

ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

МИНСК. БЕЛОРУССКАЯ НАУКА. 2019. ТОМ 63. № 4

Выходит шесть номеров в год

Журнал основан в июле 1957 года

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 387 от 18.05.2009.

*Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований, включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)*

Главный редактор

Владимир Григорьевич Гусаков

Председатель Президиума Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

С. А. Чижик

первый заместитель Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
(заместитель главного редактора)

С. Я. Килин

заместитель Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
(заместитель главного редактора)

А. В. Кильчевский

заместитель Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
(заместитель главного редактора)

Т. П. Петрович

(ведущий редактор журнала)

И. М. Богдевич – Институт почвоведения и агрохимии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

П. А. Витязь – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

И. Д. Волотовский – Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

С. В. Гапоненко – Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Минск, Беларусь

С. В. Губкин – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

А. Е. Дайнеко – Белорусский национальный технический университет, Минск, Беларусь

В. Г. Залесский – Физико-технический институт Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

А. И. Иванец – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

О. А. Ивашкевич – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Н. С. Казак – научно-производственное объединение «Оптика, оптоэлектроника и лазерная техника»,
Минск, Беларусь

А. А. Коваленя – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Г. П. Коршунов – Институт социологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Н. П. Крутько – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

В. А. Лабунов – Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь

А. П. Ласковнев – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

- О. Н. Левко** – Институт истории Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
С. В. Лемешевский – Институт математики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Ф. Логинов – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. А. Махнач – Институт геологии, Минск, Беларусь
А. А. Михалевич – Институт энергетики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М. Е. Никифоров – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. А. Орлович – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
О. Г. Пенязьков – Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Ю. М. Плескачевский – Белорусский национальный технический университет, Минск, Беларусь
Н. С. Сердюченко – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. Ф. Смянович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
Л. М. Томильчик – Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. В. Тузиков – Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
С. А. Усанов – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Л. В. Хотылева – Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
И. П. Шейко – Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству, Жодино, Беларусь

Р е д а к ц и о н н ы й с о в е т

- К. П. Валущас** – Национальный институт рака, Вильнюс, Литва
С. Воденичаров – Болгарская академия наук, София, Болгария
И. М. Дунин – Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела
Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, Лесные Поляны, Россия
Н. Желев – Медицинский биотехнологический центр молекулярной и клеточной технологии
Абертейского университета, Данди, Шотландия
Н. Н. Казанский – Институт лингвистических исследований Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
А. Карклиньш – Институт почвоведения и растениеводства Латвийского сельскохозяйственного университета в Елгава, Елгава, Латвия
С. П. Карпов – Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия
М. Ларссон – Университетский центр Алба Нова Стокгольмского университета, Стокгольм, Швеция
В. А. Матвеев – Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия
А. Г. Наумовец – Национальная академия наук Украины, Киев, Украина
И. Д. Рашаль – Институт биологии Латвийского университета, Рига, Латвия
В. А. Садовничий – Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия
А. М. Сергеев – Российская академия наук, Москва, Россия
А. Г. Тарарико – Национальная академия аграрных наук Украины, Киев, Украина
Л. Трипольская – Литовский центр аграрных и лесных наук, Вильнюс, Литва
Тьяу Ван Минь – Вьетнамская академия наук и технологий, Ханой, Вьетнам
А. Цайлингер – Институт квантовой оптики и квантовой информатики Австрийской академии наук, Вена, Австрия
В. Ф. Чехун – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиологии имени Р. Е. Кавецкого
Национальной академии наук Украины, Киев, Украина
Чжао Лян – Хэнаньская академия наук, Хэнань, Китай

Адрес редакции:

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, Минск, Республика Беларусь.
Тел.: +375 17 284-19-19; e-mail: doklady_nanb@mail.ru
doklady.belnauka.by*

ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ. 2019. Т. 63. № 4

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор Т. П. П е т р о в и ч
Компьютерная верстка Н. И. К а ш у б а

Сдано в набор 06.08.2019. Выпуск в свет 28.08.2019. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 136 экз. Заказ 193.

Цена: индивидуальная подписка – 11,81 руб.; ведомственная подписка – 28,27 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск.

© «Издательский дом «Беларуская навука».
Доклады НАН Беларуси, 2019

DOKLADY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MINSK. BELARUSKAYA NAVUKA. 2019. Vol. 63. No. 4

Published bimonthly

The journal has been published since July, 1957

Founder – National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus
in the State Registry of Mass Media, reg. no. 387.

*The journal included in the List of Journal for Publication of the Results of Dissertation Research
in the Republic of Belarus and in the Database of Russian Science Citation Index (RSCI)*

Editor-in-Chief

Vladimir G. Gusakov

Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Board

Sergey A. Chizhik

First Vice Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
(Associate Editor-in-Chief)

Sergey Ya. Kilin

Vice Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
(Associate Editor-in-Chief)

Aleksandr V. Kilchevsky

Vice Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Belarus (Associate Editor-in-Chief)

Tatiana P. Petrovich

(Lead editor)

Iosiph M. Bogdevich – Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Alexey Ye. Daineko – Belarusian National Technical University, Minsk, Belarus

Sergey V. Gaponenko – Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, Minsk, Belarus

Siarhei V. Hubkin – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Andrei I. Ivanets – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Oleg A. Ivashkevich – Belarusian State University, Minsk, Belarus

Nikolai S. Kazak – State Research and Production Association “Optics, Optoelectronics and Laser Technics”, Minsk, Belarus

Lubov V. Khotyleva – Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Gennady P. Korshunov – Institute of Sociology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Aleksandr A. Kovalenya – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Nikolai P. Krutko – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Vladimir A. Labunov – Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Belarus

Aleksandr P. Laskovnev – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Sergey V. Lemeshevsky – Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Olga N. Levko – Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vladimir F. Loginov – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Anatoly A. Makhnach – Institute of Geology, Minsk, Belarus
Aleksandr A. Mikhalevich – Institute of Power Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Mikhail Ye. Nikiforov – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Valentine A. Orlovich – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Oleg G. Penyazkov – A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Yury M. Pleskachevsky – Belarusian National Technical University, Minsk, Belarus
Nikolai S. Serduchenko – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Ivan P. Sheiko – Scientific and Practical Center for Animal Breeding, Zhodino, Belarus
Arnold F. Smeyanovich – Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
Lev M. Tomilchik – B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Alexander V. Tuzikov – United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Sergey A. Usanov – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Petr A. Vitiaz – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Igor D. Volotovskii – Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vitali G. Zaleski – Physical-Technical Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Council

Chau Van Minh – Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam
Vasily F. Chekhun – Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiology of the National Academy of Sciences, Kiev, Ukraine
Ivan M. Dunin – All-Russian Scientific Research Institute of Breeding of the Ministry of Agriculture Economy of the Russian Federation, Lesnye Poliany, Russia
Aldis Karklinsh – Institute of Soil Science and Plant of the Latvia University of Agriculture in Elgava, Elgava, Latvia
Sergey P. Karpov – Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Nikolai N. Kazansky – Institute for Linguistic Studies of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia
Mats Larsson – Alba Nova University Center of the University of Stockholm, Stockholm, Sweden
Victor A. Matveev – Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian
Anton G. Naumovets – National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine
Isaak D. Rashal – Institute of Biology of the University of Latvia, Riga, Latvia
Viktor A. Sadovnichiy – Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Aleksandr M. Sergeev – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
Aleksandr G. Tarariko – National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine
Ludmila Tripolskaya – Lithuanian Centre of Agricultural and Forest Sciences, Vilnius, Lithuania
Konstantinas P. Valuckas – National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania
Stefan Vodenicharov – Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria
Anton Zeilinger – Institute for Quantum Optics and Quantum Information of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria
Zhao Liang – Henan Academy of Sciences, Henan, China
Nikolai Zhelev – Medical Biotechnology Center of Molecular and Cellular Technology of the Abertay University, Dundee, Scotland

Address of the Editorial Office:

1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.

Phone: +375 17 284-19-19; e-mail: doklady_nanb@mail.ru

doklady.belnauka.by

DOKLADY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS. 2019. Vol. 63. No. 4

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor T. P. Petrovich
Computer Imposition N. I. Kashuba

Sent for press 06.08.2019. Output 28.08.2019. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
Digital press. Printed sheets 14,88. Publisher's signatures 16,4. Circulation 136 copies. Order 193.
Price: individual subscription – 11,81 BYN, departmental subscription – 28,27 BYN.

Publisher and printing execution:

Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka".
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions
no. 1/18 dated of August 2, 2013. License for press no. 02330/455 dated of December 30, 2013.
40, F. Skorina Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka".
Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕМАТИКА

- Шилин А. П.** Дифференциальная краевая задача Римана и ее приложение к интегро-дифференциальным уравнениям..... 391
- Ровба Е. А., Поцейко П. Г.** Об одном рациональном сингулярном интеграле Джексона на отрезке..... 398

ИНФОРМАТИКА

- Иржавский П. А., Орлович Ю. Л.** Совершенные паросочетания в графах с предписанными локальными ограничениями 408

ФИЗИКА

- Желтов Г. И., Романов О. Г., Бурко В. Д.** Физические основы низкотемпературной лазерной абляции биотканей: квазинепрерывный режим облучения 421
- Комаров Ф. Ф., Нечаев Н. С., Пархоменко И. Н., Ивлев Г. Д., Власукова Л. А., Пилько В. В., Вендлер Е., Комаров А. Ф.** Формирование фотоприемных структур ИК-диапазона путем пересыщения кремния теллуrom 430

ХИМИЯ

- Панибрат О. В., Жабинский В. Н., Хрипач В. А.** Влияние комбинации цисплатина с брассиностероидами на рост раковых клеток..... 437
- Андрианов А. М., Николаев Г. И., Корноушенко Ю. В., Хуанг Дж., Дзян Ш., Тузиков А. В.** Виртуальный скрининг и идентификация потенциальных ингибиторов ВИЧ-1 на основе кросс-реактивного нейтрализующего антитела N6 445

БИОЛОГИЯ

- Пинчук С. В., Молчанова А. Ю., Василевич И. Б., Жаворонок И. П., Пехтерева Е. И., Антипова О. А., Залуцкий И. В., Волотовский И. Д.** Использование гемостатического препарата Спонгостан в качестве носителя мезенхимальных стволовых клеток при лечении экспериментального недержания мочи у крыс..... 457
- Лемеш В. А., Богданова М. В., Мозгова Г. В., Буракова А. А., Хоружий Н. Е.** Генетическая дивергенция между дикорастущими популяциями рапса и культурными сортами *Brassica napus* L. 466

МЕДИЦИНА

- Рубникович С. П., Волотовский И. Д., Денисова Ю. Л., Андреева В. А., Панасенкова Г. Ю.** Клиническое обоснование применения стволовых клеток в лечении рецессии десны..... 476

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Кот В. А.** Интегральные методы решения задач тепломассопереноса: новая концепция (условие Дирихле)... 485
- Нияковский А. М., Романюк В. Н., Чичко А. Н., Яцкевич Ю. В.** Нестационарная модель процесса гидратации железобетонного изделия, находящегося в программно-нагреваемой среде..... 496

СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ

- Гусаков Е. В.** Систематизация понятийно-терминологического аппарата кластерных структур на основе анализа работ зарубежных авторов 506

CONTENTS*MATHEMATICS*

- Shilin A. P.** Riemann's differential boundary-value problem and its application to integro-differential equations..... 391
Rovba Ye. A., Potsejko P. G. Jackson's rational singular integral on the cut..... 398

INFORMATICS

- Irzhavski P. A., Orlovich Yu. L.** Perfect matchings in graphs with prescribed local restrictions 408

PHYSICS

- Zheltev G. I., Romanov O. G., Bourko W. D.** Physical fundamentals of low-temperature laser ablation of biotissues: quasi-continuous radiation mode 421
Komarov F. F., Nechaev N. S., Parkhomenko I. N., Ivlev G. D., Vlasukova L. A., Pilko V. V., Wendler E., Komarov A. F. Formation of the IR photodetecting structures based on silicon hyperdoped with tellurium 430

CHEMISTRY

- Panibrat O. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A.** Effect of combination of cisplatin with brassinosteroids on the growth of cancer cells 437
Andrianov A. M., Nikolaev G. I., Kornoushenko Y. V., Huang J., Jiang S., Tuzikov A. V. Virtual screening and identification of potential HIV-1 inhibitors based on the cross-reactive neutralizing antinody N6..... 445

BIOLOGY

- Pinchuk S. V., Molchanova A. Yu., Vasilevich I. B., Zhavoronok I. P., Pekhtereva E. I., Antipova O. A., Zalutski I. V., Volotovskii I. D.** Use of hemostatic drug Spongostan as a carrier of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental urinary incontinence in rats 457
Lemesh V. A., Bahdanava M. V., Mozgova G. V., Burakova A. A., Kharuzhy M. E. Genetic divergence between feral populations of rape and varieties *Brassica napus* L. 466

MEDICINE

- Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu.** Clinical reasoning of application of stem cells in the treatment of gingival recession 476

TECHNICAL SCIENCES

- Kot V. A.** Integral methods of solving heat-conduction problems: a new concept (Dirichlet condition) 485
Niyakovskii A. M., Ramaniuk U. N., Chychko A. N., Yatskevich Yu. V. Unsteady model of the hydration process of a reinforced concrete product at software-controlled heating 496

SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIES

- Gusakov E. V.** Systematization of the conceptual and terminological apparatus of cluster structures based on the analysis of the works of foreign authors 506

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МАТЕМАТИКА
MATHEMATICS

УДК 517.948.32:517.544
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-391-397>

Поступило в редакцию 20.03.2019
Received 20.03.2019

А. П. Шилин

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ КРАЕВАЯ ЗАДАЧА РИМАНА И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЕ
К ИНТЕГРО-ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫМ УРАВНЕНИЯМ**

(Представлено членом-корреспондентом Л. А. Яновичем)

Аннотация. Исследована краевая задача для аналитических функций с краевым условием на замкнутой кривой, расположенной на комплексной плоскости. Задача относится к типу обобщенных краевых задач Римана. В краевом условии присутствуют производные искомого функций. Задача редуцирована к обычной краевой задаче Римана и линейным дифференциальным уравнениям. Решение построено в замкнутой форме. Указано приложение решенной задачи к гиперсингулярным интегро-дифференциальным уравнениям.

Ключевые слова: краевая задача Римана, гиперсингулярные интегралы, обобщенные формулы Сохоцкого, интегро-дифференциальные уравнения

Для цитирования: Шилин, А. П. Дифференциальная краевая задача Римана и ее приложение к интегро-дифференциальным уравнениям / А. П. Шилин // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 391–397. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-391-397>

Andrei P. Shilin

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

**RIEMANN'S DIFFERENTIAL BOUNDARY-VALUE PROBLEM
AND ITS APPLICATION TO INTEGRO-DIFFERENTIAL EQUATIONS**

(Communicated by Corresponding Member Leonid A. Yanovich)

Abstract. The boundary-value problem for analytical functions is investigated. The boundary condition is placed on a closed curve located on the complex plane. The problem belongs to the type of the generalized Riemann boundary-value problems. The boundary condition contains derivatives of the required functions. The problem is reduced to the usual Riemann problem and linear differential equations. The solution is built in closed form. The application of the solved problem to integro-differential equations is indicated.

Keywords: Riemann boundary problem, hypersingular integrals, generalized Sokhotsky formulas, integro-differential equations

For citation: Shilin A. P. Riemann's differential boundary-value problem and its application to integro-differential equations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 391–397 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-391-397>

Введение. Краевые задачи для аналитических функций и связанные с ними сингулярные интегральные уравнения имеют богатые приложения в теории упругости, электродинамике, теплопроводности и других разделах физики и математики. Исследованная в настоящей работе краевая задача относится к обобщенным краевым задачам Римана с производными в краевом условии. От иных подобных задач [1, с. 365–375], для которых проводились разноплановые ис-

следования, ее отличает конструктивное построение решения. Кроме того, обобщенные формулы Сохоцкого

$$\Phi_{\pm}^{(j)}(t) = \pm \frac{1}{2} \varphi^{(j)}(t) + \frac{j!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{(\tau-t)^{j+1}}, \quad t \in L, \quad j = 0, 1, 2, \dots, \quad (1)$$

содержащие интегралы в смысле конечной части по Адамару и доказанные Э. И. Зверовичем [2], позволяют сведением к этой задаче решать интегро-дифференциальные уравнения. Изучение подобных (гиперсингулярных) интегро-дифференциальных уравнений начато недавно [3; 4] и, как нам представляется, здесь следует ожидать много новых интересных и важных результатов.

Постановка задачи. Обозначим через L простую гладкую замкнутую кривую на расширенной комплексной плоскости. Пусть D_{\pm} – области, для которых кривая L является границей, $0 \in D_+$, $\infty \in D_-$. Ориентируем кривую L так, чтобы при движении по ней в положительном направлении область D_+ оставалась слева.

Пусть $m, n \in \mathbb{N}$. В области D_+ зададим аналитические функции $p_1(z), p_2(z), \dots, p_m(z)$, H -непрерывные вплоть до кривой L вместе со своими производными до порядка m включительно. В области D_- зададим аналитические функции $q_1(z), q_2(z), \dots, q_n(z)$, H -непрерывные вплоть до кривой L вместе со своими производными до порядка n включительно. Зададим также H -непрерывные функции $G(t) \neq 0$, $g(t)$, $t \in L$.

Будем искать функции $\Phi_{\pm}(z)$, аналитические в соответствующих областях D_{\pm} , по краевому условию

$$\begin{vmatrix} p_1(t) & p_2(t) & \dots & p_m(t) & \Phi_+(t) \\ p_1'(t) & p_2'(t) & \dots & p_m'(t) & \Phi_+'(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(m)}(t) & p_2^{(m)}(t) & \dots & p_m^{(m)}(t) & \Phi_+^{(m)}(t) \end{vmatrix} = G(t) \begin{vmatrix} q_1(t) & q_2(t) & \dots & q_n(t) & \Phi_-(t) \\ q_1'(t) & q_2'(t) & \dots & q_n'(t) & \Phi_-'(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ q_1^{(n)}(t) & q_2^{(n)}(t) & \dots & q_n^{(n)}(t) & \Phi_-^{(n)}(t) \end{vmatrix} + g(t), \quad t \in L, \quad (2)$$

предполагая, что все указанные в этом условии предельные значения на кривой L искомых функций и их производных должны существовать и быть H -непрерывными.

Договоримся обозначать буквой W вронскиан функций, указывая в скобках сами функции и их аргумент. Например, те определители, которые фигурируют в краевом условии (2), – это вронскианы $W(p_1, p_2, \dots, p_m, \Phi_+; t)$, $W(q_1, q_2, \dots, q_n, \Phi_-; t)$. Будем в дальнейшем считать, что $W(p_1, p_2, \dots, p_m; z) \neq 0$, $z \in D_+ \cup L$; $W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) \neq 0$, $z \in (D_- \cup L) \setminus \{\infty\}$.

Вспомогательные факты. Л е м м а 1. Пусть $n = 2, 3, \dots$. Справедливо неравенство $D > 0$, где

$$D = \begin{vmatrix} 1! & 2! & \dots & (n-1)! \\ 2! & 3! & \dots & n! \\ 3! & 4! & \dots & (n+1)! \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ (n-1)! & n! & \dots & (2n-3)! \end{vmatrix}.$$

Д о к а з а т е л ь с т в о. Элементы определителя D обозначим d_{rs} , $r, s = 1, 2, \dots, n-1$, $d_{rs} = (r+s-1)!$. Для $n = 2$ утверждение леммы очевидно. Считаем далее $n > 2$.

Пусть s_1, s_2, \dots, s_{n-1} – какая-либо нечетная перестановка чисел $1, 2, \dots, n-1$, и пусть числа s_i и s_j находятся в этой перестановке в инверсии, т. е. $i < j$, $s_i > s_j$. Сделав транспозицию чисел s_i и s_j в этой перестановке, получим четную перестановку чисел $1, 2, \dots, n-1$.

Одним из слагаемых, получающихся при вычислении определителя D , будет взятое со знаком «минус» произведение $A_1 = d_{1s_1} \dots d_{is_i} \dots d_{js_j} \dots d_{n-1, s_{n-1}}$; еще одним слагаемым будет взятое со знаком «плюс» произведение $A_2 = d_{1s_1} \dots d_{is_j} \dots d_{js_i} \dots d_{n-1, s_{n-1}}$. При этом получим

$$A_2 - A_1 = \prod_{\substack{r=1 \\ r \neq i, j}}^{n-1} d_{rs_r} (d_{is_j} d_{js_i} - d_{is_i} d_{js_j}) = \prod_{\substack{r=1 \\ r \neq i, j}}^{n-1} d_{rs_r} ((i + s_j - 1)!(j + s_i - 1)! - (i + s_i - 1)!(j + s_j - 1)!) =$$

$$= \prod_{\substack{r=1 \\ r \neq i, j}}^{n-1} d_{rs_r} (i + s_j - 1)!(j + s_j - 1)!((j + s_j)(j + s_j + 1) \cdots (j + s_i - 1) - (i + s_j)(i + s_j + 1) \cdots (i + s_i - 1)) > 0.$$

Разбивая все слагаемые, получающиеся при вычислении определителя D , на пары вида $A_2 - A_1$, приходим к утверждению леммы.

Пусть для функций $q_j(z)$, указанных в постановке задачи, справедливы следующие разложения в ряды Тейлора в окрестности бесконечности:

$$q_j(z) = \sum_{s=0}^{\infty} \frac{k_{js}}{z^s}, \quad k_{js} \in \mathbb{C}, \quad j = 1, 2, \dots, n, \quad s = 0, 1, 2, \dots$$

Обозначим

$$\Delta = \begin{vmatrix} k_{10} & k_{20} & \dots & k_{n0} \\ k_{11} & k_{21} & \dots & k_{n1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ k_{1,n-1} & k_{2,n-1} & \dots & k_{n,n-1} \end{vmatrix}.$$

Л е м м а 2. При $z \rightarrow \infty W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) = O\left(\frac{1}{z^{n^2-n}}\right)$. В частности, при $\Delta \neq 0$ существует ненулевая постоянная k такая, что при $z \rightarrow \infty W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) \sim \frac{k}{z^{n^2-n}}$.

Д о к а з а т е л ь с т в о. При $n = 1$ утверждение леммы очевидно. Считаем далее $n > 1$. Запишем выражение для вронскиана в окрестности бесконечности:

$$W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) = (-1)^{\frac{(n-1)n}{2}} \times$$

$$\begin{vmatrix} k_{10} + \frac{k_{11}}{z} + \dots + \frac{k_{1,n-1}}{z^{n-1}} + \dots & \dots & k_{n0} + \frac{k_{n1}}{z} + \dots + \frac{k_{n,n-1}}{z^{n-1}} + \dots \\ \frac{1 \cdot k_{11}}{z^2} + \dots + \frac{(n-1)k_{1,n-1}}{z^n} + \dots & \dots & \frac{1 \cdot k_{n1}}{z^2} + \dots + \frac{(n-1)k_{n,n-1}}{z^n} + \dots \\ \frac{1 \cdot 2k_{11}}{z^3} + \dots + \frac{(n-1)nk_{1,n-1}}{z^{n+1}} + \dots & \dots & \frac{1 \cdot 2k_{n1}}{z^3} + \dots + \frac{(n-1)nk_{n,n-1}}{z^{n+1}} + \dots \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{1 \cdot 2 \cdots (n-1)k_{11}}{z^n} + \dots + \frac{(n-1)n \cdots (2n-3)k_{1,n-1}}{z^{2n-2}} + \dots & \dots & \frac{1 \cdot 2 \cdots (n-1)k_{n1}}{z^n} + \dots + \frac{(n-1)n \cdots (2n-3)k_{n,n-1}}{z^{2n-2}} + \dots \end{vmatrix}.$$

Представим этот определитель в виде надлежащей суммы таких определителей, элементами которых будут только отдельные слагаемые элементов приведенного определителя. Получим

$$W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) = (-1)^{\frac{(n-1)n}{2}} \times$$

$$\left(\sum_{(s_1, s_2, \dots, s_{n-1})} \begin{vmatrix} k_{10} & \dots & k_{n0} \\ \frac{s_1 k_{1s_1}}{z^{s_1+1}} & \dots & \frac{s_1 k_{ns_1}}{z^{s_1+1}} \\ \frac{s_2(s_2+1)k_{1s_2}}{z^{s_2+1}} & \dots & \frac{s_2(s_2+1)k_{ns_2}}{z^{s_2+1}} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{s_{n-1}(s_{n-1}+1) \cdots (s_{n-1}+n-2)k_{1s_{n-1}}}{z^{s_{n-1}+n-1}} & \dots & \frac{s_{n-1}(s_{n-1}+1) \cdots (s_{n-1}+n-2)k_{ns_{n-1}}}{z^{s_{n-1}+n-1}} \end{vmatrix} + \dots \right). \quad (3)$$

Здесь s_1, s_2, \dots, s_{n-1} – перестановка чисел $1, 2, \dots, n-1$, а сумма распространяется на всевозможные перестановки этих чисел. Все определители под знаком суммы имеют относительно $\frac{1}{z}$ одинаковую степень, равную $(s_1 + 1) + (s_2 + 2) + \dots + (s_{n-1} + n - 1) = n^2 - n$. Остальные определители, обозначенные многоточием, очевидно, равны нулю либо будут иметь более высокую степень относительно $\frac{1}{z}$. Тем самым равенство $W(q_1, q_2, \dots, q_n; z) = O\left(\frac{1}{z^{n^2-n}}\right)$ при $z \rightarrow \infty$ обосновано.

Теперь в определителях, стоящих под знаком суммы в (3), вынесем за знак определителей общие множители всех строк. Все оставшиеся в результате определители будут отличаться от определителя Δ разве что порядком строк. Переставив строки, сделаем все определители равными Δ ; при этом учтем возможное изменение знаков перед определителями, зависящее от четности или нечетности перестановки s_1, s_2, \dots, s_{n-1} . После этого сумма указанных в (3) определителей станет равной

$$\frac{\Delta}{z^{n^2-n}} \sum_{(s_1, s_2, \dots, s_{n-1})} (-1)^\sigma s_1(s_2(s_2+1))(s_3(s_3+1)(s_3+2)) \dots (s_{n-1}(s_{n-1}+1) \dots (s_{n-1}+n-2)), \quad (4)$$

где $\sigma = 0$, если соответствующая перестановка четная, и $\sigma = 1$, если перестановка нечетная.

Сумма в (4) есть сумма слагаемых, дающая по определению значение определителя

$$\begin{vmatrix} 1 & 2 & 3 & \dots & n-1 \\ 1 \cdot 2 & 2 \cdot 3 & 3 \cdot 4 & \dots & (n-1)n \\ 1 \cdot 2 \cdot 3 & 2 \cdot 3 \cdot 4 & 3 \cdot 4 \cdot 5 & \dots & (n-1)n(n+1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 \cdot 2 \cdot 3 \dots (n-1) & 2 \cdot 3 \cdot 4 \dots n & 3 \cdot 4 \cdot 5 \dots (n+1) & \dots & (n-1)n(n+1) \dots (2n-3) \end{vmatrix}. \quad (5)$$

Умножая и деля элементы j -го столбца определителя (5) на $(j-1)!$, $j = 2, 3, \dots, n-1$, этому определителю легко придать вид $\frac{D}{1!2! \dots (n-2)!}$, где $D \neq 0$ согласно лемме 1.

Теперь понятно, чему при $\Delta \neq 0$ равно значение числа k из формулировки леммы:

$$k = \frac{(-1)^{\frac{(n-1)n}{2}} \Delta D}{1!2! \dots (n-2)!}.$$

Лемма 2 доказана. В дальнейшем считаем $\Delta \neq 0$.

Основной результат. Введем новые неизвестные функции

$$F_+(z) = W(p_1, p_2, \dots, p_m, \Phi_+; z), \quad F_-(z) = W(q_1, q_2, \dots, q_n, \Phi_-; z). \quad (6)$$

Очевидна правомерность написания значков « \pm » у этих функций, говорящая, как обычно, об их аналитичности в соответствующих областях D_\pm и наличии H -непрерывных предельных значений $F_\pm(t)$, $t \in L$. Кроме того, из леммы 2, примененной к функциям $q_1(z), q_2(z), \dots, q_n(z), \Phi_-(z)$, вытекает, что при $z \rightarrow \infty$ $F_-(z) = O\left(\frac{1}{z^{(n+1)^2 - (n+1)}}\right)$.

Краевое условие (2) станет краевым условием задачи Римана

$$F_+(t) = G(t)F_-(t) + g(t), \quad t \in L. \quad (7)$$

Если задача (7) окажется разрешимой и функции $F_\pm(z)$ будут найдены, то соотношения (6) станут линейными неоднородными дифференциальными уравнениями для нахождения функций $\Phi_\pm(z)$ и могут быть решены, например, методом вариации произвольных постоянных.

Введем дальнейшие обозначения: $\alpha = \text{Ind}_L G(t)$; $X_\pm(z)$ – канонические функции задачи Римана (7); $W_+(z) = W(p_1, p_2, \dots, p_m; z)$, $W_j^+(z) = W(p_1, \dots, p_{j-1}, p_{j+1}, \dots, p_m; z)$, $j = 1, 2, \dots, m$, $z \in D_+$, (полагаем $W_1^+(z) = 1$ при $m = 1$); $W_-(z) = W(q_1, q_2, \dots, q_n; z)$, $W_j^-(z) = W(q_1, \dots, q_{j-1}, q_{j+1}, \dots, q_n; z)$, $j = 1, 2, \dots, n$, $z \in D_-$, (полагаем $W_1^-(z) = 1$ при $n = 1$).

На основании формул Ф. Д. Гахова [1] решения задачи Римана и формул метода вариации произвольных постоянных (напр., [5, с. 94]) получен следующий результат.

Т е о р е м а. При $\alpha \geq n^2 + n - 1$ задача (2) разрешима безусловно. При $\alpha < n^2 + n - 1$ для ее разрешимости необходимо и достаточно выполнения условий

$$\int_L \frac{g(\tau)\tau^j d\tau}{X_+(\tau)} = 0, \quad j = 0, 1, \dots, n^2 + n - 2 - \alpha.$$

При разрешимости задачи (2) ее решение дается формулами

$$\begin{aligned} \Phi_+(z) &= \sum_{j=1}^m p_j(z) \left(C_j + (-1)^{m+j} \int_0^z \frac{W_j^+(\zeta)F_+(\zeta)d\zeta}{W_+^2(\zeta)} \right), \quad z \in D_+, \\ \Phi_-(z) &= \sum_{j=1}^n q_j(z) \left(C_{m+j} + (-1)^{n+j} \int_\infty^z \frac{W_j^-(\zeta)F_-(\zeta)d\zeta}{W_-^2(\zeta)} \right), \quad z \in D_-, \end{aligned} \quad (8)$$

где C_1, C_2, \dots, C_{m+n} – произвольные постоянные,

$$F_\pm(\zeta) = X_\pm(\zeta) \left(\frac{1}{2\pi i} \int_L \frac{g(\tau)d\tau}{X_+(\tau)(\tau - \zeta)} + P(\zeta) \right), \quad \zeta \in D_\pm,$$

$P(\zeta)$ – многочлен степени $\alpha - n^2 - n$ с произвольными коэффициентами при $\alpha > n^2 + n - 1$, $P(\zeta) = 0$ при $\alpha \leq n^2 + n - 1$.

Отметим, что согласно лемме 2, примененной к функциям $q_1(\zeta), \dots, q_{j-1}(\zeta), q_{j+1}(\zeta), \dots, q_n(\zeta)$, $j = 1, 2, \dots, n$, при $\zeta \rightarrow \infty$ $W_j^-(\zeta) = O\left(\frac{1}{\zeta^{(n-1)^2 - (n-1)}}\right)$. А так как при $\zeta \rightarrow \infty$ $F_-(\zeta) = O\left(\frac{1}{\zeta^{(n+1)^2 - (n+1)}}\right)$,

$W_-^2(\zeta) \sim \frac{k^2}{\zeta^{2n^2 - 2n}}$, то будет получаться

$$\frac{W_j^-(\zeta)F_-(\zeta)}{W_-^2(\zeta)} = O\left(\frac{1}{\zeta^{(n-1)^2 - (n-1) + (n+1)^2 - (n+1) - 2n^2 + 2n}}\right) = O\left(\frac{1}{\zeta^2}\right),$$

поэтому интегралы в (8) будут сходиться и давать аналитические функции.

Приложение к интегро-дифференциальным уравнениям. К (2) может быть сведено интегро-дифференциальное уравнение

$$\begin{aligned} a(t) \begin{vmatrix} p_1(t) & p_2(t) & \dots & p_m(t) & \varphi(t) \\ p'_1(t) & p'_2(t) & \dots & p'_m(t) & \varphi'(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(m)}(t) & p_2^{(m)}(t) & \dots & p_m^{(m)}(t) & \varphi^{(m)}(t) \end{vmatrix} + b(t) \begin{vmatrix} q_1(t) & q_2(t) & \dots & q_n(t) & \varphi(t) \\ q'_1(t) & q'_2(t) & \dots & q'_n(t) & \varphi'(t) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ q_1^{(n)}(t) & q_2^{(n)}(t) & \dots & q_n^{(n)}(t) & \varphi^{(n)}(t) \end{vmatrix} + \\ + \frac{a(t)}{\pi i} \begin{vmatrix} p_1(t) & p_2(t) & \dots & p_m(t) & 0! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{\tau - t} \\ p'_1(t) & p'_2(t) & \dots & p'_m(t) & 1! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{(\tau - t)^2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(m)}(t) & p_2^{(m)}(t) & \dots & p_m^{(m)}(t) & m! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{(\tau - t)^{m+1}} \end{vmatrix} - \\ - \frac{b(t)}{\pi i} \begin{vmatrix} q_1(t) & q_2(t) & \dots & q_n(t) & 0! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{\tau - t} \\ q'_1(t) & q'_2(t) & \dots & q'_n(t) & 1! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{(\tau - t)^2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ q_1^{(n)}(t) & q_2^{(n)}(t) & \dots & q_n^{(n)}(t) & n! \int_L \frac{\varphi(\tau)d\tau}{(\tau - t)^{n+1}} \end{vmatrix} = f(t), \quad t \in L, \end{aligned} \quad (9)$$

с интегралами в смысле конечной части по Адамару. Здесь $a(t) \neq 0$, $b(t) \neq 0$, $f(t)$ – заданные H -непрерывные функции, а $\varphi(t)$ – искомая H -непрерывная функция, имеющая H -непрерывные производные до порядка $\max(m, n)$ включительно, $t \in L$.

Введем интеграл типа Коши

$$\Phi_{\pm}(z) = \frac{1}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{\tau - z}, \quad z \in D_{\pm}.$$

Уравнение (9) можно записать сначала в виде

$$a(t) \begin{vmatrix} p_1(t) & p_2(t) & \dots & p_m(t) & \frac{1}{2}\varphi(t) + \frac{0!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{\tau - t} \\ p'_1(t) & p'_2(t) & \dots & p'_m(t) & \frac{1}{2}\varphi'(t) + \frac{1!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{(\tau - t)^2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_1^{(m)}(t) & p_2^{(m)}(t) & \dots & p_m^{(m)}(t) & \frac{1}{2}\varphi^{(m)}(t) + \frac{m!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{(\tau - t)^{m+1}} \end{vmatrix} =$$

$$= b(t) \begin{vmatrix} q_1(t) & q_2(t) & \dots & q_n(t) & -\frac{1}{2}\varphi(t) + \frac{0!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{\tau - t} \\ q'_1(t) & q'_2(t) & \dots & q'_n(t) & -\frac{1}{2}\varphi'(t) + \frac{1!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{(\tau - t)^2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ q_1^{(n)}(t) & q_2^{(n)}(t) & \dots & q_n^{(n)}(t) & -\frac{1}{2}\varphi^{(n)}(t) + \frac{n!}{2\pi i} \int_L \frac{\varphi(\tau) d\tau}{(\tau - t)^{n+1}} \end{vmatrix} + \frac{f(t)}{2}, \quad t \in L,$$

а затем, используя при $j = 0, 1, \dots, \max(m, n)$ обобщенные формулы Сохоцкого (1), в виде краевой задачи (2), где $G(t) = \frac{b(t)}{a(t)}$, $g(t) = \frac{f(t)}{2a(t)}$.

Далее вступает в силу сформулированная теорема. Если возникшая краевая задача (2) оказывается разрешимой, то будет разрешимым и уравнение (9). Важно отметить, что теперь при решении задачи (2) следует учитывать условие $\Phi_-(\infty) = 0$, поскольку функция $\Phi_-(z)$ представлена интегралом типа Коши. Учет этого условия легко осуществляется и приводит к тому, что произвол постоянных $C_{m+1}, C_{m+2}, \dots, C_{m+n}$, входящих в (8), будет ограничен требованием $C_{m+1}q_1(\infty) + C_{m+2}q_2(\infty) + \dots + C_{m+n}q_n(\infty) = 0$. Если решение задачи найдено, то решение уравнения (9) находится по формуле $\varphi(t) = \Phi_+(t) - \Phi_-(t)$.

Заключение. В замкнутой форме решена краевая задача (2) для аналитических функций. Указан способ решения интегро-дифференциального уравнения (9) сведением к этой задаче.

Список использованных источников

1. Гахов, Ф. Д. Краевые задачи / Ф. Д. Гахов. – М., 1977. – 640 с.
2. Зверович, Э. И. Обобщение формул Сохоцкого / Э. И. Зверович // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук. – 2012. – № 2. – С. 24–28.
3. Зверович, Э. И. Решение гиперсингулярного интегро-дифференциального уравнения с постоянными коэффициентами / Э. И. Зверович // Докл. Нац. акад. наук Беларусі. – 2010. – Т. 54, № 6. – С. 5–8.
4. Зверович, Э. И. Решение интегро-дифференциальных уравнений с сингулярными и гиперсингулярными интегралами специального вида / Э. И. Зверович, А. П. Шилин // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 404–407. <https://doi.org/10.29235/1561-2430-2018-54-4-404-407>
5. Камке, Э. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям: пер. с нем. / Э. Камке. – 6-е изд., стер. – СПб., 2003. – 576 с.

References

1. Gakhov F. D. *Boundary Value Problems*. Moscow, 1977. 640 p. (in Russian).
2. Zverovich E. I. Generalization of Sohotsky formulas. *Vestsi Natsyional'най akademii navuk Belarusi. Seriya fizika-matematychnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physics and Mathematics Series*, 2012, no. 6, pp. 24–28 (in Russian).

3. Zverovich E. I. Solution of the hypersingular integro-differential equation with constant coefficients. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2010, vol. 54, no. 6, pp. 5–8 (in Russian).

4. Zverovich E. I., Shilin A. P. Integro-differential equations with a singular and hypersingular integrals. *Vesti Natsyional'nai akademii navuk Belarusi. Seryia fizika-matematychnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physics and Mathematics series*, 2018, vol. 54, no. 4, pp. 404–407 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-2430-2018-54-4-404-407>

5. Kamke E. *Handbook of differential equations*. St. Petersburg, 2003. 576 p. (in Russian).

Информация об авторе

Шилин Андрей Петрович – канд. физ.-мат. наук, доцент. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.p.shilin@gmail.com.

Information about the author

Shilin Andrei Petrovich – Ph. D (Physics and Mathematics), Assistant professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.p.shilin@gmail.com.

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 517.5

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-398-407>

Поступило в редакцию 10.04.2019

Received 10.04.2019

Е. А. Ровба, П. Г. Поцейко*Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь***ОБ ОДНОМ РАЦИОНАЛЬНОМ СИНГУЛЯРНОМ ИНТЕГРАЛЕ ДЖЕКСОНА
НА ОТРЕЗКЕ***(Представлено членом-корреспондентом Л. А. Яновичем)*

Аннотация. Приведены основные результаты ранее известных работ о сингулярном интеграле Джексона в полиномиальном и рациональном случаях. Вводится в рассмотрение сингулярный интеграл Джексона на отрезке $[-1, 1]$ с ядром, полученным с помощью одной системы рациональных дробей Чебышёва–Маркова, и устанавливаются его основные аппроксимативные свойства: получена теорема о равномерной сходимости последовательности сингулярных интегралов Джексона для четной функции $f \in C[-1, 1]$, и указаны условия, которым должен удовлетворять параметр, чтобы равномерная сходимость имела место; исследованы аппроксимативные свойства последовательности сингулярных интегралов Джексона на классах $MH^{(\gamma)}[-1, 1]$ функций, удовлетворяющих на отрезке $[-1, 1]$ условию Липшица степени γ , $0 < \gamma \leq 1$, с константой M . Полученные оценки являются асимптотически точными при $n \rightarrow \infty$; найдены оценка уклонений рационального сингулярного интеграла Джексона от функции $|x|^s$, $0 < s < 2$, в зависимости от положения точки x на отрезке, равномерная оценка уклонения на отрезке $[-1, 1]$ и ее асимптотика. Получено оптимальное значение параметра, при котором погрешность уклонения изучаемого аппарата приближения от функции $|x|^s$, $0 < s < 2$, на отрезке $[-1, 1]$ имеет наиболее высокую скорость стремления к нулю; найден порядок приближения функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ рассматриваемым сингулярным интегралом Джексона. Показано, что при специальном выборе параметра скорость стремления к нулю погрешности приближения является более высокой в сравнении с полиномиальным случаем. Работа носит как теоретический характер, так и прикладной. Возможно применение результатов для решения конкретных задач вычислительной математики и при чтении спецкурсов на математических факультетах.

Ключевые слова: рациональный ряд Фурье–Чебышёва, частичные суммы, сингулярный интеграл Джексона, равномерная сходимость, условие Липшица, асимптотические оценки, точные константы

Для цитирования: Ровба, Е. А. Об одном рациональном сингулярном интеграле Джексона на отрезке / Е. А. Ровба, П. Г. Поцейко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 398–407. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-398-407>

Yevgeniy A. Rovba, Pavel G. Potsejko*Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus***JACKSON'S RATIONAL SINGULAR INTEGRAL ON THE CUT***(Communicated by Corresponding Member Leonid A. Yanovich)*

Abstract. The introduction presents the main results of previously known papers on Jackson's singular integral in polynomial and rational cases. Next, we introduce Jackson's singular integral on the interval $[-1, 1]$ with the kernel obtained by one system of rational Chebyshev–Markov fractions and establish its basic approximative properties: a theorem on uniform convergence of a sequence of Jackson's singular integrals for an even function is obtained, and conditions are specified that the parameter must satisfy in order for uniform convergence to take place; the approximative properties of sequences of Jackson's singular integrals on classes of functions satisfying on the interval $[-1, 1]$ the condition of Lipschitz class with constant M are investigated. The obtained estimates are asymptotically exact as $n \rightarrow \infty$; an estimate of deviation of Jackson's rational singular integral from the function $|x|^s$, $0 < s < 2$ depending on the position of the point on the segment, a uniform estimate of the deviation on the segment $[-1, 1]$ and its asymptotics are found. The optimal value of the parameter is obtained, for which the deviation error of the studied approximation apparatus from the function $|x|^s$, $0 < s < 2$ on the interval $[-1, 1]$ has the highest rate of zero; the order of approximation of the function $|x|$ on the interval $[-1, 1]$ by Jackson's considered singular integral is found. It is shown that with a special choice of the parameter, the velocity of the approximation error tending to zero is higher in comparison with the polynomial case. All results of this article are new. The work is both theoretical and applied. It is possible to apply the results to solve specific problems of computational mathematics and to read special courses at mathematical faculties.

Keywords: rational Fourier–Chebyshev series, partial sums, Jackson singular integral, uniform convergence, Lipschitz condition, asymptotic estimates, exact constants

For citation: Rovba Ye. A., Potsejko P. G. Jackson's rational singular integral on the cut. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 398–407 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-398-407>

Введение. В [1] Д. Джексон для решения задачи аппроксимации 2π -периодических функций, удовлетворяющих условию Липшица тригонометрическими полиномами, вводит конструкцию, представляющую собой тригонометрический полином степени не выше $2n - 2$. Позже эта конструкция получила название сингулярного интеграла Джексона, ядро интеграла – ядро Джексона. Сингулярный интеграл Джексона, построенный на основании классической тригонометрической системы, к настоящему времени достаточно хорошо изучен и нашел широкое применение при решении практических задач [2; 3]. Г. П. Сафроновой [4] был исследован сингулярный интеграл Джексона как метод суммирования рядов Фурье с треугольной матрицей специального вида. В частности, были найдены в явном виде коэффициенты суммирования. Таким образом, сингулярный интеграл Джексона естественно связать с соответствующей ортогональной системой и рядами Фурье.

Оператор типа Джексона на основании системы ортогональных рациональных функций С. Такенака [5] и Ф. Мальмквиста [6] на канонических областях был построен и исследован В. Н. Русаком [7]. Им установлены оценки приближения «джексоновского» типа для различных классов функций. Аппроксимативные свойства рационального оператора типа Джексона на отрезке исследовались в [8] и [9].

В теории приближений, в том числе рядами Фурье, выступают как различные классы непрерывных функций, например классы Липшица, так и индивидуальные функции [10].

Задача наилучшего равномерного приближения функции $|x|$ на отрезке имеет богатую историю и ведет свое начало с работы С. Н. Бернштейна [11]. Новый импульс в этом направлении придала работа Д. Ньюмена [12] о рациональной аппроксимации функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$. Этот результат уточнялся во многих работах [13; 14], и окончательный результат был получен Г. Шталем [15]. Задача приближения функции $|x|^s$, $s > 0$, возникла несколько позже и также берет свое начало с работы С. Н. Бернштейна [16]. К настоящему времени имеется достаточно большое число работ, посвященных как наилучшим приближениям этой функции [17; 20], так и конкретным методам приближений [21; 22].

В [23] нами изучалось приближение функции $|x|^s$, $0 < s < 2$, на отрезке $[-1, 1]$ посредством сингулярного интеграла Джексона, ассоциированного с системой полиномов Чебышёва первого рода, являющегося полиномом степени не выше $4n$. В работе была найдена оценка погрешности приближения в зависимости от положения точки x на отрезке, а также равномерная асимптотически точная оценка погрешности приближения.

Настоящая работа посвящена приближению вышеупомянутых классов непрерывных функций и индивидуальных функций посредством сингулярного интеграла Джексона, порожденного одной ортогональной системой рациональных дробей Чебышёва–Маркова [22] на отрезке $[-1, 1]$. Получены теорема о равномерной сходимости последовательности сингулярных интегралов Джексона для непрерывных на отрезке функций и условия, которым должен удовлетворять параметр, чтобы равномерная сходимость имела место. Установлено асимптотическое поведение верхней грани отклонения на классах $MH^{(\gamma)}[-1, 1]$ функций, удовлетворяющих на отрезке $[-1, 1]$ условию Липшица, порядка γ , $0 < \gamma \leq 1$, от соответствующих им сингулярных интегралов Джексона. Далее найдены поточечная оценка уклонений от функции $|x|^s$, $0 < s < 2$, и асимптотика равномерной оценки уклонений на отрезке $[-1, 1]$. Полученные результаты иллюстрируются на примере функции $|x|$.

Напомним основные сведения о системе рациональных дробей Чебышёва–Маркова. Как известно [24], алгебраическая косинус-дробь Чебышёва–Маркова на отрезке $[-1, 1]$ с двумя комплексно-сопряженными параметрами имеет вид

$$M_n(x) = \cos n \arccos x \sqrt{\frac{1+a^2}{1+a^2x^2}}, \quad x \in [-1, 1], a \geq 0, \quad n = 0, 1, \dots$$

и при $a = 0$ представляет собой классический полином Чебышёва первого рода. Система алгебраических дробей $M_n(x)$, $n = 0, 1, 2, \dots$, является ортогональной на отрезке $[-1, 1]$ с весом

$$\rho(x, a) = \frac{\sqrt{1+a^2}}{(1+a^2x^2)\sqrt{1-x^2}}, \quad -1 < x < 1,$$

т. е.

$$\int_{-1}^1 M_n(x) M_m(x) \rho(x, a) dx = \begin{cases} 0, & m \neq n, \quad m, n = 0, 1, 2, \dots \\ \pi/2, & m = n, \quad m, n = 1, 2, \dots \\ \pi, & m = n = 0. \end{cases}$$

Функции $f(x)$, абсолютно суммируемой с весом $\rho(x, a)$ на отрезке $[-1, 1]$, поставим в соответствие ряд Фурье по системе рациональных функций Чебышёва–Маркова

$$f(x) \sim \frac{c_0}{2} + \sum_{n=1}^{+\infty} c_n M_n(x), \quad c_n = \frac{2}{\pi} \int_{-1}^1 \rho(x, a) f(x) M_n(x) dx, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Справедлива

Т е о р е м а 1 [25]. Для частичных сумм ряда Фурье при условии четности функции f справедливо представление

$$s_{2n}(f, x) = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi/2}^{\pi/2} f(\cos v) \frac{\sin[(2n+1)\varphi(u, v)]}{\sin \varphi(u, v)} \lambda(v) dv, \quad x = \cos u, \quad (1)$$

где

$$\varphi(u, v) = \int_u^v \lambda(y) dy, \quad \lambda(y) = \frac{1-\alpha^4}{1+2\alpha^2 \cos 2y + \alpha^4}, \quad \alpha \in [0, 1), \quad \alpha = \frac{\sqrt{1+a^2}-1}{a}, \quad (2)$$

причем оператор $s_{2n}: f \rightarrow \mathbb{R}_{2n}(a)$, где $\mathbb{R}_{2n}(a)$ – множество рациональных функций вида $p_{2n}(x)/(1+a^2x^2)^n$, $p_{2n}(x) \in P_{2n}$ и является точным на константах.

Аппроксимативные свойства частичных сумм (1) исследованы нами в [25].

Сингулярным интегралом Джексона на основании ряда Фурье по системе рациональных дробей Чебышёва–Маркова четной функции $f \in C[-1, 1]$ будем называть выражение вида

$$U_{4n}(x, f) = \frac{1}{\gamma_n} \int_{-\pi/2}^{\pi/2} f(\cos v) G_{4n}(u, v) \lambda(v) dv, \quad x = \cos u, \quad n = 0, 1, \dots, \quad (3)$$

где

$$G_{4n}(u, v) = \frac{\sin^4[(n+1)\varphi(u, v)]}{\sin^4 \varphi(u, v)}, \quad \gamma_n = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} G_{4n}(u, v) \lambda(v) dv,$$

$\varphi(u, v)$ и $\lambda(y)$ определены в соотношении (2).

Нетрудно убедиться, что оператор U_{4n} обладает следующими свойствами:

1. $U_{4n}: f \rightarrow \mathfrak{R}_{4n}(a)$, где $\mathfrak{R}_{4n}(a)$ – множество рациональных функций вида

$$\frac{p_{4n}(x)}{(1+a^2x^2)^{2n}}, \quad a \geq 0,$$

$p_{4n}(x)$ – некоторый многочлен степени не выше $4n$ с коэффициентами, зависящими от функции f ;

2. Является точным на константах.

Нашей задачей будет исследование аппроксимативных свойств сингулярного интеграла Джексона (3). Предварительно найдем явное выражение для константы Джексона γ_n .

Л е м м а 1. *Справедливо равенство*

$$\gamma_n = \frac{\pi}{3}(n+1)(2(n+1)^2 + 1), \quad n = 0, 1, \dots$$

Таким образом, сингулярный интеграл Джексона (3), порожденный ортогональной системой рациональных дробей Чебышёва–Маркова, имеет вид

$$U_{4n}(x, f) = \frac{3}{\pi(n+1)(2(n+1)^2 + 1)} \int_{-\pi/2}^{\pi/2} f(\cos v) \frac{\sin^4[(n+1)\varphi(u, v)]}{\sin^4 \varphi(u, v)} \lambda(v) dv,$$

где $\varphi(u, v), \lambda(v)$ из (2), $x = \cos u, n = 0, 1, \dots$

З а м е ч а н и е 1. *Интересно отметить, что несмотря на наличие в определении константы Джексона γ_n как переменных $x = \cos u, \xi = e^{iu}$, так и параметра α , конечный результат вычисления интеграла их не содержит. Более того, лемма 1 говорит, что константы Джексона в полиномиальном [26] и рассматриваемом рациональном случаях совпадают.*

Приведем еще один результат в этом направлении. Имеет место

Л е м м а 2. *Для сингулярного интеграла Джексона $U_{4n}(f, x)$ справедливо представление*

$$U_{4n}(f, x) = \frac{1}{\pi \gamma_n \lambda^2(u)} \int_{-\pi/2}^{\pi/2} f(\cos v) \frac{\sin^4[(n+1)\varphi(u, v)]}{\sin^4(v-u)} \lambda(v) dv, \quad x = \cos u.$$

З а м е ч а н и е 2. *Положив в представлении из леммы 2 значение $\alpha = 0$, получим*

$$U_{4n}(f, x) = \frac{3}{\pi(n+1)(2(n+1)^2 + 1)} \int_{-\pi/2}^{\pi/2} f(\cos v) \frac{\sin^4[(n+1)(v-u)]}{\sin^4(v-u)} dv.$$

Переходя к полиномиальному случаю, функция $U_{4n}(f, x)$ представляет собой классический сингулярный интеграл Джексона, соответствующий системе полиномов Чебышёва первого рода при условии четности функции f . Аппроксимативные свойства последнего изучались нами в [23].

Как и в полиномиальном случае имеет место представление рассматриваемого интеграла Джексона в виде линейной комбинации частичных сумм рациональных рядов Фурье–Чебышёва, а именно справедлива

Т е о р е м а 2. *Для сингулярного интеграла Джексона (3) имеет место представление*

$$U_{4n}(f, x) = \frac{3}{2(n+1)(2(n+1)^2 + 1)} \left[\sum_{k=0}^{n-1} [-3k^2 + (4n+1)k + 2(n+1)] s_{2k}(f, x) + \sum_{k=0}^n [(n+1-k)^2 + (n+1-k)] s_{2n+2k}(f, x) \right], \quad -1 \leq x \leq 1,$$

где $s_{2k}(f, x)$ – частичные суммы ряда Фурье (1).

Порядок приближений непрерывных на отрезке $[-1, 1]$ функций сингулярным интегралом Джексона. Дальнейшим этапом наших исследований будет нахождение оценки приближений сингулярным интегралом Джексона (3) непрерывных на отрезке $[-1, 1]$ функций.

Отметим, что в исследуемом нами случае при каждом значении индекса n могут выбираться соответствующие значения параметра α , т. е., вообще говоря, $\alpha = \alpha_n, n = 0, 1, \dots$ Это обстоятельство будем учитывать в дальнейшем. Рассмотрим последовательность сингулярных интегралов Джексона

$$\{U_{4n}(f, x, \alpha_n)\}_{n=0}^{n=+\infty}. \tag{4}$$

Имеет место

Т е о р е м а 3. *Для всякой четной функции $f \in C[-1, 1]$ справедливо неравенство*

$$|f(x) - U_{4n}(f, x, \alpha_n)| \leq 4 \left[\omega_f \left(\frac{\sqrt{1-x^2}}{(n+1)\lambda(u)} \right) + \omega_f \left(\frac{|x|}{[(n+1)\lambda(u)]^2} \right) \right], \quad x \in [-1, 1], x = \cos u,$$

где ω_f – модуль непрерывности функции f на отрезке $[-1, 1], \lambda(u)$ из (2).

Из теоремы 3 непосредственно следуют условия, которым должен удовлетворять параметр α , при котором последовательность (4) будет сходиться равномерно на отрезке $[-1, 1]$. А именно, справедливо

С л е д с т в и е 1. Если выполняется условие

$$\lim_{n \rightarrow \infty} n(1 - \alpha_n) = \infty, \quad (5)$$

то последовательность (4) сходится к $f(x)$ равномерно на отрезке $[-1, 1]$.

Заметим, что и здесь, и везде в дальнейшем для каждого индекса n может выбираться соответствующее α_n . Однако мы не будем указывать эту зависимость, так как все приведенные оценки являются равномерными относительно α , $\alpha \in [0, 1)$. Будем также полагать везде ниже условие (5) выполненным.

Приближение на классах $MH^{(\gamma)}$ $[-1, 1]$. В настоящем разделе рассматривается приближение сингулярным интегралом Джексона (3) на классах $MH^{(\gamma)}$ $[-1, 1]$, $0 < \gamma \leq 1$, функций $f(x)$, удовлетворяющих условию Липшица степени γ с константой M , т. е. условию вида

$$|f(x_1) - f(x_2)| \leq M|x_1 - x_2|^\gamma, \quad x_1, x_2 \in [-1, 1].$$

Выясним, каково асимптотическое поведение верхней грани отклонения при $n \rightarrow \infty$

$$\mathcal{E}_{4n}^{(\gamma)}(x, \alpha) = \sup_{f \in MH^{(\gamma)}[-1, 1]} |f(x) - U_{4n}(f, x, \alpha)| \quad (6)$$

в каждой точке x отрезка $[-1, 1]$ для функции $f \in MH^{(\gamma)}$ $[-1, 1]$, ($0 < \gamma \leq 1$). Величина (6) введена С. М. Никольским [10] при исследовании приближений непрерывных функций средними Фейера и названа мерой приближения всего класса $MH^{(\gamma)}$ $[-1, 1]$. Справедлива следующая

Т е о р е м а 4. Для приближений на классах $MH^{(\gamma)}$ $[-1, 1]$ при $n \rightarrow \infty$ равномерно относительно $x \in [-1, 1]$ справедливы следующие асимптотические равенства:

$$1) \quad \mathcal{E}_{2n}^{(\gamma)}(x, \alpha) = \left(\frac{\sqrt{1-x^2}}{2\lambda(u)(n+1)} \right)^\gamma \frac{12M\Gamma(\gamma)(2^{1-\gamma}-1)\sin\frac{\pi\gamma}{2}}{\pi(3-\gamma)(2-\gamma)(1-\gamma)} + O\left(\frac{(\sqrt{1-x^2})^\gamma}{\lambda(u)(n+1)} \right) + \delta_{4n}^{(\gamma)}(x, \alpha), \quad \text{если}$$

$0 < \gamma < 1, u$

$$2) \quad \mathcal{E}_{2n}^{(1)}(x, \alpha) = \frac{3M}{\pi} \left(\frac{\sqrt{1-x^2} \ln 2}{\lambda(u)(n+1)} + \frac{\pi|x|}{8[\lambda(u)(n+1)]^2} \right) + O\left(\frac{\sqrt{1-x^2}}{[\lambda(u)(n+1)]^2} \right) + o\left(\frac{\pi|x|}{8[\lambda(u)(n+1)]^2} \right), \quad \text{если}$$

$\gamma = 1$, где для $|x| \leq 1$

$$\begin{cases} \delta_{4n}^{(\gamma)}(x, \alpha) = O\left(\frac{|x|^\gamma}{[\lambda(u)(n+1)]^{2\gamma}} \frac{2^{2-3\gamma}\Gamma(2\gamma)\sin\pi\gamma(2^{1-2\gamma}-1)}{(3-2\gamma)(2-2\gamma)(1-2\gamma)} \right), & 0 < \gamma < \frac{1}{2}, \\ \delta_{4n}^{(1/2)}(x, \alpha) = O\left(\frac{2^{3/2} \ln 2 \sqrt{x}}{\lambda(u)(n+1)} \right), & \gamma = \frac{1}{2}, \\ \delta_{4n}^{(\gamma)}(x, \alpha) = O\left(\frac{|x|^\gamma}{[\lambda(u)(n+1)]^{2\gamma}} \right), & \gamma > \frac{1}{2}, \quad n \rightarrow \infty. \end{cases}$$

При этом

$$\begin{cases} \delta_{4n}^{(\gamma)}(\pm 1, \alpha) = \frac{2^{2-3\gamma}\Gamma(2\gamma)\sin\pi\gamma(2^{1-2\gamma}-1)}{(3-2\gamma)(2-2\gamma)(1-2\gamma)} \frac{1}{[\beta(n+1)]^{2\gamma}} + O\left(\frac{1}{\beta(n+1)} \right), & \gamma \in \left(0, \frac{1}{2} \right), \\ \delta_{4n}^{(1/2)}(\pm 1, \alpha) = \frac{2^{3/2} \ln 2}{\beta(n+1)} + O\left(\frac{1}{[\beta(n+1)]^2} \right), & \gamma = \frac{1}{2}, \\ \delta_{4n}^{(\gamma)}(\pm 1, \alpha) = 2^{4-2\gamma} \int_0^{\pi/2} \frac{\sin^4((n+1)\varphi(0,t))}{\sin^{4-2\gamma} t} \frac{dt}{\lambda(t)} + o\left(\frac{1}{[\beta(n+1)]^{2\gamma}} \right), & \gamma > \frac{1}{2}, \end{cases}$$

где $\beta = (1 - \alpha^2) / (1 + \alpha^2)$, $\alpha \in [0, 1)$.

С помощью теоремы 4 установим оценку погрешности приближения функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона (1). С этой целью положим

$$\varepsilon_{4n}(\alpha) = \left\| |x| - U_{4n}(|x|, x) \right\|_{C[-1,1]},$$

$$\varepsilon_{4n} = \inf_{\alpha \in [0,1]} \varepsilon_{4n}(\alpha).$$

С л е д с т в и е 3. Для погрешности приближения функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона (3) имеют место соотношения

$$\varepsilon_{4n}(\alpha) \leq \varepsilon_{4n}^*(\alpha) = \frac{3}{\pi} \left(\frac{\beta \ln 2}{n+1} + \frac{\pi}{8\beta^2(n+1)^2} \right) + O \left(\left(\frac{\beta}{n+1} \right)^2 \right) + o \left(\frac{1}{[\beta(n+1)]^2} \right), \quad \beta = \frac{1-\alpha^2}{1+\alpha^2}, \quad 0 < \beta \leq 1; \quad (7)$$

$$\varepsilon_{4n} \leq \frac{9}{2} \left(\frac{\ln 2}{2\pi} \right)^{2/3} \frac{1}{(n+1)^{4/3}} + o \left(\frac{1}{(n+1)^{4/3}} \right), \quad n \rightarrow \infty. \quad (8)$$

Заметим, что оценка (8) получается из оценки (7) при оптимальном для данной задачи параметре β . Таким образом, при специальном выборе параметра рассматриваемый сингулярный интеграл Джексона осуществляет более эффективное приближение функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ по сравнению с классическим полиномиальным случаем.

Оценка приближения функции $|x|^s, 0 < s < 2, x \in [-1, 1]$, сингулярным интегралом Джексона. В данном разделе изучим приближение функции $|x|^s, 0 < s < 2$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона (3). С этой целью положим

$$\delta_{4n}(x, \alpha) = |x|^s - U_{4n}(|x|^s, x), \quad -1 \leq x \leq 1, \quad \delta_{4n}(\alpha) = \left\| |x|^s - U_{4n}(|x|^s, x) \right\|_{C[-1,1]}. \quad (9)$$

Следующая теорема устанавливает оценку величины $\delta_{4n}(x, \alpha)$ в зависимости от положения точки $x \in [-1, 1]$:

Т е о р е м а 5. Для оценки погрешности приближения функции $|x|^s, 0 < s < 2$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона $U_{4n}(|x|^s, x)$ справедливо соотношение

$$|\delta_{4n}(x, \alpha)| \leq \frac{1}{2^{2-\gamma}} \sin \frac{\pi s}{2} \int \frac{(1-t^2)^s t^{1-s}}{1-\alpha^2 t^2} \sqrt{\frac{1+2\alpha^2 \cos 2u + \alpha^4}{1+2t^2 \cos 2u + t^4}} K_{4n}(t, \alpha) dt, \quad x = \cos u, \quad x \in [-1, 1], \quad (10)$$

где γ_n – константа Джексона,

$$K_{4n}(t, \alpha) = \frac{(n+1)(1-|\chi_2(t)|) - 3|\chi_1(t)| + 4|\chi_{n+2}(t)| - |\chi_{2n+3}(t)|}{(1-|\chi_1(t)|)^3}, \quad \chi_n(t) = \left(\frac{t^2 - \alpha^2}{1 - \alpha^2 t^2} \right)^n, \quad \alpha \in [0, 1].$$

З а м е ч а н и е 3. Ограничение на параметр $s \in (0, 2)$ объясняется подынтегральной функцией (10). В самом деле при $0 < s \leq 1$ интеграл справа в (10) существует, при $1 < s < 2$ также существует как несобственный. При $s \geq 2$ интеграл в (10) расходится.

