере уменьшения влажности бетона проводимость имеет комплексный характер, и ее можно изобразить в виде вектора  $I$  с угловым коэффициентом и в комплексной плоскости (Рис. 3).

Координаты точки  $m$  могут быть заданы значением параметров комплексного числа  $I = I_x + jI_y$ . Как известно, из курса алгебры, комплексное число можно представить в различных формах, в том числе:

алгебраической,

$$\dot{I} = I_x + jI_y$$

где  $I_x, I_y$  – проекции вектора  $I$  на оси действительных и мнимых величин, при этом

$$I_x = I \cos \theta; \quad I_y = I \sin \theta \quad I = \sqrt{I_x^2 + I_y^2}$$

В соответствии с рис. 3. синусоида есть проекция вектора  $O_M = I$  на ось ординат, (ось мнимых величин), равна мнимой части комплексного числа,  $\dot{I}$  т.е.  $I_y = I \sin \theta$  так как можно положить, что угол  $\theta$  содержит как постоянный сдвиг фазы,  $\varphi$  так и возрастающую во времени пере-

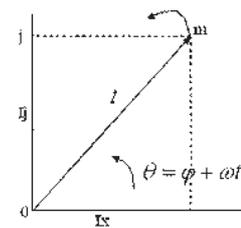


Рис.3. Изображение на комплексной плоскости вектора  $I$

менную  $\omega t$ , то приходим к следующему заключению: мнимая составляющая комплексного числа с линейно изменяющимся во времени аргументом отображает синусоидальную функцию времени, а действительная составляющая комплексного числа может отображать косинусоидальную функцию времени [4]. Поскольку мы установили возможность отображения синусоидальных и косинусоидальных функций мнимыми и действительными составляющими комплексных чисел, то после несложных преобразований  $Um \sin \omega t$  можно представить в комплексном виде:

$$R J_m + j \omega L J_m + \frac{1}{j \omega C} J_m = U_m, \quad (1)$$

где искомое значение тока имеет вид:

$$J_m = \frac{U_m}{R + j \omega L + \frac{1}{j \omega C}} \quad (2)$$

Знаменатель выражения (2) является комплексным сопротивлением  $Z$  электрической цепи, схема которой представлена на рис.2:

$$Z = R + j \omega L + \frac{1}{j \omega C} \quad (3)$$

Теперь необходимо найти фазовый угол  $\varphi$  комплексного сопротивления  $Z$ , так как  $j \omega L$

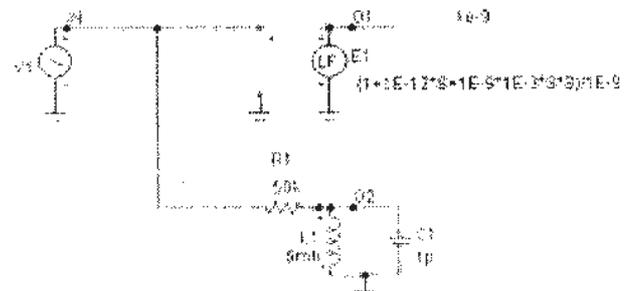


Рис. 4. Схема цепи (R, L, C) с линейно управляемым источником, задаваемым преобразованием Лапласа(Laplace Sources)

P	X Expression	Y Expression	X Range	Y Range
1	F	$ V(In)/I(C1) $	1e6,1000,199800	3.75e11,0.7.5e1
2	F	$[(Re(V(In)))^2 + Im(V(In)))^2] / [(Re(I(C1)))^2 + Im(I(C1)))^2]$	1e6,1000,199800	1e23,0.2e22
3	$Re(V(In))/I(C1)$	$Im(V(In))/I(C1)$	1e14,10000	4,0,0.8
	F	$Ph(V(In))/I(C1)$	Auto	Auto
	F	$db(V(D1))$	1e6,1000,199800	228,168,12
4	F	$V(E1)$	1e6,1000,199800	5e10,0.1e10
	$Re(V(E1))$	$Im(V(E1))$	1e40,1e-60	7500,0.1500
			Auto	Auto
			Auto	Auto
			Auto	Auto

Рис.5. Задание на расчет модуля и действительной части сопротивления электрической цепи и годографа комплексного сопротивления Z

и  $\frac{1}{j\omega C}$  откладывается по оси мнимых величин, а R – по оси действительных величин, то угол  $\varphi(\arg Z)$ , можно определить через дугу синуса или дугу тангенса.

Фазовый угол  $\varphi$  комплексного сопротивления Z равен

$$\varphi = \arctg \frac{\omega L - \frac{1}{\omega C}}{R} \quad (4)$$

Заметим, что знаменатель уравнения (2) представляет входной сигнал, вызывающий реакцию системы, а числитель  $U_m$  – регулируемая выходная величина системы. Используя преобразования Лапласа, после несложных преобразований получим

$$W(s) = \frac{SRC + S^2 LC + 1}{SC} \quad (5)$$

Следует заметить, что выражение (5) определяет передаточную функцию колебательного звена [2], в котором динамические процессы описываются дифференциальным уравнением вида,

$$T^2 \partial^2 \frac{U_c}{\partial t^2} + 2\zeta T \frac{\partial U_c}{\partial t} + U_c = KU_{\text{вх}} \quad (6)$$

где  $\zeta = 0,5R\sqrt{\frac{C}{L}}$  коэффициент относительного затухания;

Подставляя вместо комплексной переменной s величину  $j\omega$ , можно исследовать частотные характеристики Z [2]. Исследования комплексного сопротивления Z производились с применением популярной системы схемотехнического моделирования Micro-Cap8 [6]. Для исследова-

ния выбраны источники напряжения задаваемой формулой передаточной функции, управляемый напряжением LFVofV, которые используются при расчете частотных характеристик. В системе MC8 для модуля, действительной и мнимой части комплексных величин, используются следующие обозначения:

MAG(Z) – модуль Z

RE(Z) – действительная часть Z

IM(Z) – мнимая часть Z

Для расчета модуля входного сопротивления цепи, следует в графе, (Y Exp) - указать

$V(In)/I(Rs)$ , а в графе, (X Exp) - для расчета его действительной части,

$(RE(V(In))^2 + Im(V(In))^2) / (Re(I(C1))^2 + Im(I(C1))^2)$ .

Кривые а и б, на Рис.6, представляют модуль и действительную часть комплексного сопротивления цепи, а кривая г, (Рис.6) – угол сдвига фаз. Откуда видно, что нелинейные свойства Z проявляются в области 5МГц, что объясняется влиянием реактивных составляющих. Следует заметить, что изменение модуля Z характеризует изменение влажности для разных составов, и если соединить концы изменения комплексного сопротивления в комплексной плоскости, то получим траекторию движения вектора, которую принято называть годографом (кривая в, на Рис.6) [3]. Годограф комплексного сопротивления в процессе твердения находится в зависимости от состава и влажности бетона. Таким образом, можно сказать, что характер изменения комплексного сопротивления при фиксированных частотах определяется в основном влагосодержанием твердеющего бетона. Основанием для представления подобной электрической

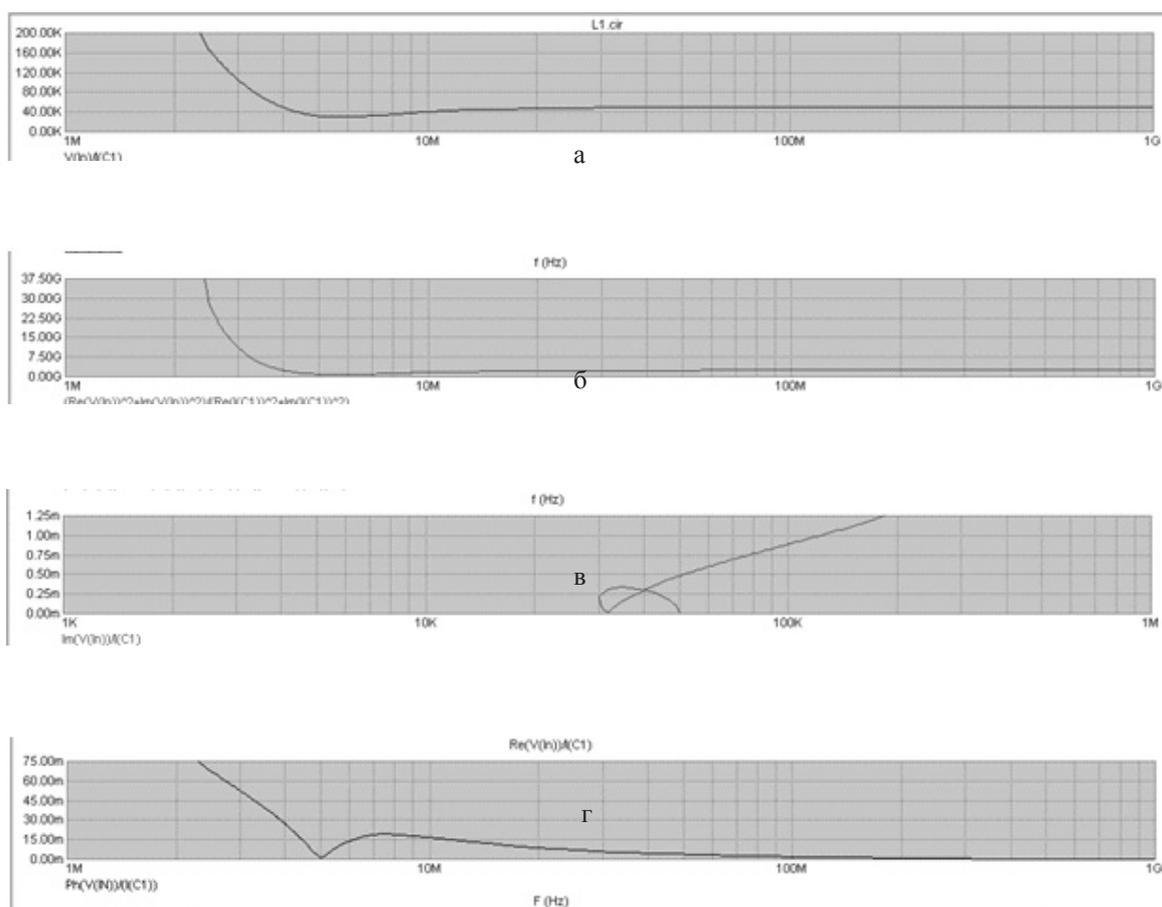


Рис.6. Результаты расчета параметров комплексного сопротивления Z

кой цепи является степень совпадения результатов теоретического (Рис.6) и экспериментальных исследований [7]. Все это дает основание заключить, что метод годографа позволяет исследовать влажности и других электрофизических свойств процесса твердения, тем самым осуществить экспрессный контроль и прогнозирование конечных свойств изделий [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивахненко А.С. Долгосрочное прогнозирование и управление сложными системами, Киев: «Техника» 1976. 376 с.
2. Воронов А.А. Основы теории автоматического регулирования и управления. Москва: Высшая школа, 1977. 167-200 с.
3. Кабылбекова У.М. Математическое моделирование кинетики твердения бетонов на легких заполнителях, « Архитектура и строительство Узбекистана», №15 с. 15-17.
4. Мансуров Н.Н., Попов В.С. Теоретическая электротехника. Москва: «Энергия», 1978.72-85 с.
5. Волков Е.А. Численные методы: 2-е изд.-Москва: Наука,1987.12-35с.

6. Развиг В.Д. Схемотехническое моделирование с помощью Micro-Cap 7. М.: Горячая линия. Телеком, 2003. 368 с.

7. Кабылбекова У.М. Математическое моделирование кинетики твердения бетонов на легких заполнителях, « Архитектура и строительство Узбекистана», №15 с. 15-17.

8. Ашрабов А.А. Моделирование свойств и процессов разрушения легкого бетона. «Архитектура и строительство Узбекистана», № 1с.1988.15-17с.

Резюме

Бетон құрылыс материалдарының қатаюу құрылымының математикалық моделі жасалынып, бетонның соңғы сапасын жорамалдау және басқару құрылымы ұсынылған.

Summary

In given article is designed mathematical model of the structurization concrete product and is presented structure of the condition to controllability and observed with reference to forecasting physic-mechanical features as of parameter initial stage repeating over and over again.

ЕНУ им. Л.Н. Гумилева,  
г. Астана

Поступила 05.06.2010 г.

Ш.Ш. ИБРАЕВ

3-КОГОМОЛОГИИ ПРОСТЫХ МОДУЛЕЙ ДЛЯ  $SL_3(K)$ 

(Представлена академиком НАН РК А.С. Джумадильдаевым)

Введение. Когомологии простых модулей для простых односвязных алгебраических групп в положительной характеристике относятся к малоизученным вопросам теории когомологии алгебраических групп. В настоящее время известны только когомологии небольших степеней малых алгебраических групп. Первые группы когомологии простых модулей изучены в работах [1,2]. В работе [1] найдены все нетривиальные расширения двух простых модулей для простой односвязной группы  $SL_3(k)$ . Такой же результат был получен для  $Sp_4(k)$  в работе [2]. Вторые группы когомологии простых модулей полностью описаны только для  $SL_2(k)$  и  $SL_3(k)$  [3,4]. Когомологии третьей степени не известны даже для малых простых односвязных групп. Данная работа посвящена изучению третьей когомологии простых модулей для  $SL_3(k)$  над алгебраически замкнутым полем  $k$  характеристики  $p > 3$ . Нами найдены все простые  $SL_3(k)$ -модули с нетривиальными 3-когомологиями. Определены структуры третьей когомологии в нетривиальных случаях. Оказывается, во всех случаях, кроме одного дискретного семейства простых модулей, когда

$L(\lambda) \in \{L(p-2, p-2)^{(s)} \otimes L(1,1)^{(s+1)} \mid s \geq 0\}$ , группы третьей когомологии одномерны, а в последнем случае она двумерна.

Пусть  $G$  – простая односвязная алгебраическая группа  $SL_3(k)$  над алгебраически замкнутым полем  $k$  характеристики  $p > 3$ . Будем считать, что  $G$  определена и расщепляется над простым подполем  $Z_p$  поля  $k$ . Пусть  $G_1 = \text{Ker } F$ , где  $F$  – отображения Фробениуса на  $G$ . В доказательстве основного результата мы используем следующую методику вычисления. Так как структуры индуцированных  $SL_3(k)$ -модулей и первые, вторые группы когомологии простых модулей известны, то сначала мы вычислим третью когомологию простых ограничен-

ных модулей для ядра Фробениуса  $G_1$ . Потом, используя спектральную последовательность Линдона-Хохшильда-Серра для  $G_1 \triangleleft G$  [5], находим все простые модули с нетривиальными третьими когомологиями, одновременно определив размерности соответствующих третьих когомологий.

## 1. Обозначения и предварительные факты

**1.1. Обозначения.** Пусть  $R$  – система корней группы  $G$  с максимальным корнем  $\tilde{\alpha}$ ,  $S = \{\alpha_1, \alpha_2\}$ ,  $R_+ = \{\alpha_1, \alpha_2, \alpha_1 + \alpha_2\}$  – множества простых и положительных корней соответственно. Обозначим через  $B$  и  $T$  соответственно подгруппу Бореля и максимальный тор группы  $G$ . Действие группы Вейля  $W$  системы  $R$  на группу характера  $X(T)$  максимального тора  $T$  определяется по формуле  $S_\alpha(\lambda) = \lambda - \langle \lambda, \alpha^\vee \rangle \alpha$ , где  $s_\alpha \in W$ ,  $\alpha \in R$  и  $\alpha^\vee$  – дуальный к  $\alpha$  корень. Точечное действие группы Вейля определяется через полусуммы всех положительных корней  $\rho$  по формуле  $w \cdot \lambda = w(\lambda + \rho) - \rho$ , где  $w \in W$ ,  $\lambda \in X(T)$ .

Структура рационального  $G$  – модуля зависит от расположения его старших весов относительно альковов аффинной группы Вейля. Аффинная группа Вейля  $W_p$  порождается отражениями вида  $s_{\alpha, n\rho}$  для всех  $\alpha \in R_+$  и  $n \in Z$ . Обычно используется точечное действие  $s_{\alpha, n\rho} \cdot \lambda = \lambda - \langle \lambda + \rho, \alpha^\vee \rangle \alpha + n\rho$  аффинной группы Вейля.

Пусть

$X_+(T) = \{\lambda \in X(T) \mid \langle \lambda + \rho, \alpha^\vee \rangle \geq 0 \text{ для всех } \alpha \in S\}$  – множество доминантных весов и  $X_1(T) = \{\lambda \in X(T) \mid 0 \leq \langle \lambda + \rho, \alpha^\vee \rangle < p \text{ для всех } \alpha \in S\}$  множество ограниченных весов.

Для любого  $\lambda \in X(T)$  существует одномерный  $B$  – модуль  $k_\lambda$  и индуцированный  $G$  – мо-

дуль  $H^0(\lambda) = \text{Ind}_B^G(k_\lambda)$ . Известно, что  $H^0(\lambda) \neq 0$  тогда и только тогда, если  $\lambda \in X_+(T)$ . Если  $V(\lambda)$  – модуль Вейля со старшим весом  $\lambda$ , то  $H^0(\lambda) \approx V(-w_0(\lambda))^*$  [5]. Пусть  $L(\lambda)$  – простой  $G$  – модуль со старшим весом  $\lambda$ . Его можно определить через  $H^0(\lambda)$  или через  $V(\lambda)$ . С одной стороны он простой цоколь  $H^0(\lambda)$  и с другой стороны единственный простой фактор-модуль  $V(\lambda)$  по максимальному подмодулю. Все три  $G$  – модули, введенные выше, могут быть рассмотрены как  $G_1$  – модули, причем  $L(\lambda)$  остается простым при переходе к  $G_1$  [6].

Пусть  $L$  – рациональный  $G$  – модуль. Через  $L^{(d)}$  обозначим кручение Фробениуса степени  $d$  для  $L$ . Тогда существует рациональный  $G$  – модуль  $V$ , такой что  $V^{(d)} = L$ , обозначим его через  $L^{(-d)}$ .

**1.2. Предварительные факты.** При доказательстве основной теоремы мы используем следующие известные факты.

**1.2.1. Теорема Стейнберга о тензорном произведении.** Для любого  $\lambda = \lambda^0 + p\lambda^1 + \dots + p^m\lambda^m \in X_+(T)$ , где  $\lambda^i \in X_1(T)$ , простой  $G$  – модуль  $L(\lambda)$  со старшим весом  $\lambda$  разлагается в виде следующего тензорного произведения

$$L(\lambda) = L(\lambda^0) \otimes L(\lambda^1)^{(1)} \otimes \dots \otimes L(\lambda^m)^{(m)}. \quad (1.1)$$

**1.2.2. Принцип связности и структура индуцированных модулей.** Пусть  $\lambda, \mu \in X(T)$ . Назовем  $\lambda$   $G_1$  – связанным ( $G$  – связанным) с  $\mu$ , если  $\lambda \in W_p \cdot \mu + pX(T)$  ( $\lambda \in W_p \cdot \mu$ ). Если  $H^i(G_1, L(\lambda)) \neq 0$ , то  $\lambda$   $G_1$  – связан с нулем [5], II.9.19. Аналогично, если  $H^i(G, L(\lambda)) \neq 0$ , то  $\lambda$   $G$  – связан с нулем [5], II.6.17.

Для  $\lambda = a\lambda_1 + b\lambda_2 \in X(T)$ , где  $\lambda_1, \lambda_2$  – фундаментальные веса, мы будем использовать сокращенное обозначение  $(a, b)$ . Согласно [7]  $W_p \cdot 0 + pX(T) = \{(0, 0), (p-2, 1), (1, p-2),$

$$(p-3, 0), (0, p-3), (p-2, p-2)\}.$$

**Лемма 1.1.** [7], 3.3. Пусть  $p > 3$ . Для  $G$  – модулей со старшими  $G_1$  – связанными с нулем весами имеют место следующие изоморфизмы и короткие точные последовательности:

$$(i) L(0, 0) \approx H^0(0, 0), L(p-3, 0) \approx H^0(p-3, 0),$$

$$L(0, p-3) \approx H^0(0, p-3);$$

$$(ii) 0 \rightarrow L(p-2, 1) \rightarrow H^0(p-2, 1) \rightarrow L(p-3, 0) \rightarrow 0;$$

$$(iii) 0 \rightarrow L(1, p-2) \rightarrow H^0(1, p-2) \rightarrow L(0, p-3) \rightarrow 0;$$

$$(iv) 0 \rightarrow L(p-2, p-2) \rightarrow H^0(p-2, p-2) \rightarrow L(0, 0) \rightarrow 0.$$

**1.2.3. Когомологии простых модулей для  $G_1$ .**

**Лемма 1.2.** [8], 4.10. Пусть  $\lambda \in X_1(T)$  и  $p > 3$ . Тогда  $H^1(G_1, L(\lambda)) = 0$ , кроме следующих случаев:

$$(i) H^1(G_1, L(p-2, 1))^{(-1)} \approx L(1, 0);$$

$$(ii) H^1(G_1, L(1, p-2))^{(-1)} \approx L(0, 1);$$

$$(iii) H^1(G_1, L(p-2, p-2))^{(-1)} \approx L(0, 0).$$

**Лемма 1.3.** [7], 4.3. Пусть  $\lambda \in X_1(T)$  и  $p > 3$ . Тогда  $H^2(G_1, L(\lambda)) = 0$ , кроме следующих случаев:

$$(i) H^2(G_1, L(0, 0))^{(-1)} \approx L(1, 1);$$

$$(ii) H^2(G_1, L(p-3, 0))^{(-1)} \approx L(1, 0);$$

(iii)  $H^2(G_1, L(0, p-3))^{(-1)} \approx L(0,1)$ .

1.2.4. *Расширения модулей для  $G$* . Все расширения двух простых модулей для  $G$  найдены в [1]. Мы используем информацию, приведенную в [3], 2.5. Пусть

$$M_{Ext_G^1}(\mu) = \{L(\lambda) \mid \lambda \in X_+(T), Ext_G^1(L(\mu), L(\lambda)) \neq 0\}$$

**Лемма 1.4.** Пусть  $p > 3$ . Тогда

$$\begin{aligned} M_{Ext_G^1}(0,0) &= \{L(p-2, p-2)^{(r)}, L(1, p-2)^{(r)} \otimes L(1,0)^{(r+1)}, L(p-2,1)^{(r)} \otimes L(0,1)^{(r+1)}, r \geq 0\}; \\ M_{Ext_G^1}(1,0) &= \{L(p-2, p-3), L(p-3,2) \otimes L(0,1)^{(1)}, L(2, p-2) \otimes L(1,0)^{(1)}, L(1,0) \otimes L(p-2, p-2)^{(r+1)}, \\ &L(1,0) \otimes L(1, p-2)^{(r+1)} \otimes L(1,0)^{(r+2)}, L(1,0) \otimes L(p-2,1)^{(r+1)} \otimes L(0,1)^{(r+2)}, r \geq 0\}; \\ M_{Ext_G^1}(0,1) &= \{L(\lambda)^* \mid L(\lambda) \in M_{Ext_G^1}(1,0)\}; \\ M_{Ext_G^1}(1,1) &= \{L(p-3, p-3), L(3, p-3) \otimes L(1,0)^{(1)}, L(p-3,3) \otimes L(0,1)^{(1)}, L(1,1) \otimes L(p-2, p-2)^{(r+1)}, \\ &L(1,1) \otimes L(1, p-2)^{(r+1)} \otimes L(1,0)^{(r+2)}, L(1,1) \otimes L(p-2,1)^{(r+1)} \otimes L(0,1)^{(r+2)}, r \geq 0\}. \end{aligned}$$

Во всех перечисленных случаях  $Ext_G^1(L(\mu), L(\lambda)) \approx k$ .

1.2.5. *Вторые кохомологии простых модулей для  $G$* . Все нетривиальные вторые кохомологии найдены в работе [3]. Для  $\mu \in X_1(T)$  пусть

$$M_{H_G^{nm}}(\mu) = \{L(\mu + p\gamma) \mid H^n(G, H^m(G_1, L(\mu + p\gamma))^{(-1)}) \neq 0, \gamma \in X_+(T)\};$$

**Лемма 1.5.** Пусть  $p > 3$ . Тогда

$$\begin{aligned} (i) \quad M_{H_G^2}^{02}(0,0) &= \{L(1,1)^{(1)}\}; \\ M_{H_G^2}^{02}(p-3,0) &= \{L(p-3) \otimes L(0,1)^{(1)}\}; \\ M_{H_G^2}^{02}(0, p-3) &= \{L(0, p-3) \otimes L(1,0)^{(1)}\}; \\ M_{H_G^2}^{11}(p-2,1) &= \{L(p-2,1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(0,1)\}; \\ M_{H_G^2 H_G^2}^{11}(1, p-2) &= \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(1,0)\}; \\ M_{H_G^2}^{11}(p-2, p-2) &= \{L(p-2, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(0,0)\}; \end{aligned}$$

$$(ii) \quad H^2(G, L(\lambda)) = \begin{cases} k, \text{ если } L(\lambda) \in \bigcup_{n+m=2} M_{H_G^2}^{nm}, \\ 0, \text{ в остальных случаях,} \end{cases}$$

где  $M_{H_G^2}^{02} = M_{H_G^2}^{02}(0,0) \cup M_{H_G^2}^{11}(0, p-3) \cup M_{H_G^2}^{11}(p-3,0)$ ,

$$M_{H_G^2}^{11} = M_{H_G^2}^{11}(p-2,1) \cup M_{H_G^2}^{11}(1, p-2) \cup M_{H_G^2}^{11}(p-2, p-2), \quad M_{H_G^2}^{20} = \{L(\mu)^{(d)} \mid L(\mu) \in M_{H_G^2}^{11} \cup M_{H_G^2}^{02}, d > 0\}.$$

1.2.6. *Кохомологии тензорных произведений двух индуцированных модулей для  $G$* .

**Лемма 1.6.** [5], П.4.13. Если  $\lambda, \mu \in X_+(T)$ , то

$$H^i(G, H^0(\lambda) \otimes H^0(\mu)) \approx \begin{cases} k, \text{ если } i = 0 \text{ и } \lambda = -w_0(\mu), \\ 0, \text{ в остальных случаях.} \end{cases}$$

1.2.7. *Фильтрация Янцена для модулей Вейля* [11], [12]. Для модуля Вейля  $V(\lambda)$  со старшим весом  $\lambda \in X_+(T)$  существует следующая убывающая последовательность подмодулей

$$V(\lambda) = V(\lambda)^0 \supset V(\lambda)^1 \supset \dots \supset V(\lambda)^i \supset \dots,$$

где  $V(\lambda)^i = 0$  для достаточно больших  $i$ . Формальный характер фильтрации Янцена удовлетворяет «формулу сумм»

$$\sum_{i>0} chV(\lambda)^i = \sum_{\alpha \in R_+, 0 < mp < \langle \lambda + \rho, \alpha^\vee \rangle} v(mp) ch(s_{\alpha, mp} \cdot \lambda). \tag{1.2}$$

### 2. 3-когомологии простых ограниченных модулей для $G_1$

В данном пункте вычислены когомологии третьей степени простых ограниченных модулей ядра Фробениуса  $G_1$ .

**Предложение 2.1.** Пусть  $\lambda \in X_1(T)$  и  $p > 3$ . Тогда  $H^3(G_1, L(\lambda)) = 0$ , кроме следующих случаев:

- (i)  $H^3(G_1, L(p-2, 1))^{(-1)} \approx L(1, 0) \oplus L(0, 2) \oplus L(2, 1)$ ;
- (ii)  $H^3(G_1, L(1, p-2))^{(-1)} \approx L(0, 1) \oplus L(2, 0) \oplus L(1, 2)$ ;
- (iii)  $H^3(G_1, L(p-2, p-2))^{(-1)} \approx L(1, 1) \oplus L(1, 1)$ .

**Доказательство.** Как было отмечено выше, существуют только 6  $G_1$ -связанных с нулем весов, поэтому мы рассмотрим только те простые модули, которые соответствуют этим старшим весам.

Так как по лемме 1.1(i) индуцированные модули, соответствующие старшим весам  $(0, 0)$ ,  $(p-3, 0)$ ,  $(0, p-3)$ , являются простыми, то согласно общей формуле Андерсена-Янцена [13]

$$H^i(G_1, H^0(w \cdot 0 + p\nu))^{(-1)} \approx \begin{cases} Ind_B^G(S^{\frac{i-I(w)}{2}}(u^*) \otimes k_\nu), & \text{если } i - I(w) \text{ четно;} \\ 0 & \text{в остальных случаях} \end{cases} \tag{2.1}$$

их третьи когомологии равны нулю. Здесь  $u$  – нильпотентная подалгебра алгебры Ли группы  $G$ , соответствующая отрицательным корням;  $I(w)$  длина элемента  $w \in W$ .

Пусть теперь  $\lambda = (p-2, 1)$ . Рассмотрим длинную когомологическую точную последовательность  $G_1$ -когомологии, соответствующую короткой точной последовательности (ii) леммы 1.1. По формуле (2.1)  $H^2(G_1, H^0(\lambda)) \approx H^3(G_1, L(p-3, 0)) = 0$ , поэтому получаем следующую точную последовательность  $G$ -модулей:

$$0 \rightarrow H^2(G_1, L(p-3, 0)) \rightarrow H^3(G_1, L(\lambda)) \rightarrow H^3(G_1, H^0(\lambda)) \rightarrow 0.$$

Согласно лемме 1.3  $H^2(G_1, L(p-3, 0))^{(-1)} \approx L(1, 0)$  и по формуле (2.1),  $H^3(G_1, H^0(p-2, 1))^{(-1)} \approx L(0, 2) \oplus L(2, 1)$ . Кроме того,  $(1, 0)$  не  $G$ -связан ни с одним из старших весов  $(0, 2)$ ,  $(2, 1)$ . Поэтому последняя точная последовательность расщепляется и дает требуемый изоморфизм (i) предложения.

Случай  $\lambda = (1, p-2)$  доказывается аналогично предыдущему случаю.

В случае  $\lambda = (p-2, p-2)$ , с учетом леммы 1.3, точная последовательность  $G_1$ -когомологии имеет вид

$$0 \rightarrow H^2(G_1, L(0, 0)) \rightarrow H^3(G_1, L(\lambda)) \rightarrow H^3(G_1, H^0(\lambda)) \rightarrow 0.$$

Тогда  $H^3(G_1, L(\lambda))^{(-1)} \approx H^2(G_1, L(0,0))^{(-1)} \oplus H^3(G_1, H^0(\lambda))^{(-1)}$ . Так как, по лемме 1.3  $H^2(G_1, L(0,0))^{(-1)} \approx L(1,1)$  и по формуле (2.1),  $H^2(G_1, L(\lambda))^{(-1)} \approx L(1,1)$ , то  $H^3(G_1, L(\lambda))^{(-1)} \approx L(1,1) \oplus L(1,1)$ . Предложение доказано.

### 3. Семейства простых модулей с нетривиальной третьей когомологией

В данном параграфе с помощью спектральной последовательности Линдона-Хохшильда-Серра дается множество всех простых  $G$ -модулей с нетривиальной третьей когомологией. Сохраняем обозначение  $M_{H_G^{n+m}}^{nm}(\mu)$  для  $\mu \in X_1(T)$ , введенное в пункте 1.2.5.

Для простого  $G$ -модуля  $L(\lambda)$  спектральная последовательность Линдона-Хохшильда-Серра имеет вид [5], I.6.6.(3):

$$E_2^{nm} = H^n(G, H^m(G_1, L(\lambda))^{(-1)}) \Rightarrow H^{n+m}(G, L(\lambda)). \quad (3.1)$$

Если  $E_\infty^{nm}$  – стабилизированное значение точек предыдущей спектральной последовательности, то

$$H^i(G, L(\lambda)) = \bigoplus_{n+m=i} E_\infty^{nm}. \quad (3.2)$$

Пусть  $M_{H_G^{n+m}}^{nm} = \{L(\lambda) \mid E_2^{nm} \neq 0\}$ , тогда из определения  $M_{H_G^{n+m}}^{nm}(\mu)$  и (3.1) следует, что

$$M_{H_G^{n+m}}^{nm} = \bigcup_{\mu \in \{ \gamma \in X_1(T) \mid H^m(G_1, L(\gamma))^{(-1)} \neq 0 \}} M_{H_G^{n+m}}^{nm}(\mu).$$

**Лемма 3.1.** Пусть  $p > 3$ . Тогда

$$(i) M_{H_G^3}^{03}(p-2, 1) = \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in \{L(0,1), L(2,0), L(1,2)\}\};$$

$$(ii) M_{H_G^3}^{03}(1, p-2) = \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in \{L(1,0), L(0,2), L(2,1)\}\};$$

$$(iii) M_{H_G^3}^{03}(p-2, p-2) = \{L(p-2, p-2) \otimes L(1,1)^{(1)}\}.$$

Доказательство. (i)  $M_{H_G^3}^{03}(p-2, 1) \stackrel{(1.1)}{=} \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, H^3(G_1, L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)})^{(-1)}) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$

$$\stackrel{\text{предл.2.1; [14], лемма 1.1}}{=} \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, (L(1,0) \oplus L(0,2) \oplus L(2,1)) \otimes L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, L(1,0) \otimes L(\mu)) \oplus H^0(G, L(0,2) \otimes L(\mu)) \oplus H^0(G, L(2,1)) \otimes L(\mu) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid \text{Hom}_G(L(0,1), L(\mu)) \oplus \text{Hom}_G(L(2,0), L(\mu)) \oplus \text{Hom}_G(L(1,2), L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(p-2, 1) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in \{L(0,1), L(2,0), L(1,2)\}\}.$$

$$(ii) M_{H_G^3}^{03}(1, p-2) \stackrel{(1.1)}{=} \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, H^3(G_1, L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)})^{(-1)}) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$\stackrel{\text{предл.2.1; [14], лемма 1.1}}{=} \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, (L(0,1) \oplus L(2,0) \oplus L(1,2)) \otimes L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, L(0,1) \otimes L(\mu)) \oplus H^0(G, L(2,0) \otimes L(\mu)) \oplus H^0(G, L(1,2)) \otimes L(\mu) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid \text{Hom}_G(L(1,0), L(\mu)) \oplus \text{Hom}_G(L(0,2), L(\mu)) \oplus \text{Hom}_G(L(2,1), L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(1, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in \{L(1,0), L(0,2), L(2,1)\}\}.$$

$$(iii) M_{H_G^3}^{03}(p-2, p-2) \stackrel{(1.1)}{=} \{L(p-2, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, H^3(G_1, L(p-2, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)})^{(-1)}) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$\stackrel{\text{предл. 2.1; [14], лемма 1.1}}{=} \{L(p-2, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, (L(1,1) \oplus L(1,1)) \otimes L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(p-2, p-2) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^0(G, L(1,1) \otimes L(\mu)) \oplus H^0(G, L(1,1) \otimes L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$\approx \{L(p-2, p-2) \otimes L(1,1)^{(1)}\}.$$

Доказательство следующей леммы совершенно аналогично доказательству предыдущей леммы 3.1.

**Лемма 3.2.** Пусть  $p > 3$ . Тогда

$$(i) M_{H_G^3}^{12}(p-3, 0) = \{L(p-3, 0) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(0, 1)\};$$

$$(ii) M_{H_G^3}^{12}(0, p-3) = \{L(0, p-3) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(1, 0)\};$$

$$(iii) M_{H_G^3}^{12}(0, 0) = \{L(\mu)^{(1)} \mid L(\mu) \in M_{Ext_G^1}(1, 1)\}.$$

Пусть

$$N(\mu) = \{L(\gamma) \in X_1(T) \mid Ext_G^1(H^2(G_1, L(\mu))^{(-1)*}, V(\gamma)^1) \neq 0\},$$

где  $\mu \in X_1(T)$  и  $V(\gamma)^1$  – максимальный подмодуль модуля Вейля  $V(\gamma)$ .

**Лемма 3.3.** Пусть  $p > 5$ , тогда для  $\mu \in \{(p-2, 1), (1, p-2), (p-2, p-2)\}$   $M_{H_G^3}^{21}(\mu) = N(\mu)$ .

**Доказательство.** Согласно (3.1)

$$E_2^{21} = H^2(G, H^1(G_1, L(\mu))^{(-1)} \otimes L(\gamma)) \approx H^1(G, H^1(G_1, L(\mu))^{(-1)} \otimes V(\gamma)^1)$$

$$\approx Ext_G^1(H^1(G_1, L(\mu))^{(-1)*}, V(\gamma)^1).$$

По лемме 1.2  $H^1(G_1, L(\mu))^{(-1)} \neq 0$ , только перечисленных в лемме трех случаях.

**Лемма 3.4** Пусть  $p > 3$ . Тогда  $M_{H_G^3}^{30}(0, 0) = \{L(\mu)^{(1)} \mid H^3(G, L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$ .

**Доказательство.**

$$M_{H_G^3}^{30}(0, 0) = \{L(0, 0) \otimes L(\mu)^{(1)} \mid H^3(G, H^0(G_1, L(0, 0) \otimes L(\mu)^{(1)})^{(-1)}) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}$$

$$= \{L(\mu)^{(1)} \mid H^3(G, L(0, 0) \otimes L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\} = \{L(\mu)^{(1)} \mid H^3(G, L(\mu)) \neq 0, \mu \in X_+(T)\}.$$

**Предложение 3.5.** Пусть  $p > 3$ . Тогда

$$(i) M_{H_G^3}^{03} = M_{H_G^3}^{03}(p-2, 1) \cup M_{H_G^3}^{03}(1, p-2) \cup M_{H_G^3}^{03}(p-2, p-2);$$

$$(ii) M_{H_G^3}^{12} = M_{H_G^3}^{12}(p-3, 0) \cup M_{H_G^3}^{12}(0, p-3) \cup M_{H_G^3}^{12}(0, 0);$$

$$(iii) M_{H_G^3}^{21} = M_{H_G^3}^{21}(p-2, 1) \cup M_{H_G^3}^{21}(1, p-2) \cup M_{H_G^3}^{21}(p-2, p-2);$$

$$(iv) M_{H_G^3}^{30} = \{L(\gamma)^{(s)} \mid L(\gamma) \in M_{H_G^3}^{03} \cup M_{H_G^3}^{12} \cup M_{H_G^3}^{21}, s > 0\}.$$

**Доказательство.** (i) следует из предложения 2.1 и леммы 3.1; (ii) следует из лемм 1.3 и 3.2; (iii) следует из лемм 1.2 и 3.3; (iv) следует из леммы 3.4. и утверждения (i) – (iii) данного предложения.

#### 4. Основная теорема

В данном параграфе мы сформулируем и докажем основную теорему. Сохраняем все обозначения предыдущего пункта.

**Теорема 4.1.** Пусть  $G = SL_3(k)$ ,  $p > 3$  и  $L(\lambda)$  – простой  $G$ -модуль.

$$\text{Тогда } H^3(G, L(\lambda)) \approx \begin{cases} k, \text{ если } L(\lambda) \in \bigcup_{n+m=3} M_{H_0^3}^{nm} \setminus \{L(p-2, p-2)^{(s)} \otimes L(1,1)^{(s+1)}, s \geq 0\}; \\ k \oplus k, \text{ если } L(\lambda) \in \{L(p-2, p-2)^{(s)} \otimes L(1,1)^{(s+1)}, s \geq 0\}; \\ 0, \text{ в остальных случаях.} \end{cases}$$

**Доказательство.** Согласно леммам 1.2, 1.3 и предложению 2.1 кратность вхождения данного неприводимого модуля (при наличии) к соответствующим когомологиям  $H^i(G_1, L(\mu))^{(-i)}$ ,  $i = 1, 2, 3$  равна единице, кроме одного случая, когда  $\mu = (p-2, p-2)$  и  $i = 3$ . В последнем случае кратность  $L(1,1)$  равна двум. Поэтому  $E_2^{03} = k \oplus k$ , если  $L(\lambda) = L(p-2, p-2) \otimes L(1,1)^{(1)}$  и  $E_2^{30} = k \oplus k$ , если  $L(\lambda) \in \{L(p-2, p-2)^{(s)} \otimes L(1,1)^{(s+1)}, s \geq 1$ . Во всех остальных нетривиальных случаях  $E_2^{nm} \approx k$ .

Согласно леммам 3.1 – 3.3, множества  $M_{H_0^3}^{03}(p-2,1)$ ,  $M_{H_0^3}^{03}(1,p-2)$ ,  $M_{H_0^3}^{03}(p-2,p-2)$ ,  $M_{H_0^3}^{12}(p-3,0)$ ,  $M_{H_0^3}^{12}(0,p-3)$ ,  $M_{H_0^3}^{12}(0,0)$ ,  $M_{H_0^3}^{21}(p-2,1)$ ,  $M_{H_0^3}^{21}(1,p-2)$  и  $M_{H_0^3}^{21}(p-2,p-2)$  попарно не пересекаются. Поэтому для завершения доказательства теоремы 4.1 достаточно доказать следующее

**Предложение 4.2.** Пусть  $p > 3$ ,  $L(\lambda)$  – простой  $G$ -модуль и  $\lambda = \lambda^0 + p\lambda^1$ ,  $\lambda^0 \in X_1(T)$ ,  $\lambda^1 \in X_+(T)$ .

$$\text{Тогда (i) } E_2^{30} = E_\infty^{30}; \text{ (ii) } E_2^{21} = E_\infty^{21}; \text{ (iii) } E_2^{12} = E_\infty^{12}; \text{ (iv) } E_2^{03} = E_\infty^{03}; \\ \text{(v) } H^3(G, L(\lambda)) = E_2^{30} \oplus E_2^{21} \oplus E_2^{12} \oplus E_2^{03}.$$

**Доказательство.** По определению  $E_3^{nm}$  является когомологией последовательности  $E_2^{n-2,m+1} \rightarrow E_2^{nm} \rightarrow E_2^{n+2,m-1}$ . Тогда  $E_2^{nm} = E_3^{nm}$ , если

$$E_2^{n-2,m+1} = E_2^{n+2,m-1} = 0 \text{ когда } E_2^{nm} \neq 0. \quad (3.3)$$

Если  $E_2^{nm} \neq 0$ , то  $H^m(G_1, L(\lambda)) \neq 0$  и согласно леммам 1.2, 1.3 и предложению 2.1, условие (3.3) выполняется для всех  $(n, m) = (3,0), (2,1), (1,2), (0,3)$ .

Аналогично равенство  $E_3^{nm} = E_4^{nm}$  возможно, если

$$E_2^{n-3,m+2} = E_2^{n+3,m-2} = 0, \text{ когда } E_2^{nm} \neq 0. \quad (3.4)$$

Условие (3.4) очевидно только в случае  $(n, m) = (2,1)$ . Докажем, что оно выполняется и в остальных случаях.

Пусть  $(n, m) = (3,0)$  и предположим, что  $E_2^{30} \neq 0$  и  $E_2^{02} \neq 0$ . По (3.1)

$$E_2^{30} = H^3(G, H^0(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda^1)), \\ E_2^{02} = H^0(G, H^2(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda^1)) = \\ = \text{Hom}_G(H^2(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)*}, L(\lambda^1)).$$

Так как  $E_2^{30} \neq 0$ , то  $\lambda^0 = (0,0)$  и по лемме 1.3  $E_2^{02} = \text{Hom}_G(L(1,1), L(\lambda^1))$ . Тогда из условия  $E_2^{02} \neq 0$  следует, что  $L(\lambda^1) \approx L(1,1)$ . Но в этом случае  $H^3(G, L(1,1)) = 0$  [14], что противоречит предположе-

нию  $E_2^{30} \neq 0$ . Следовательно, в данном случае условие (3.4) также выполняется.

Пусть теперь  $(n, m) = (1, 2)$  и предположим, что  $E_2^{12} \neq 0$  и  $E_2^{40} \neq 0$ . По (3.1)

$$\begin{aligned} E_2^{12} &= H^1(G, H^2(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda')) = \\ &= \text{Ext}_G^1(H^2(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)}, L(\lambda')), \\ E_2^{40} &= H^4(G, H^0(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda')). \end{aligned}$$

Так как  $E_2^{40} \neq 0$ , то  $\lambda^0 = (0, 0)$  и по лемме 1.3

$$E_2^{12} = H^1(G, L(1, 1) \otimes L(\lambda')) = \text{Ext}_G^1(L(1, 1), L(\lambda')).$$

Тогда из условия  $E_2^{12} \neq 0$  и леммы 1.4 следует, что  $L(\lambda') \in M_{\text{Ext}_G^1}(1, 1)$ . В таком случае  $H^4(G, L(\lambda')) = 0$ , так как каждый из старших весов модулей множества  $M_{\text{Ext}_G^1}(1, 1)$  (лемма 1.4) не  $G$ -связан с нулем. Но это противоречит предположению  $E_2^{40} \neq 0$ . Следовательно, условие (3.4) выполняется.

Если  $(n, m) = (0, 3)$ , то из условия  $E_2^{03} \neq 0$  и леммы 3.1 следует, что  $L(\lambda) \in M_{H_6^0}^{03}$ . Тогда используя леммы 1.2 и 1.6, легко показать, что  $E_2^{31} = 0$  для всех  $L(\lambda) \in M_{H_6^0}^{03}$ . Следовательно, полученное противоречие доказывает выполнимость условия (3.4).

Таким образом, во всех возможных значениях пары  $(n, m)$  условие (3.4) выполняется. Так как  $E_4^{30} = E_\infty^{30}$ ,  $E_4^{21} = E_\infty^{21}$  и  $E_4^{12} = E_\infty^{12}$ , то утверждения (i) – (iii) предложения справедливы.

Очевидно, что  $E_5^{03} = E_\infty^{03}$ . Тогда справедливость утверждения (iv) следует из равенства  $E_4^{03} = E_5^{03}$ . Докажем последнее равенство.  $E_5^{03}$  является когомологией последовательности  $E_4^{-4,6} \rightarrow E_4^{03} \rightarrow E_4^{40}$ , поэтому мы должны показать, что

$$E_2^{40} = 0, \text{ когда } E_2^{03} \neq 0. \quad (3.5)$$

Согласно (3.1)

$$\begin{aligned} E_2^{03} &= H^0(G, H^3(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda')) = \\ &= \text{Hom}_G(H^3(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)}, L(\lambda')), \end{aligned} \quad (3.6)$$

$$E_2^{40} = H^4(G, H^0(G_1, L(\lambda^0))^{(-1)} \otimes L(\lambda')). \quad (3.7)$$

Предположим, что  $E_2^{40} \neq 0$ , тогда из (3.7) следует, что  $\lambda_0 = (0, 0)$ . Но тогда, согласно (3.6),  $E_2^{03} = 0$ , что противоречит условию  $E_2^{03} \neq 0$ . Таким образом, условие (3.5) выполняется.

Утверждение (v) следует из (3.2) и из предыдущих утверждений (i) – (iv). Предложение доказано.

Доказательство теоремы 4.1 завершено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yehia S. El. Extensions of simple modules for the universal Chevalley group and parabolic subgroup. Ph.D. Thesis, Warwick, 1982.
2. Ye Jiachen. Extensions of simple modules for the group  $\text{Sp}(4, K)$  // J. London Math. Soc., vol. 2(41), 1990, P. 51-62.
3. Stewart D.I. The second cohomology of simple  $\text{SL}_2$ -modules // arXiv:0904.0623v2 [math.RT], 2009.
4. Stewart D.I. The second cohomology of simple  $\text{SL}_3$ -modules // arXiv:0907.4626v1 [math.RT], 2009.
5. Jantzen J.C. Representations of algebraic groups. Boston: Pure and Applied Mathematics. vol. 131, 1987.
6. Cline E., Parshar B., Scott L. Cohomology, hyperalgebras and representations // J. of Algebra, vol. 63, 1980, P. 98-123.
7. Dzhumadil'daev A.S., Ibraev S.S. Nonsplit extensions of modular Lie algebras of rank 2 // Homology, homotopy and applications, vol. 4(2), 2002, P. 141-163.
8. Jantzen J.C. First cohomology groups for classical Lie algebras // Progress in Math. Vol. 95, 1991, P. 289-315.
9. Wang J.-P. Sheaf cohomology on  $G/B$  and tensor products of Weyl modules // J. Algebra, vol. 77, 1982, P. 162-185.
10. Винберг Е.Б., Оницик А.Л. Семинар по группам Ли и алгебраическим группам. М.: Наука, 1988.
11. Andersen H.H. Filtrations of cohomology modules for Chevalley groups // Ann. Sci. Ecole Norm. Sup., Vol. 16, 1983, P. 495-528.
12. Jantzen J.C. Weyl modules for groups of Lie type // Finite simple groups II, Academic Press, London, 1980, P. 291-300.
13. Andersen H.H., Jantzen J.C. Cohomology of induced representations for algebraic groups // Math. Annalen, Vol. 269, 1984, P. 487-525.
14. Sullivan J.B. Frobenius operations on Hochschild cohomology // Amer. J. Math., Vol. 102, №4, 1980, P. 765-780.

#### Резюме

Сипаттамасы  $p > 3$  алгебралық түйык  $k$  өрісі үстіндегі жәй бір байланысқан  $SL_r(k)$  алгебралық группасы үшін жәй модульдердін үшінші когомология группалары толық есептелген.

#### Summary

The third cohomology groups of simple modules for the simple and simply connected algebraic group  $SL_r(k)$  over an algebraically closed field  $k$  of characteristic  $p > 3$  are calculated.

Университет «Болашақ»

Поступило 30.06.2010 г.

УДК531+539.376

К.БИСЕМБАЕВ

## КОЛЕБАНИЯ ТЕЛА НА ОПОРАХ СО СПРЯМЛЕННЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ С УЧЕТОМ ТРЕНИЯ КАЧЕНИЯ НА РЕЛАКСИРУЮЩИХ ГРУНТАХ ПРИ ПАРАМЕТРИЧЕСКОМ И ВНЕШНЕМ ВОЗБУЖДЕНИИ. ЧАСТЬ 2

(Представлена академиком НАН РК Г.У. Уалиевым)

Исследованы нелинейные колебания твердого тела на опорах качения, несущие элементы которых имеют формы поверхностей высокого порядка с учетом трения качения на релаксирующих грунтах при воздействии одновременно горизонтальных и вертикальных возмущений. Изучен переходный режим и определен критерий устойчивости стационарного состояния системы.

Создание средств виброзащиты, использующих опоры качения, в настоящее время получило широкое распространение в транспортной технике и сейсмозащите сооружений. В статье исследованы нелинейные колебания виброзащитных систем с опорами качения со спрямленными поверхностями при воздействии одновременно горизонтальной и вертикальной составляющей сейсмических возмущений с учетом трения качения на релаксирующих грунтах. Модель кинематического фундамента показана на рис. 1. Опора качения, ограничена снизу и сверху поверхностями, соответственно, уравнениями  $y_1 = a_1 x_1^n$ ,  $y_2 = a_2 x_2^n$ . Горизонтальное и вертикальное смещения оснований обозначим соответственно  $x_0(t)$  и  $y_0(t)$ . Через  $x(t)$  обозначим горизонтальное смещение верхнего тела, опирающегося на опору качения. Уравнения движения виброзащитаемого тела на опорах качения, ограниченных параболлами высокого порядка, с учетом трения качения на релаксирующих грунтах при горизонтальном и вертикальном смещении основание, могут быть представлены в виде

$$\ddot{x} + \varepsilon \frac{d\Phi(x-x_0)}{dt} + \left(1 + \frac{\ddot{y}_0}{g}\right) [\Phi(x-x_0) - \omega_0^2(x-x_0)] = 0 \quad (1)$$

где  $\Phi(x-x_0) = \omega_0^2 N_n (x-x_0)^{\frac{1}{n-1}}$ ;

$$N_n = \frac{1}{(nH)^{\frac{1}{n-1}}} \left[ \frac{1}{a_1^{\frac{1}{n-1}}} + \frac{1}{a_2^{\frac{1}{n-1}}} \right], \quad \omega_0^2 = \frac{g}{H} \quad (2)$$

$\varepsilon$  – коэффициент затухания (период релаксация грунта),  $g$  – ускорение свободного падения,  $H$  – высота опоры.

