

# ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

2024. Т. 68. № 3

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, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

**В. Л. Гурский**

главный ученый секретарь Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
(заместитель главного редактора)

**А. В. Кильчевский**

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

**С. А. Чижик**

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

**Т. П. Петрович**

(ведущий редактор журнала)

**С. В. Абламейко**, Белорусский государственный университет, Республика Беларусь

**Т. И. Адуло**, Институт философии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**В. В. Азаренко**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**О. Ю. Баранов**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**В. Г. Богдан**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**М. А. Богдасаров**, Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина, Республика Беларусь

**П. А. Витязь**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**И. Д. Вологовский**, Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,  
Республика Беларусь

**А. А. Волчек**, Брестский государственный технический университет, Республика Беларусь

**С. В. Гапоненко**, Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**А. Я. Григорьев**, Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого Национальной академии наук  
Беларуси, Республика Беларусь

**А. Е. Дайнеко**, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Республика Беларусь

**Н. Желев**, Абергейский университет, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

**В. Г. Залесский**, Физико-технический институт Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

**А. И. Иванец**, Министерство образования Республики Беларусь, Республика Беларусь

- Н. С. Казак**, Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Н. Н. Казанский**, Институт лингвистических исследований Российской академии наук, Российская Федерация  
**И. А. Карпов**, Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь  
**С. П. Карпов**, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Российская Федерация  
**А. А. Коваленя**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Э. И. Коломиец**, Государственное научно-производственное объединение «Химический синтез и биотехнологии», Республика Беларусь  
**В. В. Лапа**, Институт почвоведения и агрохимии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**М. Ларссон**, Университетский научный центр Алба Нова Стокгольмского университета, Королевство Швеция  
**А. П. Ласковнев**, Физико-технический институт Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**В. Г. Левашкевич**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Н. М. Литвинко**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**В. Ф. Логиннов**, Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**П. С. Лопух**, Белорусский государственный университет, Республика Беларусь  
**В. К. Лукашевич**, Институт философии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**С. А. Лысенко**, Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Г. Маркхам**, Институт мозга, Центр неврологии и технологии Швейцарского федерального института технологий, Швейцарская Конфедерация  
**А. А. Махнач**, Институт геологии Научно-производственного центра по геологии, Республика Беларусь  
**В. А. Орлович**, Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**В. Н. Пармон**, Российская академия наук, Российская Федерация  
**О. Г. Пенязьков**, Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**И. Д. Рашаль**, Институт биологии Латвийского университета, Латвийская Республика  
**Б. А. Ривжа**, Латвийская академия сельскохозяйственных и лесных наук, Латвийская Республика  
**В. П. Русак**, Институт языкознания имени Якуба Коласа Центра исследований белорусской культуры, языка и литературы Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**И. В. Саверченко**, Институт литературоведения имени Янки Купалы Центра исследований белорусской культуры, языка и литературы Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**В. А. Садовничий**, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Российская Федерация  
**В. Г. Сафонов**, Институт математики Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Н. В. Смехович**, Институт истории Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Д. В. Тапальский**, Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**А. В. Тузиков**, Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Тьяу Ван Минь**, Вьетнамская академия наук и технологий, Социалистическая Республика Вьетнам  
**С. А. Усанов**, Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**Ю. С. Харин**, Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики и информатики, Республика Беларусь  
**Л. В. Хотылева**, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**А. Цайлингер**, Австрийская академия наук, Австрийская Республика  
**И. П. Шейко**, Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству, Республика Беларусь  
**А. Г. Шумилин**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь  
**С. С. Щербаков**, Президиум Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь

*Адрес редакции:*

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, Минск, Республика Беларусь.  
Тел.: +375 17 272-19-19; e-mail: doklady\_nanb@mail.ru  
doklady.belnauka.by*

---

ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ. 2024. Т. 68. № 3

*Выходит на русском, белорусском и английском языках*

---

Редактор Т. П. Петрович  
Компьютерная верстка Н. И. Кашуба

Сдано в набор 03.06.2024. Выпуск в свет 27.06.2024. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 138 экз. Заказ 125.

Цена: индивидуальная подписка – 13,34 руб.; ведомственная подписка – 31,28 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, 220084, г. Минск, Республика Беларусь.

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука».  
Доклады НАН Беларуси, 2024

# DOKLADY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

---

2024. Vol. 68. No. 3

---

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

**Vasily L. Gursky**

Chief Scientific Secretary of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
(Associate Editor-in-Chief)

**Alexander V. Kilchevsky**

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

**Tatiana P. Petrovich**

(Lead Editor)

**Sergey V. Ablameyko**, Belarusian State University, Republic of Belarus

**Tadeouch I. Adoulo**, Institute of Philosophy of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Vladimir V. Azarenko**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Oleg Yu. Baranov**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Vasily G. Bogdan**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Maxim A. Bogdasarov**, Brest State A. Pushkin University, Republic of Belarus

**Chau Van Minh**, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam

**Alexey Ye. Dayneko**, Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, Republic of Belarus

**Sergey V. Gaponenko**, B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Andrey Ya. Grigoriev**, Institute of Mechanics of Metal-Polymeric Systems named after V. A. Bely of the National Academy  
of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Andrei I. Ivanets**, Ministry of Education of the Republic of Belarus, Republic of Belarus