Дальнейшим этапом наших исследований является нахождение равномерной оценки величины $\delta_{4n}(x, \alpha)$. Справедлива

Т е о р е м а 6. Для приближения функции $|x|^s, 0 < s < 2$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона $U_{4n}(|x|^s, x)$ имеет место равномерная оценка

$$\delta_{4n}(\alpha) \leq \delta_{4n}^*(\alpha) = \frac{1}{2^{s-2}\gamma_n} \sin \frac{\pi s}{2} [I_1(\alpha, n) + I_2(\alpha, n)], \quad (11)$$

где

$$I_1(\alpha, n) = \frac{1-\alpha^2}{(1+\alpha^2)^3} \int_{\alpha}^1 (1-t^2)^{s-4} t^{1-s} (1-\alpha^2 t^2)^2 [(n+1)(1-\chi_2(t)) - 3\chi_1(t) + 4\chi_{n+2}(t) - \chi_{2n+3}(t)] dt,$$

$$I_2(\alpha, n) = \frac{1+\alpha^2}{(1-\alpha^2)^3} \int_0^{\alpha} \frac{(1-t^2)^s t^{1-s} (1-\alpha^2 t^2)^2}{(1+t^2)^4} [(n+1)(1-\chi_2^-(t)) - 3\chi_1^-(t) + 4\chi_{n+2}^-(t) - \chi_{2n+3}^-(t)] dt,$$

$$\chi_n^-(t) = \left(\frac{\alpha^2 - t^2}{1 - \alpha^2 t^2} \right)^n = (-1)^n \chi_n(t), \quad n \in \mathbb{N}.$$

Асимптотика мажоранты равномерной оценки приближений. Нашей задачей на этом этапе исследования будет нахождение асимптотики при $n \rightarrow \infty$ правой части выражения (11). С этой целью в интегралах $I_1(\alpha, n)$ и $I_2(\alpha, n)$ выполним замену переменного интегрирования по формуле $t^2 = (1-u)/(1+u)$, $dt = -du / ((1+u)\sqrt{1-u^2})$. Тогда

$$\delta_{4n}^*(\alpha) = \frac{1}{4\gamma_n} \sin \frac{\pi s}{2} \left[\beta I_1(\alpha, n) + \frac{1}{\beta^3} I_2(\alpha, n) \right], \quad \beta = \frac{1 - \alpha^2}{1 + \alpha^2}, \quad \beta \in (0, 1],$$

где $\delta_{4n}^*(\alpha)$ из (11),

$$I_1(\alpha, n) = \int_0^\beta \frac{(\beta+u)^2 u^{s-4}}{(1-u^2)^{s/2}} \left[(n+1) \left(1 - \left(\frac{\beta-u}{\beta+u} \right)^2 \right) - 3 \frac{\beta-u}{\beta+u} + 4 \left(\frac{\beta-u}{\beta+u} \right)^{n+2} - \left(\frac{\beta-u}{\beta+u} \right)^{2n+3} \right] du,$$

$$I_2(\alpha, n) = \int_\beta^1 \frac{(\beta+u)^2 u^s}{(1-u^2)^{s/2}} \left[(n+1) \left(1 - \left(\frac{u-\beta}{\beta+u} \right)^2 \right) - 3 \frac{u-\beta}{\beta+u} + 4 \left(\frac{u-\beta}{\beta+u} \right)^{n+2} - \left(\frac{u-\beta}{\beta+u} \right)^{2n+3} \right] du.$$

Справедлива

Т е о р е м а 7. Для мажоранты равномерной оценки приближений функции $|x|^s$, $s \in (0, 2)$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона (3) при $n \rightarrow \infty$ имеет место асимптотическая формула

$$\delta_{4n}^*(\alpha) = \frac{3}{\pi} \sin \frac{\pi s}{2} \begin{cases} \left(\frac{\beta}{2(n+1)} \right)^s \frac{4\Gamma(s)(2^{1-s}-1)}{(1-s)(2-s)(3-s)} + \frac{\mu(\beta, s)}{2(\beta(n+1))^2} + O\left(\frac{\beta}{n+1} \right), & s \in (0, 1), \\ \frac{\beta \ln 2}{n+1} + \frac{\arccos \beta + \sqrt{1-\beta^2} \beta}{4(\beta(n+1))^2} + O\left(\frac{\beta \ln(n+1)}{(n+1)^2} \right), & s = 1, \\ \left(\frac{\beta}{2(n+1)} \right)^s \frac{4\Gamma(s-1)(1-2^{1-s})}{(2-s)(3-s)} + \frac{\mu(\beta, s)}{2(\beta(n+1))^2} + O\left(\frac{\beta}{(n+1)^2} \right), & s \in (1, 2), \end{cases} \quad (12)$$

где $\mu(\beta, s) = \int_0^{\arccos \beta} \cos^{s+1} \theta \sin^{1-s} \theta d\theta$, $\beta = (1 - \alpha^2) / (1 + \alpha^2)$, $\Gamma(s)$ – гамма-функция Эйлера.

С л е д с т в и е 3. Положив теореме 7 $\beta = 1$, что соответствует значению параметра $\alpha = 0$, получим оценку погрешности приближения функции $|x|^s$, $s \in (0, 2)$, сингулярным интегралом Джексона, ассоциированным с рядом Фурье–Чебышёва в полиномиальном случае. Тогда

$$\| |x|^s - U_{4n}^{(0)}(|x|^s, x) \|_{C[-1,1]} = \frac{3}{\pi} \sin \frac{\pi s}{2} \begin{cases} \frac{4\Gamma(s)(2^{1-s}-1)}{2^s(n+1)^s(1-s)(2-s)(3-s)} + O\left(\frac{1}{n+1} \right), & s \in (0, 1), \\ \frac{\ln 2}{n+1} + O\left(\frac{\ln(n+1)}{(n+1)^2} \right), & s = 1, \\ \frac{4\Gamma(s-1)(1-2^{1-s})}{2^s(n+1)^s(2-s)(3-s)} + O\left(\frac{1}{(n+1)^2} \right), & s \in (1, 2). \end{cases}$$

Этот результат содержится в [23].

Представляет интерес минимизировать правую часть в соотношениях (12) и (13) посредством выбора оптимального для этой задачи параметра $\beta = \beta^*$. С этой целью положим

$$\delta_{4n} = \inf_{0 < \alpha < 1} \delta_{4n}(\alpha),$$

где величина $\delta_{4n}(\alpha)$ из (9). Справедлива

Т е о р е м а 8. Для равномерной оценки приближений функции $|x|^s$, $s \in (0, 2)$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона (3) справедливо асимптотическое соотношение

$$\lim_{n \rightarrow \infty} (n+1)^{\frac{4s}{s+2}} \delta_{4n} \leq \begin{cases} \frac{3(s+2)}{2} \left(\frac{4^{1-s} \Gamma(s)(2^{1-s} - 1)}{\pi(1-s)(2-s)(3-s)} \sin \frac{\pi s}{2} \right)^{\frac{2}{s+2}}, & s \in (0, 1), \\ \frac{9}{2} \left(\frac{\ln 2}{2\pi} \right)^{2/3}, & s = 1, \\ \frac{3(s+2)}{2} \left(\frac{4^{1-s} \Gamma(s-1)(1-2^{1-s})}{\pi(2-s)(3-s)} \sin \frac{\pi s}{2} \right)^{\frac{2}{s+2}}, & s \in (1, 2). \end{cases} \quad (13)$$

При этом оптимальным значением параметра будет $\alpha^* = \sqrt{(1-\beta^*) / (1+\beta^*)}$, где

$$\beta^* = \sqrt[s+2]{\frac{\pi}{\sin \frac{\pi s}{2}} \gamma(s) (2(n+1))^{\frac{s-2}{s+2}}}, \quad \gamma(s) = \begin{cases} \frac{4\Gamma(s)(2^{1-s} - 1)}{(1-s)(2-s)(3-s)}, & s \in (0, 1), \\ 2 \ln 2, & s = 1, \\ \frac{4\Gamma(s-1)(1-2^{1-s})}{(2-s)(3-s)}, & s \in (1, 2). \end{cases}$$

С л е д с т в и е 4. Из теоремы 8 при $s = 1$ находим наилучшую скорость убывания погрешности приближений функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом Джексона

$$\| |x| - U_{4n}(|x|, x) \|_{C[-1,1]} \leq \frac{9}{2} \left(\frac{\ln 2}{2\pi} \right)^{2/3} \frac{1}{(n+1)^{4/3}} + o\left(\frac{1}{(n+1)^{4/3}} \right), \quad n \rightarrow \infty.$$

При этом оптимальным значением параметра для достижения оценки справа будет

$$\beta^* = \left(\frac{\pi}{4 \ln 2} \right)^{1/3} \frac{1}{(n+1)^{1/3}}.$$

Заметим, что эта же оценка уже имеется в (7) и (8). Однако получена другим путем, без ссылок на теорему 8.

Соотношение (13) показывает, что при подходящем выборе параметра в приближении функции $|x|^s$, $s \in (0, 2)$, на отрезке $[-1, 1]$ сингулярным интегралом (1) можно достичь более высокой скорости стремления к нулю погрешности приближения в сравнении с приближением тем же типом оператора в полиномиальном случае.

З а м е ч а н и е 4. Интересно сравнить скорости убывания погрешности приближения $\delta_{4n}^*(\alpha)$, если в качестве параметров задавать значения, оптимальные для других способов приближения исследуемой функции. Например, исследуя приближение функции $|x|$ на отрезке $[-1, 1]$ посредством частичных сумм ряда Фурье по системе рациональных функций Чебышёва–Маркова [23] оптимальным было значение параметра $\beta^* = \ln n / n$. Подставив данное значение в (12), находим, что при $n \rightarrow \infty$ эти значения параметра обеспечивают скорость убывания порядка $O(1 / \ln^2(n+1))$, и являются неподходящими с точки зрения приближений интегралом Джексона.

З а к л ю ч е н и е. В работе исследованы аппроксимативные свойства сингулярного интеграла Джексона на отрезке $[-1, 1]$, соответствующего одной системе рациональных дробей Чебышёва–Маркова. Показано, что при определенном выборе параметра в ряде случаев достигается увеличение скорости приближения непрерывных на отрезке функций в сравнении с полиномиальным случаем.

Список использованных источников

1. Jackson, D. The theory of approximation / D. Jackson. – American Mathematical Society Colloquium Publications, 1930. – Vol. XI. – 184 p. <http://dx.doi.org/10.1090/coll/011>

2. Schurer, F. On the Degree of Approximation of Functions in $C_{2\pi 1}$ with Operators of the Jackson Type / F. Schurer, F. W. Steutel // *Journal of Approximation Theory*. – 1979. – Vol. 27, N 2. – P. 153–178. [https://doi.org/10.1016/0021-9045\(79\)90117-5](https://doi.org/10.1016/0021-9045(79)90117-5)
3. Wafi, A. Saturation of local approximation by linear positive operators of Jackson type / A. Wafi // *Indian J. Pure Appl. Math.* – 1980. – Vol. 11, N 9. – P. 1194–1201.
4. Сафронова, Г. П. О методе суммирования расходящихся рядов, связанном с сингулярным интегралом Джексона / Г. П. Сафронова // *Докл. АН СССР*. – 1950. – Т. 73, № 2. – С. 277–278.
5. Takenaka, S. On the orthogonal functions and a new formula of interpolations / S. Takenaka // *Japanese Journal of Mathematics*. – 1925. – Vol. 2. – P. 129–145. https://doi.org/10.4099/jjm1924.2.0_129
6. Malmquist, F. Sur la determination d'une classe fonctions analytiques par leurs dans un ensemble donne de points / F. Malmquist // *Compte Rendus Six. Cong. math. scand.* – Copenhagen, Denmark, 1925. – P. 253–259.
7. Русак, В. Н. Рациональные функции как аппарат приближения / В. Н. Русак. – Минск, 1979. – 178 с.
8. Ровба, Е. А. Рациональные интегральные операторы на отрезке / Е. А. Ровба // *Докл. АН Беларуси*. – 1996. – Т. 40, № 3. – С. 42–46.
9. Смотрицкий, К. А. О приближении выпуклых функций рациональными интегральными операторами на отрезке / К. А. Смотрицкий // *Вестн. БГУ. Сер. 1. Физика. Математика. Информатика*. – 2005. – № 3. – С. 64–70.
10. Никольский, С. М. Об асимптотическом поведении остатка при приближении функций, удовлетворяющих условию Липшица, суммами Фейера / С. М. Никольский // *Изв. АН СССР. Сер. матем.* – 1940. – Т. 4, № 6. – С. 501–508.
11. Bernstein, S. Sur la meilleure approximation de $|x|$ par des polynomes de degres donnees / S. Bernstein // *Acta Math.* – 1913. – Vol. 37. – P. 1–57. <https://doi.org/10.1007/bf02401828>
12. Newman, D. J. Rational approximation to $|x|$ / D. J. Newman // *Mich. Math. J.* – 1964. – Vol. 11, N 1. – P. 11–14. <https://doi.org/10.1307/mmj/1028999029>
13. Буланов, А. П. Асимптотика для наименьших уклонений $|x|$ от рациональных функций / А. П. Буланов // *Матем. сб.* – 1968. – Т. 76, № 2. – С. 288–303.
14. Вячеславов, Н. С. О приближении функции $|x|$ рациональными функциями / Н. С. Вячеславов // *Матем. заметки*. – 1974. – Т. 16, вып. 1. – С. 163–171.
15. Шгаль, Г. Наилучшие равномерные рациональные аппроксимации $|x|$ на $[-1, 1]$ / Г. Шгаль // *Матем. сб.* – 1992. – Т. 183, № 8. – С. 85–118.
16. Бернштейн, С. Н. О наилучшем приближении $|x|^p$ при помощи многочленов весьма высокой степени / С. Н. Бернштейн // *Известия Академии наук СССР. Серия математическая*. – 1938. – Т. 2, вып. 2. – С. 169–190.
17. Freud, G. Rational approximation to x^a / G. Freud, J. Szabados // *Acta Mathematica Academiae Scientiarum Hungaricae*. – 1967. – Т. 18, N 3–4. – P. 393–399. <https://doi.org/10.1007/bf02280298>
18. Гончар, А. А. О скорости рациональной аппроксимации непрерывных функций с характерными особенностями / А. А. Гончар // *Матем. сб.* – 1967. – Т. 73, № 4. – С. 630–638.
19. Вячеславов, Н. С. Об аппроксимации x^a рациональными функциями / Н. С. Вячеславов // *Изв. АН СССР. Сер. матем.* – 1980. – Т. 44, вып. 1. – С. 92–109.
20. Stahl, H. Best uniform rational approximation of x^a on $[0, 1]$ / H. Stahl // *Bul. Am. Math. Society*. – 1993. – Vol. 28, N 1. – P. 116–122. <https://doi.org/10.1090/s0273-0979-1993-00351-3>
21. Revers, M. On the asymptotics of polynomial interpolation to x^a at the Chebyshev nodes / M. Revers // *Journal of Approximation Theory*. – 2013. – Vol. 165. – P. 70–82.
22. Райцин, Р. А. Асимптотические свойства равномерных приближений функций с алгебраическими особенностями частичными суммами ряда Фурье–Чебышева / Р. А. Райцин // *Изв. вузов. Матем.* – 1980. – № 3. – С. 45–49.
23. Поцейко, П. Г. Об одном представлении сингулярного интеграла Джексона и аппроксимации функции $|x|^s$ на отрезке $[-1, 1]$ / П. Г. Поцейко // *Вестн. Гродзенскага дзярж. ун-та. Сер. 2. Матэматыка. Фізіка. Інфарматыка, вылічальная тэхніка і кіраванне*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 22–38.
24. Ровба, Е. А. Об одной системе рациональных дробей Чебышёва–Маркова / Е. А. Ровба, П. Г. Поцейко // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 24–29.
25. Rouba, Y. On a system of rational Chebyshev–Markov fractions // Y. Rouba, P. Patseika, K. Smatrytski // *Analysis Math.* – 2018. – Vol. 44, N 1. – P. 115–140. <https://doi.org/10.1007/s10476-018-0110-7>
26. Натансон, И. П. Конструктивная теория функций / И. П. Натансон. – М., 1949. – 684 с.

References

1. Jackson D. *The theory of approximation*. American Mathematical Society. Vol. XI. Colloquium Publications, 1930. 184 p. <http://dx.doi.org/10.1090/coll/011>
2. Schurer F., Steutel F. W. On the Degree of Approximation of Functions in $C_{2\pi 1}$ with Operators of the Jackson Type. *Journal of Approximation Theory*, 1979, vol. 27, no. 2, pp. 153–178. [https://doi.org/10.1016/0021-9045\(79\)90117-5](https://doi.org/10.1016/0021-9045(79)90117-5)
3. Wafi A. Saturation of local approximation by linear positive operators of Jackson type. *Indian Journal Pure Applied Mathematics*, 1980, vol. 11, no. 9, pp. 1194–1201.
4. Safronova G. P. On the summation method for divergent series associated with the singular Jackson integral. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 1950, vol. 73, no. 2, pp. 277–278 (in Russian).
5. Takenaka S. On the orthogonal functions and a new formula of interpolations. *Japanese Journal of Mathematics*, 1925, vol. 2, pp. 129–145. https://doi.org/10.4099/jjm1924.2.0_129

6. Malmquist F. Sur la determination d'une classe fonctions analytiques par leurs dans un ensemble donne de points. *Compte Rendus Six. Cong. math. scand.* Kopenhagen, Denmark, 1925, pp. 253–259.
7. Rusak V. N. *Rational functions as approximation apparatus*. Minsk, Belarusian State University, 1979. 176 p. (in Russian).
8. Rovba E. A. Rational integral operators on a segment. *Doklady Akademii nauk Belarusi = Doklady of the Academy of Sciences of Belarus*, 1996, vol. 40, no. 3, p. 42–46 (in Russian).
9. Smatrytski K. A. Approximation of convex functions by rational integral operators on an interval. *Vestnik BGU. Seriya 1. Fizika. Matematika. Informatika = Vestnik BSU. Series 1. Physics. Mathematics. Informatics*, 2005, no. 3, pp. 64–70 (in Russian).
10. Nikol'skii S. M. On the asymptotic behavior of the remainder in the approximation of functions that satisfy the Lipschitz condition by Fejer sums. *Izvestiya Akademii nauk SSSR. Seriya matematicheskaya = Izvestiya: Mathematics*, 1940, vol. 4, no. 6, pp. 501–508 (in Russian).
11. Bernstein S. Sur la meilleure approximation de $|x|$ par des polynomes de degres donnees. *Acta Mathematica*, 1913, vol. 37, pp. 1–57. <https://doi.org/10.1007/bf02401828>
12. Newman D. J. Rational approximation to $|x|$. *Michigan Mathematical Journal*, 1964, vol. 11, no. 1, pp. 11–14. <https://doi.org/10.1307/mmj/1028999029>
13. Bulanov A. P. Asymptotics for the smallest deviations $|x|$ from rational functions. *Mathematics of the USSR-Sbornik*, 1968, vol. 5, no. 2, pp. 275–290. <https://doi.org/10.1070/sm1968v005n02abeh001006>
14. Vyacheslavov N. S. On the approximation of the function $|x|$ rational functions. *Matematicheskie zametki = Mathematical Notes*, 1974, vol. 16, no. 1, pp. 163–171 (in Russian).
15. Stahl H. Best uniform rational approximation of $|x|$ on $[-1, 1]$. *Russian Academy of Sciences. Sbornik Mathematics*, 1993, vol. 76, no. 2, pp. 461–487. <http://dx.doi.org/10.1070/SM1993v076n02ABEH003422>
16. Bernstein S. Sur la meilleure approximation de $|x|^p$ par des polynomes de degres tres eleves. *Izvestiya Akademii nauk SSSR. Seriya matematicheskaya = Izvestiya: Mathematics*, 1938, vol. 2, no. 2, pp. 169–190 (in Russian).
17. Freud G., Szabados J. Rational approximation to x^a . *Acta Mathematica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1967, vol. 18, no. 3–4, pp. 393–399. <https://doi.org/10.1007/bf02280298>
18. Gonchar A. A. On the rapidity of rational approximation of continuous functions with characteristic singularities. *Mathematics of the USSR-Sbornik*, 1967, vol. 2, no. 4, 561–568. <http://dx.doi.org/10.1070/SM1967v002n04ABEH002355>
19. Vyacheslavov N. S. On approximation of x^a by rational functions. *Mathematics of the USSR – Izvestiya*, 1981, vol. 16, no. 1, pp. 83–101. <http://dx.doi.org/10.1070/IM1981v016n01ABEH001297>
20. Stahl H. Best uniform rational approximation of x^a on $[0, 1]$. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 1993, vol. 28, no. 1, pp. 116–122. <https://doi.org/10.1090/s0273-0979-1993-00351-3>
21. Revers M. On the asymptotics of polynomial interpolation to x^a at the Chebyshev nodes. *Journal of Approximation Theory*, 2013, vol. 165, pp. 70–82.
22. Raitsin R. A. Asymptotic properties of uniform approximations of functions with algebraic singularities by partial sums of the Fourier-Chebyshev series. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Matematika = Soviet Mathematics*, 1980, no. 3, pp. 45–49 (in Russian).
23. Potseiko P. G. On one representation of singular integral of Jackson and approximation of the function $|x|^a$ on the segment $[-1, 1]$. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Universiteta imeni Yanki Kupaly. Seriya 2. Matematika, Fizika, Informatika, Vychislitel'naya Tekhnika i upravlenie = Bulletin of the Grodno State University named after Yanki Kupaly. Series 2. Mathematics, Physics, Informatics, Computing technology and control*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 22–38 (in Russian)
24. Rovba Y. A., Potsejko P. G. About one system of the Chebyshev–Markov rational fractions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 1, pp. 24–29 (in Russian).
25. Rouba Y., Patseika P., Smatrytski K. On a system of rational Chebyshev–Markov fractions. *Analysis Mathematica*, 2018, vol. 44, no. 1, pp. 115–140. <https://doi.org/10.1007/s10476-018-0110-7>
26. Natanson I. P. *Constructive theory of functions*. Moscow, State publishing house of technical and theoretical literature, 1949. 684 p. (in Russian).

Информация об авторах

Ровба Евгений Алексеевич – д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный университет им. Я. Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: rovba.ea@gmail.com.

Поцейко Павел Геннадьевич – аспирант. Гродненский государственный университет им. Я. Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: pahamatby@gmail.com.

Information about the authors

Rovba Yevgeniy Alekseyevich – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Department. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: rovba.ea@gmail.com.

Potsejko Pavel Gennadievich – Postgraduate student. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: pahamatby@gmail.com.

ИНФОРМАТИКА**INFORMATICS**

УДК 519.17

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-408-420>

Поступило в редакцию 02.01.2019

Received 02.01.2019

П. А. Иржавский, Ю. Л. Орлович*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь***СОВЕРШЕННЫЕ ПАРОСОЧЕТАНИЯ В ГРАФАХ
С ПРЕДПИСАННЫМИ ЛОКАЛЬНЫМИ ОГРАНИЧЕНИЯМИ***(Представлено членом-корреспондентом М. Я. Ковалёвым)*

Аннотация. Граф называется $K_{1,p}$ -ограниченным ($p \geq 3$), если для каждой вершины графа между любыми p ее соседями есть хотя бы $p - 2$ ребер. В работе устанавливаются достаточные условия существования совершенного паросочетания в $K_{1,p}$ -ограниченных графах. Из этих условий, в частности, вытекает классический результат Ю. Петерсена о том, что в любом реберно 2-связном 3-регулярном графе существует совершенное паросочетание.

Ключевые слова: $K_{1,p}$ -ограниченный граф, сильно $K_{1,p}$ -ограниченный граф, совершенное паросочетание, факторно-критический граф

Для цитирования: Иржавский, П. А. Совершенные паросочетания в графах с предписанными локальными ограничениями / П. А. Иржавский, Ю. Л. Орлович // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 408–420. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-408-420>

Pavel A. Irzhavski, Yury L. Orlovich*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus***PERFECT MATCHINGS IN GRAPHS WITH PRESCRIBED LOCAL RESTRICTIONS***(Communicated by Corresponding Member Mikhail Ya. Kovalev)*

Abstract. A graph is called $K_{1,p}$ -restricted ($p \geq 3$) if for every vertex of the graph there are at least $p - 2$ edges between any p neighbours of the vertex. In this article, new sufficient conditions for existence of a perfect matching in $K_{1,p}$ -restricted graphs are established. In particular, J. Petersen's classical result that every 2-edge connected 3-regular graph contains a perfect matching follows from these conditions.

Keywords: $K_{1,p}$ -restricted graph, strongly $K_{1,p}$ -restricted graph, perfect matching, factor-critical graph

For citation: Irzhavski P. A., Orlovich Yu. L. Perfect matchings in graphs with prescribed local restrictions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 408–420 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-408-420>

Введение. Паросочетанием в графе называется произвольное подмножество попарно не смежных ребер. Паросочетание называется совершенным (или 1-фактором), если каждой вершине графа инцидентно одно из ребер паросочетания. Среди многочисленных направлений исследований в теории графов паросочетания занимают видное место. Задача нахождения наибольшего (в частности, совершенного) паросочетания в графе широко применяется в теории и на практике. Эта задача возникает, например, при проектировании коммуникационных сетей и размещении производственного оборудования, при планировании и оптимальной организации работы транспортных средств, при организации параллельных и конвейерных вычислений [1]. Теория паросочетаний инициировала исследование структурных и алгоритмических свойств

графов и привела ко многим важным результатам. Достаточно подробный обзор полученных до 2003 г. результатов имеется в [2]. Современное состояние теории паросочетаний отражено в [3; 4].

Цель настоящей работы – установление новых достаточных условий существования совершенного паросочетания в $K_{1,p}$ -ограниченных графах. Отметим, что класс $K_{1,4}$ -ограниченных графов является расширением таких хорошо известных классов, как $K_{1,3}$ -свободные графы и 3-регулярные (кубические) графы. Гамильтоновы свойства $K_{1,4}$ -ограниченных графов изучались в [5–10] при различных дополнительных ограничениях, накладываемых на класс рассматриваемых графов. Например, в [5] установлено, что 3-связные $K_{1,4}$ -ограниченные графы порядка $n \geq 30$ и минимальной степени не менее $n / 5 + 1$ являются гамильтоновыми, т. е. содержат простой остоновый цикл. Отсюда, в частности, следует, что при четном n такие графы обладают совершенным паросочетанием. В то же время указанные ограничения на связность и минимальную степень графа являются достаточно сильными. Как показывают результаты нашей работы, $K_{1,p}$ -ограниченность графа обеспечивает наличие совершенного паросочетания и при существенно более слабых ограничениях на связность и минимальную степень.

Все графы, рассматриваемые в данной работе, являются конечными, неориентированными, без петель и кратных ребер. Стандартные понятия теории графов, не определяемые в работе, можно найти в [11]. Пусть G – граф. Через $V(G)$ обозначается множество вершин, через $E(G)$ – множество ребер графа G . Множество всех вершин каждой компоненты связности графа называется областью связности этого графа. Запись $u \sim v$ (соответственно, $u \not\sim v$) означает, что вершины u и v смежны (соответственно, несмежны) в исходном графе. Для непересекающихся множеств вершин X и Y запись $X \sim Y$ (или $X \not\sim Y$) означает, что каждая вершина множества X смежна (несмежна) с каждой вершиной из Y . Если $X = \{v\}$, будем писать $v \sim Y$ (или $v \not\sim Y$) вместо $\{v\} \sim Y$ (или $\{v\} \not\sim Y$).

Для графов G и H , не содержащих общих вершин, через $G + H$ будем обозначать граф F со множеством вершин $V(F) = V(G) \cup V(H)$ и множеством ребер

$$E(F) = E(G) \cup \{uv \mid u \in V(G) \forall v \in V(H)\} \cup E(H).$$

Как обычно, через $K_{1,p}$ обозначается звезда – полный двудольный граф с долями мощности 1 и p . Граф называется r -регулярным, если степени всех его вершин равны r , и $\{r, t\}$ -регулярным, если степень каждой вершины равна r или t . Граф G называется H -свободным для некоторого графа H , если G не содержит порожденных подграфов, изоморфных H , и \mathcal{F} -свободным для некоторого набора \mathcal{F} графов, если G не содержит порожденных подграфов, изоморфных любому из графов набора \mathcal{F} . В частности, $K_{1,p}$ -свободный граф – это граф, который не содержит порожденных подграфов, изоморфных звезде $K_{1,p}$.

Граф G называется $K_{1,p}$ -ограниченным ($p \geq 3$) [7], если для любого подграфа H графа G , изоморфного $K_{1,p}$, порожденный подграф $G(V(H))$ содержит по крайней мере $p + (p - 2)$ ребер. Легко видеть, что граф является $K_{1,3}$ -свободным тогда и только тогда, когда он $K_{1,3}$ -ограниченный. Очевидно, что при $p \geq 3$ всякий $K_{1,p}$ -ограниченный граф является также $K_{1,p+1}$ -ограниченным, но обратное, вообще говоря, неверно [7]. Отсюда, в частности, следует, что класс $K_{1,4}$ -ограниченных графов является естественным расширением класса $K_{1,3}$ -свободных графов. Заметим также, что граф является $K_{1,4}$ -ограниченным тогда и только тогда, когда он является $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -свободным, а условие $K_{1,5}$ -ограниченности равносильно запрету четырех порожденных подграфов порядка 6: $K_{1,5}$, $K_{1,5} + e$, $K_1 + (2K_2 \cup K_1)$ и $K_1 + (P_3 \cup 2K_1)$.

Назовем граф G сильно $K_{1,p}$ -ограниченным ($p \geq 3$), если для любого подграфа H графа G , изоморфного $K_{1,p}$, порожденный подграф $G(V(H))$ содержит по крайней мере $p + \lfloor (p - 1)^2 / 4 \rfloor$ ребер. Легко видеть, что при $p \in \{3, 4\}$ граф является $K_{1,p}$ -ограниченным тогда и только тогда, когда он сильно $K_{1,p}$ -ограниченный. Также имеет место следующее утверждение.

Т е о р е м а 1. *Для любого целого числа $p \geq 3$ всякий сильно $K_{1,p}$ -ограниченный граф является также сильно $K_{1,p+1}$ -ограниченным, но обратное, вообще говоря, неверно.*

Отсюда, в частности, следует, что класс сильно $K_{1,5}$ -ограниченных графов, определяемый семью запрещенными порожденными подграфами порядка 6, является альтернативным расширением класса $K_{1,4}$ -ограниченных графов. При этом класс сильно $K_{1,p+1}$ -ограниченных графов

является наиболее узким расширением класса сильно $K_{1,p}$ -ограниченных графов в терминах требований к числу ребер в подграфе, порожденном $V(K_{1,p+1})$. По этой причине такое расширение сохраняет максимально возможное число структурных свойств, которыми обладают все графы класса.

Пусть s – положительное целое число. Граф G называется s -факторно-критическим, если для любого подмножества $S \subseteq V(G)$, $|S| = s$, в графе $G - S$ существует совершенное паросочетание. Если $s = 1$, то s -факторно-критический граф будем называть просто факторно-критическим. Заметим, что любой факторно-критический граф всегда связан и имеет нечетный порядок.

Изучение условий существования совершенных паросочетаний – одно из весьма популярных направлений теории графов. Хронологически первой работой, посвященной достаточным условиям существования совершенного паросочетания, была, по-видимому, статья Ю. Петерсена 1891 г. [12].

Т е о р е м а 2 (Ю. Петерсен [12]). *В любом реберно 2-связном 3-регулярном графе существует совершенное паросочетание.*

Обозначим через $c_o(H)$ число компонент нечетного порядка графа H . Следующая теорема, принадлежащая У. Татту, является наиболее значительным результатом среди всех, касающихся совершенных паросочетаний в графах общего вида.

Т е о р е м а 3 (У. Татт [13]). *В графе G совершенное паросочетание существует тогда и только тогда, когда для любого подмножества $S \subseteq V(G)$ вершин верно неравенство $c_o(G - S) \leq |S|$.*

В заключение этого раздела упомянем одну интересную характеристику, касающуюся s -факторно-критических графов и естественным образом обобщающую теорему 3, несмотря на то что случай $s = 0$ формально не допускается в определении s -факторно-критического графа.

Т е о р е м а 4 (Yu Q. [14]). *Граф G является s -факторно-критическим тогда и только тогда, когда $|G| \equiv s \pmod{2}$ и для любого подмножества $S \subseteq V(G)$ вершин, $|S| \geq s$, верно неравенство $c_o(G - S) \leq |S| - s$.*

Новые достаточные условия. При исследовании достаточных условий существования совершенного паросочетания в $K_{1,p}$ -ограниченных графах нами получены следующие результаты.

Т е о р е м а 5. *Пусть G – реберно 3-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка. Тогда в графе G существует совершенное паросочетание.*

Заметим также, что существует реберно 2-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка,

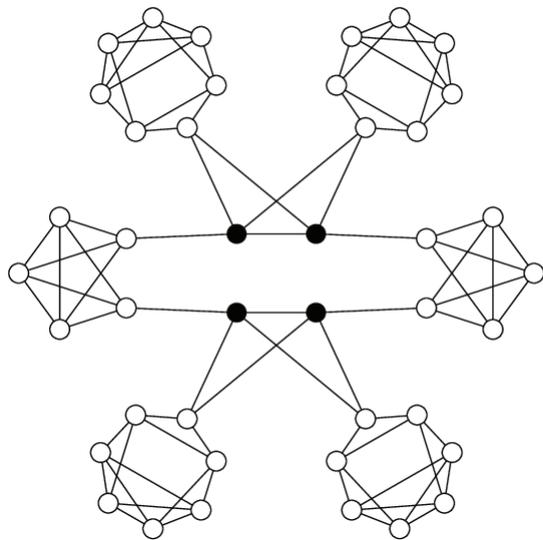


Рис. 1. Реберно 2-связный 4-регулярный $K_{1,4}$ -ограниченный граф порядка 42, не содержащий совершенного паросочетания

Fig. 1. 2-edge connected 4-regular $K_{1,4}$ -restricted graph of order 42 without a perfect matching

не содержащий совершенного паросочетания (рис. 1; на этом и последующих рисунках черным цветом выделены вершины множества S , удаление которого из исходного графа приводит к графу с числом компонент нечетного порядка, большим чем $|S|$). В связи с этим вызывает обоснованный интерес дополнительное ограничение, например, на степени вершин, при выполнении которого в реберно 2-связном $K_{1,4}$ -ограниченном графе четного порядка существует совершенное паросочетание.

Т е о р е м а 6. *Пусть G – реберно 2-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф. Если степень каждой вершины графа G – нечетное число, то в этом графе существует совершенное паросочетание.*

Теорема 6 обобщает приведенную выше теорему Ю. Петерсена, поскольку всякий 3-регулярный граф является $K_{1,4}$ -ограниченным. Также нами установлено следующее достаточное условие.

Т е о р е м а 7. *Пусть G – реберно 2-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка. Если $\delta(G) \geq 6$, то в графе G существует совершенное паросочетание.*

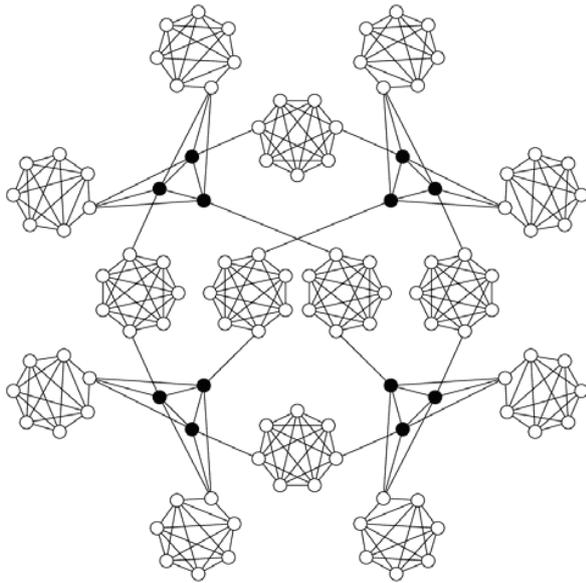


Рис. 2. Реберно 2-связный $\{5, 6\}$ -регулярный $K_{1,4}$ -ограниченный граф порядка 110, не содержащий совершенного паросочетания

Fig. 2. 2-edge connected $\{5, 6\}$ -regular $K_{1,4}$ -restricted graph of order 110 without a perfect matching

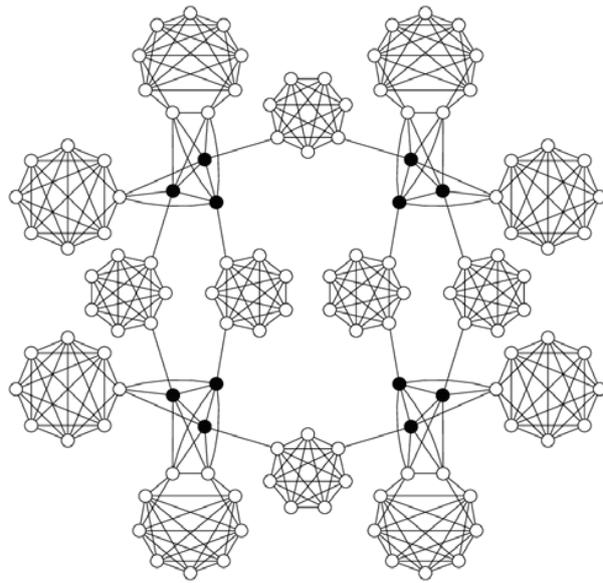


Рис. 3. Реберно 2-связный $\{6, 7\}$ -регулярный сильно $K_{1,5}$ -ограниченный граф порядка 122, не содержащий совершенного паросочетания

Fig. 3. 2-edge connected $\{6, 7\}$ -regular strongly $K_{1,5}$ -restricted graph of order 122 without a perfect matching

Из теорем 6 и 7 получается любопытное следствие.

С л е д с т в и е 1. Для любого $r \neq 4$ в каждом реберно 2-связном r -регулярном $K_{1,4}$ -ограниченном графе четного порядка существует совершенное паросочетание.

Как показывает пример графа, приведенного на рис. 1, условие $r \neq 4$ в этом следствии является обязательным. Также условия теорем 6 и 7 неулучшаемы в том смысле, что существуют реберно 2-связные 4-регулярный и $\{5, 6\}$ -регулярный $K_{1,4}$ -ограниченные графы, не содержащие совершенного паросочетания (рис. 1 и 2 соответственно). Кроме того, условие $K_{1,4}$ -ограниченности в теореме 7 нельзя заменить на условие сильной $K_{1,5}$ -ограниченности, поскольку существует реберно 2-связный $\{6, 7\}$ -регулярный сильно $K_{1,5}$ -ограниченный граф, не содержащий совершенного паросочетания (рис. 3). Тем не менее, если поднять ограничение снизу на степени вершин до семи, то такое ослабление условия $K_{1,4}$ -ограниченности графа становится возможным.

Т е о р е м а 8. Пусть G – реберно 2-связный сильно $K_{1,5}$ -ограниченный граф четного порядка. Если $\delta(G) \geq 7$, то в графе G существует совершенное паросочетание.

Как показывает следующая теорема, ослабить условие $K_{1,4}$ -ограниченности графа в теореме 7 до условия $K_{1,5}$ -ограниченности или сильной $K_{1,6}$ -ограниченности не представляется возможным ни при каком ограничении снизу на степени вершин.

Т е о р е м а 9. Для любого целого числа d существует 2-связный $K_{1,5}$ -ограниченный сильно $K_{1,6}$ -ограниченный граф четного порядка, степени вершин которого не меньше d , не содержащий совершенного паросочетания.

Возможно, добиться описанного выше ослабления условия $K_{1,4}$ -ограниченности удастся за счет усиления условия связности графа до 3-связности (вершинной или реберной). Тем не менее, как показывает следующая теорема, при фиксированном ограничении на число вершинной связности ослабление условия $K_{1,4}$ -ограниченности графа в теореме 7 за счет усиления ограничения снизу на степени вершин не может осуществляться сколь угодно большое число раз.

Т е о р е м а 10. Для любого положительного целого числа k существует целое число $p = p(k) \geq 3$, при котором для любого целого числа d существует k -связный сильно $K_{1,p}$ -ограниченный граф четного порядка, степени вершин которого не меньше d , не содержащий совершенного паросочетания.

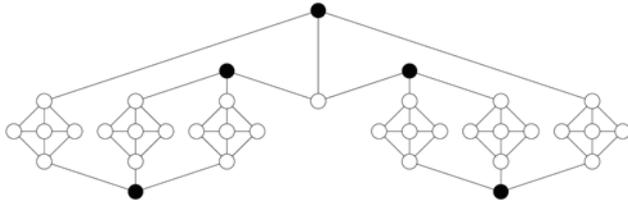


Рис. 4. 2-связный $\{3, 4\}$ -регулярный $K_{1,4}$ -ограниченный граф порядка 36, не содержащий совершенного паросочетания

Fig. 4. 2-connected $\{3, 4\}$ -regular $K_{1,4}$ -restricted graph of order 36 without a perfect matching

r -регулярном $K_{1,4}$ -ограниченном графе четного порядка существует совершенное паросочетание.

Отметим следующий факт. Всякий 2-связный 3-регулярный (а значит, $K_{1,4}$ -ограниченный) граф, как и всякий 2-связный 4-регулярный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка, содержит совершенное паросочетание. Тем не менее, существует 2-связный $\{3, 4\}$ -регулярный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка, не содержащий совершенного паросочетания (рис. 4).

Результат теоремы 11 успешно переносится на графы нечетного порядка следующим образом.

Т е о р е м а 12. Пусть G – 2-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф нечетного порядка. Если $\delta(G) \geq 4$, то граф G является факторно-критическим.

Заметим, что условие $K_{1,p}$ -ограниченности (сильной $K_{1,p}$ -ограниченности) является требованием только к подграфам, порожденным окружениями вершин степени не меньше p . Поэтому в теоремах 11 и 12 ограничение снизу на степени вершин «приводит в действие» условие $K_{1,4}$ -ограниченности.

В заключение отметим, что перенести результат теорем 5 и 7 на графы нечетного порядка подобно переходу от теоремы 11 к теореме 12 не представляется возможным ввиду следующего утверждения.

Т е о р е м а 13. Для любого положительного целого числа k существует реберно k -связный $K_{1,3}$ -свободный не факторно-критический граф нечетного порядка, степени всех вершин которого не меньше $k + 1$.

Доказательства и схемы доказательств. В этом разделе приведем доказательства теорем 1 и 5–13, некоторые в виде схем.

Д о к а з а т е л ь с т в о т е о р е м ы 1. Пусть граф G является сильно $K_{1,p}$ -ограниченным. Рассмотрим подграф H графа G , порожденный множеством $\{v_1, v_2, \dots, v_{p+1}\}$ вершин, смежных с произвольной вершиной $u \in V(G)$. Предположим, что граф H содержит ровно k ребер. Рассмотрим в графе H вершину v_i максимальной степени. Тогда $\deg_H v_i \geq \left\lceil \frac{2k}{p+1} \right\rceil$. В силу свойства

сильной $K_{1,p}$ -ограниченности графа G число ребер в графе $H - \{v_i\}$ не меньше $\left\lfloor \frac{(p-1)^2}{4} \right\rfloor$. Значит,

$$k \geq \left\lceil \frac{2k}{p+1} \right\rceil + \left\lfloor \frac{(p-1)^2}{4} \right\rfloor \geq \frac{2k}{p+1} + \frac{(p-1)^2 - 1}{4},$$

откуда получаем, что

$$k \geq \frac{(p-1)^2 - 1}{4} \frac{p+1}{p-1} = \frac{p(p-2)(p+1)}{4(p-1)} = \frac{p^2}{4} - \frac{2p}{4(p-1)} > \left\lfloor \frac{p^2}{4} \right\rfloor - 1,$$

т. е. $k \geq \left\lfloor \frac{p^2}{4} \right\rfloor$, а это свидетельствует о сильной $K_{1,p+1}$ -ограниченности графа G . Остается заметить, что граф $K_{1,p}$ является сильно $K_{1,p+1}$ -ограниченным, но не является сильно $K_{1,p}$ -ограниченным. Теорема доказана.

Легко видеть, что для произвольного графа G и любого подмножества $S \subseteq V(G)$ выполняется следующее свойство: $c_0(G - S) - |S| \equiv |G| \pmod{2}$. Отсюда следует, что $c_0(G - S) \equiv |S| \pmod{2}$, если

Замена в теореме 7 условия реберной 2-связности на условие (вершинной) 2-связности позволяет понизить минимальную степень вершин, достаточную для существования в графе совершенного паросочетания.

Т е о р е м а 11. Пусть G – 2-связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф четного порядка. Если $\delta(G) \geq 4$, то в графе G существует совершенное паросочетание.

Из теорем 6 и 11 получаем следствие.

С л е д с т в и е 2. В любом 2-связном

$|G|$ – четное число, и $c_0(G - S) \equiv |S| + 1 \pmod{2}$ в противном случае. В дальнейшем будем использовать эти простые свойства, не ссылаясь на них.

Прежде чем перейти к обоснованию теорем 5–13, установим справедливость двух вспомогательных утверждений.

Л е м м а 1. Пусть связный граф G четного порядка не содержит совершенного паросочетания. Тогда существует непустое подмножество $S \subseteq V(G)$ вершин графа G , обладающее следующими свойствами: 1) $c_0(G - S) > |S|$; 2) множество S минимально по включению среди множеств, обладающих свойством 1; 3) каждая вершина из S смежна с вершинами не менее чем трех компонент нечетного порядка графа $G - S$.

Д о к а з а т е л ь с т в о. Пустое множество не обладает свойством 1, поскольку граф G связан, а его порядок четный. Существование множества $S \subseteq V(G)$, обладающего свойством 1, обеспечено теоремой 3. Более того, так как граф G имеет четный порядок, то $c_0(G - S) \geq |S| + 2$. Заметим, что если $|S| = 1$, то множество S обладает свойством 2, а также выполняется неравенство $c_0(G - S) \geq 3$ и, следовательно, множество S обладает свойством 3. Поэтому далее будем считать, что $|S| \geq 2$.

Рассмотрим минимальное по включению множество S , обладающее свойством 1, и покажем, что S также обладает свойством 3. Предположим, что существует вершина $v \in S$, смежная с вершинами не более чем двух компонент нечетного порядка графа $G - S$. Положим $S^- = S \setminus \{v\}$. Тогда, как нетрудно видеть, $c_0(G - S^-) \geq c_0(G - S) - 2$. Отсюда, учитывая $|S^-| = |S| - 1$, получаем неравенство $c_0(G - S^-) - |S^-| \geq c_0(G - S) - |S| - 1$. Из этого неравенства и доказанного выше соотношения $c_0(G - S) - |S| \geq 2$ следует, что $c_0(G - S^-) > |S^-|$, т. е. для непустого собственного подмножества $S^- \subset S$ выполняется свойство 1. Но это противоречит минимальности множества S относительно свойства 1. Следовательно, вершина v смежна с вершинами не менее чем трех компонент нечетного порядка графа $G - S$. Лемма доказана.

Л е м м а 2. Пусть связный $K_{1,4}$ -ограниченный граф G четного порядка не содержит совершенного паросочетания. Тогда существует непустое подмножество $S \subseteq V(G)$ вершин графа G , обладающее следующими свойствами: 1) $c_0(G - S) > |S|$; 2) множество S минимально по включению среди множеств, обладающих свойством 1; 3) каждая вершина из S смежна ровно с тремя вершинами из $V(G) \setminus S$, причем эти три вершины лежат в попарно различных компонентах нечетного порядка графа $G - S$.

Д о к а з а т е л ь с т в о. Рассмотрим произвольное множество $S \subseteq V(G)$, содержащее вершину $v \in S$, смежную с вершинами не менее чем трех компонент графа $G - S$. Пусть $v \sim \{a, b, c\}$, где a, b и c принадлежат различным компонентам графа $G - S$. Предположим, что вершина v смежна еще с вершиной $d \in V(G) \setminus S$, отличной от a, b и c . Тогда d смежна не более, чем с одной из вершин множества $\{a, b, c\}$. Следовательно, число ребер подграфа $G(\{v, a, b, c, d\})$ не превосходит пяти, что противоречит свойству $K_{1,4}$ -ограниченности графа G . Таким образом, для $K_{1,4}$ -ограниченного графа G непустое множество S из леммы 1 обладает свойствами 1–3 настоящей леммы. Лемма доказана.

Теперь приступим к доказательству теорем 5–13.

Д о к а з а т е л ь с т в о т е о р е м ы 5. Предположим, что граф G не содержит совершенного паросочетания. Рассмотрим непустое множество $S \subseteq V(G)$, обладающее свойствами 1–3 из леммы 2. Поскольку каждая вершина $v \in S$ смежна ровно с тремя вершинами из множества $V(G) \setminus S$, то число ребер с одним концом в S , а другим – в $V(G) \setminus S$ равно $3|S|$. С другой стороны, указанные три вершины, смежные с v , лежат в попарно различных компонентах нечетного порядка графа $G - S$. Отсюда с учетом неравенства $c_0(G - S) > |S|$ получаем, что вершинам хотя бы одной из компонент H нечетного порядка графа $G - S$ инцидентно меньше трех ребер с одним концом в S , а другим – в $V(H)$. Но это противоречит условию реберной 3-связности графа G . Полученное противоречие доказывает, что граф G содержит совершенное паросочетание. Теорема доказана.

Д о к а з а т е л ь с т в о т е о р е м ы 6. Поскольку степень каждой вершины графа G нечетна, то его порядок $|G|$ – четное число. Предположим, что граф G не содержит совершенного паросочетания. Рассмотрим непустое множество $S \subseteq V(G)$, обладающее свойствами 1–3 из леммы 2. Пусть H – произвольная компонента нечетного порядка графа $G - S$. Тогда число m_H ребер

графа G с одним концом во множестве S , а другим – во множестве $V(H)$, является нечетным. Этот факт вытекает из нечетности степеней вершин графа G , нечетности порядка $|H|$ и очевидного равенства $\sum_{v \in V(H)} \deg_G v - 2|E(H)| = m_H$. Отсюда и из условия реберной 2-связности графа G получаем, что $m_H \geq 3$. С другой стороны, согласно лемме 2 каждая вершина из S смежна ровно с тремя вершинами из $V(G) \setminus S$, причем эти три вершины лежат в попарно различных компонентах нечетного порядка графа $G - S$. Следовательно, $3|S| = \sum_{H_i} m_{H_i}$, где суммирование производится по всем компонентам H_i нечетного порядка графа $G - S$. Отсюда, учитывая, что $m_{H_i} \geq 3$, приходим к противоречию с неравенством $c_0(G - S) > |S|$. Значит, в графе G существует совершенное паросочетание. Теорема доказана.

Для упрощения дальнейшего изложения введем дополнительные определения и докажем еще одну лемму. Будем считать, что граф G и подмножество $S \subseteq V(G)$ его вершин зафиксированы. Обозначим через C_S множество всех компонент графа $G - S$, а через C_v – компоненту из множества C_S , содержащую вершину $v \in V(G) \setminus S$. Зафиксируем подмножество $T \subseteq S$ и назовем весом компоненты $H \in C_S$ относительно подмножества T число

$$w_T(H) = \min \left\{ 1, \frac{1}{2} \left| \{ (u, v) \in T \times V(H) \mid u \sim v \} \right| \right\}.$$

Таким образом, по определению числа $w_T(H)$ имеем $w_T(H) \in \left\{ 0, \frac{1}{2}, 1 \right\}$. При этом $w_T(H) = 0$, если $T \cap V(H) = \emptyset$, $w_T(H) = \frac{1}{2}$, если в графе G между вершинами множества T и вершинами множества $V(H)$ есть ровно одно ребро, и $w_T(H) = 1$, если в графе G между вершинами множества T и вершинами множества $V(H)$ есть хотя бы два ребра.

Весом подмножества $T \subseteq S$ назовем число $W(T)$, равное суммарному весу компонент $H \in C_S$ относительно T , т. е. $W(T) = \sum_{H \in C_S} w_T(H)$.

Для подмножества $U \subseteq V(G) \setminus S$ через $m(T, \bar{U})$ обозначим число ребер с одним концом в $T \subseteq S$, а другим – в $V(G) \setminus (S \cup \bigcup_{v \in U} V(C_v))$. Тогда, как легко видеть,

$$W(T) = \sum_{H \in C_S} w_T(H) \leq \sum_{v \in U} w_T(C_v) + \frac{1}{2} m(T, \bar{U}).$$

Следовательно, с учетом неравенства $w_T(C_v) \leq 1$ получаем, что

$$W(T) \leq |U| + \frac{1}{2} m(T, \bar{U}). \quad (1)$$

Л е м м а 3. Пусть G – реберно 2-связный граф четного порядка и $S \subseteq V(G)$ – произвольное непустое подмножество его вершин, для которого $c_0(G - S) > |S|$. Пусть далее S_1, S_2, \dots, S_k – все области связности графа $G(S)$. Тогда найдется хотя бы одна область $S_i \subseteq S$, $1 \leq i \leq k$, для которой выполняется неравенство

$$W(S_i) > |S_i|. \quad (2)$$

Д о к а з а т е л ь с т в о. Предположим, что для каждой области связности S_i , $i = 1, 2, \dots, k$, графа $G(S)$ выполняется неравенство $W(S_i) \leq |S_i|$. Тогда с учетом неравенства $\sum_{i=1}^k w_{S_i}(H) \geq 1$ для $H \in C_S$, верного в силу реберной 2-связности графа G , имеем

$$|S| = \sum_{i=1}^k |S_i| \geq \sum_{i=1}^k W(S_i) = \sum_{i=1}^k \sum_{H \in C_S} w_{S_i}(H) = \sum_{H \in C_S} \sum_{i=1}^k w_{S_i}(H) \geq \sum_{H \in C_S} 1 = |C_S| = c_0(G - S).$$

Полученное неравенство $|S| \geq c_0(G - S)$ противоречит условию леммы. Таким образом, исходное предположение неверно, т. е. найдется хотя бы одна область $S_i \subseteq S$, $1 \leq i \leq k$, для которой $W(S_i) > |S_i|$. Лемма доказана.

Д о к а з а т е л ь с т в о т е о р е м ы 7. Предположим, что граф G не содержит совершенного паросочетания. Зафиксируем непустое множество S , обладающее свойствами 1–3 из леммы 2. Согласно свойству 3 каждая вершина из S смежна ровно с тремя вершинами из $V(G) \setminus S$, которые, в свою очередь, лежат в трех попарно различных компонентах нечетного порядка графа $G - S$.

Отсюда с учетом $K_{1,4}$ -ограниченности графа G и условия $\deg_G v \geq 6$, верного для каждой вершины v графа G , получаем следующие дополнительные свойства вершин множества S : 4) если вершины $u, v \in S$ смежны в графе G и $v \sim \{a, b, c\}$, где $a, b, c \in V(G) \setminus S$, то вершина u смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$; 5) каждая вершина множества S смежна хотя бы с тремя вершинами из S . Будем использовать эти свойства множества S на протяжении всего доказательства теоремы, порой явно не ссылаясь на них.

Пусть S_1, S_2, \dots, S_k – все области связности графа $G(S)$.

У т в е р ж д е н и е 1. Пусть S_j – произвольная область связности графа $G(S)$, а T – любое собственное подмножество множества S_j , порождающее связный подграф $G(T)$. Если $|T| \geq 2$, то существует множество T^+ , для которого $T \subset T^+ \subseteq S_j$ и $W(T^+) - |T^+| \leq W(T) - |T|$, а порожденный подграф $G(T^+)$ связан.

Д о к а з а т е л ь с т в о. Рассмотрим две смежные вершины $v \in T$ и $x \in S_j \setminus T$. Положим $T^+ = T \cup \{x\}$. Тогда подграф $G(T^+)$ – связный. Пусть v смежна также с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$. Поскольку подграф $G(T)$ связный и $|T| \geq 2$, то существует вершина $u \in T$, смежная с вершиной v и, следовательно, хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$. Не нарушая общности, будем считать, что $u \sim \{a, b\}$. Отсюда получаем $w_T(C_a) = w_T(C_b) = 1$, а значит, и $w_{T^+}(C_a) = w_{T^+}(C_b) = 1$.

Вершина x , будучи смежной с вершиной v , также смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$. Обозначим через d третью вершину из $V(G) \setminus S$, смежную с x (возможно, $d \in V(C_c)$ для некоторой $z \in \{a, b, c\}$). Тогда, как нетрудно видеть, выполняются следующие неравенства:

$$w_{T^+}(C_c) \leq w_T(C_c) + \frac{1}{2}, w_{T^+}(C_d) \leq w_T(C_d) + \frac{1}{2}. \quad (3)$$

Веса всех остальных компонент графа $G - S$ относительно множеств T и T^+ совпадают, т. е. $w_T(H) = w_{T^+}(H)$ для любой компоненты $H \in C_S \setminus \{C_c, C_d\}$. Отсюда с учетом очевидного соотношения

$$W(T^+) = W(T) + \sum_{H \in C_S} (w_{T^+}(H) - w_T(H))$$

приходим к неравенству

$$W(T^+) \leq W(T) + \sum_{z \in \{c, d\}} (w_{T^+}(C_z) - w_T(C_z)),$$

которое будет строгим, если $c \neq d$, $C_c = C_d$ и $w_{T^+}(C_c) > w_T(C_c)$.

Используя полученное неравенство вместе с (3), имеем

$$W(T^+) - |T^+| \leq W(T) + \sum_{z \in \{c, d\}} (w_{T^+}(C_z) - w_T(C_z)) - |T^+| \leq W(T) + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} - (|T| + 1) = W(T) - |T|,$$

что и доказывает утверждение.

Рассмотрим любые две смежные вершины $u, v \in S$ и покажем, что существуют ровно две вершины из $V(G) \setminus S$, одновременно смежные с u и v . Пусть v смежна с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$. В силу свойства 4 вершина u смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$. Предположим, что $u \sim \{a, b, c\}$. В силу свойства 5 подмножество $S^- = S \setminus \{u, v\}$ непусто. Подграф $G - S^-$ получается из подграфа $G - S$ добавлением вершин u и v , а также ребер ua, ub, uc, va, vb, vc и uv . При этом компоненты C_a, C_b и C_c нечетного порядка вместе с вершинами u и v объединяются в одну компоненту нечетного порядка графа $G - S^-$, а все остальные компоненты графа $G - S$ становятся компонентами графа $G - S^-$. Значит, $c_0(G - S^-) = c_0(G - S) - 3 + 1 = c_0(G - S) - 2$ и $|S^-| = |S \setminus \{u, v\}| = |S| - 2$. Тогда в силу свойства 1 для множества S^- это же свойство выполняется и для множества S^- , что противоречит свойству 2 – минимальности множества S по включению. Следовательно, для любых двух смежных вершин $u, v \in S$ существуют ровно две вершины из $V(G) \setminus S$, одновременно смежные с u и v .

В силу леммы 3 существует область $S_i \subseteq S$, $1 \leq i \leq k$, для которой выполняется (2). Для дальнейшего изложения доказательства зафиксируем эту область S_i .

Из утверждения 1 следует, что если подмножество T множества S_i порождает связный подграф $G(T)$ и $|T| \geq 2$, то верно

$$W(T) > |T|, \quad (4)$$

поскольку в противном случае, итеративно применяя утверждение 1 для все большего надмножества множества T , получим противоречие с (2) для области S_i .

Допустим, что существует вершина $v \in S_i$ степени не менее семи, смежная с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$. Пусть множество $T \subseteq S_i$ состоит из вершины v и всех смежных с ней вершин из области S_i , тогда $|T| \geq 5$. Согласно доказанному выше каждая вершина из множества $T \setminus \{v\}$ смежна ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$ и, следовательно, ровно с одной вершиной из множества $V(G) \setminus (S \cup \{a, b, c\})$. Применяя (1) при $U = \{a, b, c\}$, получаем, что

$$W(T) \leq |U| + \frac{1}{2}m(T, \bar{U}) \leq 3 + \frac{|T|-1}{2} = \frac{5}{2} + \frac{|T|}{2} \leq |T|,$$

а это противоречит (4). Значит, все вершины из области S_i имеют степень шесть в графе G , т. е. каждая из них смежна ровно с тремя вершинами из S_i .

Пусть существуют две смежные вершины $u, v \in S_i$, не смежные одновременно ни с одной вершиной из области S_i . Пусть T^- – множество вершин из S_i , смежных с вершиной u или вершиной v и отличных от u и v . Тогда $|T^-| = 4$. Пусть вершина v смежна с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$. Тогда вершина u смежна с двумя из этих трех вершин и вершиной $d \in V(G) \setminus (S \cup \{a, b, c\})$. Каждая вершина из множества T^- смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c, d\}$ и не более чем с одной вершиной из множества $V(G) \setminus (S \cup \{a, b, c, d\})$. Из (1) при $T = T^- \cup \{u, v\}$ и $U = \{a, b, c, d\}$ получаем, что

$$W(T) \leq |U| + \frac{1}{2}m(T, \bar{U}) \leq 4 + \frac{|T^-|}{2} = 6 = |T|,$$

а это противоречит (4). Следовательно, любые две смежные вершины из области S_i одновременно смежны хотя бы с одной вершиной из S_i . Рассмотрим тройку попарно смежных вершин $u, v, x \in S_i$. Существует еще ровно одна вершина $y \in S_i \setminus \{u, x\}$, смежная с вершиной v . Вершина y смежна хотя бы с одной из вершин u и x , иначе смежные вершины v и y не имеют общих соседей в S_i . Не нарушая общности, будем считать, что $y \sim u$. Если вершина x не смежна с вершиной y , то она смежна с вершиной $z \in S_i \setminus \{u, v, y\}$. Тогда вершина z должна быть смежна хотя бы с одной из вершин u и v . Последнее невозможно, поскольку каждая из вершин u и v уже смежна с тремя вершинами из области S_i . Значит, вершины x и y смежны.

Пусть вершина v смежна с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$. Тогда вершина u смежна ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$ и вершиной $d \in V(G) \setminus (S \cup \{a, b, c\})$. Не нарушая общности, будем считать, что $u \sim \{a, b\}$. Вершина x также смежна ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$ и ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, d\}$. Легко видеть, что возможны три варианта: $x \sim \{a, b, e\}$, где $e \in V(G) \setminus (S \cup \{a, b, c, d\})$, $x \sim \{a, c, d\}$ и $x \sim \{b, c, d\}$. Последние два варианта симметричны относительно вершин a и b , поэтому рассмотрим только один из них.

Если $x \sim \{a, b, e\}$, то вершина y смежна ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$, ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, d\}$ и ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, e\}$. Легко видеть, что тогда $y \sim \{a, b\}$. Из (1) при $T = \{u, v, x, y\}$ и $U = \{a, b\}$ получаем, что

$$W(T) \leq |U| + \frac{1}{2}m(T, \bar{U}) \leq 2 + \frac{4}{2} = 4 = |T|,$$

а это противоречит (4).

Пусть $x \sim \{a, c, d\}$. В этом случае вершина y смежна ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$, ровно с двумя вершинами из множества $\{a, b, d\}$ и ровно с двумя вершинами из множества $\{a, c, d\}$. Легко видеть, что тогда $y \sim \{b, c, d\}$. Из (1) при $T = \{u, v, x, y\}$ и $U = \{a, b, c, d\}$ получаем, что

$$W(T) \leq |U| + \frac{1}{2}m(T, \bar{U}) \leq 4 + \frac{0}{2} = 4 = |T|.$$

Из полученного противоречия с (4) следует, что исходное предположение об отсутствии в графе G совершенного паросочетания неверно. Теорема доказана.

Схема доказательства теоремы 8. Предположим, что граф G не содержит совершенного паросочетания. Зафиксируем непустое множество S , обладающее свойствами 1–3 из леммы 1. Пусть S_1, S_2, \dots, S_k – все области связности графа $G(S)$. В силу леммы 3 существует область $S_i \subseteq S$, $1 \leq i \leq k$, для которой выполняется (2). Для дальнейшего изложения доказательства зафиксируем эту область S_i .

Для доказательства теоремы можно последовательно сделать следующие выводы. Каждая вершина из S смежна с тремя или четырьмя вершинами из $V(G) \setminus S$. Также никакая вершина из S_i не может быть смежна с четырьмя попарно несмежными вершинами из $V(G) \setminus S$. Для любых двух смежных вершин $u, v \in S_i$ существует не более двух общих компонент, т. е. компонент нечетного порядка из C_S , каждая из которых содержит как вершину, смежную с u , так и вершину, смежную с v . Если вершина из S_i смежна с четырьмя вершинами из $V(G) \setminus S$, то две из них смежны друг с другом и со всеми вершинами из S_i . Этот случай разбивается на три подслучая, в каждом из которых обнаруживается противоречие. Значит, каждая вершина из S_i смежна ровно с тремя вершинами из $V(G) \setminus S$. Для любых двух смежных вершин $u, v \in S_i$ существует вершина из $V(G) \setminus S$, смежная с ними обеими. Тем не менее, число таких вершин не может быть равно ни одному, ни двум. Наличие же трех таких вершин противоречит выводу о числе общих для u и v компонент. Таким образом, совокупность этих результатов противоречит предположению об отсутствии совершенного паросочетания в графе G . Теорема доказана.