Рассматриваемая нами динамическая система при внешнем и параметрическом возбуждении  $x_0 = Q \sin pt$ ,  $y_0 = B \sin(2pt + \alpha)$  (3) описывается уравнением

$$\ddot{x} + \varepsilon \Phi(x-x_0) + [1 - 4\lambda p^2 \sin(2pt + \alpha)] [\Phi(x-x_0) - \omega_0^2(x-x_0)] = 0 \quad (4)$$

Периодическое решение и нелинейный член уравнения (4) представим в виде

$$x = a_1 \sin pt + b_1 \cos t, \quad \Phi(x-x_0) = E \sin pt + D \cos pt, \quad (5)$$

где

$$E = \omega_0^2 N_n K_1 \frac{a_1 - Q}{[(a_1 - Q)^2 + b_1^2]^{\frac{n-2}{2(n-1)}}},$$

$$D = \omega_0^2 N_n K_1 \frac{b_1}{[(a_1 - Q)^2 + b_1^2]^{\frac{n-2}{2(n-1)}}},$$

$a_1 = a_1(t)$ ,  $b_1 = b_1(t)$  – медленно меняющиеся функции времени. Переходные колебательные режи-

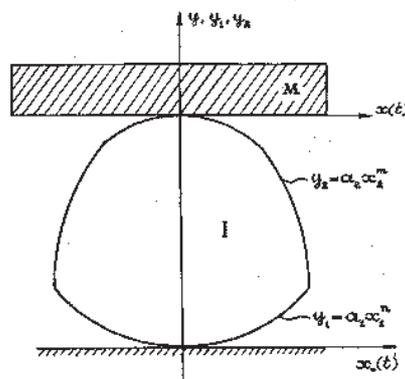


Рис. 1 Схема опоры качения с опорными поверхностями высокого порядка

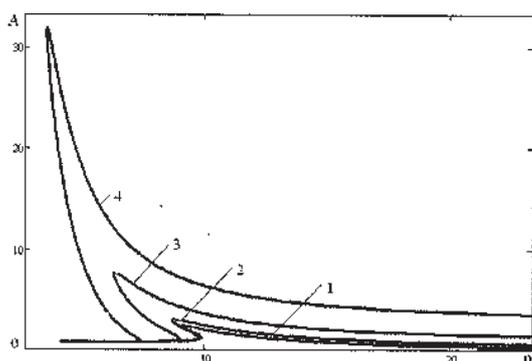


Рис.7. Резонансные кривые, при  $n=4, \varepsilon = 0,04c, Q = 0,9см,$  и различных значениях  $\lambda$

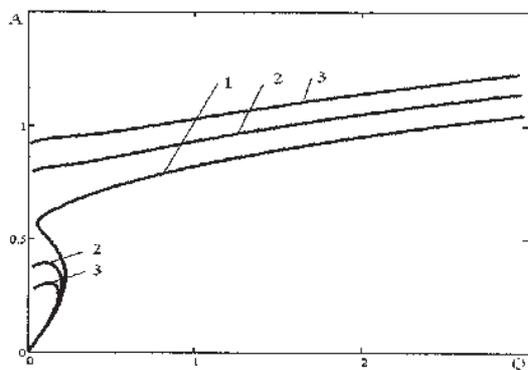


Рис.8. Амплитудная характеристика при  $n=4, \varepsilon = 0,006c, p = 15 \frac{1}{c^2}, Q = 0,9см$  и различных значениях  $\lambda$

мы исследуемой системы будут описываться уравнениями

$$\begin{aligned} \dot{a}_1 &= \frac{1}{p} \left\{ (p^2 - \omega_1^2) b_1 - \varepsilon p W_1 (a_1 - Q) + \right. \\ &\quad \left. + 2\lambda p^2 \omega_1^2 (a_1 - Q) \cos \alpha + 2\lambda p^2 \omega_1^2 b_1 \sin \alpha \right\}; \\ \dot{b}_1 &= -\frac{1}{p} \left\{ (p^2 - \omega_1^2) (a_1 - Q) + \varepsilon p W_1 b_1 + p^2 Q - \right. \\ &\quad \left. - 2\lambda p^2 \omega_1^2 (a_1 - Q) \sin \alpha + 2\lambda p^2 \omega_1^2 b_1 \cos \alpha \right\}; \end{aligned} \quad (6)$$

где  $W_1 = \frac{\omega_0^2 N_n K_1}{[(a_1 - Q)^2 + b_1^2]^{\frac{n-2}{2(n-1)}}$ ,  $\omega_1^2 = W_1 - \omega_0^2$ . Для

стационарности решений системы необходимо, чтобы  $a_1$  и  $b_1$  были постоянными. Тогда

$$U(a_1, b_1) = (p^2 - \omega_1^2) b_1 - \varepsilon p W_1 (a_1 - Q) + 2\lambda p^2 \omega_1^2 C = 0; \quad (7)$$

$$V(a_1, b_1) = (p^2 - \omega_1^2) (a_1 - Q) + \varepsilon p W_1 b_1 + p^2 Q = 0;$$

где  $C = \sqrt{(a_1 - Q)^2 + b_1^2}$ ,  $\operatorname{tg} \alpha = \frac{b_1}{a_1 - Q}$ . (8)

Возведя в квадрат (7) и (8) и сложив результаты, получим уравнение

$$p^4 - \frac{2 \left( \omega_1^2 - \frac{\varepsilon W_1^2}{2} \right)}{1 - 4\lambda^2 \omega_1^4 - \frac{Q^2}{C^2}} p^2 + \frac{\omega_1^4}{1 - 4\lambda^2 \omega_1^4 - \frac{Q^2}{C^2}} = 0 \quad (9)$$

Уравнение (9) разрешается относительно  $p^2$ :

$$p^2 = \frac{\omega_1^2 - \frac{\varepsilon W_1^2}{2}}{1 - 4\lambda^2 \omega_1^4 - \frac{Q^2}{C^2}} \pm \sqrt{\left[ \frac{\omega_1^2 - \frac{\varepsilon W_1^2}{2}}{1 - 4\lambda^2 \omega_1^4 - \frac{Q^2}{C^2}} \right]^2 - \frac{\omega_1^4}{1 - 4\lambda^2 \omega_1^4 - \frac{Q^2}{C^2}}}. \quad (10)$$

Из уравнений (7) и (8) можно получить следующие выражения:

$$A_1 = \sqrt{\frac{4\lambda^2 p^4 \omega_1^4 C^2 + \varepsilon^2 p^2 W_1^2 Q^2 + \omega_1^4 Q^2 + 4\lambda p^2 \omega_1^2 C_1 \varepsilon p W_1 Q}{(\omega_1^2 - p^2)^2 + \varepsilon^2 p^2 W_1^2}}$$

где  $A_1 = \sqrt{a_1^2 + b_1^2}$ . (11)

На рис.7 резонансные кривые построены по выражениям (10) и (11) при  $n = 4, \varepsilon = 0,04c, Q = 0,9см$  и различных значениях  $\lambda_1 = 0, \lambda_2 = 0,003, \lambda_3 = 0,007$ .

На рис.8 представлена амплитудная характеристика вынужденного колебания виброзащищаемого тела при  $n = 4, \varepsilon = 0,06c, p = 15 \frac{1}{c^2}$ ,

$Q = 0,9см$  и при  $\lambda_1 = 0, \lambda_2 = 0,0006, \lambda_3 = 0,0009$ .

Анализ графиков, представленных на рис.7 и рис.8, приводит к следующим выводам. Параметрические воздействия расширяют резонансные зоны вынужденных колебаний виброзащищаемого тела. Амплитуда виброзащищаемого

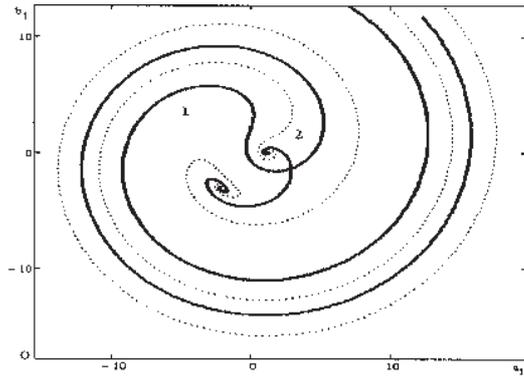


Рис.9. Диаграмма на плоскости  $(a_1, b_1)$

$$(n = 4, \varepsilon = 0.02c, Q = 0.9cm, \\ \lambda = 0, p = 8 \frac{1}{c^2}, \alpha = 0)$$

объекта слабо зависит от амплитуды горизонтальных составляющих сейсмических воздействий. Параметрические возмущения (вертикальные составляющие сейсмических воздействий) не влияют на качества виброзащитных свойств опор качения со спрямленными поверхностями. Рассмотрим теперь устойчивость полученных решений. Для анализа устойчивости стационарных решений воспользуемся линеаризованными уравнениями в вариациях:

$$p \frac{d\xi}{dt} - \frac{\partial U}{\partial a_1} \xi - \frac{\partial U}{\partial b_1} \eta = 0, \quad p \frac{d\eta}{dt} + \frac{\partial V}{\partial a_1} \xi + \frac{\partial V}{\partial b_1} \eta = 0, \quad (12)$$

и соответствующим характеристическим уравнением

$$\chi^2 + h_1 \chi / p + h_2 / p^2 = 0,$$

где

$$h_1 = \left( \frac{\partial V}{\partial b_1} - \frac{\partial U}{\partial a_1} \right), \quad h_2 = \frac{\partial V}{\partial a_1} \frac{\partial U}{\partial b_1} - \frac{\partial V}{\partial b_1} \frac{\partial U}{\partial a_1} \quad (13)$$

Устойчивость соответствующего стационарного решения (или тип особой точки) уравнения (6) определяется знаком дискриминанта  $D_0 = p^2(h_1^2 - 4h_2)$ , и знаком выражений (13). После подстановки

$$\frac{\partial V}{\partial a_1} = (p^2 - \omega_i^2) - \frac{n-2}{n-1} \varepsilon p W_1 \cos \alpha \sin \alpha + \\ + \frac{n-2}{n-1} W_1 \cos^2 \alpha - 2\lambda p^2 \omega_i^2 \sin \alpha; \\ \frac{\partial V}{\partial b_1} = \varepsilon p W_1 - \frac{n-2}{n-1} \varepsilon p W_1 \sin^2 \alpha +$$

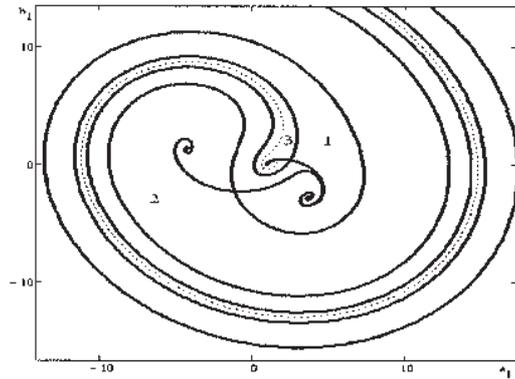


Рис.10. Диаграмма на плоскости  $(a_1, b_1)$

$$(n = 4, \varepsilon = 0.02c, Q = 0.9cm, \\ \lambda = 0.02, p = 8 \frac{1}{c^2}, \alpha = 0)$$

$$+ \frac{n-2}{n-1} W_1 \sin \alpha \cos \alpha + 2\lambda p^2 \omega_i^2 \cos \alpha; \\ \frac{\partial U}{\partial a_1} = -\varepsilon p W_1 + \frac{n-2}{n-1} \varepsilon p W_1 \cos^2 \alpha + \\ + \frac{n-2}{n-1} W_1 \sin \alpha \cos \alpha + 2\lambda p^2 \omega_i^2 \cos \alpha - \frac{n-2}{n-1} 2\lambda p^2 W_1 \cos \alpha; \\ \frac{\partial U}{\partial b_1} = (p^2 - \omega_i^2) + \frac{n-2}{n-1} \varepsilon p W_1 \cos \alpha \sin \alpha + \frac{n-2}{n-1} W_1 \sin^2 \alpha + \\ + 2\lambda p^2 \omega_i^2 \sin \alpha - \frac{n-2}{n-1} 2\lambda p^2 W_1 \sin \alpha;$$

$$\text{получим } h_1 = \frac{n}{n-1} \varepsilon p W_1 + \frac{n-2}{n-1} \frac{4\lambda^2 p^4 \omega_i^2}{\varepsilon p} \quad (14)$$

$$h_2 = (p^2 - \omega_i^2) + \varepsilon^2 p^2 W_1^2 + \frac{n-2}{n-1} W_1 (p^2 - \omega_i^2) - \\ - 4\lambda^2 p^4 \omega_i^2 \left( \frac{W_1}{n-1} - \omega_0^2 \right) - \\ - \frac{n-2}{n-1} 2\lambda p^2 W_1 (p^2 \sin \alpha + \varepsilon p \omega_i^2 \cos \alpha) \quad (15)$$

Для реальных динамических систем с положительным демпфированием  $h_1 > 0$ , так что устойчивость определяется только  $\text{sgn } h_2$ . При условии

$$p > \omega_i, \quad \varepsilon^2 p^2 W_1^2 - 4\lambda^2 p^4 \omega_i^2 \left( \frac{W_1}{n-1} - \omega_0^2 \right) - \\ - \frac{n-2}{n-1} 2\lambda p^2 W_1 (p^2 \text{tg} \alpha + \varepsilon p \omega_i^2) \cos \alpha > 0.$$

Функция  $h_2$  положительна, следовательно, верхние ветви резонансных кривых соответствуют устойчивым (рис.7). На границе устойчивости имеет место следующие соотношения параметров системы

$$p = \omega_1, \quad \lambda = \frac{\varepsilon}{2p} \frac{1}{\sqrt{1 - (n-1)\frac{\omega_0^2}{p^2} + (n-2)\left(\frac{\operatorname{tg}\alpha}{\varepsilon p} + 1\right)}} \quad (16)$$

Обратимся теперь к оценке влияния начальных условий. На рис.9 и рис.10 проведены результаты решения уравнения (6) для следующих параметров системы  $\varepsilon = 0,02c$ ,  $Q = 0,9cm$ ,  $\lambda = 0$ ,  $p = 8$ ,  $\alpha = 0$ ,  $\lambda = 0,02$ .

В этом случае вся область начальных значений делится на две части. Тривиальное решение является нерезонансным, а нетривиальное решение резонансным. Имеются три особые точки: 1 и 3 – устойчивые фокусы, 2 – седло. Из сравнения представленных диаграмм видно, что с ростом  $\lambda$  область начальных условий, определяющая резонансные решения, увеличивается, в то время как область начальных условий,

определяющая нерезонансные решения, уменьшается.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бисембаев К. Колебания тела на опорах со спрямленными поверхностями // Изв. АН КазССР. сер. физ.-мат. 1988. №3. с. 65-69.
2. Бісембаев К., П'ятецький В. О. Дослідження нелінійних коливань тіла на опорах кочення зіспрямленими поверхнями // Вісник Київського Університету. Физ.-мат. Науки. №5. с.12-17.

#### Резюме

Түзетілетін беттермен шектелген тенселмелі тірекке орнатылған дененің релаксацияланатын жер қабатындағы домалау үйкелісін ескерген жағдайдағы горизонталь және вертикаль ауытқудың өсерінен болатын сызықты емес тербелісі зерттелген. Жүйенің өтпелі режимі зерттелді және стационар күйінің орнықтылық критерийі анықталды.

#### Summary

Nonlinear oscillations of solids on bearing, bearers of which have forms of high order surfaces have been investigated. Transitional regime has been examined and criterion for stability of stationary condition of the system has been determined.

Казахский Национальный

Педагогический Университет им. Абая,

г. Алматы

Поступила 12.04.2010 г.

УДК 547.496.3

М.Ж. ЖУРИНОВ, А.М. ГАЗАЛИЕВ, М.Б. ИСАБАЕВА,  
О.В. БАКБАРДИНА, А.С. ЕСКАЛИЕВ, М.К. ИБРАЕВ

## СИНТЕЗ ТИОМОЧЕВИННЫХ И ТИАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

В данной работе осуществлено взаимодействие 1,3,5-триметил-4-аминометилпиразола с различными изоцианатами. Полученные соединения представляют собой потенциально биологически активные соединения.

Известно, что вещества, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты, в том числе и азотсодержащие, занимают первое место в общем арсенале всех лекарственных препаратов [1]. Среди них, вследствие большей препаративной доступности, особое место занимают производные пиразолов. За последние годы это вызвано все большим применением его производных в качестве лекарственных препаратов, красителей, люминесцентных и флюоресцентных веществ. Производные пиразола относятся к старейшим противовоспалительным и обезболивающим лекарственным веществам. Среди фармацевтических препаратов с пиразольным гетероциклом особое значение приобрели производные антипирина (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолона), амидопирина и анальгина, проявляющие жаропонижающее и болеутоляющее действие [2]. Исследования по поиску новых биологически активных производных в ряду соединений с пиразольным циклом продолжаются. Так, в работе [3] приведен синтез и противодиабетическая активность новых 1-замещенных производных 3,5-диметилпиразола.

Тиомочевинные производные также обладают рядом ценных и практически полезных свойств, широко применяются не только в органическом синтезе, но и в промышленности, сель-

ском хозяйстве, медицине. Из литературных данных известно, что тиомочевинные производные обладают ценными фармакологическими свойствами, проявляют инсектицидную, фунгицидную и другие виды биологической активности и применяются в качестве антитуберкулезных, противоопухолевых, противовоспалительных, антимикробных, противоязвенных и других терапевтически активных веществ [4, 5]. Кроме того, известно, что введение серы в структуру органических соединений за счет ее легкой окисляемости в организме приводит к общему снижению токсичности.

В то же время, на основе базового пиразольного фрагмента, соединения, содержащие тиомочевинные или тиаомидные группировки, в литературе практически не описаны.

С этой целью нами на основе 1,3,5-триметил-4-аминометилпиразола осуществлено взаимодействие с аллилотиоцианатом, 2,3-дибромпропилотиоцианатом [6], 4-бромбензоилизотиоцианатом и 2-фуранкарбоксиизотиоцианатом. Синтез ацильных изотиоцианатов проводили препаративно удобным методом *in situ* (без выделения), нагреванием соответствующих хлорангидридов (*n*-бромбензоилхлорид, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) с роданистым калием в среде ацетона.

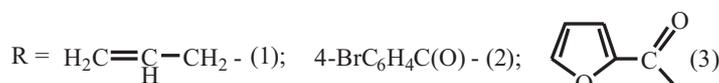
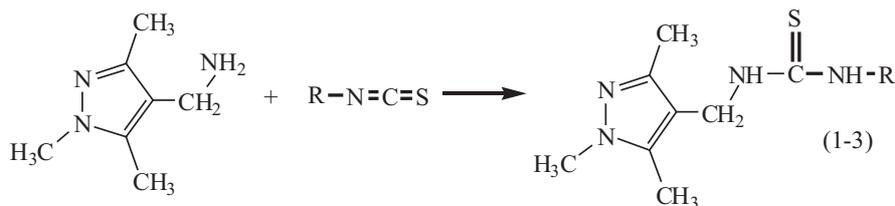


Таблица. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-3)

№ соед.	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
2.1	86	71-72	55,79	7,17	23,66	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	55,43	7,61	23,51
2.2	79	132-133	47,59	4,12	14,75	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> OS	47,25	4,49	14,69
2.3	74	97-98	53,67	5,21	19,29	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	53,41	5,52	19,16

Установлено, что реакция 1,3,5-триметил-4-аминометиленипиразола с выбранными изотиоцианатами протекает легко при небольшом нагревании реакционной смеси до 50 °C.

Полученные производные 1,3,5-триметил-4-аминометиленипиразола представляют собой хорошо кристаллизующиеся белые кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях. Полученные соединения представляют собой потенциально биологически активные соединения.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений (1-3) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией и масс-спектрометрией.

В ИК-спектрах полученных соединений (1-3) присутствуют полосы поглощения в области 1545-1535 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (1-3) проявляются метильные протоны пиразольного кольца в виде трех синглетов, а также протоны ароматических и алифатических остатков.

Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (1) в области 2,06 и 2,16, 3,6 м.д. присутствуют интенсивные узкие синглеты почти эквивалентных метильных протонов пиразольного кольца. Аллильные протоны СН<sub>2</sub>= тиомочевинного фрагмента проявляются четким кватертом дублетов в области 5.10-5.35 м.д. с КССВ J = Гц. Метиновый протон при двойной СН= связи проявляется сложным мультиплетом с центром 5,91 м.д. Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворах CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений ±0,1-0,2 м.д.).

Температура плавления определена на приборе «Voetius» (погрешность измерений ±0,1 °C).

**1-Аллил-3-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)тиомочевина (1).** К раствору 0,005 моль 1,3,5-триметил-4-аминометиленипиразола в 15 мл изопропилового спирта при охлаждении и перемешивании постепенно прибавили 0,005 моль аллилизотиоцианата в 10 мл изопропилового спирта. Контроль над ходом реакции производили при помощи тонкослойной хроматографии. После испарения растворителя выпал осадок белого цвета. Перекристаллизовывали из бензола. Выход 86 %.

**1-(4-бромбензоил)-3-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)тиомочевина (2) и 1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-фуран-2-ил-тиомочевина (3)** синтезированы аналогично соединению (1).

Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-3) представлены в таблице.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.
2. Иванский И.В. Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие для ун-тов. М.: Высшая школа, 1978. 559 с.
3. Soliman R., Darwish Suzan A.S. Antidiabetic activity of some 1-substituted 3,5-dimethylpyrazoles // J. Med. Chem. 1983. V.26, №11. P. 1659-1663.
4. Мозолис В.В., Йокубайтуме С.П. Синтез N-замещенных тиомочевин // Успехи химии. 1973. №7. С.1310-1324.
5. Патент США 5190961. Производные тиомочевины. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе / William W.B., Dickison H.L.; опубл. 02.03.93, РЖХим. 1995. 15059П.
6. Федосеев В.М., Литвинов Л.Н. Синтез 2-окси-5-изотиоуронийметилтиазолина // Журнал общ. химии. 1964. Вып. 34. С.557.

#### Резюме

Берілген жұмыста 1,3,5-үшметил-4-аминометилпиразолдың түрлі изотиоцианаттармен өзара әрекеттесуі жүзеге асырылды. Алынған қосылыстар потенциалды биологиялық белсенді қосылыстар болып табылады.

#### Summary

In the work there has been performed the interaction of 1,3,5-trimethyl-4-amynomethylene-pyrazol with different isothiocyanates. The compounds obtained represent potentially biologically active compounds.

Қарағандинский государственный

технический университет

Поступила 16.06.2010 г.

УДК 541.13; 541.13.7

БАЕШОВ А.Б., ИВАНОВ Н.С., ЖУРИНОВ М.Ж.

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ МОЛИБДЕНА В СЕРНОКИСЛЫХ РАСТВОРАХ

Исследовано электрохимическое поведение молибдена в сернокислых растворах потенциодинамическим методом. Изучено влияние скорости развертки потенциала, концентрации серной кислоты, температуры электролита и предварительной поляризации на участок активного растворения молибдена. При снятии циклических поляризационных кривых показано, что в катодном цикле не происходит обратного восстановления растворившегося молибдена.

Одной из важнейших научно-технических проблем современности является переработка отходов тугоплавких металлов. При этом практически все известные технологии основаны на высокотемпературном химическом растворении в концентрированных кислотах. Электрохимические методы позволяют проводить обработку отходов в мягких условиях, однако для их успешного практического внедрения необходимо проведение всесторонних исследований и в этой связи изучение электрохимического поведения молибдена в сернокислых растворах является актуальной задачей.

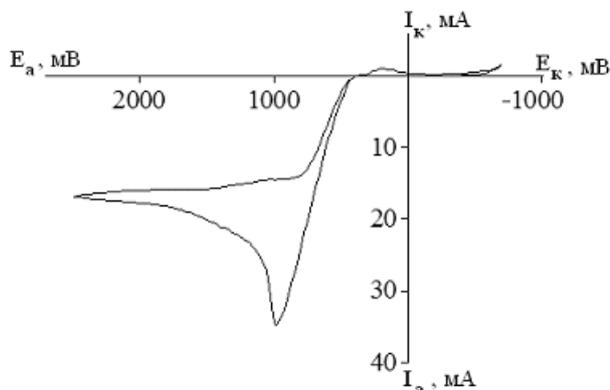
Снимались циклические анодно-катодные, катодно-анодные и анодные поляризационные кривые в растворах серной кислоты относительно хлорсеребряного электрода сравнения в насыщенном KCl ( $E=+0,203\text{В}$ ). Стационарный потенциал молибдена в 1М растворе серной кислоты колеблется в пределах  $+0,18-0,21\text{В}$ . На анодно-катодной поляризационной кривой, изображенной на рисунке 1, отмечается начало растворения при потенциале  $0,37\text{В}$  с максимумом при  $1,01\text{В}$  и далее наблюдается область растворения молибдена в транспассивном состоянии, т.е. через слой оксидной пленки, при этом выделения кислорода не происходит. На катодно-анодной поляризационной кривой происходят явления аналогичные описанным выше, однако максимум тока окисления ниже на  $10,7\text{мА}$ , что может быть вызвано тормозящим влиянием гидроксида металла, образующимся в катодном цикле.

Растворение молибдена протекает с образованием его кислородных соединений различной валентности, при этом на электроде наблюдается образование фиолетового осадка состава  $\text{H}_x\text{MoO}_n$ . При смещении потенциала в катодном направлении при потенциале  $0,32\text{В}$  наблюда-

ется катодный ток восстановления оксидной пленки и далее при потенциале  $-0,52\text{В}$  – выделение водорода, т.е. восстановления растворившегося молибдена не происходит.

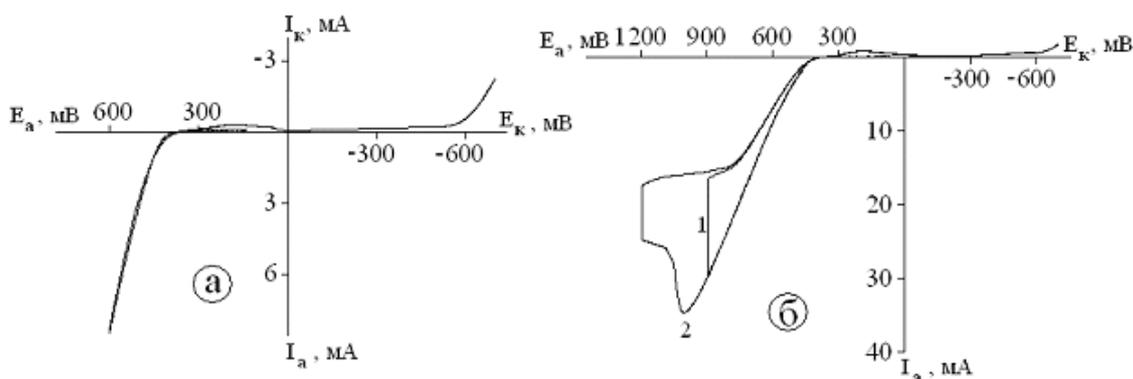
Процессы, происходящие при анодном растворении молибдена, рассмотрены в ряде работ [1, 2]. В системе молибден-кислород известно пять индивидуальных окисных фаз: д-фаза  $\text{MoO}_2$ , г-фаза  $\text{MoO}_{2,75}$ , в-фаза  $\text{MoO}_{2,87}$ , вг-фаза  $\text{MoO}_{2,89}$ , б-фаза  $\text{MoO}_3$ . Кроме того, имеются еще промежуточные фазы: (б+вг)-фаза  $\text{MoO}_{2,90}$  и (д+г)-фаза, соответствующая оксиду  $\text{MoO}_{2,5}$ .

В работе [3] авторы приходят к выводу, что пассивирующая пленка на молибдене состоит в основном из д-фазы  $\text{MoO}_2$ , а не из г-фазы  $\text{MoO}_{2,75}$ , как указывалось в работах [1, 2]. Эти данные согласуются с результатами работ [4, 5], где показано, что именно реакция окисления  $\text{MoO}_2$  до шестивалентного состояния определяет скорость анодного активирования этого металла, а не прямое окисление металлического молибдена до шестивалентного состояния. Таким образом, процесс анодного растворения молибдена тормозит-



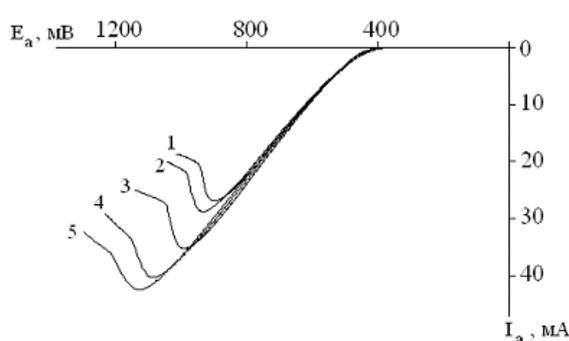
$\text{C H}_2\text{SO}_4 = 1\text{М}$ ,  $t=25^\circ\text{C}$ ,  $V= 50 \text{ мВ/с}$

Рис. 1. Циклическая анодно-катодная поляризационная кривая молибденового электрода



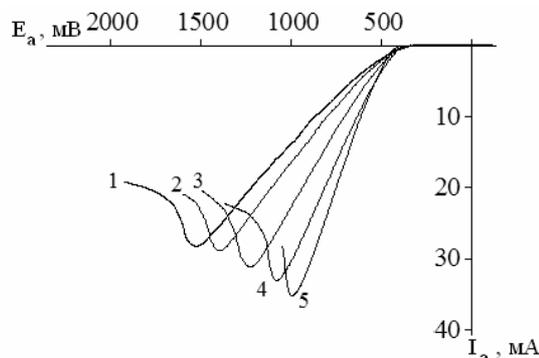
$C H_2SO_4 = 1M, t=25^0C, V = 50 мВ/с; а - E = 600мВ, б - 1 - E = 900мВ; 2 - 1200мВ$

Рис. 2. Циклические анодно-катодные поляризационные кривые с промежуточным потенциостатическим электролизом



$C H_2SO_4 = 1M, t=25^0C, V, мВ/с: 1 - 15; 2 - 25; 3 - 50; 4 - 100; 5 - 150$

Рис. 3. Анодные поляризационные кривые молибденового электрода при разных скоростях развертки

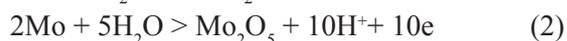
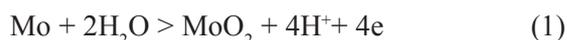


$t=25^0C, V = 50 мВ/с; раствор xH_2SO_4, + yNa_2SO_4: 1 - 1M Na_2SO_4; 2 - 0,75M Na_2SO_4 + 0,25M H_2SO_4; 3 - 0,5M Na_2SO_4 + 0,5M H_2SO_4; 4 - 0,25M Na_2SO_4 + 0,75M H_2SO_4; 5 - 1M H_2SO_4$

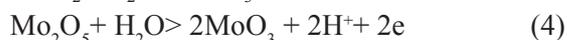
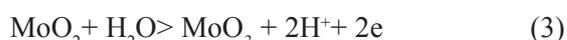
Рис. 4. Анодные поляризационные кривые молибденового электрода при разных концентрациях серной кислоты

ся вследствие образования сравнительно толстой пленки из плохопроводящих и труднорастворимых б- и (б+вр)-фаз [3].

Авторы [6] изучали электрохимическое поведение молибдена в 1М серной кислоте и предположили, что окисление происходит по следующим реакциям:



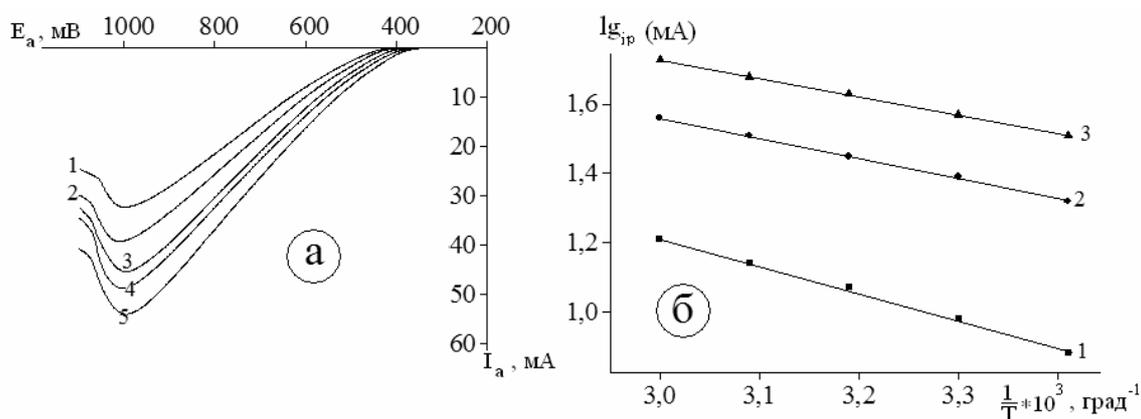
В свою очередь, этот оксид может окисляться далее:



На рисунке 2 изображены циклические анодно-катодные поляризационные кривые с промежуточным потенциостатическим электролизом

в течение 1 минуты при потенциалах +0,6В, +0,9В и +1,2В. Установлено, что при задержке потенциала на +0,6В падения тока практически не происходит, что свидетельствует о равенстве скоростей электрохимической стадии и последующего химического растворения продуктов электролиза. Потенциостатический электролиз при +0,9В и +1,2В сопровождается падением тока с 30мА до 16,5мА и с 25мА до 17мА соответственно. Таким образом, пассивация электрода вызывается не только оксидной пленкой, но и нерастворимыми продуктами электролиза.

Далее исследовался участок активного растворения молибдена в интервале потенциалов от +0,38В до +1,2В. Изучено влияние скорости



С  $\text{H}_2\text{SO}_4 = 1\text{M}$ ,  $V = 50 \text{ мВ/с}$ ; а – t, °С: 1 – 20; 2 – 30; 3 – 40; 4 – 50; 5 – 60; б –  $\Delta E$ , мВ: 1 – 400; 2 – 600; 3 – 800  
 Рисунок 5 – а – Анодные поляризационные кривые молибденового электрода при разных температурах раствора;  
 б – зависимость логарифма тока от  $1/T$  при различных перенапряжениях

развертки потенциала на ход анодных кривых в 1M растворе серной кислоты.

Как видно из рисунка 3, с увеличением скорости развертки максимум тока окисления молибдена возрастает, а потенциал пика тока растворения молибдена смещается в сторону положительных значений, все это свидетельствует о диффузионном контроле скорости процесса. В данном случае диффузии продуктов электролиза в глубь раствора препятствует плотный осадок на поверхности электрода.

Исследовано влияние концентрации серной кислоты на участок активного растворения молибдена при постоянной ионной силе раствора. Из рисунка 4 видно, что с ростом концентрации ионов водорода в растворе от 1M раствора сульфата натрия до 1M раствора серной кислоты с шагом 0,25M, происходит увеличение анодных максимумов тока окисления молибдена и смещение их потенциалов в катодном направлении. Такое влияние протонов на анодное растворение молибдена указывает на их непосредственное участие в электрохимическом окислении металла.

Изучено влияние температуры электролита и установлено, что ее повышение вызывает рост анодных максимумов токов окисления молибдена, также при этом увеличивается угол наклона анодных кривых, что свидетельствует о повышении скорости процесса, при этом не происходит смещения потенциала пика тока. Из угловой зависимости  $1/T - \lg i_p$  (рисунок 5б) рассчитана энергия активации, величина которой составила при перенапряжениях 400, 600 и 800 мВ составила 7,778, 7,259 и 5,885 кДж/моль соответственно,

что свидетельствует о протекании процесса в диффузионном режиме.

Также установлено, что не происходит значительных изменений в ходе анодных кривых при потенциалах предварительной поляризации в области  $-0,3\text{В} \div +0,3\text{В}$ , когда на молибдене не происходит ни катодных, ни анодных процессов. Если поляризацию молибдена проводить после выделения водорода на нем, наблюдается значительное смещение максимума тока и уменьшение наклона поляризационной кривой. Это может быть вызвано тормозящим влиянием гидридов молибдена, образовавшихся при катодном выделении водорода. После предварительной поляризации при потенциале  $+0,6\text{В}$ , также происходит торможение скорости процесса, что вызвано пассивацией продуктами электролиза, так как этот потенциал входит в область активного растворения молибдена.

В результате проведенных теоретических и экспериментальных исследований получены новые научно обоснованные результаты, позволяющие осуществлять подбор оптимальных условий при разработке технологий утилизации молибденовых отходов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Поздеева А. А., Антоновская Э.И., Сухотин А. М. Пассивность молибдена. // Защита металлов. -1965. -Т.1, №1. -С.20-28.
- 2 Pozdeeva A.A., Antonovskaja E.I., Sukhotin A.M. // Corrosion.Sci., V.6.-1966.-P.149.
- 3 Сухотин А. М., Поздеева А. А., Антоновская Э.И. Пассивность металлов и электрохимия их окислов. Молибден. // Труды института прикладной химии. Москва, 1971. -В.67.-С.5-17.

4 Heumann T., Hauck G. Zur Frade der kinetik der molybdanautlosung in electrolyten, Z. Metallkunde, 56 (2), 1965. S.75-78.

5 Heumann T., Hauck G. Z. Reaktions kinetik der anodischen auflosung von molibdan und raitgeseze der oxidschichtbildung in alkalischen und sauren elektrolyten // Ber. Bunsenges phys. Chem., 71. – 1967, №4. - S.404-410.

6 Бундже В.Г., Горбачева В.М., Дунаев Ю.Д., Кирьяков Г.З. Электрохимическое поведение молибдена и вольфрама в кислых и нейтральных растворах // Электроды и электролиты. АН КазССР. Труды института химических наук. -1967. -Т.15. - С.15-20.

### Резюме

Күкірт қышқылды ортада потенциодинамикалық әдіс арқылы молибденнің электрохимиялық қасиеті зерттелінді. Молибденнің қарқынды еру аймақтарына потенциал берілу жылдамдығының, күкірт қышқылы концентрациясының, электролит температурасының және алдын ала поляризациялаудың өсерлері зерттелді. Циклдік поляризациялық кысықтарды түсіру кезінде еріген молибденнің элементті түріне дейін тотықсызданбайтыны көрсетілді.

### Summary

Electrochemical behavior of molybdenum in sulfuric acid solution by registration potentiodynamic polarization curves. The influence of velocity of potential unrolling, the temperature of the electrolyte, concentrations of the sulfuric acid on process of electrochemical dissolution of molybdenum was studied. It is shown, that the recovery of molybdenum in cathode cycle does not occur.

АО «Институт органического катализа  
и электрохимии им. Д.В. Сокольского», г. Алматы

Поступила 24.05.2010 г.

УДК 547.94:547.239.2

М.Ж. ЖУРИНОВ, О.А. НУРКЕНОВ,  
С.Д. ФАЗЫЛОВ, Ж.Б. САТПАЕВА, А.Е. АРИНОВА

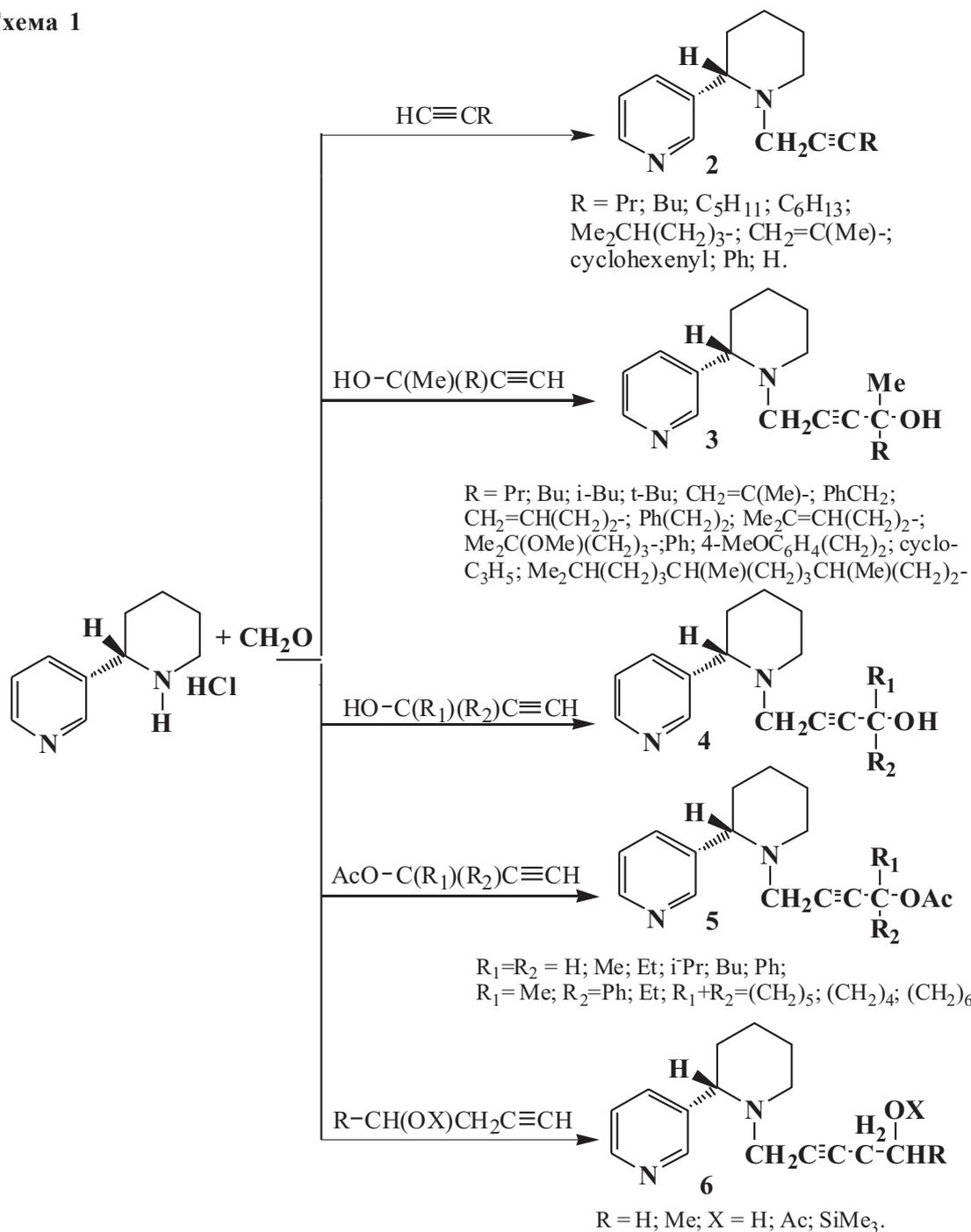
## АЦЕТИЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНАБАЗИНА

Предпринята попытка систематизации, обобщения основных данных о получении, строении, реакционной способности и биологической активности ацетиленсодержащих производных анабазина

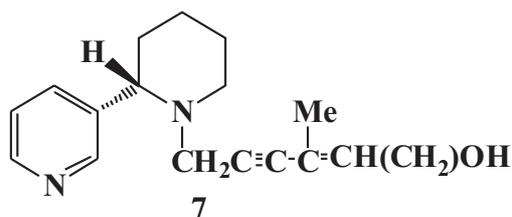
Ацетилен и его производные являются важными синтонами для конструирования разнообразных гетерополифункциональных соединений. Соединения ацетиленового ряда представляют весьма перспективный класс для поиска активных лекарственных препаратов, обладающих терапевтическим действием при целом ряде заболеваний, и особенно важна способность отдельных представителей высоконасыщенных аминов повышать устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешних факторов. Среди них особое место занимают ацетиленовые амины, а их производные с различными функциональными группами открывают широкие возможности для синтеза новых групп перспективных непредельных соединений. Ацетиленовые азотсодержащие соединения обладают ценными для медицины биологическими свойствами. Например, некоторые из них являются эффективными противораковыми агентами [1, 2], противоопухолевыми антибиотиками [3], ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ [4], а также важными синтетическими интермедиатами [5-8].

Для получения ацетиленсодержащих производных алкалоида анабазин используют реакции алкилирования, фосфорилирования, присоединения по Михаэлю, реакцию Манниха. Классическая реакция Манниха включает взаимодействие трех компонентов – терминального алкина, формальдегида (генерируемого *in situ* из параформа) и вторичного амина. Так, в работе [9] описывается синтез производных N-пропаргиланабазина с различными заместителями у атома углерода алкинового фрагмента реакцией гидрохлорида анабазина (1) с терминальными алкинами и параформом (схема 1). В качестве алкинов были взяты ацетиленовые углеводороды, такие как первичные, вторичные и третичные пропаргиловые спирты, их ацетаты, содержащие алифатические, алициклические и аромати-

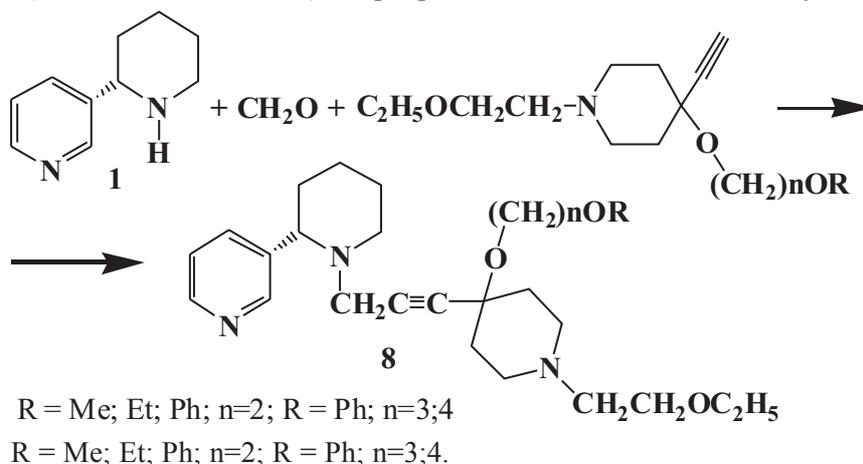
Схема 1



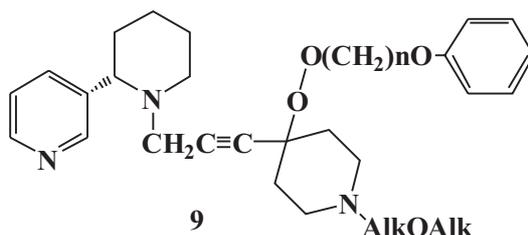
ческие заместители, а также гомопраргильных спиртов. Показано, что реакция протекает гладко в случае образования продуктов (2). При получении соединений (3,4) наблюдается образование побочных продуктов – полуацеталей и аминалей, но в незначительных количествах. Побочные процессы наблюдаются и при синтезе ацетиленсодержащего производного анабазина (5). Установлено, что наиболее высокие выходы (до 70%) целевых продуктов (6) получают при проведении реакции Манниха анабазина гидрохлорида и параформа с эфирными производными гомопраргильного спирта в виде ацетатов или триметилсилиловых эфиров. Следует отметить, что при взаимодействии анабазина с метилциклопропилэтинилкарбинолом наряду с основным продуктом (3) получается побочные продукты – сопряженные 1,3-енины (7) (смесь *Z,E*-изомеров – 1:5).



В Институте химических наук РК под руководством академика К.Д. Пралиева с сотр. проводятся исследования по синтезу и изучению фармакологических свойств ненасыщенных азотсодержащих гетероциклов, содержащих в структуре молекулы общий структурный фрагмент – «N-этоксипиперидин», что указывает на решающую роль этоксиэтильного заместителя в проявлении биологической активности молекулы [10, 11]. Сочетание различных фармакофорных групп, ацетиленовой связи и фрагменты природного соединения в одной молекуле может привести к получению веществ с очень интересными свойствами. Так, вышеуказанными авторами был осуществлен синтез анабазинсодержащего диалкоксиалкилпроизводного пиперидина, полученного в условиях реакции Фаворского, взаимодействием анабазина с параформом и алкинами [12]. В качестве алкинов были выбраны алкокси- и феноксипиперидиновые эфиры N-этоксипиперидина, которые проявили *in vitro* анальгетическую, спазмолитическую и другие виды активности [13]. Синтезированные простые эфиры 1-(2-этоксипиперидин)-4-[3-анабазин-1-ил-1-проп-1-инил]пиперидин-4-ола (8) представляет собой вязкие масла, и для проведения фармакологических исследований получены их твердые комплексы с циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД). Результаты биологических исследований показали, что изученные соединения (8) не обладают антибактериальным действием и не влияют на рост грамположительных (стафилококки) и грамотрицательных (*E. Coli* и сальмонеллы) микроорганизмов на мясопептонном бульоне.

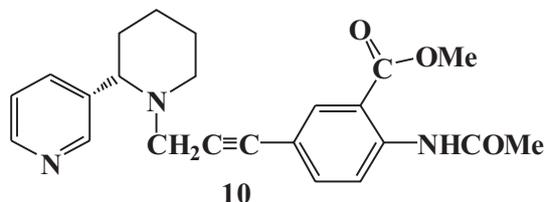


В работе [14] описан синтез и изучена токсичность и анальгетическая активность ацетиленовых азотсодержащих гетероциклических соединений (9), имеющих в составе фармакологически активные N-алкоксиалкилпиперидин в сочетании с фрагментами анабазина и некоторых биогенных аминов в различных структурных комбинациях. Синтез ацетиленовых аминов (8) был осуществлен как в классических условиях, так и в условиях микроволнового облучения в присутствии межфазного катализатора – бромид тетрабутиламмония.

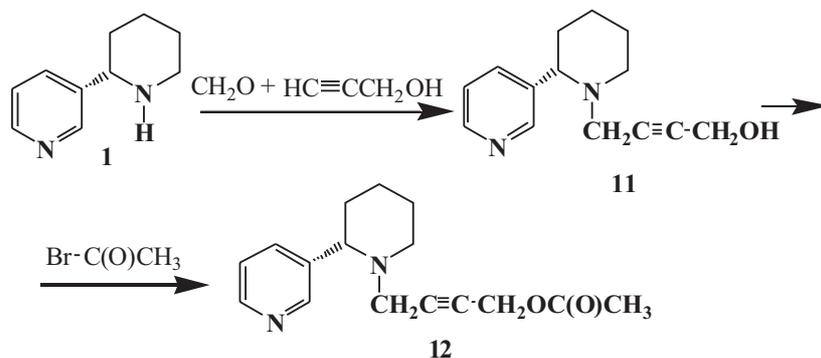


Фармакологическая испытания синтезированных анабазинсодержащих ацетиленовых аминов (9) показали выраженную анальгетическую активность и низкую токсичность ( $LD_{50}$  в пределах 300-1500 мг/кг).

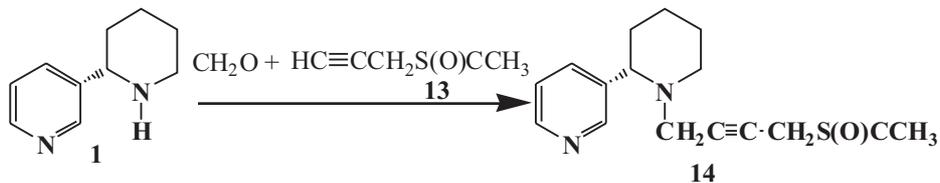
С использованием реакций Манниха в работе [15] синтезирован 3-арилпроп-2-иниланабазин, где в качестве ацетиленового компонента выбран метил-2-(N-ацетиламино)-5-этинилбензоат. Конденсацию замещенного фенилацетилена с анабазином и параформом проводили с применением каталитических количеств CuI в диоксане при 85-90°C. Выход продукта (10) составил 77%.



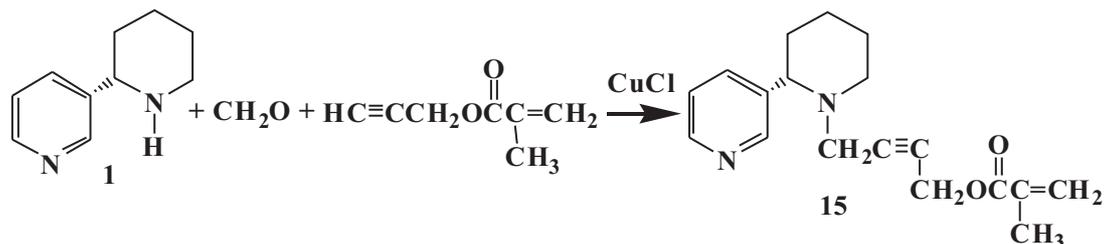
С целью изучения холинолитической активности аминобутиновых эфиров в работе [16] осуществлен синтез анабазинобутиновых эфиров уксусной и тиоуксусной кислот. Вначале аминотетилированием пропаргилового спирта в присутствии каталитических количеств CuCl синтезирован 4-гидроксибутинилабазин (11), далее взаимодействием его с бромистым ацетилком получен N-(4-ацетоксибут-2-инил)анабазин (12).



Анабазиновое производное тиоуксусной кислоты было получено следующим способом: взаимодействием бромистого пропаргила с тиоацетатом калия синтезирован S-пропаргилтиоацетат (13), который аминотетилированием был превращен N-(4-ацетилмеркаптобут-2-инил)анабазин (14). Фармакологические исследования соединений (12, 14) на мускаринолитическое свойство показало, что замена эфирного атома кислорода в соединений (12) на серу активность снижается на 2 порядка.

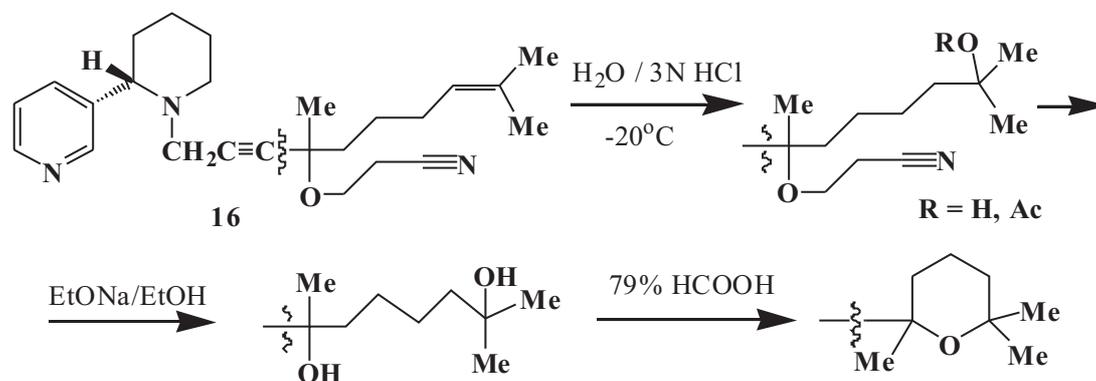


В [17] описывается способ получения ненасыщенного производного ацетиленового аминоэфира на основе алкалоида анабазин (15). Сущность предлагаемого способа заключается во взаимодействии анабазина, параформальдегида и пропаргилового эфира метакриловой кислоты в диоксане в присутствии катализатора.