**Igor A. Karpov**, Belarusian State Medical University, Republic of Belarus

**Sergey P. Karpov**, Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

**Nikolay S. Kazak**, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

**Nikolay N. Kazansky**, Institute for Linguistic Studies of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation

**Yuri S. Kharin**, Research Institute of Applied Problems of Mathematics and Informatics, Republic of Belarus

**Lyubov V. Khotylova**, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Emilia I. Kolomiets**, State Research and Production Association “Chemical Synthesis and Biotechnology”, Republic of Belarus  
**Alexander A. Kovalenya**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Vitaly V. Lapa**, Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Mats Larsson**, Alba Nova University Center of the University of Stockholm, Sweden  
**Alexander P. Laskovnev**, Physical-Technical Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Vladimir G. Levashkevich**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Nataliya M. Litvinko**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Vladimir F. Loginov**, Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Petr S. Lopukh**, Belarusian State University, Republic of Belarus  
**Vladimir K. Lukashevich**, Institute of Philosophy of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Sergey A. Lysenko**, Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Anatoly A. Makhnach**, Institute of Geology, Republic of Belarus  
**Henry Markram**, Brain Institute, Center for Neurology and Technology of the Swiss Federal Institute of Technology, Switzerland  
**Valentin A. Orlovich**, B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Valentin N. Parmon**, Russian Academy of Sciences, Russian Federation  
**Oleg G. Penyazkov**, A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Isaak D. Rashal**, Institute of Biology of the University of Latvia, Latvia  
**Baiba A. Rivza**, Latvian Academy of Agricultural and Forestry Sciences, Latvia  
**Valentina P. Rusak**, Institute of Linguistics named after Yakub Kolas of the Center for Research of Belarusian Culture, Language and Literature of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Viktor A. Sadovnichiy**, Lomonosov Moscow State University, Russian Federation  
**Vasily G. Safonov**, Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Ivan V. Saverchenko**, Institute of Literary Studies named after Yanka Kupala of the Center for Research of Belarusian Culture, Language and Literature of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Sergey S. Shcherbakov**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Ivan P. Sheyko**, Scientific and Practical Center for Animal Breeding, Republic of Belarus  
**Alexander G. Shumilin**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Nikolay V. Smekhovich**, Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Dmitry V. Tapalski**, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Alexander V. Tuzikov**, United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Sergey A. Usanov**, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Petr A. Vityaz**, Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Aliaksandr A. Volchak**, Brest State Technical University, Republic of Belarus  
**Igor D. Volotovskiy**, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Vitali G. Zaleski**, Physical-Technical Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus  
**Anton Zeilinger**, Austrian Academy of Sciences, Austria  
**Nikolas Zhelev**, Abertay University, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland

*Address of the Editorial Office:*

*1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.  
Phone: +375 17 272-19-19; e-mail: doklady\_nanb@mail.ru  
doklady.belnauka.by*

---

DOKLADY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS. 2024. Vol. 68. No. 3

*Printed in Russian, Belarusian and English languages*

---

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

Sent for press 03.06.2024. Output 27.06.2024. Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset paper.  
Digital press. Printed sheets 10.23. Publisher’s signatures 11.3. Circulation 138 copies. Order 125.

Price: individual subscription – 13.34 BYN, departmental subscription – 31.28 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., 220084, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE “Publishing House “Belaruskaya Navuka”.  
Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus, 2024



## СОДЕРЖАНИЕ

### МАТЕМАТИКА

- Калинин А. И., Лавринович Л. И.** Асимптотический метод решения задачи оптимизации переходного процесса в трехтемповой сингулярно возмущенной системе ..... 183
- Деменчук А. К., Коных А. В.** Об одном усилении теоремы Массеры о существовании периодических решений у линейных дифференциальных периодических систем ..... 188

### ИНФОРМАТИКА

- Андрианов А. М., Фурс К. В., Карпенко А. Д., Войтко Т. Д., Тузиков А. В.** *De novo* дизайн и виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов тирозинкиназы Vcr-Abl с помощью технологий глубокого обучения и молекулярного моделирования ..... 196

### ХИМИЯ

- Щербакова В. Б., Свиридова Т. В., Свиридов Д. В., Агабеков В. Е.** Механохимическая структурная наноинженерия гетерооксидных фотокатализаторов  $TiO_2/V_2O_5$ , обеспечивающих аккумуляцию фотоиндуцированного заряда ..... 207

### БИОЛОГИЯ

- Плакс Д. П.** О двух новых семействах акантодовых рыб (*Acanthodii*) ..... 214
- Шепетько М. Н., Михаленко Е. П., Щаюк А. Н., Мириленко Л. В., Горбатенко Л. В., Кильчевский А. В.** Влияние полиморфизма гена *VEGF* на выживаемость пациентов при немелкоклеточном раке легкого ..... 220

### МЕДИЦИНА

- Митюкова Т. А.** Анализ влияния радиационных воздействий на активность тиреоидтранспортных систем крови: связь с особенностями тиреоидного статуса ..... 229

### НАУКИ О ЗЕМЛЕ

- Лысенко С. А.** Численное моделирование микроклимата повторно заболачиваемых земель Белорусского Полесья ..... 238

### ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Сапсалёв Д. В., Мельникова Г. Б., Аксютц А. В., Толстая Т. Н., Котов Д. А., Чижик С. А.** Композиционные покрытия полиметилметакрилата с наночастицами диоксида кремния для емкостных датчиков контроля содержания никеля в воде ..... 247

### АГРАРНЫЕ НАУКИ

- Шейко И. П., Шейко Р. И., Приступа Н. В., Янович Е. А., Заяц В. Н., Красовская М. В.** Продуктивные качества свиней внутрипородного типа «Припятский» в породе ландрас ..... 255

**CONTENTS****MATHEMATICS**

- Kalinin A. I., Lavrinovich L. I.** Asymptotic method for solving the problem of transition process optimization in a three-tempo singularly perturbed system ..... 183
- Demenchuk A. K., Konuh A. V.** About one strengthening of Massera's existence theorem of periodic solutions of linear differential periodic systems ..... 188