Доказательство теоремы 9. Для каждого четного числа $\ell \geq 4$ построим граф G_ℓ следующим образом. Рассмотрим $2\ell - 4$ копии $C_0, C_1, \dots, C_{2\ell-5}$ полного графа $K_{\ell+1}$. В каждом таком графе C_i зафиксируем две вершины $u_{i,0}$ и $u_{i,1}$ при $i = 0, 1, \dots, 2\ell - 5$. Далее рассмотрим две копии C'_0 и C'_1 полного графа $K_{\ell-3}$, где $V(C'_j) = \{v_{j,0}, v_{j,1}, \dots, v_{j,\ell-4}\}$ при $j = 0, 1$. Теперь построим граф G_ℓ , добавив к дизъюнкционному объединению $\bigcup_{i=0}^{2\ell-5} C_i \cup \bigcup_{j=0}^1 C'_j$ рассматриваемых полных графов множество ребер вида

$$\{u_{2k,j}v_{j,k}, u_{2k+1,j}v_{j,k}, u_{2\ell-6,j}v_{0,k}, u_{2\ell-5,j}v_{1,k} \mid j = 0, 1 \forall k = 0, 1, \dots, \ell - 4\}.$$

Нетрудно проверить, что G_ℓ является 2-связным $K_{1,5}$ -ограниченным сильно $K_{1,6}$ -ограниченным графом порядка $2\ell^2 - 10$ с $\delta(G_\ell) = \ell$. Кроме того, при удалении из графа G_ℓ множества $V(C'_0 \cup C'_1)$ мощности $2\ell - 6$ получается граф, содержащий $2\ell - 4$ компоненты связности нечетного порядка, что доказывает, согласно теореме 3, отсутствие совершенного паросочетания в графе G_ℓ . Следовательно, для заданного целого числа d условию теоремы удовлетворяет граф G_ℓ при $\ell = \max \left\{ 4, \left\lceil \frac{d}{2} \right\rceil \right\}$. Теорема доказана.

Схема доказательства теоремы 10. Далее будем полагать, что $d \geq k$ и число d четное. Это не нарушает общности, поскольку d является ограничением снизу на степени вершин графа.

Для начала формально опишем графы $G_{k,d}$, показывающие справедливость утверждения теоремы. Рассмотрим $2d + 6$ копий $C_0, C_1, \dots, C_{2d+5}$ полного графа K_{d+1} , где $V(C_i) = \{v_{i,0}, v_{i,1}, \dots, v_{i,d}\}$ при $i = 0, 1, \dots, 2d + 5$. Пусть $V(G_{k,d}) = \bigcup_{i=0}^{2d+5} V(C_i)$ и

$$\begin{aligned} E(G_{k,d}) = & \{v_{i,s}v_{i,t} \mid i = 0, 1, \dots, 2d + 5 \forall 0 \leq s < t \leq d\} \cup \\ & \cup \{v_{2d+2+\ell,s}v_{2d+4+\ell,t} \mid \ell = 0, 1 \forall s = 0, 1, \dots, d \forall t = 0, 1, \dots, d\} \cup \\ & \cup \{v_{2d+4+\lfloor t/(kd+k) \rfloor, t \bmod (d+1)}v_{t \bmod (2d+2), \lfloor t/(2d+2) \rfloor} \mid t = 0, 1, \dots, k(2d+2) - 1\}. \end{aligned}$$

Опишем теперь эти же графы менее формально и вместе с тем отметим свойства полученных графов. Граф $G_{k,d}$ получается добавлением ребер к дизъюнкционному объединению $2d + 6$ полных графов порядка $d + 1$ каждый. Таким образом, уже выполнены ограничения на степени вершин и четность порядка графа. Кроме того, $V(C_{2d+2}) \sim V(C_{2d+4})$ и $V(C_{2d+3}) \sim V(C_{2d+5})$. Также каждая вершина из $V(C_{2d+4} \cup C_{2d+5})$ смежна ровно с k вершинами из $V\left(\bigcup_{i=0}^{2d+1} C_i\right)$, но не более чем с одной

вершиной из каждой клики $V(C_i)$. При этом для каждой клики $V(C_i)$, $i = 0, 1, \dots, 2d + 1$, всем ее вершинам в совокупности инцидентны ровно k ребер со вторым концом не из $V(C_i)$, причем эти k ребер попарно не смежны. Нетрудно показать, что из описанной структуры графа $G_{k,d}$ следует сильная $K_{1,p}$ -ограниченность этого графа при $p = 4k + 1$, а по теореме Х. Уитни [11, с. 147] – k -связность этого графа.

Легко видеть, что после удаления из графа $G_{k,d}$ множества $V(C_{2d+4} \cup C_{2d+5})$ мощности $2d + 2$ каждая из клик $V(C_0), V(C_1), \dots, V(C_{2d+3})$ порождает компоненту связности нечетного порядка. Значит, в силу теоремы 3 граф $G_{k,d}$ не содержит совершенного паросочетания. Теорема доказана.

Доказательство теоремы 11. Допустим, что граф G не содержит совершенного паросочетания. Рассмотрим непустое множество S , обладающее свойствами 1–3 из леммы 2. Степень каждой вершины графа G не меньше четырех, значит, у каждой вершины множества S есть хотя бы один сосед из S . Пусть вершина $v \in S$ смежна с вершинами $a, b, c \in V(G) \setminus S$, а также вершиной $u \in S$. Тогда, исходя из условия $K_{1,4}$ -ограниченности графа G и попарной несмежности вершин a, b и c , заключаем, что вершина u смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$.

Пусть S_1, S_2, \dots, S_k – все области связности графа $G(S)$. Одновершинные компоненты будем называть тривиальными. Заметим, что, исходя из условия вершинной 2-связности графа G , в каждой нетривиальной компоненте графа $G - S$ есть хотя бы две вершины, каждой из которых инцидентно хотя бы одно ребро со вторым концом из множества S . С другой стороны, исходя из условия $\delta(G) \geq 4$, для каждой тривиальной компоненты графа $G - S$ ее единственная вершина инцидентна хотя бы четырем таким ребрам.

В связи с этим переопределим понятие веса компоненты H графа $G - S$ относительно подмножества T множества S следующим образом:

$$w_T(H) = \begin{cases} \min \left\{ 1, \frac{1}{4} |\{(u, v) \in T \times V(H) \mid u \sim v\}| \right\}, & \text{если } |V(H)| = 1; \\ \min \left\{ 1, \frac{1}{2} |\{v \in V(H) \mid N(v) \cap T \neq \emptyset\}| \right\}, & \text{если } |V(H)| > 1. \end{cases}$$

Таким образом, каждое ребро, соединяющее вершину тривиальной компоненты $H \in C_S$ с вершиной множества T , добавляет $\frac{1}{4}$ к весу $w_T(H)$, а каждая вершина нетривиальной компоненты $F \in C_S$, смежная хотя бы с одной вершиной из T , добавляет $\frac{1}{2}$ к весу $w_T(F)$. При этом вес компоненты относительно множества T не превосходит 1. Весом множества $T \subseteq S$ по-прежнему будем называть число $W(T)$, равное сумме весов компонент графа $G - S$ относительно множества T : $W(T) = \sum_{H \in C_S} w_T(H)$. Заметим, что $\sum_{i=1}^k w_{S_i}(H) \geq 1$ для $H \in C_S$, поскольку $\delta(G) \geq 4$ и $G - 2$ -связен. Тогда, повторяя рассуждения из доказательства леммы 3, получаем, что для некоторого i , $1 \leq i \leq k$, верно $W(S_i) > |S_i|$. Для дальнейшего изложения доказательства зафиксируем эту область S_i .

Утверждение 2. Пусть S_j – произвольная область связности графа $G(S)$, а T – любое непустое собственное подмножество множества S_j . Тогда существует множество T^+ , для которого $T \subset T^+ \subseteq S_j$ и $W(T^+) - |T^+| \leq W(T) - |T|$.

Доказательство. Рассмотрим вершину $v \in T$, смежную с вершиной $x \in S_j \setminus T$. Пусть v смежна с вершинами a, b и c из $V(G) \setminus S$. Вершина x смежна хотя бы с двумя вершинами из множества $\{a, b, c\}$, исходя из условия $K_{1,4}$ -ограниченности графа G . Не нарушая общности, $x \sim \{a, b, d\}$, где $d \in V(G) \setminus S$.

Пусть $T^+ = T \cup \{x\}$. Если $C_a \in C_S$ – тривиальная компонента, то $w_{T^+}(C_a) \leq w_T(C_a) + \frac{1}{4}$. В противном случае $w_{T^+}(C_a) = w_T(C_a)$. Аналогично получаем, что $w_{T^+}(C_b) \leq w_T(C_b) + \frac{1}{4}$.

Учитывая, что $w_{T^+}(C_d) \leq w_T(C_d) + \frac{1}{2}$, а веса прочих компонент графа $G - S$ относительно множеств T и T^+ совпадают, получаем, что

$$W(T^+) - |T^+| = W(T) + \sum_{z \in \{a,b,d\}} (w_{T^+}(C_z) - w_T(C_z)) - |T^+| \leq W(T) + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{2} - (|T| + 1) = W(T) - |T|.$$

Таким образом, утверждение доказано.

Рассмотрим две смежные вершины $u, v \in S_i$. Пусть $a, b, c, d \in V(G) \setminus S_i$, $u \sim \{a, b, c\}$, $v \sim \{a, b, d\}$. Тогда независимо от того, являются ли компоненты $C_a, C_b \in C_S$ тривиальными, получаем, что $w_{\{u,v\}}(C_a) = w_{\{u,v\}}(C_b) = \frac{1}{2}$, а также $w_{\{u,v\}}(C_c) \leq \frac{1}{2}$ и $w_{\{u,v\}}(C_d) \leq \frac{1}{2}$. Значит, $W(\{u, v\}) \leq \frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 2 = |\{u, v\}|$. Итеративно применяя утверждение 2 для все большего надмножества множества $T = \{u, v\}$, получим $W(S_i) - |S_i| \leq W(\{u, v\}) - |\{u, v\}| \leq 0$, что противоречит неравенству $W(S_i) > |S_i|$ для области S_i . Значит, граф G содержит совершенное паросочетание. Таким образом, теорема доказана.

Схема доказательства теоремы 12. Здесь мы представим только схему доказательства, следуя которой несложно восстановить его целиком. Предположим, что граф G не является факторно-критическим. Тогда согласно теореме 4 при $s = 1$ существует множество S вершин графа G , для которого верно $c_o(G - S) > |S| - 1 \geq 0$. Поскольку $c_o(G - S) \not\equiv |S| \pmod{2}$, то $c_o(G - S) > |S|$.

Исходя из условия 2-связности графа G получаем, что $|S| \geq 2$. Повторяя рассуждения из доказательств лемм 1 и 2, получаем, что каждая вершина минимального по включению такого множества S смежна ровно с тремя вершинами графа $G - S$. Далее повторяем рассуждения из доказательства теоремы 11 и приходим к противоречию. Теорема доказана.

Доказательство теоремы 13. Примером такого графа является граф $G \cong K_1 + 2K_{2\ell+1}$ для любого целого положительного $\ell \geq k/2$. Действительно, $\delta(G) = 2\ell + 1 \geq k + 1$. Легко видеть, что граф G является реберно k -связным и $K_{1,3}$ -свободным. Если удалить доминирующую вершину из графа G , то граф распадется на две компоненты нечетного порядка, значит, он не является факторно-критическим. Таким образом, теорема доказана.

Заключение. В работе установлены новые достаточные условия существования совершенного паросочетания в графах с ограниченной локальной структурой, а также показана неулучшаемость полученных условий. Дальнейший интерес представляет исследование возможности ослабления локальных ограничений, накладываемых на граф для гарантированного наличия в нем совершенного паросочетания, за счет повышения требований к числу вершинной или реберной связности. Например, рассмотрение (реберно) k -связных (сильно) $K_{1,p}$ -ограниченных графов при $k \geq 3$ и $p \geq 6$.

Список использованных источников

1. Ловас, Л. Прикладные задачи теории графов. Теория паросочетаний в математике, физике, химии / Л. Ловас, М. Пламмер. – М., 1998. – 653 с.
2. Plummer, M. D. Graph factors and factorization: 1985–2003: A survey / M. D. Plummer // *Discrete Math.* – 2007. – Vol. 307, N 7–8. – P. 791–821. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2005.11.059>
3. Akiyama, J. Factors and factorizations of graphs. Proof techniques in factor theory / J. Akiyama, M. Kano. – Berlin, 2011. – Vol. 2031. – 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-21919-1>
4. Yu Q. R. Graph factors and matching extensions / Q. R. Yu, G. Liu. – Berlin, 2009. – 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-93952-8>
5. Li, R. Hamiltonicity of $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs / R. Li, R. H. Schelp // *Discrete Math.* – 2002. – Vol. 245, N 1–3. – P. 195–202. [https://doi.org/10.1016/s0012-365x\(01\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s0012-365x(01)00141-8)
6. Li, R. Hamiltonicity of 2-connected $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs / R. Li // *Discrete Math.* – 2004. – Vol. 287, N 1–2. – P. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2004.05.014>
7. Wang, J. $K_{1,p}$ -restricted graphs / J. Wang, Y. Teng // *Adv. Math. (China)*. – 2006. – Vol. 35. – P. 657–662.
8. Wang, J. Fully cycle extendability of $K_{1,4}$ -restricted graphs / J. Wang, M. Li // *Discrete Math.* – 2009. – Vol. 309, N 12. – P. 4011–4016. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2008.11.035>
9. Иржавский, П. А. Полная циклическая расширяемость локально связанных $K_{1,4}$ -ограниченных графов / П. А. Иржавский, Ю. Л. Орлович // *Тр. Ин-та математики НАН Беларуси*. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 36–50.
10. Rujáček, Z. Closure for $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs / Z. Rujáček, P. Vrána, Sh. Wang // *J. Combin. Theory Ser. B.* – 2019. – Vol. 134. – P. 239–263. <https://doi.org/10.1016/j.jctb.2018.06.006>
11. Лекции по теории графов / В. А. Емеличев [и др.]. – М., 1990. – 384 с.

12. Petersen, J. Die Theorie der regulären graphs / J. Petersen // *Acta Math.* – 1891. – Vol. 15. – P. 193–220. <https://doi.org/10.1007/bf02392606>
13. Tutte, W. T. The factorization of linear graphs / W. T. Tutte // *J. London Math. Soc.* – 1947. – Vol. s1–22, N 2. – P. 107–111. <https://doi.org/10.1112/jlms/s1-22.2.107>
14. Yu, Q. Characterizations of various matching extensions in graphs / Q. Yu // *Australas. J. Comb.* – 1993. – Vol. 7. – P. 55–64.

References

1. Lovász L., Plummer M. D. *Applied problems of graph theory. Theory of matchings in mathematics, physics and chemistry.* Moscow, 1998. 653 p. (in Russian).
2. Plummer M. D. Graph factors and factorization: 1985–2003: A survey. *Discrete Mathematics*, 2007, vol. 307, no. 7–8, pp. 791–821. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2005.11.059>
3. Akiyama J., Kano M. *Factors and factorizations of graphs. Proof techniques in factor theory. Lecture Notes in Mathematics. Vol. 2031.* Berlin, 2011. 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-21919-1>
4. Yu Q. R., Liu G. *Graph factors and matching extensions.* Berlin, 2009. 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-93952-8>
5. Li R., Schelp R. H. Hamiltonicity of $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs. *Discrete Mathematics*, 2002, vol. 245, no. 1–3, p. 195–202. [https://doi.org/10.1016/s0012-365x\(01\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s0012-365x(01)00141-8)
6. Li R. Hamiltonicity of 2-connected $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs. *Discrete Mathematics*, 2004, vol. 287, p. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2004.05.014>
7. Wang J., Teng Y. $K_{1,p}$ -restricted graphs. *Adv. Math. (China)*, 2006, vol. 35, p. 657–662.
8. Wang J., Li M. Fully cycle extendability of $K_{1,4}$ -restricted graphs. *Discrete Mathematics*, 2009, vol. 309, p. 4011–4016. <https://doi.org/10.1016/j.disc.2008.11.035>
9. Irzhavski P. A., Orlovich Yu. L. Full cycle extendability of locally connected $K_{1,4}$ -restricted graphs. *Trudy Instituta matematiki [Proceedings of the Institute of Mathematics]*, 2012, vol. 20, no. 2, p. 36–50 (in Russian).
10. Ryjáček Z., Vrána P., Wang Sh. Closure for $\{K_{1,4}, K_{1,4} + e\}$ -free graphs. *Journal of Combinatorial Theory, Series B*, 2019, vol. 134, p. 239–263. <https://doi.org/10.1016/j.jctb.2018.06.006>
11. Emelichev V. A., Melnikov O. I., Sarvanov V. I., Tyshkevich R. I. *Lectures on graph theory.* Moscow, 1990. 384 p. (in Russian).
12. Petersen J. Die Theorie der regulären graphs. *Acta Mathematica*, 1891, vol. 15, p. 193–220 (in German). <https://doi.org/10.1007/bf02392606>
13. Tutte W. T. The factorization of linear graphs. *Journal of the London Mathematical Society*, 1947, vol. s1–22, no. 2, p. 107–111. <https://doi.org/10.1112/jlms/s1-22.2.107>
14. Yu Q. Characterizations of various matching extensions in graphs. *Australasian Journal of Combinatorics*, 1993, vol. 7, p. 55–64.

Информация об авторах

Иржавский Павел Александрович – магистр, ассистент кафедры. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irzhavski@bsu.by.

Орлович Юрий Леонидович – канд. физ.-мат. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: orlovich@bsu.by.

Information about the authors

Irzhavski Pavel Aleksandrovich – Master of philosophy (Physics and Mathematics), Assistant of the Department. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irzhavski@bsu.by.

Orlovich Yury Leonidovich – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate professor, Head of the Department. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: orlovich@bsu.by.

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

ФИЗИКА
PHYSICS

УДК 535:621.373.826:539
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-421-429>

Поступило в редакцию 13.05.2019
Received 13.05.2019

Г. И. Желтов¹, О. Г. Романов², В. Д. Бурко³

¹*Институт физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

²*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

³*Республиканский клинический медицинский центр, Минск, Республика Беларусь*

**ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ
БИОТКАНЕЙ: КВАЗИНЕПРЕРЫВНЫЙ РЕЖИМ ОБЛУЧЕНИЯ**

(Представлено академиком В. А. Орловичем)

Аннотация. Применительно к решению практических задач особо точной лазерной хирургии в работе рассматриваются условия глубокого, регулируемого, низкотемпературного рассеяния биологических тканей квазинепрерывным лазерным излучением инфракрасного диапазона спектра на основе формирования направленной волны просветления среды.

Ключевые слова: лазерное излучение, биологические ткани, квазинепрерывный режим, термомеханическая деструкция, кавитация, фотоакустика, математическая модель

Для цитирования: Желтов, Г. И. Физические основы низкотемпературной лазерной абляции биотканей: квазинепрерывный режим облучения / Г. И. Желтов, О. Г. Романов, В. Д. Бурко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 421–429. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-421-429>

George I. Zheltov¹, Oleg G. Romanov², Wladimir D. Bourko³

¹*B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

³*Republican Clinical Medical Centre, Minsk, Republic of Belarus*

**PHYSICAL FUNDAMENTALS OF LOW-TEMPERATURE LASER ABLATION OF BIOTISSUES:
QUASI-CONTINUOUS RADIATION MODE**

(Communicated by Academician Valentin A. Orlovich)

Abstract. Applied to solving practical problems of extremely accurate laser surgery; the present study examines the conditions of deep, controlled, low-temperature dissection of biological tissues by quasi-continuous laser radiation of the infrared spectrum based on forming a directional wave of environmental enlightenment.

Keywords: laser radiation, biological tissues, quasi-continuous mode, thermo mechanical destruction, cavitation, photo acoustics, mathematical model

For citation: Zheltov G. I., Romanov O. G., Bourko W. D. Physical fundamentals of low-temperature laser ablation of biotissues: quasi-continuous radiation mode. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 421–429 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-421-429>

Введение. Одним из наиболее успешных и эффективных направлений применения мощных лазеров в медицине, безусловно, является общая и микрохирургия. Физическую основу технологии применения лазеров в подавляющем большинстве случаев представляет конверсия энергии

оптического излучения в тепловую энергию и последующие термостимулированные структурные изменения биологических тканей (коагуляция, испарение и др.). Таким образом, традиционная технология требует значительного нагрева среды в операционной зоне. Однако существует множество медицинских ситуаций, в которых существенный нагрев тканей не только крайне нежелателен, но и абсолютно недопустим. Такие ситуации характерны, в частности, для нейрохирургии, офтальмологии, отоларингологии, урологии и других областей микрохирургии, где требуется особая точность и деликатность оперативных вмешательств с сохранением интактными прилежащих здоровых структур, таких как нервы, кровеносные сосуды, мембраны и др.

Создание лазерных хирургических инструментов, обеспечивающих прецизионное удаление (абляцию) тканей на априори заданную глубину посредством управления параметрами излучения, – предельно актуальная практическая задача. Для решения этой задачи в отмеченных выше ситуациях необходимо существенное снижение температуры среды в операционной зоне.

Материалы и методы исследования. Задача низкотемпературной прецизионной абляции тканей частично решена в лазерной рефракционной офтальмохирургии. Здесь используются эксимерные ArF-лазеры с длиной волны излучения $\lambda = 193$ нм (энергия кванта порядка 6 эВ). Соответствующая аппаратура обеспечивает регулировку глубины абляции, например, стромы роговицы глаза с точностью 0,1 мкм [1]. Минимальная ширина разреза (насечки) на роговице при этом не превышает 10 мкм при глубине порядка долей мм [1; 2].

Превосходное качество, деликатность и точность хирургических операций на роговице глаза с использованием эксимерного лазера четко продемонстрированы, в частности, в классической работе профессора J. Marshall (Institute of Ophthalmology, London) и его коллег [2]. С разрешения автора цитируемой статьи мы представляем на рис. 1 некоторые микрофотографии разрезов, индуцированных ArF-лазером в роговице кролика. Параметры облучения следующие: $\lambda = 193$ нм, индивидуальная длительность импульсов в последовательности $t_p = 14$ нс, частота $F = 10$ Гц, время воздействия t может составлять несколько десятков секунд. На разрезе отсутствуют признаки пристеночной коагуляции или других грубых нарушений морфологической структуры роговицы, которые не связаны с непосредственным хирургическим вмешательством. Приграничные районы к зоне разрушения практически не повреждены. Небольшая механическая деформация структуры ткани вблизи внешней поверхности будет прокомментирована ниже.

К сожалению, воздействие ультрафиолетового (УФ) лазерного излучения на биоструктуры может быть потенциально опасным. Помимо прямого мутагенного действия жесткой УФ радиации с длиной волны меньше 200 нм, фотоабляция тканей роговицы сопровождается УФ флуоресценцией с максимумом в районе 320 нм [3; 4]. Это излучение общепризнано катарактогенным

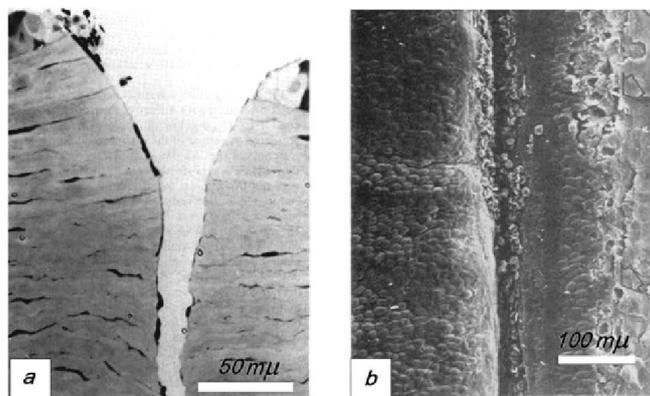


Рис. 1. Микрофотографии среза (а) и адекватной фронтальной поверхности (б) роговицы глаза кролика после облучения ArF эксимерным лазером. Длина волны излучения 193 нм [2]

Fig. 1. Micrographs of a slice (a) and an adequate frontal surface (b) of the rabbit cornea after irradiation with an ArF excimer laser. The emission wavelength is 193 nm [2]

и онкогенным [5]. Оно фототоксично для клеточных мембран и внутриклеточных органелл, а также стимулирует ряд фотохимических реакций в ДНК, изменяющих ее структуру.

Оставив в стороне этические проблемы использования в лечебной практике методик с потенциально негативными последствиями, отметим указанные выше высокие качественные показатели низкотемпературной лазерной абляции тканей при проведении микрохирургических операций и рассмотрим свободную от указанных недостатков адекватную методику, обеспечивающую аналогичную локальность и избирательность воздействия.

Для решения указанной задачи очевидной является необходимость перехода от УФ лазерного излучения к нефототоксичному излучению видимого и/или инфракрасного (ИК) диапазона спектра (энергия кванта 1,5–3 эВ). Уменьшение энергии кванта существенно снижает вероятность деструктивных фотохимических реакций (диссоциация, фрагментация органических молекул, ионизация и др.) [6].

Для снижения уровня нагрева среды в операционной зоне может быть использовано явление кавитационного, низкотемпературного разрушения содержащих воду биологических структур [7–11]. Часть энергии излучения в этом случае преобразуется в энергию акустических колебаний среды или, иными словами, в механическую энергию.

Эффект кавитации обусловлен возникновением в облучаемой области акустических волн, имеющих положительную (сжатие) и отрицательную (растяжение) фазы. Подавляющее большинство биологических структур обладают относительно высокой устойчивостью к напряжениям сжатия и существенно слабее противостоят действию напряжений растяжения. Если давление, создаваемое акустической волной в отрицательной фазе, достигает некоторого порогового (англ. – threshold) значения P_{th} , превышающего предел прочности среды, в облучаемом объеме формируются локальные разрежения или так называемые кавитационные полости, которые интегрируются в кавитационные микро- (и впоследствии – в макро-) пузырьки [7; 8]. Из общей теории звуковой кавитации известно, что значительная часть микропузырьков, сформировавшихся в отрицательной фазе звуковой волны, обладает значительным запасом устойчивости [8]. Время жизни пузырька может колебаться от сотен микросекунд до долей секунды. Поэтому для реализации кавитационной фотоабляции эффективно облучение ткани сериями коротких, достаточно мощных лазерных импульсов. При этом в облучаемой области наблюдается последовательное от импульса к импульсу увеличение среднего радиуса микропузырьков и их количества.

Наличие микропузырьков в приповерхностном слое обеспечивает локальное повышение прозрачности среды, последовательный рост глубины проникновения излучения в ткань и формирование кавитационного слоя 2-го порядка. Далее (с приходом последующих импульсов в серии) процесс может повторяться, обеспечивая глубокое «холодное», механическое разрушение

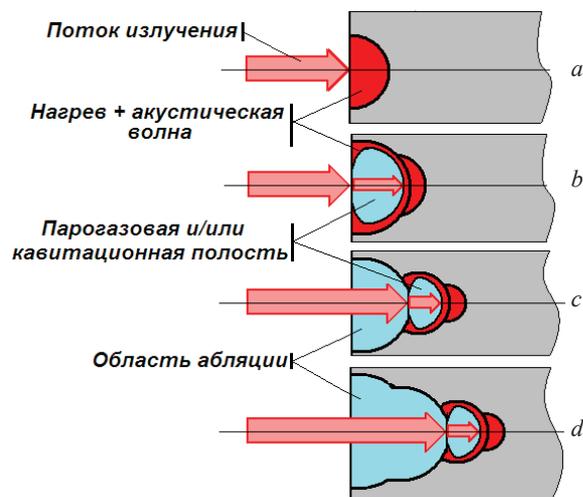


Рис. 2. Последовательность удаления ткани в операционной зоне (пояснения в тексте)

Fig. 2. Sequence of tissue removal in the operating area (explained in the text)

тканей (рис. 1, 2). Глубиной абляции (разреза) можно управлять, варьируя энергию коротких импульсов и их количество.

Теория и экспериментальная реализация низкотемпературного кавитационного разрушения модельной среды описана в [7]. В эксперименте использовался ВКР-лазер, генерирующий регулярную последовательность импульсов. Длительность импульса $t_p = 25$ нс, длина волны излучения $\lambda = 1626$ нм. Средняя величина пороговой плотности поглощенной энергии G_{th} , отнесенная к отдельному импульсу в последовательности, составила в эксперименте $7,2 \cdot 10^6$ Дж/м³. Расчетная амплитуда отрицательной полуволны давления P_{th} при этом имеет порядок $-(6-7)$ бар, импульсный нагрев среды T_{th} не превышает 2 °С. Полученные данные могут служить реальной основой разработки прецизионных лазерных инструментов нового поколения для различных областей микрохирургии. На способ «холодной» лазерной фрагментации биологических тканей получен патент Евразийского патентного ведомства¹.

Методы расчета и оптимизации параметров импульсного (10^{-11} – 10^{-6} с) и импульсно-периодического лазерного излучения для обеспечения наиболее эффективной конверсии световой энергии в энергию акустических волн (снижения энергетического порога фотоабляции) развиты в [10; 11] и др.

Физическая модель, постановка задачи. Поскольку расширение нагреваемого объема происходит со скоростью звука, формирование акустической волны эффективно, если длительность лазерного импульса t_p меньше времени акустической релаксации нагреваемого объема:

$$t_p < d / 2u_0, \quad (1)$$

где d – характеристический размер области, в которой поглощается основная часть энергии лазерного излучения; u_0 – скорость звука в среде. Если рассматривается вариант облучения плоской поверхности биоткани коллимированным лазерным пучком, величина d в первом приближении определяется соотношением [12]:

$$d = 1 / \mu_{eff} = [3\mu_a(\mu_a + \mu_s(1 - g))^{-0,5}], \quad (2)$$

где μ_{eff} – показатель ослабления (effective absorption coefficient); μ_a и μ_s – спектральные показатели поглощения и рассеяния соответственно; g – фактор формы индикатрисы рассеяния в представлении Хеньи–Гринштейна.

Условия (1), (2) являются базовыми для построения математических моделей как в [7–11], так и в подавляющем большинстве исследований аналогичного профиля. Согласно этим ограничениям предельные рекомендуемые значения длительности отдельных импульсов в последовательности t_p имеют порядок нс и менее.

Однако практика опровергает эти ограничения. Уместно напомнить результаты одной из пионерских работ в области «холодной» фотоабляции F. Koenz и соавт. [13]. Здесь при облучении воды Ho:Tm:YAG-лазером ($\lambda = 2,1$ мкм), работавшим в режиме свободной генерации, зафиксировано формирование макропузырьков при температуре существенно меньшей точки кипения. Длительность лазерного импульса превышает время акустической релаксации на несколько порядков. Режим облучения с позиций гидродинамического отклика среды может рассматриваться как квазинепрерывный.

Второй пример возьмем из клинической практики проведения эндоскопических операций удаления доброкачественной гиперплазии предстательной железы с помощью Ho-YAG-лазера ($\lambda = 2,1$ мкм, длительность импульса $t_p = 600$ мкс)². Физически грамотным подбором энергетических и пространственных характеристик излучения хирургу удастся реализовать избирательное удаление тканей, имеющих различные оптико-физические свойства, связанные как с морфологией, так и с содержанием воды в клетках и/или межклеточном пространстве (собственно биологическая ткань, стенки сосудов, нервные волокна и др.). Отмечено механическое «раздвигание» тканей с различными свойствами при их облучении в пограничной области. Указанные эффекты могут быть реализованы только при наличии (наряду с тепловой) механической компоненты деструктивного действия излучения.

¹ Способ холодной лазерной фрагментации биологических тканей: евразийский пат. ЕА-В1-009403 / Г. И. Желтов, В. А. Лисенецкий, А. С. Грабчиков, В. А. Орлович; опубл. 28.12.2007.

² Способ лазерного рассеяния тканей при проведении хирургических операций: евразийский пат. ЕА 009381В1 / В. Д. Бурко (BY), П. Альтхаус (DE), А. В. Сроцкий (BY), Г. Циммерман (DE), У. Шмидт (DE); опубл. 28.12.2007.

Наблюдаемый в эксперименте и клинической практике эффект термомеханического разрушения структуры тканей при длительном ($t_p \gg d / 2c$) воздействии ИК лазерного излучения, безусловно, заслуживает изучения и последующей оптимизации. Он (эффект) интересен как физическое явление и имеет хорошие перспективы практического использования.

Задачей настоящего сообщения является разработка концепции (физической модели) термомеханического деструктивного действия квазинепрерывного ИК излучения на содержащие воду биологические структуры, создание адекватной математической модели и поиск условий, обеспечивающих абляцию тканей при минимальном нагреве.

Рабочая гипотеза о физике деструктивного действия лазера на биоткани в рассматриваемом случае базируется на предположении о том, что лазерный импульс имеет достаточно короткий передний фронт, необходимый для изохорного нагрева облучаемой биологической ткани до глубины, приблизительно адекватной обратной величине эффективного коэффициента поглощения, определяемого соотношением (2). Применительно к продолжительному лазерному облучению ткани соотношение (1) отражает требование к длительности переднего фронта импульса излучения. Как и в случае, рассмотренном выше, изохорный нагрев здесь сопровождается образованием области повышенного давления и последующей генерацией биполярной акустической волны. Если мощность излучения превышает пороговое значение P_{th} , поле кавитационных микропузырьков формируется во внутреннем приповерхностном слое ткани. Таким образом, автоматически выполняются условия изохорного нагрева слоя, расположенного глубже зоны оптического просветления. Фронт температурного поля проникает в более глубокий слой ткани и стимулирует генерацию новой акустической волны и адекватное просветление нового слоя среды (рис. 2).

Необходимо учитывать, что оптическое просветление среды реализуется в основном за счет уменьшения показателя оптического поглощения μ_a (2). Спектральный показатель рассеяния μ_s претерпевает сложную эволюцию, причем на определенной стадии формирования кавитационного поля он может увеличиваться. При этом значение общего показателя ослабления μ_{eff} (2) остается конечным, и мощность потока излучения последовательно уменьшается по мере распространения фронта просветления в глубь ткани. Следовательно, регулируя мощность квазинепрерывного излучения (конечно, в разумных пределах!) и/или длительность экспозиции, возможно обеспечить дозированный контроль глубины рассеяния (разрушения) облучаемой ткани.

Теоретическая модель. Процессы, протекающие в сплошной среде при действии на нее импульсного лазерного излучения, могут быть описаны уравнениями движения среды в форме Эйлера или Лагранжа. Форма Лагранжа является более предпочтительной, так как позволяет описывать движение неоднородных сред и структур, свойства которых меняются при переходе через поверхности раздела [10]. Именно таким представлением мы будем пользоваться ниже.

Уравнение непрерывности в переменных Лагранжа имеет вид

$$V = V_0 \Delta, \tag{3}$$

где $\Delta \equiv \frac{\partial(x_e, y_e, z_e)}{\partial(x_1, y_1, z_1)}$ – якобиан перехода от эйлеровых координат (x_e, y_e, z_e) к лагранжевым координатам (x_1, y_1, z_1) ; $V_0 = 1/\rho_0$, $V = 1/\rho$ – начальный и текущий удельные объемы.

Уравнения движения в форме Лагранжа в отсутствии внешних сил имеют вид

$$\frac{\partial^2 x_e}{\partial t^2} \frac{\partial x_e}{\partial x_1} + \frac{\partial^2 y_e}{\partial t^2} \frac{\partial y_e}{\partial x_1} + \frac{\partial^2 z_e}{\partial t^2} \frac{\partial z_e}{\partial x_1} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_1}; \tag{4}$$

$$\frac{\partial^2 x_e}{\partial t^2} \frac{\partial x_e}{\partial y_1} + \frac{\partial^2 y_e}{\partial t^2} \frac{\partial y_e}{\partial y_1} + \frac{\partial^2 z_e}{\partial t^2} \frac{\partial z_e}{\partial y_1} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial y_1}; \tag{5}$$

$$\frac{\partial^2 x_e}{\partial t^2} \frac{\partial x_e}{\partial z_1} + \frac{\partial^2 y_e}{\partial t^2} \frac{\partial y_e}{\partial z_1} + \frac{\partial^2 z_e}{\partial t^2} \frac{\partial z_e}{\partial z_1} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z_1}. \tag{6}$$

Уравнения изменения эйлеровых координат:

$$u = \frac{\partial x_e}{\partial t}, \quad v = \frac{\partial y_e}{\partial t}, \quad w = \frac{\partial z_e}{\partial t}. \tag{7}$$

Полагая, что динамические нагрузки в задачах рассматриваемого вида не превышают десятков и сотен бар, для аппроксимации уравнения состояния будем пользоваться уравнением Ми–Грюнайзена в его двучленном виде:

$$P = P_{\dot{\delta}} + P_{\delta} = \rho_0 u_0^2 \left(1 - \frac{V}{V_0} \right) + \Gamma \frac{C_V (T - T_0)}{V}, \quad (8)$$

где $P_{\dot{\delta}}$ – тепловая и P_{δ} – холодная компоненты давления P ; $\Gamma = \frac{u_0^2 \beta}{C_V}$ – коэффициент Грюнайзена; β – коэффициент объемного расширения; C_V – теплоемкость; u_0 – скорость звука в среде.

Изменение температуры среды находится из решения уравнения теплопроводности

$$\rho C_V \frac{\partial T}{\partial t} = k_T \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y_1^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z_1^2} \right) + Q_S. \quad (9)$$

В (9) величина Q_S определяется источником энерговыделения: $Q_S = I(x_1, y_1, z_1, t) \mu_a$, где $I(t, x_1, y_1, z_1) = I_0 f_t(t) f_{xyz}(x_1, y_1, z_1)$ – интенсивность светового пучка, причем функция $f_t(t)$ описывает временную форму лазерного импульса, а f_{xyz} – пространственное распределение интенсивности пучка в среде.

Совместное решение системы уравнений (3)–(9) позволяет рассчитать пространственно-временные зависимости давления, температуры, плотности и скорости движения, оценить вклад теплового и акустического механизмов в изменение физических параметров сплошной среды. На этой основе прогнозируется развитие кавитационных явлений при лазерном воздействии на различные, содержащие воду, биологические структуры.

Результаты и их обсуждение. Результаты численного эксперимента представлены на рис. 3 и 4 в виде пространственных распределений температуры и давления в среде в различные моменты времени. При моделировании использовались следующие параметры лазерного излучения Но-лазера: длина волны $\lambda = 2100$ нм, энергия импульса $E = 1,5–2,5$ Дж, размер пучка $r = 400–600$ мкм, длительность переднего фронта лазерного импульса $t_f = 100$ нс. Эффективный коэффициент поглощения среды μ_{eff} на длине волны $\lambda = 2100$ нм полагался равным 35 см^{-1} . Теплофизические характеристики среды приняты близкими к соответствующим свойствам воды. Граница среды, на которую действует лазерный импульс, считалась свободной. Указанные условия близки к реально используемым в хирургической практике.

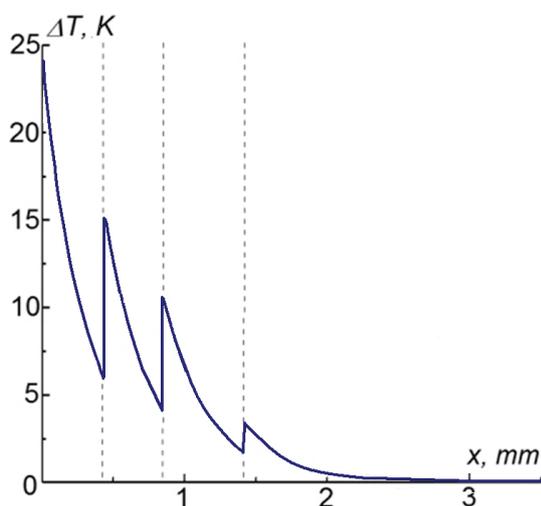


Рис. 3. Распределение уровня нагрева среды на оси лазерного пучка. Пунктиром отмечены последовательные положения границы (фронта) зоны просветления

Fig. 3. Distribution of the level of heating of the medium along the axis of the laser beam. The dotted line marks consecutive positions of the border (front) of the zone of enlightenment

Рис. 3, 4 иллюстрируют динамику и основные физические механизмы кавитационного деструктивного действия квазинепрерывного ИК излучения. Скорость первичного нагрева облучаемой поверхности определяется длительностью переднего фронта лазерного импульса t_f . При этом распределение температуры в приповерхностном слое может дублировать распределение интенсивности поглощаемого излучения, если t_f меньше времени акустической релаксации нагреваемого объема, определяемого формулами (1), (2).

Поскольку в рассматриваемом случае это условие выполняется (рис. 3), локальный нагрев вблизи поверхности сопровождается формированием области повышенного давления (сжатия). Отражение импульса сжатия от свободной поверхности сопровождается формированием биполярного акустического импульса (сжатие–разряжение). Если мощность лазерного излучения превышает пороговое

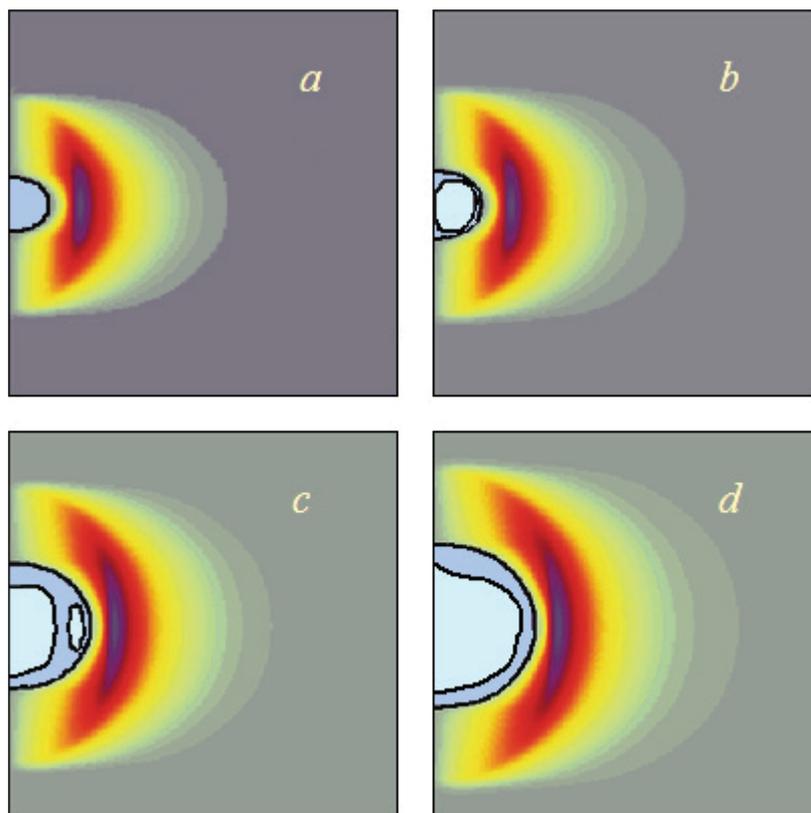


Рис. 4. Пространственное распределение давления в среде (показана область $3,5 \times 3,5$ мм) в различные моменты времени: $t = 450$ (a), 500 (b), 650 (c), 750 (d) нс от начала действия лазерного импульса. Сплошным линиям соответствуют изобары, ограничивающие области формирования первичных кавитационных полостей ($\blacksquare \Delta P < 0$), а также границы предполагаемых зон абляции и просветления (\blacksquare), формируемых при интеграции кавитационных пузырьков

Fig. 4. The spatial distribution of pressure in the medium (3.5×3.5 mm area is shown) at different points in time: $t = 450$ (a), 500 (b), 650 (c), 750 (d) ns from the start of the laser pulse. Solid lines correspond to isobars, limiting the areas of formation of primary cavitation cavities ($\blacksquare \Delta P < 0$), as well as the boundaries of the proposed ablation and clearing zones (\blacksquare) formed during integration of cavitation bubbles

значение P_{th} , в отрицательной фазе волны давления, создаются условия для нарушения однородности среды (рис. 4, a), последующего формирования кавитационных полостей и далее поля кавитационных микропузырьков. Локальная оптическая прозрачность среды увеличивается за время, близкое к полупериоду акустической волны (рис. 4, b). Таким образом, автоматически выполняются условия изохорного нагрева слоя, расположенного глубже зоны оптического просветления (рис. 3, 4, c). Фронт температурного поля проникает в более глубокий слой ткани и стимулирует генерацию новой акустической волны с адекватным просветлением нового слоя среды. Процесс может повторяться n раз, если мощность излучения превышает пороговое значение $P_{th}(n_i)$ для просветленного слоя порядка n (рис. 3, 4, d).

Радиальная положительная компонента акустической волны в совокупности с отмеченным выше последовательным (по мере увеличения глубины абляции) уменьшением мощности потока излучения формируют область абляции, которая по форме приближается к конической (рис. 4). Этот процесс адекватен как исходной концепции кавитационной фотодеструкции биоткани (рис. 2), так и экспериментальным данным (рис. 1).

Заключение. Применительно к задачам точной лазерной микрохирургии рассмотрен метод низкотемпературного (кавитационного) рассеечения содержащих воду биологических тканей. Продемонстрирована принципиальная возможность реализации указанного метода с использованием квазинепрерывного излучения лазеров ближнего инфракрасного диапазона спектра. Предложена математическая модель для анализа пространственно-временной динамики полей температуры и давления в операционной зоне. Работа с моделью позволяет оптимизировать па-

раметры излучения для решения конкретных медицинских задач с учетом оптико-физических свойств облучаемой ткани. Результаты расчетов согласуются с опытом использования Но-лазера (длина волны излучения – 2,1 мкм) в клинической практике. Приоритет предложенной технологии защищен двумя патентами Евразийского патентного ведомства.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Ф18-077). Авторы искренне благодарят администрацию БРФФИ, а также сотрудников Института физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Белорусского государственного университета и Республиканского клинического медицинского центра за полезное обсуждение результатов работы в процессе ее выполнения.

Acknowledgements. This work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project Ф18-077). The authors sincerely thank the administration of the BRFFR, as well as the staff of the B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, the Belarusian State University and the Republican Clinical Medical Center for a useful discussion of the results of the work in its implementation.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. SCHWIND_AMARIS1050RS. The peak of performance [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.eyetech-solutions.com/en/products/laser-systems/schwind-amaris-1050rs>
2. An Ultrastructural Study of Corneal Incisions Induced by an Excimer Laser at 193 nm / J. Marshall [et al.] // *Ophthalmology*. – 1985. – Vol. 92, N 6. – P. 749–758. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(85\)33961-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33961-1)
3. Pettit, G. H. Excimer laser ablation of the cornea / G. H. Pettit, M. N. Ediger, R. P. Weiblinger // *Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 34, N 3. – P. 661–667. <https://doi.org/10.1117/12.190408>
4. Fisher, B. T. Development and numerical solution of a mechanistic model for corneal tissue ablation with the 193 nm argon fluoride excimer laser / B. T. Fisher, D. W. Hahn // *J. Opt. Soc. Am.* – 2007. – Vol. 24, N 2. – P. 265–277. <https://doi.org/10.1364/josaa.24.000265>
5. Sliney, D. Safety with Lasers and Other Optical Sources / D. Sliney, M. Wolbarsht. – Boston, 1980. – 1035 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3596-0>
6. Теренин, А. Н. Фотоника молекул красителей и родственных органических соединений / А. Н. Теренин. – Л., 1967. – 616 с.
7. Low threshold cavitation in water using IR laser pulse trains / G. I. Zheltov [et al.] // *Applied Optics*. – 2008. – Vol. 47, N 20. – P. 3549–3554. <https://doi.org/10.1364/ao.47.003549>
8. Зарембо, Л. К. Введение в нелинейную акустику / Л. К. Зарембо, В. А. Красильников. – М., 1966. – 519 с.
9. Thermomechanical effect of pulse-periodic laser radiation on cartilaginous and eye tissue / O. I. Baum [et al.] // *Laser Phys.* – 2013. – Vol. 23, N 8. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1088/1054-660x/23/8/085602>
10. Romanov, O. G. Numerical modelling of photo-thermal and photo-mechanical effects in absorbing biological structures under action of short laser pulses / O. G. Romanov, G. S. Romanov, G. I. Zheltov // *Proceedings of SPIE*. – 2013. – Vol. 8803. – P. 88030P–88030P-7. <https://doi.org/10.1117/12.2032462>
11. Желтов, Г. И. Термомеханическое воздействие импульсно-периодического лазерного излучения на биоткани / Г. И. Желтов, Г. С. Романов, О. Г. Романов // *Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук*. – 2013. – № 2. – С. 89–95.
12. Tuchin, V. V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis / V. V. Tuchin. – Third Edition. – Bellingham, 2015. <https://doi.org/10.1117/3.1003040>
13. Starting mechanisms of bubble formation induced by Ho:Yb:YAG laser in water / F. Koenz [et al.] // *Proc. SPIE. – Laser-Tissue Interaction and Tissue Optics*. – 1996. – Vol. 2624. – P. 67–71. <https://doi.org/10.1117/12.229539>

References

1. SCHWIND_AMARIS1050RS. The peak of performance. Available at: <https://www.eyetech-solutions.com/en/products/laser-systems/schwind-amaris-1050rs>
2. Marshall J., Trokel S., Rothery S., Shubert H. An Ultrastructural Study of Corneal Incisions Induced by an Excimer Laser at 193 nm. *Ophthalmology*, 1985, vol. 92, no. 6, pp. 749–758. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(85\)33961-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33961-1)
3. Pettit G. H., Ediger M. N., Weiblinger R. P. Excimer laser ablation of the cornea. *Optical Engineering*, 1995, vol. 34, no. 3, pp. 661–667. <https://doi.org/10.1117/12.190408>
4. Fisher B. T., Hahn D. W. Development and numerical solution of a mechanistic model for corneal tissue ablation with the 193 nm argon fluoride excimer laser. *Journal of the Optical Society of America A*, 2007, vol. 24, no. 2, pp. 265–277. <https://doi.org/10.1364/josaa.24.000265>
5. Sliney D., Wolbarsht M. *Safety with Lasers and Other Optical Sources*. Boston, 1980. 1035 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3596-0>
6. Terenin A. N. *Photonics of dye molecules and related organic compounds*. Leningrad, 1967. 616 p. (in Russian).
7. Zheltov G. I., Lisinetskii V. A., Grabtchikov A. S., Orlovich V. A. Low threshold cavitation in water using IR laser pulse trains. *Applied Optics*, 2008, vol. 47, no. 20, pp. 3549–3554. <https://doi.org/10.1364/ao.47.003549>
8. Zarembo L. K., Krasilnikov V. A. *Introduction to nonlinear acoustics*. Moscow, 1966. 519 p. (in Russian).

9. Baum O. I., Zheltov G. I., Omelchenko A. I., Romanov G. S., Romanov O. G., Sobol E. N. Thermomechanical effect of pulse-periodic laser radiation on cartilaginous and eye tissue. *Laser Physics*, 2013, vol. 23, no. 8, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1088/1054-660x/23/8/085602>

10. Romanov O. G., Romanov G. S., Zheltov G. I. Numerical modelling of photo-thermal and photo-mechanical effects in absorbing biological structures under action of short laser pulses. *Proceedings of SPIE*, 2013, vol. 8803, pp. 88030P–88030P-7. <https://doi.org/10.1117/12.2032462>

11. Zheltov G. I., Romanov G. S., Romanov O. G. Thermomechanical action of pulse-periodic laser radiation on biotissues. *Vestsi Natsyional'noi akademii navuk Belarusi. Seryia fizika-matematychnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physics and Mathematics series*, 2013, no. 2, pp. 89–95 (in Russian).

12. Tuchin, V. V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics*. Third Edition. Bellingham, 2015. <https://doi.org/10.1117/3.1003040>

13. Koenz F., Frenz M., Pratisto H. S., Weber H. P., Silenok A. S., Konov V. I. Starting mechanisms of bubble formation induced by Ho:Ym:YAG laser in water. *Proc. SPIE. – Laser-Tissue Interaction and Tissue Optics*, 1996, vol. 2624, pp. 67–71. <https://doi.org/10.1117/12.229539>

Информация об авторах

Желтов Георгий Иванович – д-р физ.-мат. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физики НАН Беларуси (пр. Независимости, 68-2, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: g.zheltov@mail.ru.

Романов Олег Геннадьевич – заведующий кафедрой. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: romanov@bsu.by.

Бурко Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, врач высш. категории. Республиканский клинический медицинский центр (Ждановичский с/с, 81, 223028, Минская обл., Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: wbourko@gmail.com.

Information about the authors

Zheltov George Ivanovich – D. Sc. (Physics and Mathematics). B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (68-2, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: g.zheltov@mail.ru.

Romanov Oleg Gennadievich – Head of the Department. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romanov@bsu.by.

Bourko Wladimir Dmitrievich – Ph. D. (Medicine), Doctor of the highest category. Republican Clinical Medical Centre (81, Zhdanovichy rural council, 223028, Minsk district, Republic of Belarus). E-mail: wbourko@gmail.com.

Член-корреспондент Ф. Ф. Комаров¹, Н. С. Нечаев¹, И. Н. Пархоменко², Г. Д. Ивлев²,
Л. А. Власукова², В. В. Пилько¹, Э. Вендлер³, А. Ф. Комаров¹

¹Институт прикладных физических проблем имени А. Н. Севченко Белорусского
государственного университета, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

³Йенский университет имени Фридриха Шиллера, Йена, Германия

ФОРМИРОВАНИЕ ФОТОПРИЕМНЫХ СТРУКТУР ИК-ДИАПАЗОНА ПУТЕМ ПЕРЕСЫЩЕНИЯ КРЕМНИЯ ТЕЛЛУРОМ

Аннотация. Слои кремния, легированные теллуром до концентраций $(3-5)10^{20}$ см⁻³, получены ионной имплантацией с последующим импульсным лазерным отжигом. Показано, что 70–90 % внедренной примеси находится в позиции замещения в решетке кремния. Слои, гиперпересыщенные теллуром, проявляют существенное поглощение (35–66 %) в области длин волн 1100–2500 нм, причем коэффициент поглощения увеличивается с ростом длины волны. Проведено сравнение спектров поглощения имплантированных слоев после лазерного отжига, а также после равновесного и быстрого термического отжигов. Показано, что равновесный отжиг после имплантации ионов теллура увеличивает поглощение фотонов в области длин волн 1100–2500 нм на 4 % по сравнению с неимплантированным кремнием. После быстрого термического отжига поглощение в ИК-области возрастает лишь на 2 %.

Ключевые слова: ИК-фотодетекторы, кремний, высокодозная имплантация ионов Те, импульсный лазерный отжиг, резерфордское обратное рассеяние, комбинационное рассеяние света, спектры поглощения

Для цитирования: Формирование фотоприемных структур ИК-диапазона путем пересыщения кремния теллуром / Ф. Ф. Комаров [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 430–436. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-430-436>

Corresponding Member Fadei F. Komarov¹, Nikita S. Nechaev¹, Irina N. Parkhomenko², Gennadii D. Ivlev²,
Liudmila A. Vlasukova², Vladimir V. Pilko¹, Elke Wendler³, Alexander F. Komarov¹

¹A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

³Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Germany

FORMATION OF THE IR PHOTODETECTING STRUCTURES BASED ON SILICON HYPERDOPED WITH TELLURIUM

Abstract. The Si layers doped with Te up to the concentrations of $(3-5)10^{20}$ cm⁻³ have been formed via ion implantation and pulsed laser melting. It is found, 70–90 % of the embedded impurity atoms are in substitution states in the silicon lattice. These layers have revealed significant absorption (35–66 %) in the wavelength λ range of 1100–2500 nm. In this case, the absorption coefficient increases with the λ growth. The absorption spectra of the implanted layers after pulsed laser melting, equilibrium furnace annealing, and rapid thermal annealing have been compared. It is shown that equilibrium furnace annealing increases the photon absorption by 4 % in the wavelength range of 1100–2500 nm in comparison with virgin Si. After rapid thermal annealing, the photon absorption in the IR-range increases only by 2 %.

Keywords: IR photodetectors, Te hyperdoped with Si, ion implantation, pulsed laser melting, Rutherford backscattering spectroscopy, Raman spectroscopy, absorption spectra

For citation: Komarov F. F., Nechaev N. S., Parkhomenko I. N., Ivlev G. D., Vlasukova L. A., Pilko V. V., Wendler E., Komarov A. F. Formation of the IR photodetecting structures based on silicon hyperdoped with tellurium. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 430–436 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-430-436>

Введение. Кремний – основной материал микроэлектроники и значительно реже используется в оптоэлектронике. Однако поскольку кремний – непрямозонный полупроводник с шириной запрещенной зоны 1,12 эВ, излучение с длиной волны больше, чем 1100 нм, кремнием не поглощается и, соответственно, не регистрируется. По этой причине кремниевые солнечные батареи пропускают инфракрасную часть солнечного спектра $\sim(1,1-3)$ мкм, а кремниевые фотодетекторы

нечувствительны к трем основным полосам оптоволоконной телекоммуникации: S (1460–1530 нм), C (1530–1565 нм) и L (1565–1625 нм) [1]. Для решения данных проблем ведется активный поиск недорогих и эффективных ИК-фотодетекторов, совместимых с кремниевой КМОП-технологией. К настоящему времени установлено, что наибольший коэффициент поглощения света в ИК-диапазоне при комнатной температуре ($\sim 10^4 \text{ см}^{-1}$) наблюдается у кремния, пересыщенного халькогенами (S, Se, Te) [2].

Равновесная растворимость халькогенов в кремнии составляет $\sim 10^{16} \text{ см}^{-3}$. При таких концентрациях халькогены создают глубокие уровни в запрещенной зоне кремния. Однако при превышении равновесной растворимости на 4–5 порядков примесные уровни сливаются в подзону. Становится возможным поглощение фотонов через электронные переходы «валентная зона – примесная подзона» и «примесная подзона – зона проводимости». [3]. Чтобы добиться гиперпересыщения, легирование кремния халькогенами проводят с использованием неравновесных методов, таких как ионная имплантация с последующим фото-, пико-, наносекундным лазерным [2] или флэш отжигом [4].

В 1961 г. Шокли и Куизер показали, что теоретический предел эффективности кремниевых солнечных батарей составляет 41 % [5]. Позже, используя тот же подход, авторы работы [6] показали, что теоретический предел эффективности солнечных батарей на основе модифицированного кремния с примесной подзоной составляет 63 %. Таким образом, предельная эффективность солнечных батарей на основе кремния, пересыщенного халькогенами, может быть в полтора раза больше, чем для классических кремниевых батарей.

Следует отметить, что для дальнейшей миниатюризации кремниевых устройств необходимо получить кремний со сверхвысокими концентрациями свободных электронов $\sim 10^{21} \text{ см}^{-3}$ [7]. В настоящее время высокую концентрацию свободных электронов получают легированием кремния примесями, создающими мелкие уровни в запрещенной зоне кремния (например, элементами V группы Периодической системы – P, As и Sb). У этих примесей небольшая энергия активации (20–50 мэВ), малый коэффициент диффузии и достаточно большой предел равновесной растворимости в кремнии. Однако даже при легировании кремния этими примесями до концентраций, превышающих равновесный предел растворимости, не удастся получить концентрацию свободных электронов выше $\sim 5 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-3}$ [8]. Недавно установлено, что примеси (например, халькогены), создающие в кремнии глубокие уровни с энергией ионизации в несколько сотен мэВ, могут индуцировать свободные электроны в кремнии до концентраций выше 10^{20} см^{-3} . Этот процесс сопровождается так называемым переходом «изолятор–проводник», когда примесная подзона перекрывается с зоной проводимости [9]. При этом концентрация свободных электронов линейно возрастает с увеличением концентрации примеси, а доля электрически активированной примеси (находящейся в узлах решетки Si) остается практически неизменной [10]. В [11] показано, что Si, гиперпересыщенный теллуром, остается стабильным после термообработки при 500 °С в течение 10 мин. Следовательно, такой материал может быть использован в рамках современной планарной КМОП технологии производства микросхем.

В данной работе исследовались структурные и оптические свойства кремния, гиперпересыщенного теллуром, методом ионной имплантации с последующей термообработкой.

Материалы и методы исследования. Пластины Si (111) *p*-типа проводимости с удельным сопротивлением $\rho = 10 \text{ Ом} \cdot \text{см}$, полированные с двух сторон, были имплантированы ионами Te^+ с энергией 200 кэВ дозой $1 \cdot 10^{16} \text{ см}^{-2}$. Затем в целях сравнения проводилось три вида термических обработок: печной отжиг в атмосфере аргона при температуре 900 °С в течение 30 мин, быстрый термический отжиг (БТО) при температуре 1200 °С в течение 3 мин и импульсный лазерный отжиг (ИЛО) рубиновым лазером ($\lambda = 694 \text{ нм}$, длительность отжига $\approx 70 \text{ нс}$ по уровню 0,5 при однородном распределении энергии импульса по зоне ИЛО размером $4 \times 4 \text{ мм}^2$). Плотность энергии W в лазерном импульсе (зоне ИЛО) задавалась равной 1,5, 2 и 2,5 Дж/см².

Анализ распределения внедренной примеси по глубине, доли атомов теллура в узлах решетки кремния и степени кристалличности имплантированных слоев проводился методом регистрации спектров резерфордского обратного рассеяния (РОР) ионов He^+ с энергией 1,5 МэВ в режиме каналирования (РОР/К) и без него. Моделирование спектров РОР с помощью програм-

мы SIMNRA [12] выполнялось ступенчато до полного совпадения с экспериментальными спектрами. Для исследования оптических свойств снимались спектры комбинационного рассеяния света (КРС), пропускания (T) и отражения (R). Спектры КРС регистрировались в геометрии обратного рассеяния на микро-рамановском спектрометре Ramanor U1000 (Jobin Yvon) при возбуждении лазером с длиной волны 532 нм. Спектры пропускания и отражения снимались на спектрофотометре Lambda 1050 WB (PerkinElmer) в диапазоне 200–2500 нм. Спектр поглощения (A) рассчитывался по формуле

$$A = 100 \% - R - T.$$

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 представлены спектры ROP и ROP/К. Как видно из рисунка, печной отжиг приводит к значительной диффузии Te к поверхности. После ИЛО наблюдается диффузия примеси как в глубь образца, так и к поверхности. После БТО примеси атомов Te в образце не обнаружено.

На рис. 2 представлены концентрационные профили, полученные путем моделирования в программе SIMNRA до полного совпадения экспериментальных и моделированных спектров. Показан также концентрационный профиль внедренной примеси, моделированный с использованием программы BEAM2HD [13]. Следует отметить хорошее количественное соответствие данных теории и эксперимента как по положению максимума концентрации, так и по величине концентрации как функции глубины во всем диапазоне концентраций, регистрируемых резерфордским обратным рассеянием. Сразу после имплантации концентрация теллура в максимуме на глубине ~ 80 нм составляет $\sim 1 \cdot 10^{21}$ см $^{-3}$. В результате печного отжига максимум концентрации теллура сдвигается к поверхности до глубины ~ 60 нм, концентрация примеси в максимуме составляет $9 \cdot 10^{20}$ см $^{-3}$. На поверхности концентрация теллура при этом превышает $1 \cdot 10^{21}$ см $^{-3}$. По-другому происходит перераспределение примеси после ИЛО. После лазерной обработки при $W = 1,5$ Дж/см 2 в области глубин от поверхности до 190 нм формируется концентрационное плато, концентрация теллура в котором достигает $5 \cdot 10^{20}$ см $^{-3}$. При плотностях энергии лазерного импульса 2,0 и 2,5 Дж/см 2 концентрация теллура в области плато снижается до $3 \cdot 10^{20}$ см $^{-3}$ за счет диффузии части примеси в глубь образца до глубин 300 и 330 нм после ИЛО с $W = 2,0$ и 2,5 Дж/см 2 соответственно.