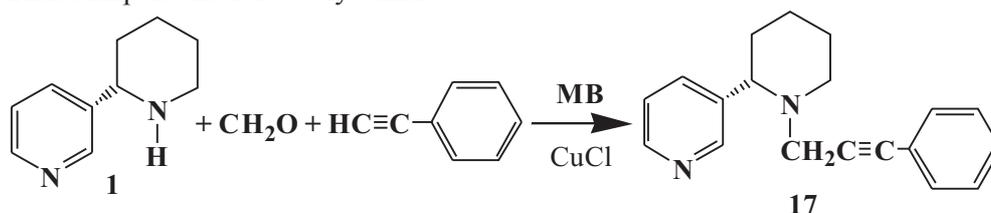


Соединение (15) может применяться в качестве ингибиторов коррозии в кислотах и средах нефтепереработки, золотоулавливателя в рудниках.

Ацетиленовые производные анабазина были получены и в [17а], конденсацией алкалоида с (2-цианоэтокси)дегидролиналолом и формальдегидом. Синтезированный (2S,4<sup>c</sup>RS)-N-[4-(2-цианоэтокси)-4,8-диметилнон-7-ен-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (16) далее был подвергнут следующим превращениям:

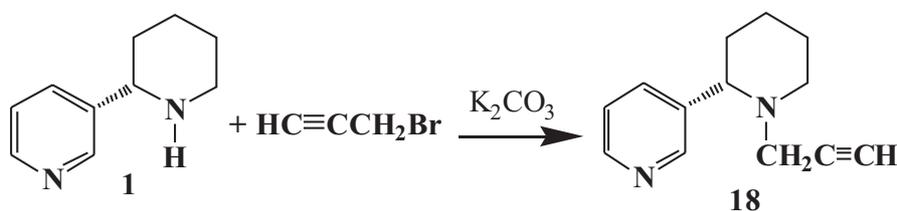


В [18] была изучена реакция С-Н аминотетилирования фенилацетилена анабазином и параформом в условиях микроволнового облучения.

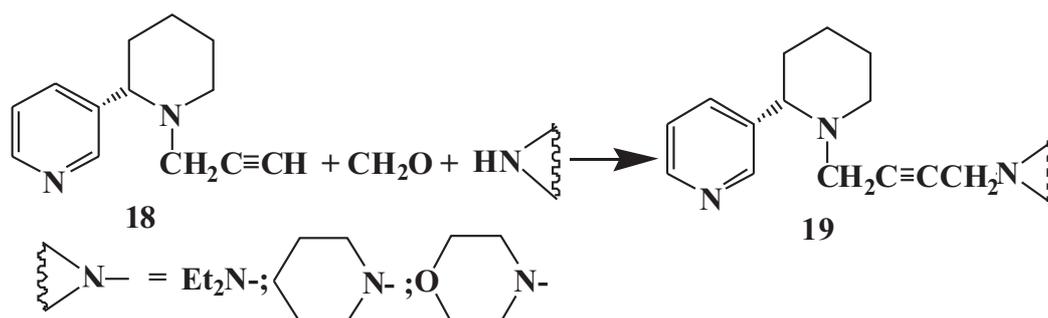


Показано, что микроволновым облучением реакционной смеси, состоящей из фенилацетилена, параформа и анабазина при мощности исходящего облучения 350 Вт в течение 3-5 минут в отсутствие растворителя удается синтезировать целевой продукт (17). В качестве катализатора применялись 3 капли свежеприготовленной суспензии 1 г однохлористой меди в 3,5 мл ДМФА. Установлены зависимости выхода продукта аминотетилирования (17) от мощности излучения и времени реакции. Предложенный метод проведения реакции аминотетилирования характеризуется заметным сокращением реакционного времени по сравнению с классическим методом.

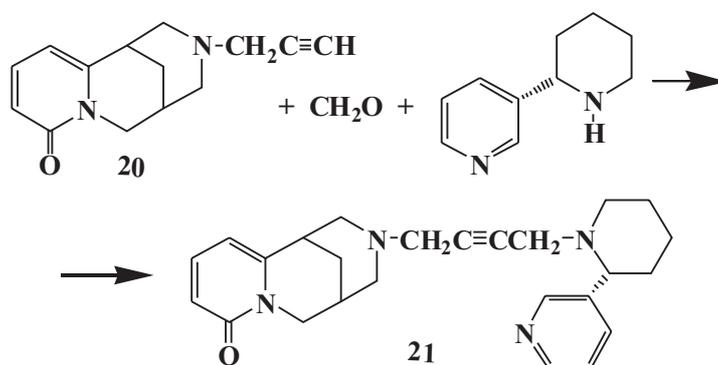
Пропаргиламины – важные синтетические интермедиаты для синтеза различных азотистых соединений и компонент многих биологически активных соединений. Так, в [19] был осуществлен синтез 3-(N-анабазинил)-1-пропина (18), взаимодействием алкалоида анабазин с пропаргилбромидом в среде абсолютного ацетона в присутствии  $K_2CO_3$  с выходом целевого продукта 57 %.



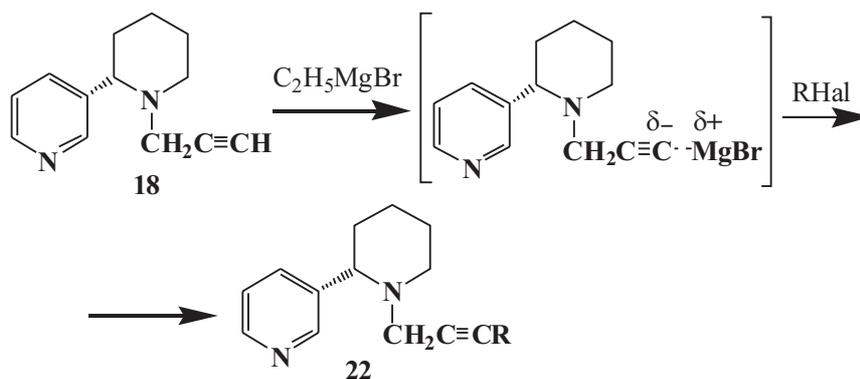
Показано, что в 3-(N-анабазинил)-1-пропине (18), ацетиленовый водород обладает определенной подвижностью, что позволяет провести с ним реакцию аминотетилирования по Манниху с различными аминами [20-22]. Реакция аминотетилирование проводилась в среде тетрагидрофурана в присутствии свежеприготовленного катализатора CuCl при температуре 45-50°C. Синтезированные 1-N-анабазинил-4-N-аминобутин-2 (19) представляют собой кристаллические вещества, хорошо растворимые во многих органических растворителях.



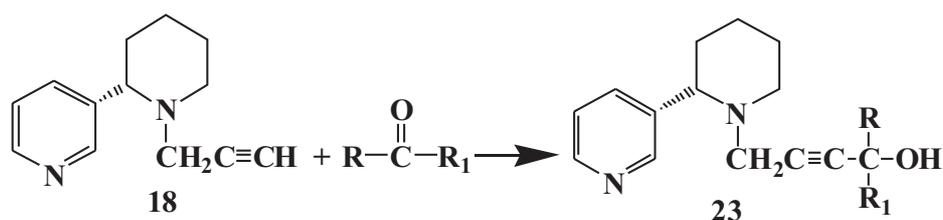
В [23] на основе цитизина синтезирован ряд ацетиленсодержащих диаминов. Одним из них является 1-цитизино-4-анабазино-бутин-2 (21), который был получен взаимодействием 3-(N-цитизинил)-1-пропина (20) с анабазинном в растворе диоксана с параформом в присутствии каталитических количеств  $\text{AgNO}_3$ .



Известно, что на реакционную способность и биологические свойства соединений влияет природа заместителей при тройной углерод-углеродной связи [24]. Реакцию алкилирование 3-(N-анабазинил)-1-пропина (18) проводили с использованием реактивов Гриньяра. Выходы целевых продуктов (22) составили 51-79%.

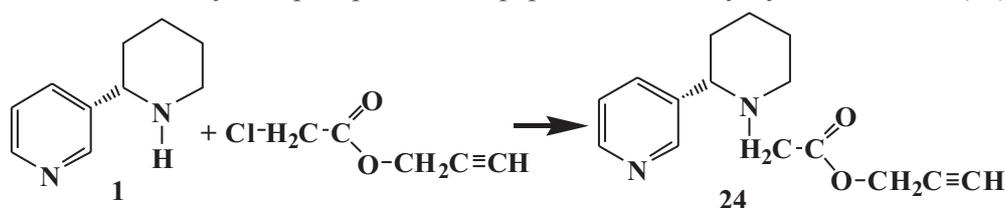


Весьма интересны с точки зрения как химических, так и физиологических свойств ацетиленовые аминспирты, что связано с наличием в их структуре тройной связи, гидроксильной группы и аминофункции. В [25] осуществлен синтез ряд новых аминацетиленовых спиртов в условиях реакции Фаворского на основе 3-(N-анабазинил)-пропина (18). Взаимодействие анабазинпропина (18) с различными кетонами проводили в среде различных растворителей в присутствии порошкообразного гидроксида калия. Показано, что реакция лучше идет в более полярных апротонных средах (диоксан, тетрагидрофуран, эфир). Выходы продуктов (23) составили 49-52%. Наибольший выход целевого аминспирта наблюдается при реакции с метилацетофеноном, что, видимо связано с большей полярностью  $\text{C}=\text{O}$  связи.

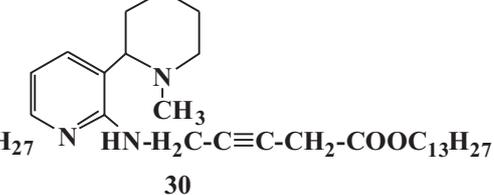
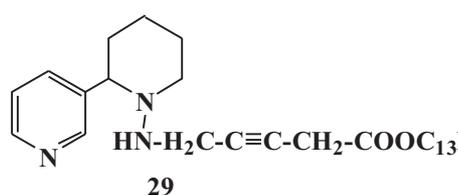
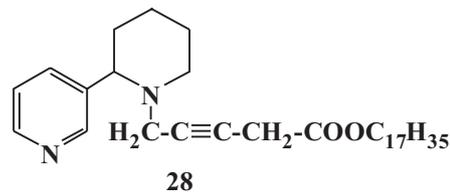
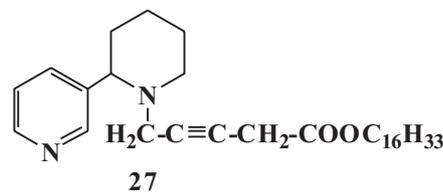
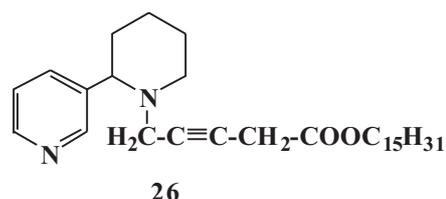
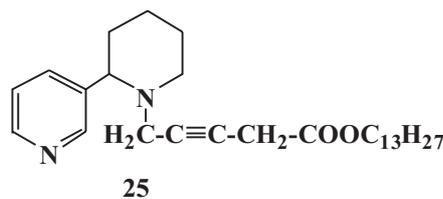


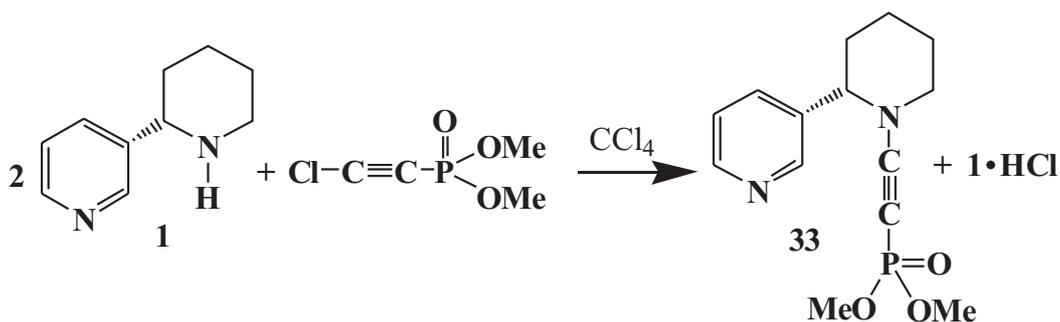
Также было изучено влияние каталитических количеств 18-краун-6 на выход целевых аминокетеновых спиртов (18) [26]. Показано, что использование 18-краун-6 способствует повышению выходов продуктов реакции на 10-15%.

Среди ацетиленовых соединений особое место занимают ацетиленовые аминоэфиры, представляющие собой весьма интересный класс соединений с точки зрения химических и фармакологических свойств. Введение в структуру природных биоактивных соединений ацетиленового фрагмента и карбонильной группы, имеющих легко поляризуемую систему  $\pi$ -электронов, увеличивает число центров рецепторного связывания и, следовательно, потенциально способствует проявлению физиологической активности. Синтез ацетиленового аминоэфира (24) осуществлялся взаимодействием алкалоида анабазин с пропаргиловым эфиром хлоруксусной кислоты [27, 28]. В результате реакции с 57%-ным выходом был получен пропаргиловый эфир N-анабазинилуксусной кислоты (24).

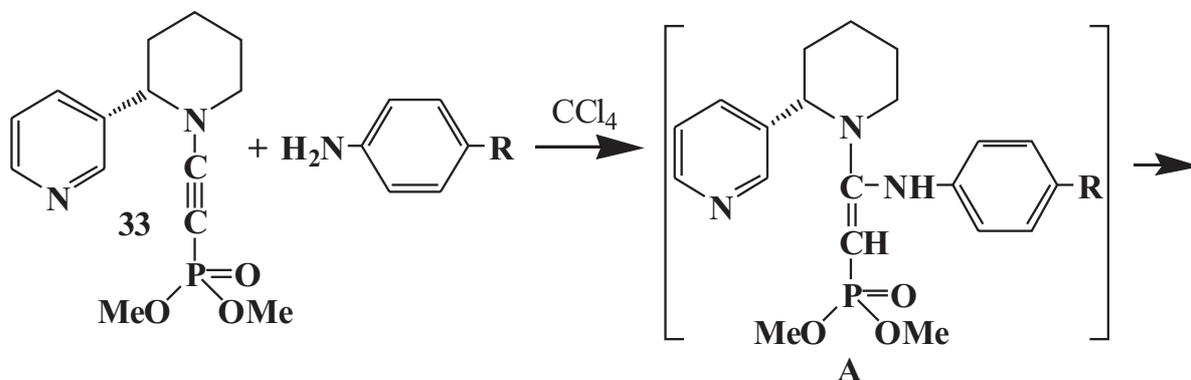


Введение в молекулу анабазина фрагментов с ацетиленовой связью привело к появлению новых видов активности. Так, Иноятовой Д.А. осуществлен синтез ряда аминокетеновых эфиров жирных кислот на основе анабазина [29]. Установлено, что синтезированные вещества (25-32), обладающие высокой антимикробной активностью и в наибольшей степени подавляют активность стафилококка золотистого, кишечной палочки, а также вульгарного протей. Наиболее активен по отношению к перечисленным микроорганизмам – хлоридрат аминокетеновый эфир гептадеканацидо-(N-анабазинил-4)-бутин-2 (26).

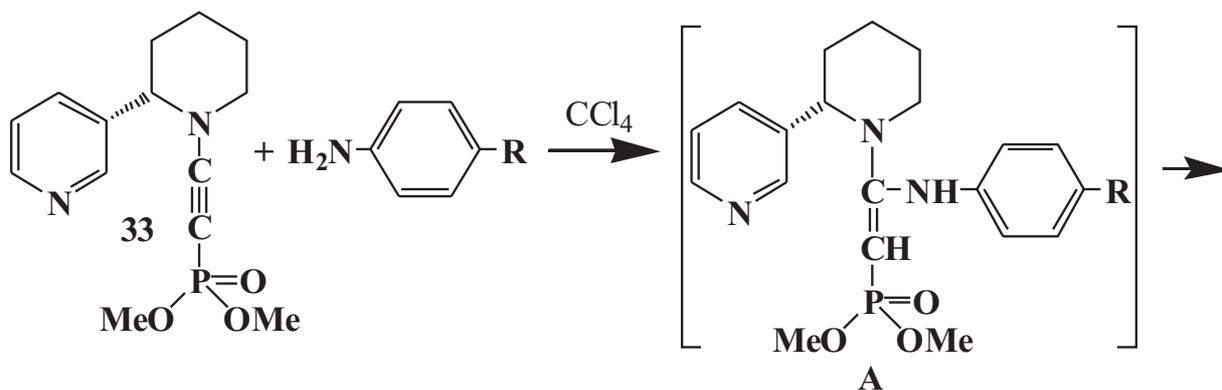


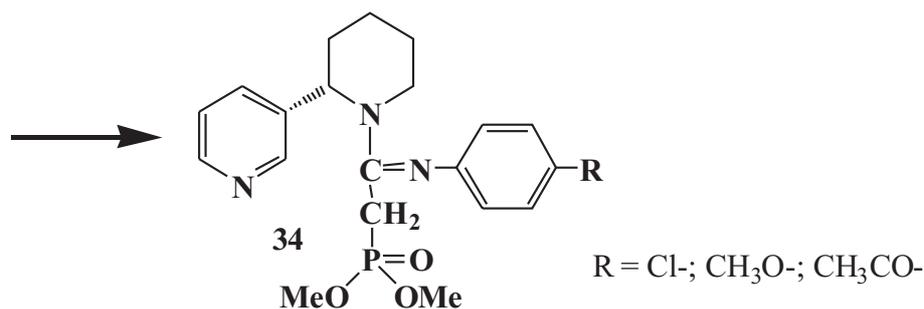


С целью поиска новых непредельных производных анабазина в работе [30] описан синтез анабазилэтинфосфоната (33) и изучены некоторые его превращения. Синтез соединения (33) был осуществлен взаимодействием диметилового эфира хлорацетиленфосфоновой кислоты с анабазином в среде абсолютного четыреххлористого углерода при мольном соотношении исходных реагентов 1:2.



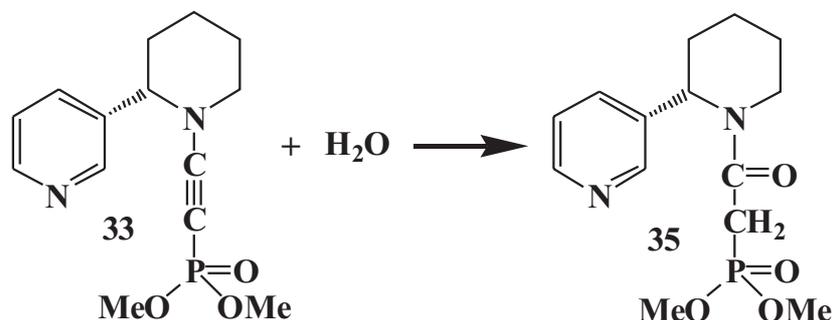
Изучена реакция присоединения по тройной связи первичных ароматических аминов и показано, что взаимодействие анабазилэтиндиметилфосфоната (33) с замещенными анилинами проходит очень легко, хемо- и региоселективно, с количественным образованием несимметричных фосфорилированных ацетамидинов. По мнению авторов [30,31], реакция протекает через стадию образования эндимина (A) с последующей быстрой перегруппировкой до соответствующего амидина (34). В ПМР спектрах ацетамидинов (34) магнитно неэквивалентные метиленовые протоны фрагмента  $\text{CH}_2\text{P}$  проявляются в виде двух характерных дублетных сигналов в области 3.0–3.2 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия с фосфорным ядром  $^2J_{\text{HP}}$  21–22 Гц. Проведенный биопробоз с использованием программного комплекса PASS показал, что анабазинсодержащие производные фосфорилированных ацетамидинов (34) должны обладать умеренным антигипертензивным, ноотропным, противоопухолевым и др. активностями.





Следует отметить, что анабазилэтиндиметилфосфонат (33) очень чувствителен к влаге

превращаясь в соответствующий амид фосфонуксусной кислоты (35) [32].



Таким образом, представленный в настоящем обзоре материал свидетельствует о целесообразности и перспективности поиска высокоэффективных биологически активных веществ среди новых полифункциональных анабазинсодержащих ацетиленовых соединений.

12. Кабдраисова А.Ж., Фасхутдинов М.Ф., Ю.В.К., Пралиев К.Д., Фомичева Е.Е., Шин С.Н., Берлин К.Д. Синтез и свойства N-(2-этоксиэтил)пиперидиновых производных анабазина // Хим. природ. соед. 2007. №4. С.360-363.

13. Кабдраисова А.Ж., Пралиев К.Д., Фомичева Е.Е., Ю.В.К., Шин С.Н. // Хим. природ. соед. 2006. №3. С.127-129.

14. Ю.В.К., Пралиев К.Д., Кабдраисова А.Ж., Фасхутдинов М.Ф., Берлин К.Д. Некоторые подходы к дизайну биологически активных замещенных пиперидинов // Сб. тез. докл. межд. конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент. 2009. С.326.

15. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Василевский С.Ф., Степанов А.А., Толстиков Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщение 14. Синтез третичных N-арилпроп-2-инилламинов на основе алкалоидов // Изв. АН. Сер. хим. 2007. №6. С.1215-1221.

16. Старшинова Л.А., Шелковников С.А., Вихрева Л.А., Пудова Т.А., Гулямов М., Абдувахабов А.А., Годовиков Н.Н. Холинолитическая активность пиперидинобутиновых эфиров некоторых карбоновых кислот // Хим. фарм. журн. 1989. №12. С.1206-1209.

17. А.с. 1246309/23-4 СССР. Способ получения ненасыщенных производных ацетиленовых гетероциклических аминоэфиров / Махсумов А.Г., Сафаев А., Абдуллаев Ш.У., Файзиев Т. / Опубликовано 15.03.76. Бюллетень №10.

17а. Мавров М.В., Злотин С.Г. // Химия гетероцикл. соед. 2009. №6. С.853-857.

18. Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Аминометилирование фенилацетилена по Манниху в условиях СВЧ-облучения // Журн. общ. химии. 2007. Т.77, №5. С.876.

19. Бакбардина О.В. Синтез, строение и свойства новых полифункциональных производных алкалоида анабазина // Автореф. дис....канд. хим. наук. Караганда. 2001. 25 с.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dembitsky V.M., Levitsky D.O. // Nat. Prod. Commun. 2006. Vol.1. P.405-407.

2. Дембицкий В.М., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г. // Химия в интересах устойчивого развития. 2003. №11. 341-344.

3. Konishi M., Ohkuma H., Tsuno T., Oki T., VanDuynne G.D., Clardy J. // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol.112. P.3715-37-3718.

4. Huffman M.A., Yasuda N., DeCamp A.E., Grabowski E.J. // J. Org. Chem. 1995. Vol.60. P.1590-1594.

5. Tramontini M. - Synthesis. 1973. 703 p.

6. Tramontini M., Anglioni L. // Tetrahedron. 1990. Vol.46. P.1791-1794.

7. Кляцкая С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. №1. С.122-124.

8. Hattori K., Miyata M., Yamamoto H. // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol.115. P.1151-1154.

9. Мавров М.В., Злотин С.Г. Синтез производных N-пропаргиланабазина по реакции Манниха // Изв. АН. Сер. хим. 2007. №8. С.1576-1585.

10. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. 8-е изд. / перераб. и дополн. / Крылов Ю.Ф. РЛС:Москва, 2001. 734 с.

11. Ю.В.К., Нагимова А.Д., Пралиев К.Д., Шин С.Н., Кимпе Н.Д. // Хим. фарм. журн. 2002. №36. С.41-43.

20. Байкенова Г.Г. Синтез, строение и свойства новых полифункциональных нитрил-, ацетилен-, фосфор- и серо-содержащих производных некоторых алкалоидов и их синтетических аналогов // Автореф. дис....докт. хим. наук. Караганда. 2003. 52 с.

21. Байкенова Г.Г. Синтез аминокетиленовых производных алкалоида анабазин // Вестник КазНУ. 2003. №4(32). С.16-19.

22. Байкенова Г.Г., Газалиев А.М., Кудайбергенова С.Ж., Фазылов С.Д., Абулясова Л.К., Бакбардина О.В., Журинов М.Ж. Синтез некоторых диаминоацетиленовых производных анабазина и его структурных фрагментов // Сб. тр. междунар. конф. «Химия: наука, образование, промышленность. Возможности и перспективы развития». Павлодар. 2001. С.125-131.

23. Денисов А.Н., Кучкаров А.Б., Курбанов Ф.А., Садыков А.С., Асланов Х.А. // ДАН УзССР. 1971. №9. С.43-45.

24. Байкенова Г.Г., Кудайбергенова С.Ж., Аубакирова А.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д. Синтез алкил(ацил)производных 3-(N-анабазинил)-1-пропина // Сб. тр. V-ой междунар. школы-конф. по органич. химии. Екатеринбург. 2002. С.75.

25. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Бакбардина О.В. Синтез 3-(N-анабазинил)-1-пропина и соответствующих третичных спиртов // Журн. Общ. химии. 2000. Т.70, Вып.5. С.876.

26. Байкенова Г.Г. О влиянии 18-краун-6 на синтез аминокетиленовых спиртов на основе некоторых алкалоидов // Сб. тр. «Физико-химические исследования строения и реакционной способности вещества». Караганда.-2001. С.3-6.

27. Аубакирова А.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Байкенова Г.Г., Кудайбергенова С.Ж. Взаимодействие пропаргилового эфира уксусной кислоты и хлорацетата диметилэтилкарбинола с аминами // Журн. Общ. химии. 2001. Т.71, Вып.4. С.695.

28. Байкенова Г.Г., Газалиев А.М., Абдулина Г.А., Бакбардина О.В., Кудайбергенова С.Ж., Аубакирова А.Ж. Синтез и превращения ацетиленсодержащих производных алкалоидов анабазина и цитизина // Сб. тр. 1-ой междунар. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». Москва. 2001. С.29.

29. Иноятова Д.А. Реакция Чичибабина в ряду некоторых дипиперидинов // Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Ташкент. 1971. 25 с.

30. Свинцицкая Н.И., Догадина А.В., Ионин Б.И. Синтез и некоторые превращения анабазилэтиндиметилфосфоната // Журн. Общ. химии. 2009. Т.79, Вып.7. С.1104-1109.

31. Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V., and Aimakov O.A. Synthesis and some transformations of dimethyl anabasylethynephosphonate // Book of Abstracts XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. St. Petersburg-2008, P.145.

32. Свинцицкая Н.И. Функционализация аминокетиленофосфонатов // Автореф. дис....канд. хим. наук. Санкт-Петербург. 2009. 20 с.

#### Резюме

Ацетиленкүрамды анабазин туындыларының алынуы мен құрылымы, реакциялық қабілеттілігі және биологиялық белсенділігінің негізгі нәтижелері жүйеленіп қорытындыланды.

#### Summary

Attempt of ordering, generalization of a specification about receptions, structures, reactivity and biological activity acetylene derivatives anabasine is undertaken

*Институт органического синтеза и углехимии,  
г. Караганда*

*Поступила 26.05.2010 г.*

УДК:532.783:541.1:539.21:535.37

*З.М.МУЛДАХМЕТОВ, М.Е.АГЕЛЬМЕНЕВ, С.М.БРАТУХИН*

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВ: ОБЗОР

В работе представлены основные аспекты использования методов компьютерного моделирования при исследовании процессов и физико-химических свойств различных соединений и систем.

На сегодняшний день компьютерное моделирование методами Монте-Карло (МК) и молекулярной динамики (МД) является широко принятым мощным инструментом при изучении поведения систем конденсированной материи различной сложности. Первые работы по моделированию простых атомных жидкостей были начаты в 1950 г. Затем методы были успешно рас-

пространены на симуляцию более сложных систем: молекулярных жидкостей, полимерных и жидкокристаллических (ЖК) систем (нематические ЖК (НЖК), смектические ЖК (СЖК), полимерные ЖК (ПЖК), холестерические ЖК (ХЖК), лиотропные ЖК (ЛЖК) и т.д.).

Применение этих методов позволяет решать разнообразные задачи, где необходима информа-

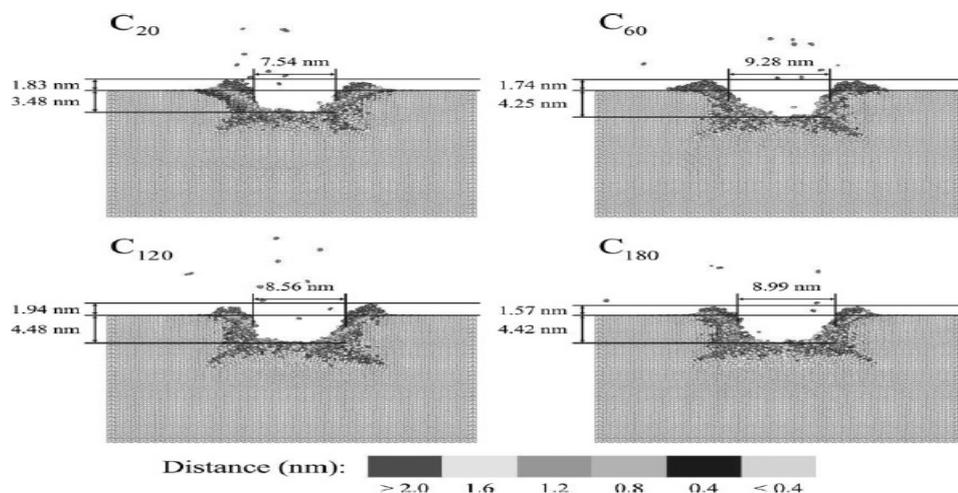


Рис. 1. Результаты моделирования в [1]. Цвета указывают на расстояние от кристалла молекул, покинувших свое положение

ция о протекающих процессах на атомарно-молекулярном уровне, требуются детали в поведении ансамблей большого количества частиц. Учитывая химическое многообразие структур соединений, совершенно очевидно, что при моделировании конкретной системы требуются свои подходы, которые должны учитывать как их физико-химические особенности, так и связанные с этим вычислительные аспекты. Одно несомненно, эта возможность визуализации в процессе симуляции позволяет воочию определять корректность поставленной задачи.

Целью настоящей работы является анализ основных направлений применения методов компьютерного моделирования и возникающих при этом проблем.

Так, в [1] моделируется процесс облучения кристалла бензола потоком различных фуллереновых частиц с энергией 5 кЭв ( $C_{20}$ ,  $C_{60}$ ,  $C_{120}$ ,  $C_{180}$ ). Показано, что это приводит к образованию полусферических кластеров и сам процесс образования зависит от размеров частиц, как это видно на рисунке 1. Было обнаружено, что выбиваемые молекулы диффундируют в вакуум, тогда как при бомбардировке атомами этого не происходит.

В [2] исследовано влияние атомов тантала и температур отжига на качество тонких пленок алюминия. Моделируется процесс осаждения тонкой пленки. Было установлено, что при превышении концентрации Ta 4%, а также при  $T=700K$  качество пленки резко падает.

Практически нет области в физической химии, где не используются методы МД и МК. Так, в [3] исследован фазовый переход при охлаждении жидкости и превращении ее в стекло, в [4] моделированы процессы кристаллизации бинарных растворов, в [5] – процессы коррозии стали, в [6] – процессы трения при наличии добавок в масла, в [7] – процессы плавления.

Не менее показательны работы в области гидродинамики [8-12]. Так, в [9] изучено влияние строения полиэтиленов  $C_{24}H_{50}$ ,  $C_{50}H_{102}$ ,  $C_{78}H_{158}$ ,  $C_{128}H_{258}$  на их гидродинамику. Основным методом анализа – визуализация структур как функции типа и силы поля течения и длины цепей. Обнаружено, что при сильном течении наблюдается частичная упорядоченность, как это показано на рисунке 2.

Важность взаимосвязи между экспериментом и теоретическими работами невозможно переоценить, так как она составляет стержень научных исследований. Особенно это касается экспериментов, связанных с установлением структурных и иных свойств веществ. Применение МД и МК во многом способствуют установлению этой взаимосвязи [13-22].

Рассчитанный спектр позволяет увидеть особенности процесса на молекулярном уровне путем сопоставления эксперимента и результатов моделирования.

Так, в [13] проведено численное моделирование поведения НЖК в электрическом и магнитном полях в условиях ЯМР. Изучена роль

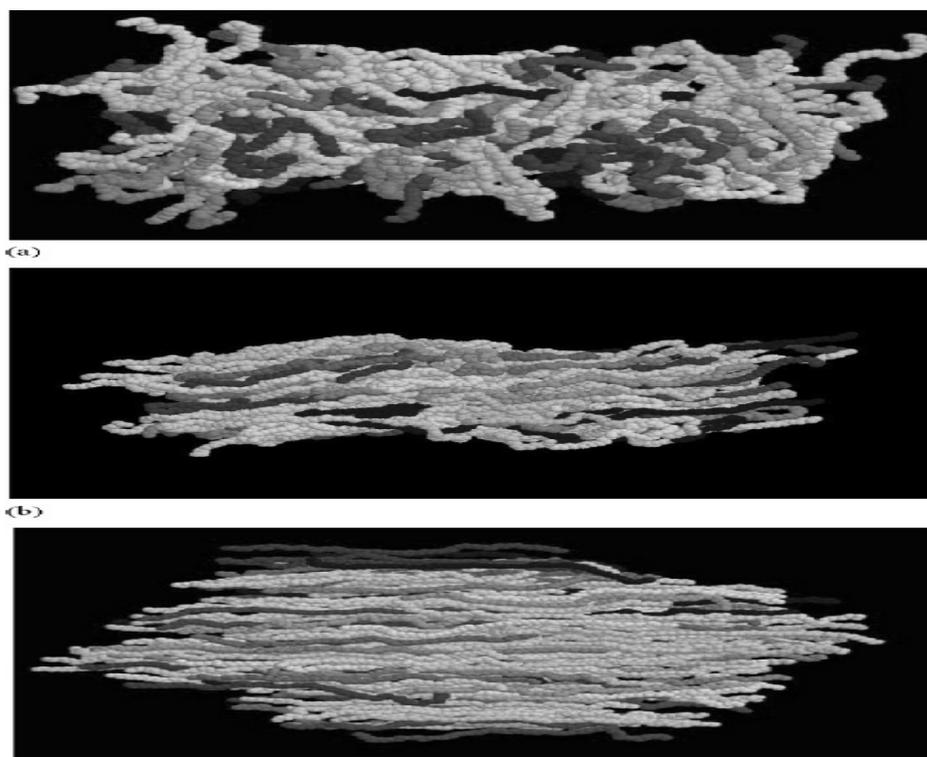


Рис. 2. Все цепи  $C_{78}H_{158}$  - в (а) равновесии, (b) медленная скорость, (с) быстрая скорость [9]

дефектов, границ и объема неоднородностей на процессы реориентации директора НЖК, находящегося между 2-х пластин, определены коллективные моды, связанные с наблюдаемыми процессами. Один из результатов представлен на рисунке 3.

Не менее нагляден результат моделирования ИК спектра (рисунок 4) в [16].

Бурно развивающаяся область нанотехнологий также не остается без внимания специалистов в области МД [23-31], где эти методы очень востребованы. Отмечается соразмерность объектов исследования и возможностей самих методов. Часто визуализация дает почти реальную картину происходящего, как это видно на рисунке 5 [23].

В случае ЖК существование дальнего ориентационного упорядочения и слабые фазовые переходы предъявляют жесткие требования к размеру симулируемой системы и продолжительности симуляции. Картина сложная, и установление взаимосвязи структура–свойство до сих пор остается открытой задачей. Температуры фазовых переходов являются одной из важных

характеристик таких систем. Однако экспериментальные результаты показывают нелинейность указанной взаимосвязи, как это видно на рисунке 6, где представлены некоторые результаты подобных исследований [33].

Например, СЖК и ПЖК требуют больших размеров системы и характеризуются длинными временами. Более того, необходимость учитывать ориентационную зависимость межмолекулярного взаимодействия предполагает, чтобы типичные потенциалы в этом случае были более сложно модифицированы. К настоящему времени количество развитых моделей определяется их сложностью и компьютерной мощностью, необходимой при проведении таких экспериментов [34-91].

Существует три уровня моделирования поведения жидких кристаллов: решеточная модель, нежесткие несферичные частицы и модели, основанные на силовом поле.

Решеточная модель, предложенная Lebwoold и Lasher (LL) [34, 42, 37-39], исторически является первой, использованной при компьютерном моделировании НЖК-изотропном (изотропная

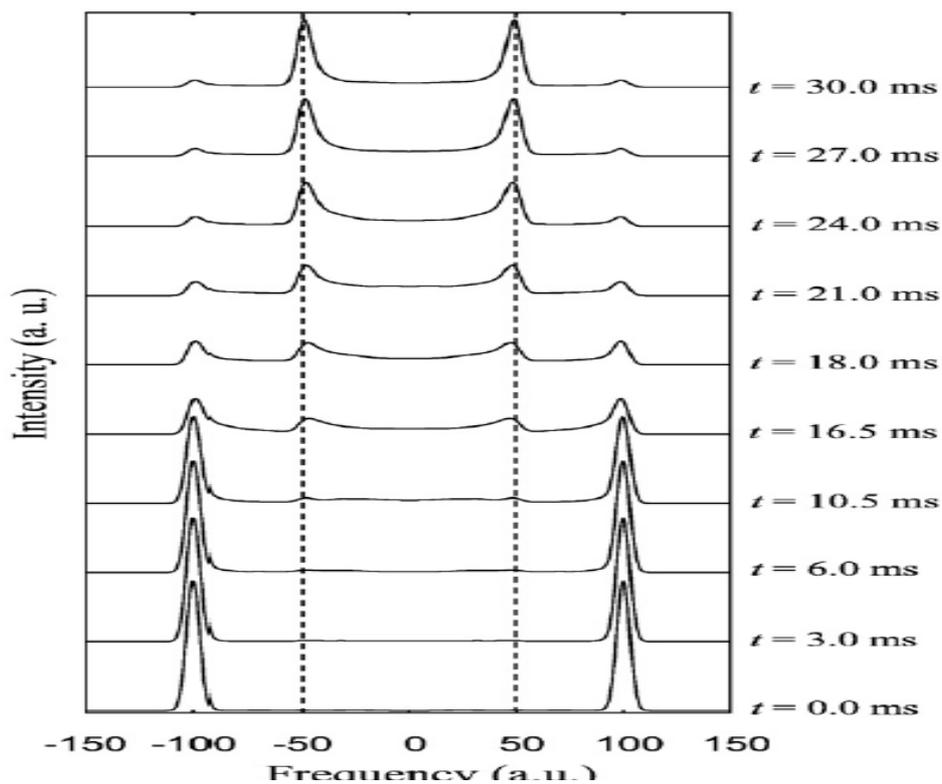


Рис.3. Дейтериевый ЯМР спектр НЖК при различных временах [13]

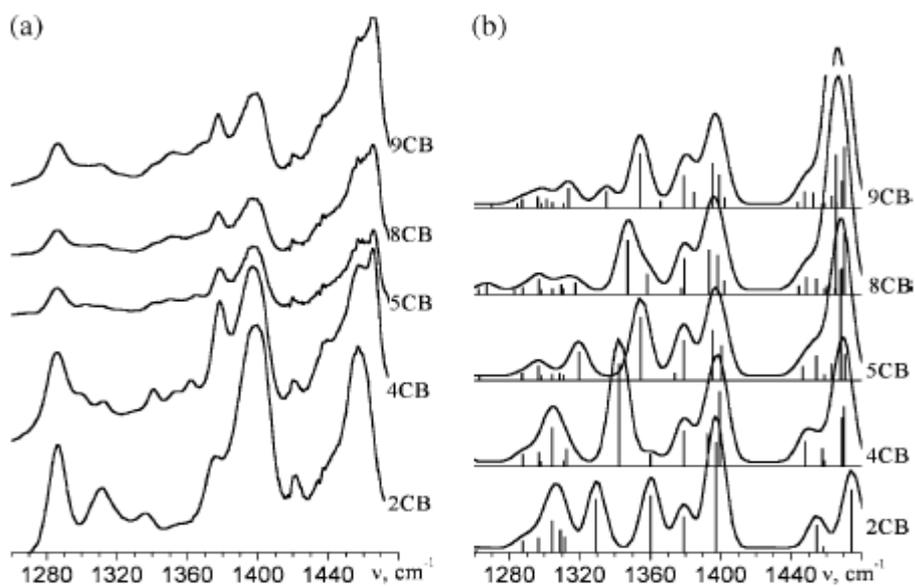


Рис. 4. ИК спектр молекулы НЖК *n*CB в области 1260–1480 см<sup>-1</sup> – (а) эксперимент; (б) расчет [16]

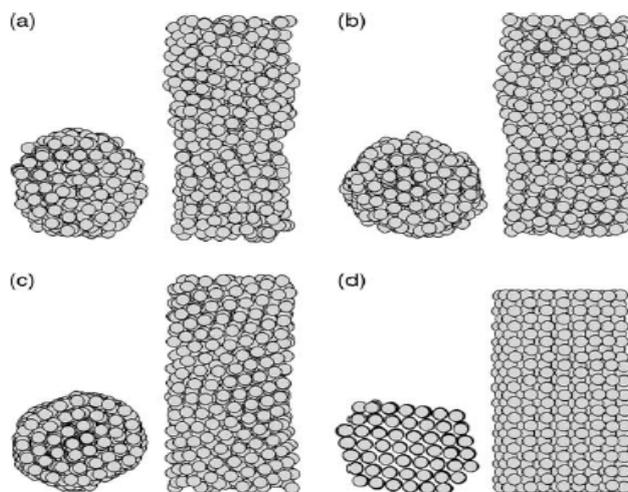


Рис. 6. Температуры фазовых переходов при различном положении заместителя [33]

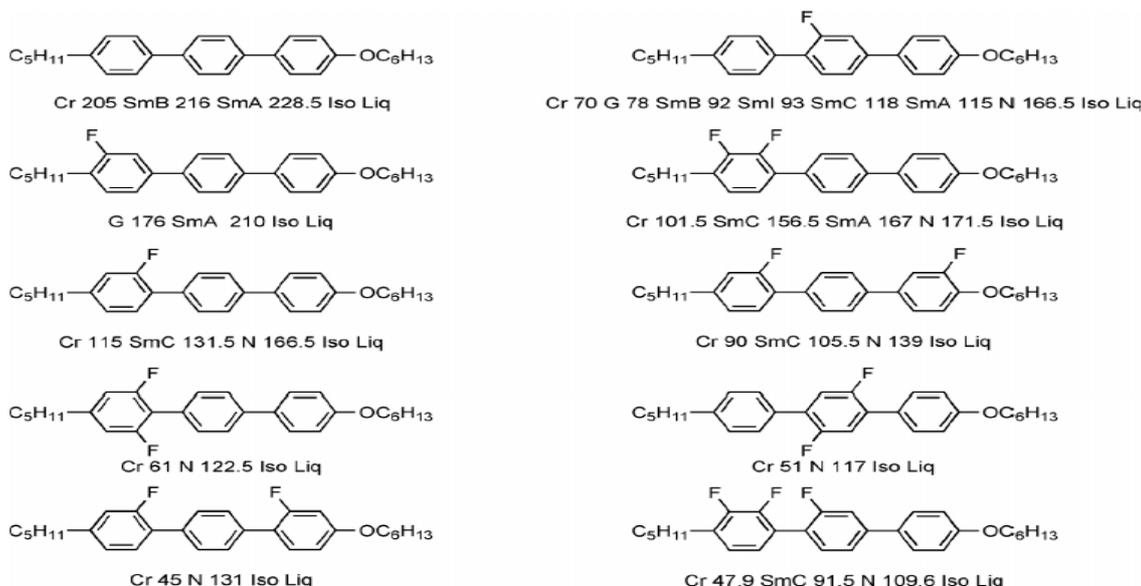


Рис. 5. Морфология поверхности Au проволоч, охлажденных при скоростях (a)  $2 \times 10^{13}$ , (b)  $2 \times 10^{12}$ , (c)  $2 \times 10^{11}$  и (d)  $2 \times 10^{10}$  К/с при 300К [23]

жидкость (ИЖ)) переходе. В этой модели вектор спинов ограничен положениями в простой кубической решетке. Анизотропный потенциал между ближайшими соседними атомами зависит только от их относительной ориентации. Выбранная форма потенциала такая же, как использованная Maier и Saure [92] в их теории,

$$H_{LL} = -e \sum_{\langle ij \rangle} U P_2(\cos u_{ij}), \quad (1)$$

где  $u_{ij}$  – угол между длинными осями  $i$ -той и  $j$ -той молекул,  $e$  задает энергетический масштаб

и  $P_2 = 1/2(3x^2 - 1)$  полином Лежандра 2 ранга. Благодаря простой и нереалистичной форме Lebwohl и Lasher модели при описании реальных ЖК, обнаружено удивительно хорошее представление многих особенностей объемного ИЖ перехода. Эта модель была использована при изучении ЖК, ограниченных различными геометриями, в частности, пластины, цилиндра, сферических пор.

Простая форма анизотропного потенциала и отсутствие трансляционных степеней свободы делает LL модель относительно компьютерного

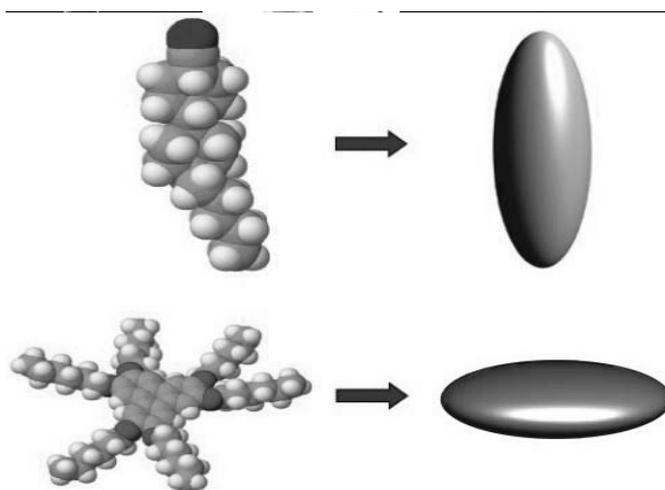


Рис. 7. Атомистический и ГБ модельный уровень протяженных и дискообразных мезогенов на примере 4'-н-пентил-4-цианобифенил (5CB) и гекса (гексилокси) трифенилен соответственно [44]

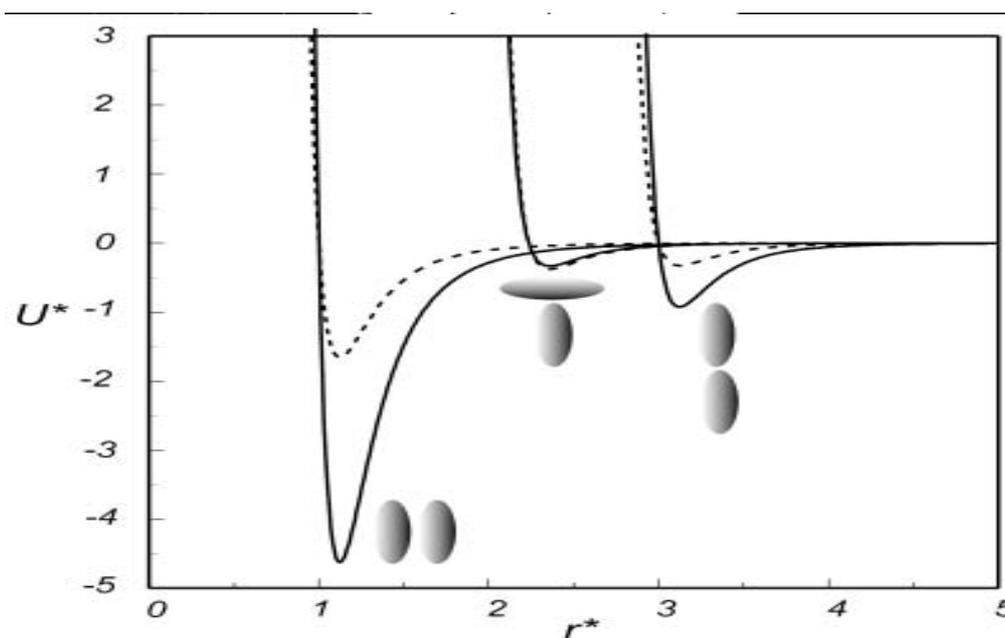


Рис. 8. ГБ потенциал как функция расстояния между молекулами с параметрами энергии  $m \sim 2, n \sim 1$  (прерывистая линия) и  $m \sim 1, n \sim 3$  (непрерывная линия) [44]

времени не дорогой. Это позволяет моделировать системы достаточно больших размеров [46].

Низкая компьютерная стоимость делает решеточную модель хорошей стартовой точкой при моделировании в разупорядоченных средах.

Благодаря своему достаточно грубому описанию межмолекулярных сил, решеточные модели, кажется, не имеют альтернативы в смысле точного определения поведения вблизи области просветления в объемной фазе и различных ограничивающих средах. Низкая вычислитель-

ная стоимость позволяет моделировать относительно большие системы при долгих временах.

Компьютерное моделирование на атомистическом уровне является задачей более сложной, и размер частиц в ансамбле имеет существенно малые значения по сравнению с решеточными моделями. Как показано в [34], колебания связей молекул и внутримолекулярного движения разумно проводить при временах 1 и 10 фс соответственно; диффузия внутри молекулярной жидкости требует симуляции, по меньшей мере, 1 нс;

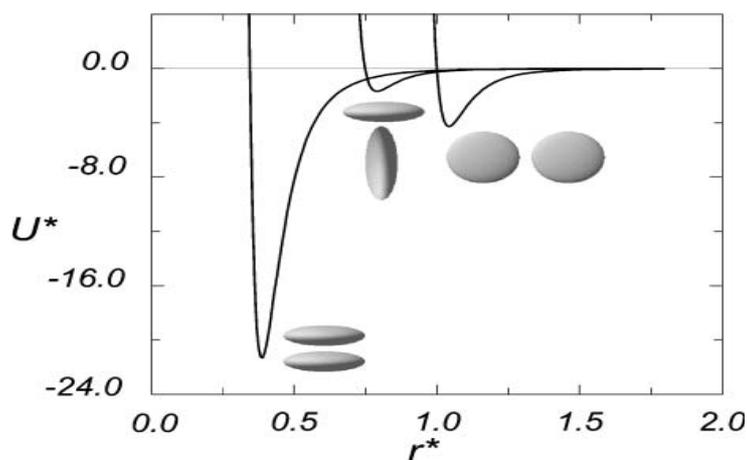


Рис. 9. Зависимость ГБ потенциала дискотических мезогенов с определенными геометрическими параметрами от межмолекулярного расстояния [44]

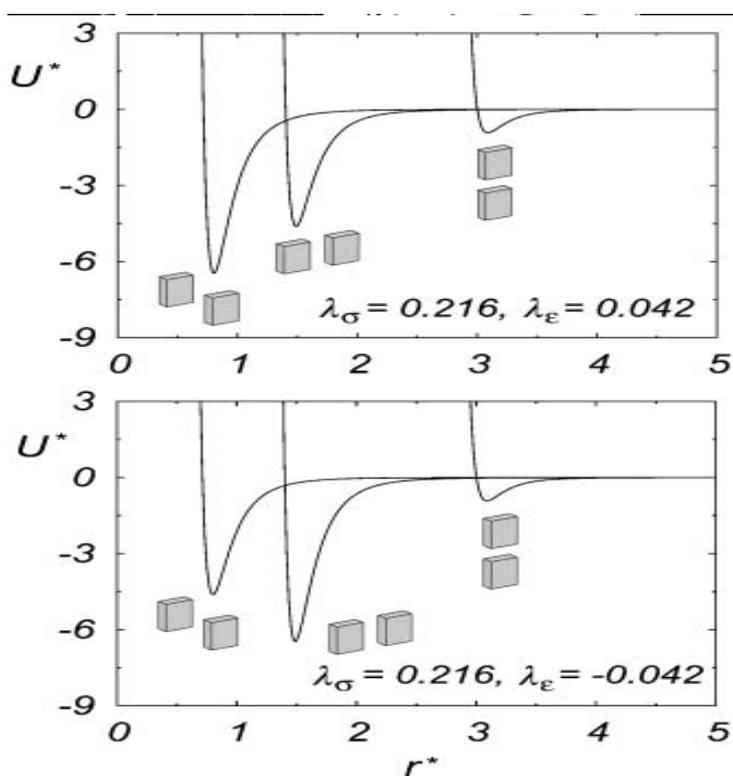


Рис. 10. Зависимость ГБ потенциала биаксиальных мезогенов определенной формы и знака биаксиальности ( $\lambda$ , определяемое через коэффициенты ГБ) [44]

рост ориентационной упорядоченности и однородного расположения нематического директора для нескольких сотен молекул может потребовать более 10 нс (и это время может быть увеличено за счет роста размеров большей системы или при симуляции вблизи фазового перехода); СЖК и ПМЖ будут требовать времени, по меньшей мере, на порядок больше, чем в системах малых размеров. Здесь присутствуют целые обла-

сти интересных ЖК статических и динамических явлений, которые происходят на протяженных пространственных и временных шкалах, на которых можно использовать компьютерное моделирование.