**INFORMATICS**

- Andrianov A. M., Furs K. V., Karpenko A. D., Vaitko T. D., Tuzikov A. V.** *De novo* design and virtual screening of potential Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors using deep learning and molecular modeling technologies..... 196

**CHEMISTRY**

- Shcherbakova V. B., Sviridova T. V., Sviridov D. V., Agabekov V. E.** Mechanochemical structural nanoengineering of heterooxide photocatalysts  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  capable of accumulating photo-induced charges ..... 207

**BIOLOGY**

- Plax D. P.** About two new families of acanthodian fishes (Acanthodii)..... 214
- Shepetko M. N., Mikhaleiko A. P., Shchayuk A. N., Mirilenko L. V., Gorbatenko L. V., Kilchevsky A. V.** Effect of *VEGF* gene polymorphism on the survival of a patient with non-small cell lung cancer..... 220

**MEDICINE**

- Mityukova T. A.** Analysis of the radiation effect on the activity of thyroid blood transport systems: connection with the features of thyroid status ..... 229

**EARTH SCIENCES**

- Lysenko S. A.** Numerical modeling of microclimate of re-waterlogged lands of Belarusian Polesie ..... 238

**TECHNICAL SCIENCES**

- Sapsaliou D. V., Melnikova G. B., Aksiuchyts A. V., Tolstaya T. N., Kotov D. A., Chizhik S. A.** Composite coatings of poly(methyl methacrylate) with silicon dioxide nanoparticles for capacitive sensors of nickel content control in water ..... 247

**AGRARIAN SCIENCES**

- Sheiko I. P., Sheiko R. I., Pristupa N. V., Yanovich E. A., Zayats V. N., Krasovskaya M. V.** Production traits of pigs of intrabreed type "Pripyatsky" in the Landrace breed at breeding enterprises..... 255

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

**МАТЕМАТИКА**  
**MATHEMATICS**

УДК 517.977  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-183-187>

Поступило в редакцию 12.12.2023  
Received 12.12.2023

**А. И. Калинин, Л. И. Лавринович**

*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

**АСИМПТОТИЧЕСКИЙ МЕТОД РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ОПТИМИЗАЦИИ  
ПЕРЕХОДНОГО ПРОЦЕССА В ТРЕХТЕМПОВОЙ СИНГУЛЯРНО  
ВОЗМУЩЕННОЙ СИСТЕМЕ**

*(Представлено членом-корреспондентом В. В. Гороховиком)*

**Аннотация.** Рассматривается задача о построении переходного процесса с минимальными энергетическими затратами для линейной сингулярно возмущенной системы, содержащей три группы переменных с существенно различными скоростями изменения. Строятся асимптотические приближения к решению этой задачи в виде программы и обратной связи. Основное достоинство предлагаемых вычислительных процедур состоит в том, что при их применении исходная задача распадается на три невозмущенные задачи оптимального управления меньшей размерности.

**Ключевые слова:** малый параметр, сингулярно возмущенная система, квадратичный функционал, оптимальное управление, обратная связь, асимптотические приближения

**Для цитирования.** Калинин, А. И. Асимптотический метод решения задачи оптимизации переходного процесса в трехтепловой сингулярно возмущенной системе / А. И. Калинин, Л. И. Лавринович // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 183–187. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-183-187>

**Anatoly I. Kalinin, Leonid I. Lavrinovich**

*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

**ASYMPTOTIC METHOD FOR SOLVING THE PROBLEM OF TRANSITION PROCESS OPTIMIZATION  
IN A THREE-TEMPO SINGULARLY PERTURBED SYSTEM**

*(Communicated by Corresponding Member Valentine V. Gorokhovich)*

**Abstract.** The problem of constructing a transition process with minimal energy costs for a linear singularly perturbed system containing three groups of variables with significantly different rates of change is considered. Asymptotic approximations to solving this problem are constructed in the form of an open-loop and feedback controls. The main advantage of the proposed computational procedures is that the original problem is split into three unperturbed optimal control problems of lower dimension.

**Keywords:** small parameter, singularly perturbed system, quadratic functional, optimal control, feedback, asymptotic approximations

**For citation.** Kalinin A. I., Lavrinovich L. I. Asymptotic method for solving the problem of transition process optimization in a three-tempo singularly perturbed system. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 183–187 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-183-187>

**Введение.** В математической теории оптимальных процессов значительное внимание уделяется задачам оптимизации сингулярно возмущенных систем, содержащих малые параметры при части производных. Это вызвано эффективностью асимптотических методов решения таких

задач, при применении которых исходная задача распадается на задачи оптимального управления меньшей размерности. Кроме того, асимптотический подход позволяет избежать интегрирования сингулярно возмущенных систем, которые являются жесткими.

В первых работах, посвященных задачам оптимального управления с сингулярными возмущениями, рассматривались динамические системы, содержащие только две группы переменных с существенно различными скоростями изменения, которые были названы медленными и быстрыми переменными [1–4]. В дальнейшем появились работы по оптимизации систем с несколькими группами быстрых переменных, которые содержали при производных параметры различных порядков малости. Их обзор содержится в [5]. Настоящее сообщение посвящено построению асимптотических приближений в виде программы и обратной связи к решению задачи об управлении с минимальными энергетическими затратами сингулярно возмущенной системой с двумя группами быстрых переменных.