Для оценки степени кристалличности Si и доли Te в позициях замещения в решетке Si использованы величины χ^{Si} и χ^{Te} , которые показывают интегральные отношения отсчетов канали-

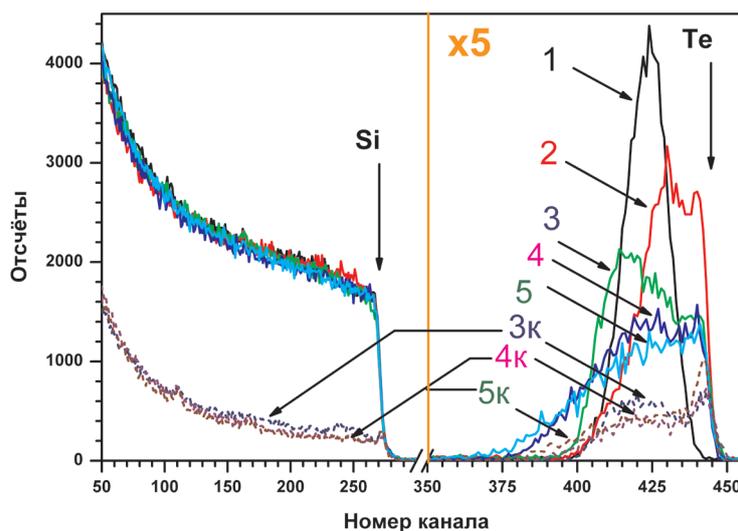


Рис. 1. Спектры ROP образцов Si, гиперпересыщенного Te: 1 – исходный, 2 – после отжига при $T = 900$ °C, 30 мин. Режимы ИЛО: 3 – 1,5 Дж/см 2 , 4 – 2 Дж/см 2 , 5 – 2,5 Дж/см 2 . Спектры 3к, 4к и 5к сняты в режиме каналирования

Fig. 1. RBS spectra of the Te-implanted Si samples: 1 – as-implanted, 2 – after annealing at $T = 900$ °C, 30 min. Regimes of pulse laser annealing: 3 – 1.5 J/cm 2 , 4 – 2 J/cm 2 , 5 – 2.5 J/cm 2 . The spectra 3к, 4к and 5к were registered in channeling regime

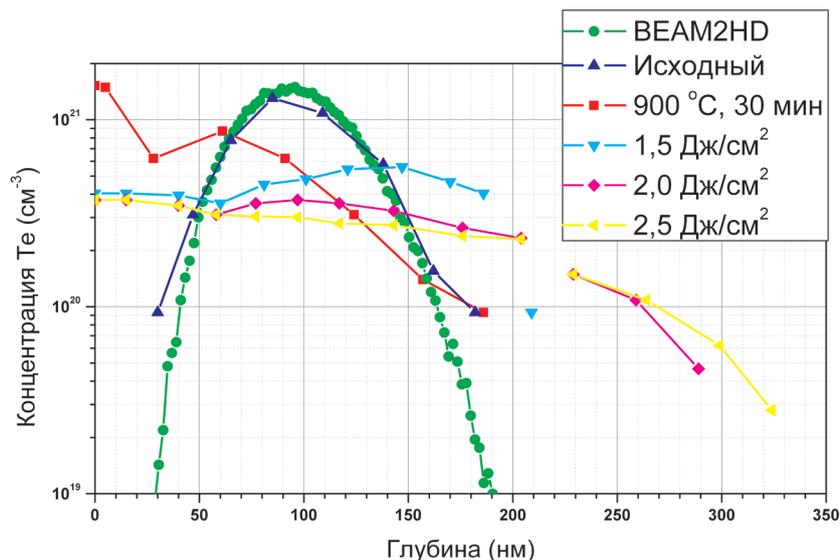


Рис. 2. Смоделированный профиль концентрации атомов теллура и экспериментальные концентрационные профили атомов теллура для имплантированного образца Si без отжига и для различных режимов термообработки
 Fig. 2. Simulated Te concentration depth profile and experimental Te concentration depth profiles for the implanted silicon samples before and after different treatment

рованного к неориентированному спектру в каналах, связанных с Si и Te соответственно. Доля атомов примеси в узлах решетки кремния f рассчитывалась по формуле из работы [14]

$$f = (1 - \chi^{Te}) / (1 - \chi^{Si}).$$

Значения χ^{Si} и f представлены в таблице.

Значения χ^{Si} и f образцов Si, гиперпересыщенного Te

The values of χ^{Si} and f for Te-implanted Si

Параметр Parameter	$W = 1,5$ Дж/см ²	$W = 2,0$ Дж/см ²	$W = 2,5$ Дж/см ²
χ^{Si} , %	23,9	23,1	21,2
f , %	91,2	90,4	73,6

Как видно из таблицы, диапазон значений χ^{Si} кремния, гиперпересыщенного теллуrom, после ИЛЮ составляет 23,9–21,2 %, причем с ростом плотности энергии в импульсе χ^{Si} снижается. Для сравнения, в идеальном монокристалле $\chi^{Si} \leq 5$ %, а в полностью аморфном материале $\chi^{Si} = 100$ % [14]. Таким образом, степень кристалличности гиперпересыщенного кремния максимальна после лазерного отжига с максимальной плотностью энергии $W = 2,5$ Дж/см². Анализ спектров РОР в режиме каналирования свидетельствует о том, что лазерный отжиг приводит также к вхождению Te в узлы решетки кремния, причем степень активации примеси очень высока и составляет 91,2–73,6 %. При этом, чем меньше энергия ИЛЮ, тем больше примеси оказывается в позициях замещения в решетке кремния.

На рис. 3 представлены спектры КРС образцов имплантированного кремния до и после термообработок. Спектр исходной кремниевой пластины характеризуется узкой симметричной полосой с максимумом при 520 см⁻¹, обусловленной рассеянием на оптическом фоне. После имплантации данная полоса исчезает, что говорит о полной аморфизации имплантированного слоя кремния. После проведения равновесного термического отжига полоса вновь регистрируется, что свидетельствует о восстановлении кристаллической структуры легированного слоя кремния. Причем, судя по спектральному положению и интенсивности данной полосы, уровень остаточного напряжения меньше для образца, прошедшего БТО, чем для образца после длительной печной обработки при 900 °C. Для образца, облученного лазерным импульсом с $W = 1,5$ Дж/см², также

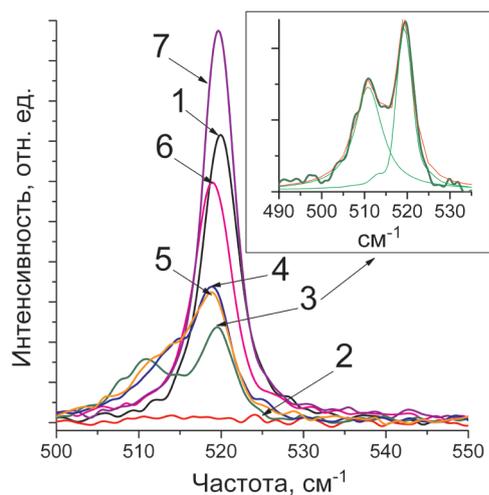


Рис. 3. Спектры комбинационного рассеяния света исходной кремниевой пластины (1), кремния, имплантированного Те до (2) и после лазерного отжига импульсами с плотностью энергий 1,5 (3), 2 (4), 2,5 (5) Дж/см², после печного отжига при 900 °С в 30 мин (6), после БТО при 1200 °С в течение 3 мин (7)

Fig. 3. Raman spectra of the Si substrate (1), Te implanted silicon before (2) and after laser annealing by pulses with energy densities 1.5 (3), 2 (4), 2.5 (5) J/cm², after furnace annealing at 900 °C for 30 min (6), after rapid thermal annealing at 1200 °C for 3 min (7)

имплантированных образцах после ИЛО наблюдается интенсивное поглощение света с энергией меньшей, чем ширина запрещенной зоны кремния. При этом для образца после лазерного отжига с $W = 1,5$ Дж/см² коэффициент поглощения увеличивается с 34 % при $\lambda = 1180$ нм до 55 % при $\lambda = 2500$ нм. Эффект возрастания коэффициента поглощения с ростом длины волны для образ-

регистрируется сигнал от кремниевой матрицы, причем спектр КРС в обсуждаемой спектральной области можно аппроксимировать двумя полосами: слабая полоса с максимумом при 511 см⁻¹ и более интенсивная при 519,7 см⁻¹. Проявление данных полос указывает на наличие двух рекристаллизованных слоев с разным уровнем остаточных напряжений. Это может быть обусловлено разной скоростью рекристаллизации слоев кремния с различным уровнем легирующей примеси. Повышенные энергии в импульсе (2–2,5 Дж/см²) приводит к сдвигу низкочастотной полосы в сторону больших частот. Таким образом, с увеличением энергии в импульсе возрастает степень структурного совершенства рекристаллизованного слоя имплантированного кремния, однако полного восстановления структуры не происходит.

На рис. 4 представлены спектры поглощения имплантированных образцов в диапазоне длин волн 250–2500 нм.

Как видно, для образца сразу после имплантации («Si + Те») наблюдается уменьшение коэффициента поглощения в видимой области и его увеличение на 1–6 % в области 1100–2000 нм. Данный эффект, предположительно, вызван поглощением ИК излучения на радиационных дефектах. Печной отжиг увеличивает поглощение фотонов с $\lambda > 1100$ нм на 4 % по сравнению с кристаллическим кремнием. В образце после БТО поглощение ИК фотонов увеличено лишь на 2 %. В то же время в им-

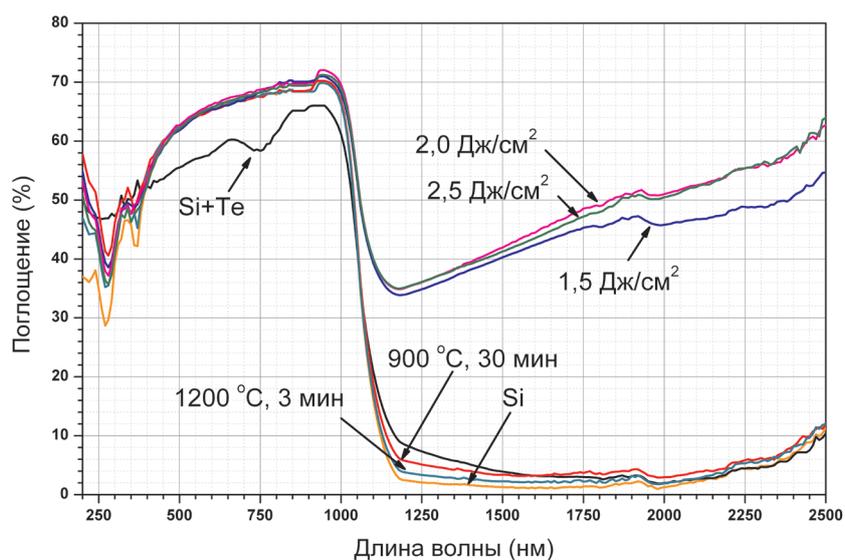


Рис. 4. Спектры поглощения образцов исходного кремния и имплантированных теллуром до и после термообработки в различных режимах

Fig. 4. Absorption spectra of the virgin Si substrate and Te-implanted silicon before and after annealing at different regimes

цов после ИЛО с $W = 2,0$ и $2,5$ Дж/см² выражен еще заметнее. В этом случае коэффициент поглощения увеличивается с 35 % при $\lambda = 1180$ нм до 64 и 65 % соответственно при $\lambda = 2500$ нм.

Заключение. Имплантацией ионов Te с энергией 200 кэВ дозой $1 \cdot 10^{16}$ см⁻² с последующим наносекундным лазерным отжигом при плотности энергии в импульсе $1,5\text{--}2,5$ Дж/см² получены слои кремния, гиперпересыщенные теллуром до концентрации $(3\text{--}5)10^{20}$ см⁻³. По данным РОР, внедренная примесь практически равномерно распределена в имплантированном слое на глубине от поверхности до 190 нм. При этом 70–90 % внедренной примеси находится в позиции замещения в решетке кремния.

В кремнии, гиперпересыщенном теллуром, наблюдается эффективное поглощение фотонов с энергией меньше ширины запрещенной зоны кремния, т. е. в области длин волн $\lambda > 1100$ нм, вплоть до предельно измеренной $\lambda = 2500$ нм. При этом в сравнении с нелегированным кристаллическим кремнием коэффициент поглощения увеличивается с 34–35 % при $\lambda = 1180$ нм до 55–65 % при $\lambda = 2500$ нм. Это вызвано хорошей рекристаллизацией имплантированного слоя кремния вследствие лазерного отжига и внедрения 70–90 % примеси в позицию замещения в кристаллической решетке кремния. Полученные структуры, несомненно, представляют интерес как в качестве фотоприемных в ИК диапазоне длин волн, так и при изготовлении эффективных солнечных элементов на кремнии. Показано, что равновесный печной отжиг после ионной имплантации приводит к увеличению поглощения ИК фотонов только на 4 % по сравнению с кристаллическим кремнием. После БТО поглощение ИК света возрастает лишь на 2 %. Это обусловлено как дезактивацией атомов внедренной примеси (уход из узлов кристаллической решетки), так и выходом значительной части внедренной примеси через поверхностный слой во время длительных термообработок.

Список использованных источников

1. Visible and near-infrared responsivity of femtosecond-laser microstructured silicon photodiodes / J. E. Carey [et al.] // *Opt. Lett.* – 2005. – Vol. 30, N 14. – P. 1773–1775. <https://doi.org/10.1364/ol.30.001773>
2. Fabrication and subband gap optical properties of silicon supersaturated with chalcogens by ion implantation and pulsed laser melting / B. Bob [et al.] // *J. Appl. Phys.* – 2010. – Vol. 107 – Art. 123506. <https://doi.org/10.1063/1.3415544>
3. Schibli, E. Deep impurities in silicon / E. Schibli, A. G. Milnes // *Materials Science and Engineering.* – 1967. – Vol. 2, N 4. – P. 173–180. [https://doi.org/10.1016/0025-5416\(67\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0025-5416(67)90056-0)
4. Room-temperature short-wavelength infrared Si photodetector / Y. Berencén [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – Art. 43688. <https://doi.org/10.1038/srep43688>
5. Shockley, W. Detailed balance limit of efficiency of *p-n* junction solar cells / W. Shockley, H. J. Queisser // *J. Appl. Phys.* – 1961. – Vol. 32, N 3. – P. 510–519. <https://doi.org/10.1063/1.1736034>
6. Luque, A. Increasing the efficiency of ideal solar cells by photon induced transitions at intermediate levels / A. Luque, A. Martí // *Phys. Rev. Lett.* – 1997. – Vol. 78, N 26. – P. 5014–5017. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.78.5014>
7. Gossmann, H. J. Junctions for deep sub-100 nm MOS: How far will ion implantation take us? / H. J. Gossmann, C. S. Rafferty, P. Keys // *MRS Proceedings.* – 2000. – Vol. 610. – P. B1.2.1–B1.2.10. <https://doi.org/10.1557/proc-610-b1.2>
8. Gossmann, H. J. Doping of Si thin films by low temperature molecular beam epitaxy / H. J. Gossmann, F. C. Unterwald, H. S. Luftman // *J. Appl. Phys.* – 1993. – Vol. 73, N 12. – P. 8237–8241. <https://doi.org/10.1063/1.353441>
9. Insulator-to-Metal Transition in Selenium-Hyperdoped Silicon: Observation and Origin / E. Ertekin [et al.] // *Phys. Rev. Lett.* – 2012. – Vol. 108, N 2. – Art. 026401. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.108.026401>
10. Hyperdoping silicon with selenium: solid vs. liquid phase epitaxy / S. Zhou [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5, N 1. – Art. 8329. <https://doi.org/10.1038/srep08329>
11. Thermal stability of Te-hyperdoped Si: Atomic-scale correlation of the structural, electrical and optical properties / M. Wang [et al.] // *Phys. Rev. Materials.* – 2019. – Vol. 3, N 4. – Art. 044606. <https://doi.org/10.1103/physrevmaterials.3.044606>
12. Mayer, M. SIMNRA User's Guide / M. Mayer. – Garching, 1997. – 62 p.
13. Simulation of the process of high dose ion implantation in solid targets / A. F. Komarov [et al.] // *Nukleonika.* – 1999. – Vol. 44, N 2. – P. 363–368.
14. Feldman, L. C. Materials analysis by ion channeling: Submicron crystallography / L. C. Feldman, J. W. Mayer, S. T. Picraux. – New York, 1982. – 300 p.

References

1. Carey J. E., Crouch C. H., Shen M., Mazur E. Visible and near-infrared responsivity of femtosecond-laser microstructured silicon photodiodes. *Optics Letters*, 2005, vol. 30, no. 14, pp. 1773–1775. <https://doi.org/10.1364/ol.30.001773>
2. Bob B., Kohno A., Charnvanichborikarm S., Warrender J. M., Umezu I., Tabbal M., Williams J. S., Aziz M. J. Fabrication and subband gap optical properties of silicon supersaturated with chalcogens by ion implantation and pulsed laser melting. *Journal of Applied Physics*, 2010, vol. 107, art. 123506. <https://doi.org/10.1063/1.3415544>

3. Schibli E., Milnes A. G. Deep impurities in silicon. *Materials Science and Engineering*, 1967, vol. 2, no. 4, pp. 173–180. [https://doi.org/10.1016/0025-5416\(67\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0025-5416(67)90056-0)
4. Berencén Y., Prucnal S., Liu F., Skorupa I., Hübner R., Rebohle L., Zhou Sh., Schneider H., Helm M., Skorupa W. Room-temperature short-wavelength infrared Si photodetector. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, art. 43688. <https://doi.org/10.1038/srep43688>
5. Shockley W., Queisser H. J. Detailed balance limit of efficiency of $p-n$ junction solar cells. *Journal of Applied Physics*, 1961, vol. 32, no. 3, pp. 510–519. <https://doi.org/10.1063/1.1736034>
6. Luque A., Martí A. Increasing the efficiency of ideal solar cells by photon induced transitions at intermediate levels. *Physical Review Letters*, 1997, vol. 78, no. 26, pp. 5014–5017. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.78.5014>
7. Gossman H. J., Rafferty C. S., Keys P. Junctions for deep sub-100 nm MOS: How far will ion implantation take us? *MRS Proceedings*, 2000, vol. 610, pp. B1.2.1–B1.2.10. <https://doi.org/10.1557/proc-610-b1.2>
8. Gossman H. J., Unterwald F. C., Luftman H. S. Doping of Si thin films by low temperature molecular beam epitaxy. *Journal of Applied Physics*, 1993, vol. 73, no. 12, p. 8237–8241. <https://doi.org/10.1063/1.353441>
9. Ertekin E., Winkler M. T., Recht D., Said A. J., Aziz M. J., Buonassisi T., Grossma J. C. Insulator-to-Metal Transition in Selenium-Hyperdoped Silicon: Observation and Origin. *Physical Review Letters*, 2012, vol. 108, no. 2, art. 026401. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.108.026401>
10. Zhou S., Liu F., Prucnal S., Gao K., Khalid M., Baecht C., Posselt M., Skorupa W., Helm M. Hyperdoping silicon with selenium: solid vs. liquid phase epitaxy. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, no. 1, art. 8329. <https://doi.org/10.1038/srep08329>
11. Wang M., Hübner R., Xu C., Xie Y., Berencén Y., Heller R., Rebohle L., Helm M., Prucnal S., Zhou S. Thermal stability of Te-hyperdoped Si: Atomic-scale correlation of the structural, electrical and optical properties. *Physical Review Materials*, 2019, vol. 3, no. 4, art. 044606. <https://doi.org/10.1103/physrevmaterials.3.044606>
12. Mayer, M. *SIMNRA User's Guide*. Garching, 1997. 62 p.
13. Komarov A. F., Komarov F. F., Żukowski P., Karwat C., Shukan A. L. Simulation of the process of high dose ion implantation in solid targets. *Nukleonika*, 1999, vol. 44, no. 2, pp. 363–368.
14. Feldman L. C., Mayer W., Picraux S. T. *Materials analysis by ion channeling: Submicron crystallography*. New York, 1982. 300 p.

Информация об авторах

Комаров Фадей Фадеевич – член-корреспондент, д-р физ.-мат. наук, заведующий лабораторией. Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ (ул. Курчатова, 7, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: komarovf@bsu.by.

Нечаев Никита Сергеевич – стажер младшего научного сотрудника. Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ (ул. Курчатова, 7, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nsnechaev@gmail.com.

Пархоменко Ирина Николаевна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 5, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: parkhomenko@bsu.by.

Ивлев Геннадий Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 7, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ivlev-1947@mail.ru.

Власукова Людмила Александровна – канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 5, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlasukova@bsu.by.

Пилько Владимир Владимирович – мл. науч. сотрудник. Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ (ул. Курчатова, 7, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pilkowladimir@gmail.com.

Вендлер Эльке – профессор. Йенский университет им. Ф. Шиллера (пл. М. Вина, 1, 07743, Йена, Германия). E-mail: elke.wendler@uni-jena.de.

Комаров Александр Фадеевич – д-р физ.-мат. наук, гл. науч. сотрудник. Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ (ул. Курчатова, 7, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: komarovaf@bsu.by.

Information about the authors

Komarov Fadey Fadeevich – Corresponding Member, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Laboratory. A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of Belarusian State University (7, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: komarovf@bsu.by.

Nechaev Nikita Sergeevich – Junior researcher Intern. A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of Belarusian State University (7, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nsnechaev@gmail.com.

Parkhomenko Irina Nikolaevna – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior researcher. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: parkhomenko@bsu.by.

Ivlev Gennadii Dmitrievich – Ph. D. (Physics and Mathematics), Leading researcher. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ivlev-1947@mail.ru.

Vlasukova Liudmila Aleksandrovna – Ph. D. (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlasukova@bsu.by.

Pilko Vladimir Vladimirovich – Junior researcher. A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of Belarusian State University (7, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pilkowladimir@gmail.com.

Wendler Elke – Professor. Friedrich-Schiller-Universität (1, Max Wein Platz, 07743, Jena, Germany). E-mail: elke.wendler@uni-jena.de.

Komarov Alexander Fadeevich – D. Sc. (Physics and Mathematics), Chief researcher. A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of Belarusian State University (7, Kurchatov Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: komarovaf@bsu.by.

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 615.277.3 547.92
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Поступило в редакцию 17.04.2019
Received 17.04.2019

ХИМИЯ CHEMISTRY

О. В. Панибрат, член-корреспондент В. Н. Жабинский, академик В. А. Хрипач

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЦИСПЛАТИНА С БРАССИНОСТЕРОИДАМИ НА РОСТ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Аннотация. Изучено влияние природных брассиностероидов 24-эпибрассинолида и 28-гомокастастерона, а также их синтетических аналогов (22S,23S)-24-эпибрассинолида и (22S,23S)-28-гомокастастерона на противоопухолевую активность классического цитостатика цисплатина на опухолевых линиях A549 (карцинома легких человека) и Hep G2 (карцинома печени человека). Все четыре соединения в сочетании с цисплатином ингибировали рост раковых клеток. Более эффективными были комбинации с низкими концентрациями синтетических брассиностероидов. При концентрации брассиностероидов в 1 мкМ IC_{50} цисплатина уменьшалась почти в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о возможности снижения эффективных доз классических противоопухолевых препаратов путем их использования в комбинации с брассиностероидами, что способствовало бы смягчению негативных последствий химиотерапии.

Ключевые слова: брассиностероиды, цисплатин, антипролиферативная активность, Hep G2, A549

Для цитирования: Панибрат, О. В. Влияние комбинации цисплатина с брассиностероидами на рост раковых клеток / О. В. Панибрат, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 437–444. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Olesya V. Panibrat, Corresponding Member Vladimir N. Zhabinskii, Academician Vladimir A. Khrpach

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

EFFECT OF COMBINATION OF CISPLATIN WITH BRASSINOSTEROIDS ON THE GROWTH OF CANCER CELLS

Abstract. In this work, the effect of brassinosteroids on the antitumor activity of classical cytostatic cisplatin in tumor cell lines A549 (human lung carcinoma) and Hep G2 (human hepatocellular carcinoma) was evaluated. Natural brassinosteroids 24-epibrassinolide and 28-homocastasterone, as well as their synthetic analogues (22S,23S)-24-epibrassinolide and (22S,23S)-28-homocastasterone were used. All four compounds with cisplatin inhibited the growth of cancer cells more effectively than cisplatin alone. Combinations with low concentrations of synthetic brassinosteroids were more efficient, and at 1 μ M decreased the IC_{50} of cisplatin by almost 2 times. The results suggest a possible benefit of combinations of classical antitumor drugs with brassinosteroids in overcoming the negative effects of chemotherapy by reducing their effective doses.

Keywords: brassinosteroids, cisplatin, antiproliferative activity, Hep G2, A549

For citation: Panibrat O. V., Zhabinskii V. N., Khrpach V. A. Effect of combination of cisplatin with brassinosteroids on the growth of cancer cells. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 437–444 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Введение. Несмотря на значительные успехи в онкологии, число смертей от рака достигает 8 млн человек в год и имеет тенденцию к росту [1]. В настоящее время существует большое количество соединений, которые используются в терапии рака. Они включают: антрациклины, таксаны, ингибиторы топоизомераз I и II, ингибиторы киназ, аналоги нуклеотидов и их предшественников, антимикробные пептиды (блеомицин, актиномицин), агенты на основе платины, алкалоиды Vinca и т. д. [2]. К сожалению, абсолютное большинство известных противоопухолевых препаратов имеют выраженные побочные эффекты, что ограничивает их использование.

Например, цисплатин, несмотря на свою высокую эффективность, имеет около 40 тяжелых побочных эффектов: нефротоксичность, анафилаксия, цитопения, гепатотоксичность, ототоксичность, кардиотоксичность, тошнота и рвота, диарея, боль, алопеция и т. д. Побочные эффекты цисплатина могут потребовать снижения его терапевтических доз у пациентов на 25–100 % [3].

Эти обстоятельства обуславливают необходимость поиска новых соединений с минимальными побочными эффектами или комбинаций препаратов, которые могут их уменьшить. В этом отношении на себя обращают внимание стероиды и их производные, включая природные и синтетические брассиностероиды (БС).

БС относятся к группе стероидных гормонов растений, сходных по структуре со стероидными гормонами животных и человека. У растений они регулируют экспрессию генов, влияют на ход метаболических процессов, рост и дифференцировку клеток [4]. В последние годы они рассматриваются как потенциальные антиканцерогенные агенты. Основой для этого послужило обнаружение антипролиферативной активности БС в ходе испытаний на моделях раковых клеточных линий, а также их способность ингибировать ангиогенез и низкая цитотоксичность для нормальных клеток. Кроме того, было показано, что БС имеют много полезных эффектов у млекопитающих: нейропротекторные, противовирусные, анаболические и адаптогенные, иммуностимулирующие, противовоспалительные, ранозаживляющие и т. д. [5]. Все это говорит о возможности использования БС не только в качестве перспективных противоопухолевых агентов, но также о их потенциале для минимизации побочных эффектов и снижения токсичности существующих химиотерапевтических средств.

Материалы и методы исследования. Соединения. В работе использовали 28-гомокастастерон (28-ГКС) (1), 24-эпибрассинолид (24-ЭБ) (2), (22*S*,23*S*)-28-гомокастастерон ((22*S*,23*S*)-28-ГКС) (3), (22*S*,23*S*)-24-эпибрассинолид ((22*S*,23*S*)-24-ЭБ) (4), синтезированные в лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Культивирование клеточной культуры. Для оценки влияния БС использовали опухолевые линии А549 (карцинома легких) и Нер G2 (гепатоцеллюлярная карцинома). Линию клеток А549 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, 25 мМ HEPES, 4 мМ L-глутамин, 10 % FBS (HyClone, США), 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и амфотерицина В (25 мкг/мл) (Sigma, США) при 37 °С. Нер G2 культивировали в среде EMEM с незаменимыми аминокислотами (Sigma, США), 25 мМ HEPES, 10 % FBS (HyClone, США), 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и амфотерицина В (25 мкг/мл) (Sigma, США) при 37 °С. Клеточные культуры поддерживали на стадии логарифмического роста путем рутинной пересадки дважды в неделю.

Характеристика антипролиферативной активности цисплатина в комбинации с БС. Для определения антипролиферативной активности использовали МТТ-тест [6]. Клетки обеих линий помещали на 96-луночный планшет (Sarstedt, Германия) в концентрации $1 \cdot 10^4$ клеток/луночку и инкубировали в соответствующей среде (см. выше) при 37 °С в течение суток. Затем среду сливали и заменяли ее на среду, содержащую брассиностероиды в концентрациях 1, 20, 50 мкМ + 23 мкМ цисплатина. Контрольные клетки инкубировали в среде с 1 % диметилсульфоксида (ДМСО) и с 23 мкМ цисплатина. Для клеток Нер G2 использовали концентрацию цисплатина 17 мкМ. Через 72 ч в среду добавляли соль – 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (Carl Roth, США) в концентрации 5 мг/мл. Через 4 ч экспозиции при 37 °С темно-фиолетовые гранулы формазана растворяли в ДМСО. Количество восстановленного продукта измеряли фотометрически при длине волны 570 нм на планшетном анализаторе АИФ-М/340. Проллиферативную активность клеток в присутствии исследуемого соединения рассчитывали по формуле: $(\text{ОП опытных лунок} / \text{ОП контр. лунок}) \cdot 100 \%$, где ОП – оптическая плотность.

Все эксперименты проводили в трех повторах, достоверность $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Определение клеточного цикла. После 72 ч инкубации с синтетическими БС (1 мкМ) отдельно и в комбинации с цисплатином (23 мкМ) во флаконах Т-25 см² клетки снимали трипсином, отмывали фосфатным буфером с рН 7,4 и фиксировали ледяным 70 % этанолом. После 24 ч фик-

сации при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ клетки отмывали от этанола, затем добавляли 10 мкл РНКазы 10 мг/мл и окрашивали 400 мкг/мл PI (пропидиум иодид) в течение 40 мин в темноте при комнатной температуре.

Измерение проводили с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC500. Для анализа данных использовали программное обеспечение FSC Express 6 Plus De Novo Software.

Определение уровня АФК в клетках. После 24 ч инкубации с синтетическими БС (1 мкМ) отдельно и в сочетании с цисплатином (23 мкМ) в 6-луночной планшете клетки снимали трипсином, отмывали фосфатным буфером с pH 7,4 и окрашивали 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин ди-ацетатом (10 мкМ в фосфатном буфере) в течение 1 ч в темноте, затем клетки отмывали от красителя и ресуспендировали в 200 мкл фосфатного буфера с pH 7,4.

Измерение проводилось с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC500. Для анализа данных использовали программное обеспечение FSC Express 6 Plus De Novo Software.

Результаты и их обсуждение. В данной работе производилась оценка способности некоторых природных БС (24-эпибрассинолид и 28-гомокастастерон) и их синтетических аналогов ((22*S*,23*S*)-24-эпибрассинолид и (22*S*,23*S*)-28-гомокастастерон) (рис. 1) влиять на противоопухолевую активность классического химиотерапевтика цисплатина.

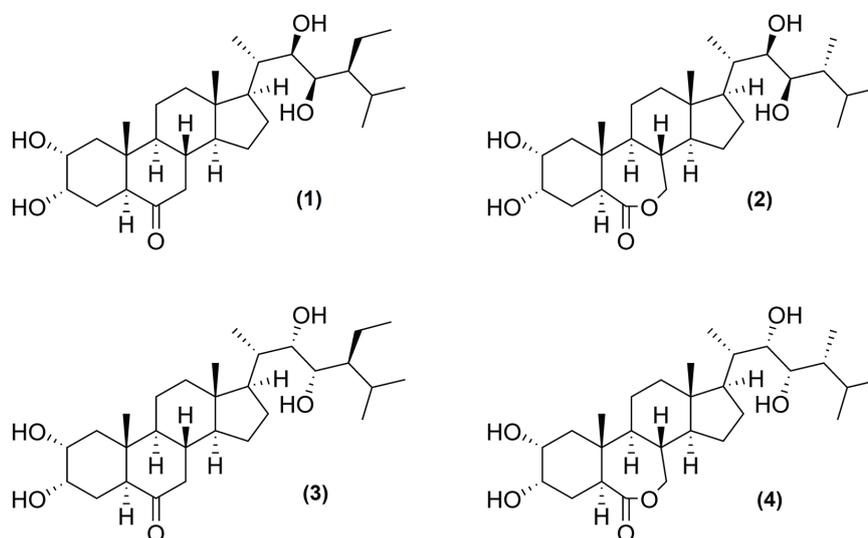


Рис. 1. Исследуемые соединения: (1) – 28-гомокастастерон, (2) – 24-эпибрассинолид, (3) – (22*S*,23*S*)-28-гомокастастерон, (4) – (22*S*,23*S*)-24-эпибрассинолид

Fig. 1. Studied compounds: (1) – 28-homocastasterone, (2) – 24-epibrassinolide, (3) – (22*S*, 23*S*)-28-homocastasterone, (4) – (22*S*, 23*S*)-24-epibrassinolide

В качестве экспериментальных моделей мы использовали клетки карциномы легкого A549 и гепатоцеллюлярной карциномы Нер G2. На первом этапе была определена цитостатичность цисплатина для этих линий (рис. 2). IC_{50} для A549 составила 23 мкМ, а для Нер G2 – 17 мкМ. Данные совпадают с полученными в других лабораториях [7–9].

Цитотоксичность исследуемых БС в диапазоне от 1 до 100 мкМ для данных линий раковых клеток была показана в [10; 11]. На основании данных, представленных на рис. 3, все изученные брассиностероиды ингибируют рост клеток при высоких концентрациях и индуцируют его при низких. Наиболее эффективными были 24-эпибрассинолид и (22*S*,23*S*)-гомокастастерон.

В сочетании с цисплатином как природные, так и синтетические БС более эффективно ингибировали рост раковых клеток. В случае БС неприродной структуры (соединения 3 и 4) наблюдалась зависимость эффекта от концентрации БС (рис. 4). Более эффективными были комбинации с низкими концентрациями БС, при их концентрации в 1 мкМ IC_{50} цисплатина уменьшалась почти в 2 раза. Это наблюдение представляет интерес, поскольку БС индивидуально, в небольших концентрациях стимулировали рост клеток, а в больших концентрациях (50 мкМ и более) подавляли его. Характерно, что именно концентрация 1 мкМ была стимулирующей для всех из-

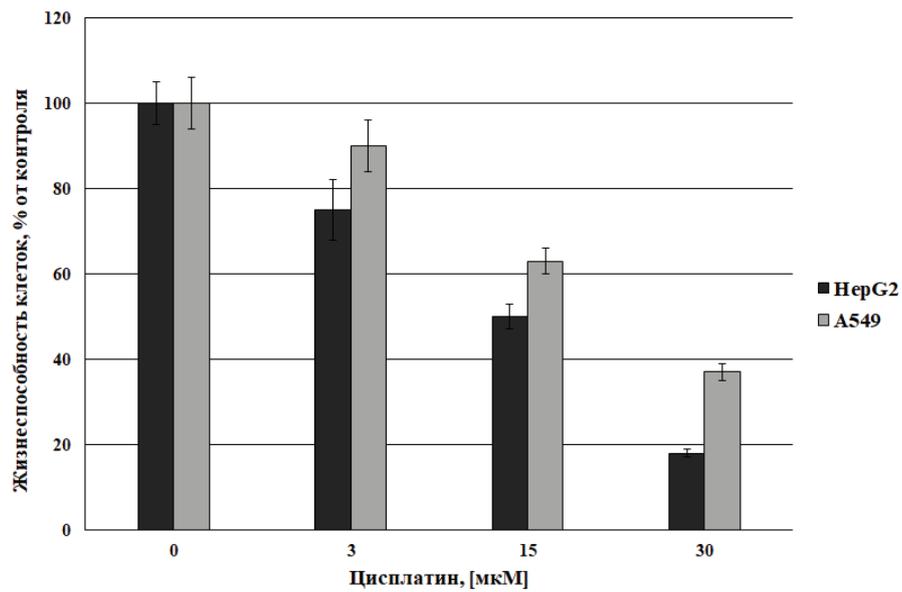
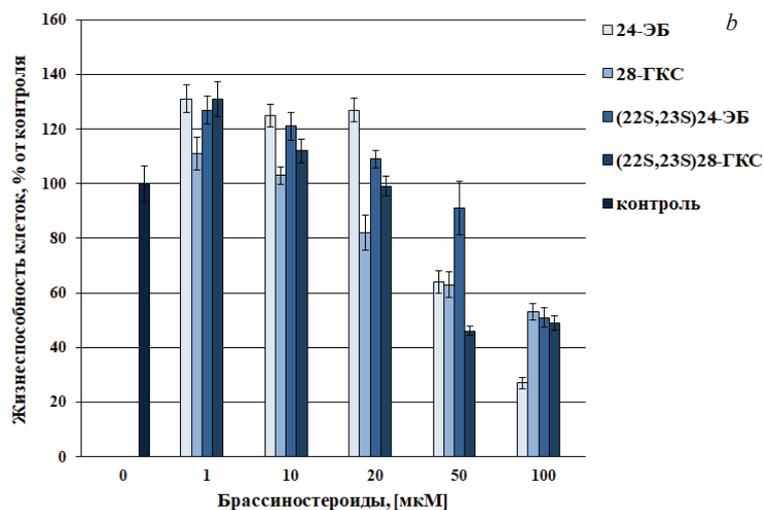
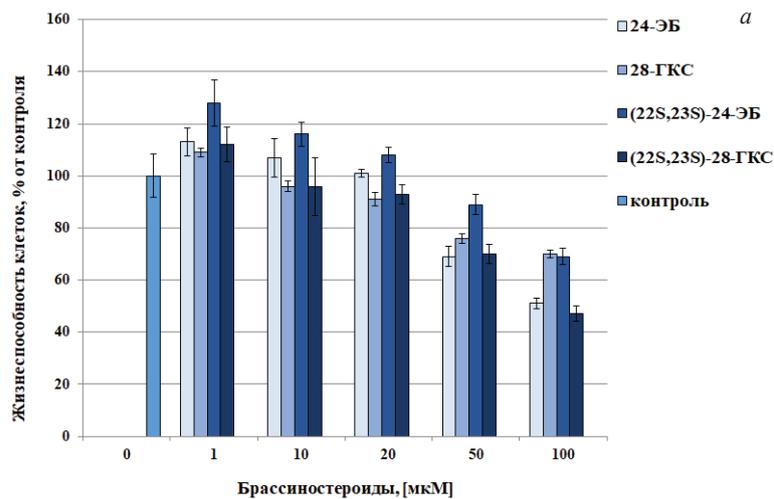


Рис. 2. Влияние цисплатина на рост опухолевых клеток

Fig. 2. The effect of cisplatin on the growth of cancer cells

Рис. 3. Влияние исследуемых браassinстероидов на жизнеспособность опухолевых клеток: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 ч)Fig. 3. The effect of the studied brassinosteroids on the viability of cancer cells: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 hours)

ученных БС. Объяснить противоположную направленность действия минимальной концентрации стероида для случаев его индивидуального и комбинированного с цисплатином применения представляется возможным, если допустить, что в последнем случае стимуляция роста клеток и увеличение количества ДНК в ходе подготовки клеток к делению делает их более чувствительными к действию экзогенного ингибитора. Применение в этой фазе цитостатика, чьей мишенью в клетке является ДНК, может приводить к ингибированию роста клеточной популяции более эффективному, чем это имеет место при индивидуальном использовании противоопухолевого агента. Полученные результаты согласуются с недавними данными о синергетических эффектах 24-эпибрассинолида в сочетании с доксорубцином и этопозидом на рост раковых клеток [12].

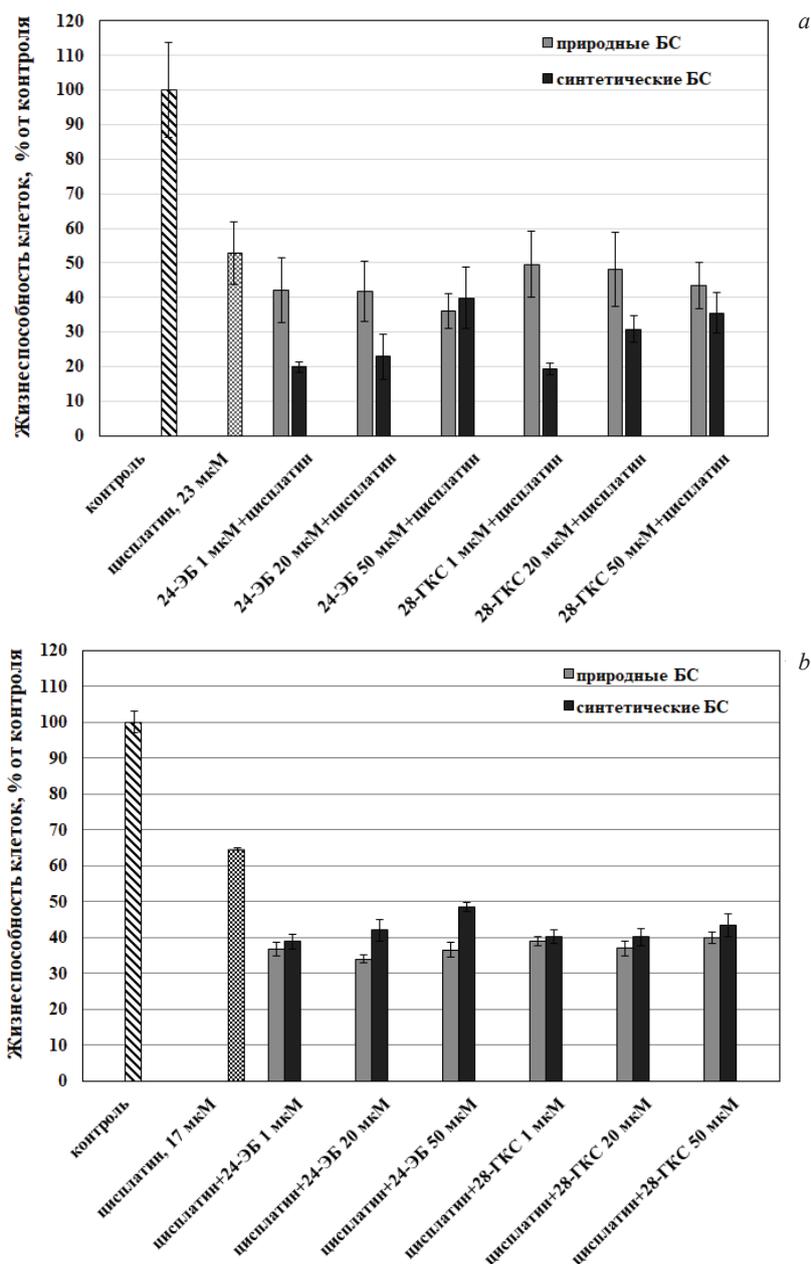


Рис. 4. Цитотоксичность комбинаций брассиностероидов с цисплатином для опухолевых клеток: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 ч)

Fig. 4. The cytotoxicity of combinations of brassinosteroids with cisplatin towards cancer cells: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 hours)

Ранее в работах по изучению механизма ингибирования роста опухолевых клеток БС мы показали, что некоторые БС вызывают «арест» клеточного цикла: накопление клеток в фазе G1 и снижение в S-фазе (табл. 1) [13]. Этот механизм действия подобен действию цисплатина. В настоящей работе, используя проточную цитометрию, мы показали, что цисплатин и его комбинации с БС также уменьшают количество клеток в S-фазе (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Влияние brassinosterоидов на клеточный цикл опухолевых клеток A549, 24 ч

Table 1. The effect of brassinosteroids on the cell cycle of A549 cancer cells, 24 hours

Проба Sample	Апоптоз, % Apoptosis, %	Фаза клеточного цикла Cell cycle phase		
		G1, %	S, %	G2, %
Контроль	12	53,26	45,08	1,67
24-ЭБ, 50 мкМ	23	69,82	29,34	0,84
28-ГКС, 50 мкМ	24	58,23	41,59	0,18
(22S,23S)-ЭБ, 50 мкМ	16	60,53	37,06	2,41
(22S,23S)-ГКС, 50 мкМ	14	60,87	34,82	4,32

Т а б л и ц а 2. Влияние низких концентраций синтетических brassinosterоидов и их комбинаций с цисплатином на клеточный цикл A549, 72 ч

Table 2. The effect of low concentrations of synthetic brassinosteroids and their combinations with cisplatin on the A549 cell cycle, 72 hours

Проба Sample	Фаза клеточного цикла Cell cycle phase		
	G1, %	S, %	G2, %
Контроль	73,64	23,70	2,67
Цисплатин, 23 мкМ	92,68	6,24	1,08
(22S,23S)-24-ЭБ 1 мкМ	74,56	24,63	0,81
(22S,23S)-24-ЭБ 1 мкМ + цисплатин	97,97	0	2,03
(22S,23S)-28-ГКС 1 мкМ	75,76	24,24	0
(22S,23S)-28-ГКС 1 мкМ + цисплатин	90,29	9,71	0

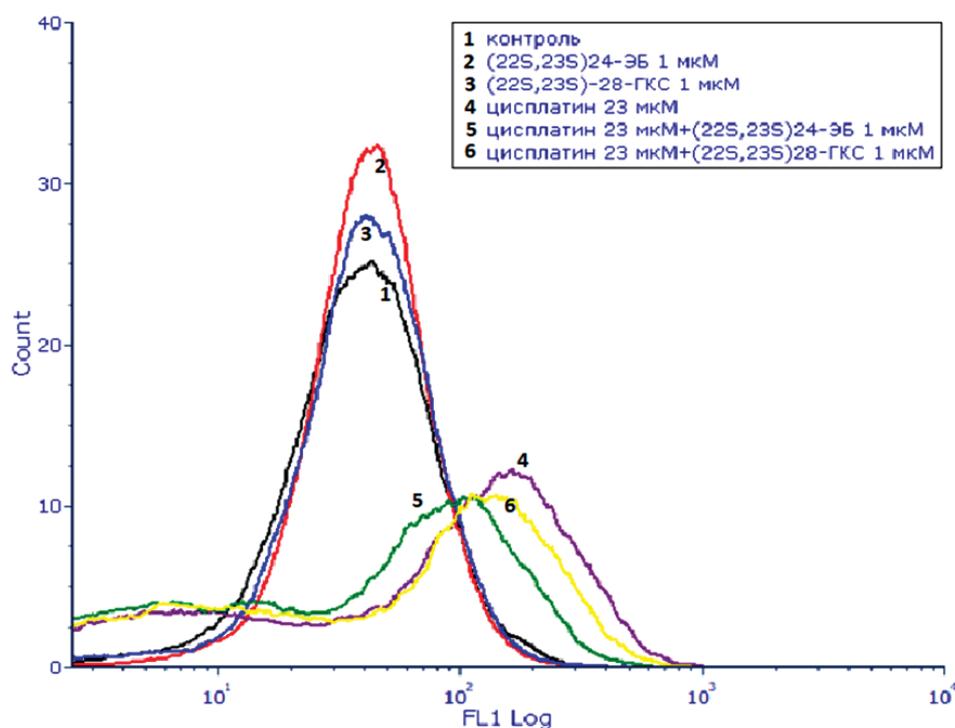


Рис. 5. Уровень АФК в клетках A549 под действием цисплатина и комбинаций цисплатина с БС

Fig. 5. The level of ROS in A549 cells under the action of cisplatin and combinations of cisplatin with BS

Действие цисплатина сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК) [14]. Для анализа уровня внутриклеточных АФК часто применяется нефлуоресцирующее соединение 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат, который под действием внутриклеточных эстераз превращается в 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин. 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин под действием радикалов окисляется до светящегося 2',7'-дихлорфлуоресцеина. На рис. 5 показана гистограмма, полученная в результате анализа уровня АФК в клетках А549 в присутствии цисплатина и БС, индивидуально и в комбинации. На оси Y отобрано количество клеток в пробе с данной интенсивностью флуоресценции, на оси X интенсивность флуоресценции 2',7'-дихлорфлуоресцеина (FL1). Показано, что в контрольных клетках и в клетках, обработанных БС в концентрации 1 мкМ, уровень АФК не изменялся (кривые 1–3), в то время как количество живых клеток отличалось: с БС оно было больше, чем в контроле. В клетках, обработанных цисплатином, было отмечено двукратное повышение внутриклеточных АФК и двукратное снижение количества клеток по сравнению с контролем (кривая 4). В сочетании с БС отмечено как снижение уровня АФК, так и снижение количества клеток (кривые 5 и 6). Падение интенсивности флуоресценции может быть обусловлено снижением количества живых клеток, так как известно, что 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин, взаимодействующий с АФК, образуется из 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата только под действием внутриклеточных эстераз живых клеток.

В результате выполненного исследования показано, что биологическая активность БС зависит от дозы, а цисплатин в сочетании с БС может быть более эффективен при терапии рака, чем примененный индивидуально. Эта комбинация также может быть полезна для преодоления негативных последствий химиотерапии путем снижения эффективных доз цисплатина. Эффект комбинаций цисплатина и брассиностероидов, вероятно, связан с ингибированием роста раковых клеток путем «ареста» клеточного цикла и высоким внутриклеточным уровнем АФК. Взятые вместе эти два процесса могут вызвать апоптоз клеток.

Список использованных источников

1. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Corrie, P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects / P. G. Corrie // *Medicine.* – 2008. – Vol. 36, N 1. – P. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.10.012>
3. Oun, R. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists / R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate // *Dalton Trans.* – 2018. – Vol. 47, N 19. – P. 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
4. Khripach, V. A. Brassinosteroids. A new class of plant hormones / V. A. Khripach, V. N. Zhabinskii, A. de Groot. – San Diego, 1999. – 456 p. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3059.2000.0423d.x>
5. Zhabinskii, V. N. Steroid plant hormones: Effects outside plant kingdom / V. N. Zhabinskii, N. B. Khripach, V. A. Khripach // *Steroids.* – 2015. – Vol. 97. – P. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.025>
6. Wilson, A. P. Cytotoxicity and viability / A. P. Wilson // *Animal Cell Culture: A Practical Approach* / ed. J. R. Masters. – 3d ed. – Oxford, 2000. – Ch. 7. – S. 175–219.
7. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumor cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines / P. Baharuddin [et al.] // *Oncology reports.* – 2016. – Vol. 35, N 1. – P. 13–25. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4371>
8. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect *in vitro* / P. Zhang [et al.] // *Molecular Cancer.* – 2003. – Vol. 2, N 1. – Art. 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-1>
9. The Thioxotriazole Copper(II) Complex A0 induces endoplasmic reticulum stress and paraptotic death in human cancer cells / S. Tardito [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, N 36. – P. 24306–24319. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.026583>
10. Окислительный стресс как один из возможных путей антиракового действия брассиностероидов / П. А. Киселев [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 73–77.
11. Антисканцерогенная активность брассиностероидов в опухолевых клетках печени / О. В. Панибрат [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 66–72. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-1-66-72>
12. Sadava, D. The effect of brassinolide, a plant steroid hormone, on drug resistant small-cell lung carcinoma cells / D. Sadava, S. E. Kane // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 493, N 1. – P. 783–787.
13. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinosteroids / P. A. Kiselev [et al.] // *Steroids.* – 2017. – Vol. 117. – P. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.010>
14. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial Redox status and bioenergetic functions / R. Marullo [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 11. – P. e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>

References

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Corrie P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.10.012>
3. Oun R., Moussa Y. E., Wheate N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 2018, vol. 47, no. 19, pp. 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
4. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., de Groot A. *Brassinosteroids. A new class of plant hormones*. San Diego, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3059.2000.0423d.x>
5. Zhabinskii V. N., Khripach N. B., Khripach V. A. Steroid plant hormones: effects outside plant kingdom. *Steroids*, 2015, no. 97, pp. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.025>
6. Wilson A. P. Cytotoxicity and viability. Masters, J. R. (ed.) *Animal Cell Culture: A Practical Approach*. 3rd ed. Oxford, 2000, pp. 175–219.
7. Baharuddin P., Satar N., Fakiruddin K. S., Zakaria N., Lim M. N., Yusoff N. M., Zakaria Z., Yahaya B. H. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumour cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncology reports*, 2016, vol. 35, no. 1, pp. 13–25. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4371>
8. Zhang P., Gao W. Y., Turner S., Ducatman B. S. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect *in vitro*. *Molecular Cancer*, 2003, vol. 2, no. 1, art. 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-1>
9. Tardito S., Isella C., Medico E., Marchiò L., Bevilacqua E., Hatzoglou M., Bussolati O., Franchi-Gazzola R. The thioxotriazole copper(II) complex A0 induces endoplasmic reticulum stress and paraptotic death in human cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, vol. 284, no. 36, pp. 24306–24319. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.026583>
10. Kisselev P. A., Panibrat O. V., Sysa A. G., Anisovich M. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Oxidative stress as one of the possible ways of anticancer effects of brassinosteroids. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 2, pp. 73–77 (in Russian).
11. Panibrat O. V., Shabunya P. S., Fatykhava S. A., Zhabinskii V. N., Kiselev P. A. Anticancerogenic activity of brassinosteroids in liver tumor cells. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 66–72 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-1-66-72>
12. Sadava D., Kane S. E. The effect of brassinolide, a plant steroid hormone, on drug resistant small-cell lung carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, vol. 493, no. 1, pp. 783–787. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.094>
13. Kisselev P. A., Panibrat O. V., Sysa A. R., Anisovich M. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinosteroids. *Steroids*, 2017, vol. 117, pp. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.010>
14. Marullo R., Werner E., Degtyareva N., Moore B., Altavilla G., Ramalingam S. S., Doetsch P. W. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial Redox status and bioenergetic functions. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>

Информация об авторах

Панибрат Олеся Владимировна – ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: panibrat@iboch.by.

Жабинский Владимир Николаевич – член-корреспондент, д-р хим. наук, доцент, гл. науч. сотрудник, заместитель заведующего лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vz@iboch.by.

Хрипач Владимир Александрович – академик, д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: khripach@iboch.by.

Information about the authors

Panibrat Olesya Vladimirovna – Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: panibrat@iboch.by.

Zhabinskii Vladimir Nikolaevich – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Assistant professor, Chief researcher, Deputy Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vz@iboch.by.

Khripach Vladimir Alexandrovich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: khripach@iboch.by.

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 51-76:577.322:539.19
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-445-456>

Поступило в редакцию 06.03.2019
Received 06.03.2019

**А. М. Андрианов¹, Г. И. Николаев², Ю. В. Корноушенко¹, Дж. Хуанг³, Ш. Дзян³,
член-корреспондент А. В. Тузиков²**

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

³*Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences,
Fudan University, Shanghai, China*

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ КРОСС-РЕАКТИВНОГО НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕГО АНТИТЕЛА N6

Аннотация. Методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования идентифицированы 6 потенциальных пептидомиметиков кросс-реактивного нейтрализующего анти-ВИЧ-1 антитела N6, способных имитировать фармакофорные свойства этого иммуноглобулина путем специфических и эффективных взаимодействий с CD4-связывающим сайтом белка gp120 оболочки вируса. Показано, что ключевую роль во взаимодействии этих соединений с белком gp120 играют многочисленные ван-дер-ваальсовы контакты с консервативными остатками Phe⁴³-полости гликопротеина, критическими для связывания ВИЧ-1 с клеточным рецептором CD4, а также водородные связи с остатком Asp-368_{gp120}, образование которых увеличивает химическое сродство без активации нежелательного аллостерического эффекта. Согласно данным молекулярной динамики, комплексы обнаруженных лигандов с белком gp120 энергетически стабильны и характеризуются более низкими значениями свободной энергии связывания по сравнению с ингибиторами ВИЧ-1 NBD-11021 и DMJ-II-121, использованными в расчетах в качестве контрольных соединений. Идентифицированные соединения могут быть использованы в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов проникновения ВИЧ-1, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-1, белок gp120, антитело N6, ингибиторы проникновения ВИЧ-1, виртуальный скрининг, молекулярный докинг, молекулярная динамика, лекарственные препараты против ВИЧ

Для цитирования: Виртуальный скрининг и идентификация потенциальных ингибиторов ВИЧ-1 на основе кросс-реактивного нейтрализующего антитела N6 / А. М. Андрианов [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 445–456. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-445-456>

**Alexander M. Andrianov¹, Gregory I. Nikolaev², Yuri V. Kornoushenko¹, Jinghe Huang³, Shibo Jiang³,
Corresponding Member Alexander V. Tuzikov²**

¹*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

³*Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences,
Fudan University, Shanghai, China*

VIRTUAL SCREENING AND IDENTIFICATION OF POTENTIAL HIV-1 INHIBITORS BASED ON THE CROSS-REACTIVE NEUTRALIZING ANTIBODY N6

Abstract. Six potential peptidomimetics of the cross-reactive neutralizing anti-HIV-1 antibody N6 that are able to mimic the pharmacophoric features of this immunoglobulin by specific and effective interactions with the CD4-binding site of the viral gp120 protein were identified by virtual screening and molecular modeling. The key role in the interaction of these compounds with gp120 is shown to play multiple van der Waals contacts with conserved residues of the gp120 Phe⁴³ cavity critical for the HIV binding to cellular receptor CD4, as well as hydrogen bonds with Asp-368_{gp120} that increase the chemical affinity without activating unwanted allosteric effect. According to the data of molecular dynamics, the complexes of the identified ligands with gp120 are energetically stable and show the lower values of binding free energy compared with the HIV-1 inhibitors NBD-11021 and DMJ-II-121 used in the calculations as a positive control. The identified compounds may be

involved in the design of novel antiviral drugs presenting HIV-1 inhibitors that block the early stages of the development of HIV infection.

Keywords: HIV-1, gp120 protein, antibody N6, HIV-1 entry inhibitors, virtual screening, molecular docking, molecular dynamics, anti-HIV drugs

For citation: Andrianov A. M., Nikolaev G. I., Kornoushenko Yu. V., Huang J., Jiang S., Tuzikov A. V. Virtual screening and identification of potential HIV-1 inhibitors based on the cross-reactive neutralizing antibody N6. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 445–456 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-445-456>

Введение. Этиологический агент СПИДа – вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) – является одним из наиболее хорошо изученных вирусов, однако эффективные лекарства для профилактики и лечения этого заболевания до сих пор не созданы [1]. С начала эпидемии СПИДа более 70 млн человек были инфицированы ВИЧ-1 и около половины из них уже умерли [1; 2]. Значительный прогресс был достигнут только в разработке метода высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), заключающегося в использовании комбинации как минимум трех антиретровирусных препаратов, которые блокируют различные этапы репликационного цикла вируса. ВААРТ значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов и уменьшает количество новых инфекций. Однако длительное использование антиретровирусных препаратов может вызывать серьезные побочные эффекты и появление устойчивых к лекарственным средствам вирусных штаммов, что приводит к необходимости разработки новых, более эффективных и безопасных анти-ВИЧ-1 препаратов [1; 2].

На сегодняшний день разработка профилактической вакцины против ВИЧ-1 рассматривается в качестве единственного способа для предотвращения распространения пандемии СПИДа [3]. Однако многочисленные механизмы, используемые ВИЧ-1, обеспечивают защиту вируса от иммунной атаки, создавая значительные препятствия на пути решения проблемы [4]. Обнаружение анти-ВИЧ антител с широкой нейтрализующей активностью, выделенных у отдельных ВИЧ-позитивных пациентов, которые на протяжении 15–20 лет не проявляют признаков болезни, предполагает возможность преодоления «защитного щита» ВИЧ-1 путем создания иммуногена, способного индуцировать выработку антител широкого спектра действия, имеющих естественное происхождение [5].

В настоящее время более 40 моноклональных антител (МКА) с широкой вирусной нейтрализацией являются потенциальными кандидатами для разработки безопасной и эффективной вакцины против ВИЧ-1 [5]. Эти антитела блокируют четыре функционально консервативных эпитопа оболочки вируса, которые включают CD4-связывающий сайт белка gp120, сегменты V1/V2 и V3 этого гликопротеина, проксимальную внешнюю область MPER белка gp41 и четвертичный интерфейс gp120–gp41 [5]. Среди кросс-реактивных анти-ВИЧ антител следует особо выделить МКА N6, которое нейтрализует до 98 % протестированных штаммов ВИЧ-1, включая 16 из 20 штаммов, резистентных к другим антителам, блокирующим CD4-связывающий участок белка gp120 [6]. Антитело N6 взаимодействует с относительно консервативными областями CD4-связывающего участка белка gp120 и, в отличие от его предшественников класса VRC01, практически независимо от вариабельной области V5 гликопротеина [6]. Этот уникальный способ связывания обеспечивает устойчивость N6 к изменениям оболочки вируса, включая N-гликозилирование петли V5, являющееся в значительной степени причиной резистентности ВИЧ-1 к другим антителам, подобным VRC01 [6].

Несмотря на значительный прогресс в идентификации анти-ВИЧ антител с широкой нейтрализующей активностью и в определении механизмов их специфического связывания с белками оболочки вируса, многочисленные попытки разработать иммуноген, индуцирующий кросс-реактивные антитела к ВИЧ-1, к настоящему времени не увенчались успехом [4; 5]. К сожалению, разработанные вакцины-кандидаты не могут стимулировать индукцию нейтрализующих антител против большинства циркулирующих в мире вирусных штаммов. Поэтому задача создания универсальной вакцины против ВИЧ является главным приоритетом в развитии стратегий по разработке эффективных препаратов для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции [5]. Одной из

существенных проблем в решении этой задачи является сложная пространственная организация антигенных детерминант, узнаваемых большинством нейтрализующих ВИЧ-1 антител.

В последние годы было разработано и протестировано большое число ингибиторов проникновения ВИЧ-1 с различными механизмами действия, но только два из них – антагонист корцептора ССR5 маравинок и ингибитор слияния ВИЧ-1 энфувиртид – были одобрены для клинического использования [1; 2]. Однако недостатки этих антиретровирусных препаратов значительно ограничивают их применение в ВААРТ. Поскольку маравинок взаимодействует с корцептором ССR5 клетки-мишени, а не с молекулярной мишенью, этот препарат не используется в стандартных режимах ВААРТ и применяется только для терапии пациентов, инфицированных ССR5-тропными штаммами ВИЧ-1 [1; 2]. Основными недостатками лечения энфувиртидом, который связывается с белком gp41 и предотвращает слияние мембран вируса и клетки хозяина, является необходимость двукратного ежедневного внутримышечного введения и его высокая стоимость. Кроме того, клиническое применение энфувертида ограничено его относительно низкой активностью, низким генетическим барьером лекарственной устойчивости и коротким периодом полувыведения [1; 2].

Таким образом, существует очевидная необходимость в разработке более эффективных ингибиторов проникновения ВИЧ-1 с множественной лекарственной устойчивостью и улучшенными фармакологическими свойствами. В связи с этим представляется актуальным поиск низкомолекулярных соединений, способных имитировать структурные и фармакофорные свойства антител широкого спектра действия против ВИЧ-1.

В настоящей работе проведен виртуальный скрининг низкомолекулярных химических соединений, имитирующих фармакофорные свойства анти-ВИЧ антитела N6 [6], выполнена оценка их потенциальной нейтрализующей активности и идентифицированы молекулы, перспективные для создания новых эффективных противовирусных препаратов широкого спектра действия.

Для решения поставленной задачи были выполнены исследования, включающие следующие этапы:

1) построение модели фармакофора, описывающей совокупность структурно-функциональных свойств анти-ВИЧ антитела N6, обеспечивающих специфичность его взаимодействия с CD4-связывающим участком белка gp120 оболочки вируса;

2) виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit [7], позволяющего проводить интерактивное исследование химического пространства с целью поиска потенциальных лекарств на основе их структурно-функционального сходства с высокоаффинными лигандами белка-мишени;

3) молекулярный докинг белка gp120 ВИЧ-1 с соединениями, согласующимися с заданной фармакофорной моделью МКА N6;

4) молекулярную динамику (МД) комплексов потенциальных N6-миметиков с белком gp120, расчет свободной энергии их образования и отбор молекул, перспективных для тестирования на анти-ВИЧ активность против широкого набора модификаций вируса.

Материалы и методы исследования. Для построения модели фармакофора анти-ВИЧ антитела N6 использовали программное обеспечение веб-сервера Pharmit (<http://pharmit.csb.pitt.edu>) [7] с привлечением в качестве входных данных структуры комплекса N6/gp120 в кристалле (Банк данных белков; код 5TE7; <https://www.rcsb.org>) [6]. Согласно данным рентгеноструктурного анализа [6], определяющую роль в связывании МКА N6 с белком gp120 ВИЧ-1 играют остатки Tyr-54 и Arg-71 тяжелой цепи иммуноглобулина, которые специфически взаимодействуют с гидрофобным «карманом» CD4-связывающего сайта белка gp120, именуемым Phe⁴³-полостью, критической для связывания вируса с первичным рецептором CD4. В табл. 1 приведена модель фармакофора, построенная на основе этих остатков антитела в результате совместного анализа результатов, предсказанных сервером «Pharmit», с данными рентгеновской кристаллографии [6]. Эта модель была использована для проведения виртуального скрининга баз данных химических соединений с целью идентификации низкомолекулярных соединений, способных имитировать взаимодействия МКА N6 с Phe⁴³-полостью белка gp120 оболочки вируса.

Т а б л и ц а 1. Фармакофорная модель кросс-реактивного анти-ВИЧ антитела N6, использованная для виртуального скрининга молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit

Table 1. Pharmacophore model of the cross-reactive antibody N6 used for virtual screening of the molecular libraries of the web server Pharmit

Тип фармакофора Pharmacophore type	Координаты X, Y, Z фармакофора (Å) Pharmacophore coordinates X, Y, Z (Å)			Радиус фармакофора (Å) Pharmacophore radius (Å)
	X	Y	Z	
Донор водородной связи	52,34	50,01	48,89	R = 0,5
Донор водородной связи	52,9	47,94	49,56	R = 0,5
Донор водородной связи	48,78	40,76	51,17	R = 0,5
Акцептор водородной связи	50,3	48,65	52,32	R = 0,5
Гидрофобный	49,7	43,18	52,07	R = 0,5
Положительно заряженный ион	53,18	49,2	49,47	R = 0,75

Виртуальный скрининг осуществляли в шести молекулярных библиотеках веб-сервера Pharmit, содержащих структуры более 1 млрд 200 млн конформеров для 96 млн химических соединений (<http://pharmit.csb.pitt.edu>). В результате был идентифицирован набор соединений, удовлетворяющих заданной модели фармакофора и характеризующихся отрицательными значениями энергии связывания с белком gp120. Оценку эффективности взаимодействия этих соединений с белком gp120 ВИЧ-1 проводили методами молекулярного докинга и молекулярной динамики.