Проанализируем только некоторые из них.

В работе [43] с помощью атомистического подхода изучен фазовый переход ИЖ-НЖК для трех первых гомологов фенил алкил -4-(4'-циа-

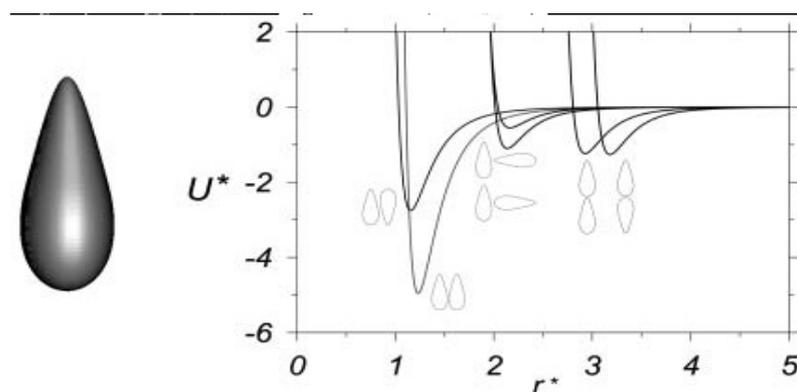


Рис. 11. ГБ потенциал несимметричной клиновидной частицы с предельным углом конуса и двухчастичным потенциалом от расстояния между молекулами [44]

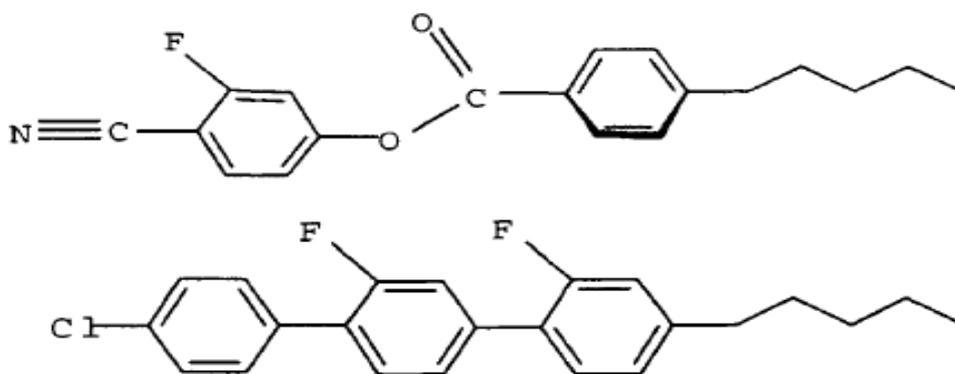


Рис. 12. Структура me5NF (верхний) и GG5C1 (нижний) [49,50]

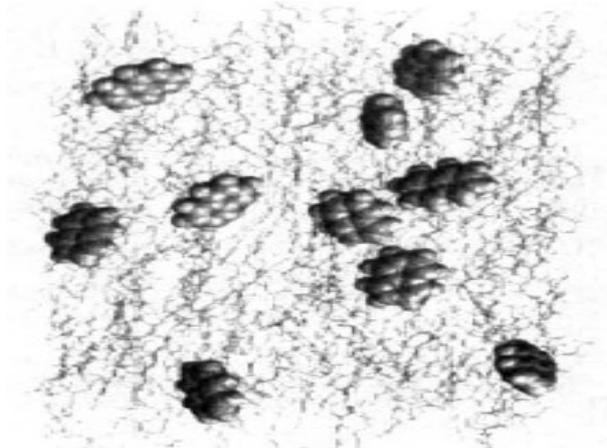


Рис. 13. Смесь нафталина и 60 СВ [51]

нобензилидена) аминциннамат при полной конформационной свободе с использованием силового поля AMBER. Предварительно все структурные характеристики были вычислены ab initio программой Gaussian 98 с MP2/3 21G\*. Были использованы граничные условия, 98 молекул, NPT ансамбль, время от 10 до 40нс.

При решеточной модели прибегают часто к потенциалу Гай-Берна (ГБ), являющимся модифицированным потенциалом Леннарда-Джонса (ЛД) с коэффициентом, учитывающим форму молекулы.

Так, в [44] описаны модели ГБ (рисунок 7), основанные на силах притяжения и отталкивания,

которые хорошо описывают НЖК, СЖК и колончатые ЖК. В частности, обсуждаются модели потенциалов, необходимые для описания биаксиальных и нецентросимметричных молекул, модификация которых обеспечивает возможность симуляции биаксиальных и полярных ферроэлектрических НЖК.

В этой работе основное внимание уделено частицам, взаимодействующим через анизотропные потенциалы притяжения и отталкивания. Представлен обзор мезофаз, полученных через ГБ модели (рисунки 8-11), рассмотрено влияние молекулярной формы и таких электростатических вкладов, как дипольный и квадрупольный.

В [45] обсуждаются проблемы времени и пространственных масштабов компьютерного моделирования ЖК; [47] – МД симуляции фазовых переходов в дискообразных молекулах, были проведены с ГБ потенциалом при постоянном давлении и температуре (NPT); [48] – флексоэлектрический эффект для грушеобразных молекул, был исследован симуляцией NPT методом МК, при этом система включала 1000 молекул с 16000 циклами в каждой точке.

В [49,50] были определены силовые поля для соединений (рисунок 12), содержащих функциональные группы, представленные в других калатических мезогенах, такие как бензолные кольца, алкильные цепи, эфирную группу, дипольные фрагменты.

Дополнительно были использованы данные из силовых полей AMBER и OPLS-AA, а также некоторые результаты вычислений квантовой механики и исследований рентгеноструктурного анализа. В итоге было создано силовое поле LCFF, использованное при моделировании вышеуказанных молекул.

В [51] на атомистическом уровне проведено моделирование 6 веществ (10 молекул) различной формы в 2-х НЖК (182 молекулы) растворителях. Была измерена степень упорядоченности. МД проведено с помощью программы POLY 2.0 для бинарных смесей НЖК 60СВ в ансамбле NPT, силовым полем OPLS. Зарядовые состояния рассчитывались *ab initio* методом с Gaussian 98. Время составило  $5 \cdot 10^{-10}$  с. Давление при равновесии 0,1 МПа и плотность 1 г/моль. Снимок системы представлен на рисунке 13.

В [55] представлено исследование образования и эволюции топологических дефектов в

тонких 3D НЖК пленках с шпирен-структурой с помощью метода Metropolis МК. Проанализированы одно- и двухосные случаи и влияние сцепления с подложкой. Используется модель LL, граничные условия, парный потенциал притяжения между частицами 2 порядка, система размером  $L_x L_x (d+2)$ , где  $d \ll L$  – толщина пленки при НЖК фазе. Исследования показали, что в одноосных пленках дефекты силой  $k=|1|$  – точечные дефекты, которые не несут объемную сингулярность и исчезают при аннигиляции друг с другом. В двухосных  $k=|1|$  дефекты являются правильными объемными дисклинациями, которые расщепляются на пару  $k=\pm 1$  линий.

В [40] была проведена долгая (от 1 нс до 20 нс) МД симуляция (программа Moscito 3.9) на атомистическом уровне на nCB с  $n=6,7,8$  в NPT ансамбле. Для температуры и давления использовалась схема Berendsen, пригодная при длительных временах моделирования. Исходные структуры исследуемых молекул устанавливались с помощью функционала плотности B3LYP с базисом 6-311G(2d,p). Был сформирован кластер из 192 молекул. МД проводилось при  $P=1000$  атм,  $T=100$  К. Окончательная плотность была больше  $1,1$  г/см<sup>3</sup>, высокая степень упорядоченности (больше 0,650). Были успешно воспроизведены термодинамические и транспортные свойства, а также величины степени упорядоченности. Температуры фазовых переходов, определенные МД, лежали в пределах  $\pm 10$  К экспериментальных значений.

В [57], как и в [40], рассмотрены долгие МД ЖК. Симуляции, использующие простые модели, применены к коллоидным системам, включающим одну или две макрочастицы. Были изучены дефекты вокруг макрочастиц и взаимодействие их со средой (рисунок 14). Результаты таких симуляций позволяют получить информацию о системах с включением макрочастиц.

В [37-38] предложен алгоритм симуляции для NVT и NPT ансамблей при параллельном расчете по программе GBMOLDD путем доменного разбиения больших кластеров высокомолекулярных соединений. Несферичные состояния предлагается описывать либо ГБ, либо моделью неупруго-отталкивающихся сфероцилиндров. Молекулы могут иметь произвольную топологию, а межмолекулярные силы описываться стандартными силовыми полями. Предложенная модель

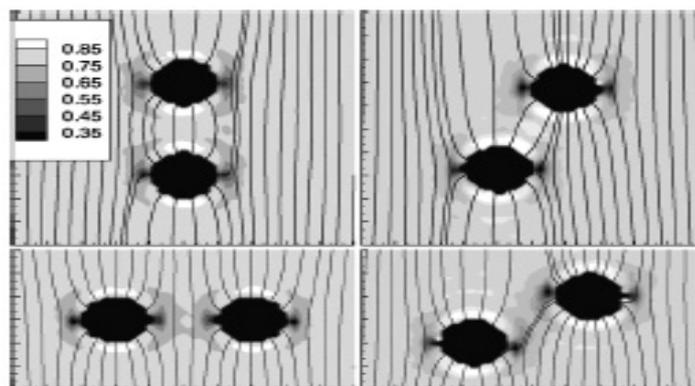


Рис. 14. Распределение степени упорядоченности (указаны в левом углу рисунка) в окрестности макрочастиц [57]



Рис. 15. Структура молекул с концевыми дипольными моментами [91]

протестирована методом Verlet. Особенно эффективно использовать этот подход, когда дипольные и электростатические взаимодействия малы. Времена составляли не меньше 4 нс.

В [64] проведено МД ГБ исследование молекул, имеющих 2 концевых дипольных момента, приводящих к образованию наклонной СЖК С фазы (рисунок 15).

Показано, что большие дипольные углы относительно продольной оси молекулы увеличивают наклон молекул внутри слоя. При моделировании использовался NVE ансамбль, молекулы имели эллипсоидную форму.

В [65] рассмотрена стабильность колончатых ЖК, организованных дискотическими молекулами, отличающимися только замещенными функциональными группами. Рассмотрено семейство 2,3,6,7,10,11-гексаалкилокси трифенилин и в определенном положении метокси производных (H, Br, CH<sub>3</sub>, Cl, F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>) (рисунок 1.16), их влияние на форму молекул и электронные свойства. Было проведено МК моделирование (рисунок 17): 50 молекул,

T=350K, граничные условия, межмолекулярный потенциал ЛД (OPLS) и кулоновский потенциал, заряды на атомах. Исходная структура молекул определялась с помощью функционала плотности.

В [78,79] исследовано нанотечение ПЖК с полугибкими цепями. Модель ГБ-Spring-Bead (рисунок 18). Эта модель увеличивает скорость потока в 10 раз по сравнению с моделью ГБ/ЛД. Исследовано влияние шероховатости стенок – период и высота зубрин – на течение (рисунок 19). Стенки состояли из 1920 атомов на расстоянии 24 нм друг от друга. Граничные условия. Количество молекул 50. Вначале формировалось ЖК состояние, затем симулировался NVT поток при 350K и 40 нс.

В [81,86] проведено моделирование смесей – полимеров с гибкими цепями и низкомолекулярных ЛЖК (рисунок 20). ЛЖК – растворитель, состоявший из анизотропных стержнеобразных полугибких цепных молекул, включающих каплеподобные фрагменты. Гибкость определялась потенциалом:

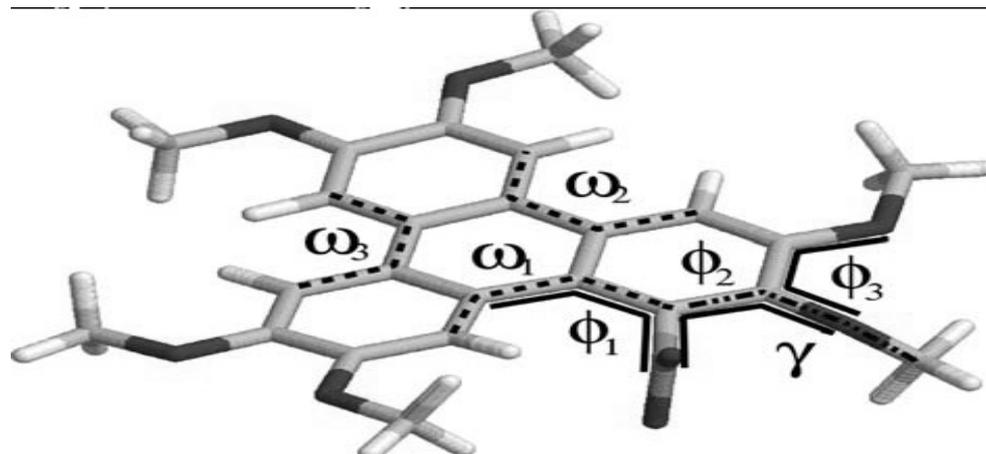


Рис. 16. Нитрозамещенный трифенилин с плоскостными искаженными конформационными углами  $\omega$  (прерывистые линии),  $\phi$  (непрерывная линия),  $\gamma$  (штрих-точка) [65]

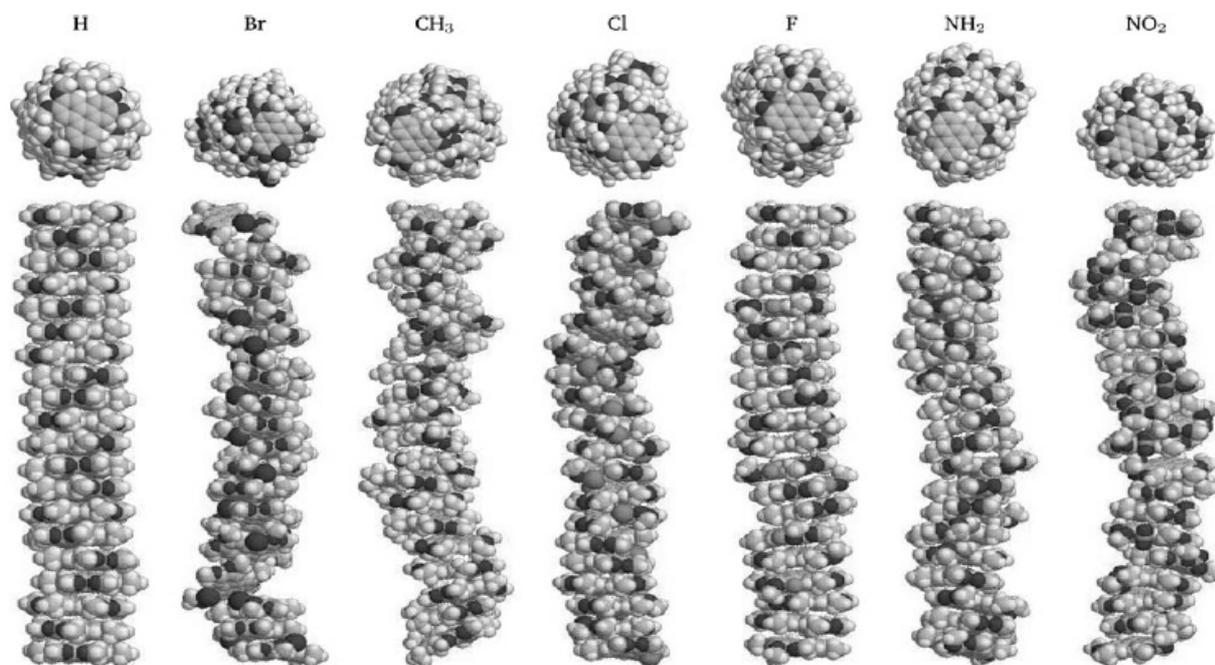


Рис. 17. Вид 20 молекулярных сегментов в симулируемых колонках с соответствующими заместителями [65]

$$U_{\text{bend}}(\theta) = \alpha[1 - \cos(\theta)], \quad (2)$$

где угол  $\theta$  – между соседними связями. Все взаимодействия между несвязанными каплями описывались отталкивающей частью ЛД, между ближайшими – ЛД+FENE. Средняя длина цепи полимера была сравнима с длиной мезогена. Присутствие цепей полимера уменьшает число ЖК слоев в смектической фазе. Равновесие (рисунок 21) достигалось в 3 стадии:

1 – ЛД и 2000 шагов симулирования, 2 – ЛД+FENE и 2000, 3 – ЛД+(ЛД+FENE) с временем  $5 \cdot 10^6$  циклов. Затем использовался ансамбль NPT  $5 \cdot 10^5$  циклов

$$U_{\text{bond}}(r) = U_{LJ}(r) - \frac{\epsilon_2 R^2}{2\sigma^2} \ln\left(1 - \left(\frac{r}{R_0}\right)^2\right), \quad r < R_0 \quad (3)$$

– потенциал взаимодействия между соседними «каплями», потенциал ЛД+FENE [81].

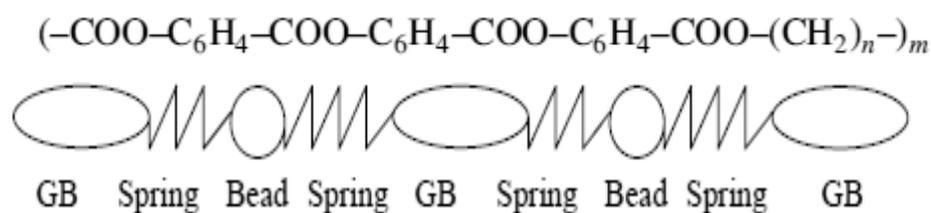


Рис. 18. Модель ГБ для двух звеньев ПЖК [79]

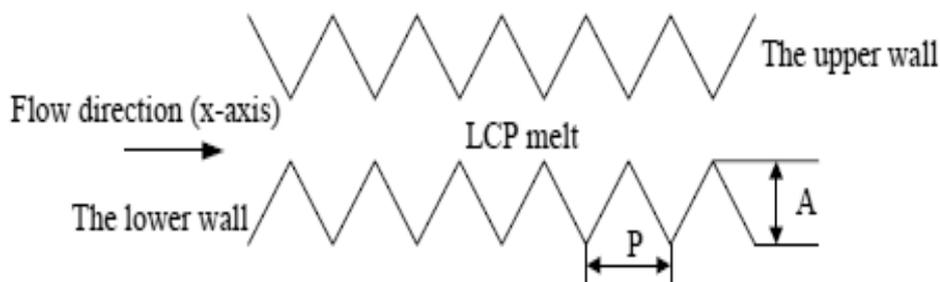


Рис. 19. Схема течения ПЖК (LCP) между зазубренными стенками [79]

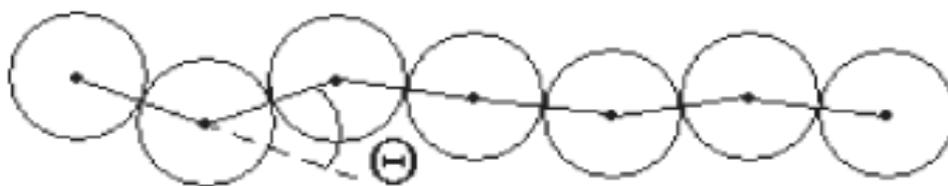


Рис. 20. Вид исследуемой молекулы [81]

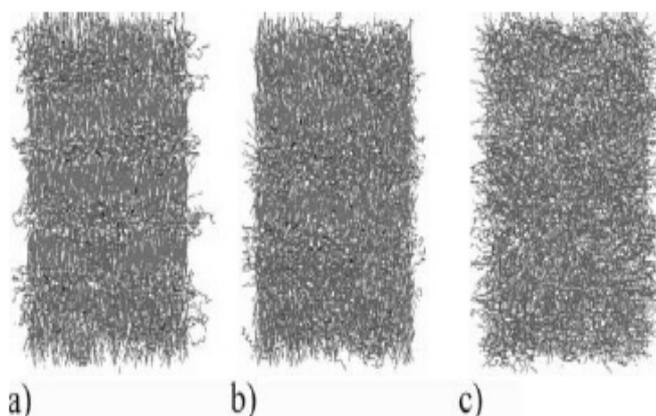


Рис. 21. Равновесное состояние системы – а) СЖК, б) НЖК, с) ИЖ [81]

В [82] использована программа Cerius 4.0 при моделировании бинарных смесей различных составов, содержащих азобензолные и дефинильные мезогенные группы (рисунок 22).

Время моделирования 1 нс при температурах от 10 до 600К. Были использованы данные Open Force-Field, 3D Sketcher, NVE, NPT МД,

зарядовое равновесие, силовые поля для связанных атомов Dreiding 2.21, ЛД, водородная связь и потенциал кулона. Нагрев 100 пс, равновесие 100 пс и симуляция 500 пс при температурах от 10 до 600К.

В [88] исследована подвижность регулярных цепей трех полимидов различных структур на

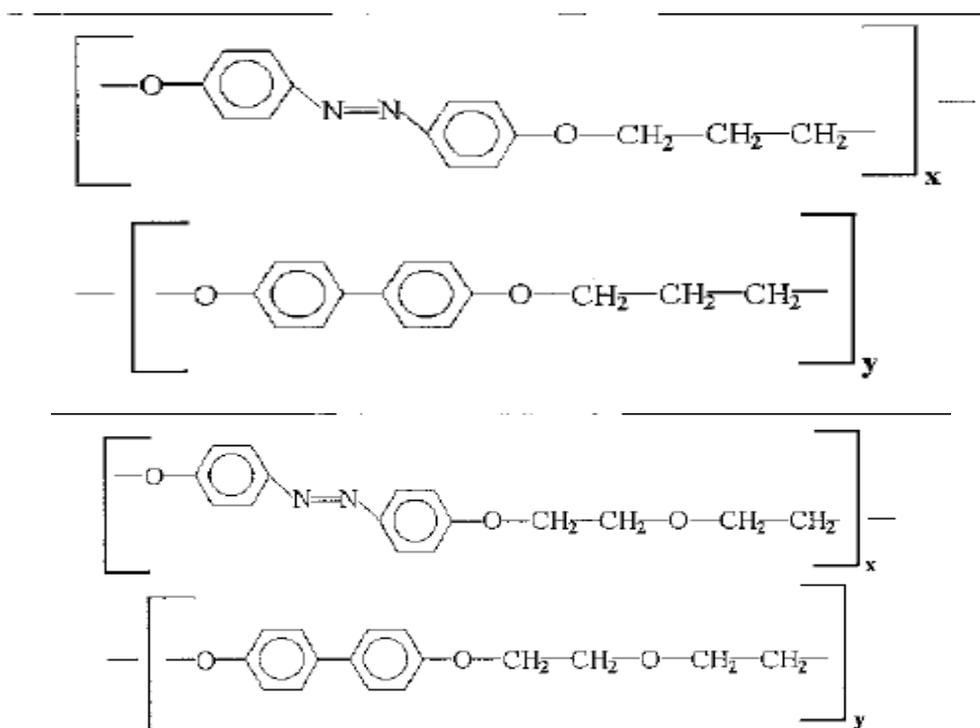


Рис. 22. Структурные формулы исследуемых соединений [82]

атомистическом уровне МД. Граничные условия, NVT ансамбль,  $T=300$  и  $700\text{K}$ , время  $1\text{ нс}$ , Dreiding силовое поле, ЛД потенциал. Показано, что способность к агрегациям в основном определяется подвижностью цепей при лимитировании растворения.

Как видно из рассмотренных работ, успешное моделирование ЖК определяется правильным выбором потенциалов, условий моделирования. При этом используются активно уже и известные методы при задании исходных структур. В работах [89-91] моделируется энергетическое состояние двухчастичных систем ЖК с помощью квантово-химических методов и исследуется влияние относительного расположения молекул на энергию системы. Затем определяется наиболее вероятное расположение на основе распределения Максвелла-Больцмана. Так, в частности, [93] показано, что расстояние в  $3,5\text{Å}$  между плоскостями в НЖК наиболее вероятно. В [52] полуэмпирический метод MNDO использован для получения значений дипольного и квадрупольного моментов в ЖК, показана важность стерических эффектов на структуру реальных молекул, на образование СЖК D и C. В [74] вычислена энергия взаимодействия 5OCB (4-н-пен-

тилокси-4'-цианобифенил) на уровне MP2 (теории возмущений Меллера-Плессе) для различных геометрических расположений с использованием фрагментарного реконструкционного метода. Полученные данные были использованы для параметризации силовых полей при симуляции классических объемных объектов. Некоторые свойства в ИЖ и НЖК состоянии были промоделированы МД в NPT ансамбле,  $70\text{ нс}$ ,  $806$  молекул. Так была определена температура фазовых переходов с точностью в несколько градусов.

Приведенный анализ показывает, что основная трудность при компьютерном моделировании – это большое количество времени, требующееся для достижения равновесия. И чем больше размеры исходных молекул, тем больше они растут по величине. Фактически при атомистическом подходе крайне сложно работать в режиме прогнозирования гипотетических молекул по этой причине. Как показывает анализ условий симулирования, везде присутствуют граничные периодические условия. С точки зрения природы соединений, а именно факта, что для ЖК характерны кооперативные эффекты, задание границ практически определяет в них твердое состоя-

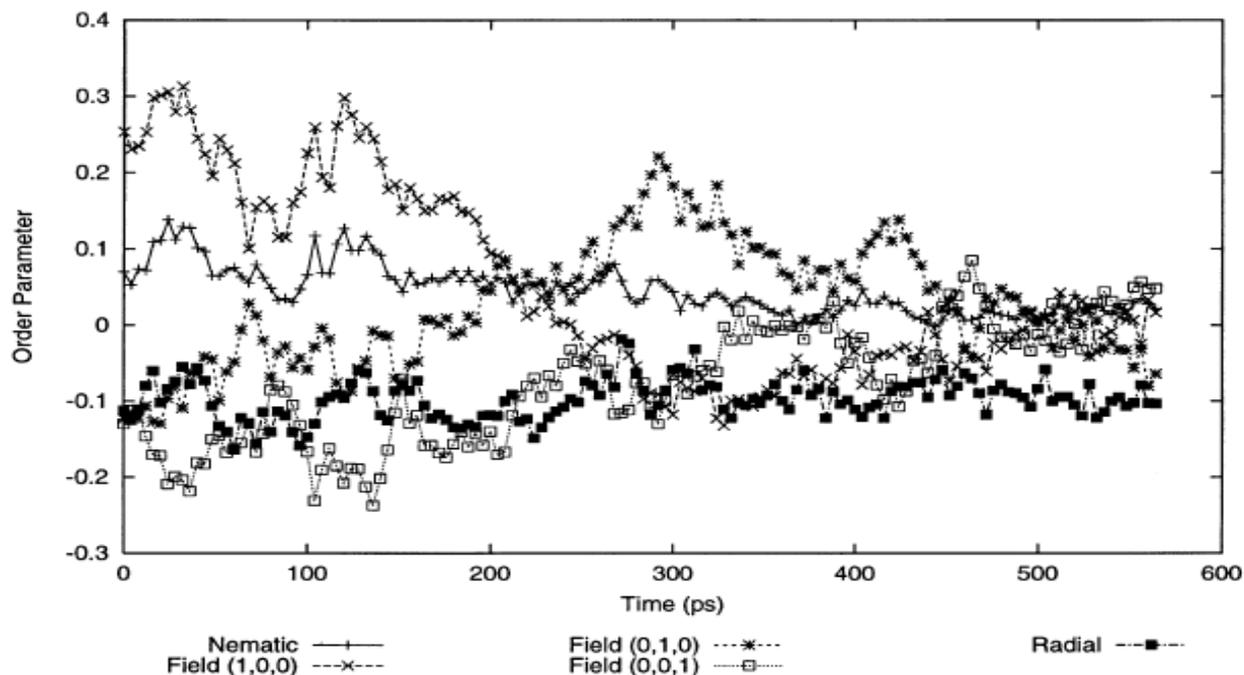


Рис. 23. Зависимость степени упорядоченности кластера 5СВ (118 молекул) в НЖК и вдоль радиуса (radial) от времени моделирования [93]

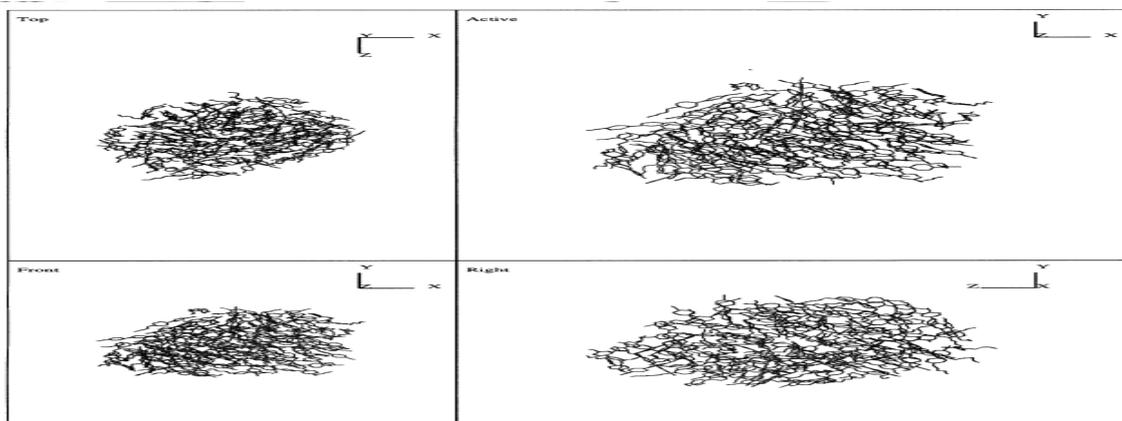


Рис. 24. Снимки кластера в 118 молекул с различных ракурсов [93]

ние. В работе [93] рассмотрена МД симуляция 5СВ в количестве 944 и 118 молекул в виде капли с использованием CHARMM силового поля. Установлено влияние поверхности на упорядоченность НЖК – с ростом количества молекул упорядоченность растет. Время моделирования варьировалось до 1 нс. Все молекулы находились в одной ячейке. Предварительные исследования проводились при комнатной температуре. Установлена малая разница в упорядоченности в ансамблях из 944 и 118 молекул. Как видно на рисунке 23, с ростом времени моделирования сте-

пень упорядоченности падает практически до нуля.

Конечно, можно это отнести к отсутствию подложки, которая часто способствует увеличению упорядоченности. При ее отсутствии кластер молекул стремится принять форму шара, как это видно на рисунке 24.

Моделирование 5СВ проведено без граничных условий. Фактически при больших временах система теряет свой физический смысл, лишаясь основного признака, определенного экспериментально – мезогенности.

Необходимо отметить, что задание граничных условий также приводит к потере характеристики фазового перехода первого рода – это изменение объема. Для решения этой проблемы в [56] при введении анизотропного фактора ячейки в случае симуляции МД и постоянном давлении уменьшаются артефакты, связанные с формой ячеек, и преодолеваются трудности симуляции анизотропных молекул при гидростатическом давлении. Этот метод наиболее эффективен для анизотропных жидкостей, таких как СЖК и мембраны, однако его можно использовать для твердых тел и ИЖ. Были исследованы переходы ТК-СЖК-НЖК-ИЖ с использованием модели «нежестких» сфероцилиндров. В моделируемой системе было 2016 частиц, время моделирования было больше 1 нс ( $2.3 \times 10^6$ – $6.2 \times 10^6$  циклов).

Обратимся теперь к другому обстоятельству, которое диктует необходимость достижения равновесия в системе. Является ли бесспорным факт равновесного состояния при минимизации энергии молекул с помощью *ab initio* квантовохимических методов? Как показано в [94-96], структура молекул в кристаллическом (эксперименты по рентгеноструктурному анализу) и газообразном (*ab initio* и квантовохимические методы) отличаются. Учитывая, что границы вносят свои поправки на динамику поведения кластера, приходится констатировать проблему в этом вопросе.

В работах [96-98] показана перспективность НЖК на основе арилпропаргиловых эфиров фенолов (АПЭФ) для улучшения температурных характеристик ЖК материалов. Были достигнуты высокие значения температурного интервала существования мезофазы в бинарных смесях АПЭФ. В то же время, в [99-100] продемонстрирована эффективность использования программы Gromacs [101-103] при моделировании поведения линейных молекул АПЭФ. До настоящего момента она применялась при моделировании СЖК G, подобное пластичному кристаллу [104], ЛЖК [105,106]. Во всех перечисленных случаях были использованы граничные условия.

Таким образом, проведенный анализ состояния компьютерного моделирования мезогенных систем показывает необходимость использования новых подходов. Одним из таких способов является моделирование ЖК различных видов без задания граничных условий, что приближает

условия симулирования к экспериментальным [107-111].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Czerwinski B., Rzeznik L., Paruch R., Garrison B.J., Postawa Z. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2009. Vol. 267. P. 1440–1443.
2. Cheng Y.Y., Lee C.C. // Surface & Coatings Technology. 2008. Vol. 203. P. 918–921.
3. Narumi T., Tokuyama M. // Journal of Crystal Growth. 2009. Vol. 311. P. 707–710.
4. Maeda K., Asakuma Y., Fukui K. // Journal of Molecular Liquids. 2005. Vol. 122. P. 43–48.
5. Alan Maulana, Zaki Su'ud, Hermawan K.D. // Progress in Nuclear Energy. 2008. Vol. 50. P. 616–620.
6. Davidson J.E., Hinchley S.L., Harris S.G., Parkin A., Parsons S., Tasker P.A. // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2006. Vol. 25. P. 495–506.
7. McBride C., Vega C., Sanz E. // Computer Physics Communications. 2005. Vol. 170. P. 137–143.
8. Green M.J., Brown R.A., Armstrong R.C. // J. Non-Newtonian Fluid Mech. 2009. Vol. 157. P. 34–43.
9. Kim J.M., Edwards B.J., Keffer D.J. // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2008. Vol. 26. P. 1046–1056.
10. Pengtao Yue, James J. Feng, Chun Liu, Jie Shen // Journal of Colloid and Interface Science. 2005. Vol. 290. P. 281–288.
11. Hui Zhanga, Pingwen Zhang // Physica. 2007. Vol. 232. P. 156–165.
12. Haijun Yu, Pingwen Zhang // J. Non-Newtonian Fluid Mech. 2007. Vol. 141. P. 116–127.
13. Martins A.F., Veron A. // Thin Solid Films. 2008. Vol. 517. P. 1387–1393.
14. Ronald Y. // Thin Solid Films. 2008. Vol. 517. P. 1367–1379.
15. Anardo E., Pusiol D.J. // Journal of Molecular Structure. 2000. Vol. 516. P. 273–282.
16. Babkova L.M., Gnatyuk I.I., Trukhachev S.V. // Journal of Molecular Structure. 2005. Vol. 744–747. P. 425–432.
17. Billes F. // J. Molecular Structure (Theochem). 2002. Vol. 579. P. 191–203.
18. Lemaistre J.P. // Journal of Luminescence. 2005. Vol. 112. P. 407–410.
19. Jee-Gong Chang, Cheng-Tai Lee, Yu-Bin Fanga, Chi-Chuan Hwang // Computer Physics Communications. 2007. Vol. 177. P. 851–862.
20. Kanzaki R., Mitsugi T., Fukuda S., Fujii K., Takeuchi M., Soejima Y., Takamuku T., Yamaguchi T., Umebayashi Y., Ishiguro S. // Journal of Molecular Liquids. 2009. Vol. 147. P. 77–82.
21. Fukuda S., Takeuchi M., Fujii K., Kanzaki R., Takamuku T., Chiba K., Yamamoto H., Umebayashi Y., Shin-ichi Ishiguro // Journal of Molecular Liquids. 2008. Vol. 143. P. 2–7.
22. Bras W., Levine Y.K., Polimeno A. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2005. Vol. 238. P. 1–6.
23. Guorong Zhou, Qiuming Gao // Solid State Communications. 2005. Vol. 136. P. 32–35.
24. Jiang J., Sandler S.I. // Fluid Phase Equilibria. 2005. Vol. 228. P. 189–195.
25. Shibuta Y., Suzuki T. // Chemical Physics Letters. 2007. Vol. 445. P. 265–270.

26. Chun-Lian You, Chen-Xu Wu // Chemical Physics Letters. 2006. Vol. 417. P. 105–110.
27. Tartaglino, Zykova-Timan T., Ercolessi F., Tosatti E. // Physics Reports. 2005. Vol. 411. P. 291–321.
28. Rang-su Liu, Ke-jun Dong, Ji-yong Li, Ai-bing Yu, Ri-ping Zou // Journal of Non-Crystalline Solids. 2005. Vol. 351. P. 612–617.
29. Bobby G. Sumpter, Donald W. Noid, Michael D. Barnes // Polymer. 2003. Vol. 44. P. 4389–4403.
30. Gwizdaia W., Gorny K., Gburski Z. // Journal of Molecular Structure. 2008. Vol. 887. P. 148–151.
31. Paiucha S., Kaczor K., Gburski Z. // Journal of Molecular Structure. 2001. Vol. 565–566. P. 147–152.
32. Gleiter H. // Acta Materialia. 2008. Vol. 56. P. 5875–5893.
33. Goodby J.W., Saez I.M., Cowling S.J., Gasowska J.S., MacDonald R.A., Sia S., Watson P., Toyne K.J., Hird M., Lewis R.A., Lee S.-E., Vaschenko V. // Liquid Crystals. 2009. Vol. 36, № 6-7. P. 567–605.
34. Mark R. Wilson // Intern. Rev. in Phys. Chem. 2005. Vol. 24, № 3-4. P. 421–455.
35. Allen M.P., Tildesley D.J. // Computer simulation of liquids. Oxford: Clarendon Press, 1989. 400p.
36. Allen M.P., Germano G. // Mol.Phys. 2006. Vol. 104. P. 3225–3235.
37. Ilnytskyi J.M., Wilson M.R. // Computer Physics Communications. 2002. Vol. 148. P. 43–58.
38. Ilnytskyi J.M., Wilson M.R. // Computer Physics Communications. 2001. Vol. 134. P. 23–32.
39. Ilnytskyi J.M., Wilson M.R. // J.Molecular Liquids. 2001. Vol. 92. P. 21–28.
40. Cacelli I., L.De Gaetani, Prampolini G., Tani A. // J. Phys. Chem. B. 2007. Vol. 111. P. 2130–2137.
41. Muccioli L., Berardi R., Orlandi S., Ricci M., Zannoni C. // Theor Chem Acc. 2007. Vol. 117. P. 1085–1092.
42. Allen M.P. // AIP Conference Proceedings. 2009. Vol. 1091. P. 1–43.
43. Berardi R., Muccioli L., Zannoni C. // Chem. PhysChem. 2004. Vol 5. P. 104–111.
44. Zannoni C. // J.Mater.Chem. 2001. Vol 11. P. 2637–2646.
45. Care C.M., Cleaver D.J. // Rep.Prog.Phys. 2005. Vol. 68. P. 2665–2700.
46. Zannoni C. // 9th European Conference on Liquid Crystals. Lisbon: University NOVA, July 2 – 6, 2007. Book Abstracts. KL2.
47. Satoh K. // Thin Solid Films. 2008. Vol. 517. P. 1411–1416.
48. Stelzer J., Berardi R., Zannoni C. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2000. Vol 352. P. 187–194.
49. Cook M.J., Wilson M.R. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2001. Vol. 357. P. 149–165.
50. Cook M.J., Wilson M.R. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2001. Vol. 357. P. 127–147.
51. Kondo S., Ishikawa M., Fujiwara M., Ono I., Mita S. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2001. Vol. 365. P. 777–784.
52. Neal M.P., Parker A.J., Grayson M. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2001. Vol. 364. P. 313–322.
53. Valignat M.-P., Vandembrouck F., Cazabat A.-M. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2001. Vol. 358. P. 287–299.
54. Berardi R., Orlandi S., Zannoni C. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2003. Vol. 394. P. 141–151.
55. Chiccoli C., Pasini P., Feruli I., Zannoni C. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2003. Vol. 398, № 1. P. 195–206.
56. Aoki K. M., Yoneya M., Yokoyama H. // Mol. Cryst Liq. Cryst. 2004. Vol. 413, № 1. P. 109–116.
57. Allen M.P. // Computer Physics Communications. 2005. Vol. 169. P. 433–437.
58. Capar M. Ilk, Cebe E. // Chemical Physics Letters. 2005. Vol. 407. P. 454–459.
59. Cheung D.L., Clark S.J., Wilson M.R. // Chemical Physics Letters. 2002. Vol. 356. P. 140–146.
60. Taykalo A.L. // J.Molecular Liquids. 2001. Vol. 93. P. 181–185.
61. Gwyidi E., Pasterny K., Brydka A. // Chemical Physics Letters. 2001. Vol. 335. P. 71–76.
62. Gwyidi E., Pasterny K., Brydka A. // Journal of Molecular Structure. 1998. Vol. 450. P. 1–9.
63. Ceccarelli M., Marchi M. // Biochimie. 1998. Vol. 80. P. 415–419.
64. Saha J., Bose T.R., Ghosh D., Saha M. // Physics Letters A. 2005. Vol. 336. P. 396–401.
65. Muccioli L., Berardi R., Orlandi S., Ricci M., Zannoni C. // Theor Chem Acc. 2007. Vol. 117. P. 1085–1092.
66. Jedlovsky P., Partay L.B. // Journal of Molecular Liquids. 2007. Vol. 136. P. 249–256.
67. Hughes Z.E., Stimson L.M., Slim H., Lintuvuori J.S., Ilnytskyi J.M., Wilson M.R. // Computer Physics Communications. 2008. Vol. 178. P. 724–731.
68. Grinberg F. // Magnetic Resonance Imaging. 2007. Vol. 25. P. 485–488.
69. Orlandini E., Marenduzzo D., Yeomans J. M. // Computer Physics Communications. 2005. Vol. 169. P. 122–125.
70. Romano S. // Physica A. 2004. Vol. 337. P. 505–519.
71. Romano S. // Physica A. 2003. Vol. 322. P. 432 – 448.
72. Romano S. // Physics Letters A. 2002. Vol. 305. P. 196–203.
73. Isao Noda // Vibrational Spectroscopy. 2004. Vol. 36. P. 143–165.
74. Cacelli I., Lami C.F., Prampolini G. // Journal of Computational Chemistry. 2009. Vol. 30, № 3. P. 366–378.
75. Narumi T., Tokuyama M. // Journal of Crystal Growth. 2009. Vol. 311, № 3. P. 707–710.
76. Tiberio G., Muccioli L., Berardi R., Zannoni C. // ChemPhysChem. 2009. Vol. 10, № 1. P. 125–136.
77. Gomes A.E., Martins A.F., Polimeno A. // Molecular Crystals and Liquid Crystals. 2005. Vol. 435. P. 135–152.
78. Kai-Leung Yung, Lan He, Yan Xua, Jie Kong // Polymer. 2008. Vol. 49. P. 2770–2774.
79. Kai Leung Yung, Lan He, Yan Xu, Yun Wen Shen // Polymer. 2006. Vol. 47. P. 4454–4460.
80. Kai Leung Yung, Lan He, Yan Xu, Yun Wen Shen // Polymer. 2005. Vol. 46. P. 11881–11888.
81. Darinskii A. A., Zarembo A., Balabaev N. K., Neelov I. M., Sundholm F. // Polymer. 2004. Vol. 45. P. 4857–4866.
82. Pavel D., Ball J., Bhattachary S., Shanks R., Hurdac N., Catanescu O. // Computational and Theoretical Polymer Science. 2001. Vol. 11. P. 303–318.
84. Кретов Д.А., Холмуродов Х.Т. // Ж.физ.хим. 2005. Т.79, № 11. С.2008–2013.
85. Grace M. Foo, Pandey R.B. // Physica A. 2000. Vol. 282. P. 375–383.

86. Darinskii A.A., Zarembo A., Balabaev N.K., Neelov I.M., Sundholm F. // *Polymer*. 2004. Vol. 45. P. 8901–8911.
87. Simoes R., Cunha A.M., Brostow W. // *Polymer*. 2004. Vol. 45. P. 7767–7777.
88. Rui Pan, Wei Zhao, Lin Song, Yi Gu // *Computational Materials Science*. 2008. Vol. 44. P. 439–442.
89. Tiwari S.N. // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2006. Vol. 52. P. 150–158.
90. Mishra M., Dwivedi M.K., Shukla R., Tiwari S.N. // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2006. Vol. 52. P. 114–124.
91. Оджеха Д.П. // *Ж. физ. хим.* 2005. Т.79. С.783–787.
92. П.де Жен. *Физика жидких кристаллов*. М.: Мир, 1977. 400 с.
93. Zhiqiang Wang, James A. Lupo, Soumya Patnaik, Ruth Pachter // *Computational and Theoretical Polymer Science*. 2001. Vol. 11. P. 375–387.
94. Кутайгородский А.И. *Молекулярные кристаллы*. М.: Наука, 1971. 424 с.
95. Брайян Р.Ф. // *Ж. стр. химии*. 1982. Т.23, № 1. С. 154–174.
96. Мулдахметов З.М., Агельменев М.Е. // *Доклады НАН РК*. 2000. №6. С.43–46.
97. Агельменев М.Е. *Управление свойствами оптоэлектронных материалов (жидкие кристаллы, полупроводники А2В6)*. Караганда: ЗАО «ИОСУ РК», 2002. 198 с. (12,5 п.л.).
98. Агельменев М.Е. // *Известия НАН РК. Сер. хим.* 2002. №6. С.61–67.
99. Агельменев М.Е., Мулдахметов З.М. Братухин С.М., Поликарпов В.В., Пак В.Г. // *Хим. журнал Казахстана*. 2009. №4. С.189–195.
100. Агельменев М.Е., Мулдахметов З.М. Братухин С.М., Поликарпов В.В., Пак В.Г. // *Изв. НАН РК. Серия хим.* 2009. №4. С.36–39.
101. Berendsen H. J. C., van der Spoel D., van Drunen R. // *Comp. Phys. Comm.* 1995. Vol. 91. P. 43–56.
102. Lindahl E., Hess B., van der Spoel D. // *J. Mol. Mod.* 2001. Vol. 7. P. 306–317.
103. Van der Spoel D., Lindahl E., Hess B., van Buuren A.R., Apol E., Meulenhoff P.J., Tieleman D.P., Sijbers A.L.T.M., Feenstra K.A., van Drunen R. and Berendsen H. J. C. // [www.gromacs.org](http://www.gromacs.org). 2004.
104. Yoneya M., Funahashi M., Yokoyama H. // 22nd International Liquid Crystals Conference, Jeju Island Korea, June 29 - July 4, 2008. Book Abstracts I, P.291.
105. Poghosyan A.H., Yeghiazaryan G.A., Gharabekyan H.H., Koetz J., Shahinyan A.A. // *Molecular Simulation*, 15–30 December 2007. Vol. 33, № 14–15. P. 1155–1163.
106. Montecinos R., Ahumada H., Bahamonde-Padilla V.E., Olea A.F., Weiss-Lopez B.E. // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2007. Vol. 316. P. 120–125.
107. Agelmenev M.E., Muldakhmetov Z.M., Bratukhin S.M., Pak V.G., Polikarpov V.V., Yakovleva O.A. // *Molecular Crystals and Liquid Crystals-2008-Vol. 494-* P. 339–352.
108. Агельменев М.Е., Мулдахметов З.М., Братухин С.М., Пак В.Г., Поликарпов В.В., Яковлева О.А. // *Жур. физ. хим.* 2008. Т.82, №5. С.902–907.
109. Мулдахметов З.М., Агельменев М.Е., Братухин С.М., Поликарпов В.В. // *Доклады НАН РК*. 2009. №3. С.45–52.
110. Мулдахметов З.М., Агельменев М.Е., Братухин С.М., Поликарпов В.В. // *Доклады НАН РК*. 2009. №6. С.46–51.
111. Агельменев М.Е., Братухин С.М., Мулдахметов З.М., Поликарпов В.В. // *Ж. физ. хим.* 2010. Т.84, №7. С.1–5.

#### Резюме

Бұл жұмыста әртүрлі жүйелердің және қосылыстардың физика-химиялық қасиеттері мен процестерін зерттеу кезіндегі компьютерлік модельдеу әдістерін пайдаланудың негізгі аспектілері ұсынылған.

#### Summary

In work the basic aspects of using methods of computer modelling at the research of processes and physical- chemical properties of various compounds and systems are presented.

*Институт органического синтеза и углехимии, г. Караганда*

*Поступила 14.06.2010 г*

УДК 669.21.053.4

*Е.И. ПОНОМАРЕВА, А.С. МУКУШЕВА,  
А.К. КОЙЖАНОВА, Н.А. ЗАХАРОВА*

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОЦЕССА ВЫЩЕЛАЧИВАНИЯ СУЛЬФИДНОГО МИНЕРАЛА-ПИРИТА

Изучены структурно-фазовые превращения сульфидного минерала пирита в комплексных цианид-тиосульфатных растворах; рассчитаны термодинамические параметры. При выщелачивании пирита комплексным цианид-тиосульфатным раствором степень извлечения по золоту и серебру увеличивается по сравнению с выщелачиванием цианидным раствором.

Горно-металлургический комплекс Республики Казахстан, располагая крупнейшими месторождениями золото- и серебросодержащих руд, испытывает возрастающие трудности, связанные с ухудшением их качества. Для увеличения производства благородных металлов необходимы более рациональные методы переработки. Ранее было проведено исследование по выщелачиванию золота из сульфидной золотосодержащей руды, которое включало орошение щелочным раствором цианида натрия в присутствии тиосульфата натрия с концентрацией не менее 0,01 г/дм<sup>3</sup>, что позволило снизить удельный расход цианида натрия [1].

Значительное количество золота в полиметаллических сульфидных рудах ассоциировано с сульфидными минералами. От скорости окисления минерала зависит скорость растворения золота при выщелачивании. Взаимодействие сульфидных минералов с растворами сопровождается возникновением разности потенциалов между раствором и твердой фазой, которая играет определенную роль при реализации процессов, протекающих на границе раздела фаз [2]. Исследование растворения монокристаллических сульфидов показало, что процесс протекает неравномерно, наибольшему разрушению подвергаются грани с существенно различающимися потенциалами [3].

В качестве объекта нашего исследования использовался природный сульфидный минерал железа – пирит с крупностью  $-0,104+0,074$  мм, в качестве выщелачивающих агентов – растворы цианида, тиосульфата натрия и комплексный цианид-тиосульфатный раствор при суммарных концентрациях, моль/дм<sup>3</sup>: 0,03; 0,05 и 0,1.

Методом спектрального анализа определен элементный состав исходного сульфидного ми-

нерала, химическим – количественное содержание элементов. Состав сульфидного минерала, %: железо – 41,2; сера – 13,1, медь – 6,36, серебро – 119 г/т и золото – 4,6 г/т. В ощутимых количествах содержатся, %: кремний > 1, кальций > 1, мышьяк > 0,3.

Рентгенофазовый анализ показал, что образец исходного сульфидного минерала включает: CaCO<sub>3</sub> кальцит и FeS<sub>2</sub> пирит, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ca<sub>3</sub>Mg[SiO<sub>4</sub>]<sub>2</sub> мервинит, предполагаются также фазы в – ZnS<sub>2</sub>, 6AlOAl[SiO<sub>4</sub>]<sub>2</sub>AlO<sub>0,5</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, все линии в наложениях.

С использованием компьютерной программы Outokumpu HSC Chemistry [4] получены термодинамические характеристики основных химических реакций, протекающих при химическом выщелачивании сульфидных минералов – основных золотовмещающих рудных компонентов сырья.

Построенная диаграмма Eh-pH систем: «Fe-S-H<sub>2</sub>O, Fe-S-C-N-Na-H<sub>2</sub>O» показывает возможность образования целого ряда соединений железа и серы. Например, при 25 °С в зависимости от условий могут образоваться – S<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HS<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>-</sup>, HS<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>-</sup>, S<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, S<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, H<sub>2</sub>S, Fe<sub>2</sub>S<sub>3</sub>, FeS, Fe(CN)<sub>6</sub> (рисунок 1, а и б). При избытке кислорода наряду с FeSO<sub>4</sub> образуется Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.