**Постановка задачи.** В классе  $r$ -мерных управляющих воздействий  $u(t) = (u_1(t), \dots, u_r(t))$ ,  $t \in T = [t_*, t^*]$ , с кусочно-непрерывными компонентами рассмотрим следующую задачу оптимального управления:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= A_{11}x + A_{12}y + A_{13}z + B_1u, \quad x(t_*) = x^*, \\ \mu \dot{y} &= A_{21}x + A_{22}y + A_{23}z + B_2u, \quad y(t_*) = y^*, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \mu^2 \dot{z} &= A_{31}x + A_{32}y + A_{33}z + B_3u, \quad z(t_*) = z^*, \\ x(t^*) &= 0, \quad y(t^*) = 0, \quad z(t^*) = 0, \end{aligned} \quad (2)$$

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_{t^*}^{t^*} u^T P u dt \rightarrow \min, \quad (3)$$

где  $\mu$  – малый положительный параметр;  $t_*$ ,  $t^*$  – заданные моменты времени ( $t_* < t^*$ );  $x$  –  $n_1$ -вектор медленных переменных;  $y$ ,  $z$  – векторы быстрых переменных размерности  $n_2$  и  $n_3$  соответственно. Остальные элементы задачи имеют соответствующие размеры. В критерии качества  $P$  – положительно-определенная симметрическая матрица.

**П р е д п о л о ж е н и е 1.** Матрицы  $A_{33}$ ,  $C = A_{22} - A_{23}A_{33}^{-1}A_{32}$  устойчивые, т. е. действительные части всех их собственных значений отрицательны.

Введем понятия, которые позволят уточнить то, что будем понимать под асимптотическими приближениями к решению рассмотренной задачи.

**О п р е д е л е н и е 1.** Управление  $u^{(N)}(t, \mu)$ ,  $t \in T$ , с кусочно-непрерывными компонентами назовем (программным) асимптотически субоптимальным управлением  $N$ -го порядка ( $N = 0, 1, 2, \dots$ ), если оно переводит динамическую систему (1) в состояние  $O(\mu^{N+1})$  и отклоняется по критерию качества (3) от оптимального управления на величину того же порядка малости.

**О п р е д е л е н и е 2.** Вектор-функцию  $u^{(N)}(x, y, z, t, \mu)$  назовем асимптотически субоптимальной обратной связью  $N$ -го порядка, если для любого начального состояния  $(x^*, y^*, z^*, t^*)$ ,  $t_* < t^*$ , имеет место  $u^{(N)}(x^*, y^*, z^*, t^*, \mu) = u^{(N)}(t^*, \mu)$ , где  $u^{(N)}(t, \mu)$ ,  $t \in T$ , – асимптотически субоптимальное управление  $N$ -го порядка в задаче (1)–(3).

Настоящее сообщение посвящено построению асимптотически субоптимальных управлений в задаче (1)–(3). Кроме того, строится асимптотически субоптимальная обратная связь нулевого порядка.

**Базовые задачи.** Основная идея применяемого подхода состоит в асимптотическом разложении по целым степеням малого параметра начальных значений (в момент времени  $t^*$ ) сопряженных переменных – конечномерных элементов, по которым можно легко восстановить решение задачи. Старшие коэффициенты этих разложений могут быть найдены в результате решения трех базовых невозмущенных задач оптимального управления с  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$  фазовыми переменными соответственно. Первой из них является вырожденная задача

$$\dot{x} = A_0x + B_0u, \quad x(t^*) = x^*, \quad x(t^*) = 0,$$

$$J_1(u) = \frac{1}{2} \int_{t^*}^{t^*} u^T P u dt \rightarrow \min,$$

где

$$A_0 = A_{11} - A_{13}A_{33}^{-1}A_{31} - (A_{21} - A_{13}A_{33}^{-1}A_{32})C^{-1}(A_{21} - A_{23}A_{33}^{-1}A_{31}),$$

$$B_0 = B_1 - A_{13}A_{33}^{-1}B_3 - (A_{12} - A_{13}A_{33}^{-1}A_{32})C^{-1}D,$$

$$D = B_2 - A_{23}A_{33}^{-1}B_3.$$

В дальнейшем эту задачу будем называть первой базовой.

Во второй базовой задаче

$$\dot{y} = Cy + Du, \quad y(0) = C^{-1}Du^0(t^*),$$

$$y(-\infty) = 0, \quad J_2(u) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^0 u^T P u ds \rightarrow \min,$$

$u^0(t), t \in T$ , – решение первой базовой задачи.

Третья базовая задача имеет вид

$$\dot{z} = A_{33}z + B_3u, \quad z(0) = A_{33}^{-1}B_3(u^0(t^*) + u^*(0)),$$

$$z(-\infty) = 0, \quad J_3(u) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^0 u^T P u d\tau \rightarrow \min,$$

где  $u^*(s), s \leq 0$ , – решение второй базовой задачи. Обозначим через  $u^*(\tau), \tau \leq 0$ , – оптимальное управление в третьей базовой задаче.

**П р е д п о л о ж е н и е 2.** *Динамические системы в базовых задачах являются вполне управляемыми [6].*

Сделанные предположения гарантируют существование и единственность решений базовых задач, которые являются нормальными экстремалиями.