Структуру белка gp120 ВИЧ-1 в кристалле (код 5TE7 в Банке данных белков) [6] использовали в приближении жесткого рецептора для проведения молекулярного докинга с соединениями, идентифицированными в базах данных сервера Pharmit. Докинг осуществляли с учетом конформационной подвижности лигандов с помощью программы QuickVina 2 [8]. В качестве положительного контроля использовали ингибиторы проникновения ВИЧ-1 NBD-11021 [9] и DMJ-II-121 [10], представляющие новый класс полных функциональных антагонистов клеточного рецептора CD4. Трехмерные структуры ингибиторов NBD-11021 и DMJ-II-121 заимствовали из их структурных комплексов с белком gp120, установленных методом рентгеноструктурного анализа [9; 10]. Перед проведением докинга к структурам лигандов и рецептора добавляли атомы водорода с привлечением программного пакета OpenBabel и выполняли их оптимизацию в силовом поле UFF (http://openbabel.org/wiki/Main_Page). Ячейка для докинга включала Phe⁴³-полость белка gp120 и представляла собой область гликопротеина со следующими пограничными значениями координат: $X \in (38 \text{ \AA}, 63 \text{ \AA})$, $Y \in (34 \text{ \AA}, 59 \text{ \AA})$, $Z \in (55 \text{ \AA}, 75 \text{ \AA})$; т. е. объем ячейки составлял $25 \times 25 \times 20 = 12500 \text{ \AA}^3$. Для каждого лиганда генерировали 9 моделей комплекса, лучших по значению оценочной функции; при этом параметр, характеризующий полноту поиска (охват конформационного пространства), был задан равным 50.

Межмолекулярные взаимодействия в структурных комплексах потенциальных лигандов с белком gp120 ВИЧ-1 определяли с помощью программы BINANA (<http://nbc.ucs.d.edu/data/sw/hosted/binana/>). Ван-дер-ваальсовы взаимодействия визуализировали средствами программы LigPlot (<http://ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LIGPLOT/>).

МД расчеты структурных комплексов потенциальных N6-миметиков с белком gp120 проводили с помощью программного пакета Amber 16 (<http://ambermd.org/>) [11] в силовом поле Amber (набор параметров ff10) с явным заданием растворителя (трехточечная модель воды TIP3P). Для параметризации лигандов использовали обобщенное силовое поле AMBER (<http://ambermd.org/>) [11]. Начальные координаты атомов водорода белка gp120 определяли с привлечением модуля xleap пакета AMBERTools 1.5 (<http://ambermd.org/>) [11]. Структурные комплексы лигандов с белком gp120 помещали в ячейку в форме усеченного октаэдра таким образом, чтобы наименьшее расстояние между ее гранями и атомами исследуемой системы превосходило 10 Å, после чего свободное пространство заполняли молекулами воды. Перед проведением МД расчетов энергию структурного комплекса минимизировали методами наискорейшего спуска (500 шагов) и сопряженных градиентов (1000 шагов). Затем осуществляли нагрев системы от 0 до 310 К в течение 1 нс при постоянном объеме ячейки. На следующем шаге в течение 1 нс уравнивали давле-

ние в системе, установленное на значении 1 атм., посредством динамического изменения размеров ячейки (<http://ambermd.org/>) [11] с характерной частотой $2,0 \text{ пс}^{-1}$. На этапах нагрева и уравнивания давления накладывали дополнительные ограничения на положения атомов системы с помощью потенциала параболической формы с силовыми постоянными, равными соответственно 1,0 и 0,5 ккал/моль. Далее эти ограничения снимали и вновь подвергали систему релаксации в течение 2 нс в изобарно-изотермических условиях. МД моделирование проводили в два последовательных этапа. На первом этапе генерировали МД траектории комплексов длительностью 1 нс и методом MM-GB/SA [11] рассчитывали энтальпийные составляющие свободной энергии их образования, а затем отбирали надмолекулярные структуры с энтальпией связывания, меньшей чем у ингибиторов ВИЧ NBD-11021 [9] и DMJ-II-121 [10]. На втором этапе для отобранных комплексов выполняли расчет МД траекторий длительностью 30 нс в изобарно-изотермических условиях при температуре $T = 310 \text{ К}$ и давлении $P = 1,0 \text{ атм}$. Для контроля температуры использовали термостат Ланжевена (<http://ambermd.org/doc10/>) [11] с частотой столкновений $2,0 \text{ пс}^{-1}$. Контроль давления в ячейке осуществляли с помощью баростата Берендсена [11] с характерным временем 2,0 пс. Интегрирование уравнений движения Ньютона осуществляли с помощью алгоритма «leap-frog» (<http://ambermd.org/doc10/>) [11] с шагом интегрирования 2,0 фс. Для фиксации длин всех связей, в образовании которых участвуют атомы водорода, применяли алгоритм SHAKE (<http://ambermd.org/>) [11]. Максимальное расстояние, на котором учитывали невалентные взаимодействия, задавали равным 8,0 Å. Для расчета энергии электростатических взаимодействий использовали метод Эвальда [11].

Средние значения свободной энергии образования комплексов вычисляли с помощью метода MM-GB/SA, реализованного в программном пакете AMBER 16 [11]. При оценке свободной энергии первые 5 нс МД моделирования отводили на релаксацию системы и не учитывали в расчетах. Энтальпийную составляющую свободной энергии связывания вычисляли для 500 комплексов МД траектории, разделенных 50 пс. Энтропийную компоненту рассчитывали для 50 комплексов с шагом 5 пс. Для расчета полярной составляющей энергии сольватации использовали континуальную модель растворителя Пуассона–Больцмана с ионной силой 0,1. неполярные компоненты свободной энергии гидратации вычисляли на основе расчетов площади поверхности, доступной растворителю [11]. Энтропийный член свободной энергии связывания определяли с помощью модуля Nmode в программном пакете Amber 11 [11].

Результаты и их обсуждение. Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit позволил идентифицировать 58 соединений, согласующихся с построенной моделью фармакофора МКА N6 (табл. 1) и характеризующихся отрицательными значениями энергии связывания. В результате уточнения комплексов этих соединений с белком gp120, выполненного методом молекулярной динамики во временном интервале 1 нс, были отобраны 15 надмолекулярных структур с более низкими значениями энтальпии связывания по сравнению с контрольными ингибиторами ВИЧ-1 NBD-11021 и DMJ-II-121, а последующие молекулярно-динамические расчеты длительностью 30 нс, проведенные для этих комплексов, выявили 6 соединений, более предпочтительных (относительно NBD-11021 и DMJ-II-121) в терминах свободной энергии их образования. Поэтому эти соединения были идентифицированы как наиболее вероятные пептидомиметики МКА N6. Информация о найденных веб-сервером Pharmit соединениях приведена в табл. 2, а на рис. 1 показаны их химические структуры.

Т а б л и ц а 2. Химические соединения – потенциальные пептидомиметики анти-ВИЧ антитела N6

T a b l e 2. Chemical compounds presenting potential peptidomimetics of the anti-HIV antibody N6

Лиганд Ligand	Химическая формула Chemical formula	Молекулярная масса (Да) Molecular mass (Da)	LogP	Число доноров водородной связи Number of H-bond donors	Число акцепторов водородной связи Number of H-bond acceptors
I	$C_{21}H_{39}N_9O_8$	545,598	-6,752	10	17
II	$C_{26}H_{40}N_2O_3$	428,617	4,47	3	5
III	$C_{29}H_{41}N_9O_6$	611,704	-1,158	8	15
IV	$C_{25}H_{34}N_6O_4$	482,59	-1,098	0	10
V	$C_{24}H_{45}N_4O_2$	421,65	6,047	3	5
VI	$C_{27}H_{38}N_6O_9S$	622,694	3,015	3	13

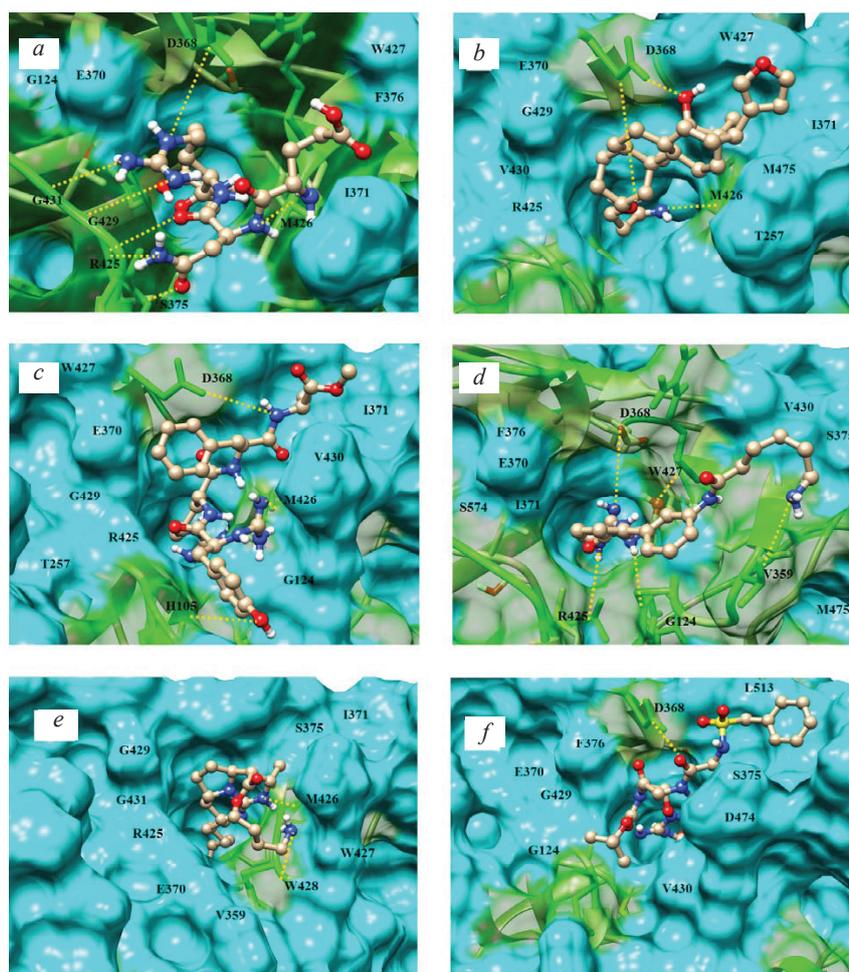


Рис. 2. Структурные комплексы соединений I (a), II (b), III (c), IV (d), V (e) и VI (f) с белком gp120 ВИЧ-1, построенные методом молекулярного докинга и уточненные на этапе их подготовки к МД расчетам. Соединения изображены с помощью молекулярной модели «шарик–палочка–шарик». Отмечены остатки белка gp120, образующие межатомные контакты с лигандами (табл. 3). Водородные связи показаны пунктирными линиями

Fig. 2. Structural complexes of compounds I (a), II (b), III (c), IV (d), V (e), and VI (f) with the HIV-1 gp120 protein generated by molecular docking and refined at the stage of their preparation for the MD simulations. The compounds are represented by a ball–stick–ball model. The residues of gp120 forming interatomic contacts with the ligands are indicated (Table 3). Hydrogen bonds are shown by dotted lines

согласно которому прямое водородное связывание ингибитора ВИЧ (+)-DMJ-II-121 – функционального антагониста CD4 – с карбонильной группой остатка Met-426_{gp120} приводит к увеличению противовирусной активности по сравнению с ингибитором (+)-DMJ-I-228, который связывается с Met-426_{gp120} путем образования водородной связи, опосредованного водным окружением. Кроме того, водородные связи с отдельными лигандами формируют такие функционально важные остатки Phe⁴³-полости белка gp120, как Gly-429, Gly-431, Ser-375 (соединение I), Arg-425 (соединения I и IV), His-105 (соединение III), Gly-124 (соединение IV), Trp-427, Val-359 (соединение IV) и Trp-428 (соединение V) (табл. 3). Два соединения – лиганды I и III – образуют солевые мостики с остатками Arg-425_{gp120} и Glu-370_{gp120} соответственно (табл. 3).

Наряду с водородными связями, интерфейс структурных комплексов N6-миметиков с белком gp120 содержит большое число ван-дер-ваальсовых контактов, в формировании которых участвуют аминокислоты гидрофобной Phe⁴³-полости гликопротеина, ответственные за взаимодействие вируса с остатком Phe-43_{CD4} (табл. 3), который играет ключевую роль в присоединении ВИЧ к поверхности клетки-мишени [12]. Анализ расчетных данных показывает (табл. 3, рис. 3), что соединения I–V образуют прямые межатомные контакты с остатками Glu-370, Ile-371, Arg-

Таблица 3. Межмолекулярные взаимодействия, реализующиеся в структурных комплексах потенциальных N6-миметиков с белком gp120

Table 3. Intermolecular interactions appearing in the structural complexes of the potential N6-mimetics with the gp120 protein

Лиганд Ligand	Водородная связь ¹ Hydrogen bond ¹	Ван-дер-ваальсовы контакты ² Van der Waals contacts ²	Солевые мостики ³ Salt bridges ³
I	NH*...O[M426], NH**...O[G429], NH***...N[G431], OH*...N[R425], NH [■] ...O[R425], OH**...O[S375], N*...HO[D368]	E370(7), W427(12), R425(3), G124(3), F376(2), I371(2), D368(4)	COO...R425
II	NH*...O[D368], NH**...O[M426], O*...HO[D368]	R425(7), V430(4), I371(5), G429(3), E370(6), T257(1), W427(4), M475(2)	–
III	NH*...O[M426], OH*...N[H105], N*...HO[D368]	G429(3), R425(2), G124(2), V430(2), I371(2), D368(4), E370(5), W427(3), T257(2)	CNN...E37
IV	NH*...O[G124], NH**...O[R425], OH*...N[W427], NH***...O[V359], N [■] ...HO[D368]	E370(8), I371(1), R425(1), V430(2), G124(2), W427(6), M475(3), V359(1), S574(1), S375(2), F376(2)	–
V	NH*...O[M426], NH**...N[W428]	R425(3), I371(3), G431(1), G429(1), E370(9), W427(16), V359(5), S375(1)	–
VI	O*...HO[D368]	G429(1), D474(2), V430(4), L513(3), G124(2), E370(4), S375(3), F376(5)	–

Примечания: ¹ – первыми указаны атомы молекулы лиганда, а вторыми – атомы аминокислотных остатков gp120 (приведены в квадратных скобках в однобуквенном коде); ² – аминокислотные остатки gp120, формирующие ван-дер-ваальсовы контакты с лигандами. В скобках указано число контактов; ³ – для солевых мостиков первыми приведены функциональные группы лигандов, а вторыми – аминокислотные остатки белка gp120.

Notes: ¹ – atoms of the ligands are shown first, followed by the corresponding atoms of gp120 (the residues of aromatase are in brackets in one-letter code); ² – amino acids of gp120 forming van der Waals contacts with the ligands. The number of contacts is given in brackets; ³ – for salt bridges, the functional groups of ligands are shown first, followed by the residues of gp120.

425 и Trp-427 белка gp120, доминирующими в связывании вируса с молекулой CD4. При этом отдельные лиганды формируют ван-дер-ваальсовы контакты с другими функционально важными аминокислотами белка gp120, такими как Gly-124 (соединения I, III, IV, VI), Phe-376 (соединения I, IV, VI), Val-430 (соединения II, III, IV, VI), Gly-429 (соединения II, III, V, VI), Thr-257 (соединения II, III), Met-475 (соединения II, IV), Val-359 (соединения IV, V), Ser-375 (соединения IV, V, VI), Ser-574 (соединение IV), Phe-376 (соединения IV, VI), Gly-431 (соединение V), Val-359 (соединение V), Asp-474 (соединение VI) и Leu-513 (соединение VI) (табл. 3, рис. 3).

Необходимо отметить, что большинство аминокислот белка gp120, образующих межмолекулярные контакты с идентифицированными соединениями, входит в состав интерфейса комплекса gp120/CD4 и имитирует взаимодействия, ключевые для связывания МКА N6 с гликопротеином оболочки вируса. Так, согласно данным рентгеноструктурного анализа [12], взаимодействия аминокислотных остатков Phe-43 и Arg-59 молекулы CD4 с консервативными остатками Asp-368, Glu-370 и Trp-427 белка gp120 являются критическими для связывания ВИЧ-1 с рецептором CD4. При этом Phe-43_{CD4} погружается в Phe⁴³-полость CD4-связывающего участка белка gp120 и взаимодействует с остатками Asp-368, Glu-370, Ile-371, Asn-425, Met-426, Trp-427 и Gly-473, на долю которых приходится 23 % от общего числа контактов ВИЧ-1 с рецептором CD4, а остаток Arg-59_{CD4} формирует две водородные связи с Asp-368_{gp120} [12]. Именно эти взаимодействия обеспечивают прочное связывание белка gp120 ВИЧ-1 с первичным рецептором CD4 [12]. Аналогичный CD4 механизм связывания с белком gp120 реализуется для кросс-реактивного антитела N6 [6] и идентифицированных на его основе пептидомиметиков, имитирующих ключевые взаимодействия этого иммуноглобулина с Phe⁴³-полостью CD4-связывающего сайта оболочки вируса (рис. 2, табл. 3).

Эффективность межмолекулярных взаимодействий потенциальных N6-миметиков с белком gp120 подтверждают значения констант диссоциации (K_d) (табл. 4), вычисленные для комплексов лиганд/gp120 с помощью оценочной функции NNScore 2.0 (<http://rocce-vm0.ucsd.edu/data/sw/>

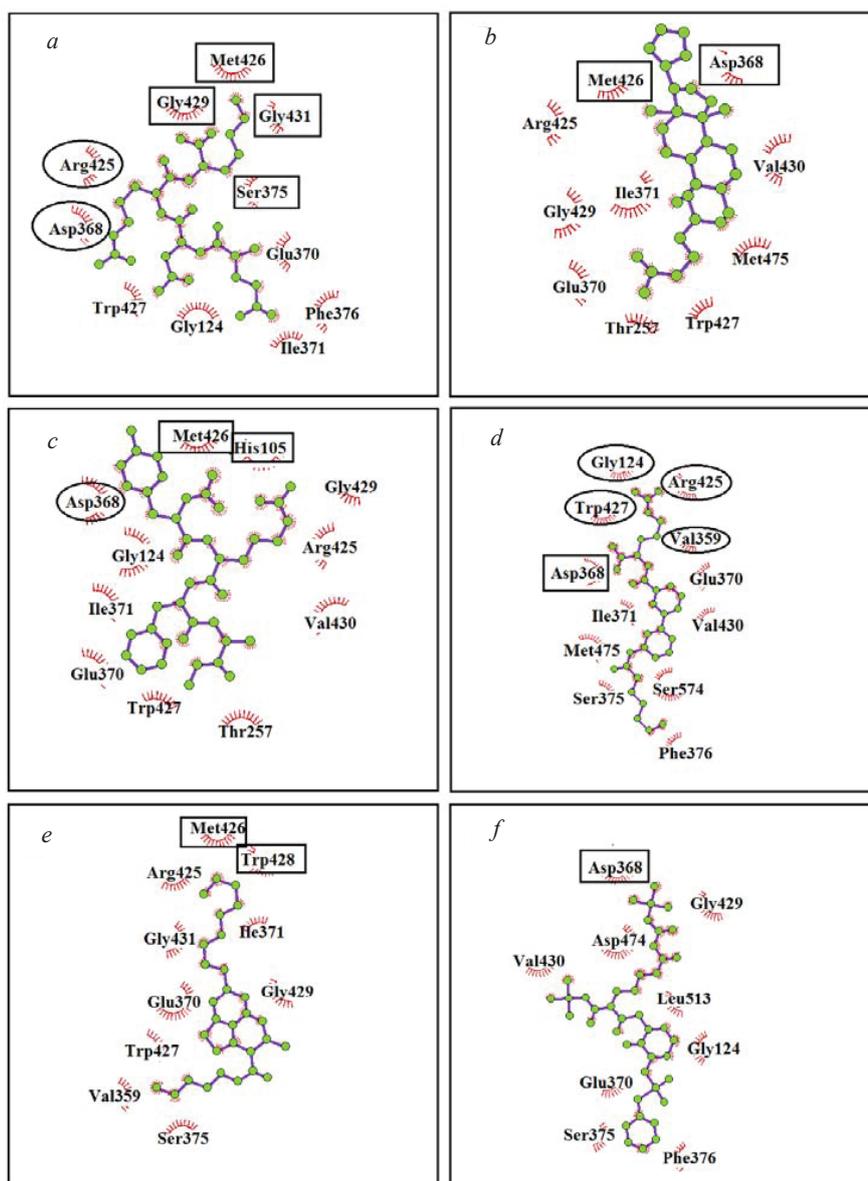


Рис. 3. Аминокислотные остатки белка gp120, формирующие ван-дер-ваальсовы контакты и водородные связи с соединениями I (a), II (b), III (c), IV (d), V (e) и VI (f). Эллипсом выделены остатки, вовлеченные как в водородное связывание, так и в ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Прямоугольником отмечены аминокислоты, участвующие в образовании только водородных связей

Fig. 3. The gp120 residues forming van der Waals contacts and hydrogen bonds with compounds I (a), II (b), III (c), IV (d), V (e), and VI (f). Residues involved both in hydrogen bonding and van der Waals interactions are marked by ellipses. Amino acids forming only hydrogen bonds are highlighted by rectangles

hosted/nnscore/), разработанной на основе метода машинного обучения с использованием 20 нейронных сетей и предназначенной для предсказания высокоаффинных низкомолекулярных лигандов. Низкие значения K_d , варьирующие в интервале от 0,185 до 1,930 мкМ (табл. 4), свидетельствуют о высоком средстве идентифицированных соединений с CD4-связывающим сайтом белка gp120. Этот вывод согласуется с данными о средних значениях свободной энергии образования комплексов лиганд/gp120 (табл. 5), рассчитанных на основе анализа их молекулярно-динамических траекторий. Из данных табл. 5 видно, что обнаруженные в базах данных веб-сервера Pharmit лиганды характеризуются низкими величинами свободной энергии связывания с молекулярной мишенью. Следует, однако, отметить, что все вычислительные подходы к оценке энер-

гии межмолекулярных взаимодействий используют различные приближения, которые варьируют от упрощенных форм уравнений до приближений, ограничивающих размер системы и фундаментальных приближений в уравнениях, необходимых для решения задачи. Тем не менее, точность метода MM-GB/SA [11] дает основание предполагать, что лиганды I–IV проявляют более высокую аффинность связывания с белком gp120 по сравнению с ингибиторами NBD-11021 и DMJ-II-121, а значения величин свободной энергии для лигандов V и VI по крайней мере сопоставимы с соответствующими параметрами, предсказанными для этих контрольных соединений. При этом значения энергии связывания для соединений V и VI сопоставимы с величиной $-9,5 \pm 0,1$ ккал/моль, измеренной для комплекса CD4/gp120 методом изотермической титрационной калориметрии (табл. 5) [15].

Т а б л и ц а 4. Значения констант диссоциации, вычисленные для комплексов потенциальных миметиков антитела N6 с белком gp120 ВИЧ-1 с помощью оценочной функции NNScore 2.0

Table 4. The values of dissociation constants calculated for the complexes of the potential mimetics of antibody N6 with gp120 using NNScore 2.0 scoring function

Лиганд	I	II	III	IV	V	VI
K_d (мкМ)	0,185	0,213	1,125	1,589	1,621	1,930

Т а б л и ц а 5. Средние значения свободной энергии $\langle \Delta G \rangle$ образования комплексов потенциальных миметиков антитела N6 с белком gp120 ВИЧ-1 и соответствующие им стандартные отклонения ΔG_{STD}

Table 5. Mean values of binding free energy $\langle \Delta G \rangle$ for the complexes of the antibody N6 mimetics with the HIV-1 gp120 protein and their standard deviations ΔG_{STD}

Лиганд Ligand	$\langle \Delta H \rangle$, ккал/моль (kcal/mol)	$(\Delta H)_{STD}$, ккал/моль (kcal/mol)	$\langle T\Delta S \rangle$, ккал/моль (kcal/mol)	$(T\Delta S)_{STD}$, ккал/моль (kcal/mol)	$\langle \Delta G \rangle$, ккал/моль (kcal/mol)	ΔG_{STD} , ккал/моль (kcal/mol)
I	-54,87	7,12	-27,66	9,08	-27,20	11,54
II	-41,62	5,92	-17,57	5,54	-24,05	8,11
III	-48,09	5,25	-26,87	8,09	-21,23	9,64
IV	-43,01	10,54	-24,78	7,72	-18,24	13,07
V	-39,22	4,53	-24,64	8,95	-14,59	10,03
VI	-39,59	5,75	-25,20	8,82	-14,38	10,53
DMJ-II-121	-38,81	3,83	-26,42	8,94	-12,39	9,72
NBD-11021	-32,17	6,02	-19,87	6,09	-12,30	8,56

Пр и м е ч а н и е: $\langle \Delta H \rangle$ и $\langle T\Delta S \rangle$ – соответственно средние значения энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии; $(\Delta H)_{STD}$ и $(T\Delta S)_{STD}$ – соответствующие этим значениям стандартные отклонения.

Note: $\langle \Delta H \rangle$ and $\langle T\Delta S \rangle$ are the mean values of enthalpic and entropic components of free energy respectively; $(\Delta H)_{STD}$ and $(T\Delta S)_{STD}$ are standard deviations corresponding to these values.

Заключение. Анализ полученных результатов показывает, что 6 химических соединений (рис. 1), обнаруженных в молекулярных библиотеках веб-сервера Pharmit, способны имитировать фармакофорные свойства Fab-фрагмента МКА N6 путем специфических и эффективных взаимодействий с участком белка gp120 ВИЧ-1, критическим для связывания вируса с клеточным рецептором CD4. При этом ключевую роль играют многочисленные ван-дер-ваальсовы контакты лигандов с остатками Phe⁴³-полости gp120, ответственными за взаимодействие ВИЧ-1 с Phe-43_{CD4}, а также водородные связи с остатком Asp-368_{gp120}, образование которых увеличивает аффинность связывания без активации нежелательного аллостерического эффекта [10]. По данным молекулярной динамики, комплексы этих лигандов с белком gp120 энергетически стабильны и характеризуются более низкими значениями свободной энергии связывания с белком gp120 по сравнению с известными ингибиторами NBD-11021 и DMJ-II-121, использованными в расчетах в качестве контрольных соединений.

Идентифицированные соединения могут быть использованы в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов проникновения ВИЧ-1, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ-инфекции.

Благодарности. Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект X18КИ-002) и Национальным фондом естественных наук Китая (проект 84630090) в рамках программы сотрудничества и обмена.

Acknowledgements. The study was supported by grants from the Belarusian Foundation for Fundamental Research (project X18КИ-002) and the National Natural Science Foundation of China (project 84630090) within the cooperation and exchange Program.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Arts, E. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy / E. J. Arts, D. J. Hazuda // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2, N 4. – P. a007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
2. Kumari, G. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients: current status and future prospects and the Indian scenario / G. Kumari, R.K. Singh // *HIV AIDS Rev.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2012.02.003>
3. Wang, H.-B. HIV vaccine research: The challenge and the way forward / H.-B. Wang, Q.-H. Mo, Z. Yang // *J. Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 503978. <https://doi.org/10.1155/2015/503978>
4. Barouch, D. H. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine / D. H. Barouch // *Nature.* – 2008. – Vol. 455, N 7213. – P. 613–619. <https://doi.org/10.1038/nature07352>
5. Mann, J. K. HIV-1 vaccine immunogen design strategies / J. K. Mann, T. Ndung'u // *Virol. J.* – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/s12985-014-0221-0>
6. Identification of a CD4-binding-site antibody to HIV that evolved near-pan neutralization breadth / J. Huang [et al.] // *Immunity.* – 2016. – Vol. 45, N 5. – P. 1108–1121. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.027>
7. Sunseri, J. Pharnit: interactive exploration of chemical space / J. Sunseri, D. R. Koes // *Nucl. Acids Res.* – 2016. – Vol. 44. – P. W442–W448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>
8. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2 / A. Alhossary [et al.] // *Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 31, N 13. – P. 2214–2216. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082>
9. Structure-based design of a small molecule CD4-antagonist with broad spectrum anti-HIV-1 activity / F. Curreli [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, N 17. – P. 6909–6927. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00709>
10. Structure-based design, synthesis and validation of CD4-mimetic small molecule inhibitors of HIV-1 entry: Conversion of a viral entry agonist to an antagonist / J. R. Courter [et al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 47, N 4. – P. 1228–1237. <https://doi.org/10.1021/ar4002735>
11. AMBER 16 / D. A. Case [et al.]. – San Francisco, 2016.
12. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody / P. D. Kwong [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 393, N 6686. – P. 648–659. <https://doi.org/10.1038/31405>
13. Identification of individual human-immunodeficiency-virus type-1 gp120 amino-acids important for CD4 receptor-binding / U. Olshevsky [et al.] // *Virol.* – 1990. – Vol. 64, N 12. – P. 5701–5707.
14. Liu, Y. Optimization of CD4/gp120 inhibitors by thermodynamic-guided alanine-scanning mutagenesis / Y. Liu, A. Schön, E. Freire // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – Vol. 81, N 1. – P. 72–78. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12075>
15. Energetics of the HIV gp120-CD4 binding reaction / D. G. Myszka [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, N 16. – P. 9026–9031. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9026>

References

1. Arts E. J., Hazuda D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. a007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
2. Kumari G., Singh R. K. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients: current status and future prospects and the Indian scenario. *HIV & AIDS Review*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2012.02.003>
3. Wang H.-B., Mo Q.-H., Yang Z. J. HIV vaccine research: The challenge and the way forward. *Journal of Immunology Research*, 2015, vol. 2015, art. 503978. <https://doi.org/10.1155/2015/503978>
4. Barouch D. H. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*, 2008, vol. 455, no. 7213, pp. 613–619. <https://doi.org/10.1038/nature07352>
5. Mann J. K., Ndung'u T. HIV-1 vaccine immunogen design strategies. *Virology Journal*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 3. <https://doi.org/10.1186/s12985-014-0221-0>
6. Huang J., Kang B. H., Ishida E., Zhou T., Griesman T., Sheng Z., Wu F., Doria-Rose N. A., Zhang B., McKee K., O'Dell S., Chuang G. Y., Druz A., Georgiev I. S., Schramm C. A., Zheng A., Joyce M. G., Asokan M., Ransier A., Darko S., Migueles S. A., Bailer R. T., Louder M. K., Alam S. M., Parks R., Kelsoe G., Von Holle T., Haynes B. F., Douek D. C., Hirsch V., Seaman M. S., Shapiro L., Mascola J. R., Kwong P. D., Connors M. Identification of a CD4-binding-site antibody to HIV that evolved near-pan neutralization breadth. *Immunity*, 2016, vol. 45, no. 5, pp. 1108–1121. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.027>
7. Sunseri J., Koes D. R. Pharnit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*, 2016, vol. 44, pp. W442–W448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>
8. Alhossary A., Handoko S. D., Mu Y., Kwok C. K. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. *Bioinformatics*, 2015, vol. 31, no. 13, pp. 2214–2216. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082>
9. Curreli F., Kwon Y. D., Zhanga H., Scacalossi D., Belov D. S., Tikhonov A. A., Andreev I. A., Altieric A., Kurkin A. V., Kwong P. D., Debnath A. K. Structure-based design of a small molecule CD4-antagonist with broad spectrum anti-HIV-1 activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 58, no. 17, pp. 6909–6927. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00709>

10. Courter J. R., Madani N., Sodroski J., Schön A., Freire E., Kwong P. D., Hendrickson W. A., Chaiken I. M., LaLonde J. M., Smith A. B. Structure-based design, synthesis and validation of CD4-mimetic small molecule inhibitors of HIV-1 entry: Conversion of a viral entry agonist to an antagonist. *Accounts of Chemical Research*, 2014, vol. 47, no. 4, pp. 1228–1237. <https://doi.org/10.1021/ar4002735>

11. Case D. A., Betz R. M., Cerutti D. S., Cheatham T. E., Darden T. A., Duke R. E., Giese T. J., Gohlke H., Goetz A. W., Homeyer N., Izadi S., Janowski P., Kaus J., Kovalenko A., Lee T. S., LeGrand S., Li P., Lin C., Luchko T., Luo R., Madej B., Mermelstein D., Merz K. M., Monard G., Nguyen H., Nguyen H. T., Omelyan I., Onufriev A., Roe D. R., Roitberg A., Sagui C., Simmerling C. L., Botello-Smith W. M., Swails J., Walker R. C., Wang J., Wolf R. M., Wu X., Xiao L., Kollman P. A. *AMBER 2016*. San Francisco, 2016.

12. Kwong P. D., Wyatt R., Robinson J., Sweet R. W., Sodroski J., Hendrickson W. A. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6686, pp. 648–659. <https://doi.org/10.1038/31405>

13. Olshevsky U., Helseth E., Furman C., Li J., Haseltine W., Sodroski J. Identification of individual human-immunodeficiency-virus type-1 gp120 amino-acids important for CD4 receptor-binding. *Journal of Virology*. 1990, vol. 64, no. 12, pp. 5701–5707.

14. Liu Y., Schön A., Freire E. Optimization of CD4/gp120 inhibitors by thermodynamic-guided alanine-scanning mutagenesis. *Chemical Biology and Drug Design*, 2013, vol. 81, no. 1, pp. 72–78. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12075>

15. Myszka D. G., Sweet R. W., Hensley P., Brigham-Burke M., Kwong P. D., Hendrickson W. A., Wyatt R., Sodroski J., Doyle M. L. Energetics of the HIV gp120-CD4 binding reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, vol. 97, no. 16, pp. 9026–9031. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9026>

Информация об авторах

Андрианов Александр Михайлович – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrianov@iboch.by

Николаев Григорий Игоревич – аспирант. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: reshaemvsem@gmail.com.

Корноушенко Юрий Валерьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurakorval@gmail.com.

Джингхе Хуанг – профессор. Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, China. E-mail: Jinghehuang@fudan.edu.cn.

Шибо Дзян – профессор. Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, China. E-mail: shibojiang@fudan.edu.cn.

Тузиков Александр Васильевич – член-корреспондент, д-р физ.-мат. наук, профессор, генеральный директор. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.

Information about the authors

Andrianov Alexander Mikhailovich – D. Sc. (Chemistry), Chief researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andrianov@iboch.by.

Nikolaev Grigory Igorevich – Postgraduate student. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reshaemvsem@gmail.com.

Kornoushenko Yuri Valerievich – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurakorval@gmail.com.

Jinghe Huang – Professor. Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, China. E-mail: Jinghehuang@fudan.edu.cn.

Shibo Jiang – Professor. Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, China. E-mail: shibojiang@fudan.edu.cn.

Tuzikov Alexander Vasilievich – Corresponding Member, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, General Director. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

БИОЛОГИЯ
BIOLOGY

УДК 576.5+57.017.35
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-457-465>

Поступило в редакцию 10.12.2018
Received 10.12.2018

**С. В. Пинчук¹, А. Ю. Молчанова², И. Б. Василевич¹, И. П. Жаворонок², Е. И. Пехтерева²,
О. А. Антипова², член-корреспондент И. В. Залуцкий², академик И. Д. Волотовский¹**

¹*Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

²*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА СПОНГОСТАН
В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У КРЫС**

Аннотация. Изучены адгезия и пролиферация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани крысы в составе биокомпозиата с носителем на основе гемостатического препарата Спонгостан (Spongostan Absorbable Haemostatic Gelatin Powder), а также регенерационная эффективность биокомпозиата при его введении в парауретральную область крысам с экспериментальным недержанием мочи. Установлено, что МСК быстро адгезируют на поверхности носителя и активно пролиферируют. Введение биокомпозиата (Спонгостан + МСК) в парауретральную область быстро и эффективно восстанавливает функцию удержания мочи в мочевом пузыре у животных после моделирования недержания посредством уретролизиса. Спонгостан, гидратированный в соотношении 1 : 24 в фосфатно-солевом буфере, оказывает также объемобразующее действие в области уретры экспериментальных животных.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, препарат Спонгостан, клеточная терапия, недержание мочи, уретролизис

Для цитирования: Использование гемостатического препарата Спонгостан в качестве носителя мезенхимальных стволовых клеток при лечении экспериментального недержания мочи у крыс / С. В. Пинчук [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 457–465. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-457-465>

**Sergei V. Pinchuk¹, Alla Yu. Molchanova², Irina B. Vasilevich¹, Irina P. Zhavoronok², Elena I. Pekhtereva²,
Olga A. Antipova², Corresponding Member Iosif V. Zalutski², Academician Igor D. Volotovskii¹**

¹*Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**USE OF HEMOSTATIC DRUG SPONGOSTAN AS A CARRIER OF MESENCHYMAL STEM CELLS
IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL URINARY INCONTINENCE IN RATS**

Abstract. The adhesion and proliferation of rat adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) as part of biocomposite with haemostatic drug Spongostan Absorbable Haemostatic Gelatin Powder as well as its regenerative efficiency after its introduction into the periurethral region in rats with experimental urinary incontinence were studied. It was found that MSCs rapidly adhere to the surface of the carrier and actively proliferate. The periurethral injection of biocomposite (Spongostan + MSCs) quickly and effectively recovers the urine continence function in animals that have undergone modeling of incontinence by urethrolysis. Spongostan hydrated in the ratio of 1 : 24 in phosphate-saline buffer has a volume-forming effect in the urethra of experimental animals.

Keywords: mesenchymal stem cells, Spongostan, cell therapy, urinary incontinence, urethrolysis

For citation: Pinchuk S. V., Molchanova A. Yu., Vasilevich I. B., Zhavoronok I. P., Pekhtereva E. I., Antipova O. A., Zalutski I. V., Volotovskii I. D. Use of hemostatic drug Spongostan as a carrier of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental urinary incontinence in rats. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 457–465 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-457-465>

Введение. Недержание мочи (НМ) у женщин и мужчин – широко распространенное заболевание, возникающее в основном под влиянием действия патофизиологических, возрастных, постоперационных и других факторов и представляющее собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Под НМ обычно понимают любой непроизвольный выход мочи из мочеиспускательного канала, который не контролируется пациентом. В норме удержание мочи в мочевом пузыре достигается с помощью сфинктера и компрессии уретры окружающими ее тканями. Последнее особенно важно для удержания мочи при росте давления в мочевом пузыре в результате увеличения внутрибрюшного давления во время физических действий (ходьба, бег, поднятие тяжестей и т. п.) или «стрессовых» ситуаций (смех, чихание, кашель и т. п.). Эффективное удержание мочи в описанных ситуациях достигается вследствие трансмиссии импульса внутрибрюшного давления на уретру окружающими ее тканями, находящимися в состоянии особого тонуса, что компенсирует рост внутрипузырного давления и препятствует попаданию мочи в мочеиспускательный канал. Несостоятельность околоуретральных тканей ослабляет компрессию уретры и ведет к развитию стрессовой формы НМ, называемой еще НМ при напряжении. Данная форма НМ у мужчин и женщин составляет около 50 % всех случаев данной патологии. Принято выделять также ургентное НМ, обусловленное гиперактивностью мочевого пузыря, и смешанное, когда у пациента регистрируется симптоматика и стрессового, и ургентного недержания. По данным ряда эпидемиологических исследований симптомы НМ могут проявляться более чем у 30 % женщин и 5 % мужчин [1; 2]. НМ приближается к 100 % у мужчин, перенесших оперативное удаление простаты по поводу аденомы или рака.

В настоящее время лечение данного заболевания осуществляется с использованием фармакологических препаратов и хирургических процедур, основанных на использовании слинг-систем или введении в область сфинктера и уретры объемобразующих препаратов. Учитывая отсутствие радикальной эффективности общепринятых методов лечения НМ и высокую частоту осложнений при лечении, в последние годы внимание клиницистов сконцентрировано на клеточных технологиях лечения [3] – введение в область сфинктера и уретры прогениторных клеток, в том числе мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [4]. В случае клеточных технологий применяют продукты не только в виде суспензии МСК, но и в виде биокомпозитов (клетки + носитель), что обеспечивает сохранность и фиксацию клеток в месте введения, приводя к оптимизации эффективности терапевтического действия. К биологическим и физико-химическим свойствам носителей предъявляются следующие требования: носитель должен быть биосовместимым, биodeградируемым, выступать в роли матрицы для адгезии клеток. В случае использования биокомпозитов для лечения НМ механические свойства носителя должны обеспечивать его функционирование в роли объемобразующего средства.

В настоящей работе в качестве носителя МСК в составе биокомпозита исследовали гемостатический препарат Спонгостан, изготовленный в форме порошка (Spongostan Absorbable Haemostatic Gelatin Powder). Данный препарат широко применяется в хирургической практике, биосовместим и не вызывает побочных реакций.

Цель работы – изучение адгезии и пролиферации МСК в составе биокомпозита с препаратом Спонгостан и регенерационной эффективности биокомпозита при его введении в парауретральную область крысам с экспериментальным недержанием мочи.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на МСК из жировой ткани крыс-самок линии Вистар. Для выделения МСК была проведена ферментативная обработка гомогената жировой ткани 0,25 %-ным раствором коллагеназы в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), pH 7,2, при 37 °C в течение 30 мин. Полученную клеточную суспензию фильтровали через капроновый фильтр (диаметр пор 100 мкм), центрифугировали при 370 g в течение 10 мин. После удаления супернатанта осадок заливали полной ростовой средой DMEM (среда Игла модифицированная по способу Дульбекко), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 1 % базового раствора комплексного антибиотика-антимикотика. Затем клетки высевали в количестве $2 \cdot 10^5$ кл/см² в культуральные флаконы (Sarstedt, Германия), культивировали в течение 24 ч при 37 °C в CO₂-инкубаторе во влажной атмосфере при 5 % CO₂. После этого среду с неадгезированными клетками удаляли и после промывки ФСБ меняли на свежую. Последую-

шую смену ростовой среды проводили каждые 72 ч. При достижении 70–80 % конfluenceности монослоя клетки переводили в суспензию, обрабатывая их раствором трипсина (0,25 %) и ЭДТА (0,02 %) и рассеивали в количестве $5 \cdot 10^3$ кл/см² на следующий пассаж. Для проведения экспериментов и изготовления биокомпозита использовали клетки 2–3-го пассажа.

Для определения иммунофенотипа МСК клетки в количестве $1 \cdot 10^5$ ресуспендировали в 100 мкл ФСБ, вносили в суспензию связанные с флуорофорами антитела против антигенов CD29, CD44, CD45 (FITC – флуоресцеинизотиоцианат), CD90 (PE – фикоэритрин) в разведениях согласно инструкции фирмы-производителя (Thermo Scientific, RD Systems). Клетки инкубировали в течение 30 мин в темноте при комнатной температуре, промывали 2 раза в ФСБ и анализировали на проточном цитофлуориметре (FACSCanto II, Becton Dickinson, США). В качестве контроля использовали МСК, не инкубированные с антителами. Анализ иммунофенотипа МСК показал, что клетки культуры экспрессируют маркеры CD90 (>99 %), CD29 (>95 %) и CD44 (>95 %), типичные для МСК, в то время как экспрессия маркера гемопоэтических клеток была незначительна: CD45 (<2 %).

Микроскопию в режиме флуоресценции проводили на инвертированном микроскопе Olympus IX71, используя флуоресцентный фильтр-куб для зеленой области с параметрами возбуждения флуоресценции 420–495 нм и ее регистрации при 505–580 нм. К образцам с МСК (0,1–1,0 мл) в чашках Петри добавляли ФСБ, содержащий флуоресцентный краситель флуоресцеин диацетат (ФДА) в концентрации 0,5 мкг/мл, инкубировали 10 мин в темноте при комнатной температуре. Флуоресценцию регистрировали цифровой камерой DP72. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения Cell F (Olympus, Япония).

Для приготовления биокомпозита препарат Спонгостан предварительно гидратировали в ФСБ в соотношении 1 : 12 и инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Биокомпозит получали смешиванием 0,5 мл гидратированного препарата и 0,5 мл суспензии МСК ($5 \cdot 10^5$ клеток). Для изучения адгезии МСК на поверхности препарата биокомпозит инкубировали при 37 °С в течение 1, 2 и 3 ч. Затем 0,04 мл биокомпозита помещали в чашку Петри, смешивали с 0,40 мл ФСБ, содержащего ФДА, и анализировали на флуоресцентном микроскопе в режиме флуоресценции или фазового контраста.

Для изучения пролиферации МСК при взаимодействии клеток с препаратом Спонгостан 1 мл гидратированного в питательной среде DMEM порошка в соотношении 1 : 24 равномерно распределяли по поверхности чашки Петри (3,5 см). К препарату осторожно добавляли 2 мл суспензии МСК (30 тыс. клеток) в полной ростовой среде и культивировали до 12 сут. Для визуализации клеток методом флуоресцентной микроскопии ростовую среду удаляли и замещали 2 мл ФСБ с ФДА. Образцы анализировали на флуоресцентном микроскопе после 30 мин инкубации в темноте при комнатной температуре.

Исследования выполнены на самках крыс линии Вистар массой 200–250 г. Эксперименты проведены с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными (Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики») в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований. Эксперименты начинали в одно и то же время суток, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме. Экспериментальные животные были поделены на следующие группы: интактный контроль ($n = 16$); животные, у которых моделировали НМ ($n = 25$); животные, которым в парауретральную область на фоне экспериментального НМ вводили гидратированный препарат Спонгостан ($n = 25$); животные, в парауретральную область которых на фоне НМ вводили биокомпозит (смесь препарата Спонгостан и МСК) ($n = 25$).

Моделирование стресс-индуцированного недержания у крыс осуществляли путем трансабдоминального уретролизиса по модифицированному методу [5]. Животных наркотизировали посредством внутривенного введения (в латеральную вену хвоста) тиопентала натрия в дозе 30 мг/кг, растворенного в воде для инъекций. Для инфильтрационной анестезии использовали раствор лидокаина гидрохлорида (1 %), 30–40 мкл на крысу, внутривенно в область таза. После достижения достаточной глубины наркоза животным производили лапаротомию широ-

ким доступом, производя разрез брюшистым скальпелем по нижней части средней линии живота примерно 2–3 см. Вокруг проксимальной и дистальной части уретры по окружности рассекали париетальную фасцию таза, а также точным разрезом отделяли уретру от передней стенки влагалища и лобковой кости, не повреждая при этом уретру, стенку влагалища или сосуды нижней части пузыря. Затем брюшную полость санировали раствором хлоргексидина биглюконата (0,05 %), после чего послойно ушивали кожно-мышечную рану. Для предупреждения развития инфекций крысам ежедневно однократно подкожно вводили Байтрил в дозе 12,5 мг/кг на протяжении 5 дней после вмешательства. Судя по литературным данным [5], лапаротомический доступ в область мочевого пузыря и мочеоточника, хирургическое отделение уретры от окружающих тканей сопровождается структурно-морфологическими изменениями в парауретральной области (апоптоз клеток, деградация нервных элементов, атрофия мышечных волокон), что и приводит в конечном итоге к НМ.

Для измерения давления в мочевом пузыре крысы при вытекании первой капли мочи животным под наркозом проводили лапаротомию широким доступом, выделяли мочевой пузырь и через купол мочевого пузыря вводили канюлю с инъекционным портом, после чего иглу аккуратно вынимали, оставляя в полости пузыря лишь катетер. Внутрипузырный катетер соединяли посредством инфузионной магистрали (заранее заполненной апирогенным физиологическим раствором NaCl 0,9 %) и медицинских трехходовых соединителей с датчиком давления и шприцевым насосом для инфузии мочевого пузыря и регистрации давления в нем. Опорожняли мочевой пузырь (пассивно) и проводили инфузию мочевого пузыря апирогенным физиологическим раствором со скоростью 100 мкл/мин. За давление вытекания первой капли (LPP, пороговое давление) была принята разница между давлением непосредственно перед мочеиспусканием и базовым давлением в момент начала инфузии. После окончания измерения катетер аккуратно извлекали, герметизируя место прокола медицинским клеем.

Введение гидратированного препарата или биокомпозита в парауретральную область крыс проводили после лапаротомии широким доступом парауретрально в области средней трети уретры. Каждой крысе с помощью шприца вводили 100 мкл гидратированного препарата или биокомпозита за 4 инъекции (по 25 мкл каждая) на 3, 6, 9 и 12 часов условного циферблата. Спонгостан отдельно и в составе биокомпозита гидратирован в ФСБ в соотношении 1 : 24, содержание МСК в 100 мкл биокомпозита – $3,5 \cdot 10^5$ клеток.

Анализ данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel с определением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение. Такие биополимеры, как коллаген и его денатурированная форма – желатин, рассматриваются многими исследователями в качестве наиболее оптимальных компонентов для создания матрицы-носителя стволовых клеток в составе биокомпозитов [6]. При этом желатин, по-видимому, является более предпочтительным, поскольку он в результате денатурации более инертный и менее иммуногенный по сравнению с коллагеном. Примером такого носителя являются нерастворимые в воде желатиновые микросферы Cultispher, на поверхности которых МСК эффективно адгезируют и активно пролиферируют, сохраняя при этом свой иммунофенотип и дифференцировочный потенциал [6; 7]. Однако в медицинской практике такой носитель применять нельзя ввиду отсутствия разрешения для его клинического использования. Наиболее близким по структуре и физико-химическим свойствам к желатиновым микросферам и разрешенным к клиническому применению является гемостатический желатиновый препарат – порошок Спонгостан (Spongostan Absorbable Haemostatic Gelatin Powder). Данный препарат изготавливается на основе свиного желатина, обработанного формальдегидом, обладает хорошей биосовместимостью и не вызывает отрицательных эффектов в организме. При этом он нерастворим в водной среде и длительное время сохраняет в ней свою структуру: полное рассасывание препарата происходит через 4–6 недель после введения в организм человека. При разведении порошка Спонгостан в пропорции согласно инструкции по применению (1 : 7) получается густая пастообразная масса. Поскольку при введении гемостатической пасты Спонгостан в парауретральную область нельзя исключить дальнейшую гидратацию препарата, ведущую к увеличению его объема и оказанию избыточного давления на окружающие ткани, были

определены условия максимальной гидратации носителя. Проведенные эксперименты показали, что полная гидратация порошка Спонгостан происходит при соотношении препарата к жидкости 1 : 24, а дальнейшее увеличение жидкости ведет к появлению водной фракции без препарата. В условиях полной гидратации Спонгостан представляет собой вязкую желеобразную массу, которая способна проходить через иглу 27G (внутренний диаметр 300 мкм), что указывает на возможность использования его в такой форме в качестве носителя инъекционного биокомпозита.

Для изучения адгезии МСК при их взаимодействии с носителем Спонгостан клетки в концентрации $5 \cdot 10^5$ в 1 мл биокомпозита в условиях полной гидратации препарата ФСБ инкубировали при 37 °С. Поскольку препарат не растворяется в ФСБ и содержит частицы разного размера и геометрической формы, для идентификации клеток использовали эффект накопления в жизнеспособных МСК красителя ФДА. Благодаря наличию эфирных групп данный краситель способен проникать через плазматическую мембрану внутрь клеток, где подвергается гидролизу внутриклеточными эстеразами с образованием флуоресцирующего полярного продукта, непроницаемого для мембраны. При возбуждении излучением в области 420–495 нм регистрируется интенсивная флуоресценция в зеленой области спектра продукта гидролиза ФДА, равномерно распределенного в цитоплазме клеток. Контрольные эксперименты показали, что наличие ФДА в среде не влияет на интенсивность флуоресценции частиц порошка Спонгостан, что позволяет избирательно визуализировать МСК в составе биокомпозита. Смесь МСК с носителем разводили в 10 раз ФСБ, содержащим ФДА, и исследовали сначала методом флуоресцентной микроскопии, а затем фазово-контрастной микроскопии при том же фокусном расстоянии. Проведенные исследования показали, что МСК эффективно адгезируют на поверхности гидратированного препарата. Так, уже после инкубации в течение 1 ч регистрируются клетки, адгезировавшие на поверхности частиц порошка Спонгостан (рис. 1).

Опыты по изучению пролиферации МСК в составе биокомпозита показали, что после нанесения МСК на поверхность препарата и 1 суток культивирования клетки мигрируют внутрь носителя, комплексируют с его частицами, приобретая фибробластоподобную форму (рис. 2, *a*). При последующем культивировании в течение 5–9 суток количество клеток значительно возрастает (рис. 2, *b, c*), а к 12-м суткам МСК практически полностью заполняют поверхность носителя (рис. 2, *d*). Эти результаты свидетельствуют о том, что МСК эффективно адгезируют с носителем и активно пролиферируют в комплексе с ним. Полученные данные позволяют рассматривать порошок Спонгостан в качестве подходящего компонента для изготовления биокомпозита на основе МСК для введения в парауретральную область с целью лечения экспериментального недержания мочи.

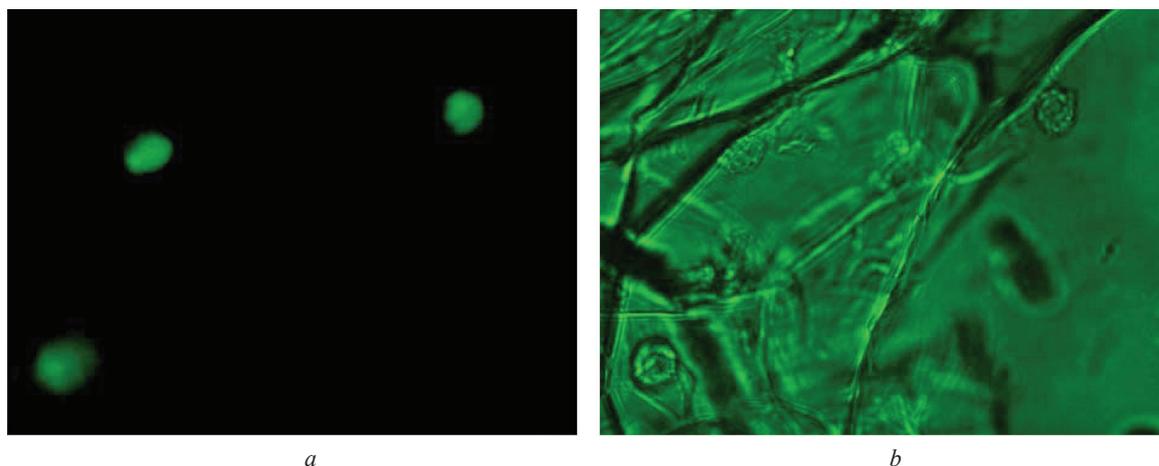


Рис. 1. Микрофотографии МСК после инкубации в течение 1 ч при 37 °С в составе биокомпозита с препаратом Спонгостан: *a* – флуоресцентная микроскопия; *b* – фазово-контрастная микроскопия. Увеличение 400

Fig. 1. Microphotographs of MSC after incubation for 1 h at 37 °С as part of a biocomposite with the Spongostan: *a* – fluorescence microscopy; *b* – phase-contrast microscopy. Magnification 400

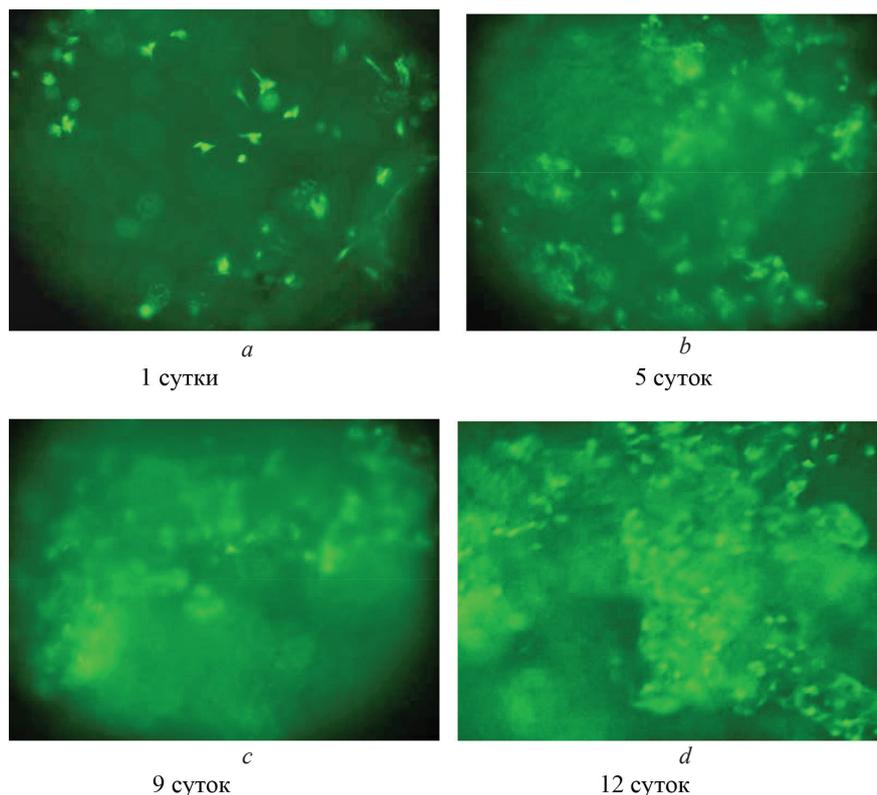


Рис. 2. Микрофотографии МСК после культивирования в составе биокompозита с препаратом Спонгостан. Флуоресцентная микроскопия. Увеличение 100

Fig. 2. Microphotographs of MSCs after cultivation as part of a biocomposite with the Spongostan. Fluorescence microscopy. Magnification 100

Тестирование биокompозита для лечения экспериментального НМ было направлено на выяснение следующих вопросов. Во-первых, способен ли биокompозит выполнять роль объемобразующего средства после введения в парауретральную область и не будет ли он при этом оказывать избыточного давления на уретру. Во-вторых, обладают ли МСК в составе биокompозита регенерационной активностью для восстановления мочеиспускания у животных с моделированным НМ.

Одним из наиболее объективных параметров, позволяющих адекватно оценить функционирование мочеиспускательной системы, а именно эффективность удержания мочи, является давление в мочевом пузыре при вытекании первой капли из мочеиспускательного канала (LPP, leak point pressure). Данный методический подход широко используется для характеристики мочеиспускания при различных способах моделирования НМ у крыс [8; 9]. При моделированном НМ величина порогового давления в мочевом пузыре животных при вытекании первой капли ниже (в 2–3 раза) по сравнению с интактными, а у экспериментальных животных проявляются внешние признаки НМ [5; 8; 9]. Как видно на рис. 3, *a* деструкция тканей в парауретральной области крыс в результате уретролизиса приводит к снижению порогового давления в мочевом пузыре через 7 суток после операции с $30,8 \pm 2,4$ см водного столба в контроле до $8,9 \pm 0,7$. При этом у животных регистрируются внешние признаки НМ при передвижении. Последующее наблюдение до 50 суток показало частичное восстановление порогового давления в мочевом пузыре. Отсутствие внешнего проявления НМ и приближение значений порогового давления в мочевом пузыре при вытекании первой капли к исходным значениям наблюдается лишь к 70-м суткам после уретролизиса ($24,0 \pm 2,0$ см вод. ст.), свидетельствуя о частичном восстановлении функции удержания мочи мочеиспускательной системой у экспериментальных животных.

LPP, см вод. ст.

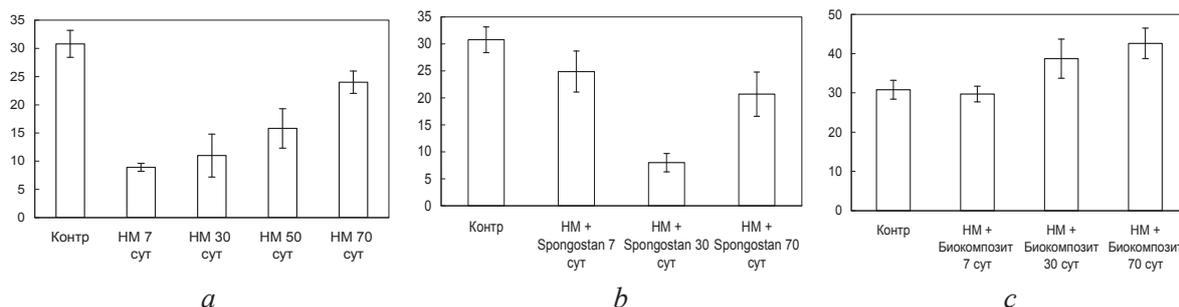


Рис. 3. Давление в мочевом пузыре крыс (LPP) при вытекании первой капли мочи в разные сроки после моделирования у животных НМ без (а) и с введением в парауретральную область носителя Спонгостан (b) или биокompозита (c)

Fig. 3. Leak point pressure (LPP) at different times after UI modeling in animals without (a) and with the periurethral injection of a carrier Spongostan (b) or a biocomposite (c)

Введение животным в парауретральную область через 7 суток после моделирования НМ одного (без МСК) гидратированного порошка Спонгостан приводит к увеличению порогового давления в мочевом пузыре при вытекании первой капли. Через 7 суток после введения данный показатель составил $24,9 \pm 3,8$ (рис. 3, b). К этому времени у животных также не проявлялись внешние признаки НМ. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат Спонгостан после полной гидратации выполняет роль объемобразующего средства в парауретральной области и при этом не оказывает избыточного давления на уретру. Через 30 суток после введения препарата пороговое давление в мочевом пузыре данной группы животных соответствовало его значениям для экспериментальных животных без введения препарата (рис. 3, b), при этом снова проявлялись внешние признаки НМ. Очевидно, что это связано с деградацией препарата и соответствует срокам, указанным производителем. Последующая динамика изменения цистометрических показателей экспериментальных крыс с введенным носителем соответствовала динамике у животных с только моделированным НМ. Это указывает на то, что препарат Спонгостан, введенный в парауретральную область, не проявляет самостоятельной регенерационной активности, но и не потенцирует последствия уретролизиса.

Также как и в случае одного носителя, использование биокompозита (смесь препарата Спонгостан и МСК) при лечении экспериментального НМ у крыс увеличивало пороговое давление в мочевом пузыре (LPP), регистрируемое через 7 суток после введения (рис. 3, c). Очевидно, что в обоих экспериментах эффект в первые 7 суток после введения был обусловлен в основном объемобразующим действием носителя. Однако в случае биокompозита в последующие сроки наблюдения значение порогового давления не только не снижалось, а напротив, увеличивалось (рис. 3, c). Через 30 и 70 суток после введения биокompозита данный показатель составил $38,7 \pm 5,0$ и $42,6 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно. При этом у данной группы животных после введения биокompозита внешние признаки НМ не проявлялись на протяжении всего периода наблюдения. Иными словами, МСК на фоне действия носителя Спонгостан проявляют самостоятельный эффект на удержание мочи у крыс с моделированным недержанием. Эти данные позволяют предполагать эффективную регенерацию поврежденных тканей в парауретральной области экспериментальных животных, которая обусловлена действием клеточного компонента биокompозита.

Применение МСК жировой ткани для восстановления функции удержания мочи исследовалось с использованием различных экспериментальных моделей НМ у крыс. В работах Жао и соавт. [8] и Лина и соавт. [9] установлено частичное восстановление порогового давления в мочевом пузыре (LPP) в течение 2–4 недель после инъекции экспериментальным животным суспензии МСК из жировой ткани, при этом прямое введение суспензии МСК в парауретральную область было более эффективным по сравнению с внутривенным введением клеток [9]. В работах указанных авторов животным вводили однократно $1 \cdot 10^6$ клеток, что существенно превы-

шало дозу клеток, использованную в наших экспериментах ($3,5 \cdot 10^5$ клеток). Таким образом, сравнение литературных данных с полученными нами результатами показывает, что применение МСК жировой ткани при лечении НМ в виде биокомпозита с носителем, обеспечивающим адгезию и пролиферацию МСК, значительно усиливает терапевтический эффект и позволяет снизить дозу вводимых клеток. Кроме того, использование биокомпозита с необходимыми механическими свойствами позволяет получить эффект восстановления удержания мочи практически сразу же после введения благодаря объемобразующему действию носителя, что не наблюдается в случае применения суспензий МСК.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что гемостатический порошок Спонгостан соответствует необходимым требованиям для носителя МСК в составе биокомпозита, предназначенного для введения в парауретральную область при лечении недержания мочи. МСК быстро связываются с поверхностью носителя и активно пролиферируют. Введение МСК в составе данного биокомпозита в парауретральную область быстро и эффективно восстанавливает у экспериментальных животных функцию удержания мочи в мочевом пузыре после моделирования недержания посредством уретролизиса. Спонгостан, гидратированный в соотношении 1 : 24 в фосфатно-солевом буфере, оказывает также объемобразующее действие в области уретры экспериментальных животных.

Благодарности. Работа выполнена в рамках подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии–2020» государственной программы «Научно-технологические технологии и техника» на 2016–2020 годы (мероприятие 32).

Acknowledgements. The work is done within the framework of the subprogram «Innovative Biotechnology–2020» of the State Program «Science-based Technologies and Techniques» for 2016–2020 (project 32).