С целью установления вероятности протекания окислительно-восстановительных реакций в изучаемых системах с образованием различных соединений пирита с помощью компьютерной программы [4] рассчитана энергия Гиббса. Для выбора наилучшего окислителя и ввиду преобладания пирита в рудах изучена термодинамика реакций окисления пирита различными реагентами: NaCN (реакция 1), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (реакция 2) и комплексным раствором NaCN и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (реакция 3). Для расчета изменения изо-

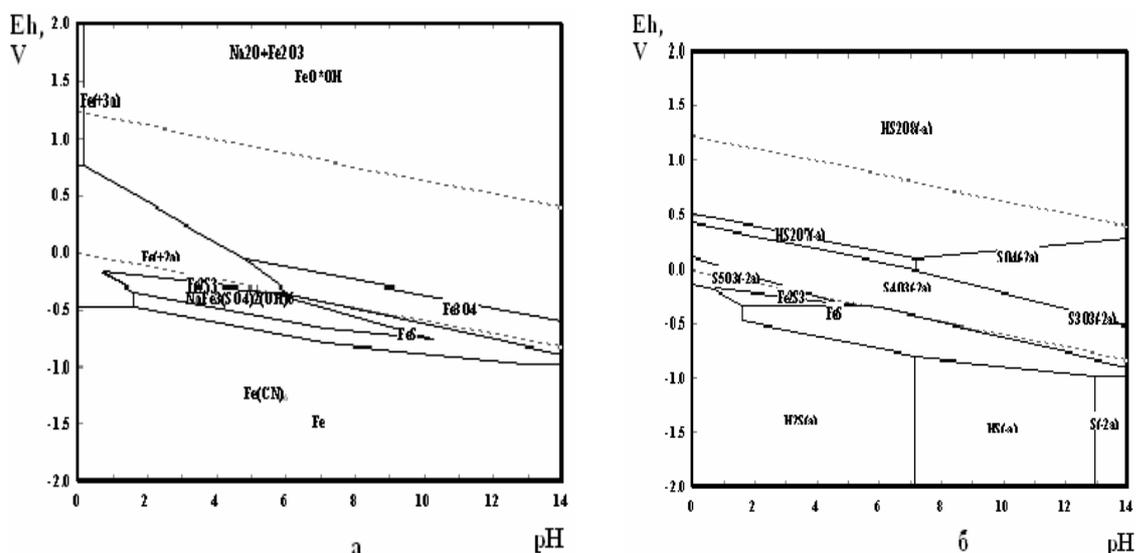
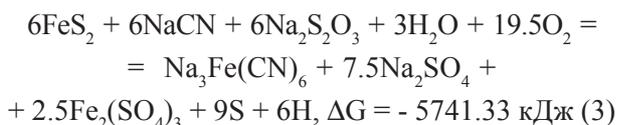
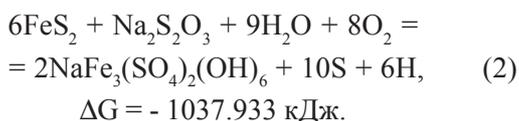
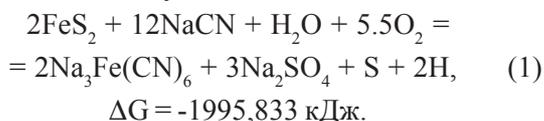


Рис. 1. Диаграмма Eh-pH систем Fe-S-H<sub>2</sub>O (а) и Fe-S-C-N-Na-H<sub>2</sub>O (б)

барного потенциала и константы равновесия реакции выбран метод Темкина – Шварцмана [5].

По данному методу значение энергии Гиббса реакции в дифференциальной форме определяется по формуле:

$$\Delta G_T = \Delta H^0 - T\Delta S^0.$$



В отличие от реакций 1, 2, вероятность протекания реакции 3 выше, так как абсолютные значения энергии Гиббса этой реакции выше, чем реакций 1, 2. То есть, пирит может лучше окисляться комплексным раствором цианида и тиосульфата натрия, чем индивидуальными растворами. Соединение тем устойчивее, чем значение  $\Delta G^0$  более отрицательнее: например,  $\Delta G^0 = -1995,833$  для пирита в цианидном растворе (реакция 1) и наоборот, чем положительнее  $\Delta G^0$ , тем менее устойчиво данное вещество:  $\Delta G^0 = -1037.933$  пирит в тиосульфатном растворе (реакция 2). Из результатов выполненных исследований следует, что при выщелачивании измельчен-

ного пирита растворами, содержащими NaCN, O<sub>2</sub> и OH-ионы, происходит образование ферроцианида  $\text{Me}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , элементарной серы и целого ряда серусодержащих анионов: S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, S<sup>2-</sup> и др. Сульфидная (S<sup>2-</sup>), гипосульфитная (S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>) и не успевшая окислиться элементарная сера образуют в этих условиях соответствующие роданиды MeCNS. Появление последних в растворе может являться и результатом непосредственного взаимодействия FeS<sub>2</sub> с NaCN. Кроме того, в окислительно-восстановительном процессе в гидрохимических условиях сера сульфидов металлов, в зависимости от pH раствора, может окисляться от состояния со степенью окисления -2 до состояния со степенью окисления +6. Так, в кислой среде она окисляется до элементарной серы. В нейтральных и щелочных средах сера окисляется до SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, проходя через ряд последовательных промежуточных стадий окисления: S<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>2-</sup> (тиосульфит), S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> (тиосульфат), S<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup> (дитионит), S<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>2-</sup> (пиросульфит), S<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>2-</sup> (дитионат), S<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup> (пиросульфат), SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (сульфат) [2-3].

После выщелачивания пирита комплексным цианид-тиосульфатным раствором, в кеке содержится: Au-0,8 г/т; Ag-78,5 г/т; Fe-41,2 %; S<sub>общ.</sub> - 13,0 %; Cu-6,8 %; степень извлечения увеличивается по серебру на 11,7 %, по золоту на 10,5 % в сравнении с индивидуальными цианидными растворами равной концентрации.

Результаты минералогического исследования кека, полученного после выщелачивания 0,05

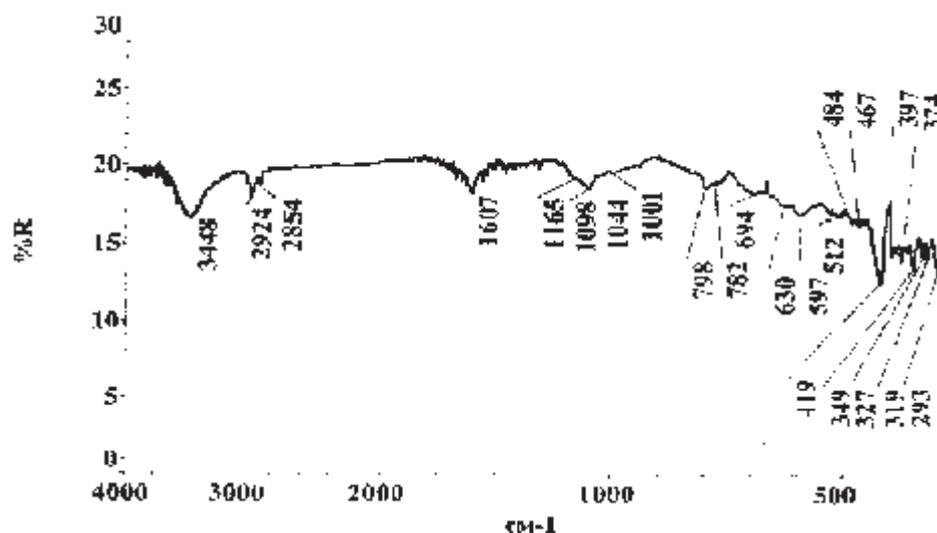


Рис. 2. Инфракрасный спектр кека, полученного при выщелачивании комплексным цианид-тиосульфатным раствором

моль/дм<sup>3</sup> комплексным (NaCN и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) раствором, показывает наличие в пробе монофазы FeO(OH) и (Fe<sup>II</sup>Fe<sup>III</sup>)O<sub>4</sub> в виде короткостолбчатых зерен призматической формы и скоплений из них, появление также других выделений золота в межзерновых пространствах пирита, которые не наблюдались до эксперимента.

Методом инфракрасной спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр «Avatar 370») установлено, что в пробе кека (рисунок 2) присутствует пирит FeS<sub>2</sub>—419, 349 см<sup>-1</sup>. Кварц α-SiO<sub>2</sub>—798, 782, 694, 512, 467, 397, 374 см<sup>-1</sup>. Структурно-групповой анализ свидетельствует о присутствии групп [SO<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>—1165, 1098, 1044, 630, 597, 484 см<sup>-1</sup>; [S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>2-</sup>—1001 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения в длинноволновой области спектра с максимумами при волновых числах 327, 319, 293 см<sup>-1</sup> попадают в область проявления связей Me-S, Me-O. В высокочастотной области спектра зафиксированы валентные колебания νCH<sub>2</sub> алифатических углеводородов при волновых числах 2924, 2854 см<sup>-1</sup> [6].

Спектральные изменения подтверждаются результатами химического анализа кека по сравнению с исходным сульфидным минералом-пиритом.

Таким образом, использование комплексно-цианид-тиосульфатного раствора по сравнению с традиционным выщелачиванием цианидным и тиосульфатным растворами является более рациональным для извлечения благородных металлов из сульфидного сырья.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Предпатент № 9522. Способ кучного выщелачивания золота из сульфидных золотосодержащих руд / Бейсембаев Б.Б., Кенжалиев Б.К., Игнатъев М.М. и др.; опубл. 16.10.00, № 10.
2. *Оспанов Х.К.* Термодинамика и кинетика гетерогенных (неравновесных) химических процессов. Алматы. Комплекс, 2006 г. 326 с.
3. *Свеишников Г.Б.* Электрохимические процессы на сульфидных месторождениях. Л.: Изд-во ЛГУ, 1967. 158 с.
4. *HSC Chemistry 5.* Copyright (C) Outokumpu Research. Oy, Pori, Finland, A. Roine.
5. *Schroter Von W., Lautenschlager K.H., Bibrack H. Und Schnabel.* Chemie. Veb fachbuchverlag leipzig. 1989. 647 v.
6. *Накамото К.* «Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений». М., 1966 г.

#### Резюме

Кешенді цианидті-тиокукіртті ерітіндідегі пириттің күкіртті минералының құрылымдық-фазалық өзгерістері бақыланды; термодинамикалық өлшемдері есептелді. Пиритті кешенді цианидті-тиокукіртті ерітіндімен сілтісіздендіру цианидті ерітіндімен сілтісіздендірумен салыстырғанда ерітіндіден алтын мен күмісті алудың жоғары көрсеткішін береді.

#### Summary

Structurally-phase transformations of sulfide mineral pyrite in complex cyanide - thiosulfate solutions are studied. Thermodynamic parameters of leaching process are calculated. Gold and silver recovery degree increases at pyrite leaching by cyanide - thiosulfate complex solution in comparison with leaching by cyanide solution.

АО «Центр наук о Земле, металлургии

и обогащения», г. Алматы

Поступила 26.05.2010 г.

УДК 622.775

Н.Б. РЫСПАНОВ

## ОБОСНОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ РАСХОДА РЕАГЕНТОВ ПРИ КУЧНОМ ВЫЩЕЛАЧИВАНИИ МЕТАЛЛОВ

(Представлена академиком НАН РК Е.И. Роговым)

В данной работе рассмотрен вопрос оптимизации расхода реагентов при кучном выщелачивании растворов. Сформирована оптимизационная математическая модель по критерию прибыль для определения оптимального значения концентрации реагента в выщелачивающем растворе. Решение данной задачи может быть использовано при проектировании кучи.

При кучном выщелачивании металлов применяются различные реагенты – растворы кислот, цианистого натрия и другие [1, 2]. Чаще всего, например, для выщелачивания золота применяют цианирование – слабый раствор  $NaCN$ . В известной нам литературе вопросу оптимизации реагентов уделено недостаточное внимание. Только в монографии [3] предпринята попытка оптимизировать расход серной кислоты для подземного скважинного выщелачивания урана.

Многими исследователями доказана зависимость времени выщелачивания металлов способом КВ от содержания реагентов в растворе. Так, по данным [4] при концентрации  $NaCN$  в растворе 0,5 г/л процесс диффузионного выщелачивания длится 36 суток, а при 1,0 г/л  $NaCN$  – 12 суток.

При подземном скважинном выщелачивании урана также, как правило, с увеличением концентрации  $H_2SO_4$  в растворе сокращаются сроки выщелачивания урана в блоках [5].

Основываясь на лабораторных исследованиях, можно для процесса КВ, например, для золота, записать для времени диффузионного выщелачивания:

$$t_{\partial} = \alpha \cdot e^{-\beta K}, \text{ сут}, \quad (1)$$

где  $\alpha$  и  $\beta$  – статистические постоянные, определяемые из опыта.

Так, например, для руды месторождения Тохтазан (Киргизия) при извлечении золота было лабораторным путем получено:

$$\left. \begin{aligned} t_{\partial,1} &= 36 \text{ сут. при } K_1 = 0,5 \text{ г/л;} \\ t_{\partial,2} &= 12 \text{ сут. при } K_2 = 1 \text{ г/л } NaCN. \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

Подставляя эти данные (2) в (1), получим систему уравнений:

$$\left. \begin{aligned} 36 &= \alpha \cdot e^{-0,5\beta}, \\ 12 &= \alpha \cdot e^{-1\beta}. \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Решая систему уравнений по  $\alpha$  и  $\beta$ , получим:

$$\alpha = 108,2 \text{ и } \beta = 2,2.$$

Следовательно, для этой руды уравнение (1) будет:

$$t_{\partial} = 108,2 \cdot e^{-2,2\beta}, \text{ сут}. \quad (4)$$

Сформируем оптимизационную математическую модель по критерию прибыль для определения оптимального значения концентрации  $NaCN$  в ВР. Ясно, что при достижении минимума эксплуатационных затрат и затрат на реагенты достигается максимум прибыли при добыче металлов. При этом имеем:

$$J = J_1 + J_2 \rightarrow \min, \quad (5)$$

где  $J_1$  – эксплуатационные общие затраты без учета реагентов, \$/сут.

$$J_1 = C_3 \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K}, \text{ \$}, \quad (6)$$

где  $C_3$  – суточные эксплуатационные затраты, \$/сут;  $J_2$  – затраты на реагенты за весь период  $t_{\partial}$ :

$$J_2 = K \cdot Q_o \cdot C_k \cdot \theta \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K}, \quad (7)$$

где  $C_k$  – стоимость 1 кг реагентов, \$/кг;  $Q_o$  – суточный расход ВР, м<sup>3</sup>/сут;  $\theta$  – коэффициент доукрепления маточного раствора реагентами, доли ед.

Подставляя (6) и (7) в функцию цели (5), получим модель:

$$J = C_3 \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K} + K \cdot Q_o \cdot C_k \cdot \theta \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K} \rightarrow \min \quad (8)$$

при ограничении:

$$K \leq K \leq \hat{K}. \quad (9)$$

Функция (8) имеет один минимум:

$$\frac{\partial J}{\partial K} = 0$$

или в развернутом виде:

$$\frac{\partial J}{\partial K} = -\beta \cdot C_o \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K} + Q_o \cdot C_x \cdot \theta \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K} - K \cdot Q_o \cdot C_x \cdot \theta \cdot \alpha \cdot e^{-\beta K} = 0. \quad (10)$$

Поскольку  $e^{\beta \cdot K} \neq 0$  и  $\alpha \neq 0$ , то из уравнения (10) получим:

$$-\beta \cdot C_o + Q_o \cdot C_x \cdot \theta - K \cdot Q_o \cdot C_x \cdot \theta \cdot \beta = 0, \quad (11)$$

откуда получим оптимальное решение для  $K$ :

$$K_o = \frac{Q_o \cdot C_x \cdot \theta - \beta \cdot C_o}{Q_o \cdot C_x \cdot \theta \cdot \beta} \quad (12)$$

или

$$K_o = \frac{1}{\beta} - \frac{C_o}{Q_o \cdot C_x \cdot \theta \cdot \beta}, \text{ г/л.} \quad (13)$$

Если  $K_o < K$ , то принимается:

$$K_o = K \quad (14)$$

и, наоборот, при  $K_o > \hat{K}$ :

$$K_o = \hat{K}. \quad (15)$$

Произведем анализ формулы (13). Второй член этой формулы может оказаться величиной весьма малой. Пусть, например, для уже приведенных выше условий месторождения Тохтазан имеем:  $\beta = 2,2$ ;  $Q_o = 3600 \text{ м}^3/\text{сутки}$ ;  $C_x = 1 \text{ \$/кг}$ ;  $C_o = 621 \text{ \$/сутки}$  без стоимости  $NaCN$ ;  $\theta = 1$ . При этом:

$$K_o = \frac{1}{2,2} - \frac{621}{3600 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2,2} \cong 0,40 \text{ г/л.}$$

Здесь второй член уравнения практически мал или равен  $0,078 \text{ г/л}$ .

Следовательно, в предварительных оценках можно пользоваться простой формулой:

$$K_o = \frac{1}{\beta}, \text{ г/л} \quad (16)$$

в пределах  $K \leq K_o \leq \hat{K}$ .

В нашем случае:  $K = 0,25 \text{ г/л}$ ;  $\hat{K} = 1,25 \text{ г/л}$ .

Интересно заметить, что из формулы диффузионного выщелачивания

$$t_o = \frac{\ell^2 \cdot \ln \frac{8C_o}{C_{np} \cdot \pi^2}}{D_n \cdot \pi^2}, \text{ сут.} \quad (17)$$

следует, что при различной концентрации –  $K NaCN$  можно получить различные сроки выщелачивания только после определения зависимости коэффициента диффузии  $D_n$  от  $K$ .

Можно эту зависимость описать уравнением вида:

$$D_n = a + bK, \quad (18)$$

где  $a$  и  $b$  – некоторые постоянные для данного конкретного типа руды.

Так, для условий рудника Тохтазан имеем:  $\ell = 2 \text{ см}$ ;  $C_{np} = 0,76$ ;  $D_n = 0,76 \cdot 10^{-3} \text{ см}^2/\text{сут}$ ;  $K = 0,5 \text{ г/л}$ .

При  $K = 1 \text{ г/л}$ ;  $t_o = 12 \text{ суток}$ , тогда: при  $K = 0,5 \text{ г/л}$ :

$$t_o = \frac{4 \cdot \ln \frac{8 \cdot 1}{0,76 \cdot \pi^2}}{\pi^2 \cdot 0,76 \cdot 10^{-3}} = 35 \text{ сут};$$

при  $K = 1 \text{ г/л}$ ;  $t_o = 12 \text{ суток}$ , тогда имеем:

$$D_n = \frac{\ell^2 \cdot \ln \frac{8C_o}{\pi^2 \cdot C_{np}}}{t_o \cdot \pi^2} = \frac{4 \cdot 0,065}{12 \cdot \pi^2} = 0,002 = 2 \cdot 10^{-3}$$

$\text{см}^2/\text{сут}$ .

Для определения параметров  $a$  и  $b$  в уравнении (18) имеем две точки:

$$\left. \begin{aligned} K_1; D_{n.1} &= (0,5; 0,76 \cdot 10^{-3}) \\ K_2; D_{n.2} &= (1; 2,0 \cdot 10^{-3}) \end{aligned} \right\} \quad (19)$$

Уравнение прямой по двум точкам:

$$\frac{K - 0,5}{1,0 - 0,5} = \frac{D_n - 0,76 \cdot 10^{-3}}{(2 - 0,76) \cdot 10^{-3}} \quad (20)$$

или иначе:

$$D_n = (2,48K - 0,48) \cdot 10^{-3} \text{ см}^2/\text{сут.} \quad (21)$$

в пределах:

$$0,25 \leq K \leq 1,25 \text{ г/л.} \quad (22)$$

Подставляя значение  $D_n$  из (21) в формулу (17), получим новое уравнение:

$$t_o = \frac{\ell^2 \cdot \ln \frac{8C_o}{C_{np} \cdot \pi^2}}{\pi^2 (2,48K - 0,48) \cdot 10^{-3}}, \text{ сут.} \quad (23)$$

Уравнение (23) более полно описывает кинетику диффузионного выщелачивания металла в функции от размера куска  $\ell$  и концентрации  $NaCN - K$ . Это уравнение рекомендуется к использованию при проектировании рудников КВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аренс В.Ж.* Физико-химическая геотехнология. М.: МГГУ, 2001. 656с.
2. *Лузин Б.С.* Применение передвижной установки сорбционного выщелачивания золота // Промышленность Казахстана. 2003. № 12. С. 42-43.
3. *Рогов Е.И., Язиков В.Г., Рогов А.Е.* Математическое моделирование в горном деле. Алматы: Lem, 2002. 204с.
4. Отчет «Исследования по цианидному выщелачиванию проб Т-4 и Т-6 руды месторождения Тохтазан», г. Кара-Балта, 2003. 48с.
5. *Грабовников В.А.* Геотехнологические исследования при разведке металлов. М.: Недра, 1995. 155с.

## Резюме

Аталмыш еңбекте шығын реагентін оңтайландырудың маңызды міндеті шешілген. Табыс өлшемі жөнінен

шоғырлап шаймалау кезінде математикалық үлгінің ұтымды маңызын анықтау бойынша жана да қатаң шешім беріліп отыр. Мәселенің бұл шешімі шоғырлауды жобалау кезінде қолданылуы мүмкін.

## Summary

In the given work a problem of optimization of extraction metal expenses at heap leaching of solutions is discussed. A mathematical model of optimization according to profit criterion was formed to determine an optimal value for extraction metal concentration in leaching solution. The decision of the given problem can be used in designing the heap.

*Институт горного  
дела имени Д.А. Кунаева  
г. Алматы*

*Поступила 01.09.2010 г.*

УДК 581.4:633.88:577.95

Н.А. САПАРБАЕВА

## ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

*(Представлена академиком НАН РК И.О. Байтулинвым)*

В статье приведены материалы по испытанию в культуре нового для Казахстана лекарственного растения эхинацеи пурпурной. Приведено изучение процесса индивидуального развития *Echinacea purpurea* (L.) Moench. при интродукции в предгорной зоне Заилийский Алатау. Установлено, что в течение первого года жизни растение проходит онтогенитические состояния проростка, ювенильное, имматурное. В виргинильном состоянии подавляющая часть растений (87-100%) вступает с началом второго года жизни, а затем большинство из них (56.3-71.0%) переходит в репродуктивный период, вступая в молодое генеративное состояние. Доказана перспективность для дальнейшего комплексного исследования и вовлечения в практическое использование.

Род эхинацея (*Echinacea* Moench.) насчитывает 9 видов многолетних травянистых растений из семейства астровых (*Asteraceae* Dumort.). Эхинацея пурпурная - травянистый многолетник до 1 м выс. Произрастает в природе в средней и юго-восточной частях США. Этот вид был успешно интродуцирован в Украину [4]. В настоящее время изучается возможность его интродукции в Молдову [5]. Для получения сырья этого вида в этом регионе необходима разработка технологии его возделывания в климатических условиях, значительно отличающихся от таковых на его родине. Для этого следует провести подробное изучение особенностей биологии этого вида, и в том числе его онтогенеза.

Лекарственным сырьем служат листья, соцветия, а также корневища с корнями.

Все части растения содержат производные кофейной кислоты, эфирное масло, фитостерины, смолы, полисахариды, разные органические кислоты, гликозид – эхинокозид. Кроме эфирного масла, все остальные компоненты содержатся преимущественно в корнях. Во всем растении – большое количество микроэлементов и макроэлементов. Особенно важно, что эхинацея накапливает в процессе селен и цинк, участвует в нормализации обменных процессов в обеспечении иммунитета. Уровень содержания БАВ и микроэлементов отмечается высоким [6].

В народной медицине с давних времен эхинацея пурпурная использовалась индейцами Северной Америки для лечения гнойных, долго не заживающих ран, при ожогах, укусах ядовитых

змей. С лечебной целью используются свежие корневища с корнями при абсцессах, разных инфекционных и септических заболеваниях.

Учитывая такое разнообразие лекарств и продуктов, получаемых из эхинацеи, нами проводятся опыты по выращиванию эхинацеи пурпурной на Юго-Востоке Казахстана, в предгорной зоне Заилийского Алатау .

Цель настоящей работы - изучение особенностей онтогенеза эхинацеи пурпурной, выращиваемой в течение 3 лет в предгорной зоне Заилийский Алатау.

### Материалы и методы

Исследование всхожести и энергии прорастания семян проводили согласно методике М.К. Фирсовой [7]. Систематические наблюдения за изменениями структуры органов в течение большого жизненного цикла проводились по методическим разработкам Т.А. Работнова [8] и И.Г. Серебрякова [9]. Посевной материал был получен из Украины.

В лабораторных условиях проведены опыты по лабораторной всхожести и качеству семян *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Довольно разными для *Echinacea purpurea* (L.) Moench. являются показатели, характеризующие лабораторную всхожесть и энергию прорастания семян. В среднем, лабораторная всхожесть у эхинацеи пурпурной составляла 70,5%, варьируя в пределах от 66,0% до 94,0%. Показатели, характеризующие полевую всхожесть семян, довольно сильно отличаются от лабораторной. В среднем

для эхинацеи пурпурной полевая всхожесть при весеннем посеве в открытый грунт составляла 22-42%.

Полевые опыты и наблюдения проводились на экспериментальном участке Института ботаники и фитоинтродукции Министерства образования и науки Республики Казахстан. Опробированы два срока посева – весенний и осенний. Опыты по определению срока посева семян – весенние и осенние – дали положительные результаты. Установлено что оптимальным сроком посева является вторая половина апреля.

### Результаты и их обсуждение

В течение первых двух лет жизни в условиях культуры на предгорной зоне Заилийского Алатау растение эхинацеи пурпурной проходят три периода развития (латентный, прегенеративный и генеративный), последовательно находясь в следующих возрастных состояниях: проросток, ювенильное, имматурное, виргинильное, молодое генеративное.

**Латентный период** (*se*) представлен нераскрывающимися односеменными плодами-семянками. Они четырехгранные, серовато-бежевого цвета. Масса 1000 семянков местной репродукции колеблется в разные годы у различных образцов от  $2.77 \pm 0.04$  до  $3.89 \pm 0.04$  г. Лабораторная всхожесть этих семянков через 6 месяцев после сбора в среднем, составляла 70,5%, варьируя в пределах от 66,0% до 94,0%.

Полевая всхожесть семянков при весеннем посеве в открытый грунт изменялась от 22.7 до 42.7 %, что соответствует таковой, полученной в опытах в других регионах [5,6,7] Отмечено, что семянки могут прорасти через год после посева, т. е. весной следующего года.

В течение первого вегетационного сезона растения находятся в прегенеративном периоде, последовательно проходя возрастные состояния проростка, ювенильное, имматурное.

**Проростки** (*se*). Прорастание семянков эхинацеи пурпурной надземное. При посеве в начале мая проростки появляются через 3-4 недели; при более поздних посевах (в середине мая) их появление наблюдалось уже через 15 дней после посева, что, вероятно, связано с лучшим прогревом почвы и воздуха.

Для проростков характерно наличие двух широкоовальных светло-зеленых семядолей с

короткими черешками, осевого побега с 3-4 листьями, гипокотилия, главного корня. Морфометрическая характеристика проростков приведена в таблице 1. Длительность периода от появления семядолей до появления первого настоящего листа составляет от 4 до 6 дней при достаточно высокой температуре воздуха и до 10-12 дней в периоды с менее благоприятными погодными условиями. Проросток имеет 3, редко 4 настоящих листа; при этом каждый последующий лист обычно крупнее предыдущего. Главный корень ветвится, образуя в среднем 12-14 боковых корней.

Следует отметить, что у проростков значения морфологических признаков более вариабельны, чем у ювенильных и имматурных растений. Период от появления первого настоящего листа до отмирания семядолей длится 24-30 дней. С момента отмирания семядолей растения вступают в ювенильное состояние. Обычно это происходит в начале-середине июля.

**Ювенильные растения** (*j*) характеризуются наличием укороченного побега, образующего розетку из 5-10 простых цельнокрайних округло-яйцевидных листьев с притуплённой верхушкой. Их размеры приведены в таблице 2. Главный корень продолжает ветвиться, боковые корни – длиной  $7.2 \pm 1.3$  -  $7.4 \pm 1.8$  см. Сырая надземная фитомасса одного растения в этом состоянии составляет  $1.8 \pm 0.5$  г, подземная значительно меньше -  $0.36 \pm 0.07$  г. Ювенильное состояние длится обычно от полутора до двух месяцев. Небольшое число особей может заканчивать первый вегетационный период в этом состоянии, но они, как правило, в наших условиях не перезимовывают.

К концу августа-началу сентября большинство растений переходит в имматурное состояние. Оно длится обычно до конца первого вегетационного сезона (конец октября), т. е. около двух месяцев. Характерной особенностью его является появление розеточных листьев переходного (полувзрослого) типа, имеющих вытянутую заостренную верхушку, слабосердцевидное основание, пильчатый или зубчатый край. Морфометрические показатели листьев приведены в таблице 2. Подземная часть представлена главным корнем, порядок ветвления которого составляет 4; боковые корни длиной  $8.8 \pm 1.6$  -  $11.4 \pm 0.9$  см. Начинается формирование каудекса (стеблекор-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика проростков образцов *Echinacea purpurea* интродуцируемых в предгорной зоне Заилийского Алатау

Показатели	Посев семян			
	Осень, 2000 г	Весна, 2001 г	Весна, 2003 г	Весна, 2004 г
Высота растения, см	6.2 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.8 ± 0.5	2.4 ± 0.2
Длина семядоли, см	0.74 ± 0.03	0.74 ± 0.02	0.71 ± 0.03	0.61 ± 0.06
Ширина семядоли, см	0.56 ± 0.02	0.55 ± 0.01	0.58 ± 0.02	0.50 ± 0.05
Длина главного корня, см	-	-	4.5 ± 0.4	5.1 ± 0.2
Длина первого листа, см	2.5 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.2 ± 0.2	1.4 ± 0.1
Длина второго листа, см	2.8 ± 0.2	2.4 ± 0.1	3.4 ± 0.3	1.9 ± 0.1
Длина третьего листа, см	2.1 ± 0.2	1.8 ± 0.1	3.8 ± 0.4	2.7 ± 0.3
Ширина первого листа, см	1.8 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.1 ± 0.1
Ширина второго листа, см	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.1	2.4 ± 0.2	1.3 ± 0.1
Ширина третьего листа, см	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	1.8 ± 0.2

ня), на котором образуются придаточные корни и почки возобновления. Сырая масса надземной и подземной частей одной особи составляет соответственно  $6.3 \pm 1.7$  -  $17.5 \pm 1.8$  г и  $1.5 \pm 0.3$  -  $3.3 \pm 0.3$  г.

Следует отметить, что при осеннем посеве проростки и имматурные растения по большинству показателей (в первую очередь, высоте и размерам листьев) статистически достоверно крупнее, чем растения соответствующего возраста от весеннего посева (таблица 1 и 2). Кроме того, у растений, полученных от осенних посевов, на первом году жизни наблюдается достоверно более ранний переход в различные возрастные состояния: так, при осеннем посеве основная масса проростков появляется 16-19 мая, а при весеннем — на две недели позже, в последние дни мая. Переход в ювенильное (*j*) и имматурное (*im*) состояния у растений осеннего посева также происходит с опережением особей весеннего посева примерно на две недели: соответственно 24 июня ( $\pm 1$  день) и 5 июля ( $\pm 1$  день) (вступление в ювенильное состояние) и 18 августа ( $\pm 2$  дня), и 2 сентября ( $\pm 3$  дня) (переход в имматурное состояние).

**В виргинильное (*p*) состояние** большинство растений вступает в начале второго вегетационного периода, причем около трети из них остается в этом состоянии в течение всего второго года жизни. Минимальная длительность виргинильного состояния 42-44 дня. У небольшого числа растений (до 13%) переход в это состояние может происходить в конце первого вегетационного периода (в середине октября). Морфо-

метрическая характеристика особей этого состояния приводится в таблице 2. Виргинильные растения имеют характерные для взрослых особей листья и корневую систему; листья ювенильного типа (округлые, цельнокрайние, с тупой верхушкой) отсутствуют.

По мере перехода растений из состояния проростка в виргинильное наблюдается постоянное достоверное увеличение значений их морфометрических признаков, а также длительности пребывания в каждом последующем возрастном состоянии (что соответствует выдвинутой А.А. Урановым (1975) [10] гипотезе удлинения среднего времени; пребывания особи в каждом возрастном состоянии). Но переход в молодое генеративное состояние не сопровождается дальнейшим увеличением размеров и числа листьев. Молодые генеративные особи отличаются от виргинильных только по высоте, увеличение которой связано с развитием генеративных побегов.

В молодое генеративное состояние на втором году жизни вступает 56.3-71.0% особей. Полностью переходят к цветению все особи на третьем году жизни. Морфометрическая характеристика розеточных листьев генеративных растений и высота последних приведены в таблице 2. Стеблевые листья у них короткочерешковые или сидячие, очередные, реже супротивные. Форма их яйцевидно-ланцетная, широколанцетная, размеры немного меньше, чем у розеточных: длина -  $15.4 \pm 0.7$  -  $15.9 \pm 0.9$  см, ширина -  $8.0 \pm 0.3$  -  $8.1 \pm 0.4$  см. Высота растений резко увеличивается до 68-75 см (средние данные). Число репродуктивных побегов первого порядка

Таблица 2. Морфометрическая характеристика растений различных возрастных состояний *Echinacea purpurea* при интродукции в предгорной зоне Заилийского Алатау

Возрастное состояние	Посев	Высота растения, см	Длина розеточного листа, см	Ширина розеточного листа, см	Число розеточных листьев, шт
Ювенильное	Весна, 2001 г	12.7±1.4	9.1±0.6	5.3±0.3	10±1
	Весна, 2002 г	6.9±0.6	5.6±0.6	3.5±0.3	5±0.3
	Весна, 2003 г	9.4±0.4	7.1±0.3	4.7±0.2	7±0.3
Имматурное	Осень, 2000 г	26.3±1.1	16.2±0.6	9.2±0.3	19±1
	Весна, 2001 г	16.8±0.8	10.3±0.4	6.4±0.3	9±1
	Весна, 2002 г	11.2±1.6	10.6±0.7	5.9±0.6	10±1
	Весна, 2003 г	14.5±1.1	11.5±0.7	6.8±0.5	9±1
Виргинильное	Осень, 2000	30.7±2.7	15.3±1.4	9.1±0.9	54±10
	Весна, 2001 г	35.8±1.5	20.5±2.5	11.2±1.1	45±9
	Весна, 2002 г	40.7±2.6	21.2±2.3	9.5±0.8	61±6
Молодое генеративное растение	Осень, 2000 г	70.1±1.9	15.4±1.5	8.5±0.7	46±8
	Весна, 2001 г	68.3±3.3	17.9±0.8	10.4±0.5	49±5

у одной особи составляет  $2 \pm 0.3 - 3 \pm 0.6$ ; порядок ветвления их 2.2-2.6. На одном побеге первого порядка насчитывается от  $4 \pm 1$  до  $7 \pm 1$  боковых побегов (второго порядка) длиной до  $36.4 \pm 2.8 - 40.3 \pm 4.7$  см. Количество соцветий-корзинок у одной особи  $7 \pm 1 - 8 \pm 2$ ; диаметр корзинок на побегах первого порядка  $12.3 \pm 0.3 - 12.8 \pm 0.3$  см, на побегах второго порядка  $9.9 \pm 0.5 - 11.6 \pm 0.5$  см. В несколько десятков раз (по сравнению с первым годом вегетации - имматурным состоянием) увеличивается фитомасса растений: сырая надземная молодой генеративной особи на втором году жизни составляет  $239 \pm 57$  г, сырая подземная –  $60 \pm 19$  г.

Изучение хода онтогенеза эхинацеи пурпурной на маркированных особях позволило нам выделить группы растений, различающихся по скорости и характеру индивидуального развития. Возможно, здесь имеет место проявление динамической (временной) поливариантности онтогенеза [11]. Наиболее многочисленной является группа типичных поликарпиков, среди которых можно выделить следующие подгруппы: особи, зацветающие со второго года жизни; особи, зацветающие с третьего года жизни; растения, у которых наблюдаются перерывы в цветении (небольшое число особей).

Значительно менее многочисленны особи, развивающиеся, как монокарпики; среди них можно выделить следующие подгруппы: растения цветут на втором году жизни и затем отмирают; растения цветут на третьем году жизни и затем отмирают; растения цветут на втором году жизни, на третьем году вегетируют и затем отмира-

ют. Встречаются также единичные особи, которые не цветут на протяжении двух-трех лет, а затем отмирают, так и не перейдя в генеративное состояние.

Вероятно, что существование этих различных форм индивидуального развития, обеспечивает гетерогенность культурной группировки особей, расширяет ее приспособительные возможности и повышает устойчивость в новых условиях обитания.

#### Заключение

Изучение хода индивидуального развития эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench. при интродукции в предгорной зоне Заилийского Алатау показало, что в течение первого года жизни растения проходят онтогенетические состояния проростка, ювенильное, имматурное. В виргинильном состоянии подавляющая часть растений (87-100%) вступает с началом второго года жизни, а затем большинство из них (56.3-71.0%) переходит в репродуктивный период, вступая в молодое генеративное состояние. По мере перехода растений от состояния проростка до виргинильного включительно наблюдается постоянное увеличение значений морфометрических признаков и длительности пребывания в каждом возрастном состоянии. Но переход в молодое генеративное состояние не сопровождается дальнейшим увеличением морфометрических показателей (размеров и числа розеточных листьев). Наблюдается постепенное уменьшение изменчивости морфометрических показателей при переходе от состояния проростка к ювенильному и далее к имматурному.

Отмечено наличие групп особей, различающихся по скорости и характеру хода индивидуального развития (поликарпические, монокарпические, не цветущие вообще), причем подавляющее число особей относится к поликарпикам (81-87%). Существование этих групп обеспечивает гетерогенность культурной группировки растений эхинацеи пурпурной и таким образом может способствовать повышению ее устойчивости и расширению приспособительных возможностей в новых для вида природно-климатических условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner H. *Echinacea*. Stuttgart. 1988. 173 p.
2. Kindscher Kelly. //Econ. Bot. 1989. 43. K.4. P.498-507.
3. Лекарственные растения. М.: Высшая школа, 1975. 400 с.
4. Самородов В.Н., Поспелов С.В. Эхинацея в Украине: полувековой опыт интродукции и возделывания. Полтава. 1999.
5. Бодруг М.В., Колцун М.Б. Опыт интродукции эхинацеи в Ботаническом саду АН Молдовы. // Матер. Межд. науч. конф. Полтава. 1998. С.7-9.
6. Самородов В.Н., Поспелов С.В., Мусеева Г.С. Фитохимический состав представителей рода (*Echinacea* Moench.) и его фармакологическое свойства. // Хим. фарм. 1996. Т.30. №4. С.32-37.
7. Фирсова М.К. Методы определения качества семян. М. 1959. 224 с.
8. Работнов Т.А. Жизненный цикл многолетних травянистых растений в луговых ценозах. Тр. БИН АН СССР. Сер.3. Геоботаника. 1950. Вып.6. С.7-204.
9. Серебряков И.Г. Учение о жизненных формах на современном этапе. // Итоги науки и техники. Ботаника. М., 1972. С. 84-169.
10. Уранов А. А. Возрастной спектр фитоценопопуляции как функция времени и энергетических волновых процессов. // Биол. науки. 1975. № 2. С. 7-34.
11. Жуков Л. А., Шестакова Э. В. Введение // Онтогенетический атлас лекарственных растений. Йошкар-Ола, 1997. С. 3-27.

## Резюме

Қазақстан Республикасында алғаш рет жерсіндірілген күнгірт эхинацея дәрілік өсімдігін елімізде өсірудің маңыздылығы, биологиялық ерекшеліктері, онтогенезі және практикалық қолданылуы қарастырылған. *Echinacea purpurea* (L.) Moench. дәрілік өсімдігін Іле Алатауының бөктерінде жерсіндірудегі жеке даму циклы қарастырылған. *Echinacea purpurea* вегетациялық дамуының бірінші жылында өскін, ювенильді, иматурлы кезеңдерден өтеді. Виргинильді кезеңге дамуының екінші жылында өтіп, өсімдіктердің 87-100% генеративті фазаға көшеді. Зерттеу нәтижелерін қорытындылай келе, *Echinacea purpurea*-ны болашақта кешенді түрде зерттеу қажеттілігі дәлелденген.

## Summary

The test materials of the new culture of medical plant in Kazakhstan *Echinacea purpurea* are shown in the article. During introducing *Echinacea purpurea* to the mountainous area of Ily Alatau individual development path has been researched. It is known that during the first year the plant has the following age states: seedling, juvenile and immature. In the virginal state almost all of the plants (87-100%) with the beginning of the second year of life, after a while most of them (56.3-71.0%) move on to a reproductive period, entering new generative state. Perspectiveness for further complex research and involvement in practical usage was proved.

Институт ботаники и  
и фитоинтродукции МОН РК,  
г. Алматы

Поступила 11.05.2010 г.

УДК 612.3.33.35.42.234

*Т.Д. КИМ, Р.С. КАРЫНБАЕВ, Е.К. МАКАШЕВ, К.Т. ТАШЕНОВ,  
А.М.КАЛЕКЕШОВ, А.С. МУХАМЕДЬЯРОВА, А.Б. АГАДИЛОВА, С.Г. МАКАРУШКО*

## **АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СОЛЮ СВИНЦА**

В условиях острых опытов на кроликах проведены исследования по изучению влияния соли свинца на физиологические показатели органов пищеварения. Изучены механизмы адаптации в условиях отравления ацетатом свинца.

Развитие научно-технического прогресса приводит к резким переменам окружающей среды с повышенным содержанием токсичных препаратов, которые вызывают глубокие физиологические изменения в организме. Исследование адаптивных механизмов пищеварительной системы организма в этих условиях является одним из важных и актуальных проблем современности. Это обусловлено тем, что органы пищеварения принимают непосредственное участие не только в процессах ассимиляции и диссимиляции питательных веществ, но и обладают выраженной барьерной функцией [1]. Токсичные вещества попадают в организм в основном через желудочно-кишечный тракт, и в первую очередь поражают ткани печени [2]. Исследование взаимосвязи различных функций лимфатической системы позволили также выявить ее роль в поддержании гомеостаза при развитии патологических процессов и формировании защитно-компенсаторных реакций организма.

В острых опытах на кроликах весом 3 – 3,5 кг под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг массы животного) проводили контрольные и опытные серии с заправкой соли свинца ( $Pb(NH_4)_2$ ) (20мг/кг в пересчете на свинец) в течение 10 дней и серия с одновременным пероральным введением соли свинца с препаратом Гепат-Мерц (биодобавка) в дозе 5мг в 5 мл воды. В лимфе и плазме крови из портальной вены определяли: аммиак [3], мочевины [4], общий белок, глюкозу, холестерин, триглицериды на биохимическом анализаторе Osmetech А-25. В пробах лимфы определяли также холестерин и триглицериды. Для изучения адсорбционно-транспортных функций эритроцитов кровь стабилизировали гепарином (2-3 ед/мл). После центрифугирования (5 мин при 1500 об/мин) кровь разделяли на плазму и эритроцитарную массу. Исследуемые вещества с мембран эритро-

цитов смывали путем добавления и перемешивания с 3% раствором NaCl в количестве равной объему слитой плазмы. В смывах с эритроцитов определяли: общий белок, холестерин, глюкозу и триглицериды на биохимическом анализаторе А 25.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты экспериментов показали следующее: содержание мочевины в желчи в контрольной серии опытов составляло  $36,5 \pm 1,3$  мг/100мл, а при введении соли свинца -  $44,8 \pm 0,9$  мг/100мл. Введение активного препарата Гепат-Мерц стабилизировало уровень мочевины до контрольных величин –  $35,7 \pm 2,4$  мг/100 мл. В плазме портальной крови концентрация мочевины в контроле равнялась  $22,5 \pm 0,5$  мг/100 мл, а при введении соли свинца -  $37,5 \pm 1,5$  мг/100 мл. На фоне Гепат-Мерц концентрация мочевины снизилась до  $23,4 \pm 1,8$  мг/100 мл. В то же время, концентрация аммиака в желчи и в плазме портальной крови в контрольной серии экспериментов составляла  $25,1 \pm 0,2$  и  $11,0 \pm 0,2$  мкМ/л, а при введении соли свинца –  $117,0 \pm 5,0$  мкМ/л. При добавлении Гепат-Мерц показатель аммиака снизился до  $20,8 \pm 0,8$  мкМ/л в желчи и  $6,9 \pm 0,8$  мкМ/л в плазме портальной крови. Содержание аммиака в лимфе из кишечного лимфатического сосуда в контроле составляла  $31,2 \pm 1,1$  мкМ/л, а в плазме крови верхней поллой вены –  $6,5 \pm 0,4$  мкМ/л. При введении животным ацетата свинца происходило повышение содержания аммиака в лимфе на 42,9 %, а в плазме крови верхней поллой вены – в 3,1 раза. В серии опытов с введением животным соли свинца с препаратом Гепат-Мерц в лимфе происходило резкое снижение концентрации аммиака в 5,2 раза, а в плазме крови верхней поллой вены – в 3,2 раза. Содержание мочевины в кишечной лимфе

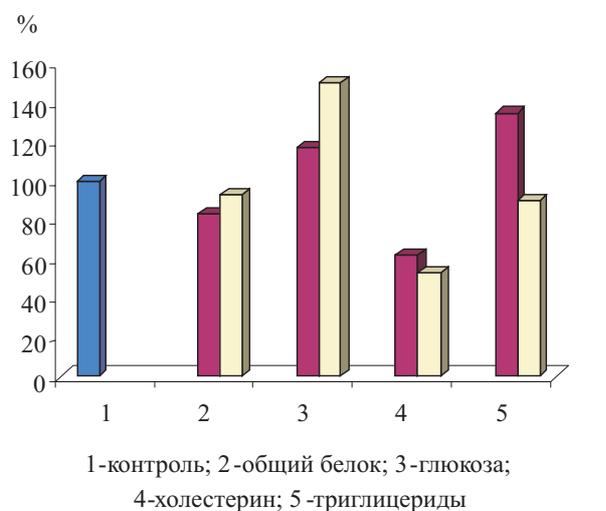


Рис. 1. Процентное содержание общего белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов в плазме крови из портальной вены при введении ацетата свинца и Гепа-Мерц в острых экспериментах

и верхней полой вене, при введении соли свинца, по сравнению с контролем увеличивалось на 64,8 и 71,5 % соответственно. При введении животным препарата Гепа-Мерц, наряду с солью свинца стабилизировалась концентрация мочевины в лимфе и плазме крови верхней полой вены. Содержание общего белка при отравлении животных солью свинца достоверно снижалось: в плазме крови из портальной вены на 16%, из верхней полой вены на 15 % и в лимфе на 8 %. Процентные соотношения этих показателей представлены на рис 1.

При введении препарата Гепа-Мерц наблюдалось незначительное увеличение исследуемых веществ до контрольного уровня. В лимфе добавление Гепа – Мерц увеличило содержание общего белка, по сравнению с контролем, на 14 %. Иная картина наблюдалась с показателями глюкозы при действии соли свинца на организм животных. Так, в плазме крови из портальной вены увеличение концентрации глюкозы составило 17%, в плазме крови из верхней полой вены – 38 %, а в лимфе – 24 %. На фоне введения препарата Гепа-Мерц увеличение содержания глюкозы составило соответственно вышеизложенному 50 %, 96 % и 42 %. Относительно холестерина следует сказать, что введение соли свинца значительно снижали ее содержание в плазме крови из порталь-

ной вены на 38 %, на 42 % в плазме крови из верхней полой вены, но в лимфе данный показатель увеличился на 95,7 %. Введение препарата Гепа –Мерц не внесло каких либо существенных изменений в содержании холестерина.

Действие соли свинца в значительной степени отразилось на показателях триглицеридов. Так, в плазме крови портальной вены содержание триглицеридов повысилось на 35 %, в плазме крови из верхней полой вены – на 51 %, а в лимфе – на 230 %. Введение препарата Гепа-Мерц несколько нивелировало эти изменения, но в лимфе концентрация триглицеридов возросла на 287%.

Увеличение концентрации триглицеридов во всех исследуемых средах и холестерина в лимфе говорит о наличии воспалительных процессов в поджелудочной железе, почках и развитии гипертриглицеридемии. Введение препарата Гепа-Мерц снижало содержание триглицеридов в крови портальной и верхней полой вен, а в лимфе продолжало увеличиваться.

Кроме того, мы исследовали адаптивный механизм, направленный на увеличение обменных процессов в заданных условиях, а именно, адсорбционно-транспортную способность мембран эритроцитов крови, как из портальной, так и из верхней полой вены. На рисунке 2 приведены процентное содержание исследуемых показателей в смывах эритроцитов.

Как видно, содержание общего белка в смывах эритроцитов портальной крови увеличивалось на 28%, в смывах эритроцитов крови из верхней полой вены – на 56%, а показатели глюкозы снижались на 40% и 20% соответственно. Содержание холестерина и триглицеридов в смывах эритроцитов портальной крови снижалось на незначительную величину, а в смывах эритроцитарного пула в крови верхней полой вены наблюдалось недостоверное снижение концентрации холестерина и такое же увеличение содержания триглицеридов. Введение наряду с солью свинца препарата Гепа-Мерц приводит к снижению содержания общего белка в смывах эритроцитов в крови портальной и верхней полой вен, по сравнению со второй серией опытов. Концентрация глюкозы, несмотря на введение препарата, продолжало снижаться в смывах крови портальной и верхней полой вен. Содержание холестерина и триг-

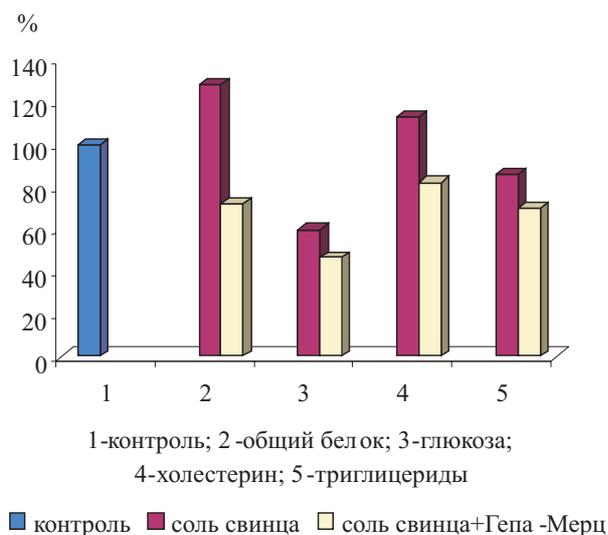


Рис. 2. Процентное содержание общего белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов в смывах эритроцитов крови из портальной вены при введении ацетата свинца и Гепи-Мерц в острых экспериментах

лицидидов, при введении препарата Гепи-Мерц, в смывах крови исследуемых сосудов снижалось.

Таким образом, при введении ацетата свинца происходит достоверное увеличение концентрации аммиака и мочевины в лимфе кишечного лимфатического сосуда и верхней полой вены. Введение препарата Гепи-Мерц приводит к резкому снижению содержания аммиака в лимфе и крови верхней полой вены, по сравнению с контрольной серией опытов, а концентрация мочевины достигает первоначального уровня. В данном случае происходит повышение связывания аммиака в форме глутамина, который является нетоксичной формой экскреции аммиака и активизирует важный цикл образования мочевины [5]. Из опытов следует, что биоактивный препарат Гепи-Мерц значительно улучшает физиологическое состояние организма при интоксикации солью свинца и большинство показателей под действием биодобавки приходит в норму.

Введение в организм животных соли свинца приводит к снижению содержания общего белка и холестерина в крови портальной и верхней полой вен, а также в лимфе кишечного лимфатического сосуда. В то же время содержание глюкозы и триглицеридов в крови и лимфе исследуемых сосудах повышается. При введении в организм животных препарата Гепи-Мерц концентра-

ция общего белка и триглицеридов в крови портальной и верхней полой вен приблизилась к уровню контрольной серии опытов, а в лимфе продолжало повышаться, как и содержание глюкозы. Эти данные говорят об активации сократительной активности гладкомышечных клеток лимфатических сосудов кишечника, следствием чего является усиление резорбции в корнях терминалей, что рассматривается нами как защитная функция лимфатических сосудов при отравлении, направленная на сохранение гомеостаза в экстремальных условиях.

Действие соли свинца отражается, прежде всего, на синтетической деятельности печени, а именно, на синтезе белка и азотистом обмене, что и отразилось на показателях аммиака, мочевины и общего белка. Угнетающее влияние соли свинца на деятельность поджелудочной железы повлияло на содержание глюкозы и липидный обмен. Так, увеличение глюкозы в крови может быть связано с угнетением функции поджелудочной железы, а это, в свою очередь, могло тормозить распад триглицеридов и активизировать их синтез. Это подтверждается значительным увеличением содержания холестерина и триглицеридов в лимфе.