**Т е о р е м а.** *При выполнении предположений 1, 2 в задаче (1)–(3) с достаточно малым  $\mu$  существует единственное оптимальное управление, представимое в виде*

$$u^0(t, \mu) = P^{-1}(B_1^T \psi_1^0(t, \mu) + B_2^T \psi_2^0(t, \mu) + B_3^T \psi_3^0(t, \mu)), \quad t \in T.$$

*Начальные значения  $\lambda(\mu) = \psi_1^0(t^*, \mu)$ ,  $v(\mu) = \psi_2^0(t^*, \mu)$ ,  $\eta(\mu) = \psi_3^0(t^*, \mu)$  вектора сопряженных переменных  $(\psi_1^0(t, \mu), \psi_2^0(t, \mu), \psi_3^0(t, \mu))$ ,  $t \in T$ , который в силу принципа максимума [7] соответствует оптимальному управлению, допускают асимптотические разложения*

$$\lambda(\mu) \sim \lambda_0 + \sum_{k=1}^{\infty} \mu^k \lambda_k, \quad v(\mu) \sim v_0 + \sum_{k=1}^{\infty} \mu^k v_k, \quad \eta(\mu) \sim \eta_0 + \sum_{k=1}^{\infty} \mu^k \eta_k,$$

в которых

$$v_0 = \sigma_0 - ((A_{12} - A_{13}A_{33}^{-1}A_{32})C^{-1})^T \lambda_0, \quad \eta_0 = \chi_0 - (A_{13}A_{33}^{-1})^T \lambda_0 + (A_{23}A_{33}^{-1})^T v_0,$$

а  $\lambda_0, \sigma_0, \chi_0$  – начальные значения сопряженных переменных соответственно в первой, второй и третьей базовых задачах.

**Построение асимптотически субоптимальных управлений.** На основе конструктивного доказательства теоремы, которое опирается на принцип максимума и метод пограничных функций [8], разработан алгоритм, позволяющий для заданного числа  $N$  построить асимптотическое субоптимальное управление  $N$ -го порядка в рассмотренной задаче. Асимптотически субоптимальное управление нулевого порядка представимо в виде



$$u^{(0)}(t, \mu) = u^0(t) + u^* ((t - t^*) / \mu) + u^* ((t - t^*) / \mu^2), \quad t \in T, \quad (4)$$

и может быть сформировано непосредственно после решения базовых задач. Заметим, что управление (4) не зависит от начальных состояний  $y_*$  и  $z_*$  векторов быстрых переменных. Для построения асимптотически субоптимальных управлений более высокого порядка нужно дополнительно интегрировать невозмущенные системы линейных дифференциальных уравнений и находить решения невырожденных линейных алгебраических систем.

**Асимптотически субоптимальный синтез.** Введем в рассмотрение матрицу

$$C_1(t) = \int_t^{t^*} \Phi_0(t) P^{-1} \Phi_0^T(t) dt, \quad (5)$$

которая формируется в ходе решения первой базовой задачи, где

$$\Phi_0(t) = F_0(t) B_0, \quad t \in T,$$

а  $F_0(t)$ ,  $t \in T$ ,  $-(n \times n)$ -матричная функция, являющаяся решением начальной задачи

$$\dot{F}_0 = -F_0 A_0(t), \quad F_0(t^*) = E_n.$$

С решением второй базовой задачи связана матрица

$$C_2 = \int_{-\infty}^0 (\Pi \Phi(s) P^{-1} \Pi \Phi^T(s)) ds, \quad (6)$$

где  $\Pi \Phi(s) = G(s) D$ ,  $s \leq 0$ , а  $G(s)$ ,  $s \leq 0$ ,  $-(n_2 \times n_2)$ -матричная функция, удовлетворяющая дифференциальному уравнению

$$\frac{dG}{ds} = -GC, \quad G(0) = E_{n_2}.$$

В процессе решения третьей базовой задачи формируется матрица

$$C_3 = \int_{-\infty}^0 (Q \Phi(\tau) P^{-1} Q \Phi^T(\tau)) d\tau, \quad (7)$$

где  $Q \Phi(\tau) = G_1(\tau) B_2$ ,  $\tau \leq 0$ , а  $G_1(\tau)$ ,  $\tau \leq 0$ ,  $-(n_3 \times n_3)$ -матричная функция, удовлетворяющая дифференциальному уравнению

$$\frac{dG_1}{d\tau} = -G_1 A_{33}, \quad G_1(0) = E_{n_3}.$$

При выполнении предположения 2 в силу неявного критерия управляемости [5] матрицы (5)–(7) будут невырожденными.

Асимптотически субоптимальная обратная связь нулевого порядка имеет вид

$$\begin{aligned} u^{(0)}(x, y, z, t, \mu) = \\ = P^{-1} \left( -B_1^T F_0^T(t) + (B_2^T + B_3^T (A_{23} A_{33}^{-1})^T) (C_2^{-1} C^{-1} D P^{-1} B_0^T - ((A_{12} - A_{13} A_{33}^{-1} A_{32}) C^{-1})^T) + \right. \\ \left. + B_3^T (C_3^{-1} A_{33}^{-1} B_3 (P^{-1} B_0^T + P^{-1} (C^{-1} D)^T C_2^{-1} C^{-1} D P^{-1} B_0^T - (A_{13} A_{33}^{-1})^T) \right) C_1^{-1}(t) F_0(t) x. \end{aligned}$$

Отметим, что построенная обратная связь не зависит от текущих позиций векторов быстрых переменных.

Применяемый подход позволяет исследовать задачи, в которых имеется несколько групп быстрых переменных с иерархией скоростей по целым степеням малого параметра. При этом количество задач, на которые распадается исходная задача, равно количеству групп разнотемповых переменных. Такое обобщение вносит в алгоритм непринципиальные изменения, которые легко

прослеживаются на примере рассмотренной задачи. В то же время это приводит к громоздким формулам.

Отметим также, что развитие полученных результатов на нестационарные системы с достаточно гладкими коэффициентами не вызывает принципиальных трудностей.