Список использованных источников

1. Urinary incontinence in US women: A population-based study / J. Melville [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, N 5. – P. 537–542. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.537>
2. Prevalence of urinary incontinence in men: results from the national health and nutrition examination survey / A. D. Markland [et al.] // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 184, N 3. – P. 1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.025>
3. Tran, C. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence / C. Tran, M. Damaser // *Ther. Adv. Urol.* – 2015. – Vol. 7, N 1. – P. 22–40. <https://doi.org/10.1177/1756287214553968>
4. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients / M. Gotoh [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2014. – Vol. 21, N 3. – P. 294–300. <https://doi.org/10.1111/iju.12266>
5. New objective measures to quantify stress urinary incontinence in a novel durable animal model of intrinsic sphincter deficiency / L. V. Rodríguez [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, N 5. – P. 1332–1338. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00760.2004>
6. Cell proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells on biodegradable microcarriers enhances in vitro differentiation potential / L. Y. Sun [et al.] // *Cell Prolif.* – 2010. – Vol. 43, N 5. – P. 445–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00694.x>
7. Improved expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in microcarrier-based suspension culture / Y. Yuan [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2014. – Vol. 8, N 3. – P. 210–225. <https://doi.org/10.1002/term.1515>
8. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model / W. Zhao [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 59, N 1. – P. 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.038>
9. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells / G. Lin [et al.] // *Cytherapy.* – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 88–95. <https://doi.org/10.3109/14653240903350265>

References

1. Melville J., Katon V., Delaney K., Newton K. Urinary incontinence in US women: A population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 2005, vol. 165, no. 5, pp. 537–542. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.537>
2. Markland A. D., Goode P. S., Redden D. T., Borrad L. G., Burgio K. L. Prevalence of urinary incontinence in men: results from the national health and nutrition examination survey. *Journal of Urology*, 2010, vol. 184, no. 3, pp. 1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.025>
3. Tran C., Damaser M. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. *Therapeutic Advances in Urology*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 22–40. <https://doi.org/10.1177/1756287214553968>
4. Gotoh M., Yamamoto T., Kato M., Majima T., Toriyama K., Kamei Y., Matsukawa Y., Hirakawa A., Funahashi Y. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *International Journal of Urology*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 294–300. <https://doi.org/10.1111/iju.12266>

5. Rodríguez L. V., Chen S., Jack G. S., de Almeida F., Lee K. W., Zhang R. New objective measures to quantify stress urinary incontinence in a novel durable animal model of intrinsic sphincter deficiency. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2005, vol. 288, no. 5, pp. 1332–1338. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00760.2004>

6. Sun L. Y., Hsieh D. K., Syu W. S., Li Y. S., Chiu H. T., Chiou T. W. Cell proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells on biodegradable microcarriers enhances in vitro differentiation potential. *Cell Proliferation*, 2010, vol. 43, no. 5, pp. 445–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00694.x>

7. Yuan Y., Kallos M. S., Hunter C., Sen A. Improved expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in microcarrier-based suspension culture. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2014, vol. 8, no. 3, pp. 210–225. <https://doi.org/10.1002/term.1515>

8. Zhao W., Zhang C., Jin C., Zhang Z., Kong D., Xu W., Xiu Y. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. *European Urology*, 2011, vol. 59, no. 1, pp. 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.038>

9. Lin G., Wang G., Banie L., Ning H., Shindel A. W., Fandel T. M., Lue T. F., Lin C. S. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy*, 2010, vol. 12, no. 1, pp. 88–95. <https://doi.org/10.3109/14653240903350265>

Информация об авторах

Пинчук Сергей Владимирович – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pinchuksv@mail.ru.

Молчанова Алла Юрьевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alla@fizio.bas-net.by.

Василевич Ирина Борисовна – науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina-vasilevich@yandex.by.

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: iri8308@yandex.ru.

Пехтерева Елена Ивановна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Eleivatar88@list.ru.

Антипова Ольга Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mayuha@yandex.ru.

Волотовский Игорь Дмитриевич – академик, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: volotovski@yahoo.com.

Information about the authors

Pinchuk Sergei Vladimirovich – Ph. D. (Biology), Senior researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pinchuksv@mail.ru.

Molchanova Alla Yur'evna – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alla@fizio.bas-net.by.

Vasilevich Irina Borisovna – Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina-vasilevich@yandex.by.

Zhavoronok Irina Petrovna – Ph. D. (Biology), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iri8308@yandex.ru.

Pehtereva Elena Ivanovna – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Eleivatar88@list.ru.

Antipova Olga Aleksandrovna – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mayuha@yandex.ru.

Volotovski Igor Dmitrievich – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volotovski@yahoo.com.

В. А. Лемеш, М. В. Богданова, Г. В. Мозгова, А. А. Буракова, Н. Е. Хоружий

Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИВЕРГЕНЦИЯ МЕЖДУ ДИКОРАСТУЩИМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ РАПСА И КУЛЬТУРНЫМИ СОРТАМИ *BRASSICA NAPUS* L.

(Представлено академиком Л. В. Хотылевой)

Аннотация. Дана оценка генетического разнообразия сортов и дикорастущих популяций масличного рапса (*Brassica napus* L.), произрастающих на территории Республики Беларусь, по данным генотипирования 7 микросателлитных локусов – Na12D08, O112D04-1, O112D04-2, Ra2A05, Na10H03, Na14H11, O111B05. Рассчитаны среднее число аллелей на locus, эффективное число аллелей, уровни ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности, процент полиморфных локусов. Результаты свидетельствуют о большем генетическом разнообразии в дикорастущих популяциях рапса. По данным кластерного анализа, одна из девяти дикорастущих популяций кластеризовалась с культурными сортами и продемонстрировала генетическое сходство с сортом Атора, что свидетельствует о ее недавнем формировании и сохранении генетических характеристик, присущих культурным сортам. В противоположность этому сорт Мерседес кластеризовался вместе с образцами дикорастущих популяций, что может свидетельствовать о его гибридном происхождении и наличии в дикорастущих популяциях генотипов, которые являлись прародителями данного сорта. Анализ структуры распределения генотипов в программе Structure показал, что наиболее вероятно разделение исследуемой группы на три кластера – культурные сорта, дикорастущие популяции *B. napus* и образцы *B. rapa*. Установленная нами генетическая дивергенция между дикорастущими популяциями и сортами указывает на то, что дикорастущий масличный рапс способен формировать и поддерживать стабильные популяции в условиях Беларуси. На практике это следует учитывать при оценке экологического риска при высвобождении трансгенного рапса в окружающую среду. А при возделывании трансгенного рапса особое внимание необходимо уделять мерам по предотвращению возникновения его свободнорастущих популяций.

Ключевые слова: масличный рапс, дикорастущие популяции, микросателлитные локусы, генетическое разнообразие

Для цитирования: Генетическая дивергенция между дикорастущими популяциями рапса и культурными сортами *Brassica napus* L. / В. А. Лемеш [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 466–475. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-466-475>

Valiantsina A. Lemesh, Maryna V. Bahdanava, Galina V. Mozgova, Aryna A. Burakova, Mikalai E. Kharuzhy

Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

GENETIC DIVERGENCE BETWEEN FERAL POPULATIONS OF RAPE AND VARIETIES *BRASSICA NAPUS* L.

(Communicated by Academician Lubov V. Khotyleva)

Abstract. The study assessed the genetic diversity of commercial varieties and feral populations of oilseed rape (*Brassica napus* L.) grown in the Republic of Belarus according to the genotyping data of 7 microsatellite loci – Na12D08, O112D04-1, O112D04-2, Ra2A05, Na10H03, Na14H11, O111B05. The following parameters were calculated: the average number of alleles per locus, the effective number of alleles, the levels of expected and observed heterozygosity, % of polymorphic loci. The results indicate a greater genetic diversity in feral oilseed rape populations. According to the cluster analysis, one feral population fell into a cluster of commercial varieties and demonstrated similarities with the variety Aтора, which indicates its recent wildness and the preservation of the genetic characteristics inherent in cultivated varieties. The variety Mercedes was clustered together with samples of feral populations, which may indicate its hybrid origin. An analysis of the structure of the genotype distribution in the Structure software showed the division into three clusters – commercial varieties, feral populations and samples of *B. rapa*. The established genetic divergence between feral populations and commercial varieties indicates that feral oilseed rape is able to maintain persistent populations in Belarus. In practice, this should be taken into account while assessing the environmental risk when transgenic rape is released into the environment. When cultivating transgenic rape-seed, special attention should be paid to measures to prevent the occurrence of its free-growing populations.

Keywords: oilseed rape, feral populations, microsatellite loci, genetic diversity

For citation: Lemesh V. A., Bahdanava M. V., Mozgova G. V., Burakova A. A., Kharuzhy M. E. Genetic divergence between feral populations of rape and varieties (*Brassica napus* L.). *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 466–475 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-466-475>

Введение. При оценке рисков воздействия генетически модифицированных (ГМ) организмов на окружающую среду большое внимание уделяется сохранению биологического разнообразия. При этом наиболее актуальной проблемой является риск переноса трансгенов диким сороричам сельскохозяйственных культур в результате перекрестного опыления, поскольку межвидовая гибридизация является не только инструментом селекции, но и силой, способной вызвать эволюционные изменения в экосистемах [1]. Установление фактов и последствий переопыления трансгенных растений с нетрансгенными родственными видами, как дикими, так и культурными, является предметом интенсивного изучения в Австрии, Швейцарии, Японии и других странах, и в литературе имеются сведения по этому направлению исследований [2–4]. В Беларуси такие работы не проводились, поскольку возделывание трансгенных сельскохозяйственных культур на территории республики пока не практикуется. Однако следует быть готовыми к изменению ситуации, поскольку согласно Закону Республики Беларусь «О безопасности генно-инженерной деятельности» разрешено культивирование трансгенных растений после соответствующих государственных испытаний. Среди возможных последствий переопыления с трансгенными растениями называют, в первую очередь, увеличение инвазивного и сорного потенциала вновь образованных гибридов [5–7], а также исчезновение и ассимиляцию диких видов [8].

Наиболее вероятной выглядит возможность перекрестного опыления возделываемого масличного рапса *B. napus* с культурными представителями того же вида и дикими видами, относящимися к семейству Brassicaceae. Рапс не встречается в природе в диком виде, однако в одичалом состоянии может произрастать как сорняк. Свободноживущие популяции могут появляться в результате потери ГМ-семян при транспортировке и служить источником распространения трансгенов через пыльцу и семена. В Японии, где ГМ-растения не возделывались, был обнаружен устойчивый к 26 гербицидам рапс *B. napus*, произрастающий вблизи портов и на обочинах дорог. Предположительно, семена рассыпались при перевозке на грузовиках из портов к фабрикам по переработке [9]. Несмотря на запрет возделывания и импорта семян, устойчивые к гербицидам свободнорастущие трансгенные растения рапса торговых марок Roundup Ready (Monsanto) и In Vigor (Bayer) были обнаружены вблизи железных дорог и портов в Швейцарии [3]. В Германии свободнорастущие трансгенные растения рапса обнаруживались через 15 лет после окончания полевых испытаний [10]. Также были найдены гербицидоустойчивые растения редьки *B. rapa* L., а также растения рапса, устойчивые к нескольким гербицидам одновременно, что свидетельствует о переносе генов в дикорастущие популяции [11]. Обнаружение ГМ-вставок в продукции органического сельского хозяйства неизбежно приведет к убыткам для производителей. К тому же, ГМ-сорта являются интеллектуальной собственностью компаний-производителей, которые могут предъявить производителям обвинение в незаконном использовании запатентованных семян, в то время как трансгены могут присутствовать в семенах в результате переопыления [12].

Цель исследования – сравнение показателей полиморфизма культурных сортов и популяций рапса *B. napus*, произрастающих вне мест возделывания, для оценки генетического разнообразия дикорастущих популяций рапса в Беларуси.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили образцы ДНК 30 культурных сортов вида *B. napus*, 9 популяций дикорастущего рапса *B. napus*, 10 индивидуальных дикорастущих растений *B. napus* и трех растений *B. rapa*, произрастающих вне мест возделывания масличного рапса (на железнодорожных насыпях, вдоль автомобильных дорог, как сорняк на садовых участках). ДНК выделяли с использованием набора реактивов Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколам производителя. Для оценки исследованных образцов было отобрано шесть пар SSR праймеров, продуцирующих 7 локусов, которые показали высокий уровень полиморфизма (Na12D08, O112D04-1, O112D04-2, Ra2A05, Na10H03, Na14H11, O111B05). ПЦР проводили в термоциклере MyCycler™ (BioRad, США) с флу-

оресцентно-мечеными праймерами. Продукты амплификации денатурировали формамидом и разделяли методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США). Определение размеров аллелей осуществляли при помощи программного обеспечения GeneMapper v4.1. (Applied Biosystem, США), используя стандарт S450 (GOrDIZ, Россия). Для статистической обработки результатов использовали надстройку для электронной таблицы MS Excel – GenAlEx 6.41. Кластерный анализ проведен с помощью программ DARwin5 (версия 6.0.018) [11]. Для описания генетической структуры и исследования соответствия между кластерами генотипов и группами популяций мы применили программу Structure 2.3.4. В ней реализован байесовский алгоритм кластеризации генотипов в K кластеров с учетом априорной информации о географическом положении рассматриваемых популяций. Для визуализации результатов, их математического подтверждения методами Evanno [13] и выбора оптимального K , где $1 \leq K \leq 10$, использовали логарифм правдоподобия LnPD с помощью online-приложения Structure Harvester v0.6.94 [14].

Результаты и их обсуждение. В результате микросателлитного анализа в выборке культурных сортов идентифицировано 46 аллелей размером от 68 до 177 п. н. Число аллелей на локус составило от 3 до 9. Значения H_o (наблюдаемая гетерозиготность) варьировали от 0,1 до 0,71 (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Полиморфизм *SSR* локусов культурных сортов рапса *B. napus*

Table 1. *SSR* loci polymorphism of *B. napus* cultivated varieties

Полиморфный локус Polymorphic Locus	Размер аллелей (п. н.) Allele size (bp)	n_a	n_e	H_o	H_E	I_{nor}
Na12D08	68–89	5	1,26	0,10	0,19	0,35
Ol12D04-1	109–122	9	2,17	0,55	0,51	0,87
Ol12D04-2	130–144	9	1,89	0,41	0,47	0,91
Ra2A05	70–89	6	1,59	0,21	0,28	0,49
Na10H03	102–112	3	2,02	0,71	0,50	0,82
Na14H11	115–177	8	1,64	0,28	0,37	0,68
Ol11B05	108–117	6	2,06	0,19	0,52	1,11
Итого		46				
Среднее		6,6	1,796	0,349	0,398	0,722
SE		0,351	0,139	0,065	0,052	0,091

П р и м е ч а н и я: n_a – наблюдаемое число аллелей; n_e – эффективное число аллелей; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – Nei’s ожидаемая гетерозиготность; I_{nor} – нормализованный индекс Шеннона.

N o t e s: n_a – observed number of alleles; n_e – effective number of alleles; H_o – observed heterozygosity; H_E – Nei’s unbiased expected heterozygosity; I_{nor} – normalized Shannon’s Index.

Т а б л и ц а 2. Полиморфизм *SSR* локусов дикорастущих популяций рапса *B. napus*

Table 2. *SSR* loci polymorphism of *B. napus* feral populations

Полиморфный локус Polymorphic Locus	Размер аллелей (п. н.) Allele size (bp)	n_a	n_e	H_o	H_E	I_{nor}
Na12D08	66–89	5	1,83	0,31	0,34	0,59
Ol12D04-1	109–122	7	1,98	0,58	0,49	0,74
Ol12D04-2	132–138	5	1,99	0,44	0,43	0,71
Ra2A05	70–89	8	2,24	0,47	0,54	1,00
Na10H03	102–112	3	2,49	0,93	0,60	1,00
Na14H11	119–177	6	2,00	0,42	0,50	0,85
Ol11B05	109–114	4	2,67	0,00	0,63	1,13
Итого		38				
Среднее		5,4	2,093	0,458	0,486	0,818
SE		0,239	0,144	0,083	0,046	0,082

П р и м е ч а н и я: n_a – наблюдаемое число аллелей; n_e – эффективное число аллелей; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – Nei’s ожидаемая гетерозиготность; I_{nor} – нормализованный индекс Шеннона.

N o t e s: n_a – observed number of alleles; n_e – effective number of alleles; H_o – observed heterozygosity; H_E – Nei’s unbiased expected heterozygosity; I_{nor} – normalized Shannon’s Index.

В выборке дикорастущих популяций рапса *B. napus* в изученных локусах было выявлено 38 аллелей размером от 66 до 177 п. н. Число аллелей на локус варьировало от 3 до 8. Значения H_o варьировали от 0 до 0,93 (табл. 2).

Статистические показатели (n_a , n_e , H_o , H_e , $I_{\text{пог}}$) достоверно не различались среди групп культурных сортов и дикорастущих популяций (табл. 1, 2), тем не менее значения, полученные для дикорастущих популяций, были выше.

Анализируя внутрисортную и внутрипопуляционную генетическую изменчивость, мы не обнаружили абсолютно генетически однородных сортов. Наибольшей генетической однородностью обладал один образец (культурный сорт «Ситро») (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Описательная статистика для группы культурных сортов и дикорастущих популяций рапса

Table 3. Descriptive genetic statistics for cultivated varieties and feral populations of oilseed rape

Название образца Sample name	n_a	n_e	$I_{\text{пог}}$	H_o	H_e	% полиморфных локусов Polymorphic Loci (%)
<i>Культурные сорта</i>						
Аранго	1,308	1,308	0,213	0,308	0,154	30,77
Аризона	1,308	1,308	0,213	0,308	0,154	30,77
Атензо	1,308	1,308	0,213	0,308	0,154	30,77
Атора	1,231	1,231	0,213	0,308	0,154	30,77
Зенит	1,462	1,462	0,373	0,538	0,269	53,85
Зорны	1,308	1,308	0,267	0,385	0,192	38,46
Импрессион	1,385	1,385	0,373	0,538	0,269	53,85
Ментор	1,385	1,385	0,320	0,462	0,231	46,15
Мерседес	1,154	1,154	0,213	0,308	0,154	30,77
Минерва	1,308	1,308	0,267	0,385	0,192	38,46
Коллинс	1,462	1,462	0,373	0,538	0,269	53,85
Ориолус	1,615	1,615	0,480	0,692	0,346	69,23
Сафер	1,769	1,769	0,533	0,769	0,385	76,92
Тайфун	1,538	1,538	0,427	0,615	0,308	61,54
Триумф	1,615	1,615	0,480	0,692	0,346	69,23
Трой	1,615	1,615	0,427	0,615	0,308	61,54
Тур	1,154	1,154	0,160	0,231	0,115	23,08
Фенсер	1,231	1,231	0,267	0,385	0,192	38,46
Эдимакс	1,462	1,462	0,373	0,538	0,269	53,85
Делфи	1,231	1,231	0,213	0,308	0,154	30,77
Кристалл	1,385	1,385	0,320	0,462	0,231	46,15
Фелтер	1,231	1,231	0,267	0,385	0,192	38,46
Адмирал	1,538	1,538	0,373	0,538	0,269	53,85
Артога	1,385	1,385	0,320	0,462	0,231	46,15
Альбатрос	1,385	1,385	0,267	0,385	0,192	38,46
Кодиак	1,308	1,308	0,267	0,385	0,192	38,46
Ситро	1,077	1,077	0,107	0,154	0,077	15,38
Клорус	1,308	1,308	0,267	0,385	0,192	38,46
Куга	1,462	1,462	0,373	0,538	0,269	53,85
Бонззай	1,385	1,385	0,320	0,462	0,231	46,15
Среднее	1,377	1,377	0,309	0,446	0,223	44,615
<i>Дикорастущие популяции</i>						
FP № 31	1,462	1,308	0,323	0,346	0,221	53,85
FP № 32	1,615	1,479	0,410	0,374	0,279	61,54
FP № 33	1,538	1,272	0,307	0,254	0,200	53,85
FP № 34	0,846	0,846	0,407	0,154	0,077	15,38
FP № 35	1,923	1,603	0,491	0,297	0,323	76,92
FP № 36	2,231	1,700	0,573	0,326	0,352	84,62
FP № 37	1,462	1,239	0,228	0,123	0,148	46,15
FP № 38	2,077	1,646	0,515	0,338	0,322	69,23

Окончание табл. 3

Название образца Sample name	n_a	n_e	$I_{\text{нор}}$	H_o	H_E	% полиморфных локусов Polymorphic Loci (%)
FP № 39	1,385	1,323	0,246	0,231	0,173	38,46
FP № 40	1,385	1,385	0,267	0,385	0,192	38,46
FP № 41	1,615	1,460	0,359	0,385	0,244	53,85
FP № 42	2,154	1,707	0,574	0,435	0,363	84,62
FP № 43	1,308	1,308	0,213	0,308	0,154	30,77
FP № 44	2,308	1,943	0,668	0,369	0,424	84,62
FP № 45	1,462	1,462	0,320	0,462	0,231	46,15
FP № 46	1,385	1,385	0,267	0,385	0,192	38,46
FP № 47	1,385	1,385	0,267	0,385	0,192	38,46
FP № 48	1,462	1,462	0,373	0,538	0,269	53,85
FP № 49	1,538	1,538	0,373	0,538	0,269	53,85
FP № 50	0,846	0,846	0,213	0,308	0,154	30,77
FP № 51	1,000	1,000	0,320	0,462	0,231	46,15
FP № 52	0,923	0,923	0,267	0,385	0,192	38,46
Среднее	1,514	1,374	0,349	0,354	0,236	51,748

П р и м е ч а н и я: n_a – наблюдаемое число аллелей; n_e – эффективное число аллелей; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – Nei's ожидаемая гетерозиготность; $I_{\text{нор}}$ – нормализованный индекс Шеннона.

N o t e s: n_a – observed number of alleles; n_e – effective number of alleles; H_o – observed heterozygosity; H_E – Nei's unbiased expected heterozygosity; $I_{\text{нор}}$ – normalized Shannon's Index.

Во всех остальных образцах доля гетерозиготных генотипов была выше, хотя установлена значительная вариабельность среди образцов по наблюдаемой гетерозиготности (H_o). Процент полиморфных локусов был выше для группы дикорастущих популяций (табл. 3). В результате анализа всех индивидуальных образцов выявлено 52 аллеля, из которых 63 % были общими для культурных сортов и дикорастущих популяций (табл. 4). Для дикорастущих популяций наблюдалось большее количество частных аллелей (36 %) по сравнению с культурными сортами (9,6 %).

Т а б л и ц а 4. Общие и частные микросателлитные аллели для групп культурных сортов и дикорастущих популяций

T a b l e 4. Comparison between cultivated varieties and feral populations of *B. napus* for shared and private SSR alleles

Микросателлитный локус Microsatellite locus	Число аллелей Number of Alleles	Число общих аллелей Number of Shared Alleles	Число частных аллелей Number of Private Alleles	
			Культурные сорта Cultivated	Дикорастущие популяции Feral
Na12D08	7	3	2	2
OI12D04-1	10	7	0	3
OI12D04-2	9	5	0	4
Ra2A05	9	5	3	1
Na10H03	3	3	0	0
Na14H11	8	6	0	2
OI11B05	6	4	0	2
Итого	52	33	5	14
Среднее	7,43	4,71	0,71	2,00
Стандартное отклонение	2,37	1,50	1,25	1,29

Дендрограмма генетического подобия между изученными образцами была построена невзвешенным парно-групповым методом кластерного анализа с арифметическим усреднением (UPGMA) (рис. 1). Три образца *B. rapa* были четко отделены от *B. napus*. Культурные сорта и дикорастущие популяции распределены в два основных кластера.

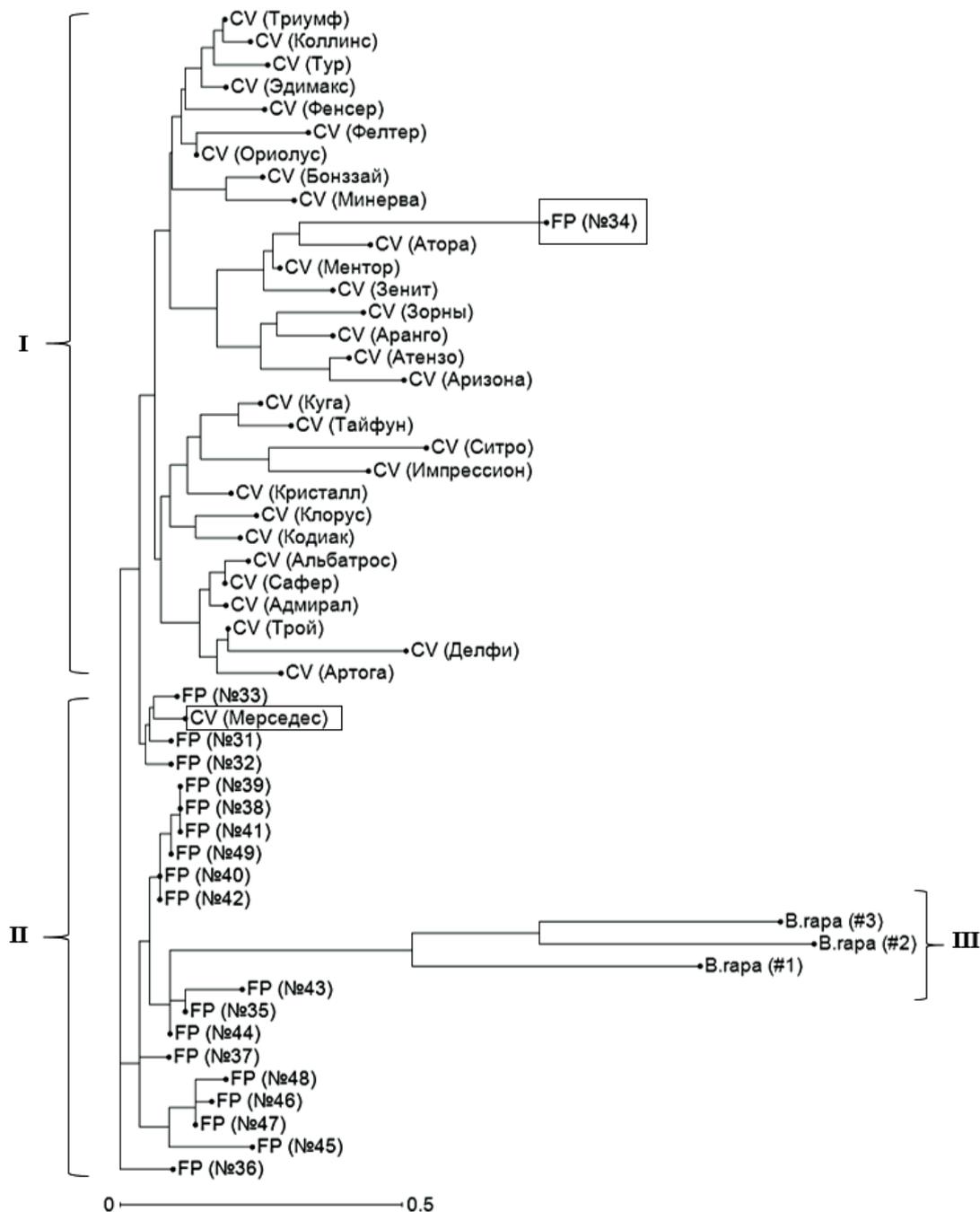


Рис. 1. Дендрограмма филогенетических взаимоотношений культурных сортов и дикорастущих популяций рапса, построенная на основании анализа генетических дистанций Нея с использованием метода UPGMA: I – культурные сорта (CV); II – дикорастущие популяции (FP); III – образцы *B. rapa*

Fig. 1. Relationship among cultivated varieties and feral populations samples based on Nei's unbiased genetic distance and UPGMA clustering: I – Cultivated varieties (CV); II – Feral populations (FP); III – *B. rapa* samples

Анализ структуры распределения генотипов в программе Structure показал, что наиболее вероятно разделение исследуемой группы на три кластера ($K = 3$) (рис. 2).

Отдельный кластер образовала выборка культурных сортов. Также выделился кластер дикорастущих популяций и кластер образцов *B. rapa* (рис. 3).

Исходя из данных кластеризации можно предположить, что дикорастущие популяции *B. napus* генетически дифференцированы от культурных сортов, включенных в наше исследование. В целом, обе группы продемонстрировали сходную популяционно-генетическую структуру

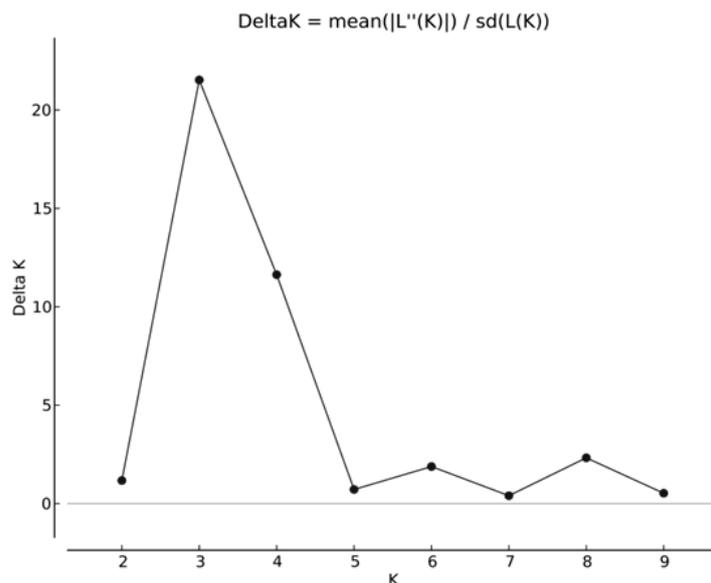


Рис. 2. Графическое отображение определения числа кластеров в программе Structure Harvester

Fig. 2. Graphic display of the clusters number in the Structure Harvester software

со сравнимым уровнем генетического разнообразия как внутри, так и между образцами. Культурные сорта рапса и дикорастущие популяции имели более 50 % общих микросателлитных аллелей. Между двумя группами растений наблюдался умеренный уровень генетической дифференциации. Одна из девяти дикорастущих популяций кластеризовалась с культурными сортами и продемонстрировала генетическое сходство с сортом Атора, что свидетельствует о ее недавнем формировании и сохранении генетических характеристик, присущих культурным сортам. В противоположность этому сорт Мерседес кластеризовался вместе с образцами дикорастущих популяций FP (№ 31), FP (№ 32) и FP (№ 33), что может свидетельствовать о его гибридном происхождении и наличии в дикорастущих популяциях генотипов, которые являлись прародителями данного сорта.

Использованные нами для оценки генетического разнообразия микросателлитные (SSR) маркеры являются подходящим инструментом для идентификации генотипов рапса, однако нельзя исключить, что небольшие размеры выборки и загрязнение семян могут отрицательно влиять на способность обнаружения генетического вклада некоторых сортов в дикорастущие популяции. Эффект основателя и генетический дрейф могут играть значительную роль в формировании ге-

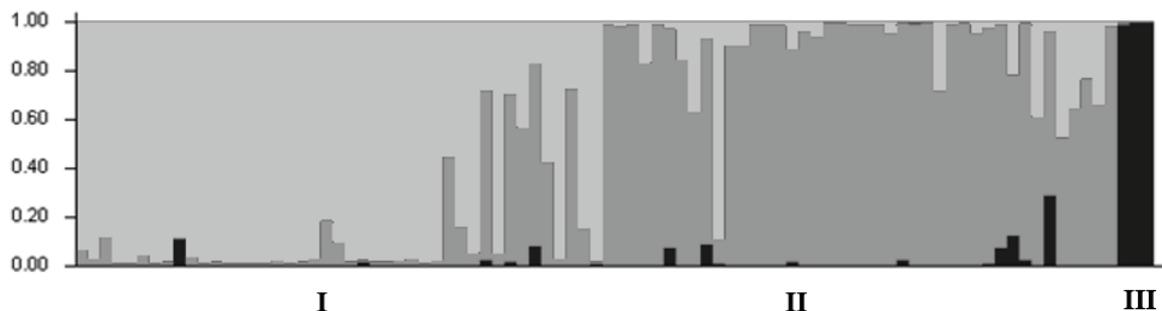


Рис. 3. Кластеризация выборок на основе алгоритма программы Structure 2.3.4. при $K = 3$: по вертикали – доля частот аллелей соответствующего кластера (апостериорная вероятность), по горизонтали – номера популяций: I – культурные сорта; II – дикорастущие популяции; III – образцы *B. rapa*

Fig. 3. Results of the cluster analysis using Structure 2.3.4. software with $K = 3$: vertically – the proportion of allele frequencies of the corresponding cluster (posterior probability), horizontal – population numbers: I – cultivated varieties; II – feral populations; III – *B. rapa* samples

нетической структуры дикорастущих популяций. Генетические различия среди дикорастущих популяций и сравнительно высокий уровень инбридинга подтверждают эту гипотезу. Некоторые дикорастущие популяции генетически достаточно однородны, что указывает на единство их происхождения. Другие популяции демонстрируют неоднородный генетический состав, что позволяет предположить их происхождение из нескольких источников и формирование таких популяций в течение нескольких лет. Генетически наиболее разнообразные образцы свободнорастущего рапса были обнаружены на железнодорожной насыпи (ФР № 44), другие популяции с высоким уровнем разнообразия были отобраны вдоль автомобильной дороги (ФР № 38) и возле берега реки (ФР № 42).

Некоторые дикорастущие растения, собранные на большом расстоянии друг от друга, и отобранные в основном из небольших популяций, относятся к одному генетическому кластеру. Это генетическое сходство среди дикорастущих растений может быть обусловлено их общим происхождением от сортов, которые уже не культивируются; отбором, привносящим или исключаящим определенные аллели локусов, или возможной гибридизацией с родственными видами. В любом случае данные свидетельствуют о том, что эти дикорастущие популяции существуют уже несколько лет.

В процессе культивирования и сбора урожая некоторые семена рапса могут попадать в почву, формировать «банк семян», и, оставаясь там до следующего сезона, начинать прорастать до или после посева последующей культуры севооборота. Способствует формированию «банка семян» рапса в почве неравномерность созревания его семян, недостаточная устойчивость к растрескиванию стручка, плохое хозяйствование, что может привести к тому, что большое количество семян высаженного масличного рапса не будет собрано. На выживаемость и устойчивость семян в почве и растительном покрове значительно влияют условия окружающей среды, продолжительность периода покоя, а также установившаяся практика земледелия и управления севооборотом сельскохозяйственных культур. В местах с плотной посадкой культур это, в частности, может привести к проблемам самосева сорняков в последующих культурах и ухудшению качества семян новых сортов рапса, возделываемых на этом же поле. В некоторых случаях самосевные растения могут составлять значительную конкуренцию засеянной культуре и ухудшать качество ее урожая. В таких случаях их необходимо устранять химическим и/или механическим способом. Вместе с тем всхожесть семян снижается во время хранения, и этот показатель является важным фактором при определении возможности появления самосевных растений рапса в новых сельскохозяйственных культурах, высаживаемых в последующие годы на данном поле. Основными факторами, регулирующими риск сохранения «банка семян» и появления самосевных растений, является правильная обработка земель после культивирования, агротехнические мероприятия, направленные на уничтожение «банка семян», удаление самосевок из севооборота, чередование сельскохозяйственных культур в севообороте. Кроме того, целесообразно использовать сорта, не способные переходить к состоянию вторичного покоя, что необходимо экспериментально установить до высева сорта.

Заключение. Установленная нами генетическая дивергенция между дикорастущими популяциями и сортами масличного рапса указывает на то, что дикорастущий масличный рапс способен формировать и поддерживать стабильные популяции в условиях Беларуси. На практике это следует учитывать при оценке экологического риска при высвобождении трансгенного рапса в окружающую среду. А при возделывании трансгенного рапса особое внимание необходимо уделять мерам по предотвращению возникновения его свободнорастущих популяций.

Список использованных источников

1. *De novo* genetic variation associated with retrotransposon activation, genomic rearrangements and trait variation in a recombinant inbred line population of *Brassica napus* derived from interspecific hybridization with *Brassica rapa*: Genomic alterations in introgressed *Brassica napus* / J. Zou [et al.] // *Plant Journal*. – 2011. – Vol. 68, N 2. – P. 212–224. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3113.2011.04679.x>
2. Molecular differentiation of commercial varieties and feral populations of oilseed rape (*Brassica napus* L.) / K. Pascher [et al.] // *BMC Evolutionary Biology*. – 2010. – Vol. 10, N 1. – P. 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-63>

3. Unexpected diversity of feral genetically modified oilseed rape (*Brassica napus* L.) despite a cultivation and import ban in Switzerland / J. Schulze [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, N 12. – P. e114477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114477>
4. Long-term monitoring of feral genetically modified herbicide-tolerant *Brassica napus* populations around unloading Japanese ports / K. Katsuta [et al.] // *Breeding Science*. – 2015. – Vol. 65, N 3. – P. 265–275. <https://doi.org/10.1270/jsbbs.65.265>
5. Ellstrand, N. C. When Transgenes Wander, Should We Worry? / N. C. Ellstrand // *Plant Physiology*. – 2001. – Vol. 125, N 4. – P. 1543–1545. <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1543>
6. Lu, B.-R. Gene Flow from Genetically Modified Rice and Its Environmental Consequences / B.-R. Lu, A. A. Snow // *BioScience*. – 2005. – Vol. 55, N 8. – P. 669. [https://doi.org/10.1641/0006-3568\(2005\)055%5B0669:gffgmr%5D2.0.co;2](https://doi.org/10.1641/0006-3568(2005)055%5B0669:gffgmr%5D2.0.co;2)
7. Hybridization and the colonization of novel habitats by annual sunflowers / L. H. Rieseberg [et al.] // *Genetica*. – 2007. – Vol. 129, N 2. – P. 149–165. <https://doi.org/10.1007/s10709-006-9011-y>
8. Зыбалов, В. С. Управление функцией агроценозов. Роль промежуточных посевов и поликультур / В. С. Зыбалов // *Сельскохозяйственная биология*. – 2002. – № 1. – С. 3–10.
9. Monitoring the escape of transgenic oilseed rape around Japanese ports and roadsides / H. Saji [et al.] // *Environmental Biosafety Res.* – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 217–222. <https://doi.org/10.1051/ebr:2006003>
10. Belter, A. Long-Term Monitoring of Field Trial Sites with Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica napus* L.) in Saxony-Anhalt, Germany. Fifteen Years Persistence to Date but No Spatial Dispersion / A. Belter // *Genes*. – 2016. – Vol. 7, N 1. – P. 3. <https://doi.org/10.3390/genes7010003>
11. Seeds of a possible natural hybrid between herbicide-resistant *Brassica napus* and *Brassica rapa* detected on a riverbank in Japan / M. Aono [et al.] // *GM Crops*. – 2011. – Vol. 2, N 3. – P. 201–210. <https://doi.org/10.4161/gmcr.2.3.18931>
12. Михайлова, Е. В. Оценка возможности гибридизации генетически модифицированного рапса с родственными нетрансгенными растениями / Е. В. Михайлова, Б. П. Кулуев, П. М. Хазнахметов // *Экологическая генетика*. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 100–117.
13. Evanno, G. Detecting the number of clusters of individuals using the software structure: a simulation study / G. Evanno, S. Regnaut, J. Goudet // *Mol. Ecol.* – 2005. – Vol. 14, N 8. – P. 2611–2620. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294x.2005.02553.x>
14. Earl, D. A. Structure harvester: a website and program for visualizing structure output and implementing the Evanno method / D. A. Earl, B. M. von Holdt // *Conservation Genetics Resources*. – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 359–361. <https://doi.org/10.1007/s12686-011-9548-7>

References

1. Zou J., Fu D., Gong H., Qian W., Xia W., Pires J. C., Li R., Long Y., Mason A. S., Yang T. J., Lim Y. P., Park B. S., Meng J. *De novo* genetic variation associated with retrotransposon activation, genomic rearrangements and trait variation in a recombinant inbred line population of *Brassica napus* derived from interspecific hybridization with *Brassica rapa*: Genomic alterations in introgressed *Brassica napus*. *Plant Journal*, 2011, vol. 68, no. 2, pp. 212–224. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313x.2011.04679.x>
2. Pascher K., Macalca S., Rau D., Gollmann G., Reiner H., Glössl J., Grabherr G. Molecular differentiation of commercial varieties and feral populations of oilseed rape (*Brassica napus* L.). *BMC Evolutionary Biology*, 2010, vol. 10, no. 1, pp. 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-63>
3. Schulze J., Frauenknecht T., Brodmann P., Bagutti C. Unexpected diversity of feral genetically modified oilseed rape (*Brassica napus* L.) despite a cultivation and import ban in Switzerland. *PloS One*, 2014, vol. 9, no. 12, pp. e114477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114477>
4. Katsuta K., Matsuo K., Yoshimura Y., Ohsawa R. Long-term monitoring of feral genetically modified herbicide-tolerant *Brassica napus* populations around unloading Japanese ports. *Breeding Science*, 2015, vol. 65, no. 3, pp. 265–275. <https://doi.org/10.1270/jsbbs.65.265>
5. Ellstrand N. C. When Transgenes Wander, Should We Worry? *Plant Physiology*, 2001, vol. 125, no. 4, pp. 1543–1545. <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1543>
6. Lu B.-R., Snow A. A. Gene Flow from Genetically Modified Rice and Its Environmental Consequences. *BioScience*, 2005, vol. 55, no. 8, pp. 669. [https://doi.org/10.1641/0006-3568\(2005\)055%5B0669:gffgmr%5D2.0.co;2](https://doi.org/10.1641/0006-3568(2005)055%5B0669:gffgmr%5D2.0.co;2)
7. Rieseberg L. H., Kim S. C., Randell R. A., Whitney K. D., Gross B. L., Lexer C., Clay K. Hybridization and the colonization of novel habitats by annual sunflowers. *Genetica*, 2007, vol. 129, no. 2, pp. 149–165. <https://doi.org/10.1007/s10709-006-9011-y>
8. Zybalov V. S. Management of agrocenosis function. The role of intermediate seeding and polycultures. *Selskohozyaistvennaya biologiya = Agricultural biology*, 2002, no. 1, pp. 3–10 (in Russian).
9. Saji H., Nakajima N., Aono M., Tamaoki M., Kubo A., Wakiyama S., Hatase Y., Nagatsu M. Monitoring the escape of transgenic oilseed rape around Japanese ports and roadsides. *Environmental Biosafety Research*, 2005, vol. 4, no. 4, pp. 217–222. <https://doi.org/10.1051/ebr:2006003>
10. Belter A. Long-Term Monitoring of Field Trial Sites with Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica napus* L.) in Saxony-Anhalt, Germany. Fifteen Years Persistence to Date but No Spatial Dispersion. *Genes*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 3. <https://doi.org/10.3390/genes7010003>
11. Aono M., Wakiyama S., Nagatsu M., Kaneko Y., Nishizawa T., Nakajima N., Tamaoki M., Kubo A., Saji H. Seeds of a possible natural hybrid between herbicide-resistant *Brassica napus* and *Brassica rapa* detected on a riverbank in Japan. *GM Crops*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. 201–210. <https://doi.org/10.4161/gmcr.2.3.18931>

12. Mihailova E. V., Kuluev B. R., Khaziakhmetov R. M. Assessment of hybridization propensity between genetically modified oilseed rape and nontransgenic relatives. *Ekologicheskaya genetika = Ecological Genetics*, 2015, vol. 13, no. 2, pp. 100–117 (in Russian).

13. Evanno G., Regnaut S., Goudet J. Detecting the number of clusters of individuals using the software structure: a simulation study. *Molecular Ecology*, 2005, vol. 14, no. 8, pp. 2611–2620. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294x.2005.02553.x>

14. Earl D. A., von Holdt B. M. Structure harvester: a website and program for visualizing structure output and implementing the Evanno method. *Conservation Genetics Resources*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 359–361. <https://doi.org/10.1007/s12686-011-9548-7>

Информация об авторах

Лемеш Валентина Александровна – канд. биол. наук, доцент, заведующая лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v.lemesh@igc.by.

Богданова Марина Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: m.bogdanova@igc.by.

Мозгова Галина Валерьевна – канд. биол. наук, руководитель центра. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: g.mozgova@igc.by.

Буракова Арина Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.burakova@igc.by.

Хоружий Николай Евгеньевич – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nickolai_horuzhiy@mail.ru.

Information about the authors

Lemesh Valiantsina Aleksandrovna – Ph. D. (Biology), Associate professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v.lemesh@igc.by.

Bahdanava Maryna Vladimirovna – Ph. D. (Biology), Leading researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m.bogdanova@igc.by.

Mozgova Galina Valerievna – Ph. D. (Biology), Head of the Centre. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: g.mozgova@igc.by.

Burakova Aryna Aleksandrovna – Junior researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.burakova@igc.by.

Kharuzhy Mikalai Evgenievich – Junior researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nickolai_horuzhiy@mail.ru.

МЕДИЦИНА**MEDICINE**

УДК 611.311.2-007.41-08:602.9

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-476-484>

Поступило в редакцию 26.05.2019

Received 26.05.2019

**С. П. Рубникович¹, академик И. Д. Волотовский², Ю. Л. Денисова³,
В. А. Андреева¹, Г. Ю. Панасенкова¹**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
В ЛЕЧЕНИИ РЕЦЕССИИ ДЕСНЫ**

Аннотация. Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с рецессией десны на основе научно обоснования применения нового высокоэффективного метода с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. Проведено комплексное лечение у 93 пациентов с анатомической рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями в возрасте 20–29 лет. Пациентов распределили на 3 группы в зависимости от примененного лечения. Всем пациентам проводили периодонтологическое лечение. Во 2-й группе пациентам наряду с периодонтологическим лечением включили ортодонтическую аппаратуру, в 3-й группе использовали ортодонтическое лечение и применение клеточного трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и стерильного биопластического коллагенового материала «Коллост». Комплексная оценка состояния тканей периодонта трех групп показала, что среди получивших стандартный лечебный комплекс хорошее состояние тканей периодонта через 1–2 года после лечения отмечалось лишь у 16,7 % пациентов 1-й группы. Включение ортодонтического лечения позволило получить хорошие результаты у 25 % пациентов 2-й группы, что на 8 % больше, чем в 1-й группе. В то же время хорошие результаты лечения выявлены у 94 % пациентов 3-й группы, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий включали периодонтологическое и ортодонтическое лечение с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, что подтверждает необходимость применения мероприятий, направленных на нормализацию положения зубов, зубных рядов и прикуса с использованием малых ортодонтических сил длительного воздействия, улучшение микроциркуляции тканей периодонта и восстановление контура маргинальной десны. Включение в комплексное лечение пациентов с рецессией десны аутологичных мезенхимальных стволовых клеток сопровождается уменьшением распространенности (1,6 раза) и интенсивности рецессии десны (1,15 мм), увеличением объема тканей в 2,6 раза, стимуляцией процессов микроциркуляции периодонта (по показателям капиллярного давления периодонта в 1,1 раза и интенсивности микроциркуляции периодонта в 3,1 раза), а также нормализацией положения зубов, зубных рядов и прикуса, что позволило получить хорошие отдаленные результаты у 94 % пациентов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, рецессия десны, клеточные технологии

Для цитирования: Клиническое обоснование применения стволовых клеток в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 476–484. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-476-484>

**Sergei P. Rubnikovich¹, Academician Igor D. Volotovskiy², Yulia L. Denisova³,
Vasilina A. Andreeva¹, Galina Yu. Panasenkova¹**

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

**CLINICAL REASONING OF APPLICATION OF STEM CELLS IN THE TREATMENT
OF GINGIVAL RECESSION**

Abstract. The aim of the study is to improve the results of complex treatment of patients with gingival recession on the basis of validation of new, highly effective methods using autologous mesenchymal stem cells. A complex treatment was conducted in 93 patients with an anatomical recession of the gum in combination with dentoalveolar anomalies at the age of 20 to 29 years. Patients were divided into 3 groups depending on the treatment used. All patients underwent periodontological

treatment. In the 2nd group, patients underwent periodontological treatment including orthodontic equipment, in the 3rd group, they underwent orthodontic treatment, and a cell transplant based on a mixture of autologous mesenchymal stem cells and sterile bioplastic collagen material “Collost” was used. A comprehensive assessment of the periodontal tissue of the three groups showed that among the patients who received the standard treatment complex, a good condition of the periodontal tissues in 1 to 2 years after treatment was noted only in 16.7 % of the patients of the 1st group. Inclusion of orthodontic treatment made it possible to obtain good results in 25 % of patients in the 2nd group, which is 8 % more than in the 1st group. At the same time, good treatment results were revealed in 94 % of the 3rd group patients, who underwent periodontological and orthodontic treatment using autologous mesenchymal stem cells, which confirms the need for measures aimed to normalize the position of teeth, dentition and bite with the use of small orthodontic long-acting forces, to improve the microcirculation of periodontal tissues, and to restore the contour of marginal gums. Inclusion of autologous mesenchymal stem cells in the complex treatment of patients with gingival recession is accompanied by a 1.6-fold decrease in the prevalence and gum recession (1.15 mm), and a 2.6-fold increase in the tissue volume, by the stimulation of periodontal microcirculation processes (the capillary periodontal pressure is increased by a factor of 1.1 time and the intensity of periodontic microcirculation is increased by a factor of 3.1 times), as well as by the normalization of the position of teeth, dentition and occlusion, which allowed one to obtain good long-term results in 94 % of patients.

Keywords: mesenchymal stem cells, gum recession, cellular technology

For citation: Rubnikovich S. P., Volotovskiy I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkov G. Yu. Clinical reasoning of application of stem cells in the treatment of gingival recession. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 476–484 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-476-484>

Введение. Открытие стволовых клеток является одним из важнейших достижений человечества. В настоящее время всестороннее изучение стволовых клеток – одна из актуальных и перспективных областей современной молекулярной и клеточной биологии. Успешная разработка методов выделения и длительного культивирования стволовых клеток открыла широкие перспективы для применения их в медицине и создания принципиально новых эффективных технологий при лечении различных заболеваний [1].

В настоящее время результаты научных и клинических исследований свидетельствуют об эффективности использования методик, основанных на применении стволовых клеток при лечении целого ряда тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и опорно-двигательного аппарата, нашли применение в онкологии, офтальмологии, комбустиологии, а также при лечении трофических язв. Многочисленные научные исследования свидетельствуют о перспективности применения клеточных технологий в стоматологии [1].

Новое направление реконструктивной хирургии – тканевая инженерия (tissue engineering), основанная на использовании культивированных клеток человека *in vitro* для восстановления утраченных тканей, применяется в разработке новых подходов в лечении стоматологических заболеваний, в частности в решении сложной проблемы регенерации структур периодонтальных тканей. Одним из вариантов решения проблемы увеличения скорости регенерации сложных структур тканей, близлежащих к зубу, является метод, основанный на использовании мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [2–6].

Таким образом, проведение аргументированных исследований по применению в стоматологии мезенхимальных стволовых клеток, направленных на активацию процессов восстановления в тканях периодонта, позволит повысить эффективность лечения пациентов с рецессией десны [7–15].

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с рецессией десны на основе научного обоснования применения нового высокоэффективного метода с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное лечение у 93 пациентов в возрасте 20–29 лет с анатомической рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями. Пациентов распределили на 3 группы (1-я, 2-я и 3-я группы) в зависимости от примененного лечения. Всем пациентам проводили периодонтологическое лечение. Во 2-й группе пациентам наряду с периодонтологическим лечением включили ортодонтические мероприятия, в 3-й группе использовали ортодонтическое лечение и применение клеточного трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и стерильного биопластического коллагенового материала «Коллост». Состав групп был однотипен по степени тяжести поражения периодонта, возрасту и полу пациентов.

Пациентам трех групп проводили периодонтологическое лечение, соответствующее клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 142 от 25.02.2008.

Всем пациентам до проведения комплексного лечения, на этапах и после его окончания осуществляли оценку клинических данных на основании опроса пациента, клинического осмотра и изучения комплекса объективных показателей, включающих определение: капиллярного давления (КДП); интенсивности микроциркуляции периодонта (ИМП) лазерно-оптической диагностикой на основе цифровой спекл-фотографии (ЛОДцсф); глубины зондирования десневой борозды или зубодесневых карманов и уровня клинического прикрепления; индекса гигиенический (ОНИ-S); индекса рецессии десны (IR); индекса чувствительности периодонта (ИЧП); электроодонтометрии зубов (ЭОД), риска прогрессирования рецессии десны (ПЗМ).

Для улучшения систематизации данных была разработана специальная карта обследования пациентов с рецессией десны.

Подготовительный этап плана лечения пациентов с рецессией десны включает гигиенические мероприятия (мотивацию к соблюдению гигиены рта, обучение правилам гигиенического ухода за ротовой полостью, профессиональную гигиену, контроль прироста зубного налета), а также устранение пунктов ретенции зубного налета, местное лекарственное лечение, направленное на устранение воспалительного процесса. Показатели гигиенического индекса приводили к значению 0,3–0,6, устраняя местные неблагоприятные факторы в ротовой полости.

Рекомендации по гигиеническому уходу за ротовой полостью для пациентов с рецессией десны включали стандартный метод чистки с модифицированным методом Stillman, позволяющим очищать щечные участки зубов, минимально травмируя десневой край и стимулируя кровообращение в нем. В качестве вспомогательных гигиенических средств для очищения вогнутых поверхностей корня зуба пациентам с рецессией десны рекомендовали межзубные ершики и однопучковые зубные щетки. Пациентам с оголенными корнями зубов рекомендовали использовать зубные пасты (или гели) с пониженной абразивностью для предотвращения истирания цемента и дентина на оголенных корнях зубов. В случае чувствительности дентина оголенных корней зубов пациенты использовали пасты, содержащие средства для снижения чувствительности дентина (соли калия, гидроксиапатит, трикальцийфосфат и др.).

Ортодонтическое лечение проводили с помощью брекет-систем с применением малых ортодонтических сил длительного воздействия.

После завершения основных лечебных мероприятий все пациенты находились на динамическом наблюдении поддерживающего этапа лечения. При планировании поддерживающей терапии учитывали состояние гигиены ротовой полости, состояние десны, периодонтальной связки, альвеолярной кости с учетом показателей капиллярного давления и интенсивности микроциркуляции периодонта, данных рентгенологического исследования.

Перед проведением клинической апробации предложенного метода лечения с использованием клеточных технологий было получено одобрение комиссии по этике о внедрении метода лечения рецессии десны с использованием клеточного трансплантата в клиническую практику лечения пациентов с болезнями периодонта в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, а также получено добровольное информированное согласие пациента на операцию по забору жировой ткани по установленной форме.

Пациентам 3-й группы перед операцией по забору жировой ткани выполнены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ); биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин общий); глюкоза крови (экспресс-метод); коагулограмма; ВИЧ (ИФА); HBsAg; RW (экспресс).

За 14 дней до лечения пациентам 3-й группы проводился аллергический тест – проба путем внутрикожной инъекции 0,1 мл коллагенового геля 7 % в область предплечья, которая считалась отрицательной при отсутствии в месте введения отека, гиперемии и зуда. Под местной анестезией проводился забор жировой ткани у пациента путем липосакции в объеме до 10 мл [6].

Перед выполнением процедуры инъекций трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в составе биомедицинского клеточного продукта (БМКП) и коллагенового геля 7 % в ткани десны с пациентами проводился инструктаж по гигиене полости рта, орошение (полоскание) полости рта 0,05 %-ным раствором хлоргексидина биглюконата.

Необходимое количество аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в составе БМКП рассчитывали исходя из того, что в область рецессии десны у одного зуба используется 1,0 млн клеток (в 0,1 мл БМКП содержался 1,0 млн клеток).

Приготовление смеси БМКП на основе культивированных аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7 % проводили непосредственно перед инъекциями. Культуру мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в фосфатно-солевом буфере смешивали в стерильной пробирке с 7 %-ным коллагеновым гелем в соотношении 1 : 1. Предварительно гель разогревали до температуры 36–37 °С на водяной бане или термостате, но не выше 42 °С (во избежание коагуляция белка).

Смесь из стерильной пробирки набирали в стерильный инсулиновый шприц со съемной иглой. В области рецессии десны у одного зуба на равных расстояниях – 2–3 мм определяли 4 точки инъекций (рис. 1).

Точками инъекция являлись междесневые сосочки и слизистая оболочка десны на 2 мм ниже линии прикрепления. Иглу располагали перпендикулярно оси зуба и продвигали в ткани десны на 2 мм. Смесь общим объемом 0,2 мл распределяли равными долями на 4 инъекции в области одного зуба (объем в 1 точке инъекции – 0,05 мл).

Повторное введение смеси БМКП на основе культивированных аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7 % проводилось через 2 недели после первой инъекции.

После выполнения инъекций пациенту проводили орошение (полоскание) полости рта 0,05 %-ным раствором хлоргексидина биглюконата. Рекомендации по уходу за ротовой полостью заключались в исключении использования средств гигиены с высокой абразивностью в течение 10 дней.

Результаты и их обсуждение. Клиническое состояние до лечения пациентов трех групп было сходным. У всех пациентов определяли наличие жалоб на болевые ощущения в зубах при контакте с температурными и химическими раздражителями. При осмотре ротовой полости при рецессии десны отмечали обнажение шеек зубов с вестибулярной поверхности. Параметры объективных тестов, характеризующие воспаление десны, свидетельствовали о хорошем состоянии. Однако индекс рецессии соответствовал легкой степени тяжести (1-я группа – $12,4 \pm 1,39$ %; 2-я группа – $12,1 \pm 0,93$ %; 3-я группа – $12,92 \pm 1,32$ %), а интенсивность рецессии варьировала в пределах ($1,5 \pm 0,19$)–($1,73 \pm 0,22$) мм. Показатели микроциркуляции в тканях периодонта указывали



Рис. 1. Введение смеси биомедицинского клеточного продукта на основе культивированных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7 % в области рецессии десны

Fig. 1. Introduction of a mixture of a biomedical cell product based on cultivated mesenchymal stem cells of adipose tissue and collagen gel 7 % in the gingival recession region

на снижение капиллярного давления и интенсивности микроциркуляции периодонта ($p < 0,001$). При анализе показателей электрооднотометрии выявлено достоверное их увеличение в 1,8 раза ($p < 0,001$).

Применение только периодонтологического лечения у пациентов 1-й группы ведет к временному улучшению процессов микроциркуляции (по показателям капиллярного давления и интенсивности микроциркуляции, $p < 0,001$) только у 16,7 % пациентов. Однако в отдаленные сроки наблюдения (1–2 года) у всех пациентов наблюдали прогрессирование патологического процесса в тканях периодонта (по показателям распространенности рецессии десны), усиление болевых ощущений (по ИЧП, $p < 0,001$), увеличение риска прогрессирования рецессии десны (по ПЗМ, $p < 0,05$). Показатели микроциркуляции соответствовали неудовлетворительному состоянию периодонта.

Согласно результатам клинических наблюдений за пациентами 2-й группы с рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями, применение периодонтологического и ортодонтического лечения благоприятно влияет на состояние тканей периодонта и микроциркуляцию десны по сравнению с 1-й группой. Использование вышеназванных лечебных мероприятий достоверно улучшает процессы микроциркуляции только в срок 1–2 года (по показателям интенсивности микроциркуляции, $p < 0,001$) и снижает чувствительность периодонта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (по показателям ИЧП, $p < 0,001$; ЭОМ, $p < 0,01$), но не препятствует усилению миграции десневого края (по показателям IR и интенсивности рецессии, $p > 0,05$).

Однако нарушения микроциркуляции в тканях периодонта сохранялись у них в течение всего периода наблюдения и соответствовали неудовлетворительному состоянию. У большинства пациентов 2-й группы отсутствовало улучшение состояния десневого края. На фоне применения периодонтологического и ортодонтического лечения выявляли клинические и микроциркуляторные нарушения в тканях периодонта.

В 3-й группе включение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий ортодонтического лечения с применением малых ортодонтических сил длительного воздействия и инъекции аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеном по сравнению со 2-й группой уменьшает распространенность (1,5 раза, $p < 0,001$) и интенсивность рецессии десны (на 0,7 мм, $p < 0,001$), улучшает процессы микроциркуляции периодонта (КДП в 1,1 раза, $p < 0,001$, ИМП в 3,1 раза, $p < 0,001$) (рис. 2–4).

При анализе применяемого лечения установлено, что данный комплекс лечебных мер у пациентов 3-й группы позволил добиться стабильных результатов по достоверному снижению ка-



Рис. 2. Клиническое состояние тканей периодонта 2.3 зуба до и после введения смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с коллагеном: *a* – до лечения; *b* – после лечения

Fig. 2. Clinical state of periodontal tissues of 2.3 tooth before and after introducing a mixture of autologous mesenchymal stem cells and collagen: *a* – before treatment; *b* – after treatment

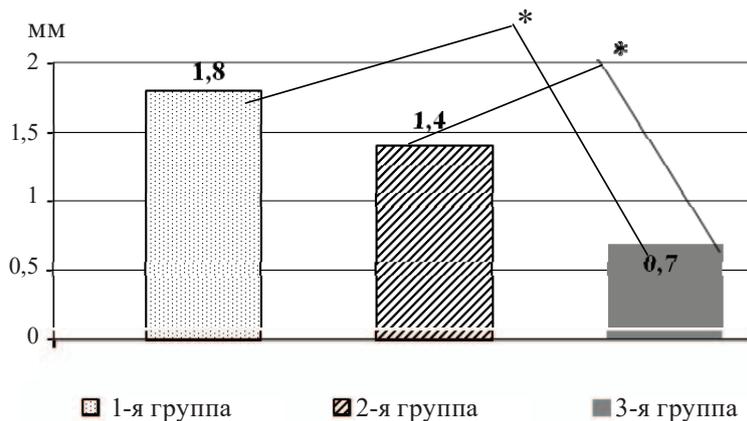


Рис. 3. Показатели интенсивности рецессии десны у пациентов трех групп через 1–2 года после лечения.
* – различия статистически значимы ($p < 0,001$)

Fig. 3. Indicators of the intensity of the gum recession of the patients of three groups in 1–2 years after treatment.
* – differences are statistically significant ($p < 0.001$)

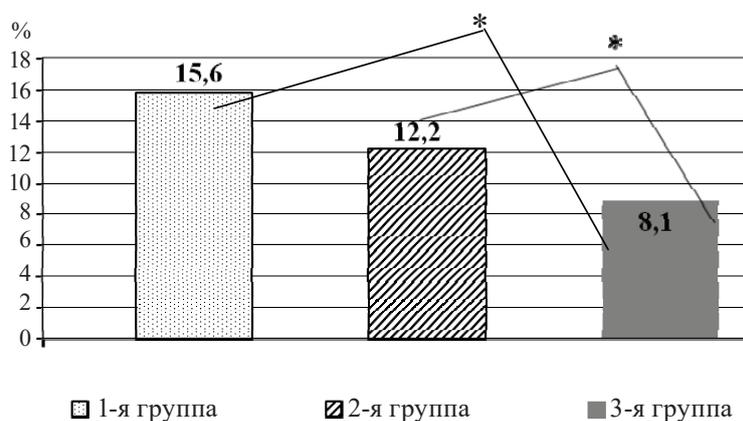


Рис. 4. Показатели распространенности рецессии десны (IR) у пациентов трех групп через 1–2 года после лечения.
* – различия статистически значимы ($p < 0,001$)

Fig. 4. Indicators of the spread of the gum recession (IR) of the patients of three groups in 1–2 years after treatment.
* – differences are statistically significant ($p < 0.001$)

пиллярного давления периодонта на 5,2 % (Wilcoxon Matched Pairs Test, p -level = 0,0342) по сравнению со значением до лечения.

Комплексная оценка состояния тканей периодонта трех групп показала, что среди получивших стандартный лечебный комплекс хорошее состояние тканей периодонта через 1–2 года после лечения отмечалось лишь у 16,7 % пациентов 1-й группы. Включение ортодонтического лечения позволило получить хорошие результаты у 25 % пациентов 2-й группы, что на 8 % больше, чем в 1-й группе. В то же время хорошие результаты лечения выявлены у 94 % пациентов 3-й группы, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий включали периодонтологическое и ортодонтическое лечение с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с коллагеном, что подтверждает необходимость применения клеточных технологий (рис. 5).

Таким образом, включение инъекций смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с коллагеном в комплексное лечение пациентов с рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями положительно влияет на состояние тканей периодонта. Оно способствовало стойкому восстановлению нормального состояния тканей периодонта, улучшало состояние десневого края, положение зубов, зубных рядов и прикуса, что и позволило получить у 94 %



Рис. 5. Клиническое состояние тканей периодонта до, во время и после введения смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с коллагеном: *a* – до лечения; *b* – после ортодонтического лечения; *c* – после применения мезенхимальных стволовых клеток с коллагеном в десну 1.1 и 2.1 зубов

Fig. 5. Clinical state of periodontal tissues before, during and after the introduction of a mixture of autologous mesenchymal stem cells and collagen: *a* – before treatment; *b* – after orthodontic treatment; *c* – after the use of mesenchymal stem cells and collagen in the gum of 1.1 and 2.1 teeth

пациентов хорошие результаты лечения в отдаленные сроки наблюдения, что является основанием для использования разработанного метода в стоматологии у данной категории пациентов.