Исследования адсорбционно-транспортной способности мембран эритроцитов показали увеличение концентрации общего белка в смывах мембран эритроцитов как в крови портальной, так и верхней полой вен, что говорит об увеличении адсорбционной функции эритроцитов в условиях отравления солью свинца и представляет, на наш взгляд, компенсаторную реакцию организма при стрессе, направленную на активизацию обменных процессов на фоне угнетения функции печени, тонкого кишечника, поджелудочной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Popova M.R., Popov Ch.S.*, Effects of heavy metals salts on the activity of rat liver and kidney catalase and lysosomal hydrolases. // *J. Vey. Med. A.* 1998. Vol. 45, № 6. P. 343-351.
2. *Лазарева Симола, Стоев Стойчо, Ибрашимов Никола.* Гематологические и морфологические изменения при хроническом отравлении свинцом у овец // *Сельскохозяйственная наука и производство.* 1995. № 2-3. С. 59-62.
3. *Салехов С.А., Сарсембаев Б.К., Ералина С.Н., Иманбаев А.К.* Применение препарата Гепи-Мерц в послеоперационном периоде у больных с абдоминальным сепсисом // *Сборник научных трудов республиканской научно-практи-*

ческой конференции с международным участием. Новые инновационные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии. Алматы. 2007. С.36-41.

4. Chaney, A.L. Modified reagents for determination of urea and ammonia /A.L. Chaney, E.P. Marbach // Clin. Chem. 1962. V. 8. P. 130.

5. Kulhanek, V. Mímoradné citlivé a jednoduše stanovení močoviny v krevním séru, mozkomísnem moku a v moci // V. Kulhanek, V. Vojtiskova // Vnitr. Lek. 1965. № 7. P. 692-696.

6. Анализатор для критических состояний в клинике (OSMETECH OPTI™ CRITICAL CARE ANALYZER (CCA) (OSMETECH OPTI™)

7. Матлина, Э.Ш. Метод определения адреналина, норадреналина, ДОФА и дофамина /Э.Ш. Матлина, Т.Б. Рахманова // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. 1967. С. 136-144.

8. Основы гистологии и гистологической техники. // Под редакцией проф. Елисеева В.Г. и др., Мед. Москва. 1967.

## Резюме

Қояндарға жүргізілген жедел тәжірибелерде оларды қорғасын тұзымен уландыру барысында аскорыту мүшелерінің физиологиялық көрсеткіштерін зерттеу мәліметтері алынды. Зерттеу нәтижелері бауырдың, ішектің және ұйқы безінің қызметінің бұзылғанын көрсетті. Жануарлар организмін уландыру жағдайында бейімделу механизмдері байқалды.

## Summary

In sharp experiences on rabbits data on research of physiological parameters of bodies of digestion are obtained at poisoning of animals with salt of lead. Results of experiences have shown infringement of function of a liver, an intestines, a pancreas. Mechanisms of a homeostasis in conditions of an intoxication of an organism of animals are revealed.

*Институт физиологии человека*

*и животных, г. Алматы*

*Поступила 02.06.2010 г.*

УДК 612.42+575.321

*Л.Э. БУЛЕКБАЕВА, Н.А. АХМЕТБАЕВА, А.Е. ЕРЛАН*

## ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ НЕРВНЫЙ АППАРАТ ПОДКОЛЕННОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА КРЫСЫ

*(Представлена академиком НАН РК К.Т. Ташеновым)*

С помощью гистохимического флуоресцентного метода визуализации катехоламинов изучалась адренергическая иннервация в ткани подколенного лимфоузла после перевязки бедренной артерии в течение разных периодов времени (14,30,90 дней).

После 14-дневной ишемии наблюдали кровенаполнение паравазальных микрососудов и диффузность терминальных нервных волокон, иннервирующих ткань лимфатического узла. Через 30 дней ишемии было выявлено нарушение целостности нервного сплетения терминальных волокон, а через 90 дней ишемии наблюдали практически полное исчезновение периферических нервных волокон и их варикозных утолщений. Сохранилась лишь претерминальная часть нервного сплетения. В результате диффузии катехоламинов отмечено снижение флуоресценции нервных структур.

Лимфатическая система принимает активное участие в поддержании гомеостаза на клеточном, тканевом и организменном уровнях, осу-

ществляя барьерную функцию во взаимодействии организма с внешней и внутренней средой.

С развитием клинической лимфологии разработаны методы профилактики и лечения ряда заболеваний. Так, при таких заболеваниях как атеросклероз, эндартериит, тромбоартрииты, клиницисты обращают внимание на лимфатическую систему и, в частности, на функцию и структуру лимфатических узлов, представляющих собой полифункциональный орган [1].

Изучение состояния лимфатической системы при ишемии конечностей, ишемической сердечной недостаточности, ишемии мозга представляет большой интерес.

Так, при остром инфаркте было отмечено ухудшение передачи сигналов при стимуляции

симпатического нерва [2], а так же при моделировании ишемии миокарда на раннем этапе наблюдалось развитие фибрилляции желудочков, что связывают с выбросом норадреналина из симпатических нейронов [3].

Окклюзия левой огибающей коронарной артерии вызывало снижение адренергической иннервации миокарда [4].

При острой ишемии головного мозга у крыс обнаружено усиление спонтанной и вызванной сократительной активности изолированных препаратов сонной артерии и яремной вены [5].

При пережатии бедренной артерии у собак было отмечено повышение артериального давления выше места перевязки, а также давление лимфы в регионарных лимфатических сосудах. Выявлено уменьшение разницы в степени контрастирования коркового и мозгового вещества лимфатического узла. Отмечено снижение пропускной способности лимфоузлов, то есть «дефицит оттока» лимфы [6].

Острая ишемия задней конечности, вызванная окклюзией общей подвздошной артерии приводило к снижению уровня норадреналина, что считают связано с нарушением проводимости аксонов из симпатических нервных окончаний в скелетной мышце [7].

В научной литературе нам не удалось найти работ, посвященных изучению симпатического нервного аппарата в ткани лимфатических узлов при хронической артериальной ишемии задней конечности.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение адренергического нервного аппарата в ткани подколенного лимфатического узла при ишемии задней конечности в течение трех месяцев (14,30,90 дней)

### Материалы и методы

Крысам при легком эфирном наркозе переязывали бедренную артерию в верхней третьей бедре. Через 2 недели (10), через 1 месяц (10), через 3 месяца (10) и у контрольных (5) крыс для изучения адренергической иннервации в ткани были взяты подколенные лимфатические узлы.

Симпатический иннервационный аппарат лимфатических узлов изучали с помощью специфического гистохимического метода выявления адренергических нервных структур в ткани [8,9].

После декапитации животного выделялся подколенный лимфатический узел, который инкубировали в 2% растворе глиоксалевого кислоты при pH=7,0. Из лимфатического узла готовились криостатные срезы толщиной 10-20мкм. В опытах использовано 35 крыс. Было проанализировано под люминесцентными микроскопом Люмам (Zeiss) около 200 криостатных препаратов.

### Результаты и их обсуждение

Подколенный лимфоузел у **интактных** крыс в среднем имеет диаметр 0,3-0,5 см. Рядом с крупным лимфоузлом имеются несколько (2-3) мелких узлов. Количество артерий, проникающих в лимфатические узлы, пропорционально величине узла.

В ткани подколенного лимфатического узла было выявлено, что наибольшее количество адренергических нервных волокон расположено в околофолликулярной области лимфоузла, которые образуют адренергическое нервное кольцо, иннервирующее фолликулы. Фолликулярная иннервация образуется, в основном, за счет отдельных единичных адренергических волокон. Кроме околофолликулярного адренергического кольца имеется адренергическое сплетение, образующееся по направлению кровеносных сосудов, питающих ткань лимфоузла. Адренергические нервные волокна, относящиеся к кровеносным сосудам, имеют больше варикозных утолщений и флюоресценция их более высокая, что указывает на большую концентрацию норадреналина в этих нервных волокнах (рис.1).

Таким образом, ткань лимфатического узла получает иннервацию в большей степени через адренергическую иннервацию кровеносных сосудов лимфоузла. Такой тип адренергической иннервации ткани считается непрямой [9]. Следовательно, в ткани лимфатического узла преобладает непрямой тип сосудодвигательной иннервации.

У крыс **после 2-недельной ишемии** задней конечности в ткани подколенного лимфатического узла наблюдается резкое кровенаполнение кровеносной сосудистой сети, питающей ткань лимфоузла. Адренергические нервные волокна (НВ), сопровождающие vasa vasorum (VV) (рис.2) и варикозные расширения (ВР) нервных волокон, становятся диффузными, а самостоя-

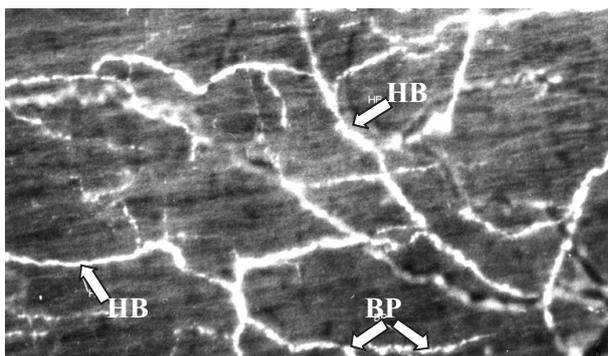


Рис.1. Адренергическая иннервация капсулы подколенного лимфатического узла интактной крысы (стрелкой указаны флуоресцирующие нервные волокна – НВ и варикозные расширения –ВР ).

Об.30. Ок, рк 6,3х

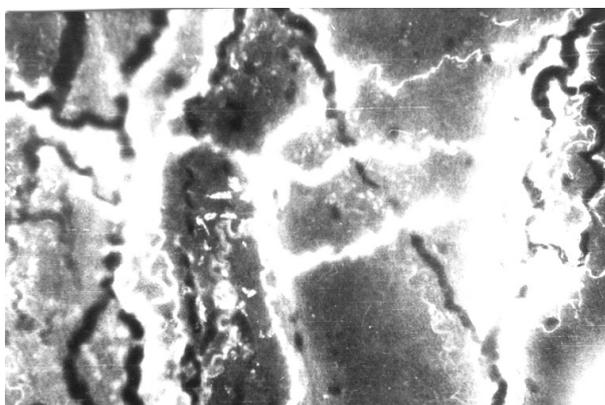


Рис. 2. Адренергические нервные волокна в капсуле подколенного лимфатического узла крысы после 14-дневной ишемии.

Обозначения: ТТ – тонкие терминали ; VV- vasa vasorum; НВ-нервные волокна; ВР-варикозные расширения.

Об.30. Ок, рк 6,3х

тельные тонкие терминали (ТТ) светятся слабее, что указывает на содержания в них норадреналина. Катехоламины, освобожденные в процессе диффузии, могут, видимо, участвовать в активировании адренорецепторов лимфатического узла, что оказывает влияние на его функциональное состояние.

У крыс после 30-дневной ишемии задней конечности в ткани лимфатического узла околофолликулярные нервные волокна имеют очень слабую флуоресценцию. Местами наблюдаются слабосветящиеся прерывистые нервные волокна. Кровеносные сосуды, питающие ткань лимфоузла, остаются кровенаполненными. Местами выявляются следы гематомы. Пучки нервных волокон в адренергической нервной сети, сопровождающих микрокровеносные сосуды, имеют

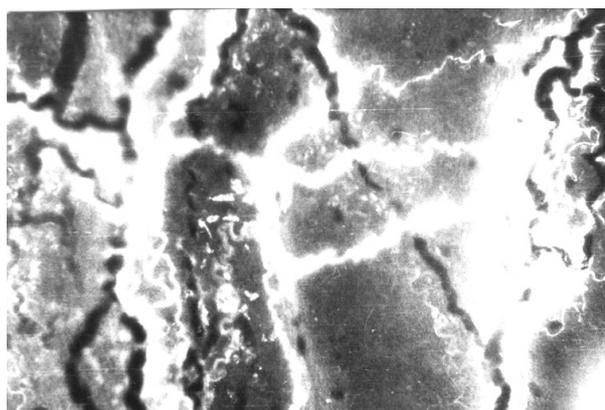


Рис 3. Состояние адренергического нервного сплетения подколенного лимфоузла крысы после 90 –дневной ишемии. Наблюдается повышенный выброс катехоламинов из адренергических нервных окончаний, кровенаполнение микрокровеносных сосудов ткани лимфоузла

Об.30. Ок, рк 6,3х

более яркую флуоресценцию, чем самостоятельные нервные волокна. В самостоятельных нервных волокнах, как в претерминальной, так и терминальной части варикозные утолщения становятся нерегулярными. Терминальные варикозные расширения приобретают единичный характер и имеют слабую флуоресценцию. По сравнению с флуоресценцией нервных волокон и варикозных их утолщений в ткани лимфатического узла у интактных крыс, флуоресценция нервных структур в ткани лимфоузла у крыс с односторонней ишемией задней конечности снижается на 50%.

У крыс после 3-х-месячной ишемии задней конечности в ткани подколенного лимфоузла фолликулярные одиночные нервные волокна единичны, нет четкого околофолликулярного кольца. Около сосудистая адренергическая нервная сеть сохраняется в той степени, как сохранены микрокровеносные сосуды в ткани лимфоузла. Очень четко выявляется чрезмерное увеличение соединительной ткани в лимфатическом узле и их неспецифическое свечение. Сохранившаяся адренергическая сеть в ткани лимфоузла имеет неравномерное свечение (рис. 3).

Таким образом, на основании полученных нами данных при ишемии задней конечности у крыс происходит кровенаполнение и нарушение микрососудистой кровеносной сети в ткани лимфоузла. При длительной ишемии задней конечности наблюдали нарушение адренергической нервной сети и выброс катехоламинов из нервных

структур, что приводило к снижению свечения нервных волокон и их варикозных расширений, что в свою очередь указывает на уменьшение содержания в них норадреналина. Отмечается увеличение объема соединительной ткани в лимфоузле. Упомянутые выше структурные изменения в адренергическом иннервационном аппарате в ткани подколенного лимфатического узла не могут не отразиться на его функции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Мозг и жидкие среды. Тканевая жидкость, кровь, спинно-мозговая жидкость, лимфа. Новосибирск. 2005. С.149-155.
2. Martins JB., Kerber RE., Marcus ML., Laughlin DL., Levy DM. Inhibition of adrenergic neurotransmission in ischemic regions of the canine left ventricle // *Cardiovasc. Res.* 1980. V.14, № 2. P.116-124
3. McDonald F.M., Knopf H., Hartono S., Polwin W., Bischoff A., Hirche H., Addicks K. Acute myocardial ischemia in the anesthetized pig: local catecholamine release and its relation to ventricular fibrillation // *Basic Research in Cardiology*. 1986. V.81, № 6, P.636-645.
4. Roth D.M., White F.C., Mathieu-Costello O., Guth B.D., Heusch G., Bloor C.M., Longhurst G.C. Effects of left circumflex Ameroid constrictor placement on adrenergic innervation of myocardium // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987. V.253 № 6, P. 1425-1434
5. Жумадина Ш.М., Булекбаева Л. Э. Развитие механизмов регуляции гемо- и лимфодинамики в филогенезе позвоночных животных. Алматы. 2007. 171 с.
6. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. Новосибирск. 1986. 238 с.
7. Tokunaga N., Yamazaki T., Akyama T., Sano S., Mori H. Acute limb ischemia does not facilitate but inhibits norepinephrine release from muscle sympathetic nerve endings in anesthetized rabbit // *Cardiovasc. pharmacol.* 2003. V. 42, № 1, P.7-10.
8. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamine and related compounds with formaldehyde // *J. Histochem. a. Cytochem.* 1962 V.10, P.348-355.
9. Говырин В.А. Адаптационно-трофическая функция сосудистых нервов // Развитие научного наследия акад. Л.А. Орбели. Л.:Наука, 1982. С.169-181.

#### Резюме

Жанбас артериясына лигатура салынып, эксперименталдык ишемия тудырылып, 14, 30, 90 тәуліктен кейін гистохимиялық әдіспені қолданып лимфа түйіршігіндегі адренергиялық нерв құрылысы зерттелді.

Ишемияның 14-ші тәулігінде лимфа түйіршігін коректендіретін микрокан талшықтарының ерекше қаңға толуы байқалды. Нерв талшықтары диффузиялық қалыпта болды. 30-күннен кейін нерв торлары өзінің тұтастығының ыдырауын байқатты, ал 90-күннен кейін шет нерв талшықтары және де оның варикоздарының жойылуы анықталды. Катехоламиндердің диффузиялық әсерінен нерв талшықтарының флуоресценттік жарығы төмендеді.

#### Summary

The histochemical fluorescence method of visualizing the catecholamines was used to study the adrenergic innervation in lymph node after bandaging the hip artery during different periods of time (14, 30, 90 days).

After 14 days of ischemia paravascular perfusion of micro vessels and the diffuseness of terminal nerve fibers innervating the lymph node tissue were observed. After 30 days, the violation of the integrity of the nerve plexus of terminal fibers was found, and after 90 days of ischemia almost complete disappearance of peripheral nerve fibers and varicose thickenings was observed. Only preterminal part of nerve plexus was preserved. As a result of diffusion of catecholamines fluorescence of nerve structures decreased.

Институт физиологии человека  
и животных МОН РК  
г. Алматы

Поступила 24.06.2010 г.

УДК 575.224.22:616.248:616.9

А.Ю. АКПАРОВА, Т.Е. ЕЩЖАНОВ,  
А.К.БАЙГЕНЖИН\*, Р.И.БЕРСИМБАЙ

## РОЛЬ БЕЛКОВ-РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Проведено исследование маркеров апоптоза у больных бронхиальной астмой. В сыворотке крови больных обнаружен высокий уровень белка bcl-2 и наряду с этим, низкая концентрация p53 и sFASL. Напротив, в сыворотке крови здоровых пациентов установлено высокое содержание белков – продуктов генов-агонистов апоптоза (p53 и sFASL), при этом уровень белка гена с антиапоптотическим эффектом (bcl-2) был минимально низким. Установлена зависимость концентрации указанных белков от степени тяжести заболевания, объема проводимой терапии и иммунологических показателей.

Апоптоз или программируемая клеточная гибель, обеспечивает гомеостаз организма за счет элиминации активированных иммунокомпетентных клеток, участвовавших в процессах воспаления и выполнивших свои функции. По современным представлениям баланс внутриклеточных и внеклеточных факторов определяет пребывание клеток в состоянии покоя, пролиферации, дифференцировки или на пути к смерти. В последние годы активно изучается роль апоптотического механизма иммуносупрессии в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [1].

Нарушение апоптоза иммунокомпетентных клеток при бронхиальной астме обусловлено увеличением активности генов как внешних модуляторов апоптоза (ИЛ-5) в очаге воспаления, так и внутриклеточным эффекторам апоптоза, к которым относят протоонкогены bcl-2, bcl-xL, bcl-w, bak. Ключевым регулятором пролиферативной и апоптотической активности в клетке является продукт гена p53, который относится к транскрипционным факторам и способен активировать проапоптотические гены, а также способен подавлять активность антиапоптотических эффекторов [2, 3, 4, 5].

Ранее апоптоз при бронхиальной астме в основном изучался по определению клеточного рецептора CD95(FAS), по которому судят об активации иммунокомпетентных клеток, их готовности к FAS-индуцированному апоптозу [6, 7]. Fas/CD95 содержит в цитоплазматическом участке «домен смерти», обеспечивающий активацию каскада каспаз [8]. Лиганды служат основными индукторами сигнала к запуску апоптоза иммунных клеток. Лигандом для FAS является

FAS-L (APO-1L, он же CD178). Растворимые формы рецепторов и лигандов (s-формы) поверхностных мембранных молекул иммунокомпетентных клеток обладают иммунорегуляторными свойствами, а их уровни отражают процессы активации и элиминации клеток иммунной системы и могут служить маркерами патологического процесса [1, 9, 10]. При активации клеток в наибольшей степени CD95 экспрессируется на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах CD4+, что характеризует их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу (например, при инфекционных процессах) [8].

По данным литературы в биоптатах бронхов больных БА количество апоптотически измененных эозинофилов и макрофагов меньше, чем у больных хроническим бронхитом (ХБ) и здоровых, и прогрессивно уменьшается с нарастанием тяжести астмы [11]. Одной из причин выживаемости эффекторных клеток при БА является активация генов семейства bcl-2 [12]. Было выявлено, что экспрессия белка bcl-2 выше в биоптатах больных БА, чем у здоровых и больных ХБ, что коррелирует с тяжестью заболевания, количеством интактных Т-лимфоцитов и превышает активность белка p53 [11].

Накопление p53 происходит при повреждении ДНК и носит характер «стража генома», поскольку при обширном повреждении ДНК p53 вызывает апоптоз. Включение внутриклеточной программы гибели клетки происходит при повышении количественной экспрессии p53 [12].

Целью данного исследования явилось изучение содержания белков-продуктов генов апоптоза (bcl-2, p53, sFASL) у больных БА в зависи-

Таблица 1. Содержание сывороточных маркеров апоптоза p53, sFAS-L и bcl-2 у больных БА

Группы обследованных больных	P53 (U/ml)	Bcl-2 (U/ml)	sFAS-L (U/ml)
Легкая персистирующая астма (n=10)	2,3±0,03	1,2±0,01	0,20±0,04
Среднетяжелая астма (n=10)	1,7±0,01*	1,8±0,04	0,17±0,01
Тяжелая астма (n=10)	1,56±0,02*	2,5±0,03*	0,15±0,01*
Контрольная группа (n=10)	3,13±0,01	1,1±0,01	0,23±0,01

Примечание. \*- p<0,05 по сравнению с контролем

мости от тяжести течения заболевания и иммунологических показателей.

### Материалы и методы

Сывороточные маркеры апоптоза были изучены у 30 больных бронхиальной астмой, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Онкологического диспансера г. Астаны, из них 11 мужчин и 19 женщин. Средний возраст больных составил 38 лет. Обследование включало в себя сбор анамнеза, клинический осмотр, общепринятые и специальные лабораторные методы исследования. Степень тяжести бронхиальной астмы определяли в соответствии с международными стандартами (GINA, 2009). У 10 больных (33,3%) была легкая персистирующая астма, у 10 больных – средней степени тяжести (33,3%) и у 10 больных – тяжелая астма (33,3%). Результаты сравнивали с контрольной группой из 10 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 45 лет.

Для оценки иммунологических изменений забор крови производился в количестве 5 мл, антикоагулянт – гепарин. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколл – верографин  $\rho = 1,077$  г/мл. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+, а также HLA-DR+ с учетом результатов на проточном цитофлюорометре Cytomics FC-500 фирмы Beckman Coulter.

Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и E проводилось иммуноферментным методом. Функцию фагоцитов оценивали в НСТ-тесте в спонтанном варианте (ЛПС *E. Coli*).

Концентрацию в сыворотке крови растворимого FAS лиганда (sFASL), апоптотических белков

bcl-2 и p53 определяли посредством иммуноферментного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов «Human p53 ELISA», «Human Bcl-2 ELISA», «Human sFAS-L ELISA» (Bender MedSystems GmbH, Austria). Интенсивность окраски, свидетельствующую о концентрации определяемых белков, измеряли с помощью *Microplanshet Reader (BiolabSystem)* при длине волны 450 нм. Концентрации bcl-2, p53 и sFasL определяли по стандартным кривым, построенным на основе готовых белковых препаратов bcl-2, p53 и sFasL.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами и цифрами считали достоверными при  $p < 0,05-0,01-0,001$ .

### Результаты и их обсуждение

В сыворотке крови больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести был обнаружен высокий уровень белка-продукта гена bcl-2 и низкая концентрация белков p53 и sFASL по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Причем прослеживалась зависимость концентрации этих белков от характера воспалительного процесса (эозинофильного или нейтрофильного) и степени тяжести заболевания.

По содержанию сывороточных белковых маркеров апоптоза больных БА можно было разделить на две группы: группа 1 – с повышенной активацией апоптоза иммунных клеток и группа 2 – с пониженной апоптотической активностью. Первая группа характеризовалась высокими значениями проапоптотических белков – p53, sFASL и низким содержанием антиапоптотического белка bcl-2, а вторая группа, наоборот, имела низкие значения p53, sFASL и высокие – bcl-2 (табл.1).

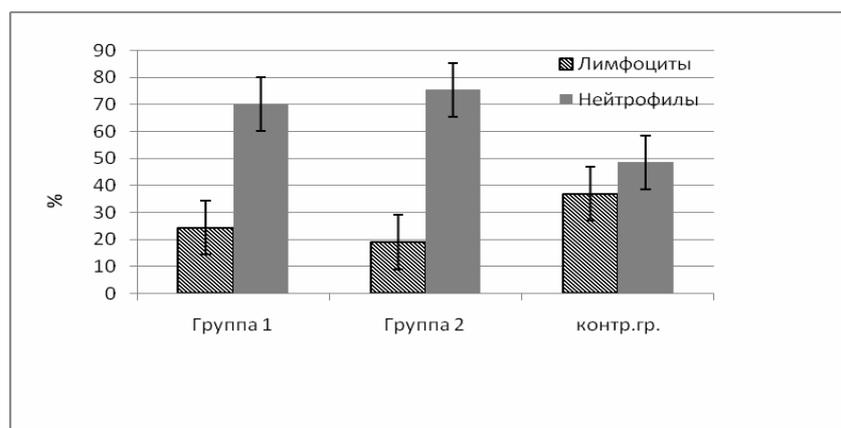


Рис. 1. Содержание лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови у больных БА в зависимости от уровня белков-продуктов генов апоптоза (Bcl-2, P53 и sFASL)

Количественный анализ лимфоцитов и нейтрофилов показал, что в обеих группах содержание нейтрофилов выше по сравнению с контролем (рис.1).

В группе 2 (низкие значения sFAS-L, p53 и высокие bcl-2) наблюдалась более тяжелая клиническая картина с большей потребностью в

назначении глюкокортикостероидных препаратов и антибактериальных средств (табл. 2 и табл. 3).

Независимо от тяжести и этиологии заболевания воспаление присутствует у всех пациентов с бронхиальной астмой и всем им назначаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), действие которых направлено на подавление ал-

Таблица 2. Клинические проявления бронхиальной астмы в зависимости от уровня сывороточных маркеров апоптоза

Клинические данные	n=12		n=14	
	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Экспираторная одышка в покое	2	16,7	7	50
Экспираторная одышка при минимальном физическом напряжении	1	8,3	5	35,7
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	2	16,7	7	50
Кашель сухой приступообразный	4	33,3	5	35,7
Влажный кашель	3	25	5	35,7
Цианоз носогубного треугольника	1	8,3	2	14,3
Эмфизематозная грудная клетка			3	21,4
Коробочный перкуторный звук	2	16,7	5	35,7
Дистантные хрипы	3	25	7	50
Свистящие хрипы	3	25	7	50
Влажные двусторонние мелко и средне пузырьчатые хрипы			2	14,3
Ослабленное дыхание	2	16,7	4	28,6
Бронхопневмония			2	14,3
Повышение температуры тела			2	14,3

Таблица 3. Медикаментозная терапия бронхиальной астмы в зависимости от уровня сывороточных маркеров апоптоза

Препараты	n=12		n=14	
	Группа 1		Группа 2	
	абс	%	абс	%
ГК эндобронхиально	11	91,7	12	85,7
ГК внутрь или в/в	4	33,3	12	85,7
Бронхолитики (теофиллины, в <sub>2</sub> -агонисты)	11	91,7	12	85,7
Антибиотики	4	33,3	7	50

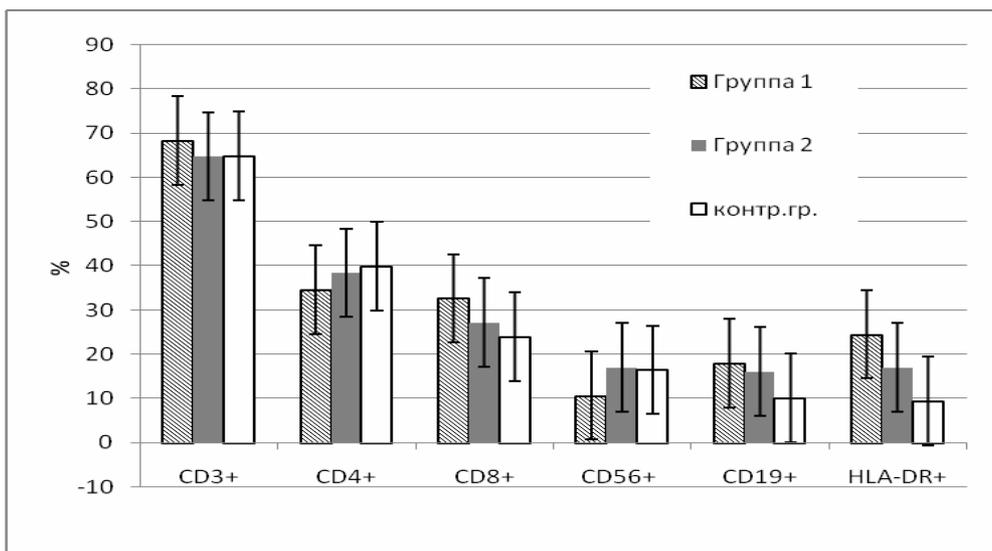


Рис. 2. Относительное содержание основных популяций лимфоцитов у больных БА в зависимости от уровня сывороточных маркеров апоптоза

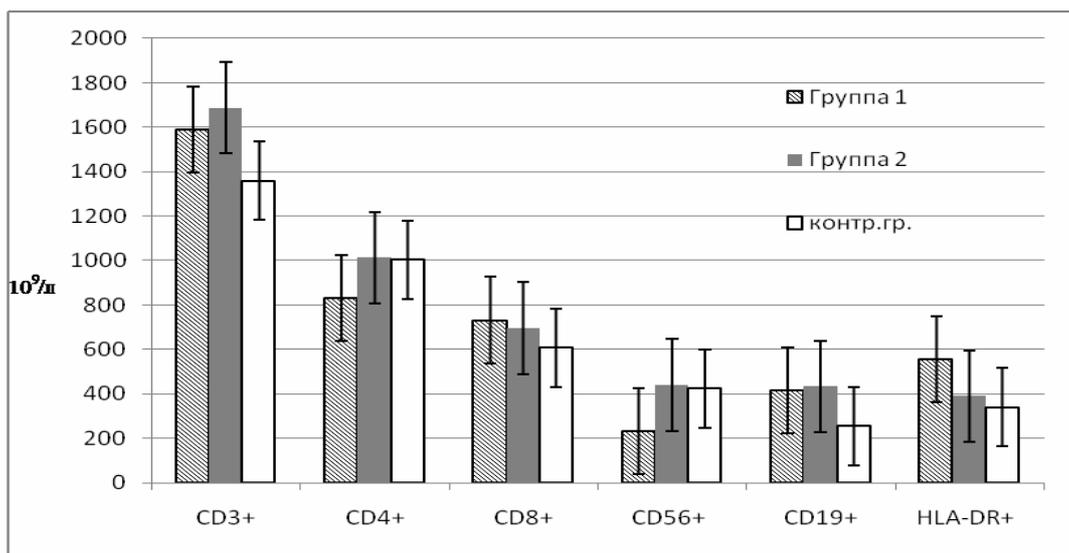


Рис. 3. Абсолютное содержание основных популяций лимфоцитов у больных БА в зависимости от уровня сывороточных маркеров апоптоза

лергического воспаления в дыхательных путях. Потребность в их приеме была у 80% больных. Однако, при назначении ИГКС снижается способность клеток к эрадикации как внеклеточных, так и внутриклеточных патогенов (например, *Ch. Pneumonia*) [13]. Борьба с инфекционными патогенами требует адекватного иммунного ответа Т-хелперных клеток 1-го типа. ИГКС также могут реактивировать персистирующую инфекцию, которая сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, а впоследствии создает ус-

ловия для развития воспалительного ответа у пациентов с бронхиальной астмой. Применение кортикостероидов приводит к активации каспаз и включает протоонкогены, приводящие к активации апоптоза. Например, показано, что дексаметазон индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов и повышает концентрацию в плазме растворимой формы Fas у больных аллергической астмой [14]. Другой стероид флутиказон через уменьшение количества Т-лимфоцитов регулирует уровень цитокина – интерлейкина -15 (ИЛ-15) [15]. Та-

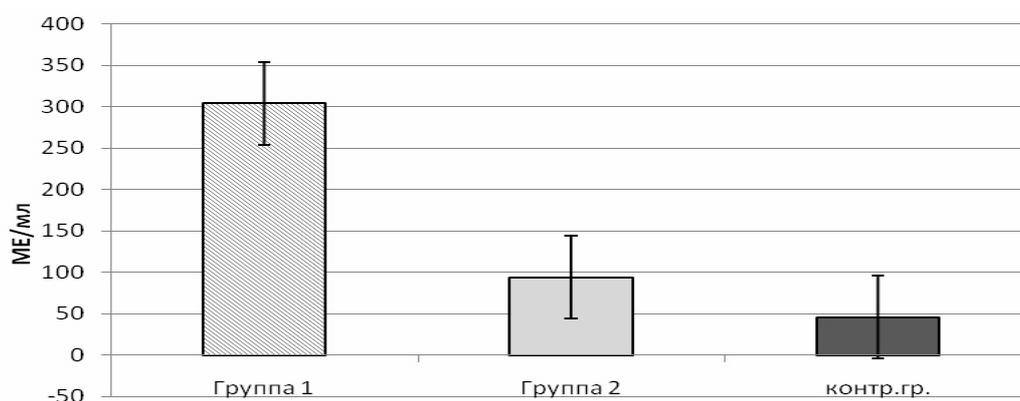


Рис. 4. Содержание IgE в сыворотке крови в зависимости от уровня сывороточных маркеров апоптоза

ким образом, кортикостероиды регулируют воспалительный процесс в дыхательной системе больных бронхиальной астмой и могут стимулировать апоптоз через различные механизмы.

В группе 1 при анализе популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов выявлено достоверное снижение относительных показателей натуральных киллеров (CD56+ -клеток), повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+) и HLA-DR+ -клеток (активированных клеток) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2). При изучении абсолютных значений обнаружено достоверное снижение NK+ -клеток, повышение HLA-DR+ -клеток и В-лимфоцитов (рис. 2 и рис. 3).

В группе 2 с высоким содержанием bcl-2 и низкими значениями p53, sFAS-L наблюдали достоверное повышение относительных значений HLA-DR+ -клеток и абсолютных показателей В-лимфоцитов (рис. 2 и рис. 3).

В группе 1 (низкое содержание bcl-2 и высокое p53, sFAS-L) выявлено достоверно повышенное содержание IgE, свидетельствующее об активации Th2 иммунного ответа (рис. 4).

Известно, что Th2-клетки имеют повышенный уровень экспрессии молекул CD30, что считается одним из факторов их большей устойчивости к апоптозу по сравнению с Th1. В то же время выявлена более высокая способность Th1 продуцировать FasL. Кроме того, IgE, взаимодействуя с Fc<sup>sR1</sup> на тучных клетках, поддерживает их выживаемость (предотвращает апоптоз) путем индукции эндогенных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНОб) [16].

Таким образом, при изучении сывороточных маркеров апоптоза у больных бронхиальной астмой был обнаружен высокий уровень белка-продукта гена bcl-2 и низкая концентрация белков p53 и sFASL у больных средней и тяжелой степени тяжести.

У больных с высоким содержанием bcl-2 и низкими значениями p53, sFAS-L наблюдали более тяжелую клиническую картину с большей потребностью в назначении глюкокортикостероидных препаратов и антибактериальных средств, а также достоверное повышение относительных значений HLA-DR+ -клеток и абсолютных показателей В-лимфоцитов. У больных БА с низким содержанием bcl-2 и высоким p53, sFASL выявлено достоверное снижение относительных и абсолютных показателей натуральных киллеров (CD56+ -клеток), повышение В-лимфоцитов (CD19+) и HLA-DR+ -клеток, повышение относительных значений цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и общего иммуноглобулина E.

Изучение апоптоза, как одного из видов клеточной смерти, способствует раскрытию патогенетических механизмов бронхиальной астмы. Оценка уровня сывороточных маркеров апоптоза может быть использована для диагностики тяжести заболевания и назначения адекватной противовоспалительной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. // Актуальные проблемы патофизиологии, Под ред. Б.Б.Мороза. М.: Медицина. 2001. №3. С.13-56.
2. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Тафеев А.Л. Проапоптотическое и антиапоптотическое влияние адреналина

на мононуклеары и гранулоциты периферической крови при бронхиальной астме // Аллергология.-2006.- С.31-36. Швемберг И.Н. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. 2002. №2. С.153-157.

3. Bredesen D.E. Apoptosis: overview and signal transduction pathways // J. Neurotrauma. 2000. V.17. №1. P.801-810.

4. Берсимбаев Р.И., Ецжанов Т.Е., Байгенжин А.К. Роль апоптоза иммунных клеток при atopической бронхиальной астме // Доклады НАН РК. 2009г. №5. С. 38-48.

5. Булгакова В.А. Оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Иммунология. 2008. №5. С.284-289.

6. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология. 2006. №1. С. 26-35.

7. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология.-2002.-№4.- С.237-242.

8. Vandenbark A., Barnes D., Finn T. et al. Differential susceptibility of human Th1 versus Th2 cells to induction of anergy and apoptosis by ECDI / antigen-coupled antigen-presenting cells. Int. Immunol. 2000. №12(1). P. 57-66.

9. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия.-2009.Т.87.-№2.- С.12-18.

10. Vignola A.M., Chanez P., Chiappara G., Siena L., Merendino A. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsies specimens of patients with asthma and chronic bronchitis // J.Allergy Clin. Immunol. 1999. V.103. P.563-573.

11. Невзорова В.А., Суворенко Т.Н., Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме // Терапевт. Архив. 2001. № 12. С. 92-96.

12. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервазиева В.Б., Кривицкая В.З., Григорян С.С., Мазурина С.А., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Панкратова В.Н., Гончарова С.А. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. №5. С.14-18.

13. Ho C.Y., Wong C.K., Ko F.W. Apoptosis and B-cell lymphoma-2 of peripheral blood T lymphocytes and soluble fas in patients with allergic asthma // Chest. 2002.V.122(5). P.1751-1758.

14. O'Sullivan S., Cormican L., Burke C.M., Poulter L.W. Fluticasone induces T cell apoptosis in the bronchial wall of mild to moderate asthmatics // Thorax. 2004. V.59(8).P.657-661.

15. Деев И.А., Сазонов А.Э., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при atopической астме у детей // Пульмонология. 2007. №4. С.17-22.

### Резюме

Бронхиты астма кезіндегі апоптоз маркерлерінің құрамын зерттеу жүргізілді. Бронхиты астмамен ауыратындардың қан сарысуында bcl-2 ақуызының жоғары деңгейі, осыған байланысты p53 және sFASL концентрацияларының төмендігі табылды. Керісінше, сау адамның қан сарысуында ақуыздың – апоптоз ген-агонисттер өнімдері (p53 және sFASL) құрамының жоғары, соған орай анти-апоптоз эффектілігі бар (bcl-2) ген ақуыздың минималды төмен деңгейі анықталған. Берілген ақуыздар концентрацияларының аурудың ауырлық дәрежесінен, жүргізілген терапия көлемінен және иммунологиялық көрсеткіштерден тәуелділігіне бақылау жүргізілді.

### Summary

Apoptosis markers of patients with bronchial asthma have been studied. High level of bcl-2 serum protein was detected in bronchial asthma patients regarding to this concentration level of p53 and sFASL protein were lower. In contrast high level of apoptosis stimulator gene products (p53 and sFASL) are observed in healthy patients, regarding to that minimal low concentration level of antiapoptotic (bcl-2) protein is detected. According to the given parameters, the degree of illness, the dependence to therapy level and dependence to immunological indications are observed.

Евразийский национальный университет  
им. Л.Н.Гумилева, Астана;

\*Национальный научный

медицинский центр, Астана

Поступила 01.07.2010 г.

УДК 575.113

Р.И. БЕРСИМБАЙ, О.В. БУЛГАКОВА, Р.Т. ОМАРОВ, Д. САРБАСОВ\*

## РОЛЬ mTOR СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ

В настоящее время считается установленным, что mTOR сигнальная система участвует в регуляции многих важнейших клеточных функций в эукариотических клетках как в норме, так и в развитии патологических процессов. Обзор посвящен анализу данных литературы последних лет в изучении молекулярных механизмов участия mTORC1 и mTORC2 комплексов в регуляции процессов синтеза белка, липидов, митохондриального биогенеза, аутофагии и др. Обсуждаются существующие гипотезы о возможных механизмах mTOR- регуляции клеточного метаболизма в ответ на воздействие внешних сигналов.

Основные клеточные функции обеспечиваются сложной сетью биохимических сигнальных путей, осуществляющих регуляцию клеточного метаболизма в ответ на воздействие внешних сигналов. m-TOR сигнальная система является одной из основополагающих сигнальных систем, как в клетках растений, так и в клетках животных.

Цель настоящего обзора, – раскрыть молекулярные механизмы m-TOR сигнального пути, его регуляцию и значение в развитии патологических процессов.

### Рапамицин

mTOR сигнальный путь был обнаружен благодаря антибиотику группы макролидов – рапамицину, являющемуся продуктом почвенных бактерий *Streptomyces hygroscopicus*.

Рапамицин привлек к себе внимание почти сразу же после его открытия в 1970 году. Тогда научная экспедиция фармацевтической компании Ayerst, работавшая на тихоокеанском острове Пасхи, выделила новый, ранее неизвестный антибиотик из образцов почвы, который был назван рапамицин (Рапа Нуи – так туземцы называли остров Пасхи). Первоначально это вещество планировалось использовать в качестве противогрибкового препарата. Однако идея была быстро признана неудачной, поскольку рапамицин подавлял иммунитет и обладал выраженным антипролиферативным действием в культуре клеток.

В 90-х годах стало проводиться все больше клинических исследований, связанных с рапамицином, что объяснялось, прежде всего, необходимостью разработки иммунодепрессанта, который позволил бы предотвратить отторжение чужеродных тканей после пересадки органов.

Рапамицин, обладающий выраженными иммунодепрессивными свойствами, больше всего подходил на эту роль. Рапамицин и несколько синтезированных к тому времени его аналогов в 1997 году были одобрены в США в качестве иммуносупрессорного препарата при трансплантации почки.

Дальнейшее изучение механизмов действия рапамицина привело к абсолютно неожиданным результатам. Оказалось, что данный антибиотик ингибирует клеточный белок, которому было дано название – TOR (target of rapamycin, мишень рапамицина).

### Структура TOR белка

TOR, известный также как FRAP (FKBP12-Rapamycin-associated Protein, FKBP12-рапамицин ассоциированный белок), представляет собой крупный белок (289 кД), относящийся к семейству фосфоинозитид родственных киназ – PIKK (phosphoinositide kinase-related kinases). Семейство PIKK киназ в клетках млекопитающих представлено mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих), ATM (ataxia-telangiectasia mutated, атаксия телеанги-

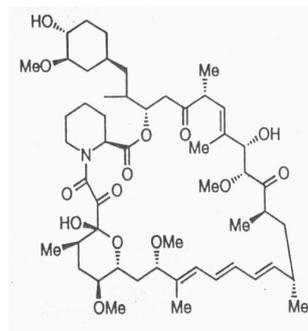


Рис. 1 Структура рапамицина

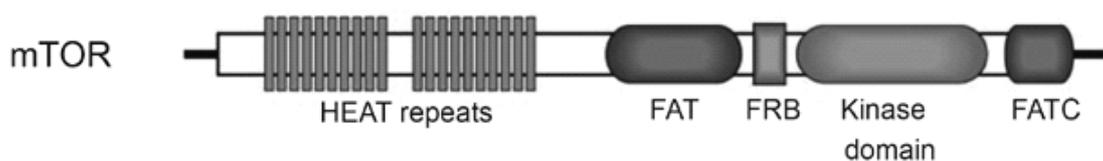


Рис.2 Схема структуры mTOR белка

эктозия мутант), ATR/FRP (ataxia-telangiectasia and rad3-related/FRAP-related protein, атаксия телеангиэктозия FRAP-связанный белок) и ДНК-ПК С (DNA protein kinase C, ДНК активированная протеинкиназа С). Большинство PI3K киназ консервативны и имеют схожее строение, как в клетках дрожжей, так и в клетках млекопитающих, и вовлечены в регулирование клеточного цикла.

В структуру mTOR включены так называемые HEAT-последовательности (Huntington-elongation factor 1A-protein phosphatase 2A(PP2A) A subunit-TOR), отвечающие за белок-белковые взаимодействия и представляющие собой 2 антипараллельные  $\beta$ -спирали. Каждая из 39 аминокислотной повторности состоит из нескольких консервативных гидрофобных остатков и трех высоко консервативных позиций занимаемых аргинином, пролином и аспарагином. Базирующаяся на основе кристаллической структуры A субъединицы PP2A, состоит из множества HEAT-повторностей, которая формирует пару антипараллельных  $\beta$ -спиралей.

FRB-домен известный также как FKBP12-рапамицин связанный домен, идентифицирован как 11кД сегмент, расположенный на N-терминальном конце. Кристаллическая структура FRB-домена представляет собой четыре спиральных узла с близко расположенными С- и N – терминальными концами. Биохимическая функция FRB-домена до конца не ясна, однако точно установлено, что данный домен обуславливает взаимодействия mTOR и рапамицина. FRB-домен присутствует только в mTOR и не свойственен другим членам семейства PI3K киназ.

Все члены семейства содержат на С-терминальном конце так называемые FATC и FAT домены, молекулярные взаимодействия между которыми и определяют активность PI3K киназ. FAT домен также известен как токсико-эффекторный домен, так как его сверх экспрессия в клетках дрожжей приводит к аресту делящихся клеток в стадии G<sub>1</sub> клеточного цикла. Что каса-

ется FATC домена, то мутации, приводящие к потере даже одной аминокислоты в данном регионе, снижают активность mTOR. Однако механизм этого эффекта не известен.

На С-терминальном конце содержится также киназный домен, который, как было показано секвенированием, проявляет большее сродство к липидным киназам, чем к стандартным протеинкиназам. Однако несмотря на это, mTOR не демонстрирует активности, свойственной липидным киназам. Именно киназный домен отвечает за фосфорилирование основных субстратов mTOR – 4E-BP1 белка (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, белок 1 связанный с 4 фактором инициации эукариот) и S6K1 (S6 Kinase 1, S6 киназа1). Между киназным и FATC доменами предположительно расположен регуляторный RD домен, фосфорилирование которого является основополагающим фактором для ответа на стимуляцию клетки инсулином или ростовыми факторами [1].

### Специфическое ингибирование киназной активности mTOR рапамицином

Ингибирование mTOR рапамицином является аллостерическим, т.е. рапамицин связывается с отдельным участком киназы mTOR вне активного центра, что влечет за собой конформационные изменения в молекуле mTOR, которые приводят к уменьшению активности последнего. Однако сам по себе рапамицин не способен связываться с mTOR, он действует через образование определенного комплекса.

Рапамицин и его аналоги (темсиролимус, эверолимус, дефоролимус) способны связываться с внутриклеточным рецепторным белком – FKBP12 (FK506 binding protein of 12, FK506 связанный белок 12), образуя комплекс, соединяющийся с FRB-доменом mTOR, вследствие чего происходит ингибирование активности mTOR сигнального пути [2]. Решающую роль для взаимодействия между рапамицином и FRB-доменом играет остаток серина Ser2035 в FRB-домене.

Так, замена Ser2035 на любой из аминокислотных остатков приводит к нарушению формирования комплекса FKBP12-рапамицин – mTOR.

FKBP12 в клетках человека состоит из остатков 108 аминокислот и является первичным внутриклеточным рецептором рапамицина. Белки семейства FKBP представляют собой пептид-пролил-цис-транс изомеразы, катализирующие взаимопревращение пептидил-пролил связей, и обладают шапероноподобными свойствами. Образование комплекса FKBP12 – рапамицин приводит к ингибированию изомеразной активности FKBP12 *in vitro*. Результатом взаимодействия FKBP12-рапамицина и mTOR является ингибирование основных функций последнего и прежде всего инициации трансляции белков. Показано, что mTOR является ключевым фактором внутриклеточной регуляции белкового синтеза.

#### **mTOR и регуляция инициации трансляции**

Регуляция синтеза белков в эукариотических клетках играет решающую роль в развитии, дифференцировке, прохождении клеточного цикла, клеточном росте и апоптозе.

В эукариотической клетке свободная мРНК, как правило, ассоциирована с РНК связывающими белками и образует рибонуклеопротеид (РНП). Для начала трансляции (инициации) существуют своего рода специальные механизмы, в которых принимают участие так называемые факторы инициации (Eukaryotic Translation Initiation Factors (eIFs)). Для инициации трансляции необходимо очистить 5'-концевую часть РНП от молекул белка, а также «расплести» присутствующие в ней элементы вторичной структуры. Эта функция выполняется комплексом eIF4F – одним из важнейших элементов трансляционного аппарата клетки, который состоит из трех различных белковых субъединиц: eIF4E, eIF4G и eIF4A. Небольшой белок eIF4E обладает сильным сродством к кэп – структуре на 5'-конце мРНК (Кд около  $10^{-9}$ М) и за счет него осуществляется присоединение eIF4E к мРНК. Фактор eIF4G играет важную роль в инициации трансляции, обеспечивая связь между разными белками, участвующими в этом процессе. eIF4A является РНК зависимой хеликазой, которая, используя энергию АТФ, «раскручивает» элемен-

ты вторичной структуры 5'-области мРНК. Интересно, что 4А в клетке присутствует как в составе 4F, так и в виде свободного белка, и есть данные, что происходит постоянный обмен между eIF4A в составе 4F и свободным 4А.

«Активированная» при помощи факторов 4-й группы мРНК способна присоединить рибосомальный прединициаторный комплекс. Вероятно, что это присоединение обеспечивает eIF4G за счет взаимодействия с eIF3 в составе прединициаторного комплекса и таким образом 40S субъединица рибосомы оказывается на 5'-конце мРНК. Далее 40S субъединица осуществляет «сканирование» мРНК в направлении 5'→3' до тех пор, пока не обнаружит инициаторный кодон – AUG. Детали этого процесса до сих пор остаются неизвестными, однако считается что 40S субъединица в комплексе с факторами инициации двигается по мРНК в 3'-направлении, проверяя каждый триплет на комплементарность антикодону тРНК

Генетические исследования, проведенные на дрожжах, показали, что за узнавание инициаторного кодона ответственна именно тРНК, а белковые факторы инициации трансляции влияют на точность и эффективность этого процесса. После правильного присоединения антикодона инициаторной тРНК к AUG 40S субъединица рибосомы должна быть освобождена от факторов инициации. Этот процесс обеспечивается факторами eIF5 и eIF5B. Показано, что воздействие на клетку гормонами, митогенами и ростовыми факторами приводит к усилению трансляции. В то время как дефицит питательных веществ, особенно аминокислот, а также тепловой шок снижают биосинтез белков. В клетках млекопитающих, как правило, наблюдается четкая корреляция между уровнем синтеза белка и активностью eIF4F, который в свою очередь контролируется белками семейства 4E-ВР (eIF4E – binding protein) – репрессорами трансляции. Данное семейство представлено тремя небольшими белками, которые конкурируют с eIF4G фактором за связывание с eIF4E. Этот процесс контролируется уровнем фосфорилирования 4E-ВР. Гипофосфорилированная форма 4E-ВР активно связывается с eIF4E, однако фосфорилированная форма не в состоянии взаимодействовать с последним. Фосфорилирование eIF4G и 4E-ВР регулируется mTOR сигнальной системой.

Как уже было отмечено выше, основными субстратами mTOR являются 4E-BP и S6K1. Клетки млекопитающих содержат два вида S6 рибосомальных протеинкиназ (S6K1 и S6K2). В отсутствие экстрацеллюлярных стимулов, таких как ростовые факторы, S6K1 ассоциирована с eIF3. Под воздействием, например, ростовых факторов, mTORC1 фосфорилирует S6K1. Фосфорилирование S6K1 по тирозиновому остатку T389 приводит к диссоциации S6K1- eIF3 комплекса и связыванию S6K1 фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1), которая в свою очередь фосфорилирует S6K1 по тирозиновому остатку T229. После чего S6K1 фосфорилирует eIF4B по сериновому остатку S422, что приводит к ассоциации последнего с eIF3. Эти многочисленные взаимоотношения достигают высшей точки в усилении кэп-зависимой трансляции [3].

### Комплекс mTORC1

Дальнейшие исследования показали, что в регуляции кэп-зависимой трансляции mTOR участвует в комплексе с рядом других белков. Этот комплекс был назван mTORC1 (mTOR complex 1, mTOR комплекс 1).

mTORC1 комплекс включает белок raptor (regulatory associated protein of mTOR, регулирующий ассоциированный белок mTOR); mLST8 (mammalian lethal with Sec13 protein 8, ), известный также как GvL [4,5]; PRAS40 (proline-rich AKT substrate 40 kDa, богатый пролином АКТ субстрат 40) и белок deptor (DEP-domain-containing mTOR-interacting, DEP –домен содержащий взаимодействующий с mTOR) [6]. Raptor отвечает за сборку комплекса в целом и взаимодействие последнего с субстратами [4]. Роль mLST8 в mTORC1 пока еще не вполне ясна, так по данным Гуертин и др. [7], отсутствие данного белка не отражается на активности комплекса *in vivo*. PRAS40 регулирует киназную активность mTORC1 путем ингибирования связывания ратора с субстратом [8]. Deptor также негативно регулирует активность комплекса, взаимодействуя с mTOR посредством PDZ домена [9,10]. После активации mTORC1 фосфорилирует PRAS40 и deptor, что приводит к ослаблению их взаимодействия с комплексом и как следствие активирует данный сигнальный путь.

mTORC1 регулирует клеточный рост и размер клеток, активируя множество анаболичес-

ких процессов, включая биосинтез белков, липидов и органелл, а также ограничивая катаболические процессы, такие как аутофагия. Однако бесспорно то, что основной функцией mTORC1 комплекса является регуляция синтеза белка путем фосфорилирования 4E-BP1 и S6K1.