**Заключение.** Предложены вычислительные процедуры построения асимптотических приближений к решению рассмотренной задачи в виде программы и обратной связи. При реализации предлагаемых алгоритмов исходная задача оптимального управления распадается на три невозмущенные задачи меньшей размерности. Такая декомпозиция позволяет эффективно решать задачи оптимизации динамических систем с большим числом фазовых переменных. Кроме того, вычислительные процедуры алгоритмов не содержат интегрирований жестких систем.

### Список использованных источников

1. Дмитриев, М. Г. Сингулярные возмущения в задачах управления / М. Г. Дмитриев, Г. А. Курина // Автоматика и телемеханика. – 2006. – № 1. – С. 3–51.
2. Калинин, А. И. Асимптотика решений возмущенных задач оптимального управления / А. И. Калинин // Изв. РАН. Техн. кибернетика. – 1994. – № 3. – С. 104–114.
3. Singular perturbation and time scales in control theories and applications. An overview 2002–2012 / Y. Zhang [et al.] // Int. J. Information and Systems Sciences. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 1–36.
4. Kokotovic, P. V. Singular perturbations in systems and control / P. V. Kokotovic, H. K. Khalil. – New York, 1986.
5. Курина, Г. А. Сингулярно возмущенные задачи с разнотемповыми быстрыми переменными / Г. А. Курина, М. А. Калашникова // Автоматика и телемеханика. – 2022. – № 11. – С. 3–61. <https://doi.org/10.31857/S0005231022110010>
6. Красовский, Н. Н. Теория управления движением / Н. Н. Красовский. – М., 1968. – 476 с.
7. Математическая теория оптимальных процессов / Л. С. Понтрягин [и др.]. – М., 1983. – 4-е изд. – 392 с.
8. Васильева, А. Б. Асимптотические методы в теории обыкновенных дифференциальных уравнений с малыми параметрами при старших производных / А. Б. Васильева // Журн. вычисл. математики и матем. физики. – 1963. – Т. 3, № 4. – С. 611–642.

### References

1. Dmitriev M. G., Kurina G. A. Singular perturbations in control problems. *Automation and Remote Control*, 2006, vol. 67, no. 1, pp. 1–43. <https://doi.org/10.1134/s0005117906010012>
2. Kalinin A. I. The Asymptotics of the Solution of Perturbed Optimal Control Problems. *International Journal of Computer and Systems Sciences*, 1995, vol. 33, pp. 75–84.
3. Zhang Y., Naidu D. S., Cai C., Zou Y. Singular perturbation and time scales in control theories and applications. An overview 2002–2012. *International Journal of Information and Systems Sciences*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 1–36.
4. Kokotovic P. V., Khalil H. K. *Singular perturbations in systems and control*. New York, 1986.
5. Kurina G. A., Kalashnikova M. A. Singularly Perturbed Problems with Multi-Tempo Fast Variables. *Automation and Remote Control*, 2022, vol. 83, no. 11, pp. 1679–1723. <https://doi.org/10.1134/s00051179220110017>
6. Krasovskii N. N. *Theory of control of motion: linear systems*. Moscow, 1968. 476 p. (in Russian).
7. Pontryagin L. S., Boltyanskii V. G., Gamkrelidze R. V., Mishchenko E. F. *The mathematical theory of optimal processes*. 4th ed. Moscow, 1983. 392 p. (in Russian).
8. Vasil'eva A. B. Asymptotic methods in the theory of ordinary differential equations containing small parameters in front of the higher derivatives. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, 1963, vol. 3, no. 4, pp. 823–863. [https://doi.org/10.1016/0041-5553\(63\)90381-1](https://doi.org/10.1016/0041-5553(63)90381-1)

### Информация об авторах

Калинин Анатолий Иосифович – д-р физ.-мат. наук, профессор. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kalininai@bsu.by. ORCID: 0000-0002-3223-2338.

Лавринович Леонид Иванович – канд. физ.-мат. наук, доцент. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lavrinovich@bsu.by. ORCID: 0000-0002-7698-0207.

### Information about the authors

Kalinin Anatoly I. – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kalininai@bsu.by. ORCID: 0000-0002-3223-2338.

Lavrinovich Leonid I. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate Professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lavrinovich@bsu.by. ORCID: 0000-0002-7698-0207.

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 517.925.52 + 517.926.4

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-188-195>

Поступило в редакцию 03.01.2024

Received 03.01.2024

А. К. Деменчук<sup>1</sup>, А. В. Конюх<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт математики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>Белорусский государственный экономический университет, Минск, Республика Беларусь**ОБ ОДНОМ УСИЛЕНИИ ТЕОРЕМЫ МАССЕРЫ О СУЩЕСТВОВАНИИ ПЕРИОДИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ У ЛИНЕЙНЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

(Представлено академиком Н. А. Изобовым)

**Аннотация.** Согласно теореме Массеры обыкновенная дифференциальная линейная неоднородная периодическая система имеет периодическое решение с периодом, совпадающим с периодом системы, если и только если эта система имеет ограниченное решение. В работе вводится класс  $\mathcal{L}$  вектор-функций, названных растущими медленнее линейной функции, содержащий класс  $\mathcal{B}$  ограниченных вектор-функций в качестве собственного подкласса. Доказано, что приведенная выше теорема Массеры останется верной, если в ее формулировке ограниченное решение заменить решением, растущим медленнее линейной функции. Показано, что множество  $\mathcal{B}$  в метрическом пространстве  $(\mathcal{L}, \text{dist}_c)$ , где  $\text{dist}_c$  – метрика равномерной сходимости вектор-функций на отрезках, имеет первую категорию по Бэру, т. е. почти все в смысле категории вектор-функций пространства  $(\mathcal{L}, \text{dist}_c)$  не являются ограниченными, что показывает существенность полученного усиления теоремы Массеры.