Заключение. Для улучшения результатов лечения пациентов с рецессией десны предложен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, включающий применение инъекций смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеном. Это дает возможность уменьшить распространенность (1,6 раза) и интенсивность рецессии десны (1,15 мм), объем тканей увеличить в 2,6 раза, а также стимулировать процессы микроциркуляции периодонта (по показателям капиллярного давления периодонта в 1,1 раза и интенсивности микроциркуляции периодонта в 3,1 раза), что позволило получить хорошие отдаленные результаты у 94 % пациентов в отдаленные сроки наблюдения.

Исследования выполнены в рамках отдельного проекта фундаментальных и прикладных исследований НАН Беларуси «Разработать биотрансплантат на основе мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, иммобилизованных на биodeградируемом носителе, для применения в лечении болезней периодонта» по заданию «Провести экспериментальные и клинические испытания биотрансплантата на основе мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, иммобилизованных на биodeградируемом носителе, для применения в лечении болезней периодонта» (№ 20164574), совместно с сотрудниками ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Список использованных источников

1. Клеточные технологии в лечении пациентов с рецессией десны / С. П. Рубникович [и др.]. – Минск, 2019. – 199 с.
2. Использование стволовых клеток крови плода крысы при воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта / В. В. Алямовский [и др.] // Институт стоматологии. – 2014. – № 1(62). – С. 103–105.
3. Комплексный подход к планированию лечения заболеваний пародонта фактором роста / А. И. Мусиенко [и др.] // Стоматология Казахстана. – 2014. – № 3(4). – С. 67–68.

4. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей / И. С. Алексеева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – № 1. – С. 97–105.
5. Сравнительное исследование влияния фибробластов кожи и стромальных клеток костного мозга, заключенных в коллагеновый гель, на регенерацию десны / А. А. Бармашева [и др.] // Пародонтология. – 2012. – № 4. – С. 20–25.
6. Тканеинженерная конструкция на основе мультипотентных стромальных клеток жировой ткани и материала «Остеоматрикс» для регенерации костной ткани / Т. Б. Бухарова [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 3. – С. 167–173.
7. Перспективы использования стволовых клеток в терапии заболеваний тканей пародонта / Г. Г. Манашев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 4(76). – С. 3–6.
8. Направленная регенерация костных дефектов альвеолярного отростка с использованием стволовых клеток костного мозга на коллапановой подложке у экспериментальных животных / В. Ф. Куцевляк [и др.] // Вестн. проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 368–374.
9. Характеристика степени замещения пародонтальных дефектов разной топографии после аутотрансплантации васкулярно-стромальноклеточной фракции липоаспирата / М. Д. Перова [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2013. – № 6(141). – С. 142–148.
10. Метод моделирования экспериментального периодонтита у животных / С. П. Рубникович [и др.] // Мед. журн. – 2011. – № 1(35). – С. 97–101.
11. Сысоева, В. Ю. Стволовые клетки в стоматологии / В. Ю. Сысоева, Ю. М. Тернова // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 28–30.
12. Распространенность стоматологических заболеваний в Республике Беларусь / Л. Н. Дедова [и др.] // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – № 2. – С. 193–202.
13. Метод лечения рецессии десны с использованием смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7 %: № 048-0518 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2018 г. / сост.: С. П. Рубникович, В. А. Андреева, Ю. Л. Денисова, И. Д. Волотовский, З. Б. Квачева, И. Б. Василевич, Г. Ю. Панасенкова. – Минск, 2018. – 9 с.
14. Оценка эффективности комплексного применения мезенхимальных стволовых клеток и биопластического материала коллаг на модели рецессии десны в эксперименте *in vivo* / С. П. Рубникович [и др.] // Российская стоматология. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 35–44.
15. Применение клеточных технологий для регенерации тканей пародонта в эксперименте / С. П. Рубникович [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 463–472. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-463-472>

References

1. Rubnikovich S. P. *Cellular technologies in the treatment of patients with gum recession*. Minsk, 2019. 199 p. (in Russian).
2. Alyamovskii V. V., Shestakova L. A., Yarygin E. I., Shmidt P. A., Lazarenko L. I. Use of cord blood stem cells of rat's fetal in the inflammatory and destructive processes in periodontal tissues. *Institut stomatologii [The Dental Institute]*, 2014, no. 1 (62), pp. 103–105 (in Russian).
3. Musienko A. I., Musienko S. I., Kushnir D. V., Musienko A. A. Complex approach to planning treatment of periodontal diseases by growth factor. *Stomatologiya Kazakhstana [Stomatology of Kazakhstan]*, 2014, no. 3(4), pp. 67–68 (in Russian).
4. Alexeeva I. S., Volkov A. V., Kulakov A. A., Goldshtein D. V. Clinical and experimental study on the use of combined cell transplant on the basis of multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue in patients with severe deficiency of jaws bone tissue. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cellular transplantology and tissue engineering]*, 2012, no. 1, pp. 97–105 (in Russian).
5. Barmasheva A. A., Nikolaenko N. S., Samusenko I. A., Orekhova L. Yu., Pinaev G. P. A comparative study of the effect of skin fibroblasts and bone marrow stromal cells encased in a collagen gel on gum regeneration. *Parodontologiya = Periodontology*, 2012, no. 4, pp. 20–25 (in Russian).
6. Buharova T. B., Arutjunjan I. V., Shustrov S. A., Alekseeva I. S., Fedjunina I. A., Logovskaja L. V., Volkov A. V., Rzhaniyeva A. A., Grigor'jan A. S., Kulakov A. A., Gol'dshtejn D. V. Tissue-engineering design based on multipotent stromal cells of adipose tissue and “Osteomatrix” material for bone tissue regeneration. *Kletochnye tehnologii v biologii i medicine = Cell Technologies in Biology and Medicine*, 2011, no. 3, pp. 167–173 (in Russian).
7. Manashev G. G., Lazarenko L. I., Yarygin E. I., Mutaev Je. V., Bondar' V. S. Prospects for the use of stem cells in the treatment of periodontal disease. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2012, no. 4(76), pp. 3–6 (in Russian).
8. Kucevlyak V. F., Kucevlyak V. I., Omel'chenko E. A., Abirnik A. S., Cyganova I. V. Directed regeneration of bone defects of the alveolar process using bone marrow stem cells on the collagen substrate in experimental animals. *Vestnik problem biologii i mediciny = Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 368–374 (in Russian).
9. Perova M. D., Gajvoronkaya T. V., Karpjuk V. B., Tropina A. V. Replacement evaluation of different periodontal defects using stromal vascular fraction of lipoaspirate. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2013, no. 6(141), pp. 142–148 (in Russian).

10. Rubnikovich S. P., Vladimirskaya T. Je., Shved I. A., Veyalkina N. N. Method for modeling experimental periodontitis in animals. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2011, no. 1(35), pp. 97–101 (in Russian).

11. Sysoeva V. Ju., Ternova Ju. V. Stem cells in dentistry. *Sovremennaya stomatologiya [Modern Dentistry]*, 2012, no. 2, pp. 28–30 (in Russian).

12. Dedova L. N., Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Kandrukevich O. V., Solomevich A. S., Rosenik N. I. Prevalence of periodontal diseases in the Republic of Belarus. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii = Dentistry. Aesthetics. Innovation*, 2017, no. 2, pp. 193–202 (in Russian).

13. Rubnikovich S. P., Andreeva V. A., Denisova Yu. L., Volotovskij I. D., Kvacheva Z. B., Vasilevich I. B., Panasenkov G. Yu. *Method of treating gingival recession using a mixture of autologous mesenchymal stem cells of adipose tissue with collagen gel 7 %*: no. 048-0518. Minsk, 2018. 9 p. (in Russian).

14. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkov G. Yu., Khomich I. S. Clinical estimation of the efficacy mesenchymal stem cells and bioplastic material Collost for treating gingival recession in the experiment in vivo. *Rossijskaya stomatologiya = Russian Stomatology*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 35–44 (in Russian).

15. Rubnikovich S. P., Volotovskij I. D., Denisova Yu. L., Vladimirskaya T. E., Andreeva V. A., Panasenkov G. Yu. Application of cellular technologies for regeneration of periodontal tissues in experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 463–472 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-463-472>

Информация об авторах

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru.

Волотовский Игорь Дмитриевич – академик, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: volotovskii@yahoo.com.

Денисова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: denisova-yul@mail.ru.

Андреева Василина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vasilinastomatolog@tut.by.

Панасенкова Галина Юрьевна – аспирант. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: panasenkovagalina3339@mail.ru.

Information about the authors

Rubnikovich Sergei Petrovich – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru.

Volotovskii Igor Dmitrievich – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volotovskii@yahoo.com.

Denisova Yulia Leonidovna – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: denisova-yul@mail.ru.

Andreeva Vasilina Anatolievna – Ph. D. (Medicine), Associate professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vasilinastomatolog@tut.by.

Panasenkova Galina Yurievna – Postgraduate student. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: panasenkovagalina3339@mail.ru.

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ
TECHNICAL SCIENCES

УДК 536.2.001
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-485-495>

Поступило в редакцию 30.05.2018
Received 30.05.2018

В. А. Кот

*Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

**ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ТЕПЛОМАССОПЕРЕНОСА:
НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ (УСЛОВИЕ ДИРИХЛЕ)**

(Представлено членом-корреспондентом Н. В. Павлюкевичем)

Аннотация. На основе рассмотрения задачи теплопроводности для полуограниченного пространства с описанием температурного профиля параболой степени n предложена новая концепция построения определяющих интегральных соотношений. Данная концепция основана на введении локальной функции для теплового потока либо температуры, которые определяются из уравнения теплопроводности. Такой подход позволил получить ряд новых интегральных соотношений: улучшенное интегральное соотношение для температурного момента, интеграл квадратичного теплового потока, интеграл квадратичной температурной функции. Предложены две схемы оптимизации степени n на основе новых норм ошибки E_1 и E_1^L . По сравнению с нормой Лангфорда удалось значительно повысить аппроксимационную точность решений поставленной задачи.

Ключевые слова: интегральный метод теплового баланса, интеграл квадратичной температурной функции, интеграл квадратичного теплового потока, гибридный интегральный метод

Для цитирования: Кот, В. А. Интегральные методы решения задач тепломассопереноса: новая концепция (условие Дирихле) / В. А. Кот // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 485–495. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-485-495>

Valery A. Kot

A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**INTEGRAL METHODS OF SOLVING HEAT-CONDUCTION PROBLEMS: A NEW CONCEPT
(DIRICHLET CONDITION)**

(Communicated by Corresponding Member Nikolai V. Pavlyukevich)

Abstract. On the basis of consideration of the heat-conduction problem for a semi-bounded space with a temperature profile defined by a parabola with an exponent n , a new concept of construction of constitutive involves the introduction of a local function for a heat flow or for the temperature, with is determined from the heat-conduction equation. The approach proposed made it possible to obtain a number of new integral relation: an improved integral for the temperature momentum, an integral of a quadratic heat flow, and an integral of a quadratic temperature function. Two Schemes of optimizing the exponent n with the use of the error norms E_1 and are proposed. As compared to the Langford norm, the indicated error norms made it possible to substantially increase the approximation accuracy of solutions of the problem posed.

Keywords: heat-balance integral method, integral of a quadratic temperature function, integral of a quadratic heat flow, hybrid integral method

For citation: Kot V. A. Integral methods of solving heat-conduction problems: a new concept (Dirichlet condition). *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 485–495 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-485-495>

Введение. В аналитической теории теплопроводности широкое распространение получили методы, использующие понятие «фронт температурного возмущения» [1–5]. Основная их идея состоит в том допущении, что в результате некоторого энергетического воздействия на тело в нем формируется возмущенная область с движущимся с переменной скоростью фронтом $\delta(t)$, причем вне его температурное поле сохраняется неизменным. Анализ работ [1–5] позволяет определить одну из принципиальных задач, которая заключается в наиболее адекватном и точном приближенном описании температурного поля посредством простого параболического профиля с заранее неизвестным показателем степени n . Следует отметить, что фактически все методы, рассматривающие фронт возмущения и основанные на параболической форме температурного профиля, в настоящее время представляются достаточно проблемными и во многих важных случаях даже неудовлетворительными. В связи с этим в настоящей работе предложены новые концепции, согласно которым определяющие интегральные соотношения строятся на принципах, кардинально отличных от классических. Это позволило далее развить теорию приближенного описания потенциальных (температурных) полей с помощью простого по форме параболического представления.

Описание температурной функции связывают, как правило, с заданием на поверхности тела одного из следующих граничных условий: Дирихле, Неймана либо теплообмена по закону Ньютона. Особое место среди них занимает условие Дирихле, задание которого позволяет наиболее полно и всесторонне раскрыть аппроксимационные возможности того либо иного исследуемого интегрального метода. В связи с этим при рассмотрении новых подходов в получении аппроксимационных решений важной видится следующая тестовая задача: на поверхности полуограниченного пространства задана постоянная температура.

Математическая постановка. Запишем математическую формулировку задачи:

$$\frac{\partial \bar{T}}{\partial \bar{t}} = \kappa \frac{\partial^2 \bar{T}}{\partial \bar{x}^2}, \quad 0 < \bar{x} < \infty, \quad \bar{t} > 0, \quad (1)$$

$$\bar{T}(0, \bar{t}) = T_s, \quad \bar{T}(\bar{x}, 0) = T_0, \quad \bar{T}(\infty, \bar{t}) = T_0, \quad (2)$$

где \bar{T} – температура; \bar{x} – пространственная координата; \bar{t} – время; κ – коэффициент теплопроводности, T_0 – начальная температура. Введем безразмерные параметры:

$$T = \frac{\bar{T} - T_0}{T_{\text{ref}} - T_0}, \quad x = \frac{\bar{x}}{L}, \quad t = \frac{\bar{t}}{\tau}, \quad \tau = \frac{L^2}{\kappa}, \quad h = \frac{T_s - T_0}{T_{\text{ref}} - T_0},$$

где τ – временной масштаб; L – характерная длина; T_{ref} – референтная температура. Тогда, положив $T_{\text{ref}} = T_s = \text{const}$, вместо (1)–(2) придем к задаче

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}, \quad 0 < x < \infty, \quad t > 0, \quad (3)$$

$$T(0, t) = 1, \quad T(x, 0) = 0, \quad T(\infty, t) = 0.$$

Запишем ее точное решение [6]: $T_e = \text{erfc}(x / 2\sqrt{t})$.

Для анализа точности аппроксимационных решений введем в рассмотрение параметры

$$|\Delta T| = |T - T_e|, \quad \varepsilon = \frac{|\Delta T|_{\max}}{T(0, t)} 100 \%, \quad E_1 = \int_0^{\delta} |T - T_e| dx.$$

Здесь E_1 – норма ошибки; ΔT – локальное отклонение приближенного решения от точного; ε – относительная погрешность.

Современные интегральные методы. Рассмотрим современные интегральные методы (схемы), основанные на интегрировании уравнения (3) по области $\Omega = [0, \delta(t)]$ с выполнением условий на фронте возмущения: $T(\delta, t) = 0$, $\partial T(\delta, t) / \partial x = 0$.

Интегральный метод теплового баланса (ИМТБ) [1; 2]. Решение задачи записывается, как правило, в виде квадратичной параболы

$$T = \left(1 - \frac{x}{\delta}\right)^2. \tag{4}$$

Дифференцирование по времени условия $T(\delta, t) = 0$ дает дополнительное условие на фронте

$$D_t[T(\delta, t)] = \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} \Big|_{x=\delta} = \frac{\partial T(\delta, t)}{\partial t} + \frac{d\delta}{dt} \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=\delta} = \frac{\partial T(\delta, t)}{\partial t} \Rightarrow \frac{\partial^2 T(\delta, t)}{\partial x^2} = 0.$$

Продолжив аналогичное дифференцирование, приходим к бесконечной системе условий:

$$T(\delta, t) = \frac{\partial T(\delta, t)}{\partial x} = \frac{\partial^2 T(\delta, t)}{\partial x^2} = \frac{\partial^3 T(\delta, t)}{\partial x^3} = \dots = \frac{\partial^n T(\delta, t)}{\partial x^n}, \quad n \in \mathbb{Z}_+.$$

Это позволяет представить температурный профиль в форме [1; 7]

$$T = \left(1 - \frac{x}{\delta}\right)^n. \tag{5}$$

Интегрирование уравнения (3) по области $\Omega = [0, \delta]$ дает классический интеграл теплового баланса [1]

$$\frac{d}{dt} \int_0^\delta T dx = - \frac{\partial T(0, t)}{\partial x}. \tag{6}$$

Подстановка профиля (5) в (6) приводит к обыкновенному дифференциальному уравнению $\delta \delta' = n(n+1)$ с его решением $\delta = \sqrt{2n(n+1)t}$. Анализ температурных профилей (5) при $n = 2$ и $n = 3$, приведенных в [1; 3], свидетельствует об их низкой точности. Для наиболее удовлетворительного решения ($n = 2$) имеем $E_1 = 0,0576$, $\varepsilon = 3,29\%$ (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Показатели точности решений на основе УИМ

Table 1. Accuracy of Solutions on the Basis of the RIM (Refined Integral Method)

n	Температурный профиль Temperature profile	Схема оптимизации Optimization scheme	$\varepsilon, \%$	E_1	
2	$T = \left(1 - \frac{x}{\sqrt{(n+1)(n+2)t}}\right)^n$	–	3,29	0,0576	
3		2,30	0,0359		
2,219		$E_L \rightarrow \min$ [8]	2,48	0,0436	
2,484		$E_1^L \rightarrow \min$	1,81	0,0349	
2,670		$E_1 \rightarrow \min$	1,50	0,0332	
2,851		УИМ	ИСТМ	1,94	0,0340
2,624			ИКТФ	1,38	0,0333

Примечания: УИМ – улучшенный интегральный метод; ИСТМ – интегральное соотношение T -момента; ИКТФ – интеграл квадратичной температурной функции.

Notes: УИМ is the refined integral method; ИСТМ is the integral of the T moment; ИКТФ is the integral of the quadratic temperature function.

Улучшенный интегральный метод (УИМ) [9; 10]. Данный метод ориентирован на температуру поверхности, чему отвечает x -момент первого порядка [8]

$$\frac{d}{dt} \int_0^\delta T x dx = T(0, t) = 1. \tag{7}$$

Данное соотношение получено на основе двойного интегрирования уравнения (3) [8; 11]:

$$\int_0^{\delta} dx \int_0^x \frac{\partial T}{\partial t} dx = \int_0^{\delta} dx \int_0^x \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} dx = -\delta \frac{\partial T(0, t)}{\partial x} - 1. \quad (8)$$

Используя в (8) интеграл теплового баланса (6) и двойное интегрирование, соотношение (8) переводится к виду (7). Отметим, что альтернативой (6) служит двойной интеграл [5]

$$\frac{d}{dt} \int_{\delta}^0 dx \int_{\delta}^x T = T(0, t) = 1. \quad (9)$$

Подстановка профиля (5) в (7) либо (9) дает дифференциальное уравнение $2\delta\delta' = 2 + 3n + n^2$ и его решение [10]: $\delta = \sqrt{(n+1)(n+2)t}$. Построенные согласно УИМ температурные профили при $n = 2$ идентичны выше рассмотренным для ИМТБ ($n = 2$). При $n = 3$ отмечаем улучшение решения ($E_1 = 0,0359$, $\varepsilon = 2,30\%$) по сравнению с профилем на основе ИМТБ ($n = 2$) (табл. 1).

Составной интегральный метод (СИМ) [11–13]. Совместное применение ИМТБ и УИМ определено как составной (комбинированный) интегральный метод [11]. Это позволило приравнять температурные фронты, полученные на основе ИМТБ и УИМ: $\sqrt{2n(n+1)t} = \sqrt{(n+1)(n+2)t}$. Отсюда следует: $n = 2$ [8]. В итоге мы возвращаемся к вышерассмотренному квадратичному профилю (4) для ИМТБ либо УИМ.

Схема Майера. Для оптимизации степени n используется норма ошибки Лангфорда E_L [4] и ее минимизация [8]:

$$\psi = \frac{\partial T}{\partial t} - \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}, \quad E_L = \int_0^{\delta} \psi^2 dx = \int_0^{\delta} \left(\frac{\partial T}{\partial t} - \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right)^2 dx > 0 \rightarrow \min. \quad (10)$$

Подстановка (5) в (10) при $\delta = \sqrt{2n(n+1)t}$ (ИМТБ) дает значение $n = 2,2335$ [8]. Используя соотношение $\delta = \sqrt{(n+1)(n+2)t}$ (УИМ), из (10) находим $n = 2,2187$ [8]. Из графиков для отклонения $|\Delta T|$, приведенных в [8], следует, что лучшее аппроксимационное решение относится к УИМ ($E_1 = 0,0436$, $\varepsilon = 2,48\%$). Однако, как можно заметить, схема Майера не только не улучшает решение для УИМ ($n = 3$), но даже приводит к его ухудшению (табл. 1).

В итоге для ИМТБ найдено значение $n = 1,5047$. Построенные температурные профили (5) при $n = 1,5047$ [14] отличаются довольно грубым аппроксимационным решением.

Новые схемы минимизации ошибки. Определим показатель степени n с помощью новых норм ошибки. Будем исходить из решения на основе УИМ. Вместо нормы Лангфорда E_L запишем следующее условие:

$$E_1^L = \int_0^{\delta} \left| \frac{\partial T}{\partial t} - \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right| dx > 0 \rightarrow \min. \quad (11)$$

Из (11) приходим к выражению ($t = 1$)

$$E_1^L = \frac{n}{2} \int_0^{\delta} \left| \frac{(2 - 2n + x\sqrt{(n+1)(n+2)} - x^2)}{(\sqrt{(n+1)(n+2)} - x)^2} \left(1 - \frac{x}{\sqrt{(n+1)(n+2)}} \right)^n \right| dx > 0 \rightarrow \min. \quad (12)$$

Численное интегрирование (12) позволяет найти зависимость $E_1^L(n)$, которая образует минимум при $n = 2,4841$. По сравнению с $n = 2,2187$ (E_L), аппроксимационная ошибка в данном случае существенно снижается: $E_1 = 0,0349$, $\varepsilon = 1,81\%$ (табл. 1, рис. 1, а).

С другой стороны, знание точного решения позволяет записать условие

$$E_1 = \int_0^{\delta} |T - T_e| dx \rightarrow \min. \quad (13)$$

Для УИМ условие (11) принимает вид ($t = 1$):

$$E_1 = \int_0^{\delta} \left| \left(1 - \frac{x}{\sqrt{(n+1)(n+2)}} \right)^n - \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2}\right) \right| dx \rightarrow \min.$$

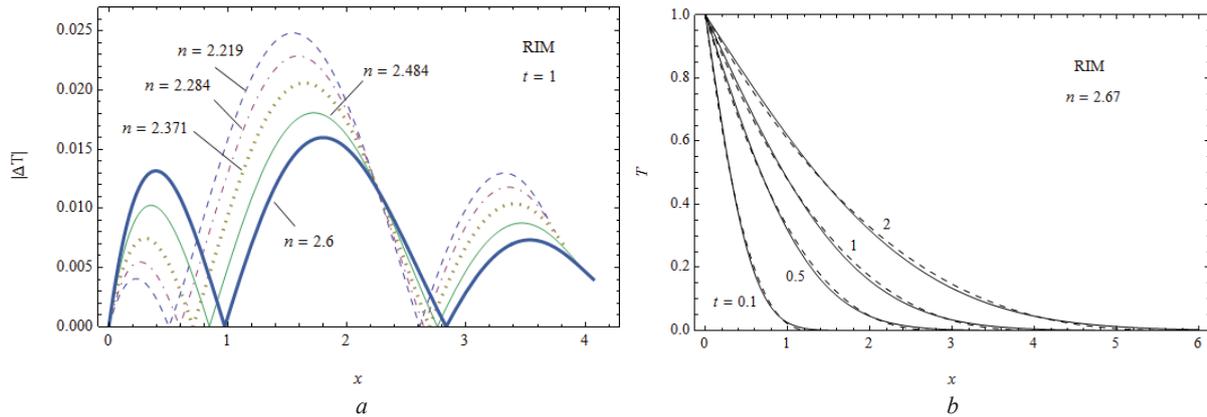


Рис. 1. Отклонение $|\Delta T|$ в решениях УИМ на основе различных схем минимизации нормы ошибки в зависимости от показателя степени n (табл. 1) (а); температурные профили при $t = 1$ на основе схемы $\{RIM-E_1\}$ при $n = 2,670$ (штриховые линии) и согласно точному решению (сплошные линии) (б)

Fig. 1. Deviation $|\Delta T|$ of the solutions obtained by the Refined Integral Method from the exact solution determined by different schemes for minimization of the error norm depending on the exponent n (Table 1) (a) and temperature profiles at $t = 1$ determined on the basis of the scheme $\{RIM-E_1\}$ at $n = 2.670$ (dashed lines) and the exact solution (full lines) (b)

График зависимости $E_1(n)$ имеет минимум $E_1 = 0,0332$ при $n = 2,670$. По сравнению с известным решением [8], основанным на минимизации нормы E_L , в данном случае имеет место существенное снижение аппроксимационной ошибки: $\varepsilon = 1,50 \%$, $E_1 = 0,0332$ (рис. 1).

Интегральное соотношение T-момента (ИСТМ) и его новое представление. В [1] указана возможность применения T-момента, эквивалентного интегралу

$$\int_0^\delta \left(\frac{\partial T}{\partial t} - \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right) T dx = 0. \tag{14}$$

Подставив профиль (5) в (14), получим дифференциальное уравнение $2n(2n^2 - n - 1)\delta' + (2n - 1)\delta^2 \delta'' = 0$ и его решение $\delta = 2\sqrt{n(n-1)(2n+1)/(2n-1)t}$.

Метод Цяня. Интегральное соотношение (14) совместно с интегралом теплового баланса (6) было применено Цянем [15; 16] при получении приближенных решений на основе экспоненты $T = \exp(-x/\delta)$. Используя профиль (5), приравняем выражения для $\delta(t)$, отвечающие ИСТМ и ИМТБ: $2\sqrt{n(n-1)(2n+1)/(2n-1)t} = \sqrt{2n(n+1)t}$. Отсюда находим $n = 1,7808$. Полученное значение $n = 1,7808$ очень близко к показателю степени n , рассчитанному на основе схемы Брага–Мантелли ($n = 1,75$) [3].

Новое представление интегрального соотношения T-момента. Раскроем интеграл (14), используя интеграл теплового баланса (6)

$$\begin{aligned} \int_0^\delta \frac{1}{2} \frac{\partial T^2}{\partial t} dx - \int_0^\delta \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} T dx = 0 &\Rightarrow \int_0^\delta \frac{1}{2} \frac{\partial T^2}{\partial t} dx - \left(\frac{\partial T}{\partial x} T \right) \Big|_0^\delta + \int_0^\delta \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 dx = \\ &= \int_0^\delta \frac{1}{2} \frac{\partial T^2}{\partial t} dx + \frac{\partial T(0,t)}{\partial x} + \int_0^\delta \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 dx \Rightarrow \frac{d}{dt} \int_0^\delta \frac{T^2}{2} dx + \frac{T(\delta,t)^2}{2} \delta' - \frac{d}{dt} \int_0^\delta T dx + \int_0^\delta \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 dx = 0. \end{aligned} \tag{15}$$

Из (15) приходим к соотношению

$$\frac{d}{dt} \int_0^\delta T \left(1 - \frac{T}{2} \right) dx = \int_0^\delta \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 dx. \tag{16}$$

Подстановка профиля (5) в (16) дает дифференциальное уравнение $2n^2(1+3n+2n^2)+(1+n-6n^2)\delta\delta' = 0$ и его решение $\delta = 2n\sqrt{\frac{(n+1)(2n+1)}{(2n-1)(3n+1)t}}$.

Совместное применение интегральных соотношений (16) и (7) (УИМ) дает возможность приравнять выражения для соответствующих фронтов $\delta(t)$:

$$2n \sqrt{\frac{(n+1)(2n+1)}{(2n-1)(3n+1)}} t = \sqrt{(n+1)(n+2)} t. \quad (17)$$

Решая (17), находим $n = 2,8508$. Температурный профиль при $n = 2,8508$ отличается от профиля для СИМ ($n = 2$) и УИМ ($n = 2,219$) лучшими характеристиками (табл. 1, 2).

Т а б л и ц а 2. Показатели точности решений на основе ИСТМ и УИСТМ

Table 2. Accuracy of Solutions on the Basis of the IRTM (Integral Relation for the T -momentum) and RIRTМ (Refined TMIR)

n	Температурный профиль Temperature profile	Схема оптимизации Optimization scheme	$\varepsilon, \%$	E_1	
2,851	$T = \left(1 - \sqrt{\frac{(2n-1)(3n+1)}{(n+1)(2n+1)}} \frac{x}{2n\sqrt{t}} \right)^n$	ИСТМ	УИМ	1,94	0,0340
2,197			E_L	1,65	0,0343
2,415			E_1^L	1,37	0,0310
2,501			E_1	1,32	0,0308
2,499	$T = \left(1 - \sqrt{\frac{5n+3}{(n+1)(2n+3)(3n+1)}} \frac{x}{\sqrt{t}} \right)^n$	УИСТМ	E_1	1,33	0,03007
2,409			E_1^L	1,24	0,0302
2,427			ИСТМ	1,23	0,03017

Примечание: УИСТМ – улучшенное интегральное соотношение T -момента.

Note: УИСТМ – Refined Integral Relation for the T -momentum.

Зависимость $E_1^L(n)$ образует минимум $E_1^L = 0,1954$ при $n = 2,4155$ (рис. 2, а). График для $|\Delta T|$ (рис. 2, б) и параметры точности ($E_1 = 0,0310$, $\varepsilon = 1,37\%$) подтверждают более высокую эффективность нормы E_1^L по сравнению с E_L (табл. 2).

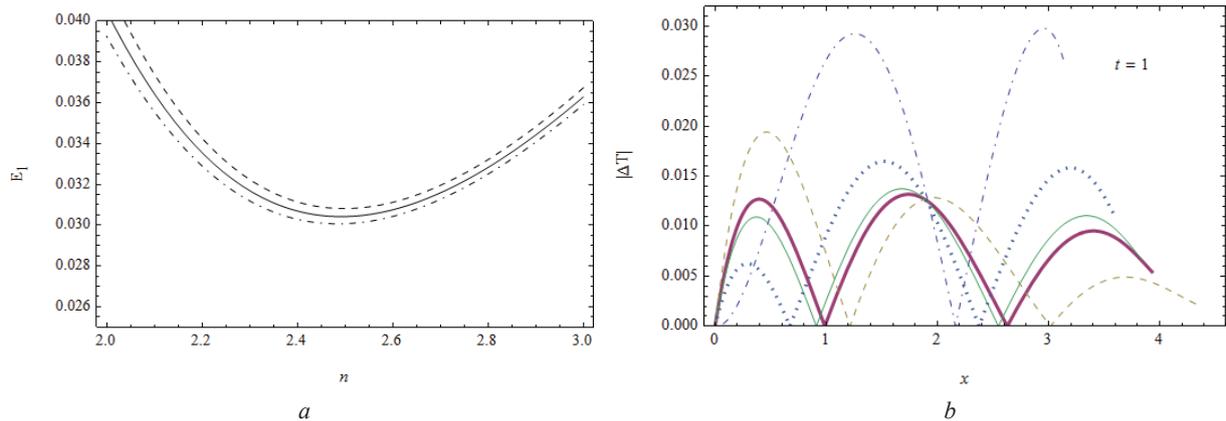


Рис. 2. Графики зависимости нормы ошибки $E_1(n)$ для ИСТМ (штриховая линия), УИСТМ (сплошная линия), ИСТП (штрихпунктирная линия) (а); отклонения температуры $|\Delta T|$ для решений методом ИСТМ в зависимости от степени n (табл. 2): $n = 1,7808$ (штрих-пунктирная линия), $n = 2,851$ (штриховая линия), $n = 2,197$ (пунктирная линия), $n = 2,415$ (тонкая сплошная линия), $n = 2,501$ (толстая сплошная линия) (б)

Fig. 2. Dependences $E_1(n)$ for the IRTM (Integral Relation for the T -momentum) (dashed line), RIRTМ (Refined IRTM) (full line), and ISLHF (Integral of the Square-Law Heat Flow) (dash-dot line) (a) and deviation $|\Delta T|$ of the solutions obtained by the IRTM from the exact solution depending on the exponent n (Table 2) at $n = 1.7808$ (dash-dot line), $n = 2.851$ (dashed line), $n = 2.197$ (dotted line), $n = 2.415$ (thin full line), and $n = 2.501$ (heavy full line) (b)

Используя (11), запишем условие минимизации ошибки

$$E_1 = \int_0^x \sqrt{\frac{(n+1)(2n+1)}{(2n-1)(3n+1)}} \left| \left(1 - \sqrt{\frac{(2n-1)(3n+1)}{4n^2(n+1)(2n+1)}} x \right)^n - \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2}\right) \right| dx \rightarrow \min. \quad (18)$$

Зависимость $E_1(n)$ имеет минимум $E_1 = 0,0308$ при $n = 2,5009$. Для температурного профиля при $n = 2,5009$ отмечаем «оптимальное» решение с параметрами точности: $\varepsilon = 1,32\%$ и $E_1 = 0,0308$.

Улучшенное интегральное соотношение T-момента (УИСТМ). Под знаком интеграла в правой части (16) стоит производная $\partial T / \partial x$. Поскольку в исходной задаче рассматривается граничное условие Дирихле, представляется целесообразным исключить в (16) производную $\partial T / \partial x$. Проинтегрировав дифференциальное уравнение (3) по области $\Omega = [\delta, x]$, получим

$$\int_{\delta}^x \left(\frac{\partial T}{\partial t} - \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right) dx = 0 \Rightarrow \frac{d}{dt} \int_{\delta}^x T dx - \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{\delta}^x = 0 \Rightarrow \frac{\partial T}{\partial x} = \frac{d}{dt} \int_{\delta}^x T dx. \quad (19)$$

Исключив в (16) $\partial T / \partial x$ с помощью (19), получим интегральное соотношение

$$\frac{d}{dt} \int_0^{\delta} T \left(1 - \frac{T}{2} \right) dx = \int_0^{\delta} \left(\frac{d}{dt} \int_{\delta}^x T dx \right)^2 dx. \quad (20)$$

Подстановка (5) в (20) дает дифференциальное уравнение $3 + 14n + 17n^2 + 6n^3 - 2(3 + 5n)\delta\delta' = 0$ и его решение $\delta = \sqrt{\frac{(n+1)(2n+3)(3n+1)}{5n+3}} t$.

На основе нормы E_1 и схемы (11) получим следующее условие:

$$E_1 = \int_0^{\sqrt{\frac{(n+1)(2n+3)(3n+1)}{5n+3}}} \left| \left(1 - \sqrt{\frac{5n+3}{(n+1)(2n+3)(3n+1)}} x \right)^n - \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2}\right) \right| dx \rightarrow \min. \quad (21)$$

Кривая зависимости $E_1(n)$ для (21) располагается ниже кривой $E_1(n)$, отвечающей профилю (19) (рис. 2, а), и образует минимум $E_1 = 0,03007$ при $n = 2,4989$. Найденное решение характеризуется свойствами: $\varepsilon = 1,33\%$, $E_1 = 0,03007$. Это свидетельствует о том, что интегральное УИСТМ (20) является более «сильным» по сравнению с ИСТМ (17) (табл. 2).

Использование схемы (11) на основе E_1^L дает значение $n = 2,409$, чему отвечает решение с параметрами точности: $\varepsilon = 1,24\%$ и $E_1 = 0,0302$ (табл. 2). Как видим, для УИСТМ норма E_1^L оказалась более действенной («сильной») по сравнению с E_1 . Отсюда делаем вывод: при использовании наиболее «адекватных» интегральных соотношений все более эффективной становится норма E_1^L , ориентированная на дифференциальное уравнение теплопроводности (в отличие от нормы E_1 , использующей точное решение).

Совместное применение УИСТМ (16) и ИСТМ (20) позволяет приравнять правые части выражений для соответствующих фронтов $\delta(t)$ (18) и (21):

$$\sqrt{\frac{(n+1)(2n+3)(3n+1)}{5n+3}} t = 2n \sqrt{\frac{(n+1)(2n+1)}{(2n-1)(3n+1)}} t. \quad (22)$$

Уравнение (22) имеет два комплексно-сопряженных корня $n = 2,3479 \pm i0,6142$ с модулем $|n| = 2,427$. Полученное решение при $n = 2,427$ точнее описывает температурный профиль по сравнению с вышерассмотренными аппроксимациями (табл. 2).

Интеграл квадратичного теплового потока (ИКТП). Одинаковые левые части интегральных соотношений (16) и (20) позволяют приравнять их правые части, записав

$$\int_0^{\delta} \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 dx = \int_0^{\delta} \left(\frac{d}{dt} \int_{\delta}^x T dx \right)^2 dx. \quad (23)$$

Соотношение (23) представляет собой интеграл квадратичного теплового потока ($Q = \partial T / \partial x$), что математически эквивалентно выражению

$$\int_0^{\delta} Q^2 dx = \int_0^{\delta} \hat{Q}^2 dx, \quad (24)$$

где $\hat{Q} = \frac{d}{dt} \int_0^x T dx$ – эквивалент теплового потока, выведенный из дифференциального уравнения (3). Исходя из (24) запишем альтернативное интегральное соотношение

$$\int_0^{\delta} \left[\left(\frac{\partial T}{\partial x} \right)^2 - \left(\frac{d}{dt} \int_0^x T dx \right)^2 \right] dx = \int_0^{\delta} \left(\frac{\partial T}{\partial x} - \frac{d}{dt} \int_0^x T dx \right) \left(\frac{\partial T}{\partial x} + \frac{d}{dt} \int_0^x T dx \right) dx = 0. \quad (25)$$

Подстановка (5) в (25) дает дифференциальное уравнение

$$n(n+1)\sqrt{4n^2 + 8n + 3} = \delta\delta'\sqrt{10n^2 + n - 3}$$

и его решение

$$\delta = 4 \sqrt[4]{\frac{(2n+1)(2n+3)}{(2n-1)(5n+3)}} \sqrt{2n(n+1)t}. \quad (26)$$

Применение схемы Майера (10) с нормой E_L дает условие

$$\frac{n^2}{\delta^2} \left[\frac{(n-1)^2}{(2n-3)\delta} + \frac{\delta'}{2n-1} \left(\frac{\delta\delta'}{n(2n+1)} - 1 \right) \right] \rightarrow \min, \quad (27)$$

из которого находим $n = 2,1957$. Параметры точности решения (27) ($\varepsilon = 1,61\%$, $E_1 = 0,0337$) примерно соответствуют данным для ИСТМ с идентичной схемой минимизации согласно норме E_L (табл. 2, 3; рис. 2, б, рис. 3, а).

Т а б л и ц а 3. Показатели точности решений на основе ИКТП и ИКТФ

Table 3. Accuracy of Solutions on the Basis of the ISLHF (Integral of the Square-Law Heat Flow) and ISLTF (Integral of the Square-Law Temperature Function)

n	Температурный профиль Temperature profile	Схема оптимизации Optimization scheme	$\varepsilon, \%$	E_1
2,196	$T = \left(1 - 4 \sqrt[4]{\frac{(2n-1)(5n+3)}{(2n+1)(2n+3)}} \frac{x}{\sqrt{2n(n+1)}} \right)^n$	E_L	1,61	0,0337
2,412		E_1^L	1,31	0,0306
2,492		E_1	1,28	0,0304
2,755	$T = \left(1 - 4 \sqrt[4]{\frac{(2n+1)(13n+20)}{(2n+3)(2n+5)}} \frac{x}{\sqrt{2(n+1)(n+2)}} \right)^n$	E_1	1,80	0,0323
2,543		E_1^L	1,76	0,0352
2,624		УИМ	1,38	0,0333

Используя для оптимизации схему (11) с нормой E_1^L , приходим к условию

$$E_1^L = \int_0^{\delta} \left| \frac{n}{\delta} \left(\delta' \frac{x}{\delta} \left(1 + \frac{x}{\delta} \right) - \frac{n-1}{\delta} \right) \left(1 - \frac{x}{\delta} \right)^{n-2} \right| dx \rightarrow \min. \quad (28)$$

Подстановка в (28) выражения для $\delta(t)$ (26) и ее производной δ' дает значение $n = 2,4120$ с благоприятным аппроксимационным решением: $\varepsilon = 1,31\%$, $E_1 = 0,0306$ (табл. 3, рис. 3, а).

На основе схемы (13) с нормой E_1 запишем условие

$$E_1 = \int_0^{\delta} \sqrt[4]{\frac{(2n+1)(2n+3)}{(2n-1)(5n+3)}} \sqrt{2n(n+1)} \left| \left(1 - 4 \sqrt[4]{\frac{(2n-1)(5n+3)}{(2n+1)(2n+3)}} \frac{x}{\sqrt{2n(n+1)}} \right)^n - \operatorname{erfc} \left(\frac{x}{2} \right) \right| dx \rightarrow \min. \quad (29)$$

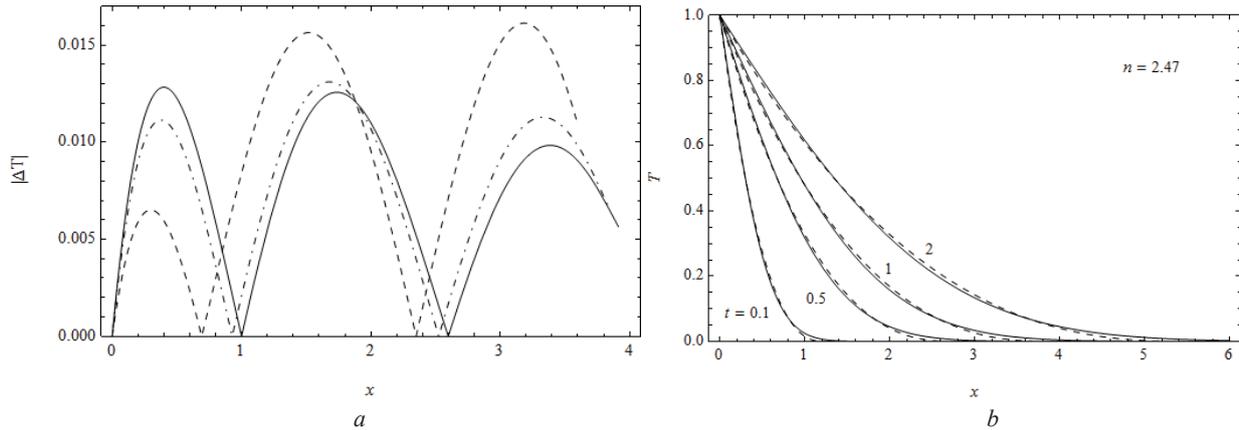


Рис. 3. Отклонения температуры $|\Delta T|$ при $t = 1$ в решениях на основе ИКТП в зависимости от степени n (табл. 3): $n = 2,196$ (штриховая линия), $n = 2,412$ (штрих-пунктирная линия), $n = 2,492$ (сплошная линия) (a); температурные профили на основе ИКТФ при $n = 2,67$ (штриховые линии) и точного решения (сплошные линии) (b)

Fig. 3. Deviation $|\Delta T|$ of the solutions obtained by the ISLHF at $t = 1$ from the exact solution depending on the exponent n (Table 3) at $n = 2.196$ (dashed line), $n = 2.412$ (dash-dot line), and $n = 2.492$ (full line) (a) and temperature profiles obtained on the basis of the ISLTF (Integral of the square-law temperature function) at $n = 2.67$ (dashed lines) and the exact solution (full lines) (b)

Зависимость (29) имеет минимум $E_1 = 0,0304$ при $n = 2,4919$ (рис. 2, a). Кривая зависимости $E_1(n)$ расположена примерно посередине между кривыми для схем {ИСТМ – E_1 } и {УИСТМ – E_1 }. На рис. 2 представлена зависимость для отклонения $|\Delta T|$. Параметры точности ($\epsilon = 1,28\%$ и $E_1 = 0,0304$) близки к соответствующим параметрам для решения по схеме оптимизации (11) с нормой E_1^L . Этот факт свидетельствует о достигнутом примерном оптимуме (табл. 3, рис. 2, a).

Интеграл квадратичной температурной функции (ИКТФ). Применив формально аналогию с ИКТП, запишем интегральное соотношение

$$\int_0^{\delta} T^2 dx = \int_0^{\delta} \hat{T}^2 dx,$$

где \hat{T} – температурная функция, определяемая из дифференциального уравнения (3) с учетом граничных условий на фронте возмущения. Такое соотношение известно [5]:

$$T = \frac{d}{dt} \int_{\delta}^x dx \int_{\delta}^x T dx. \tag{30}$$

Подстановка (30) в (16) дает нам интегральное соотношение

$$\int_0^{\delta} T^2 dx = \int_0^{\delta} \left(\frac{d}{dt} \int_{\delta}^x dx \int_{\delta}^x T dx \right)^2 dx,$$

которое можно также записать в виде

$$\int_0^{\delta} \left[T^2 - \left(\frac{d}{dt} \int_{\delta}^x dx \int_{\delta}^x T dx \right)^2 \right] dx = \int_0^{\delta} \left(T - \frac{d}{dt} \int_{\delta}^x dx \int_{\delta}^x T dx \right) \left(T + \frac{d}{dt} \int_{\delta}^x dx \int_{\delta}^x T dx \right) dx. \tag{31}$$

Подстановка профиля (5) в (31) приводит к дифференциальному уравнению $(2 + 3n + n^2)^2(15 + 16n + 4n^2) = (20 + 53n + 26n^2)\delta^2(\delta')^2$ с его решением $\delta = 4 \sqrt{\frac{(2n+3)(2n+5)}{(2n+1)(13n+20)}} \sqrt{2(n+1)(n+2)t}$.

Используя норму E_1 , имеем условие

$$E_1 = \int_0^{\delta} \left| \left(1 - 4 \sqrt{\frac{(2n+1)(13n+20)}{(2n+3)(2n+5)}} \frac{x}{\sqrt{2(n+1)(n+2)}} \right)^n - \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2}\right) \right| dx \rightarrow \min. \tag{32}$$

Из (32) находим $n = 2,7549$. Анализ показателей точности полученного решения ($\varepsilon = 1,80\%$, $E_1 = 0,0323$) свидетельствует о том, что норма E_1 , несмотря на достижение достаточно низкого значения, все же при использовании «сильных» интегральных соотношений не дает максимально возможного эффекта (табл. 3).

Теперь обратимся к схеме оптимизации (11) на основе нормы E_1^L , «привязанной» к дифференциальному уравнению теплопроводности. В данном случае имеем $n = 2,543$, чему отвечает решение с параметрами точности: $\varepsilon = 1,76\%$, $E_1 = 0,0352$ (табл. 3).

Поскольку ИКТФ «идеологически» близок к УИМ (рассматривается исключительно температурная функция), мы вправе ожидать достаточно хорошего аппроксимационного решения на основе совместного применения соответствующих интегральных соотношений. Приравняв правые части выражений для фронтов $\delta(t)$, получим уравнение

$$\sqrt[4]{\frac{(2n+3)(2n+5)}{(2n+1)(13n+20)}} \sqrt{2(n+1)(n+2)t} = \sqrt{(n+1)(n+2)t}, \quad (33)$$

из которого находим $n = 2,6242$. Сравнение найденного из (33) значения $n = 2,6242$ со степенью $n = 2,670$ (УИМ – E_1) указывает на их очень незначительное отличие (рис. 3, б). Также отмечаем практически полное слияние графиков для отклонения $|\Delta T|$. Анализ полученного решения ($\varepsilon = 1,38\%$, $E_1 = 0,0333$) и других решений с использованием УИМ свидетельствует о том, что данное решение является наилучшим (для УИМ) (табл. 2, 3).

Заключение. На основе рассмотрения классической задачи для полуограниченного пространства с заданием на поверхности постоянной температуры и описанием температурного профиля с помощью параболы при показателе степени n предложена новая концепция построения определяющих интегральных соотношений. Данная концепция предполагает введение в рассмотрение локальных функций для теплового потока либо температуры, непосредственно определяемых из дифференциального уравнения теплопроводности. Такой подход позволил получить ряд новых интегральных соотношений, в частности, улучшенное интегральное соотношение для T -момента, интеграл квадратичного теплового потока, интеграл квадратичной температурной функции. Предложены две схемы оптимизации показателя степени n на основе новых норм E_1 и E_1^L . По сравнению с нормой Лангфорда, применяемой в схеме Майера, значительно повышена эффективность нахождения оптимальных решений. В итоге на основе предложенных новых интегральных соотношений, в совокупности с новыми схемами минимизации ошибки, получено оптимальное решение в виде простой параболы с погрешностью $\varepsilon = 1,23\%$. По уровню аппроксимационного представления данное решение существенно превосходит все известные аналогичные решения.

Список использованных источников

1. Goodman, T. R. Application of integral methods to transient nonlinear heat transfer / T. R. Goodman // *Adv. Heat Transfer*. – 1964. – Vol. 1. – P. 51–122. [https://doi.org/10.1016/s0065-2717\(08\)70097-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2717(08)70097-2)
2. Wood, A. S. A new look at the heat balance integral method / A. S. Wood // *Applied Mathematical Modelling*. – 2001. – Vol. 25, N 10. – P. 815–824. [https://doi.org/10.1016/s0307-904x\(01\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0307-904x(01)00016-6)
3. Braga, W. Analytical Solution for One-Dimensional Semi-Infinite Heat Transfer Problem with Convection Boundary Condition / W. Braga, M. Mantelli, J. Azevedo // 38th AIAA Thermophysics Conference, Canada. – 2005. – Paper AIAA-2005-4686. <https://doi.org/10.2514/6.2005-4686>
4. Langford, D. The heat balance integral method / D. Langford // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 1973. – Vol. 16, N 12. – P. 2424–2428. [https://doi.org/10.1016/0017-9310\(73\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0017-9310(73)90026-4)
5. Кот, В. А. Метод граничных характеристик / В. А. Кот // *Инженерно-физический журнал*. – 2015. – Т. 88, № 6. – С. 1345–1363.
6. Carslow, H. S. *Conduction of Heat in Solids* / H. S. Carslow, J. C. Jaeger. – 2nd ed. – Oxford, 1992.
7. Hristov, J. The heat-balance 2nd ed., integral method by a parabolic profile with unspecified exponent: Analysis and exercises / J. Hristov // *Thermal Science*. – 2009. – Vol. 13, N 2. – P. 27–48. <https://doi.org/10.2298/tsci0902027h>
8. Myers, T. G. Optimizing the exponent in the heat balance and refined integral methods / T. G. Myers // *International Communication in Heat and Mass Transfer*. – 2009. – Vol. 36, N 2. – P. 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.icheatmasstransfer.2008.10.013>

9. Volkov, V. N. A refinement of the integral method in solving the heat conduction equation / V. N. Volkov, V. K. Li-Orlov // *Heat Transfer Soviet Research*. – 1970. – Vol. 2, N 2. – P. 41–47.
10. Sadoun, N. On the refined integral method for the one-phase Stefan problem with time-dependent boundary conditions / N. Sadoun, E. K. Si-Ahmed, P. Colinet // *Applied Mathematical Modelling*. – 2006. – Vol. 30, N 6. – P. 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2005.06.003>
11. Mitchell, S. L. Improving the accuracy of heat balance integral methods applied to thermal problems with time dependent boundary conditions / S. L. Mitchell, T. G. Myers // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2010. – Vol. 53, N 17–18. – P. 3540–3551. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2010.04.015>
12. Gupta, R. S. Constrained integral method for solving moving boundary problems / R. S. Gupta, N. C. Banik // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. – 1988. – Vol. 67, N 2. – P. 211–221. [https://doi.org/10.1016/0045-7825\(88\)90126-0](https://doi.org/10.1016/0045-7825(88)90126-0)
13. Gupta, R. S. Diffusion of oxygen in a sphere with simultaneous absorption / R. S. Gupta, N. C. Banik // *Applied Mathematical Modelling*. – 1990. – Vol. 14, N 3. – P. 114–121. [https://doi.org/10.1016/0307-904x\(90\)90044-6](https://doi.org/10.1016/0307-904x(90)90044-6)
14. Hristov, J. The heat-balance integral: 1. How to calibrate the parabolic profile? / J. Hristov // *Comptes Rendus Mecanique*. – 2012. – Vol. 340, N 7. – P. 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.crme.2012.03.001>
15. Zien, T. F. Approximate calculation of transient heat conduction / T. F. Zien // *AIAA Journal*. – 1976. – Vol. 14, N 3. – P. 404–406. <https://doi.org/10.2514/3.7111>
16. Zien, T. F. Integral solution of ablation problems with time-dependent heat flux / T. F. Zien // *AIAA Journal*. – 1978. – Vol. 16, N 12. – P. 1287–1295. <https://doi.org/10.2514/3.61045>

References

1. Goodman T. R. Application of integral methods to transient nonlinear heat transfer. *Advances in Heat Transfer*, 1964, vol. 1, pp. 51–122. [https://doi.org/10.1016/s0065-2717\(08\)70097-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2717(08)70097-2)
2. Wood A. S. A new look at the heat balance integral method. *Applied Mathematical Modelling*, 2001, vol. 25, no. 10, pp. 815–824. [https://doi.org/10.1016/s0307-904x\(01\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0307-904x(01)00016-6)
3. Braga W., Mantelli M., Azevedo J. Analytical Solution for One-Dimensional Semi-Infinite Heat Transfer Problem with Convection Boundary Condition. *38th AIAA Thermophysics Conference*, Canada, 2005, paper AIAA-2005-4686. <https://doi.org/10.2514/6.2005-4686>
4. Langford D. The heat balance integral method. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 1973, vol. 16, no. 12, pp. 2424–2428. [https://doi.org/10.1016/0017-9310\(73\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0017-9310(73)90026-4)
5. Kot V. A. Method of boundary characteristics. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2015, vol. 88, no. 6, pp. 1390–1408. <https://doi.org/10.1007/s10891-015-1324-1>
6. Carslow H. S., Jaeger J. C. *Conduction of Heat in Solids*, 2nd ed. Oxford, 1992.
7. Hristov J. The heat-balance integral method by a parabolic profile with unspecified exponent: Analysis and exercises. *Thermal Science*, 2009, vol. 13, no. 2, pp. 27–48. <https://doi.org/10.2298/tsci0902027h>
8. Myers T. G. Optimizing the exponent in the heat balance and refined integral methods. *International Communication in Heat and Mass Transfer*, 2009, vol. 36, no. 2, pp. 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.icheatmasstransfer.2008.10.013>
9. Volkov V. N., Li-Orlov V. K. A refinement of the integral method in solving the heat conduction equation. *Heat Transfer Soviet Research*, 1970, vol. 2, no. 2, pp. 41–47.
10. Sadoun N., Si-Ahmed E. K., Colinet P. On the refined integral method for the one-phase Stefan problem with time-dependent boundary conditions. *Applied Mathematical Modelling*, 2006, vol. 30, no. 6, pp. 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2005.06.003>
11. Mitchell S. L., Myers T. G. Improving the accuracy of heat balance integral methods applied to thermal problems with time dependent boundary conditions. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2010, vol. 53, no. 17–18, pp. 3540–3551. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2010.04.015>
12. Gupta R. S., Banik N. C. Constrained integral method for solving moving boundary problems. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 1988, vol. 67, no. 2, pp. 211–221. [https://doi.org/10.1016/0045-7825\(88\)90126-0](https://doi.org/10.1016/0045-7825(88)90126-0)
13. Gupta R. S., Banik N. C. Diffusion of oxygen in a sphere with simultaneous absorption. *Applied Mathematical Modelling*, 1990, vol. 14, no. 3, pp. 114–121. [https://doi.org/10.1016/0307-904x\(90\)90044-6](https://doi.org/10.1016/0307-904x(90)90044-6)
14. Hristov J. The heat-balance integral: 1. How to calibrate the parabolic profile? *Comptes Rendus Mecanique*, 2012, vol. 340, no. 7, pp. 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.crme.2012.03.001>
15. Zien T. F. Approximate calculation of transient heat conduction. *AIAA Journal*, 1976, vol. 14, no. 3, pp. 404–406. <https://doi.org/10.2514/3.7111>
16. Zien T. F. Integral solution of ablation problems with time-dependent heat flux. *AIAA Journal*, 1978, vol. 16, no. 12, pp. 1287–1295. <https://doi.org/10.2514/3.61045>

Информация об авторе

Кот Валерий Андреевич – канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: valery.kot@hmti.ac.by.

Information about the author

Kot Valery Andreevich – Ph. D. (Engineering), Senior researcher. A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (15, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: valery.kot@hmti.ac.by.

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 66.040: 519.6: 666.97.035

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-496-505>

Поступило в редакцию 27.02.2019

Received 27.02.2019

А. М. Нияковский¹, В. Н. Романюк², А. Н. Чичко³, Ю. В. Яцкевич⁴¹*Полоцкий государственный университет, Новополоцк, Республика Беларусь*²*Белорусский национальный технический университет, Минск, Республика Беларусь*³*Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*⁴*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Республика Беларусь*

НЕСТАЦИОНАРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА ГИДРАТАЦИИ ЖЕЛЕЗОБЕТОННОГО ИЗДЕЛИЯ, НАХОДЯЩЕГОСЯ В ПРОГРАММНО-НАГРЕВАЕМОЙ СРЕДЕ

(Представлено академиком Б. М. Хрусталёвым)

Аннотация. Разработка математических моделей, призванных обеспечить расчет и проектирование энерготехнологического оборудования, предназначенного для осуществления ускоренной гидратации бетонных изделий, является актуальной задачей промышленной теплоэнергетики. Внедрение методов математического моделирования позволяет сократить затраты времени и ресурсов на разработку технологических режимов, обеспечивающих снижение энергопотребления при производстве строительных конструкций и возведении зданий и сооружений различного назначения. Несмотря на значительное число опубликованных результатов исследований, посвященных данной проблеме, не существует общепринятой математической модели теплотехнических процессов, протекающих в теплоэнергетических установках при ускоренном твердении трехмерного бетонного изделия. Цель настоящей работы состоит в разработке нестационарной модели процесса гидратации бетона применительно к симметричному трехмерному изделию, помещенному в программно-управляемую среду обогрева, параметры которой задаются выбранным режимом работы теплоэнергетической установки для ускоренной гидратации. Численным методом конечных объемов на примере куба размером $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м выполнены расчеты эволюции трехмерного поля гидратации в бетонном теле при режиме работы нагревателя вида «нагрев–изотермическая выдержка–охлаждение» и получены зависимости разности температур армированного и неармированного кубического изделия от времени твердения в соответственных точках пространства по направлению от поверхности к центру изделия. На примере результатов моделирования показано, что эволюция степени гидратации в указанных точках различается при твердении бетона с арматурой и без арматуры. Представлены скорости изменения температуры и коэффициента гидратации от времени в выделенных точках изделия и проведен анализ полученных результатов.

Ключевые слова: математическое моделирование, энергосбережение, теплотехнологические установки, кинетика гидратации цемента, температурное поле, нестационарное уравнение теплопроводности

Для цитирования: Нестационарная модель процесса гидратации железобетонного изделия, находящегося в программно-нагреваемой среде / А. М. Нияковский [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 496–505. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-496-505>

Alexander M. Niyakovski¹, Uladzimir N. Ramaniuk², Aleksandr N. Chychko³, Yury V. Yatskevich⁴¹*Polotsk State University, Novopolotsk, Republic of Belarus*²*Belarusian National Technical University, Minsk, Republic of Belarus*³*A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*⁴*Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus*

UNSTEADY MODEL OF THE HYDRATION PROCESS OF A REINFORCED CONCRETE PRODUCT AT SOFTWARE-CONTROLLED HEATING

(Communicated by Academician Boris M. Khrustalev)

Abstract. The development of mathematical models for design of the thermal technology equipment intended for accelerated hydration of concrete products is an urgent task of industrial heat power engineering. The introduction of mathematical modeling methods can reduce the time and the resources spent for the development of technological regimes that reduce energy consumption in the production of building structures and, ultimately, in the construction of buildings and structures for various purposes. There is not yet a generally accepted mathematical model of thermal processes occurring in thermal technological installations in the case of accelerated hardening of a three-dimensional concrete object. The purpose of this work is to develop an unsteady model of the concrete hydration process applied to a symmetrical three-dimensional reinforced con-

crete product at software-controlled heating. By using the numerical finite-volume method in the case of a $0.3 \times 0.3 \times 0.3$ m cube, a three-dimensional field of hydration in a concrete object at a given operation mode of a heater is calculated. The following heating mode was used: “heating–maintaining at a constant temperature–cooling”. The dependences of a temperature difference between reinforced and non-reinforced cubic products on the hardening time at the corresponding space points in the direction from the surface to the center of the product have been obtained. By the example of the numerical simulation results, it is shown that the evolution of the hydration degree at these points during the hardening of non-reinforced concrete differs from the hardening of reinforced concrete. The time dependences of heat treatment of a rate of temperature change and the hydration coefficient at the selected points of a product are presented. The obtained results are analyzed

Keywords: mathematical modeling, energy saving, thermal technological installations, cement hydration kinetics, temperature field, unsteady heat conduction equation

For citation: Niyakovski A. M., Ramaniuk U. N., Chychko A. N., Yatskevich Yu. V. Unsteady model of the hydration process of a reinforced concrete product at software-controlled heating. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 496–505 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-496-505>

Введение. Повышение эффективности работы энерготехнологических установок, используемых для производства бетонных и железобетонных изделий, является одной из важных задач промышленной теплоэнергетики применительно к сфере производства строительных материалов и конструкций [1; 2]. При ее решении обнаруживается ряд трудностей. С одной стороны, для оптимизации энергетических затрат, связанных с технологией получения изделий, необходимы методы расчета процесса гидратации, которые учитывали бы особенности их пространственной геометрии. С другой стороны, эти методы должны позволять на количественном уровне определять оптимальные сочетания параметров, характеризующих режим тепловой обработки. Данная задача актуальна как для теории промышленной теплоэнергетики, так и для практики предприятий строительной индустрии.

Развитие компьютерных технологий и численных методов моделирования позволяет на основе теплофизических характеристик системы «бетон–арматура–опалубка» и ее пространственной конфигурации получать огромное количество информации о процессах твердения бетонов во времени. Это открывает новые возможности при разработке теплотехнологического оборудования, предназначенного для производства бетонных и железобетонных изделий, а также для оптимизации режимов его работы. Следует отметить, что разработка подобных промышленных технологий все еще проводится без широкого использования методов математического моделирования. При этом преобладающим является метод прототипирования, эффективность которого зависит от того насколько правильно и оптимально определен первоначальный вариант. На практике выбранная технология-прототип дорабатывается, и на это, как правило, затрачиваются большие материальные и временные ресурсы, что в условиях современного производства приводит к экономическим затратам. Но даже это не позволяет оптимизировать конструкцию и технологию и определить наилучшие граничные условия тепловой обработки бетонных изделий. В результате используемые на практике режимы тепловой обработки твердеющего железобетонного изделия как с энергетической точки зрения, так и с технологической не являются оптимальными.

Проведенный анализ литературных данных показывает, что использование математических моделей в расчетах технологии при выполнении предпроектных исследований позволяет сократить производственные издержки на доработку технологии-прототипа [3; 4]. В связи с этим следует отметить, что до сих пор не существует общепринятой математической модели процесса гидратации бетонного изделия с произвольной геометрией в энерготехнологических установках ускоренной гидратации [4–9].

Цель работы – разработка нестационарной модели процесса гидратации бетона применительно к симметричному трехмерному изделию, помещенному в программно управляемую нагревательную среду, параметры которой задаются выбранным режимом работы энерготехнологического устройства.

В качестве объекта исследования принято железобетонное изделие в форме куба, что позволило за счет симметрии исключить влияние особенностей 3d-геометрии на эволюцию гидратации. Следует отметить, что разработанная модель применима как к симметричным, так и к асимметричным телам.

Материалы и методы исследования. Для реализации цели работы и в продолжение начатых ранее исследований [10–12] была предложена математическая модель, включающая уравне-

ние теплопроводности в трехмерной постановке с внутренним распределенным источником тепловыделения, имитирующим процесс гидратации железобетонного изделия. В качестве объекта для расчета использовался куб размером $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м, окруженный по граням поверхности опалубкой, которая задавала систему граничных условий для численного решения задачи.

Состав бетона, который был использован при проведении расчетов, соответствовал следующим массовым соотношениям: Ц : П : Щ = 1 : 1,76 : 2,98, В / Ц = 0,4, где Ц, П, Щ, В – удельные расходы цемента, песка, щебня и воды, кг/м³. Использовался портландцемент марки М400-Д20 с удельным расходом Ц = 350 кг/м³. Плотность бетонной смеси составила: $\rho_6 = \text{Ц} + \text{П} + \text{Щ} + \text{В} = 350 + 616 + 1043 + 140 = 2149$ (кг/м³). Значение удельной теплоемкости сухого бетона после завершения твердения принято равным 840 Дж / (кг · К). Среднюю удельную теплоемкость свежеотформованного бетонного изделия рассчитывали по формуле

$$c_6 = \frac{840(\text{Ц} + \text{П} + \text{Щ}) + 4190\text{В}}{\text{Ц} + \text{П} + \text{Щ} + \text{В}} = 1058 \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}}.$$

При расчетах модели удельная теплота гидратации цемента (его максимальное тепловыделение) составляла $Q_{\max} = 418,7$ кДж/кг. Функция теплоты гидратации $Q(T, \tau)$, кДж/кг, для цемента марки М400 задана путем обработки экспериментальных данных, приведенных в [13].