### mTORC1 и синтез липидов

В последнее время также обсуждается вопрос об участии mTORC1 в регуляции синтеза липидов. Было показано, что mTORC1 положительно регулирует два транскрипционных фактора, контролирующие экспрессию генов вовлеченных в регуляцию липидного обмена: 1) SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1, белок 1, связанный со стерол-регуляторным элементом) [11] и 2) PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ, гамма рецептор активирующий пролиферацию пероксисом. Как сообщает Ким и др., ингибирование mTORC1 комплекса рапамицином приводит к значительному уменьшению экспрессии PPAR-γ [12]. Кроме того, рапамицин снижает уровень фосфорилирования фосфатазы фосфатидной кислоты, участвующей в синтезе глицеролипидов и активирующей многие транскрипционные факторы, такие как PPAR-β и PGC1-β, в том числе и PPAR-γ. Однако молекулярный механизм активирования mTORC1 комплексом SREBP1 до сих пор остается не выясненным.

### mTORC1 и митохондриальный биогенез

mTORC1 регулирует также митохондриальный биогенез. Показано, что ингибирование данного комплекса в свою очередь вызывает снижение мембранного потенциала митохондрий, поглощения кислорода и уровня АТФ. Кроме того, было отмечено, что под действием рапамицина сокращается число копий митохондриальной ДНК, кодирующей белки, участвующие в окислительном метаболизме, и увеличивается частота мутаций, которые активируют mTORC1 сигнальный путь [6].

### mTORC1 и аутофагия

Аутофагия представляет собой процесс, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом и подвергаются в них деградации. Различают три типа аутофагии— микроаутофагию, макроаутофагию и шаперон-зависимую аутофагию. При микроаутофагии мак-

ромолекулы и обломки клеточных мембран просто захватываются лизосомой. Таким путем клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании). При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органоиды) окружается мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двухмембранные органеллы, окружающие удаляемые органеллы и цитоплазму, называются аутофагосомами. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом перевариваются. Третий тип аутофагии – шаперон-опосредованная. При этом способе происходит направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются. Этот тип аутофагии, описанный только для млекопитающих, индуцируется стрессом.

Аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить: нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурировавших белков и их агрегатов. Как отмечалось выше, mTORC1 комплекс регулирует не только процессы синтеза, но и распада органических веществ в клетке. Когда уровень питательных веществ снижается, распад органелл и белковых комплексов путем аутофагии дает новый материал для анаболических процессов, таких как синтез белков и энергии. Аутофагия значительно усиливается при ингибировании mTORC1 комплекса и, наоборот, при стимуляции последнего этот процесс замедляется. Предположительно mTORC1 осуществляет контроль аутофагии через неизвестный механизм, не чувствительный к ингибированию рапамицином. Было выдвинуто предположение, что mTORC1 контролирует данный процесс посредством регуляции белкового комплекса, состоящего из ULK1 (unc-51-like kinase 1), ATG13 (autophagy-related gene 13) и FIP200 (focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kDa), в частности, фосфорилируя ULK1 и ATG13, и подавляя тем самым аутофагию.

### **mTOR сигнальная система и ее регуляция**

mTORC1 интегрирует различные сигнальные пути, в том числе пути действия инсулина и ростовых факторов, функционирует как сенсор уровня питательных веществ и энергии в клетке, а также окислительно-восстановительного статуса.

Одним из наиболее важных сенсоров, вовлеченных в регуляцию активности рапамицин-чувствительного комплекса, является TSC (tuberous sclerosis complex), представляющий собой гетеродимер, состоящий из гамартина (TSC1) и тубирина (TSC2). TSC1/2 обладает ГАФ-активностью по отношению к ГТФ-белку суперсемейства Ras – Rheb (Ras-homolog enriched in brain). В активном состоянии ГТФ-связанная форма Rheb напрямую взаимодействует с mTORC1 и активирует комплекс. Rheb-специфичный GAP, TSC1/2 негативно регулирует mTORC1 сигнальный путь, путем превращения Rheb в его неактивную ГДФ-связанную форму. Мутации, инактивирующие данный комплекс приводят к развитию туберозного склероза, заболевания, характеризующегося множественными опухолями в различных органах и тканях.

Ростовые факторы стимулируют mTORC1 путем активации инсулинового и Ras сигнальных путей. Стимуляция этих путей увеличивает фосфорилирование TSC2 протеинкиназой B (PBK/Akt), киназой ERK1 / 2 (extracellular-signal-regulated kinase 1/2), и p90 рибосомной S6 киназой 1 (RSK1) вследствие чего происходит инактивация Tsc1 / 2 и, следовательно, активация mTORC1. Кроме того, под воздействием факторов роста Akt может активировать mTORC1 независимо от TSC1/2, путем фосфорилирования PRAS40 и соответственно его диссоциации от комплекса mTORC1 [13].

Инсулин взаимодействует с рецептором, который представляет собой тирозиновую протеинкиназу, происходит аутофосфорилирование рецептора по нескольким тирозиновым остаткам, после чего он становится способен фосфорилировать другие внутриклеточные белки – субстраты, в том числе и IRS1 (recruitment of insulin receptor substrate 1). Этот цитоплазматический белок (IRS1) фосфорилируется по остаткам тирозина немедленно после стимуляции инсулином, что придает ему способность соединяться с рядом белков, содержащих SH2-домены и в первую очередь с фосфатидилинозитол-3-киназой

(PIP3). PIP3 фосфорилирует фосфолипид мембраны фосфатидилинозитол-дифосфат в фосфатидилинозитол-трифосфат. Последний связывается с Акт через PH-домен (Pleckstrin Homology domain, 120 остатков аминокислот). PH-домен выполняет функцию «заякоривания» Акт в цитоплазматической мембране.

В различных типах клеток активация mTORC1 ингибирует PI3K- Акт путь. Кроме того, активация основного эффектора mTORC1 – S6K1 усиливает фосфорилирование IRS1 и соответственно понижает его стабильность. Таким образом, в данном случае имеет место негативная регуляция путем обратной связи.

Активность mTOR сигнального пути зависит от поступления в клетку различных веществ, в частности, аминокислот. Многие исследования показали, что снижение уровня аминокислот в клетках млекопитающих приводит к дефосфорилированию обоих эффекторов mTORC1 – S6K1 и 4E-BP1, и соответственно к снижению уровня синтеза белков. Наибольшее значение для активации mTOR «сигналинга» имеет содержание в клетке аминокислоты лейцина, по сравнению с содержанием других аминокислот [14]. Предположительно, лейцин регулирует mTOR путь через TSC 1/2 и Rheb [15]. Тем не менее, до сих пор остается загадкой, каким образом аминокислоты регулируют активность mTOR сигнального пути [16].

Согласно одной из гипотез ключевая роль в данном процессе принадлежит киназе hVps34 (human vacuolar protein-sorting-associated protein 34), относящейся к третьему классу PI3K [17-19], так как было установлено, что подавление экспрессии гена hVps34 siРНК приводит к нарушению фосфорилирования S6K1 и 4EBP1. Предположительно аминокислоты регулирует активность hVps34 опосредовано, способствуя притоку ионов  $Ca^{2+}$  в клетку, что в свою очередь, увеличивает взаимодействия  $Ca^{2+}$  / CaM (кальмодулина) с hVps34-mTOR и активирует mTORC1 [20]. Однако результаты недавних исследований ставят под сомнение роль киназы hVps34 в регуляции mTOR сигнального пути. Так, Юхас с сотрудниками в ходе экспериментов на дрозофиле *in vivo* показал, что у мутантов с потерей функций hVps34, размер клеток соответствовал клеткам дикого типа, следовательно, функционирование TOR сигнального пути не изменялось в зависимости от активности hVps34 киназы [21]. Фин-

дай и др. считают MAP4K3 протеинкиназы важным компонентом восприимчивости mTOR пути к содержанию аминокислот в клетке [22]. Они показали, что активность MAP4K3 регулируется уровнем аминокислот и гиперэкспрессия MAP4K3 специфически увеличивает фосфорилирование S6K1, даже при низком уровне аминокислот.

Недавние исследования двух независимых групп ученых обнаружили, что Rag (Ras-связанные ГТФазы) малые ГТФазы (Rag A, B, C, и D) возможно могут играть важную роль в регуляции активности mTOR сигнального пути аминокислотами. В присутствии аминокислот белок Rag связывается с раптором и способствует перемещению mTORC1 в перинуклеарную область, содержащую его непосредственный активатор – Rheb. Пространственное разобщение mTORC1 и Rheb в условиях недостатка аминокислот может объяснить, почему активаторы Rheb, такие как фактор роста, не стимулируют mTORC1 [23,24].

Энергетический уровень клетки также регулирует mTOR активность [25]. Ингибирование mTOR в ответ на снижение уровня энергии внутри клетки опосредовано активированием AMPK киназы (AMP-activated protein kinase) протеинкиназой LKB1 (serine/threonine kinase 11). При условиях, когда внутри клетки уровень АТФ снижается, а уровень АМФ напротив возрастает, АМФ связывается с AMPK, что позволяет LKB1 фосфорилировать данную киназу по треониновому остатку (Thr172) в каталитической б- субъединице [26]. Активная AMPK фосфорилирует TSC2 по сериновому остатку (Ser1345), подготавливая TSC2 к последовательному фосфорилированию по сериновым остаткам Ser1341 и Ser1337 киназой 3 гликоген синтазы (glycogen synthase kinase 3) [27]. Эти модификации увеличивают GAP-активность TSC2, инактивируют Rheb и блокируют mTORC1. Кроме того, AMPK может снижать активность mTORC1 комплекса в ответ на понижение энергетического уровня напрямую фосфорилируя раптор [28].

Гипоксия вызывает быстрые и значительные изменения в клеточном метаболизме, в частности за счет ингибирования комплекса TORC1. Уровень кислорода действует на mTORC1 через множество различных путей. В условиях умеренной гипоксии уменьшение уровня АТФ активирует AMPK, которая в свою очередь вы-

зывает активацию TSC1/2 тем самым, ингибируя mTORC1 сигнальный путь, как было уже описано выше. Гипоксия может также активировать TSC1/2 посредством REDD1 (transcriptional regulation of DNA damage response 1). REDD1 освобождает TSC2 от ассоциации с 14-3-3 белками и блокирует mTORC1. *In vitro* нарушение функционирования REDD1 способствует независимому росту и пролиферации клеток в условиях гипоксии как следствие дисрегуляции mTORC1. Способность REDD1 ингибировать mTORC1 сигнальный путь, разрушая взаимодействие TSC2 и 14-3-3 белков, возможно, возникла вследствие ограничения энергоемких процессов, когда именно кислород, а не факторы роста, является лимитирующим фактором. Кроме того, способностью ингибировать mTORC1 в условиях гипоксии путем нарушения его взаимодействия с Rheb, обладает онкосупрессор PML (promyelocytic leukemia tumor suppressor) и BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3) [29].

Ингибирование рапамицином активности mTOR киназы осуществляется не всегда. Объясняется это тем, что mTOR функционирует в качестве каталитической субъединицы в составе двух разных молекулярных комплексов – mTORC1 и mTORC2, и FKBP12-рапамицин не взаимодействует с mTORC2, а, следовательно, не способен ингибировать последний [30]. На основании чего mTORC1 и mTORC2 называют соответственно рапамицин-чувствительным и рапамицин-нечувствительным комплексом. Хотя дальнейшие исследования показали, что с одной стороны, в некоторых случаях длительное воздействие рапамицина блокирует сборку mTORC2 комплекса и ингибирует таким образом его активность [31], с другой стороны, важнейшие функции mTORC1 могут быть устойчивы к ингибированию рапамицином [32,33].

### Комплекс mTORC2 и его функции

В состав mTOR комплекса 2 (mTORC2) входят mTOR, рапамицин-нечувствительный спутник mTOR – rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR), mLST8, mSIN1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein, белок взаимодействующий со стресс-активируемой протеинкиназой 1 млекопитающих) [30], protor 1 (protein observed with rictor-1, белок взаимодействующий с rictor-1) [34], и deptor [6].

В противоположность mTORC1 комплексу, mTORC2 на данный момент слабо изучен. Определенные трудности, связанные с гибелью в период раннего эмбриогенеза мышей, нокаутных по гену риктора, не позволяют в достаточной мере изучить данный комплекс *in vivo*.

Тем не менее, многие важные открытия в этой области были сделаны в течение последних лет. На основании этих исследований можно сделать вывод, что комплекс mTORC2 играет ключевую роль в различных биологических процессах, включая клеточный метаболизм, пролиферацию и выживание клеток, организацию цитоскелета.

Выживание клеток, пролиферация и метаболизм зависят от активности Akt, которая позитивно регулирует вышеназванные процессы, путем фосфорилирования различных эффекторов. Для того чтобы Akt перешла в активное состояние, она должна быть фосфорилирована по двум сайтам: Ser308 и Ser473. В первом случае Akt фосфорилирует фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (PDK1). На роль же PDK2, которая должна фосфорилировать Akt по сериновому остатку 473, выдвигалось большое количество различных киназ, например, интегрин-зависимая киназа и даже сама Akt. Однако в качестве таковой был идентифицирован mTORC2 [35]. Ингибирование Akt вследствие снижения активности mTORC2, в свою очередь активирует FoxO1 (forkhead box protein O1) и FoxO3a транскрипционные факторы, которые контролируют экспрессию генов, вовлеченных в такие процессы как устойчивость к стрессу, клеточный метаболизм, арест клеточного цикла и апоптоз.

Протеинкиназа SGK1 (serum-glucocorticoid-induced protein kinase 1) также регулируется mTORC2. Но в отличие от Akt, которая сохраняет свои основные функции даже при ингибировании TORC2 комплекса, SGK1 теряет свою активность при данных условиях. Возможно, так как SGK1 и Akt фосфорилируют FoxO1 и FoxO3a по общим сайтам, недостаточная активность SGK1 является причиной ингибирования FoxO1 и FoxO3a.

mTORC2 регулирует организацию цитоскелета. Так в риктор – нокаун клетках наблюдается полимеризация актина и изменение самой морфологии клетки. В раптор-нокаун клетках и контроле актиновые волокна локализируются преимущественно околочелочной мембраны, а также незначительное их количество диффузно рас-

пространено по всей цитоплазме. В риктор-нокаун клетках наблюдается противоположная картина, толстые актиновые волокна в большинстве своем встречаются именно в цитоплазме, в то время как количество актиновых волокон вблизи клеточной мембраны незначительно. Также во многих клетках имеются тяжи толстых актиновых пучков, которые не имели четкой связи с остатками актинового цитоскелета. Следует также отметить, что в клетках со сниженной mTOR экспрессией наблюдались изменения, подобные выше описанным [35]. Предположительно mTORC2 комплекс контролирует формирование актинового цитоскелета клетки посредством фосфорилирования протеинкиназы Сб (PKCб) и активации RhoA и Rac1 [6]. Однако молекулярный механизм, который лежит в основе регуляции mTORC2 комплексом данного процесса остается не известным.

Много вопросов вызывает и сигнальный путь, который приводит к активации mTORC2. Вследствие того, что факторы роста усиливают киназную активность mTORC2 комплекса, а также фосфорилирование Akt по остатку серина Ser473, они представляются наиболее вероятным сигналом для регуляции данного сигнального пути. При стимуляции фактором роста, Akt фосфорилируется в клеточной мембране путем связывания с фосфатидилинозитол-фосфатами через PH-домен (pleckstrin homology domain). PDK1 также присоединяется к клеточной мембране посредством PH-домена и фосфорилирует Akt по сериновому остатку Ser308. Интересно, что один из компонентов mTORC2 комплекса, а именно mSIN1 также содержит PH-домен. Это дает возможность предположить, что mSIN1 может способствовать транслокации mTORC2 в мембрану, для того чтобы фосфорилировать Akt по сериновому остатку Ser473. Однако для подтверждения выше изложенной модели, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят идентифицировать другие клеточные сигналы, играющие роль в регуляции mTORC2 комплекса.

Несмотря на то, что за последнее десятилетие в области исследования mTOR сигнального пути были получены значительные результаты, которые позволяют лучше понять патогенез таких заболеваний как рак [36] и диабет второго типа, наши знания остаются не полными и существует множество вопросов, на которые еще предстоит ответить. Например, как осуществля-

ется регуляция mTORC2 и какие биологические процессы задействованы в этом контроле? Как взаимодействуют mTORC1 и mTORC2 сигнальные пути? Имеются ли еще комплексы, подобные mTORC1 и mTORC2, и какие процессы в клетке они могут регулировать? Ответив на эти и многие другие важные вопросы, мы сможем понять механизм развития и возможность терапии многих, в том числе мультифакторных заболеваний человека [37].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Harris T.E., Lawrence J. TOR signaling.// *Sci.STKE* 2003. Vol.2003 , P.212-215.
2. Ballou L. M., Lin R. Z. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors.// *J. Chem. Biol.* 2008. Vol.1(1-4), P. 27–36.
3. Gingras A., Baught B., Sonenberg N. Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR.//*Genes &Development.* 2001. Vol. 15. P. 807-826.
4. Kim D.H., Sarbassov D.D., Ali S.M., King J.E., Latek R.R., et al. mTOR interacts with raptor of ormanutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery.//*Cell.* 2002. Vol. 110. P.163–175.
5. Feldman M.E., Apsel B., Uotila A., Loewith R., Knight Z. A., Ruggiero D., Shokat K.M. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2// *PLoS Biology.* 2009. Vol. 7. P. 371-383.
6. Laplante M., Sabatini D. mTOR signaling at a glance // *J. of Cell Science.* 2009. Vol.122.P. 3589-3594.
7. Guertin D. A., Stevens D. M., Thoreen C. C., Burds A. A., Kalaany N. Y., Moffat J., Brown M., Fitzgerald K. J. and Sabatini, D. M. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1. //*Dev. Cell.* 2006. Vol.11. P. 859-871.
8. Wang L., Harris T. E., Roth R. A. and Lawrence J. C. PRAS40 regulates mTORC1 kinase activity by functioning as a direct inhibitor of substrate binding. //*J. Biol Chem.* 2007. Vol. 282. P.20036-20044.
9. Peterson T. R., Laplante M., Thoreen C. C., Sancak Y., Kang, S. A., Kuehl W. M., Gray N. S. and Sabatini D. M. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. //*Cell.* 2009. Vol.137. P. 873-886.
10. Proud C. Dynamic Balancing: DEPTOR Tips the Scales // *J. Mol. Cell. Bio.* 2009. Vol.1.P.61-63.
11. Porstmann T., Santos C. R., Griffiths B., Cully M., Wu M., Leevers S., Griffiths J. R., Chung Y. L. and Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. //*Cell Metab.*2008. Vol.8. P. 224-236.
12. Kim J. E. and Chen J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. //*Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 2748-2756.
13. Sancak Y, Thoreen, C. C., Peterson T. R., Lindquist R. A., Kang, S. A., Spooner E., Carr S. A. and Sabatini D. M. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. //*Mol. Cell.* 2007. Vol. 25. P. 903-915.
14. Shigemitsu K., Tsujishita Y., Miyake H., Hidayat S., Tanaka N., Hara K., Yonezawa K. Structural requirement of

leucine for activation of p70 S6 kinase. //FEBS Lett. 1999. Vol. 447. P.303–306.

15. Ropelle E.R., Pauli J.R., Prada P.O., de Souza C.T., Picardi P.K., Faria M.C., Cintra D.E., Fernandes M.F., Flores M.B., Velloso L.A., Saad M.J., Carvalheira J.B. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation //J Physiol. 2006. Vol. 577. P. 997–1007.

16. Kim E. Mechanisms of amino acid sensing in mTOR signaling pathway. //Nutr. Res. Pract. 2009. Vol. 3(1). P. 64–71.

17. Byfield M.P., Murray J.T., Backer J.M. hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase. //J Biol Chem. 2005. Vol. 280. P. 33076–33082.

18. Nobukuni T., Joaquin M., Rocco M., Dann S.G., Kim S.Y., Gulati P., Byfield M.P., Backer J.M., Natt F., Bos J.L., Zwartkruis F.J., Thomas G. Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase. //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2005. Vol. 102. P. 14238–14243.

19. Dreyer H.C., Drummond M. J., Pennings B., Fujita S., Glynn E. L., Chinkes D. L., Dhanani Sh., Volpi E., Rasmussen B. B. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 294(2). P.392–400.

20. Gulati P., Gaspers L.D., Dann S.G., Joaquin M., Nobukuni T., Natt F., Kozma S.C., Thomas A.P., Thomas G. Amino acids activate mTOR complex 1 via Ca<sup>2+</sup>/CaM signaling to hVps34. //Cell Metab. 2008. Vol. 7. P. 456–465.

21. Juhasz G., Hill J.H., Yan Y., Sass M., Baehrecke E.H., Backer J.M., Neufeld T.P. The class III PI(3)K Vps34 promotes autophagy and endocytosis but not TOR signaling in *Drosophila*. //J Cell Biol. 2008. Vol. 181. P. 655–666.

22. Findlay G.M., Yan L., Procter J., Mieulet V., Lamb R.F. A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signalling. //Biochem J. 2007. Vol. 403. P.13–20

23. Kim E, Goraksha-Hicks P, Li L, Neufeld TP, Guan KL. Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. //Nat Cell Biol. 2008. Vol. 10. P. 935–945.

24. Sancak Y, Peterson T.R., Shaul Y.D., Lindquist R.A., Thoreen C.C., Bar-Peled L., Sabatini D.M. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. //Science. 2008. Vol. 320. P. 1496–1501.

25. Alessi D.R., Sakamoto K., Bayascas J.R. LKB1-dependent signaling pathways. //Annu. Rev. Biochem. 2006. Vol.75. P.137–163.

26. Shaw R.J., Kosmatka M., Bardeesy N., Hurley R.L., Witters L.A., DePinho R.A., Cantley L.C. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004 Vol. 101. P. 3329–3335.

27. Inoki K., Ouyang H., Zhu T., Lindvall C., Wang Y., Zhang X., Yang Q., Bennett C., Harada Y., Stankunas K., Wang C.Y., He X., MacDougald O.A., You M., Williams B.O., Guan K.L. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. //Cell. 2006. Vol. 126 P. 955–968.

28. Gwinn D. M., Shackelford D. B., Egan D. F., Mihaylova M. M., Mery A., Vasquez D. S., Turk B. E. and Shaw R. J. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. //Mol. Cell. 2008. Vol. 30. P. 214–226.

29. DeYoung M., Horak P., Sofer A., Sgroi D., and Ellisen L.W. Hypoxia regulates TSC1/2–mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14–3–3 shuttling// Genes & Dev. 2008. Vol. 22. P. 2 239–251.

30. Sarbassov D.D., Ali S.M., Kim D.H., Guertin D.A., Latek R.R., Erdjument-Bromage H., Tempst P., and Sabatini D.M. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. // Curr.Biol. 2004. Vol. 14. P. 1296–1302.

31. Sarbassov D. D., Ali S. M., Sengupta S., Sheen J. H., Hsu P. P., Bagley A. F., Markhard A. L. and Sabatini D. M. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. Mol. Cell. 2006. Vol. 22. P.159–168.

32. Choo A. Y., Yoon S. O., Kim S. G., Roux P. P. and Blenis, J. Rapamycin differentially inhibits S6Ks and 4E-BP1 to mediate cell-type-specific repression of mRNA translation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P.17414–17419.

33. Thoreen, C. C., Kang, S. A., Chang, J. W., Liu, Q., Zhang, J., Gao, Y., Reichling, L. J., Sim, T., Sabatini, D.M. and Gray, N. S. An ATP-competitive mammalian target of rapamycin inhibitor reveal rapamycin-resistant functions of mTORC1. // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284. P.8023–8032.

34. Pearce L., Huang Xu., Boudeau J., Pawlowski R., Wullschlegler S., Deak M., Ibrahim A., Gourlay R., Magnuson M., Alessi D. Identification of Protor as novel Rictor-binding component of mTOR complex-2. //Biochem. J. 2007. Vol. 405. P.513–522.

35. Sarbassov D. D., Guertin D. A., Ali S. M. and Sabatini D. M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. //Science. 2005. Vol. 307. P. 1098–1101.

36. Sarbassov D. D. The mTOR signaling in cancer. // Materials of the 15 Alexander Hollander course. Astana, 2009. P.24–26.

37. Берсумбаев П.И. Медицинская геномика: некоторые достижения и проблемы. // Вестник ЕНУ (серия естественных наук), 2009. № 2, С.128–134.

## Резюме

Қазіргі таңда mTOR сигналдық жүйесі қалыпты жағдайдағы эукариотты жасушалардағы көптеген маңызды клеткалық функцияларының реттелуіне және патологиялық процестерінде даму үрдісіне қатысады. Қазіргі шолудың мақсаты осы саладағы жаңа ғылыми мәліметтерді қорытындылай отырып, ақуыз, липид синтезіндегі және митохондрияльды биогенез және аутофагия процестерінің реттелуіндегі mTORC1 mTORC2 комплекстерінің молекулалық механизмін зерттеуге арналады. Сонымен қатар бұл зерттеулерге қосымша, жасуша метаболизмінің реттелуіне қатысатын mTOR жүйесінің ішкі сигналдардың әрекетіне әсер ететін механизмдерге байланысты бірнеше болжамдары талқыланады.

## Резюме

It is currently well established that mTOR signal pathway plays important roles in variety of cell functions in eukaryotes including pathological processes. This review summarizes the latest studies of molecular mechanisms of the involvement of mTORC1 and mTORC2 complexes in regulation of protein and lipid synthesis, mitochondrial biogenesis, autophagocytic etc. Current hypothesis of possible mechanisms of mTOR function in regulation of cell metabolism in response to effect of outer signals discussed.

Евразийский национальный университет  
им.Л.Н.Гумилева, г. Астана;

\*Техасский университет, онкологический центр  
М.Д. Андерсена, Хьюстон, США Поступила 12.07.2010 г.

УДК 577.21:577.2.043:539.1

Т.С. БАЛМУХАНОВ<sup>1</sup>, А.К. АШИРБЕКОВА<sup>1</sup>, М.А. МЕНДЕШ<sup>1</sup>,  
П.К. КАЗЫМБЕТ<sup>2</sup>, Н.А. АЙТХОЖИНА<sup>1</sup>

## ПОЛИМОРФИЗМ 11 ЭКЗОНА ГЕНА APC СРЕДИ РАБОТНИКОВ УРАНОДОБЫВАЮЩЕЙ ШАХТЫ КАЗАХСТАНА

Проведено определение частоты однонуклеотидных замен в участке T1458C 11 экзона гена онкосупрессора – APC, ассоциированного с развитием аденоматозного полипоза (APC-adenomatous poliposis coli), приводящего к развитию колоректального рака, в группе работников уранодобывающей шахты. Выявлены статистически достоверные различия во встречаемости генотипов тестируемого участка между тестируемой и контрольной группами лиц русской национальности.

**Введение.** Ген APC, обладающий функциями онкосупрессора, расположен на пятой хромосоме (5q21), содержит 15 экзонов (8 535 нуклеотидных пар) и кодирует белок с молекулярной массой 310 кДа. Мутации в гене APC, индуцируемые среди прочих возможных причин, действием ионизирующей радиации, способны провоцировать возникновение аденоматозного полипоза, приводящего при отсутствии своевременного лечения к развитию рака толстой кишки, который является одним из наиболее распространенных в мире [1].

Республика Казахстан, согласно данным Национального информационного агентства «КазИнформ» от 30.12.2009 г., вышла на первое место по добыче урана в мире. Разведанные запасы урановой руды составляют  $1,69 \cdot 10^6$  тонн и являются вторыми по объёму, составляя 21% от мировых запасов. Увеличение масштабов добычи требует роста числа лиц, вовлеченного в этот процесс и подвергающихся действию, так называемых, малых доз радиации или доз низкой интенсивности. Поиск достоверных маркеров риска развития заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью человека и проживанием в экологически неблагоприятных зонах, включая зоны, подверженные действию ионизирующей радиации, является актуальным и интенсивно развивающимся направлением современной профилактической медицины.

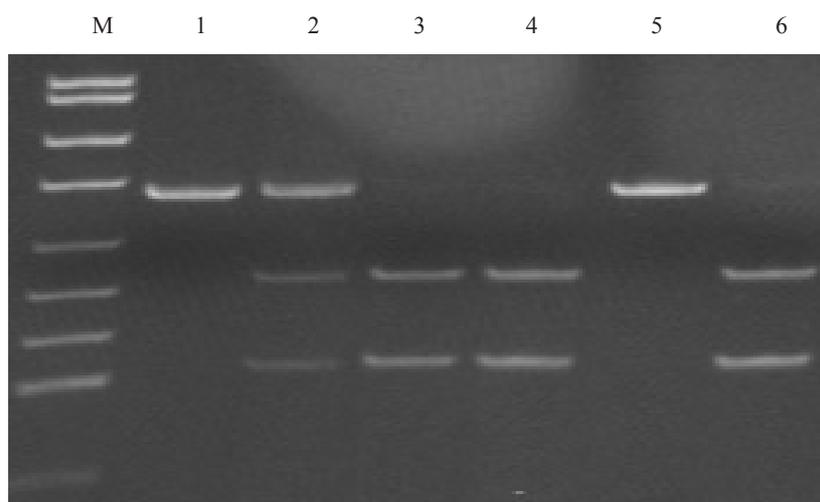
Экспозиционная допустимая или пороговая, доза урана-238 ( $^{238}\text{U}$ ) составляет  $0,2 \text{ мг/м}^3$ . Согласно современным представлениям, пороговая доза для детерминированных (острых или непосредственных) эффектов составляет  $0,2$  Грей. При меньших дозах последствия рассматриваются как стохастические отдаленные эффекты, спо-

собные провоцировать онкологические и наследственные заболевания. В настоящее время активно проводятся исследования, описывающие новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах [2], проводятся эпидемиологические исследования и публикуются обзоры, посвященные обобщению результатов, полученных при изучении их действия [3].

Определение риска воздействия на здоровье малых доз радиации, принятых допустимыми для персонала уранодобывающих предприятий, актуальна в связи с тенденциями развития мировой ядерной энергетики. В настоящее время вероятность мутагенеза [4, 5] и радиоиндуцированной злокачественной трансформации среди работников урановой промышленности является предметом обсуждения [6, 7]. Наследование радиоиндуцированных мутаций описано в дискуссионных экспериментах с использованием моделей и в группах лиц, пострадавших в результате Чернобыльской аварии, в ряде дискуссионных работ Dubrova et al [8, 9].

В предлагаемой работе приведены результаты сравнения частот встречаемости генотипов в 11 экзоне гена APC в группе шахтёров с аналогичными показателями в контрольной группе, сформированной из лиц того же пола (мужчины) и национальной принадлежности с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности.

**Материалы и методы.** В исследование включены 120 образцов ДНК, выделенных из цельной венозной крови работников уранового месторождения «Балкашинское», пгт Шантобе, Акмолинская область и 219 образцов, выделенных из крови практически здоровых мужчин ка-



Дорожки: М – маркеры молекулярной массы; 1, 5 – генотип ТТ (гомозиготный мутантный по отсутствию сайта рестрикции, 133пн), 3, 4, 6 –генотип СС (гомозиготный дикий по наличию сайта рестрикции, 87пн и 46пн); 2- генотип СТ (гетерозиготный по отсутствию/присутствию сайта рестрикции, 133пн, 87пн и 46пн)

Рис. 1. Электрофореграмма рестриктов амплификата 11 экзона гена *APC*

захской и русской национальности. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов фирмы “Ахуген” (США) в соответствии с прилагаемым протоколом.

Анализ переменных участков гена проводили при помощи метода определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Олигонуклеотидные последовательности праймеров, комплементарных к тестируемому участку, отбирали с использованием программы Primer-Express, согласно данным, полученным из электронных баз данных [10]. Реакцию амплификации проводили, используя следующие температурно-временные условия. Первый этап реакции состоял из 3-х циклов: 95°C – 6 мин, 58°C – 2 мин, 72°C – 2 мин; далее следовали 35 циклов в следующем режиме: 95°C -1 мин, 58°C – 30 сек, 72°C 30 сек. Использованы следующие последовательности олигонуклеотидных праймеров. Прямой: GGA CTA CAG GCC ATT GCA GAA; обратный: GGC TAC TCT CCA AAA GTC AA. Рестрикционный анализ амплифицированных фрагментов проводили с использованием эндонуклеазы рестрикции *RsaI*, в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Электрофорез проводили в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) при средних силе тока 40 мА и напряжении 150 В в течение 2-3 часов.

Использованы следующие реактивы: *Taq*-ДНК-полимераза, дезоксирибонуклеозидтрифос-

фаты, эндонуклеаза рестрикции *RsaI*, БСА производства фирмы «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия).

При сравнении частот генотипов и аллелей использовался критерий Пирсона –  $\chi^2$ . Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Тестирование полиморфности изучаемого участка основано на обнаружении однонуклеотидных замен. Изучаемый участок 11 экзона гена *APC* размером 133 пары нуклеотидов (пн) после проведения амплификации в результате ПЦР подвергали рестрикции с использованием рестриктазы *RsaI*.

Однонуклеотидная замена цитидина (С) на тимин Т (С/Т) в нуклеотидной последовательности участка размером 133 пн приводит к утрате специфического сайта рестрикции в одной или обеих цепях ДНК. После проведения рестрикции электрофоретически детектируются три варианта сочетания полос (паттерны), а именно: одна полоса размером 133 пн – рестрикция не произошла ни в одной из цепей ДНК (ТТ), две полосы размерами 87 пн и 46 пн, при котором замена произошла в обеих цепях (СС) и три полосы размерами 133 пн, 87 пн и 46 пн (СТ), которая соответствует происшедшей замене С на Т только в одной из нитей ДНК.

Таблица 1. Распределение генотипов 11 экзона гена APC, участок T1458C среди работников урановых рудников (опыт) и здоровых лиц (контроль)

Национальность	Генотип	Опыт	Контроль	$\chi^2$ генотип	p генотип	$\chi^2$ аллель	p аллель
Казахи	CC	11	39	0,4361	0,8041	0,4777	0,4895
	CT	20	66				
	TT	4	25				
Русские	CC	15	31	6,0095	0,0496	5,1275	0,0236
	CT	27	43				
	TT	17	11				

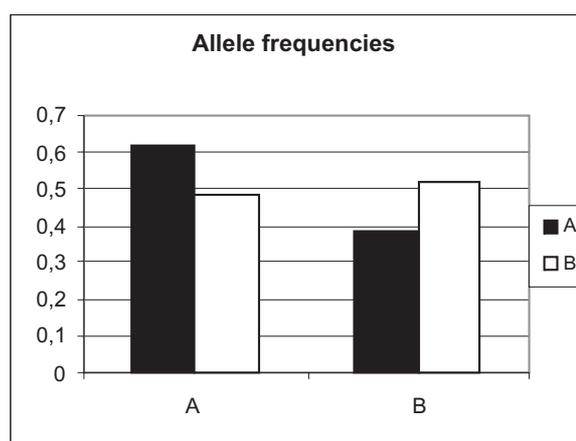
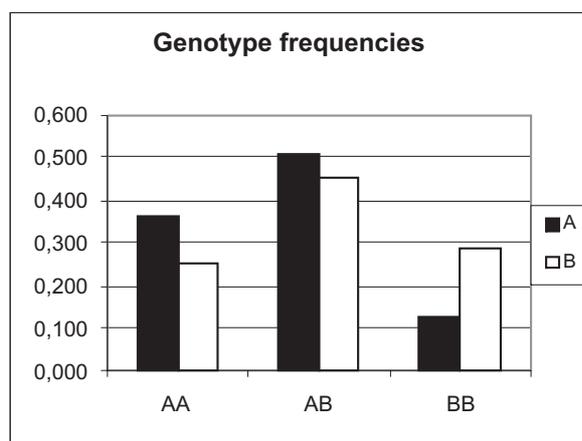


Рис. 2. Частоты встречаемости генотипов – левый рисунок и аллелей – правый рисунок) среди работников урановых рудников (опыт – A) и здоровых лиц (контроль – B). По оси ординат отражены частоты встречаемости (%) генотипов и аллелей

Данные, полученные в процессе скрининга однонуклеотидных замен и результаты статистической обработки, приведены в таблице 1. Диаграммы, описывающие частоты встречаемости генотипов и аллелей в русской этнической группе, представлены на рисунке 2.

Результаты, представленные в таблице 1 и на рисунке 2, указывают на наличие определенных различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов в генотипах работников уранодобывающей шахты в русской этнической группе, по сравнению с контролем. Значение  $p = 0,0496$ , полученное для генотипов в русской тестируемой группе, приближается по величине к критическому порогу достоверности ( $p < 0,05$ ) и, согласно интерпретации программы «Statistika 2005», различия представляются как значимые, “significant”.

С целью увеличения объемов выборки проведено объединение русской и казахской групп в одну общую группу. Предварительно проведенное сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов изучаемого участка между лицами

русской и казахской национальности значимых различий не выявило. Результаты, полученные после обработки данных, характеризующих объединенную группу, близки к результатам, полученным при описании группы русских шахтеров:  $\chi^2_{\text{генотип}} = 5,9723$ ,  $\chi^2_{\text{аллель}} = 4,5366$ ,  $p_{\text{генотип}} = 0,0504$ ,  $p_{\text{аллель}} = 0,0332$ . Отсутствие значимых различий в распределении генотипов в казахской группе может быть результатом её относительно небольшого размера по сравнению с русской группой: 35 тестированных генотипов среди лиц казахской национальности по сравнению с 59 генотипами в русской группе.

В результате ранее проведенных нами исследований [11] полиморфности 3 и 6 интронов гена p53 среди работников той же уранодобывающей шахты обнаружено статистически достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) частоты встречаемости инсерционного полиморфизма 3 интрона в группе шахтеров по сравнению с контрольной группой. Были получены следующие статистические показатели. Значения  $\chi^2_{\text{генотип}}$  равнялось  $6,3758$ ,  $P_{\text{генотип}} =$

0.0116,  $\chi^2_{\text{аллель}} = 6.9814$ ;  $P_{\text{аллель}} = 0.0137$ . При проведении анализа однонуклеотидного замен в 6 интроне гена p53 были также обнаружены отличия частоты встречаемости генотипов с достоверностью  $p < 0.05$  ( $\chi^2_{\text{генотип}} = 2,6408$ ,  $P_{\text{генотипы}} = 0,0141$ ).

Совокупность полученных результатов указывает на целесообразность расширения масштабов исследования, включающих в себя как увеличение размеров выборки, так и списка тестируемых генов, ассоциированных с онкогенезом, функциями радиопротекции, детоксикации ксенобиотиков и регуляции клеточного цикла среди персонала предприятий, связанных с добычей и переработкой урана в Республике Казахстан.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Jemal A., Ward E., Samuels A. et al.* Cancer statistics / CA Cancer. J. Clin. 2005. V. 55. P. 10-30.
2. *Бурлакова Е.Б., Голощанов А.Н., Жижина Г.П.* Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 1. С. 38-44.
3. *Shore R.E.* Low-dose radiation epidemiology studies: status and issues // Health physics. 2009. V.97. I.#5. P. 481-485.
4. *Schneider J., Philipp M., Yamini P., Dork Th. et al.* ATM gene mutations in former uranium miners of SDAG Wismut: a pilot study // Oncol. Reports. 2007.-2007. V. 17. P. 477-482.
5. *A. Ruano-Ravina, A. Faraldo-Valles, J.M. Barros-Dios.* Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review // Int. J. Radiat. Biol. 2009. V. 85. P. 614-621.
6. *Bruske-Hohlfeld I., Rosario A., Wolke G. et al.* Lung cancer risk among former uranium miners of the Wismut company in Germany // Health physics. 2006. V.90.- I. 3. P. 208-216.
7. *Canu X., Guseva I., Dupree E., Tirmarche M.* Cancer risk in nuclear workers occupationally exposed to uranium-emphasis on internal exposure // Health physics. 2008. V.94. I.# 1. P.1-17.
8. *Dubrova Y.E., Plumb M., Brown J. et al.* Induction of minisatellite mutations in the mouse germ-line by low-dose chronic exposure to gamma-radiation and fussion neutrons // Mut. Res. 2000. V. 53. P.17-24.
9. *Dubrova Yu.E., Grant G., Chumak A.A. et al.* Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. P. 801-809.
10. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
11. *Балмуханов Т.С., Мирошник Т.Н., Мендеш М.А., Казымбет П.К., Мустафина Р.Х., Махамбетов К.О., Айтхожина Н.А.* Полиморфизм 3 интрона и 6 интрона гена p53 среди работников урановых шахт Казахстана // Доклады НАН РК. 2009. № 3. С. 49-51.

#### Резюме

Уран өндіруші шахта жұмысшыларының тобында тоқ ішегі рагының дамуына алып келетін аденоматозды полипоздың (APC-adenomatous poliposis coli) дамуымен сипатталатын APC-онкосупрессор гені 11 экзонның T1458C учаскесінде бірнуклеотидтік алмасудың кездесу жиілігін анықтау жүргізілді. Орыс ұлтты бақылау және зерттелінетін топтар арасындағы зерделенуші учаскесі генотиптері мен аллельдері кездесуінің статистикалық нақты айырмашылықтары айқындалынды.

#### Summary

The analysis of single nucleotide exchanges at 11 exon of onkosuppressor APC (*adenomatous poliposis coli*) gene, provoking colorectal cancer in the absence of the treatment in the cohort of uranium mine "Balkashinskoe" workers by means of PCR-RFLP method was performed. The statistically significant differences of genotypes frequency between miners and control groups of Russian nationality are found.

*Институт молекулярной биологии*

*и биохимии им. М.А. Айтхожина,*

*г. Алматы;*

*АО «Медицинский университет Астана»,*

*г. Астана*

*Поступила 16.07.2010 г.*

УДК 577.21:577.2

В.Г. НИГМАТОВА, М.А. МЕНДЕШ,  
А.С. ЧЕРУШЕВА, Т.С. БАЛМУХАНОВ, Н.А. АЙТХОЖИНА

## ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТИ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ В РУССКОЙ И КАЗАХСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ КАЗАХСТАНА

Проведено исследование полиморфизма промоторной области гена интерлейкина-6 (*ИЛ-6*) в позиции -634 G/C у пациентов, страдающих раком тела матки в русской и казахской этнических группах. Обнаружены статистически достоверные различия в распределении частот аллелей ( $\chi^2=8,43$ ;  $p=0,0036$ ) и генотипов ( $\chi^2=6,82$ ;  $p=0,0090$ ) между онкологическими больными и здоровыми в русской этнической группе. Показаны достоверные различия в распределении частот аллелей ( $\chi^2=15,09$ ;  $p=0,0001$ ) и генотипов ( $\chi^2=14,24$ ;  $p=0,0008$ ) в группах здоровых русских и казахов по полиморфному сайту -634 G/C гена *ИЛ-6*.

**Введение.** Злокачественные опухоли репродуктивных органов являются одними из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин. Наиболее распространенными формами злокачественных новообразований являются рак шейки матки и рак тела матки (РТМ) [1]. Следует отметить, что возникновение рака шейки матки связано с наличием вируса папилломы человека. В то время как, РТМ наблюдается чаще у женщин старше 50 лет и в его развитии большое значение придается нарушению гормонального баланса (снижению содержания эстрогенов, связанного с наступлением менопаузы) являющегося генетически-детерминированным показателем.

В сложном каскаде иммунологических процессов, определяющих развитие онкопатологии, значимую роль выполняет интерлейкин 6 (ИЛ-6), обозначаемый так же как интерферон бета-2 – один из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции [2]. На начальных этапах опухолевой трансформации ИЛ-6 выступает в роли провоспалительного цитокина, поддерживающего процесс, позднее секретруется самими опухолевыми клетками, кроме того, ИЛ-6 является фактором роста для некоторых опухолей [3,4]. Регуляция транскрипции гена *ИЛ-6* локализованного на коротком плече 7-й хромосомы, и состоящего из 5 экзонов и 4 интронов, довольно сложна [5]. В промоторной области гена расположены сайты связывания нескольких транскрипционных факторов (NFIL6, NFkB, Fos/Jun, CRBP). В процессе регуляции транскрипции принимают участие также стероидные гормоны (глюкокор-

тикоиды и эстрогены), которые путем образования комплексов, взаимодействующих с транскрипционными факторами, регулируют экспрессию гена. Имеются также данные, указывающие на то, что вблизи участка -634 промотора гена *ИЛ-6* находится потенциальный сайт связывания для онкобелка с-муб, который также может изменять транскрипцию гена [6]. Кроме этого, экспрессия гена определяется аллельными вариантами (полиморфизмами), расположенными в промоторе, что в свою очередь обуславливает индивидуальные различия в восприимчивости или устойчивости к заболеванию [7]. Участок -634 области гена *ИЛ-6* выбран в качестве объекта исследования в связи с тем, что он расположен в промоторной области и замены, происходящие в нем, могут оказывать влияние на функциональную активность гена.

Целью настоящей работы является исследование полиморфизма гена *ИЛ-6* в позиции – 634 у больных РТМ в казахской и русской этнических группах.

### Материалы и методы

Материалом в исследовании была венозная кровь, полученная от 137 здоровых доноров г. Алматы без клинических проявлений семейного анамнеза по онкологическим заболеваниям, и от 82 пациентов, с диагнозом РТМ (городской онкологический диспансер г. Алматы). ДНК выделяли из крови, используя наборы производства компании «Ахуген» (США). Последовательность олигонуклеотидных праймеров к исследуемому участку подбирали при помощи программы Primer-Express, согласно последовательностям,

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1800796 гена *ИЛ-6* у больных раком тела матки в русской этнической группе

Аллели/генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	$\chi^2$	P
	Онкологические больные	Контроль				
G	0,889	0,753	<b>2,564</b>	<b>1,318 – 4,988</b>	<b>8,431</b>	<b>0,0036</b>
C	0,111	0,247	0,390	0,200 – 0,759		
GG	0,778	0,545	<b>2,852</b>	<b>1,366 – 5,951</b>		
GC	0,222	0,416	0,410	0,196 – 0,858		
CC	0,000	0,039	0,168	0,008 – 3,307		

полученным из геномных баз данных ENSEMBL и NCBI. Анализ вариабельных участков гена осуществляли с использованием разновидности метода на основе полимеразой цепной реакции (ПЦР) – RFLP (restriction fragments length polymorphism). Реакцию амплификации проводили согласно следующему протоколу: первичная денатурация  $-95^{\circ}\text{C}$  -3 мин, затем 40 циклов по схеме:  $95^{\circ}\text{C}$  – 45 сек.,  $48^{\circ}\text{C}$  – 45 сек.,  $72^{\circ}\text{C}$  - 1 мин, конечная элонгация  $72^{\circ}\text{C}$  – 10 мин. В амплификации нами использованы прямой праймер с нуклеотидной последовательностью: 5-GAGACGCCTTGAAGTAACTG-3 и обратный праймер следующего состава: 5-ААССАААГАТГТТСТГААСТГА-3. После амплификации и рестрикции *BsrBI* проводили электрофоретическое разделение продуктов в 8% акриламидном геле при средних силе тока 40 мА и напряжении 150 В в течение 2-3 часов. Достоверность различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Наблюдаемое распределение частот генотипов исследуемых популяций проверяли соответствии распределения Харди-Вайнберга. Для обработки данных и получения графического изображения использовали программу Microsoft Excel и Statistic 2005.

### Результаты и обсуждение

Полиморфный вариант гена *ИЛ-6* – rs 1800796 (согласно номенклатуре базы данных NCBI) впервые одновременно обнаружен двумя группами ученых и имеет поэтому в литературе обозначения -634 C/G, по месту расположения относительно АТГ кодона первого экзона [7] и -573 G/C, так как нумерация проводилась относительно начала сайта транскрипции [6]. В результате амплификации синтезируется фрагмент дли-

ной 180 пн, который содержит, кроме полиморфизма rs 1800796, отобранного нами для исследования, еще четыре однонуклеотидные замены: rs1800797, rs 75095200, rs56077270 и rs 36215461. Специфический сайт рестрикции GAG<sup>^</sup>CGG рестриктазы *BsrBI* присутствует только в районе полиморфизма rs 1800796, в связи с чем, в результате электрофоретического анализа рестрицированных фрагментов формируются однозначные паттерны или сочетания полос. В исследованных образцах ДНК здоровых и больных лиц выявлены гомозиготные по наличию сайта рестрикции носители аллеля G, представленные двумя фрагментами (размерами 120 и 60 пн), носители аллеля C – гомозиготные по отсутствию сайта рестрикции (один фрагмент размером 180 пн) и гетерозиготные носители C и G аллелей (три фрагмента размерами 180, 120 и 60 пн). Данные, описывающие распределение частот аллелей и генотипов в русской подгруппе, представлены в таблице 1, распределение частот генотипов укладывается в равновесие Харди-Вайнберга.

Полученные результаты демонстрируют повышение частоты аллеля G у онкологических больных в сравнении с группой здоровых. Статистическая достоверность этих различий подтверждается рассчитанными значениями  $\chi^2$  и P. Значение отношения шансов (OR – odds ratio) указывает на двукратное увеличение статистического риска развития РТМ для носителей аллеля G, а гомозиготность по G аллелю повышает данный показатель до 2,8. Генотип CC не обнаружен в группе онкологических больных, а доля гомозиготных носителей G аллеля в этой группе повышена по сравнению с группой здоровых. В группе онкологических больных отмечено почти двукратное уменьшение доли гетерозигот в срав-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1800796 у больных раком тела матки в казахской этнической группе

Аллели/генотипы	Частота встречаемости аллелей и генотипов		OR	CI (95%)	$\chi^2$	P
	Онкологические больные	Контроль				
G	0,579	0,673	0,669	0,314-1,426	1,080	0,2965
C	0,421	0,327	1,495	0,701-3,188		
GG	0,263	0,491	0,370	0,117-1,170	2,388	0,1223
GC	0,632	0,364	3,000	1,017-8,852		
CC	0,105	0,145	1,447	1,279-7,502		

нении с контрольной группой, что, может быть, связано с преимуществом гетерозиготного генотипа в отношении вероятности возникновения РТМ.

Проведение популяционно-генетических исследований, одним из условий достоверности которых является этническая гомогенность, в г. Алматы затрудняется национальным разнообразием и большим количеством смешанных браков. В исследовании при составлении выборки больных казахской этнической группы количество пациентов, у которых родители являлись казахами, было недостаточным для того, чтобы распределение генотипов укладывалось в равновесие Харди-Вайнберга. Поэтому с целью увеличения размеров выборки в группу казахов включены потомки смешанных браков, у которых один из родителей – казах. Результаты определения распределения генотипов и частот аллелей, полученных для данной выборки, представлены в таблице 2. В казахской этнической группе статистически значимые различия между больными РТМ и здоровыми не обнаружены, что подтверждается значениям  $\chi^2$  и P.

В некоторых мировых популяциях, так же как, вероятно, и в казахской этнической группе, G аллель не является единственным маркером заболевания и имеет прогностическую ценность в сочетании с дополнительными параметрами. Так, у женщин из популяции Китая, присутствие G аллеля трехкратно повышает риск возникновения онкологических заболеваний у страдающих астмой, но не увеличивает частоту возникновения рака легких у здоровых [8]. Исследование, проведенное среди японских женщин, показало связь аллеля G с риском развития эндометриоза только у гомозиготных носителей EE аллеля гена *ICAM-1* (intracellular adhesion molecule-1) [9]. Отсутствие связи частот аллеля G с РТМ в группе казахов может быть связано с тем, что изучае-

мый полиморфный сайт находится в неравновесном сцеплении с другим(и) генетическими маркерам(и). Данные, полученные при анализе полиморфизмов в казахской группе, являются предварительными и обуславливают необходимость как увеличения размеров тестируемой выборки для больных РТМ, так и поиском возможной связи данного полиморфизма с другими маркерами, ассоциированными с развитием РТМ.

Группа контроля в нашей работе, в соответствии с правилами исследований «случай-контроль», состояла только из женщин. Для изучения популяционных особенностей в распределении аллельных вариантов гена *IL-6* мы включили в группы контроля здоровых мужчин и сравнили полученные выборки. Частоты встречаемости аллелей и генотипов статистически достоверно различаются между исследованными этническими группами ( $\chi^2=15,092$ ;  $p=0,0001$  для аллелей,  $\chi^2=14,237$ ;  $p=0,0008$  для генотипов). Существование различий такого рода подразумевает необходимость учёта этнических особенностей при диагностике заболевания, а также при терапевтическом использовании и клинических испытаниях фармацевтических препаратов, создаваемых на основе широко используемого интерлейкина 6 (бета-интерферона-2).