**Ключевые слова:** линейная периодическая система, периодические решения, теорема Массеры

**Для цитирования.** Деменчук, А. К. Об одном усилении теоремы Массеры о существовании периодических решений линейных дифференциальных периодических систем / А. К. Деменчук, А. В. Конюх // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 188–195. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-188-195>

Aleksandr K. Demenchuk<sup>1</sup>, Aleksandr V. Konuh<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>Belarusian State Economic University, Minsk, Republic of Belarus**ABOUT ONE STRENGTHENING OF MASSERA'S EXISTENCE THEOREM OF PERIODIC SOLUTIONS OF LINEAR DIFFERENTIAL PERIODIC SYSTEMS**

(Communicated by Academician Nikolay A. Izobov)

**Abstract.** According to Massera's theorem, an ordinary differential linear nonhomogeneous periodic system has a periodic solution with a period coinciding with that of the system if and only if this system has a bounded solution. We introduce the class  $\mathcal{L}$  of vector functions called growing slower than a linear function. This class contains the class  $\mathcal{B}$  of bounded vector functions in as its own subclass. It has been proved that Massera's above-mentioned theorem will remain true if in its formulation a bounded solution is replaced by a slower growing solution than a linear function. It is shown that the set  $\mathcal{B}$  in the metric space  $(\mathcal{L}, \text{dist}_c)$ , where  $\text{dist}_c$  is the uniform convergence metric vector functions on intervals, has Baer's first category, i. e. almost everything in the sense of the category of space vector functions  $(\mathcal{L}, \text{dist}_c)$  are not bounded. This fact shows the significance of the obtained strengthening of Massera's theorem.

**Keywords:** linear periodic system, periodic solution, Massera's theorem

**For citation.** Demenchuk A. K., Konuh A. V. About one strengthening of the Massera's existence theorem of periodic solutions of linear differential periodic systems. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 188–195 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-188-195>

**Введение.** Многие области современной физики и техники существенно основываются на колебательных процессах или используют их; колебательные процессы играют также важную, а порой и определяющую роль в значительной части природных явлений. Этими обстоятель-

ствами и обусловлена актуальность исследований в теории колебаний и необходимость ее развития. Хотя в современной теории колебаний разработан эффективный аппарат изучения колебаний в нелинейных системах, «линейная» часть теории остается важной и востребованной ее частью как в теоретическом, так и в практическом планах. При этом центр тяжести в практических методах исследований в значительной степени перенесен на системы линейных дифференциальных уравнений с периодическими коэффициентами (см., напр., [1–3] и мн. др. работы).

Остановимся более подробно на некоторых имеющих непосредственное отношение к настоящей работе исследованиях уругвайского математика Х. Л. Массеры по проблеме существования периодических решений обыкновенных дифференциальных периодических систем (напомним, что разрешенная относительно производной обыкновенная дифференциальная система называется периодической, если ее правая часть периодична по независимой переменной). Достаточно долгое время, вплоть до середины XX в., в теории колебаний считалось, что период периодической дифференциальной системы и период ее периодического решения соизмеримы. И только в 1950 г. Х. Л. Массера показал ошибочность этого предположения. Более того, он получил (в том числе и для линейных систем) условия существования решений, период которых несоизмерим с периодом самой системы [4]. Впоследствии такого рода решения, ввиду их необычности, были названы *сильно нерегулярными* [5, с. 17].

В том же 1950 г. Х. Л. Массера опубликовал еще одну работу [6] о существовании у периодической дифференциальной системы периодических решений того же, что и у системы, периода. В частности, им установлен следующий замечательный результат: в линейном случае существование ограниченного решения у периодической системы влечет за собой существование у нее периодического решения того периода, что и у системы. Другими словами, для существования у периодической линейной дифференциальной системы периодического решения с тем же, что и у системы, периодом необходимо и достаточно существования у нее ограниченного решения. Следовательно, эта теорема Массеры сводит задачу о наличии у периодической линейной дифференциальной системы периодического решения с тем же периодом, что и у системы, к задаче о наличии у нее ограниченного решения. Последняя задача проще исходной, поскольку класс ограниченных непрерывно дифференцируемых вектор-функций существенно шире его подкласса, состоящего из периодических вектор-функций (ниже словосочетание «существенно шире» получит в рассматриваемом случае строгое определение – см. предложение 1).

Таким образом, имеет место следующее достаточно неожиданное свойство: если линейная периодическая система имеет решение из широкого класса (ограниченные решения), то она имеет решение и из узкого класса (периодические решения того же, что и система, периода), – ситуация в общем случае в математике довольно редкая, если иметь в виду то, что чтобы только из факта существования некоторого объекта следовало бы и существование объекта, имеющего дополнительные свойства. Этот результат Х. Л. Массеры перенесен или обобщен на другие типы систем и их решений в [7–15].

Имеет место и отрицательный в этом отношении результат. Известно [16], что ограниченное решение заданной на всей числовой оси линейной однородной периодической системы является почти периодическим (по Бору). Для ее обобщения – почти периодических линейных систем – подобное утверждение в общем случае не верно. Так, в [16] приведено линейное почти периодическое уравнение

$$\ddot{x} - (g^2(t) - \dot{g}(t))x = 0, \quad g(t) = -\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \sin\left(\frac{t}{n^3}\right),$$

ограниченное решение которого  $x(t) = \exp\left(\int g(t) dt\right)$  не является почти периодическим.