Для расчета изменения температуры и степени гидратации в качестве основного использовалось нестационарное уравнение теплопроводности, в котором учтены тепловыделения, обусловленные экзотермическими эффектами, имевшее следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial \tau} = \frac{1}{c_6 \rho_6} & \left(\frac{\partial \left(\lambda(H(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial x} \right)}{\partial x} + \right. \\ & + \frac{\partial \left(\lambda(H(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial y} \right)}{\partial y} + \\ & \left. + \frac{\partial \left(\lambda(H(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial z} \right)}{\partial z} + \text{Ц} P_q(Q(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \right), \end{aligned} \quad (1)$$

где τ – время тепловой обработки бетона; x, y, z – декартовы координаты рассматриваемой точки; $T(x, y, z, \tau)$ – температура бетона в точке с координатами (x, y, z) в момент времени τ , °С; ρ_6 – плотность бетона, кг/м³; Ц – удельный расход цемента в бетоне, кг/м³; c_6 – удельная теплоемкость бетона, Дж / (кг · К); $Q(x, y, z, \tau)$ – удельная теплота гидратации цемента в точке с координатами (x, y, z) на момент времени τ , Дж/кг; $H(x, y, z, \tau) = Q(x, y, z, \tau) / Q_{\max}$ – коэффициент, определяемый степенью гидратации цемента в точке с координатами (x, y, z) , достигнутой к моменту времени τ , вычисляемый как отношение количества выделившейся теплоты гидратации $Q(x, y, z, \tau)$ в указанной точке на данный момент времени τ к предельно возможному тепловыделению Q_{\max} при существующем данному цементу; $\lambda(H, T)$ – теплопроводность бетона, зависящая от степени его гидратации и температуры, Дж / (м · К); $P_q(Q, T)$ – удельная мощность тепловыделения при гидратации цемента, Вт/кг, определяемая по формуле

$$P_q(Q, T) = \frac{\partial Q(T, \tau_{\text{пр}}(Q, T))}{\partial \tau} \approx \frac{Q(T, \tau_{\text{пр}}(Q, T) + \Delta\tau) - Q(T, \tau_{\text{пр}}(Q, T))}{\Delta\tau}, \quad (2)$$

где Q – удельная теплота, выделившаяся при гидратации цемента к рассматриваемому моменту времени, Дж/кг; $Q(T, \tau)$ – функция тепловыделения цемента, Дж/кг; $\tau_{\text{пр}}(Q, T)$ – приведенное время гидратации цемента, с; $\Delta\tau$ – шаг времени моделирования процесса твердения, с.

Фигурирующее в (2) приведенное время гидратации цемента находится по функции тепловыделения и является функцией обратной функции тепловыделений $Q(T, \tau)$ при фиксированном значении температуры бетона $T(\tau_{\text{пр}}(Q, T)) = 1 / Q(T, Q)$.

Одновременно с расчетом поля температур в каждой точке пространства бетонного изделия вычислялось распределение тепловыделения и соответствующей ему степени гидратации цемента:

$$\frac{\partial Q(x, y, z, \tau)}{\partial \tau} = Q_{\max} \frac{\partial H(x, y, z, \tau)}{\partial \tau} = P_q(Q(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)). \quad (3)$$

Изменение температуры в различных точках трехмерного пространства стальной опалубки и арматуры вычислялось на основании уравнения теплопроводности, записанного в следующей форме:

$$\frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial \tau} = \frac{\lambda_{\text{ст}}}{c_{\text{ст}} \rho_{\text{ст}}} \left(\frac{\partial^2 T(x, y, z, \tau)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T(x, y, z, \tau)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T(x, y, z, \tau)}{\partial z^2} \right), \quad (4)$$

где τ – время тепловой обработки, с; x, y, z – декартовы координаты рассматриваемой точки; $T(x, y, z, \tau)$ – температура в точке с координатами (x, y, z) в момент времени τ ; $c_{\text{ст}}$ – удельная теплоемкость стали (475 Дж/кг); $\rho_{\text{ст}}$ – плотность стали (7850 кг/м³); $\lambda_{\text{ст}}$ – теплопроводность стали (44,5 Вт / (м · К)).

Программируемый режим работы системы нагревателей железобетонного изделия был задан следующим образом: нагрев от 20 до 85 °С – 4 ч, изотермическая выдержка при 85 °С – 6 ч, охлаждение до 20 °С со скоростью 11,25 гр/ч ~5,8 ч. Данное условие изменения температуры было задано на основе следующего закона:

$$\frac{\partial T_{\text{ср}}(\tau)}{\partial \tau} = \begin{cases} (85 - 20) / (4 \cdot 3600) \text{ } ^\circ\text{C/с}, & \text{при } 0 \leq \tau < 4 \\ 0 \text{ } ^\circ\text{C/с}, & \text{при } 4 \leq \tau < 10 \\ -11,25 / 3600 \text{ } ^\circ\text{C/с}, & \text{при } 10 \leq \tau < 15,8 \\ 0 \text{ } ^\circ\text{C/с}, & \text{при } \tau \geq 15,8 \end{cases}. \quad (5)$$

Начальные условия для математической модели:

$$\begin{cases} T(x, y, z, 0) = 20 \text{ } ^\circ\text{C}, \text{ для } (x, y, z) \in \Omega_1 \cup \Omega_2 \cup \Omega_3, \\ Q(x, y, z, 0) = 0 \text{ Дж/кг}, \text{ для } (x, y, z) \in \Omega_1 \end{cases}, \quad (6)$$

где $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3$ – соответственно области: точек пространства бетонного изделия, опалубки и греющей среды.

Граничные условия математической модели на поверхности «бетон–среда тепловой обработки»:

$$\begin{aligned} -\lambda(H(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial i} \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_1 \cap \Omega_3} &= \\ &= \alpha(T(x, y, z, \tau) \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_1 \cap \Omega_3} - T_{\text{ср}}(\tau)), \end{aligned} \quad (7)$$

где ∂i – это ∂x или ∂y или ∂z в соответствии с пространственной ориентацией границы; α – коэффициент теплоотдачи, соответствующий конвективному теплообмену в воздушной среде, был принят $\alpha = 20 \text{ Вт/(м}^2 \cdot \text{К)}$.

Граничные условия на поверхности «опалубка–среда тепловой обработки» заданы уравнением

$$-\lambda_{\text{ст}} \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial x} \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_2 \cap \Omega_3} = \alpha(T(x, y, z, \tau) \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_2 \cap \Omega_3} - T_{\text{ср}}(\tau)). \quad (8)$$

Граничное условие на поверхности «опалубка–бетон» и «бетон–арматура» были выражены следующим образом:

$$\lambda(H(x, y, z, \tau), T(x, y, z, \tau)) \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial i} \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_1 \cap \Omega_2} = \lambda_{\text{см}} \frac{\partial T(x, y, z, \tau)}{\partial i} \Big|_{(x,y,z) \in \Omega_2 \cap \Omega_1}, \quad (9)$$

где ∂i – это ∂x или ∂y или ∂z в соответствии с пространственной ориентацией границы.

В расчетах использовали коэффициент теплопроводности бетона $\lambda(H, T)$ как функцию температуры, водоцементного отношения, влажности и плотности бетона на основе данных работ [14; 15]. В расчет приняты следующие характеристики армирования: толщина прутков арматуры 5 мм, шаг армирования 30 мм. Процент армирования составлял $5 \cdot 5 \text{ мм}^2 / (30 \cdot 30 \text{ мм}^2) \approx 2,8 \%$.

Результаты и их обсуждение. Для анализа эволюции процесса твердения железобетонного изделия с размерами $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м были выбраны точки, находящиеся на его центральной плоскости. На границе поверхности железобетонного изделия центрального сечения была выбрана точка $A_0(0,15; 0; 0,15)$, имеющая координаты $X = 0,15; Y = 0; Z = 0,15$. На линии в направлении центра железобетонного изделия была выбрана точка A_1 , находящаяся на расстоянии $a = 0,0375$ м от точки A_0 . Далее по направлению к центру железобетонного изделия находились точки: A_2 ($a = 0,0975$ м от A_0); A_3 ($a = 0,1575$ м от A_0). Таким образом, все точки были выбраны на отрезке центрального сечения железобетонного изделия и вблизи арматуры. На рис. 1 представлены изображения центральных плоскостей железобетонного изделия с выделенными для исследования точками.

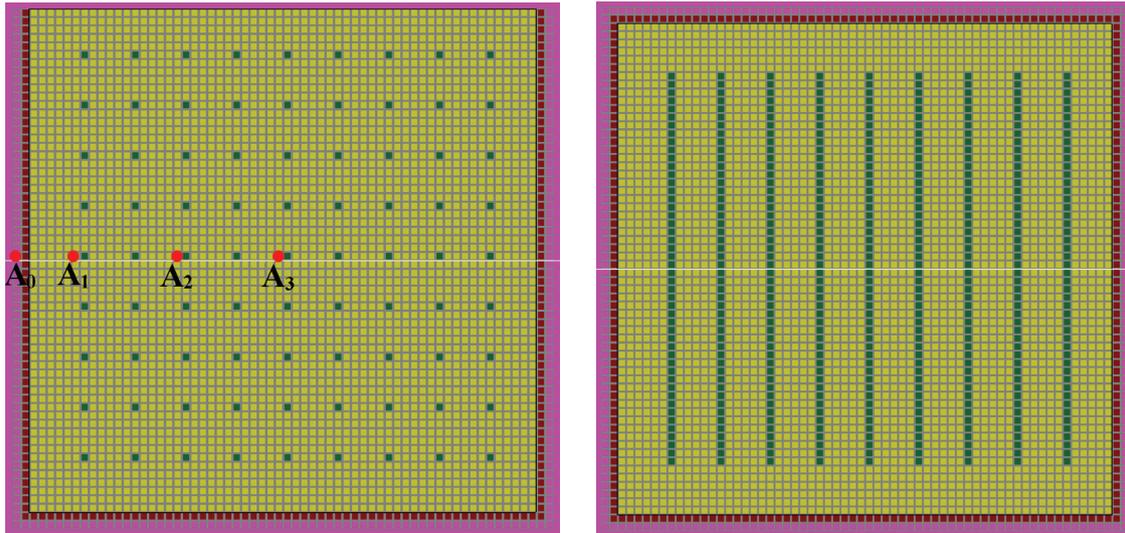


Рис. 1. Фрагмент исходного компьютерного изображения центральных сечений объекта, содержащего арматуру, с выделенными точками исследования

Fig. 1. A fragment of the original computer image of the Central planes with selected points of study of the calculated object containing the reinforcement

Вычисленные с использованием разработанной математической модели расчетные температуры для выделенных точек модельного железобетонного изделия в зависимости от времени тепловой обработки представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, температуры в выделенных точках A_1 – A_3 железобетонного изделия изменяются по закону, подобному заданному режиму тепловой обработки (множество точек 1 нагревательной среды A_{00}), но с некоторым запаздыванием во времени, количественно характеризующим нестационарность процесса твердения железобетонного изделия. Также имеет место превышение температуры во внутренних точках изделия по отношению к температурам изотермической площадки программируемого режима тепловой обработки, обусловленное тепловыделением, сопровождающим гидратацию цемента. Графики зависимостей $T(x, y, z, \tau)$ в выделенных точках имеют аналогичную форму и по мере удаления исследуемых точек вглубь к центру железобетонного изделия смещаются по отношению друг к другу. Величина такого смещения также может выступать в качестве характеристики процесса нагрева и твердения железобетонного изделия.

Верификация вышеприведенных закономерностей производилась путем сравнения полученных расчетных результатов с опубликованными экспериментальными данными других авторов. Для чего была проведена математическая обработка результатов измерений, содержащихся в [1], для двух точек аналогичного изделия с размерами $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м, обозначенных на рис. 3 соответственно как B_1 и B_2 . Точки находились на разных расстояниях от поверхности куба в его центральном сечении. Как следует из рисунка, кривые температур нагрева для точек B_1 и B_2 сдвинуты вправо вдоль оси времени относительно заданного графика температуры тепловой обработки на границе раздела системы «бетон в опалубке–среда тепловой обработки». Аналогичный эффект запаздывания имел место и для данных, полученных по модели, описываемой уравнениями (1)–(9).

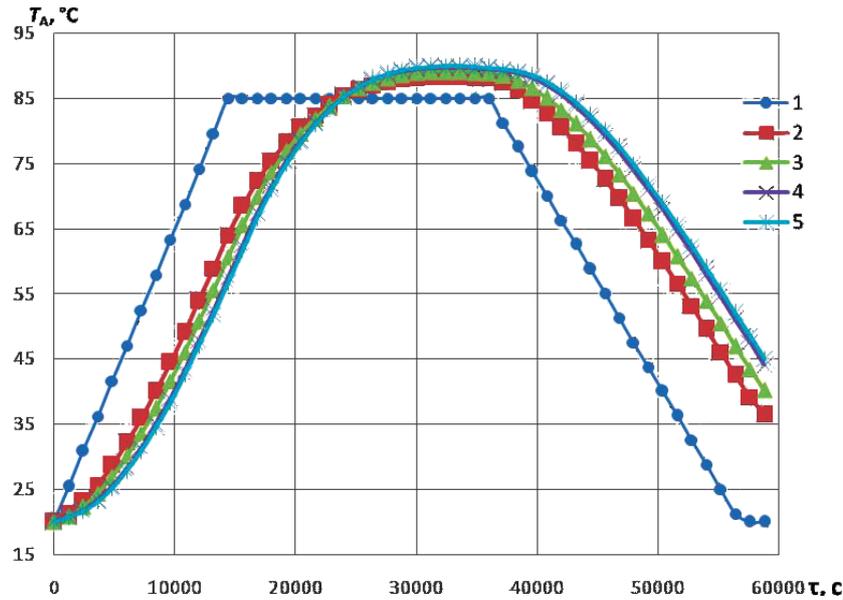


Рис. 2. Зависимость температуры от времени твердения железобетонного изделия в выделенных точках: $A_0(0,15; 0; 0,15)$; $A_1(a = 0,0375$ м от $A_0)$; $A_2(a = 0,0975$ м от $A_0)$; $A_3(a = 0,1575$ м от $A_0)$; 1 – множество точек нагревательной среды A_{00} ; 2 – точка A_0 ; 3 – точка A_1 ; 4 – точка A_2 ; 5 – точка A_3

Fig. 2. Temperature dependence on the hardening time of a reinforced concrete object in the selected points of space: $A_0(0.15; 0; 0.15)$; $A_1(a = 0.0375$ m from $A_0)$; $A_2(a = 0.0975$ m from $A_0)$; $A_3(a = 0.1575$ m from $A_0)$; 1 – the set of points of the heating environment A_{00} ; 2 – point A_0 ; 3 – point A_1 ; 4 – point A_2 ; 5 – point A_3

Несмотря на различие заданных режимов тепловой обработки, используемых в [1] и в настоящей работе, следует отметить удовлетворительное согласование экспериментальных и расчетных данных, показывающее адекватность предлагаемой нестационарной модели процессов нагрева и гидратации бетонного изделия в трехмерной постановке.

На рис. 4 представлена зависимость разности температур армированного и неармированного кубического изделия размером $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м. Разность температур в твердеющем изделии из бетона вычислялась по формуле $\Delta T(x, y, z, \tau) = T(x, y, z, \tau) - T_a(x, y, z, \tau)$, где $T_a(x, y, z, \tau)$ – функция температуры армированного изделия в точках с координатами (x, y, z, τ) , а $T(x, y, z, \tau)$ – функция температуры неармированного изделия в этих же точках.

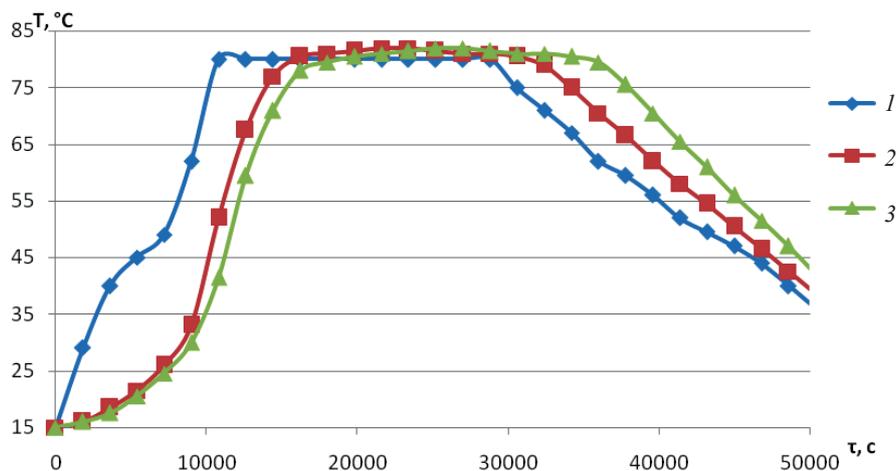


Рис. 3. Экспериментальные данные, полученные для зависимости температуры от времени твердения кубического изделия размером $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м для двух точек изделия и нагревателя: 1 – множество точек, характеризующих работу нагревателя; 2 – точка B_1 ; 3 – точка B_2

Fig. 3. Experimental temperature dependence on the hardening time of a cubic product of the size $0.3 \times 0.3 \times 0.3$ m for two points of the product and the heater: 1 – the set of points of the heating of the heater; 2 – point B_1 ; 3 – point B_2

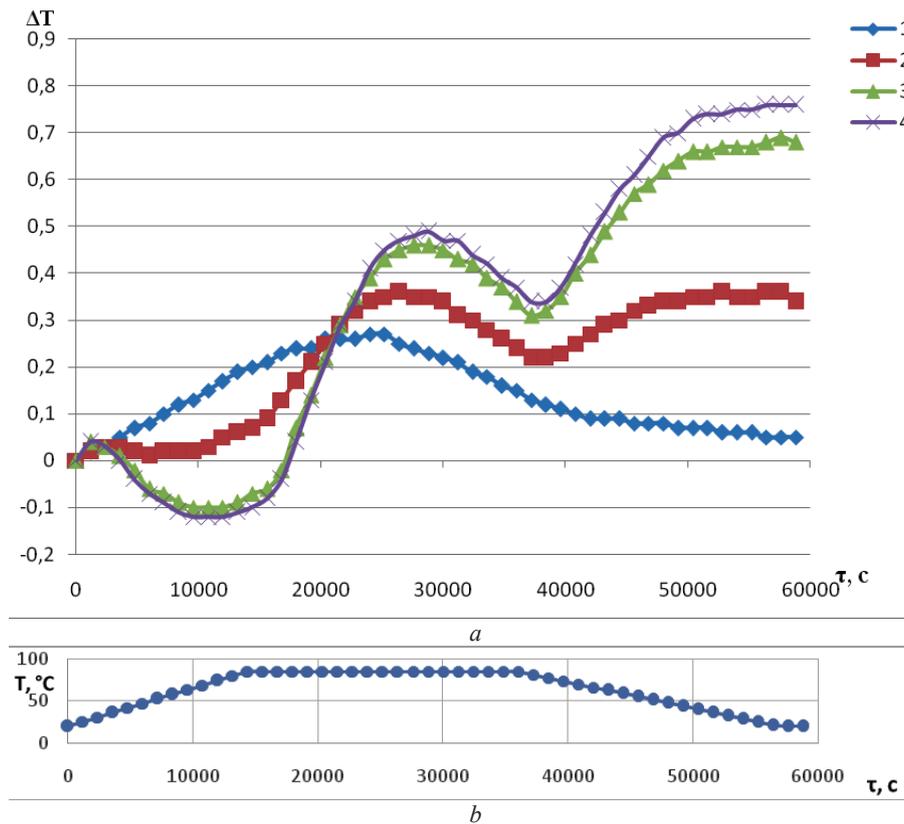


Рис. 4. Зависимость расчетной разности температур $\Delta T(x, y, z, \tau) = T(x, y, z, \tau) - Ta(x, y, z, \tau)$ в одних и тех же точках армированного и неармированного кубического изделия (а) и режима тепловой обработки (б) от времени твердения: 1 – точка A_0 ; 2 – точка A_1 ; 3 – точка A_2 ; 4 – точка A_3 ; $A_0(0,15; 0; 0,15)$; $A_1(a = 0,0375$ м от A_0); $A_2(a = 0,0975$ м от A_0); $A_3(a = 0,1575$ м от A_0)

Fig. 4. Dependence of the calculated temperature difference $\Delta T(x, y, z, \tau) = T(x, y, z, \tau) - Ta(x, y, z, \tau)$ at the same points of a reinforced and a non-reinforced cubic products (a) and heat treatment mode (b) on the hardening time: 1 – point A_0 ; 2 – point A_1 ; 3 – point A_2 ; 4 – point A_3 ; $A_0(0,15; 0; 0,15)$; $A_1(a = 0,0375$ m from A_0); $A_2(a = 0,0975$ m from A_0); $A_3(a = 0,1575$ m from A_0)

Как видно из рис. 4, разность температур $\Delta T(x, y, z, \tau)$ на поверхности изделия в точке A_0 первоначально увеличивается до максимума, а затем плавно уменьшается, что согласуется с заданным законом режима тепловой обработки, который представлен на рис. 4, б. В данном случае изменение температуры в точке A_0 является формой «размытой» изотермической площадки, что соответствует физике неравновесного процесса. Кроме того, описываемая линиями 2, 3 и 4 на рис. 4 зависимость температур $T(x, y, z, \tau)$ соответственно в точках A_1 , A_2 и A_3 изделия от времени его тепловой обработки, имеет два перегиба, которые связаны с температурными границами режима тепловой обработки. Другими словами, наблюдаемые точки перегиба соответствуют моментам перехода режима тепловой обработки от стадии нагрева к стадии изотермической выдержки и от стадии изотермической выдержки к стадии охлаждения. Эти переходы были заложены в температурно-временные граничные условия предлагаемой математической модели.

В таблице представлены зависимости разности коэффициентов гидратации армированного и неармированного кубического изделия размером $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м. Эта разность вычислялась по формуле $\Delta H(x, y, z, \tau) = H(x, y, z, \tau) - H_a(x, y, z, \tau)$, где $H_a(x, y, z, \tau)$ – функция гидратации армированного изделия в заданной точке с соответствующими координатами, а $H(x, y, z, \tau)$ – функция гидратации неармированного изделия в точках (x, y, z, τ) .

Из таблицы следует, что коэффициент гидратации на поверхности объекта в точке A_0 увеличивается до максимума в интервале $\tau = 21600\text{--}27600$ с, а затем плавно уменьшается. Такой же эффект наблюдается и для разности температур $\Delta T(x, y, z, \tau)$ в интервале изотермической выдержки (рис. 4, а) с учетом запаздывания температуры вследствие процесса неравновесности. Изменения коэффициента гидратации $\Delta H(x, y, z, \tau)$ для точек A_1 , A_2 , A_3 отличаются от функции

Расчетные функции для разностей коэффициентов гидратации $\Delta H(x, y, z, \tau)$ армированного и неармированного кубического изделия в выделенных точках центрального сечения

The computed functions for the differences of the hydration coefficients $\Delta H(x, y, z, \tau)$ for a reinforced and a non-reinforced cubic products in the selected points of the central section

Время (τ), с	$\Delta H(A_0)$, %	$\Delta H(A_1)$, %	$\Delta H(A_2)$, %	$\Delta H(A_3)$, %
0	0	0	0	0
1200	0	0,001	0,001	0,001
2400	0,002	0,002	0,003	0,003
3600	0,004	0,004	0,003	0,003
4800	0,007	0,004	0,003	0,002
6000	0,011	0,005	0,001	0
7200	0,015	0,006	-0,003	-0,004
8400	0,02	0,007	-0,007	-0,01
9600	0,03	0,01	-0,01	-0,01
10800	0,03	0,01	-0,02	-0,02
12000	0,04	0,01	-0,02	-0,02
13200	0,04	0,01	-0,03	-0,03
14400	0,05	0,02	-0,03	-0,04
15600	0,06	0,02	-0,03	-0,04
16800	0,06	0,02	-0,03	-0,04
18000	0,07	0,03	-0,03	-0,04
19200	0,07	0,03	-0,02	-0,04
20400	0,08	0,03	-0,01	-0,02
21600	0,09	0,05	0	-0,01
22800	0,08	0,06	0,01	0
24000	0,09	0,06	0,02	0,01
25200	0,09	0,07	0,05	0,04
26400	0,09	0,08	0,06	0,06
27600	0,09	0,08	0,07	0,07
28800	0,08	0,09	0,08	0,08
30000	0,08	0,09	0,09	0,09
31200	0,08	0,09	0,09	0,09
32400	0,07	0,08	0,09	0,1
33600	0,08	0,08	0,09	0,09
34800	0,07	0,08	0,09	0,09
36000	0,06	0,08	0,09	0,09
37200	0,06	0,07	0,08	0,08
38400	0,05	0,07	0,08	0,08
39600	0,06	0,07	0,07	0,07
40800	0,05	0,06	0,07	0,07
42000	0,06	0,07	0,07	0,08
43200	0,05	0,06	0,07	0,07
44400	0,05	0,06	0,07	0,07
45600	0,05	0,06	0,07	0,07
46800	0,05	0,06	0,07	0,08
48000	0,05	0,06	0,07	0,07
49200	0,04	0,06	0,08	0,08
50400	0,04	0,07	0,08	0,08
51600	0,04	0,07	0,09	0,09
52800	0,04	0,07	0,09	0,09
54000	0,04	0,07	0,09	0,09
55200	0,04	0,07	0,09	0,1
56400	0,04	0,07	0,09	0,1
57600	0,04	0,07	0,09	0,1
58800	0,04	0,07	0,1	0,1

$\Delta H(x, y, z, \tau)$ для точки A_0 . Так, графики функции $\Delta H(x, y, z, \tau)$ для точек A_1, A_2, A_3 идут с такими же перегибами, что и графики функции $\Delta T(x, y, z, \tau)$ (рис. 4), что соответствует отмеченным выше моментам перехода режима нагрева от одной стадии к другой.

Заключение. Предложена нестационарная математическая модель процесса нагрева и гидратации железобетонного изделия в условиях программно-управляемого изменения температуры

греющей среды, включающая уравнение теплопроводности с функцией источника тепловыделений, учитывающая экзотермические эффекты реакции гидратации, и системой начальных граничных условий, определяющих особенности технологии ускоренного твердения цемента в теплотехнологической установке.

Математическая модель позволяет выполнять численные расчеты распределения температур и коэффициентов гидратации в любой точке в пределах расчетного пространства изделия и теплотехнологической установки. Для тестового кубического объекта с размерами $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ м получено удовлетворительное согласование расчетных и экспериментальных данных по температурам, что позволяет судить об адекватности разработанной модели.

Установлено, что в выделенных точках бетонного изделия наблюдается превышение температуры по сравнению с максимальными температурами заданной изотермической выдержки, связанное с выделением теплоты гидратации.

Показан эффект передачи теплоты от тепловой среды к центральной части изделия, заключающийся в сдвиге эволюционной кривой температуры сеточного элемента по сравнению с заданным режимом тепловой обработки, что обусловлено неравновесностью процесса твердения бетона.

Обнаружено, что армирование изменяет ход процесса гидратации в отдельных локальных объемах как для температуры, так и для коэффициента гидратации железобетонного изделия. Указанный эффект необходимо учитывать при программировании режима тепловой обработки, в ходе которой при нагреве изделия образуется асимметричное температурное поле.

Данная математическая модель может быть использована при расчете энергопотребления промышленными теплотехнологическими установками ускоренной гидратации, разработке экономичных режимов их работы и рациональных вариантов подвода теплоты к обрабатываемым в них бетонным изделиям, а также в системах автоматизированного управления процессом твердения бетона.

Список использованных источников

1. Миронов, С. А. Ускорение твердения бетона / С. А. Миронов, Л. А. Малинина. – М., 1964. – 348 с.
2. Бабицкий, В. В. Прогнозирование характеристик твердеющего тяжелого бетона / В. В. Бабицкий, С. Д. Семнюк, М. С. Бирик // Ресурсоекономні матеріали, конструкції, будівлі та споруди. – Рівне, 2009. – Вип. 18. – С. 3–12.
3. Ушеров-Маршак, А. В. Информационная технология бетона ускоренного твердения / А. В. Ушеров-Маршак, А. Г. Синякин // Бетон и железобетон. – 1994. – № 6. – С. 2–4.
4. Аксенчик, К. В. Совершенствование тепловой работы пропарочных камер для тепловлажностной обработки железобетонных изделий / К. В. Аксенчик. – Иваново, 2014. – 20 с.
5. Федосов, С. В. Применение методов математической физики для моделирования массо- и энергопереноса в технологических процессах строительной индустрии / С. В. Федосов, А. М. Ибрагимов, А. В. Гушин // Строительные материалы. – 2008. – № 4. – С. 65–67.
6. Ge, Z. Predicting temperature and strength development of the field concrete: Retrospective Theses and Dissertations / Z. Ge. Iowa State University, 2005. <https://doi.org/10.31274/rtd-180813-15373>
7. Zákoutsky, J. Effect of temperature on the early-stage hydration characteristics of Portland cement: A large-volume calorimetric study / J. Zákoutsky, V. Tydlitát, R. Cherny // Construction and Building Materials. – 2012. – N 36. – P. 969–976. <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2012.06.025>
8. Моделирование набора прочности бетоном при гидратации цемента / С. В. Федосов [и др.] // Строительные материалы. – 2011. – № 11. – С. 38–41.
9. Modelling of heat of hydration for thick concrete constructions – a note / B. Kuriakose [et al.] // Journal of Structural Engineering. – 2015. – Vol. 42, N 4. – P. 348–357.
10. Гончаров, Э. И. Двухстадийная тепловлажностная обработка тяжелого бетона / Э. И. Гончаров, А. М. Нияковский, О. Д. Шавлюго // Тезисы докладов 47 Междунар. науч.-техн. конф. преподавателей и студентов. – Витебск, 2014. – С. 172–173.
11. Гончаров, Э. И. Температурные поля в твердеющем бетоне / Э. И. Гончаров, А. М. Нияковский // Тезисы докладов 48 Междунар. науч.-техн. конф. преподавателей и студентов, посвященной 50-летию университета. – Витебск, 2015. – С. 103–104.
12. Нияковский, А. М. Оптимальные условия термообработки как фактор формирования рациональной теплоэнергетической системы предприятий железобетонных изделий / А. М. Нияковский // Наука – образованию, производству, экономике: материалы 16-й Междунар. науч.-техн. конф. – Минск, 2018. – Т. 1. – С. 93.
13. Марьямов, Н. Б. Тепловая обработка изделий на заводах сборного железобетона (процессы и установки) / Н. Б. Марьямов. – М., 1970. – 272 с.
14. Красулина, Л. В. Структурные и теплофизические свойства твердеющего бетона / Л. В. Красулина // Наука и техника. – 2012. – № 2. – С. 29–34.

15. Александровский, С. В. Расчет бетонных и железобетонных конструкций на изменения температуры и влажности с учетом ползучести бетона / С. В. Александровский. – М., 2004. – 712 с.

References

1. Mironov S. A., Malinina L. A. *Acceleration of hardening of concrete*. Moscow, 1964. 348 p. (in Russian).
2. Babickii V. V., Semenyuk S. D., Bibik M. S. *Forecasting of characteristics of the hardening heavy concrete. Resursoekonomni materialy, konstruktii, budivli ta sporudi [Resource Saving of Materials, Structures, Buildings and Structures]*. Rovno, 2009, pp. 3–12 (in Russian).
3. Usherov-Marshak A. V., Sinyakin A. G. Information technology of concrete accelerated curing. *Beton i Zhelezobeton [Concrete and Reinforced Concrete]*, 1994, no. 6, pp. 2–4 (in Russian).
4. Aksenichik K. V. *Improvement of the thermal operation of curing chambers for curing of concrete products*. Ivanovo, 2014. 20 p. (in Russian).
5. Fedosov S. V., Ibragimov A. M., Guschin A. V. Application of methods of mathematical physics for the simulation of mass- and energy transfer in technological processes of the construction industry. *Stroitel'nye materialy = Construction Materials*, 2008, no. 4, pp. 65–67 (in Russian).
6. Ge Zhi. *Predicting temperature and strength development of the field concrete: Retrospective Theses and Dissertations*, 2005. <https://doi.org/10.31274/rtd-180813-15373>
7. Zákoutsky J., Tydlitát V., Cherny R. Effect of temperature on the early-stage hydration characteristics of Portland cement: A large-volume calorimetric study. *Construction and Building Materials*, 2012, no. 36, pp. 969–976. <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2012.06.025>
8. Fedosov S. V., Bobylev V. I., Ibragimov A. M., Kozlov V. K., Sokolov A. M. *Modeling of a set of strength at hydration of cement. Stroitel'nye materialy = Construction Materials*, 2011, no. 11, pp. 38–41 (in Russian).
9. Kuriakose B., Rao B. N., Dodagoudar G. R. Modelling of heat of hydration for thick concrete constructions – a note. *Journal of Structural Engineering*, 2015, vol. 42, no. 4, pp. 348–357.
10. Goncharov E. I., Niyakovski A. M., Shavlyugo O. D. Two-stage heat and moisture treatment of heavy concrete. *Tezisy dokladov 47 Mezhdunarodnoi nauchno-tekhnikeskoi konferentsii prepodavatelei i studentov [Abstracts of 47 International Scientific and Technical Conference of Teachers and Students]*. Vitebsk, 2014, pp. 172–173 (in Russian).
11. Goncharov E. I., Niyakovski A. M. The temperature fields in hardening concrete. *Tezisy dokladov 48 Mezhdunarodnoi nauchno-tekhnikeskoi konferentsii prepodavatelei i studentov, posvyashchennoi 50-letiyu universiteta [Abstracts of 48 International Scientific and Technical Conference of Teachers and Students, dedicated to the 50th Anniversary of the University]*. Vitebsk, 2015, pp. 103–104 (in Russian).
12. Niyakovski A. M. Optimal conditions of heat treatment as a factor in the formation of a rational heat power system of enterprises of reinforced concrete products. *Nauka – obrazovaniyu, proizvodstvu, ekonomike: materialy 16-i Mezhdunarodnoi nauchno-tekhnikeskoi konferentsii. T. 1 [Science – Education, Production, Economics: Proceedings of the 16th International Scientific and Technical Conference. Vol. 1]*. Minsk, 2018, pp. 93 (in Russian).
13. Maryamov N. B. *Heat treatment of products at the plant of precast concrete (processes and installations)*. Moscow, 1970. 272 p. (in Russian).
14. Krasulina L. V. *Structural and thermophysical properties of hardening concrete. Nauka i tekhnika = Science and Technique*, 2012, no. 2, pp. 29–34 (in Russian).
15. Aleksandrovskii S. V. *Calculation of concrete and reinforced concrete structures for changes in temperature and humidity, taking into account the creep of concrete*. Moscow, 2004, p. 712 (in Russian).

Информация об авторах

Нияковский Александр Мечиславович – ст. преподаватель. Полоцкий государственный университет (ул. Блохина, 29, 211440, Новополоцк, Витебская обл., Республика Беларусь). E-mail: a.m.niyakovski@pdu.by.

Романиук Владимир Никанорович – д-р техн. наук, профессор. Белорусский национальный технический университет (пр. Независимости, 65, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rvn_bntu@mail.ru.

Чичко Александр Николаевич – д-р физ.-мат. наук, профессор, научный сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chichko_a_n@mail.ru.

Яцкевич Юрий Вячеславович – канд. техн. наук, ведущий инженер-программист. Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники (ул. П. Бровки, 6, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: iskatel37@mail.ru.

Information about the authors

Niyakovski Alexander Mechislavovich – Senior lecturer. Polotsk State University (29, Blokhin Str., 211440, Novopolotsk, Vitebsk region, Republic of Belarus). E-mail: a.m.niyakovski@pdu.by.

Ramaniuk Uladzimir Nikanorovich – D. Sc. (Engineering), Professor. Belarusian National Technical University (65, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rvn_bntu@mail.ru.

Chychko Aleksandr Nikolaevich – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Researcher. A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (15, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chichko_a_n@mail.ru.

Yatskevich Yury Viacheslavovich – Ph. D. (Engineering), Principal engineer-programmer. Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (6, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iskatel37@mail.ru.

СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ
SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIESУДК 334.758
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-506-512>Поступило в редакцию 25.02.2019
Received 25.02.2019**Е. В. Гусаков***Институт системных исследований в агропромышленном комплексе
Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ПОНЯТИЙНО-ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОГО АППАРАТА
КЛАСТЕРНЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РАБОТ
ЗАРУБЕЖНЫХ АВТОРОВ***(Представлено членом-корреспондентом А. А. Коваленей)*

Аннотация. На основании проведенных исследований установлено, что кластеры в западной науке не приобрели пока единства понимания, им приписываются совершенно разные функции и цели. Но есть во множестве определений и схожие черты. Так, организационно-экономической базой создания любых кластерных организаций является методология кооперации и интеграции различных субъектов хозяйствования независимо от сферы деятельности.

Ключевые слова: кластер, агропромышленный комплекс, конкурентоспособность, кооперация, интеграция

Для цитирования: Гусаков, Е. В. Систематизация понятийно-терминологического аппарата кластерных структур на основе анализа работ зарубежных авторов / Е. В. Гусаков // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 506–512. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-506-512>

Egor V. Gusakov*Institute of System Research in Agroindustrial Complex of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Republic of Belarus***SYSTEMATIZATION OF THE CONCEPTUAL AND TERMINOLOGICAL APPARATUS OF CLUSTER
STRUCTURES BASED ON THE ANALYSIS OF THE WORKS OF FOREIGN AUTHORS***(Communicated by Corresponding Member Aleksandr A. Kovalenya)*

Abstract. The article presents the results of research, showing that the clusters in Western science have not yet gained the unity of understanding; they are attributed to completely different functions and aims. But there are many definitions and similarities. Thus, the organizational and economic base for creation of any cluster organizations is the methodology of cooperation and integration of various business entities, regardless of their field of activity.

Keywords: cluster, agroindustrial complex, competitiveness, cooperation, integration

For citation: Gusakov E. V. Systematization of the conceptual and terminological apparatus of cluster structures based on the analysis of the works of foreign authors. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 506–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-506-512>

Введение. Изучение зарубежного опыта показывает, что одной из наиболее эффективных форм организации, обеспечивающей эффективное взаимодействие различных сфер АПК и нацеливающей на рост результативности хозяйствования, являются кластерные объединения. Кластер как экономическая агломерация взаимосвязанных организаций представляет собой доминирующий фактор устойчивого производственно-экономического развития отрасли или территории. Кластерная организация обеспечивает рост конкурентоспособности за счет взаимодействия ряда факторов – кооперирования субъектов на определенной территории, расширения возможностей за счет использования новейших технологий, экономии издержек благодаря

устранению дублирующих звеньев и служб, стремлению к инновациям, заинтересованности одновременно в специализации и диверсификации производства, возможности формирования высококвалифицированного кадрового потенциала и др.

Вместе с тем в кластеры целесообразно объединяться тем структурам, которые видят эффективность в кооперации и ставят целью получение добавленной стоимости посредством активного участия в создании конечного конкурентоспособного продукта. Известно, что в условиях традиционной организации агропромышленного комплекса основная масса прибыли формируется на стадии получения конечной продукции и ее продажи. Кластерный подход позволяет сформировать такой механизм взаимоотношений (прямых и обратных экономических связей), который позволяет получать эквивалентную затратам прибыль не только субъектам, реализующим конечный продукт, но и всем участникам объединения. В результате обратных экономических связей прибыль из сферы продаж возвращается в сферы производства сырья и его переработки в соответствии с понесенными затратами. В этом заключается одно из основных преимуществ кластерной организации, так как здесь учитываются интересы всех субъектов хозяйствования [1].

Цель исследования – систематизация понятийно-терминологического аппарата кластерных структур на основе анализа работ зарубежных ученых.

Основная часть. Устойчивое функционирование экономического пространства в сфере АПК в новых условиях требует разработки адекватных подходов по образованию и функционированию интегрированных форм хозяйствования, учитывающих множественную совокупность факторов: внутренние и внешние факторы организации АПК, научно-инновационное обеспечение агропромышленного производства, наличие и распространение конкурентоспособных кооперативно-интеграционных структур, действенность агропромышленной стратегии и политики, правовое и программное обеспечение, включая механизмы государственной поддержки, вхождение национального АПК в международные интеграционные процессы и т. п. В связи с этим все большую актуальность приобретает кооперация и интеграция субъектов хозяйствования и создание кластерных структур, имеющих целью консолидацию производственных возможностей различных хозяйствующих субъектов как по горизонтали, так и по вертикали, стабилизацию хозяйственной деятельности в условиях рыночной неопределенности, наращивание объемов производства и продаж качественной продукции или по-иному формирование своеобразных «полюсов роста» национальной аграрной экономики.

Понимание кооперативно-интеграционного или кластерного формирования основано на математическом прототипе, где подобное объединение субъектов хозяйствования обозначает определенное множество объектов, объединяемых наличием известного количества ресурсов, которые можно замкнуть в технологическую цепочку продвижения продукции – от исходного сырья до готовой продукции с заданными потребительскими свойствами.

В социально-экономических системах данное понятие приобрело трансформацию и стало означать соответствующую организацию производственного процесса, где объединяемые предприятия и организации становятся составляющими некоторой завершенной системы, в которой, оставаясь в правовом отношении самостоятельными, они интегрируют ресурсы (фонды, труд и управление) для создания совместного производства, а вернее технологического процесса для получения на конечной стадии высококонкурентной продукции с высокой добавленной стоимостью и содержанием расчетного экономического эффекта для его последующего перераспределения между всеми участниками интеграционного объединения. Это изначальное понимание кооперации и интеграции субъектов хозяйствования в настоящее время подвергается значительной трансформации, поскольку результативность АПК определяется в немалой степени их формами, среди которых все большее значение приобретают сквозные продуктовые объединения и кластерно-территориальные структуры. Поэтому единство агропромышленных организаций ныне понимается не в смысле однородности производимой продукции, а в более широком плане, включая диверсификацию производства и продаж, устойчивость по отношению к рыночной конъюнктуре, стабильность работы с учетом внутренних и внешних угроз, занятие выгодных ниш и рынков, нацеленность на рост доходов, стремление снизить транзакционные издержки.

Основываясь на исследованиях зарубежных и отечественных ученых, можно отметить, что кооперативно-интеграционная и кластерная формы организации агропромышленного комплекса являются одним из перспективных направлений развития национальной аграрной экономики, повышения ее устойчивости и конкурентоспособности в новых условиях.

Ретроспективный анализ показывает, что одним из первых на возможность и эффективность концентрации расположенных на земле производств и ресурсов, и, исходя из этого, на повышение ценности материальных средств обратил внимание В. Петти [2].

А. Смит показал преимущества разделения труда и роста его производительности в связи с развитием производственной инфраструктуры. По его выводам, объединение разрозненных рынков в один крупный и многоцелевой обеспечивает значительную экономию издержек [3].

В последующем методологические положения классиков исследованы неоклассической школой. В современной интерпретации ее базовые императивы можно представить следующим образом: территориальное взаимодействие предприятий близкой специализации позволяет сообща реализовать инновации, расширить рынок и снизить транзакционные затраты. Представители данной школы М. Эдвардс и Е. Хувер указывали на совокупность эффектов, возникающих в результате агломерации [4].

Изучение показывает, что современное развитие кооперативно-интеграционных и кластерных структур характеризуется тремя противоположными, но диалектически связанными свойствами – хозяйственной дифференциацией (многообразием) входящих в их состав субъектов, их производственной самостоятельностью и включением хозяйствующих субъектов различной специализации в единые организационно-экономические комплексы и технологические цепочки.

Сущность кластеров в современной рыночной системе комплексно исследовал М. Портер. Его теория базировалась на трудах известных экономистов, исследовавших процессы концентрации производства, таких как К. Маркс, А. Маршалл, А. Леш, У. Айзард и др. В результате установлено, что компании, которые концентрируются на определенной территории или в отрасли и взаимодействуют между собой по различным признакам, в основе чего находятся экономические интересы, обеспечивают преобладающий уровень конкурентоспособности. М. Портер дал универсальное определение кластерных образований, под которыми он понимал сконцентрированные по географическому признаку группы взаимосвязанных компаний, специализированных поставщиков, создателей услуг, фирм в соответствующих отраслях, а также связанных с их деятельностью организаций (например, учебных и научных учреждений, организаций по нормированию и стандартизации, подразделений по сбыту) в определенных сферах, конкурирующих, но одновременно работающих совместно по реализации схожих целей [5].

В конце истекшего, начале нынешнего столетия кластерная теория в западных странах получила комплексное обоснование. Конечно, в настоящее время понимание кооперативно-интеграционных структур и кластеров приобрело новое содержание, которое обусловлено не только новейшими тенденциями в экономике, но и особенностями самих объединений, в том числе характерными чертами экономики стран, где происходит кооперация, интеграция и кластеризация. Это могут быть как экономически обособленные субъекты хозяйствования в условиях «мягкой» формы кооперации, так и жестко интегрированные структуры по горизонтали (в территориальном разрезе) и вертикали (в сквозном иерархическом понимании). Причем форм кластеризации множество, по сути каждое кооперативно-интеграционное образование имеет свои отличительные особенности как в организации, так и в управлении. Например, в отечественной экономике при горизонтальной кооперации и интеграции процессы кластеризации нередко происходят спонтанно на добровольном изъятии интересов субъектов хозяйствования; при вертикальной интеграции и создании сквозных продуктовых объединений, как правило, необходимы целенаправленные действия территориальных органов хозяйственного и государственного управления.

Согласно исследованиям М. Портера, кластеры, помимо деления на вертикальные и горизонтальные, различаются еще по нескольким признакам: размеру, мощности, стадии развития. Они являются одновременно субъектами конкуренции и в то же время оказывают влияние на конкурентоспособность входимых в них экономических субъектов: повышается совокупная произво-

дительность, создаются дополнительные возможности для инноваций, стимулируется рост бизнеса [5].

М. Портер предложил модель четырех факторов конкурентоспособности, которая включает: условия внешней среды, условия спроса, конкуренцию на уровне отрасли, взаимодействие с поддерживающими или смежными отраслями [5]. Впоследствии эта модель получила название «алмаз». Как видим, все четыре фактора вынуждают фирмы (предприятия, объединения) находить действенные методы их учета в текущей деятельности для поддержания своей экономической состоятельности. Но названных факторов для эффективной экономики далеко недостаточно. Исследования подтверждают, для того чтобы поддерживать конкурентоспособность одними из главных факторов являются: наличие ресурсного и производственного потенциала, позволяющего обеспечивать инновационность технологий; получение качественной и конкурентоспособной продукции, имеющей преобладающие свойства для устойчивого сбыта; включение в рыночно-сбытовую инфраструктуру, позволяющую обеспечить непрерывность продаж и др. Таким образом, теоретические постулаты М. Портера потребовали существенного дополнения и совершенствования.

Многие исследователи в западных странах стали связывать с кластерной организацией территорий и производства быстрое развитие экономики. Нами проведен обобщающий анализ специальной литературы и составлена таблица интерпретаций кластерных систем исходя из определений ведущих авторов данного направления исследований (таблица).

Основные определения кластера в трудах западных ученых

Main definitions of the cluster in the works of Western scientists

Автор и источник Author and source	Год Year	Суть определения Essence of the definition
Портер М. [6]	1990	1) Кластер – совокупность отраслей, взаимосвязанных как покупатели и поставщики, а также общими технологиями производства, закупок и продвижения товаров. 2) Кластер – система взаимосвязанных фирм и предприятий, эффективность которой в совокупности превышает сумму разрозненных составных
Schmitz H. [7]	1992	Кластер – группа предприятий, принадлежащих одной сфере и действующих сообща в тесном контакте
Enright M. [8]	1996	Региональный кластер – это, как правило, промышленный кластер, где фирмы и предприятия-участники находятся в непосредственном соприкосновении друг с другом
Swann P. [9]	1996	Кластеры – группы фирм в рамках одной отрасли, располагающихся на одной территории
Rosenfeld S. [10]	1997	Кластер – сосредоточение (концентрация) организаций, которые в совокупности способны произвести синергетический эффект в связи с их территориальной близостью и взаимозависимостью
Swann G. M. P. [11]	1998	Кластер предполагает большую совокупность фирм (организаций) в связанных между собой отраслях в конкретной местности
Van de Hove N. [12]	1998	Кластер – индустриальный комплекс, имеющий территориальную обособленность и завершенность в рамках единой взаимосвязанной технологической цепочки (сети) производителей, поставщиков и потребителей продукции и услуг
Porter M. E. [13]	1998	Кластер – территориальная концентрация взаимосвязанных предприятий и организаций (фирм, компаний) в конкретной сфере деятельности
Feser E. J. [14]	1998	Экономические кластеры – это не только связанные между собой предприятия и институты, а скорее поддерживающие друг друга институты, которые конкурентоспособны в силу своего участия в кластере. Кластеризация – способ инновационного развития территориальной инфраструктуры
Elsner W. [15]	1998	Кластер – группа фирм, которые функционально связаны как вертикально, так и горизонтально. Функциональный подход определяет эффективность взаимоотношений между фирмами и институтами, входящими в кластер, и такие взаимосвязи осуществляются посредством рынка
Roelandt T. J. A. [16]	1999	Кластеры – сеть товаропроизводителей взаимосвязанных между собой фирм (включая поставщиков) в цепочке производства добавленной стоимости, т. е. это совокупность предприятий, взаимосвязанных вертикальной цепочкой создания стоимости (без слияния и поглощения)

Окончание таблицы

Автор и источник Author and source	Год Year	Суть определения Essence of the definition
Bergman E. M. [17]	1999	Региональный промышленный кластер – кластер, структуры которого имеют общую региональную расположенность, где регион представляет собой определенную территорию, включая рынок труда и другие функциональные структуры
Simmie J. [18]	1999	Инновационный кластер – это представительное количество взаимосвязанных промышленных и сервисных компаний, имеющих тесное сотрудничество, используя для этого технологические цепочки взаимопоставок
Egan T. [19]	2000	Кластер – форма агропромышленной организации, которая представляет собой сеть взаимосвязанных высокоспециализированных фирм (частного и общественного характера), чья конечная продукция отличается конкурентоспособностью и востребованностью не только в данном регионе, но и за его пределами
Портер М. [6]	2000	Группа близко территориально расположенных, взаимосвязанных и взаимодополняющих компаний (производители, поставщики и др.) и взаимодействующих с ними организаций (сеть инфраструктурных объектов), действующих в определенной сфере
Van den Berg L. [20]	2001	Кластер связан локальными и региональными взаимоотношениями. В большинстве – это локальная сеть специализированных организаций, тесно взаимосвязанных между собой посредством обмена товарами, услугами и/или инновациями
Crouch C. [21]	2001	Кластер – тенденция фирм схожих типов бизнеса, способных концентрироваться на определенной территории и взаимодействовать между собой
Approaches to cluster analysis and its rationale as a basis of policy [22]	2001	Стратегическая группа предприятий с дополняющими друг друга сетевыми позициями, объединяющая производителей, поставщиков, инфраструктурные объекты на основе принципов синергизма, которая образует продуктовые сети между взаимосвязанными предприятиями, формирующими по цепочке добавленную стоимость
Community framework for state aid for research and development and innovation [23]	2006	Инновационные кластеры – это группа независимых предприятий, включая научно-исследовательские организации, работающие в конкретной отрасли и на определенной территории и направленные на стимулирование инновационной деятельности путем активного взаимодействия по передаче технологий и информации
Economic Cluster [24]	2009	Экономический кластер – это сеть компаний и институтов, сконцентрированных в одной географической области
Vertakova Yu. [25]	2015	Кластеры – сложные экономические системы, включающие совокупность взаимосвязанных между собой экономических субъектов (например, промышленных предприятий), объединенных общим производственным циклом, а также организаций, оказывающих вспомогательные услуги (банки, консалтинговые и маркетинговые структуры, страховые компании, научно-исследовательские и образовательные учреждения и т. д.)

Формулировки, приведенные в таблице, показывают, что большинство западных исследований рассматривает целесообразность создания кластеров в двух ипостасях: как организацию территорий для подъема их экономики, что близко к понятию так называемой горизонтальной кооперации фирм и предприятий, и как организацию бизнеса взаимодействующих предприятий и организаций в одной отрасли по технологической цепочке от получения продукции до ее рыночного сбыта. Эта точка зрения соответствует больше понятию вертикальной кооперации и интеграции субъектов хозяйствования. Вместе с тем почти все исследователи сходятся к тому, что субъекты хозяйствования, входящие в кластерные структуры, должны сохранять юридическую и экономическую самостоятельность, хотя и действовать в рамках единой политики. Также следует подчеркнуть, что кластерные системы в понимании западных исследователей имеют разную интерпретацию. Например, М. Портер считает, что кластер – это совокупность отраслей, взаимосвязанных между собой как покупатели и поставщики, а также система взаимодействующих фирм и предприятий; Н. Schmitz – что это группа предприятий, принадлежащих одной сфере; М. Enright приписывает кластеру только географический (территориальный) признак, и то, что в таком случае это будет промышленный кластер; G. M. P. Swann полагает, что кластер – это большая совокупность фирм в связанных между собой отраслях; Т. J. I. Roelandt пишет, что кластеры – сеть товаропроизводителей взаимосвязанных между собой фирм в цепочке произ-

водства добавленной стоимости; J. Simmie утверждает, что кластер должен иметь инновационную суть; Van den Berg L. приходит к заключению, что кластер связан локальными и региональными взаимоотношениями; Crouch C. убежден, что кластер – тенденция фирм схожих типов бизнеса и способных концентрироваться; P. den Hertog показывает, что это стратегическая группа предприятий с дополняющими друг друга сетевыми позициями; Институт Реута в Израиле придает кластеру экономическую суть; Yu. Vertakova показывает, что это сложные экономические системы как совокупность взаимосвязанных между собой экономических субъектов и т. п.

Заключение. Подводя итоги, следует отметить, что кластеры в западной науке не приобрели пока единства понимания, им приписываются совершенно разные функции и цели. Но есть во множестве определений и схожие черты. Так, организационно-экономической базой создания любых кластерных организаций является методология кооперации и интеграции различных субъектов хозяйствования независимо от сферы деятельности.

Список использованных источников

1. Пилипук, А. В. Институциональное пространство кластерной агропродовольственной системы Евразийского экономического союза: аспекты теории и практики / А. В. Пилипук, Е. В. Гусаков, Ф. И. Субоч. – Минск, 2016. – 265 с.
2. Петти, В. Трактат о налогах и сборах / В. Петти // Антология экономической классики: в 2 т. – М., 1991. – Т. 1. – С. 5–78.
3. Смит, А. Исследование о природе и причинах богатства народов / А. Смит // Антология экономической классики: в 2 т. – М., 1991. – Т. 1. – С. 79–396.
4. Edwards, M. The challenge of being single / M. Edwards, E. Hoover. – Los Angeles, 1974. – 241 p.
5. Портер, М. Конкуренция = On competition: пер. с англ. / М. Портер. – СПб., 2000. – 495 с.
6. Портер, М. Конкуренция: пер. с англ. / М. Портер. – М., 2005. – 608 с.
7. Schmitz H. On the clustering of small firms / H. Schmitz // IDC Bull. – 1992. – Vol. 23, N 3. – P. 64–69. <https://doi.org/10.1111/j.1759-5436.1992.mp23003012.x>
8. Enright, M. Regional clusters and economic development: a research agenda / M. Enright // Business networks: prospects for regional development / eds. U. Staber, N. Schaefer, B. Sharma. – Berlin; New York, 1996. – P. 190–213. <https://doi.org/10.1515/9783110809053.190>
9. Swann, P. A comparison of the dynamics of industrial clustering in computing and biotechnology / P. Swann, M. Prevezer // Research Policy. – 1996. – Vol. 25, N 7. – P. 1139–1157. [https://doi.org/10.1016/s0048-7333\(96\)00897-9](https://doi.org/10.1016/s0048-7333(96)00897-9)
10. Rosenfeld, S. Bringing business clusters into the mainstream of economics development / S. Rosenfeld // Europ. Planning Studies. – 1997. – Vol. 5, N 1. – P. 3–23. <https://doi.org/10.1080/09654319708720381>
11. Swann, G. M. P. The dynamics of industrial clustering: international comparisons in computing and biotechnology / G. M. P. Swann, M. Prevezer, D. Stout. – Oxford, 1998. – 347 p.
12. Van de Hove, N. Cluster specialization patterns and innovation styles / N. Van de Hove, T. Roelandt, T. Grosfeld. – Den Haag, 1998. – 46 p.
13. Porter, M. E. Clusters and the new economics of competition / M. E. Porter // Harvard Business Rev. – 1998. – Vol. 76, N 6. – P. 77–90.
14. Feser, E. J. Old and new theories of industry clusters / E. J. Feser // Clusters and regional specialization / ed. M. Steiner. – London, 1998. – P. 18–40.
15. Elsner, W. An industrial policy agenda 2000 and beyond: experience, theory and policy / W. Elsner // Industrial policies after 2000 / eds. W. Elsner, J. Groenewegen. – Dordrecht, 2000. – P. 411–486. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3996-0_14
16. Roelandt, T. J. A. Cluster analysis and cluster-based policy making in OECD countries: an introduction to the theme / T. J. A. Roelandt, D. Hertog // Boosting innovation: the cluster approach / OECD. – Paris, 1999. – P. 9–26.
17. Bergman, E. M. Industrial and regional clusters: concepts and comparative applications [Electronic resource] / E. M. Bergman, E. J. Feser. – Morgantown, 1999. – Mode of access: <http://www.rri.wvu.edu/WebBook/Bergman-Feser/contents.htm>. – Date of access: 08.02.2019.
18. Simmie, J. Innovation in the London metropolitan region / J. Simmie, J. Sennet // Innovative clusters and competitive cities in the UK and Europe / ed. D. C. Hart. – Oxford, 1999.
19. Egan, T. Toronto competes: an assessment of Toronto's global competitiveness / T. Egan. – Toronto, 2000. – 72 p.
20. Van den Berg L. Growth clusters in European cities: an integral approach / L. Van den Berg, E. Braun, W. Van Winden // Urban Studies. – 2001. – Vol. 38, N 1. – P. 185–205. <https://doi.org/10.1080/00420980124001>
21. Crouch, C. Great Britain: falling through the holes in the network concept / C. Crouch, H. Farrell // Local production system in Europe: rise or demise? – Oxford, 2001. – P. 154–211.
22. Approaches to cluster analysis and its rationale as a basis of policy [Electronic resource] / P. den Hertog [et al.] // TCI Network. – Mode of access: http://old.tci-network.org/media/asset_publics/resources/000/000/779/original/cluster_analysis-hertog.pdf. – Date of access: 08.02.2019.
23. Community framework for state aid for research and development and innovation (2006/C 323/01) // Offic. J. of the EU. – 2006. – Vol. 49. – P. C323/1–C323/26.

24. Economic cluster [Electronic resource] // The Reut Institute. – Mode of access: <http://reut-institute.org/en/Publication.aspx?PublicationId=3753>. – Date of access: 08.02.2019.

25. Vertakova, Yu. Clustering of socio-economic space: theoretical approaches and russian experience / Yu. Vertakova, I. Risin // *Procedia Economics and Finance*. – 2015. – Vol. 27. – P. 538–547. [https://doi.org/10.1016/s2212-5671\(15\)01030-8](https://doi.org/10.1016/s2212-5671(15)01030-8)

References

1. Pilipuk A. V., Gusakov E. V., Suboch F. I. Institutional space of the cluster agri-food system of the Eurasian Economic Union: aspects of theory and practice. Minsk, 2016. 265 p. (in Russian).
2. Petti V. Tax treaty. *Anthology of Economic Classics. Vol. 1*. Moscow, 1991, pp. 5–78 (in Russian).
3. Smith A. Study of the nature and the causes of the wealth of peoples. *Anthology of Economic Classics. Vol. 1*. Moscow, 1991, pp. 79–396 (in Russian).
4. Edwards M., Hoover E. *The challenge of being single*. Los Angeles, 1974. 241 p.
5. Porter M. *On competition*. Saint Petersburg, 2000. 495 p. (in Russian).
6. Porter M. *On competition*. Moscow, 2005. 608 p. (in Russian).
7. Schmitz H. On the clustering of small firms. *IDS Bulletin*, 1992, vol. 23, no. 3, pp. 64–69. <https://doi.org/10.1111/j.1759-5436.1992.mp23003012.x>
8. Enright M. Regional clusters and economic development: a research agenda. Staber U., Schaefer N., Sharma B. (eds.) *Business networks: prospects for regional development*. Berlin, New York, 1996, pp. 190–213. <https://doi.org/10.1515/9783110809053.190>
9. Swann P., Prevezer M. A comparison of the dynamics of industrial clustering in computing and biotechnology. *Research Policy*, 1996, vol. 25, no. 7, pp. 1139–1157. [https://doi.org/10.1016/s0048-7333\(96\)00897-9](https://doi.org/10.1016/s0048-7333(96)00897-9)
10. Rosenfeld S. Bringing business clusters into the mainstream of economics development. *European Planning Studies*, 1997, vol. 5, no. 1, pp. 3–23. <https://doi.org/10.1080/09654319708720381>
11. Swann G. M. P., Prevezer M., Stout D. *The dynamics of industrial clustering: international comparisons in computing and biotechnology*. Oxford, 1998. 347 p.
12. Van de Hove N., Roelandt T., Grosfeld T. *Cluster specialization patterns and innovation styles*. Den Haag, 1998. 46 p.
13. Porter M. E. Clusters and the new economics of competition. *Harvard Business Review*, 1998, vol. 76, no. 6, pp. 77–90.
14. Feser E. J. Old and new theories of industry clusters. Steiner M. (ed.) *Clusters and regional specialization*. London, 1998, pp. 18–40.
15. Elsner W. An industrial policy agenda 2000 and beyond: experience, theory and policy. Elsner W., Groenewegen J. (eds.) *Industrial policies after 2000*. Dordrecht, 2000, pp. 411–486. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3996-0_14
16. Roelandt T. J. A., Hertog D. Cluster analysis and cluster-based policy making in OECD countries: an introduction to the theme. *Boosting innovation: the cluster approach*. Paris, 1999, pp. 9–26.
17. Bergman E. M., Feser E. J. *Industrial and regional clusters: concepts and comparative applications*. Morgantown, 1999. Available at: <http://www.rri.wvu.edu/WebBook/Bergman-Feser/contents.htm> (accessed 8 February 2019).
18. Simmie J., Sennet J. Innovation in the London metropolitan region. Hart D. C. (ed.) *Innovative clusters and competitive cities in the UK and Europe*. Oxford, 1999.
19. Egan T. *Toronto competes: an assessment of Toronto's global competitiveness*. Toronto, 2000. 72 p.
20. Van den Berg L., Braun E., Van Winden W. Growth clusters in European cities: an integral approach. *Urban Studies*, 2001, vol. 38, no. 1, pp. 185–205. <https://doi.org/10.1080/00420980124001>
21. Crouch C., Farrell H. Great Britain: falling through the holes in the network concept. *Local production system in Europe: rise or demise?* Oxford, 2001, pp. 154–211.
22. den Hertog P., Leyten J., Limpens I., Whalley J. *Approaches to cluster analysis and its rationale as a basis of policy*. Available at: http://old.tci-network.org/media/asset_publics/resources/000/000/779/original/cluster_analysis-hertog.pdf (accessed 8 February 2019).
23. Community framework for state aid for research and development and innovation (2006/C 323/01). *Official Journal of the EU*, 2006, vol. 49, pp. C323/1–C323/26.
24. Economic cluster. *The Reut Institute*. Available at: <http://reut-institute.org/en/Publication.aspx?PublicationId=3753> (accessed 8 February 2019).
25. Vertakova Yu., Risin I. Clustering of socio-economic space: theoretical approaches and russian experience. *Procedia Economics and Finance*, 2015, vol. 27, pp. 538–547. [https://doi.org/10.1016/s2212-5671\(15\)01030-8](https://doi.org/10.1016/s2212-5671(15)01030-8)

Информация об авторе

Гусаков Егор Владимирович – канд. экон. наук, доцент, заведующий сектором. Институт системных исследований в АПК НАН Беларуси (ул. Казинца, 103, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ego-6@mail.ru.

Information about the author

Gusakov Egor Vladimirovich – Ph. D. (Economics), Associate professor, Head of the Sector. Institute of System Research in Agroindustrial Complex of the National Academy of Sciences of Belarus (103, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ego-6@mail.ru.