Тестирование полиморфных сайтов генов, ассоциированных с мультигенными, в том числе онкологическими заболеваниями, признано перспективным и является необходимым направлением исследований в современной молекулярной генетике. Исследования, описывающие генетическую гетерогенность населения, особенно важны для Казахстана в связи с многонациональным характером его населения и, в соответствии с этим, необходимостью обязательного учёта национальных генетических особенностей, как при диагностике заболеваний, так и при выборе индивидуальных подходов к лечению.

Авторы выражают искреннюю благодарность специалистам Городского онкологического диспансера г. Алматы – главному врачу Д.Р. Кайдаровой, зав. отделением С.М. Акимжановой, врачу высшей категории Т.А. Югай, благодаря участию которых стало возможным проведение представленного исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В., Аксель Е., Трапезников Н. Заболеваемость от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1993 г. М.: Медицина, 1995. 15 с.
2. Heinrich P., Castell J., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem J.* 1990. № 265. P.621–636.
3. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* 1993. № 54. P.1–78.
4. Bukowski R. Natural history and metastatic RC // *Cancer.* 1997. Vol. 80, P. 1198-1220.
5. Sehgal P. Regulation of IL6 gene expression // *Res Immunol.* 1992 №143. P.724–734.
6. Osiri M, McNicholl J, Moreland LW., et al. A novel single nucleotide polymorphism and five probable haplotypes in the 5' flanking region of the IL-6 gene in African-Americans // *Genes Immun.* 1999. Nov; 1(2), P.166–167.
7. Nakajima T., Ota N., Yoshida H., et al. Allelic variants in the interleukin-6 gene and essential hypertension in Japanese women // *Genes Immun.* 1999. Nov; 1(2) P.115–119.
8. Seow A., PK Ng D., Choo S., et al. Joint effect of asthma/atopy and an IL-6 gene polymorphism on lung cancer risk among lifetime non-smoking Chinese women // *Carcinogenesis.* 2006. Vol.27 (6), P.1240–1244.
9. Kitawaki J., Kiyomizu M., Obayashi H., et al. Synergistic effect of interleukin-6 promoter (IL6 -634C/G) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 469K/E) gene polymorphisms on the risk of endometriosis in Japanese women // *Am J Reprod Immunol.* 2006. Oct; 56(4), P.267–274.

#### Резюме

Қазақ және орыс этникалық топтарында жатыр денесі рагымен ауыратын адамдарының интерлейкин 6 (ИЛ-6) гені промоторлық аймағы полиморфизміне -634 C/G позициясы бойынша зерттеу жүргізілді. Орыс этникалық тобының онкологиялық дертке шалдыққан және дені сау адамдар арасындағы аллельдері ( $\chi^2=8,43$ ;  $p=0,0036$ ) мен генотиптері ( $\chi^2=6,82$ ;  $p=0,0090$ ) таралу жиіліктерінің статистикалық нақты айырмашылықтары анықталынды. ИЛ-6 гені -634 C/G полиморфтық сайты бойынша дені сау қазақ және орыс топтарының аллельдері мен генотиптері таралу жиіліктерінің нақты айырмашылықтары көрсетілді.

#### Summary

The polymorphism of promoter region of interleukin-6 (IL-6) gene in the position -634 G/C was investigated in cancer of uterus patients in Kazakh and Russian ethnic groups. The statistically significant differences were found in the distribution of alleles frequencies ( $\chi^2=8,43$ ;  $p=0,0036$ ) and genotypes between oncological and healthy patients in Russian ethnic group. The significant differences were shown in the distribution of alleles frequencies ( $\chi^2=15,09$ ;  $p=0,0001$ ) and genotypes of polymorphic site -634 G/C of IL-6 gene in groups of healthy Russians and Kazakhs.

Институт молекулярной биологии  
и биохимии им. М.А. Айтхожина  
г. Алматы

Поступила 30.07.2010 г.

УДК 577.29: 579.252.2

Ю.А. СКИБА<sup>1</sup>, Г.А. ИСМАГУЛОВА<sup>1</sup>, И.А. АХМЕТОЛЛАЕВ<sup>1</sup>,  
Н.П. МАЛАХОВА<sup>1</sup>, Е.С. БЕЛОВА<sup>2</sup>, В.Л. БИСМИЛЬДА<sup>2</sup>, Н.А. АЙТХОЖИНА<sup>1</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ *Mycobacterium tuberculosis* И ОЦЕНКА ДОЛИ УЧАСТИЯ ШТАММОВ ПРЕОБЛАДАЮЩИХ ГЕНОТИПОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ

При исследовании генетического разнообразия популяции *M. tuberculosis* в Республике Казахстан методом MIRU-VNTR типирования по 24 локусам выявлено доминирование штаммов семейства Beijing. По результатам типирования определен 71 генотип, 15 кластеров, включающих более одного изолята, для которых также определены генетические семейства и присвоены номера по номенклатуре MLVA MtbC15-9. Анализ распределения лекарственной устойчивости по ветвям филогенетического дерева выявил 2 кластера, образованных семействами Beijing и LAM, в которых множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) встречалась значительно чаще, чем среди других штаммов в выборке. Широкое распространение генотипа Beijing 94-32, обладающего МЛУ, позволяет предполагать преобладание в популяции типа инфицирования первично устойчивым возбудителем туберкулеза. Присутствие данного генотипа во всех областях доказывает, что этот штамм уже давно и повсеместно «расселился» на территории РК.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2009 году заболеваемость туберкулезом в Республике Казахстан составила 105,5 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 12,5 человек на 100 тыс. населения, что свидетельствует о снижении уровня заболеваемости туберкулезом в республике на 16,1 % и смертности на 26,1% по сравнению с показателями 2008г. Однако, несмотря на некоторое снижение этих показателей, на сегодняшний день Республика Казахстан остается в числе стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. При этом особое опасение вызывает тот факт, что наряду с простыми формами туберкулеза, распространенными на территории РК, в настоящее время выявлены штаммы *M. tuberculosis*, устойчивые к одному или нескольким лекарственным средствам, применяемым в химиотерапии (ЛУ-ТБ) [1].

По данным Национального центра проблем туберкулеза РК среди всех выявляемых случаев доля больных с лекарственной устойчивостью (ЛУ) составляет 63,7%, из которых 18,5% – первично выявленные случаи, а 45,2% – повторные. Особое внимание вызывают штаммы *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а также штаммы микобактерий с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). По определению, принятому Глобальной целевой группой ВОЗ по ШЛУ-ТБ в октябре 2006 года, МЛУ-ТБ является особой

формой туберкулеза, которая развивается в случае резистентности микобактерий, как минимум, к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. ШЛУ-ТБ является формой туберкулеза, при которой в дополнение к лекарственной устойчивости, свойственной для МЛУ-ТБ, наблюдается резистентность ко всем фторхинолонам и к одному из трех инъекционных лекарств второй линии (капреомицину, канамицину или амикацину) [2]. По данным ВОЗ среди всех случаев заболевания туберкулезом выявлено полмиллиона случаев заболевания с МЛУ-ТБ, включая 50 000 случаев заболевания ШЛУ-ТБ [3]. Устойчивость к лекарственным средствам возникает при неправильном применении антибиотиков во время лечения пациентов с первоначально чувствительными к лекарствам формами туберкулеза. Распространение ЛУ-ТБ, передающегося воздушно-капельным путем и с трудом поддающегося лечению, представляет серьезную угрозу в борьбе с заболеванием и требует использования новых подходов в диагностике мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

Использование новых молекулярно – генетических методов для диагностики и эпидемиологических исследований позволяет идентифицировать клинически важные штаммы, характеризующиеся повышенной трансмиссивностью и устойчивостью к современным лекарственным средствам, применяемым для лечения туберку-

леза. С помощью этих методов стало возможным проведение разностороннего генотипирования штаммов *M. tuberculosis*, определение генетических факторов, приводящих к появлению новых штаммов с признаками множественной и широкой лекарственной устойчивости, выявление очагов инфекции и области их распространения.

Целью данного исследования являлась идентификация генетических семейств и отдельных генотипов МТК, циркулирующих на территории Казахстана, и анализ взаимосвязи наиболее распространенных генотипов с высоким уровнем лекарственной устойчивости.

### Материалы и методы

В данной работе использовано 160 клинических изолятов *M. tuberculosis*, выделенных из образцов мокроты больных туберкулезом легких из Мангистауской, Южно-Казахстанской, Алматинской, Кызылординской, Актюбинской, Акмолинской, Восточно-Казахстанской областей и Семипалатинского региона. Все образцы охарактеризованы по устойчивости к рифампицину, изониазиду, этамбутолу и стрептомицину с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT-960 в референс бактериологической лаборатории Национального центра проблем туберкулеза Республики Казахстан. Выделение ДНК из бактериальных культур проводили согласно протоколу W. Somerville [4].

MIRU-VNTR типирование изолятов *M. tuberculosis* проводили по 24-м вариабельным локусам: ETR-A, B, C; MIRU-2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40; Mtub-04, 21, 29, 30, 34, 39; QUB-11b, 26, 4156. Прямые и обратные праймеры для всех 24 локусов были синтезированы в соответствии с последовательностями, приведенными в методическом руководстве P. Supply [5]. Анализ продуктов ПЦР осуществляли электрофорезом в 1,5% агарозном геле в присутствии бромистого этидия в трис-боратном буферном растворе в течение 60 мин при 100 В. Результаты электрофоретического разделения ампликонов обрабатывали при помощи системы гелъдокументирования GelDoc и программного обеспечения Quantity One (Bio-Rad, США). Оценку соответствия размеров, полученных ПЦР фрагментов числу содержащихся в них повторов, проводили согласно P. Supply [5]. Генотип каждого штамма отображали как набор из 24-х цифр, где каждая цифра 24-значного номера обозначает

число копий соответствующего тандемного повтора.

Оценка дискриминирующей способности MIRU-VNTR анализа и аллельного разнообразия проводилась на основании индекса Хантера – Гастона (HGI) [6]. Статистический и филогенетический анализ с последующей визуализацией полученных данных, а также идентификацию штаммов и генетических семейств, к которым они принадлежат, проводили при помощи онлайн базы данных MIRU-VNTRplus, содержащей MIRU-VNTR профили микобактерий, идентифицированных в различных странах мира [10]. Кластерный анализ с построением дерева филогенетического родства проводили с использованием критерия UPGMA.

### Результаты и обсуждение

Коллекция ДНК 160 исследуемых изолятов была собрана в 2007 году от впервые выявленных больных легочным туберкулезом и включала преимущественно образцы, выделенные из устойчивых культур. Однако, для получения репрезентативных результатов отбор изолятов в каждом из регионов носил случайный характер, а соотношение количества образцов, полученных из разных областей, в данной выборке приблизительно было равно соотношению всех новых случаев, выявляемых в этих регионах, на 100 тысяч населения.

Характеристика спектра лекарственной устойчивости культур *M. tuberculosis*, использованных в данном исследовании, приведена в таблице 1. Наибольший интерес с клинической точки зрения представляют мультирезистентные изоляты и образцы, для которых была определена устойчивость ко всем четырем антимикробным препаратам. Нас интересовало, является ли выборка лекарственно устойчивых штаммов, циркулирующих в казахстанской популяции, генетически однородной. В этом случае можно было бы предположить основной причиной МЛУ – вариант инфицирования первично резистентными микобактериями. И, напротив, если уровень генетического разнообразия популяции окажется достаточно высоким, то причиной МЛУ, в большинстве случаев, может являться селекция мутантных микобактерий, возникающих в результате лечения больного.

Для оценки генетического разнообразия популяции *M. tuberculosis* коллекция ДНК была проанализирована методом MIRU-VNTR-типи-

Таблица 1. Анализ устойчивости исследуемых изолятов к основным противомикробным препаратам

Устойчивость	Количество	%
Всего проанализировано	160	100
Чувствительных	32	20
Всего устойчивых	128	80
Любой тип, включая стрептомицин (SM)	122	76,3
Любой тип, включая изониазид (INH)	107	66,9
Любой тип, включая рифампидин (RMP)	83	51,9
Любой тип, включая этамбутол (EMB)	73	45,6
Всего монорезистентных	15	9,4
Только SM	9	5,6
Только INH	1	0,6
Только RMP	-	-
Только EMB	5	3,1
Мультирезистентные (INH+RMP)	77	48,1
SM + INH + RMP + EMB	55	34,4
Полирезистентные (любые комбинации кроме INH+RMP)	35	21,9

рования по 24 вариабельным локусам. Полученные результаты типирования были обработаны при помощи международной базы данных MIRU-VNTR $plus$ . По результатам анализа генетических профилей исследуемых изолятов было построено филогенетическое древо с использованием критерия UPGMA. Выявлен 71 генотип, 15 кластеров, включающих более одного изолята, а также определены их генетические семейства и присвоены номера по номенклатуре MLVA MtbC15-9 для уже известных генетических профилей (рисунок 1). Всего кластеризовано 65 % изолятов. Самый большой кластер содержал 69 штаммов и имел генетический профиль, характерный для семейства Beijing.

Наибольший индекс разнообразия (HGI) в данном исследовании был отмечен для локусов Mtub21 (0,53), QUB11b (0,52), MIRU31 (0,47) и QUB26 (0,47). Невысокие значения HGI для данной выборки казахстанских изолятов объясняются значительной мономорфностью популяции.

В ходе исследования среди изучаемых изолятов были идентифицированы следующие генетические семейства: Beijing (112 штаммов), LAM (17), URAL(10), Haarlem (3), Cameroon (1), Delhi/CAS (1), NEW-1 (3), TUR (1). Установить принадлежность 4 изолятов не удалось. При построении UPGMA-древа, включающего профили 160 казахстанских изолятов и 186 референтных, был выявлен кластер, образованный группой из 8 казахстанских штаммов. На основании сходства профилей по ряду локусов эта группа была условно обозначена как KAZ-1 (рисунок 1).

Анализ лекарственной устойчивости штаммов различных генотипов показал ее неравномерное распределение по ветвям филогенетического дерева. Были выявлены 2 кластера, в которых встречаемость случаев с множественной лекарственной устойчивостью заметно отличалась от встречаемости МЛУ среди остальных штаммов в выборке. Первый из них был образован семейством Beijing. Из 77 образцов, определенных в выборке как МЛУ, 67 штаммов (87%) имеют генотип Beijing, из которых генетический профиль 94-32 характерен для 47 (61%). Обращает на себя внимание тот факт, что из 128 клинических изолятов с разными типами устойчивости 99 (77%) относятся к генетическому семейству Beijing. В результате проведенного типирования установлено, что штаммы данного семейства и, в частности, генотип 94-32 получили широкое распространение по регионам Казахстана.

Второй кластер, для которого отмечена встречаемость МЛУ, образован штаммами семейства LAM. Особенно любопытным оказался тот факт, что в данной группе наличие МЛУ было ассоциировано с присутствием аллельного варианта, равного 4 повторам в локусе Mtub-04. Но, к сожалению, проверить это пока не удалось, поскольку количество LAM изолятов в выборке слишком мало.

В результате проведенного анализа были выявлены случаи совпадения генотипа, профиля лекарственной устойчивости и региона, в котором была получена культура. Вероятно, эти случаи можно рассматривать как результат недав-



Рис. 1. Результаты MIRU-VNTR типирования 160 клинических изолятов

Количество повторов в 24-х MIRU-локусах обозначено цветом от белого к темно-серому.

Устойчивость к стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R) и этамбутолу (E) показана черными ячейками.

Изоляты, для которых совпали генотип, регион и профиль ЛУ, обозначены серыми прямоугольниками

ней передачи возбудителя от одного из больных другому, либо как случаи их заражения от общего источника. Также были выявлены кластеры с одинаковыми VNTR-профилями и местом проживания больного, но с отличающимися профилями устойчивости. Такие случаи могут являться фрагментами эпидемиологических цепочек с постепенным возникновением ЛУ в ходе селекционного процесса, имеющего место при нарушении больным схемы антибиотикотерапии. Однако, для того чтобы проследить в полной мере пути распространения этих штаммов при эпидемиологических исследованиях, для проведения MIRU-VNTR-типирования необходимо формировать выборку из большего числа изолятов каждого конкретного региона. Кроме того, учитывая преобладание некоторых генотипов в казахстанской популяции и, как следствие, ее генетическую однородность, необходимо также учитывать дополнительную информацию, включающую спектр ЛУ, место проживания больного и др. Также в некоторых случаях целесообразно использование MIRU-VNTR в комбинации с другими методами типирования, основанными на иных системах маркеров.

Таким образом, при исследовании генетического разнообразия популяции *M. tuberculosis* в Республике Казахстан было выявлено доминирование штаммов семейства Beijing. Было показано, что доля Beijing изолятов в нашем исследовании составила 70%. Среди них выявлена высокомолекулярная группа, ассоциированная с встречаемостью в ней мультирезистентности. Широкое распространение в популяции генотипа Beijing 94-32, обладающего МЛУ, позволяет предполагать, что в данном случае мы имеем дело с вариантом инфицирования первично устойчивым возбудителем туберкулеза, который давно и повсеместно «расселился» на территории РК. На основании полученных данных представляется возможным, используя комбинацию генетических маркеров, обладающих наибольшей дискриминирующей способностью, ускоренно выявлять потенциально опасные штаммы, ассоциированные с МЛУ. Все это может послужить в дальнейшем созданию диагностических подходов и тест-систем, результаты которых станут основанием для назначения пациенту схемы лечения против лекарственно-устойчивого туберкулеза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Министерства Здравоохранения РК <http://www.mz.gov.kz/>

2. Глобальная целевая группа ВОЗ по ШЛУ-ТБ, октябрь 2006 года: выводы и рекомендации. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np29/ru/index.html>

3. ВОЗ Резолюция WHA 62.15. «Профилактика туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и борьба с ним». Документы WHO/HTM/TB/2008.394.

4. Somerville W., Thibert L., Schwartzman K., and Behr M.A. Extraction of *Mycobacterium tuberculosis* DNA: a question of containment // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43. P. 2996-2997.

5. Philip Supply. MIRU-VNTR typing manual. Institut Pasteur de Lille, France. 2005.

6. Hunter P.R., and Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. 1988. Vol. 26. P. 2465 – 2466.

#### Summary

As the result of research of genetic diversity of *M. tuberculosis* population in the Republic of Kazakhstan using MIRU-VNTR typing on 24 loci the domination of Beijing family strains (70%) was identified. Using these results 71 genotype, 15 clusters including more than one isolate were defined; for the latter genetic families were identified and numbers according to MLVA MtbC15-9 nomenclature were given. Analysis of medicinal resistance distribution in the branches of phylogenetic tree elucidated 2 clusters formed by Beijing and LAM families, in which multidrug resistance (MDR) was recorded considerably more often than among other strains in the sample. The wide distribution of Beijing 94-32 genotype which possesses MDR allows suggesting that the type of infection by initially resistant tuberculosis agent is dominating in the population. Presence of the given genotype in all the regions proves that this strain has spread everywhere in Kazakhstan a long time ago.

#### Резюме

Қазақстан Республикасындағы *M. tuberculosis* популяцияларының генетикалық әртүрлілігін 24 локус бойынша MIRU-VNTR типке бөлу әдісі бойынша зерттеудің нәтижесінде Beijing (70%) тұқымдас штамдарының басым болғаны анықталды. Типке бөлу нәтижесі бойынша 71 генотип, құрамында біреуден жоғары изоляттар бар 15 кластерлер, генетикалық тұқымдастар анықталып MLVA MtbC15-9 номенклатурасы бойынша нөмірлер берілді. Дәрілік төзімділіктің таралуын филогенетикалық дінгек-тің тармақтары бойынша талдау нәтижесі Beijing және LAM тұқымдастарынан құралған 2 кластерді анықтады. Бұл тұқымдастарда дәрілік төзімділіктің көптігі басқа штамдарға қарағанда айтарлықтай жиі кездескен. Дәрілік төзімділіктің көптігімен ерекшеленген Beijing 94-32 гено-типінiң кең көлемде таралуы, туберкулез кодырығыштарына бастапқы төзімді популяцияларды болжауға мүмкіндік береді. Барлақ облыстарда аталған штамның кездесуі ҚР аумағында бұрыннан тұтастай «мекендегенін» дәлелдейді.

<sup>1</sup>РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина», Алматы;

<sup>2</sup>Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы

Поступила 21.09.2010 г.

УДК 577.113: 577.217

И.А. АХМЕТОЛЛАЕВ<sup>1</sup>, И.Е. КОВАЛЕНКО<sup>1</sup>,  
Г.А. ИСМАГУЛОВА<sup>1</sup>, Н.А. ПОЯРКОВ, Н.А. АЙТХОЖИНА<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА МИКРОСАТЕЛЛИТНЫХ ЛОКУСОВ РЕЛИКТОВОГО ЗЕМНОВОДНОГО *RANODON SIBIRICUS*

Геномная ДНК двадцати девяти образцов *R. sibiricus* из рек Борохудзир и Балыкты была исследована методом ПЦР-анализа на микросателлитные локусы NM196852, NM196853, NM196854, NM196855, NM196856, NM196857 и NM196858. Средняя величина показателя генетического разнообразия Неи составляла  $0.4394 \pm 0.1165$  на уровне вида. Величина информационного показателя разнообразия Шеннона (Hsp) колебалась от 0.5382 до 0.9674, со средней величиной  $0.8242 \pm 0.1516$  на уровне вида, при этом F-статистика Райта была на уровне 0.5068. Эффективное число аллелей выявляющих полиморфизм составило 1.8518. Величина Nm, равная 0.2433 среди образцов, свидетельствует об ограниченности потока генов барьером географического разобщения.

Семиреченский лягушкозуб *Ranodon sibiricus* – очень редкий и малоизвестный вид земноводных, включенный в красные списки МСОП и Красную книгу Казахстана, впервые был описан в 1866 г. Он был найден в некоторых районах западной части хребта Джунгарского Алатау [1], а также соседними хребтами гор Боро-Хоро и Ерин-Хавирга [2]. В Казахстане известны двадцать семь точек находок лягушкозуба [3] и три в провинции Китая Синьцзян [4], одна из которых (Кульджа) является сомнительной [5]. Сообщение о находке представителя рода *Ranodon* на территории Узбекистана впоследствии не подтвердилось [5]. Таким образом, на территории Казахстана находится более 85 % площади ареала этого реликтового земноводного [3].

Для эффективной охраны *R. sibiricus* в Казахстане крайне важным является организация постоянного мониторинга популяций с использованием данных комплексного анализа генетических маркеров ДНК. Это позволит провести оценку генетического разнообразия на популяционном уровне и предоставит уникальные данные для таксономических и филогенетических исследований семейства Hynobiidae.

Генетическая оценка замкнутых популяций реликтовых амфибий с высоким уровнем инбридинга, который мешает дивергенции однонуклеотидных маркеров, с помощью полиморфизма митохондриальной ДНК не достаточно информативна. Этого не скажешь про генетический анализ сателлитной ДНК, который получил широкое распространение в популяционном анализе многих видов живых организмов. На сегодняшний

день генетический статус ДНК животных анализируется по секвенированным участкам митохондриального генома или по числу сателлитных повторов, локализованных в ядерном геноме. В связи с тем, что микросателлитные локусы характеризуются высокой скоростью мутаций, сателлитная ДНК нашла себе применение в анализе внутривидовой изменчивости и межвидовых взаимоотношений.

У амфибий на данный момент найдено достаточно большое количество микросателлитных локусов. Однако молекулярно-генетические исследования хвостатых амфибий семейства Hynobiidae носят крайне фрагментарный характер и генотипирования по микросателлитным ДНК-маркерам ранее в мире не проводились.

### Материалы и методы

Тотальную ДНК выделяли из фрагментов хвостовой пластинки с использованием SDS-протеиназы К и фенол-хлороформной методикой [6, 7].

Микросателлитные зонды и праймеры синтезировали на ДНК-синтезаторе ASM-800 (Biosset, Россия).

Полимеразную цепную реакцию проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 50мМ KCl, 20 мМ трис-HCl, pH 8.4, 3мМ MgCl<sub>2</sub>, 0.01% Tween-20, 0.15 мМ каждого из dNTP, 0.2 мкМ праймера, 20 нг матричной ДНК и 1 ед. Tag-полимеразы. Амплификацию проводили следующим образом: первые четыре цикла – 1 мин – 93 °С, 1.5 мин при 43 °С и 2 мин при 72 °С; в последующих циклах отжиг вели при 47-55 °С. Проводили 35 циклов реакции. Последняя элонгация длилась

10 мин. Электрофорез проводили в 10-12%-ном ПААГ и анализировали с помощью прибора Gel-Doc фирмы Bio-Rad (США) в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны от 260 до 360 нм.

С помощью программы POPGENE v. 1.31 [8] определяли следующие генетические параметры популяции *R. sibiricus*: процент полиморфных полос (Po), средняя величина показателя генетического разнообразия Неи (He), известного также как ожидаемая гетерозиготность [9], информационный показатель разнообразия Шеннона (Hпрор), внутривидовое генетическое разнообразие, коэффициент генетической дифференциации (GST), средняя генетическая идентичность, поток генов (Nm) и генетические расстояния Неи между образцами [10]. Матрицу генетических расстояний Неи между парами популяций, полученную при POPGENE-анализе, использовали для построения дендрограмм на основе алгоритма Neighbor(Joining (NJ) программы POPGENE.

### Результаты и обсуждение

Для проведения анализа полиморфизма ДНК 29 образцов семиреченского лягушкозуба из рек Борохудзир и Балыкты, были использованы праймеры, подобранные для ранее исследованных микросателлитных локусов, которые депонированы в GenBank (HM196852, HM196853, HM196854, HM196855, HM196856, HM196857 и HM196858).

На рисунке 1–7 представлены данные ПЦР-анализа ДНК образцов *R. sibiricus* по локусам HM196852, HM196853, HM196854, HM196855, HM196856, HM196857 и HM196858.

Как видно из полученных результатов, все исследуемые локусы проявляют разную степень полиморфизма по длине аллельных вариантов.

По результатам анализа распределения микросателлитных локусов в исследованных образцах было показано, что для локусов HM196852 и HM196856 было определено 5 аллельных вариантов размерами 252-268 п.н. и 128-152, соответственно. Локусы HM196854 и HM196858 в 29 образцах лягушкозуба имели 4 аллельных варианта, имеющие размеры для использованных локусов в пределах от 209 до 221 и от 110 до 118 п.н. Для HM196853 и локусов HM196855 выявлено 6 аллельными вариантами размерами 128-

164 п.н. и 140-160 п.н. соответственно. Локус HM196857 в исследованной популяции лягушкозуба представлен всего 3 аллельными вариантами размерами от 207 до 213 п.н.

Таким образом, все исследованные локусы давали характерное распределение между различными образцами семиреченского лягушкозуба аллелей, проявляющих достаточный для генотипирования уровень полиморфизма. Интересным фактом является наличие большего числа аллельных вариантов у образцов лягушкозуба, обитающих на реке Борохудзир, которая находится в южной части Жетысуйского Алатау и имеет пологие водоемы протяженностью до 100м/км. Популяции, полученные из притока реки Балыкты, показывают, в основном, гомогенную структуру по аллельным вариантам. Однако обнаруженная нами мономорфность исследованных популяций с реки Балыкты не исключает вариативности по нуклеотидной последовательности, включая точковые мутации, нуклеотидные замены, мелкие инсерции и делеции в прилежащих к микросателлитным повторам областях, выявленных для других животных [11-13].

Анализ распределения аллельных вариантов в исследованных образцах *R. sibiricus* позволил создать матрицу состояния ампликонов, которая была использована в статистическом анализе. Для проведения статистической обработки данных была использована программа POPGEN v. 1.31, позволяющая проводить математический анализ генетических параметров исследованных образцов.

Средняя степень обнаруженной гомозиготности для локусов составила 0.5665, а усредненная степень гетерозиготности для исследованных популяций составила 0.4335. Молекулярно-генетический анализ 29 исследованных индивидуальных образцов показал, что средняя величина показателя генетического разнообразия Неи составляла  $0.4394 \pm 0.1165$  на уровне вида. Величина информационного показателя разнообразия Шеннона (Hsp) колебалась от 0.5382 до 0.9674, со средней величиной  $0.8242 \pm 0.1516$  на уровне на уровне вида. Эффективное число аллелей, выявляющих полиморфизм, составило 1.8518. По данным генетической идентичности и генетических дистанций программой POPGENE была сгенерирована дендрограмма, рассчитанная NJ кластерного анализа (рис. 8), которая представляет



Рис. 1. Электрофорез ПЦР – продуктов локуса NM196852 различных образцов *R. sibiricus*. 1-9 образцы с р. Борохузир, 10-29 р. Балыкты

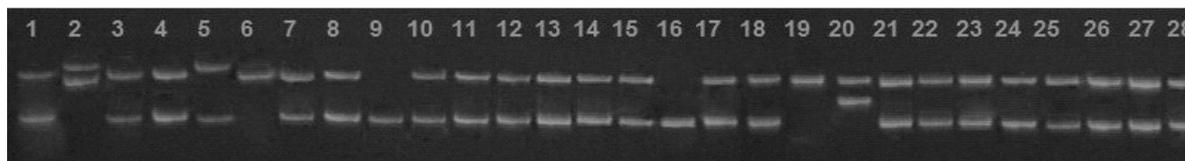


Рис. 2. Электрофорез ПЦР – продуктов локуса NM196853 различных образцов *R. sibiricus*. -9 образцы с р. Борохузир, 10-28 р. Балыкты



Рис. 3. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации ДНК лягукозуба по локусу NM196854-9 образцы с р. Борохузир, 10-28 р. Балыкты



Рис. 4. Электрофорез ПЦР – продуктов локуса NM196855 различных образцов *R. sibiricus*. -9 образцы с р. Борохузир, 10-29 р. Балыкты



Рис. 5. Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР локуса NM196856 различных образцов *R. sibiricus*. -9 образцы с р. Борохузир, 10-29 р. Балыкты



Рис. 6. Электрофорез ПЦР – продуктов локуса NM196857 различных образцов *R. sibiricus*. -9 образцы с р. Борохузир, 10-29 р. Балыкты

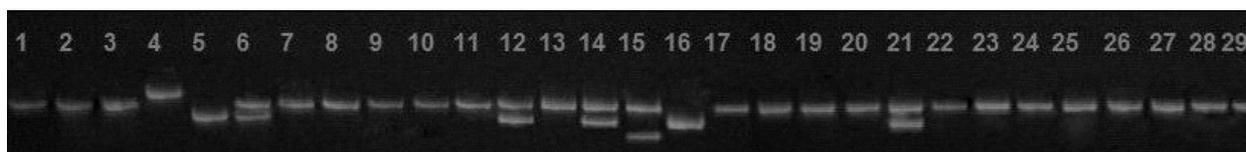


Рис. 7. Электрофорез ПЦР – продуктов локуса NM196858 различных образцов *R. sibiricus*. -9 образцы с р. Борохузир, 10-29 р. Балыкты

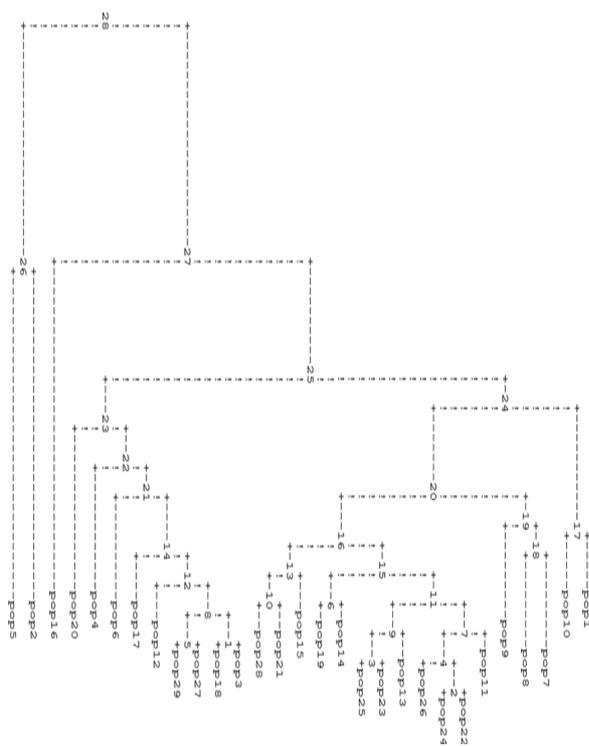


Рис. 8. Дендрограмма распределения исследованных образцов семиреченского лягушкозуба по локусам NM196852, NM196853, NM196854, NM196855, NM196856, NM196857 и NM196858, рассчитанная NJ кластерного анализа

генетические взаимоотношения 29 исследованных образцов.

По результатам кластеризации видно, что распределение кластеров происходит без корреляции с географическим происхождением. Образцы с реки Борохудзир также как и образцы с реки Балыкты равномерно распределены по всем основным кластерам дендрограммы. Кластеризация распределения генетических дистанций показала, что исследованные образцы образуют два основных кластера с дистанцией 28.435. Один из них образован образцами 2 и 5. Второй кластер также разделяется на один большой подкластер и один подкластер (образец 16) с генетической дистанцией 26.9. Остальные образцы образуют дерево с двумя большими кластерами с расстояниями от 19.0 до 0.5. Генетическая структура вида определяется совместным действием мутационного процесса, отбора и генетического дрейфа, которые, в свою очередь, проявляются в контексте истории каждого вида [14]. Низкая

величина Nm (0.2433) среди образцов свидетельствует о том, что поток генов существенно ограничен барьером географического разобщения.

Таким образом, полученные данные могут дать новую информацию о генетической структуре популяции, которая определяется потоком генов, особенностями отбора, дивергенцией и способом размножения. Определение истинного генетического расстояния между индивидуумами – это решающий момент анализа разнообразия внутри и между популяциями [15]. Микросателлитный анализ казахстанских образцов *R. sibiricus* на уровне индивидуальных образцов выявил внутривидовой полиморфизм ядерной ДНК, который невозможно провести с помощью полиморфизма ондонуклеотидных замен митохондриальной ДНК. Наше исследование свидетельствует о пригодности локусов NM196852, NM196853, NM196854, NM196855, NM196856, NM196857 и NM196858 для обнаружения генетической изменчивости внутри популяций семиреченского лягушкозуба.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Банников А.Г., Даревский И.С., Рустамов А.К., Щербак Н.Н. Определитель земноводных и пресмыкающихся фауны СССР. М.: Просвещение, 1977. 415 с.
2. Thorn, R. 1968. *Les Salamandres d'Europe, d'Asia, et d'Afrique du Nord*. Editions Paul Lechevalier, Paris
3. Брушко З.К., Кубыкин Р.А. Каталог герпетологической коллекции Института зоологии АН КазССР. Алма-Ата, 1988. С. 1 – 43.
4. Wang, X., Ma, L., Wu, M., and Liu, M. (1992). "Study history and geographic distribution of *Ranodon sibiricus*." *Foreign Animal Husbandry – Herbivorous Livestock*. Biology Supplement, Urumqi, 59-61.
5. Kuzmin, S. L., Kubykin, R. A., Thiesmeier, B., and Greven, H. (1998). "The distribution of the Semirechensk Salamander (*Ranodon sibiricus*): a historical perspective." *Advances in Amphibian Research in the Former Soviet Union*, 3, 1-20.
6. Palumbi S.R., 1996. Nucleic acids II: the polymerase chain reaction // *Molecular Systematics*. Synderland. Mass. P. 205–247.
7. Hillis D.M., Moritz C., Mable B.K. (Eds.), 1996. *Molecular Systematics*. Sinauer Associates Publ. 655 p.
8. Yeh F.C., Boyle T., Yang R.C., Ye Z., Mao J.X. POPGENE Version 1.31, Microsoft Window-Based Freeware for Population Genetic Analysis. Alberta, Canada: University of Alberta and Centre for International Forestry Research, 1999. Available at <http://www.ualberta.ca/Bfyeh/index.htm>
9. Nei M. Analysis of Gene Diversity in Subdivided Population // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973. V. 70. P. 3321-3323.
10. Nei M. Genetic Distance between Populations // *Am. Nat.* 1972. V. 106. P. 283-292.

11. Orti G., Pearse D.E., Avise J.C. Phylogenetic assessment of length variation at microsatellite locus.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 10745-10749.

12. Colson I., Goldstein D.B. Evidence for complex mutations at microsatellite loci in *Drosophila*.//Genetics. 1999. V.152. P.617-627.

13. Mahtani M.M. and Willard H.F. A polymorphic X-linked tetranucleotide repeat locus displaying a high rate of new mutation: implications for mechanisms of mutation at short tandem repeat loci.// Hum. Mol. Genet. 1993. V. 2. P. 431-437.

14. Loveless M.D., Hamrick L. Ecological Determinants of Genetic Structure in Plant Populations // Annu. Rev. Ecol. Systemat. 1984. V. 15. P. 65-95.

15. Kosman E., Leonard K.J. Similarity Coefficients for Molecular Markers in Studies of Genetic Relationships between Individuals for Haploid, Diploid, and Polyploid Species // Mol. Ecol. 2005. V. 14. P. 415-424.

### Резюме

Борохудзир және Балықты өзендерінің *R. sibiricus* жиырма тоғыз үлгілері ДНҚ гендерін HM196852, HM196853, HM196854, HM196855, HM196856, HM196857 және HM196858 микросателлиттік локустеріне талдау ПЦР-анализ әдісі арқылы зерттелді. Неяның гендік әртүрлілігінің көрсеткішінің орташа деңгейі  $0.4394 \pm 0.1165$  құрады. (Hsp) Шеннонның әртүрлілігінің ақпараттық

көрсеткішінің шамасы 0.5382 мен 0.9674 пен аралығындағы түр  $0.8242 \pm 0.1516$ -шы деңгейде, бұл Райт санағында F-та 0.5068 болды. Айқындайтын полиморфизмдердің аллельдерінің тиімді саны 1.8518 құрады. Үлгілердің араларындағы Nm тең шама 0.2433 географиялық әртүрлілік тосқауылды гендердің ағынның шектеулілігін көрсетеді.

### Summary

Genomic DNA of twenty nine samples *R. sibiricus* from the rivers Borohudzir and Balykty has been investigated by the PCR-analysis method on microsatellite loci HM196852, HM196853, HM196854, HM196855, HM196856, HM196857 and HM196858. The average size of a genetic variety indicator of Nei made  $0.4394 \pm 0.1165$  at a type level. The value of an information indicator of a variety of Shennona (Hsp) fluctuated from 0.5382 to 0.9674, with average size  $0.8242 \pm 0.1516$  at a type level, thus of F-statistical Right was up to standard 0.5068. The effective number of alleles revealing polymorphism has made 1.8518. Size Nm equal to 0.2433 among samples testify the limitation of a stream of genes by a barrier of geographical dissociation.

<sup>1</sup>РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А.Айтхожина», Алматы;

<sup>2</sup>Биологический факультет Московского государственного университета,

г. Москва, Россия

Поступила 22.09.2010 г.

Е.И. РОГОВ, Б.Е. ОМАРОВ

## ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДДЕРЖАНИЯ ПЛАСТОВОГО ДАВЛЕНИЯ ЗАКАЧКОЙ ВОДЫ

Техника и технология поддержания пластового давления (ППД) закачкой воды связана с некоторыми понятиями и определениями, которые характеризуют процесс, его масштабы, степень компенсации отборов закачкой, сроки выработки запасов, число нагнетательных и добывающих скважин и др.

К числу таких характеристик относится количество нагнетаемой воды. При искусственном водонапорном режиме, когда отбор нефти происходит при давлении в пласте выше давления насыщения, объем отбираемой жидкости, приведенный к пластовым условиям, должен равняться объему нагнетаемой жидкости, также приведенной к пластовым условиям, т.е. к пластовой температуре и давлению. Поскольку в этих условиях пластовая продукция состоит только из нефти и воды, а газ находится в растворенном состоянии, то можно написать следующее уравнение баланса расходов жидкостей, приведенных к пластовым условиям:

$$Q_{наг} b_B = (Q_H b_H + Q_B b'_B + Q_{ум}) \cdot k, \quad (1)$$

где  $Q_{mr}$  – объемный расход нагнетаемой воды при стандартных условиях (например, м<sup>3</sup>/т);  $b_{ii}$  – объемный коэффициент нагнетаемой воды, учитывающий увеличение объема воды при нагревании до пластовой температуры и уменьшение ее объема при сжатии до пластового давления (для обычных пластовых температур и давлений  $b_g = 1,01$ );  $Q_H$  – объемная добыча нефти (суммарный дебит) при стандартных условиях (дебит товарной нефти); м<sup>3</sup> или т;  $B_n$  – объемный коэффициент нефти, учитывающий ее расширение за счет растворения газа, повышения температуры и незначительное сжатие от давления. (Для каждого конкретного пласта  $B_n$  определяется экспериментально на установках pVT или приближенно рассчитывается по статистическим формулам. Обычно  $B_n = 1,05-1,30$ .)

$Q_B$  – объемная добыча извлекаемой из пласта воды, измеренная при стандартных условиях; м<sup>3</sup> или т;  $B'_n$  – объемный коэффициент извлекаемой минерализованной воды, который может отличаться от объемного коэффициента для пресной воды;  $Q_{ум}$  – объемный расход воды, уходя-

щей во внешнюю область (утечки); м<sup>3</sup> или т;  $k$  – коэффициент, учитывающий потери воды, при периодической работе нагнетательных скважин на самоизлив, при порывах водоводов и по другим технологическим причинам. Обычно коэффициент  $k = 1,1-1,15$ .

Из уравнения (1) находят расход нагнетаемой воды  $Q_{mr}$ .

Очевидно, число нагнетательных скважин и их средний дебит  $Q_{nc}$  и расход нагнетаемой воды  $Q_{mT}$  связаны соотношением:

$$Q_{nc} = Q_{mT} n_{паз} \quad (2)$$

Если по результатам опытной эксплуатации нагнетательных скважин или по результатам расчета известен их дебит  $Q_{mr}$ , то из (1) определяют необходимое число нагнетательных скважин  $n_{наг}$ . Если  $n_{наг}$  предопределено схемой размещения скважин, то из (1) определяют средний дебит нагнетательной скважины  $q_{нар}$ , который зависит от гидропроводности пласта в районе нагнетательной скважины и от репрессии, т.е. от величины давления нагнетания воды.

Дебит нагнетательной скважины находят гидродинамическими расчетами всей системы добывающих и нагнетательных скважин или приближенно по формуле радиального притока, преобразованной для репрессии. Давление нагнетания и дебиты должны находиться в технически осуществимых пределах и не должны превышать возможностей технологического оборудования. Некоторое регулирование этих величин возможно воздействием на призабойную зону нагнетательных скважин для улучшения их поглотительной способности (кислотные обработки, гидро-разрывы и др.).

Для оценки степени компенсации отборов жидкостей из пласта закачкой вводится понятие коэффициента компенсации.

Коэффициент текущей компенсации:

$$m_h = \frac{Q_{нас} b_B}{(Q_H b_H + Q_B b'_B + Q_{ym}) \cdot k} \quad (3)$$

$m_h$  – отношение дебита нагнетаемой воды к дебиту отбираемых жидкостей, приведенных к пластовым условиям за единицу времени (год, месяц, сутки и т.д.).

Этот коэффициент показывает, насколько скомпенсирован отбор закачкой в данный момент времени. Если  $m_h < 1$ , закачка отстает от отбора и следует ожидать падения среднего пластового давления. Если  $m_h > 1$ , закачка превышает отбор и давление в пласте должно расти. При  $m_h = 1$  должна наблюдаться стабилизация текущего пластового давления на существующем уровне, независимо, каким он был в начале разработки.

Коэффициент накопленной компенсации:

$$m_H = \frac{\int_0^t (Q_{нас} b_B)(t) dt}{\int_0^t [(Q_H b_H + Q_B b'_B + Q_{ym}) \cdot k](t) dt} \quad (4)$$

Числитель в (4) – суммарное количество закачанной в пласт воды от начала закачки до данного момента времени  $t$ . Знаменатель – суммарное количество отобранной из пласта нефти и воды, приведенное к пластовым условиям, а также суммарные утечки за время нагнетания в течение всей эксплуатации залежи, включая отбор жидкости разведочными скважинами. При этом, если  $m_H < 1$ , текущее среднее пластовое давление меньше первоначального, так как закачка не

скомпенсировала суммарный отбор. Если  $m_H = 1$ , среднее пластовое давление восстанавливается до начального пластового давления, так как закачка полностью компенсирует суммарный отбор жидкостей.

Если  $m_H > 1$ , текущее среднее пластовое давление превышает первоначальное, так как закачано в пласт жидкости больше, чем отобрано. Продолжительность выработки запасов части пласта или всего объекта является важнейшей характеристикой процесса ППД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маскет М. Течение однородных жидкостей в пористой среде. М.: Гостоптехиздат. 1949. 628 с.
2. Маскет М. Физические основы технологии добычи нефти. М.: Гостоптехиздат. 1953. 606 с.
3. Hantush M.S. Analysis of data from pumping tests in leaky adnifers // Trans. AGU. 1956. Vol. 1. January.
4. Бэр Я., Заславский Д., Ирмей С. Физико-математические основы фильтрации воды. М.: Мир, 1971. 415 с.
5. Толстов Е.А. Физико-химические геотехнологии освоения месторождений урана и золота в Кызылкумском регионе. М.: МГУ, 1999. 314 с.

#### Резюме

Өнімді қабаттардың ішкі аудандық сулануы мен мұнай шығарудың технологиялық жүйелерін зерттелген. Мұнай шығаратын бөлшектің (МШБ) геотехнологиялық параметрлерінің үйлесімділігін екі критерий бойынша оңтайлы зерттеу объектісі болып табылады.

#### Summary

Technology and technique of reservoir pressure support by water flooding is associated with some basic concepts and definitions, which characterize the process, its scale, degree of compensation of selections by pumping, dates of supply output, number of injection and production wells etc.

## НАШИ АВТОРЫ

- Агадилова А.Б.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Агельменев М.Е.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда  
**Айтхожина Н.А.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, директор Института молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина
- Акпарова А.Ю.** – к.м.н., Институт экспериментальной биологии, биотехнологии и экологии ЕНУ, г. Астана  
**Аринова А.Е.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда  
**Ахметбаева Н.А.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Ахметоллаев И.А.** – научный сотрудник, Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина  
**Аширбекова А.К.** – Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина  
**Башов А.Б.** – д.х.н., профессор, Институт органического катализа и электрохимии им. Д. В. Сокольского  
**Байгенжин А.К.** – д.м.н., профессор, директор Национального научного медицинского центра, г. Астана  
**Балмуханов Т.С.** – д.б.н., зав.лаб., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина  
**Бакбардина О.В.** – Карагандинский государственный технический университет  
**Белова Е.С.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Национальный центр проблем туберкулеза РК  
**Берсимбай Р.И.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, проректор ЕНУ им. Л.Н.Гумилева по научной работе, г. Астана
- Билал Ш.** – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Института математики КН МОН РК  
**Бисембаев К.** – к.ф.-м.н., Казахский национальный педагогический университет им. Абая  
**Бисмильда В.Л.** – к.б.н., заведующая лабораторией, Национальный центр проблем туберкулеза РК  
**Братухин С.М.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда  
**Булгакова О.В.** – докторант PhD ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, г. Астана  
**Булекбаева Л.Э.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Газалиев А.М.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Карагандинский государственный технический университет
- Ерлан А.Е.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Ескалиев А.С.** – Карагандинский государственный технический университет  
**Ешжанов Т.Е.** – докторант ЕНУ им. Л.Н.Гумилева, г. Астана  
**Журинов М.Ж.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, президент Национальной академии наук Республики Казахстан
- Захарова Н.А.** – научный сотрудник, Центр наук о Земле, металлургии и обогащения  
**Ибраев М.К.** – Карагандинский государственный технический университет  
**Ибраев Ш.Ш.** – к.ф.-м.н., университет «Болашак», г. Кызыл-Орда  
**Иванов Н.С.** – к.х.н., Институт органического катализа и электрохимии им. Д. В. Сокольского  
**Исабаева М.Б.** – Карагандинский государственный технический университет  
**Исмагулова Г.А.** – к.б.н., зав.лаб. генома, Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина  
**Кабылбекова У.М.** – Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, г. Астана  
**Казымбет П.К.** – АО «Медицинский университет Астана», г. Астана  
**Калекешов А.М.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Карынбаев Р.С.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Ким Т.Д.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Коваленко И.Е.** – младший научный сотрудник, Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина
- Койжанова А.К.** – к.т.н., старший научный сотрудник, Центр наук о Земле, металлургии и обогащения  
**Макарушко С.Г.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Макашев Е.К.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК  
**Малахова Н.П.** – научный сотрудник, Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина  
**Мендеш М.А.** – Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина

- Мукушева А.С.** – к.т.н., заведующая лабораторией, Центр наук о Земле, металлургии и обогащения
- Мулдахметов З.М.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда
- Мухамедьярова А.С.** – Институт физиологии человека и животных МОН РК
- Нигматова В.Г.** – Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина
- Нуркенов О.А.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда
- Омаров Р.Т.** – PhD, зав. каф. биологии и биотехнологии, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, г. Астана
- Пономарева Е.И.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, главный научный сотрудник, Центр наук о Земле, металлургии и обогащения
- Поярков Н.А.** – Московский государственный университет им. Ломоносова, г. Москва (Россия)
- Рогов Е.И.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан
- Рыспанов Н.Б.** – к.т.н., докторант Института горного дела им. Д. А. Кунаева
- Сапарбаева Н.А.** – Институт ботаники и фитоинтродукции МОН РК
- Сарбасов Д.К.** – PhD, зав. отделом Онкологического центра М.Д.Андерсена, Техасский университет (США)
- Сатпаева Ж.Б.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда
- Сиярбаев Е.Д.** – соискатель Института математики, зам. предс. АО «КазПочта»
- Скиба Ю.А.** – научный сотрудник, Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина
- Ташенов К.Т.** – академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Институт физиологии человека и животных МОН РК
- Фазылов С.Д.** – Институт органического синтеза и углекислотной химии, г. Караганда
- Черушева А.С.** – Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина
- Шарипбаев А.А.** – Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, г. Астана

## ПРАВИЛА для авторов журналов НАН РК

В журналах публикуются научные статьи и заметки, экспресс-сообщения о результатах исследований в различных областях естественно-технических и общественных наук.

Журналы публикуют сообщения академиков НАН РК, а также статьи других ученых, представленные действительными членами НАН РК (академиками НАН РК), несущими ответственность за достоверность и значимость научных результатов и актуальность научного содержания рекомендуемых работ.

Представленные для опубликования материалы должны удовлетворять следующим требованиям:

1. Содержать результаты оригинальных научных исследований по актуальным проблемам в области физики, математики, механики, информатики, биологии, медицины, геологии, химии, экологии, общественных и гуманитарных наук, ранее не опубликованные и не предназначенные к публикации в других изданиях. Статья сопровождается разрешением на опубликование от учреждения, в котором выполнено исследование и представлением от академика НАН РК.

2. Статья представляется в одном экземпляре. Размер статьи не должен превышать 5-7 машинописных страниц (статьи обзорного характера – до 10 стр.), включая аннотацию в начале статьи перед основным текстом (аннотация до 1/3 стр. через 1 компьютерный интервал, 12 пт), таблицы, рисунки, список литературы (12 пт через 1 компьютерный интервал), напечатанных в редакторе Word 2003, шрифтом Times New Roman 14 пт, с пробелом между строк 1,5 компьютерных интервала, поля – верхнее и нижнее 2 см, левое 3 см, правое 1,5 см. Количество рисунков – не более пяти. В начале статьи сверху слева следует указать индекс УДК. Далее посередине страницы прописными буквами (курсивом) – инициалы и фамилии авторов, ниже также посередине заглавными буквами (полужирным шрифтом) – название статьи; затем посередине строчными буквами в круглых скобках – название организации(ий), в которой выполнена работа, и город. Последняя страница подписывается всеми авторами. Прилагается электронный вариант на новом CD-диске.

3. Статьи публикуются на русском, казахском, английском языках. К статье необходимо приложить на отдельной странице Ф.И.О. авторов, название статьи, аннотацию на двух языках (на казахском и английском или на русском и английском), а также сведения об авторах (ученая степень, ученое звание, адрес, место работы, телефон, факс, e-mail) на отдельной странице.

4. Ссылки на литературные источники даются цифрами в прямых скобках по мере упоминания. Список литературы оформляется следующим образом:

1. *Адамов А.А.* Процессы протаивания грунта // Доклады НАН РК. 2007. №1. С. 16-19.

2. *Чудновский А.Ф.* Теплообмен в дисперсных средах. М.: Гостехиздат, 1994. 444 с.

5. В случае переработки статьи по просьбе редакционной коллегии журнала датой поступления считается дата получения редакцией окончательного варианта. Если статья отклонена, редакция сохраняет за собой право не вести дискуссию по мотивам отклонения.

---

---

Редакторы: *Ж.М. Нургожина*  
Верстка на компьютере *А.М. Кульгинбаевой*

Подписано в печать 02.12.2010.  
Формат 60x88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Печать – ризограф.  
6,5 п.л. Тираж 300. Заказ 5.

Национальная академия наук Республики Казахстан  
050010, Алматы, ул. Шевченко, 28. Тел. 261-06-33, 272-13-19, 272-13-18