Вследствие теоремы Массеры возникает естественный вопрос, нельзя ли в ее формулировке класс ограниченных решений заменить некоторым более широким классом с тем, чтобы так измененная теорема осталась верной. Решение этой задачи и является целью настоящего сообщения.

**1. Необходимые определения и предварительные результаты.** Для замкнутости изложения приведем определения нужных в дальнейшем понятий из общей топологии и докажем один предварительный результат, который послужит образцом для одной из теорем работы.

1.1. Напомним, что множество в топологическом пространстве называется *нигде не плотным* [17, с. 45], если внутренность его замыкания пуста, и *множеством первой категории по Бэру* [17, с. 50], если оно представимо в виде счетного объединения нигде не плотных в этом пространстве множеств. Множество, не являющееся множеством первой категории, называется *множеством второй категории по Бэру* [17, с. 50].

Множества первой категории в топологических рассуждениях считаются «несущественными» или «худыми» в том смысле, что занимают «слишком мало места» [17, с. 50]; по этой причине иногда множества первой категории называют также *тощими* множествами [17, с. 50]. В дальнейшем мы, следуя общей направленности указанного словоупотребления, будем относительно некоторого свойства точек топологического пространства говорить, что почти все точки в смысле категории ему не удовлетворяют, если множество точек, удовлетворяющих этому свойству, является множеством первой категории по Бэру. Если  $M$  – топологическое пространство и  $M_0 \subset M$ , то будем говорить, что пространство  $M$  является *существенным расширением* подпространства  $M_0$ , если  $M_0$  имеет первую категорию в пространстве  $M$ .

1.2. Пусть  $M$  – некоторое множество вектор-функций, определенных на всей числовой оси  $\mathbb{R}$ . Метрика в  $M$ , задаваемая равенством

$$\text{dist}_u(f, g) = \min\{1, \sup_{t \in \mathbb{R}} \|f(t) - g(t)\|\} \text{ для всех } f, g \in M,$$

называется метрикой *равномерной сходимости на оси*, а метрика, задаваемая равенством

$$\text{dist}_c(f, g) = \sup_{t \in \mathbb{R}} \min\{\|f(t) - g(t)\|, |t|^{-1}\} \text{ для всех } f, g \in M,$$

– метрикой *равномерной сходимости на отрезках*. Несложно видеть, что сходимость последовательности  $(f_n)_{n \in \mathbb{N}} \subset M$  в метрике  $\text{dist}_u$  равносильна равномерной сходимости на оси, а сходимость в метрике  $\text{dist}_c$  – равномерной сходимости на каждом отрезке.

Далее через  $\mathcal{B}$  обозначаем множество ограниченных непрерывно дифференцируемых вектор-функций  $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ , а через  $\mathcal{P}_\omega$  – его подмножество, состоящее из  $\omega$ -периодических вектор-функций. Введем на множестве  $\mathcal{B}$  метрику  $\text{dist}_u$  равномерной сходимости на оси и обозначим получившееся метрическое пространство через  $\mathcal{B}_u$ .

1.3. Рассмотрим линейную неоднородную дифференциальную систему

$$\dot{x} = A(t)x + f(t), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad t \in \mathbb{R}, \quad (1)$$

где  $n \in \mathbb{N}$  фиксировано, с непрерывными  $\omega$ -периодическими  $(n \times n)$ -матрицей коэффициентов  $A(t)$  и свободным членом  $f(t)$ . Ее решения – непрерывно дифференцируемые вектор-функции  $x(\cdot): \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Как сказано выше, согласно теореме Массеры, если у системы (1) имеется ограниченное решение, то у нее имеется и  $\omega$ -периодическое решение. Подчеркнем, что утверждается не  $\omega$ -периодичность этого ограниченного решения, а только факт существования у системы (1)  $\omega$ -периодического решения. В общем случае ограниченное решение  $\omega$ -периодической системы (1) может не быть ни  $\omega$ -периодическим, ни периодическим.

Сформулированная в конце введения проблема имеет следующую формальную постановку.

**З а д а ч а.** *Можно ли расширить класс  $\mathcal{B}$  ограниченных вектор-функций до некоторого класса так, чтобы из того, что  $\omega$ -периодическая система (1) имеет решение в этом более широком классе следовало бы, что она имеет и  $\omega$ -периодическое решение?*

В дальнейшем, сравнивая между собой класс функций и некоторый его подкласс, мы, чтобы понять соотношение между ними, будем пользоваться языком категорий Бэра. Так, следующее утверждение показывает, что теорема Массеры, сводящая вопрос о существовании решения из множества  $\mathcal{P}_\omega$  к вопросу о существовании решения из множества  $\mathcal{B}$ , означает, что последний вопрос значительно проще, поскольку пространство  $\mathcal{B}_u$  является существенным расширением его подпространства  $\mathcal{P}_\omega$ . Действительно, имеет место

**П р е д л о ж е н и е 1.** *Множество  $\mathcal{P}_\omega$  замкнуто и нигде не плотно в пространстве  $\mathcal{B}_u$ ; в частности, оно имеет в  $\mathcal{B}_u$  первую категорию по Бэру.*



**Д о к а з а т е л ь с т в о.** Чтобы установить замкнутость множества  $\mathcal{P}_\omega$ , в пространстве  $\mathcal{B}_u$  достаточно показать, что для любой вектор-функции  $y \notin \mathcal{P}_\omega$  найдется такой шар  $B_y$  с центром в  $y$ , что  $B_y \cap \mathcal{P}_\omega = \emptyset$ . Покажем это.

Так как  $y \notin \mathcal{P}_\omega$ , то  $y(0) \neq y(\omega)$ . Обозначим  $r = \|y(0) - y(\omega)\| / 2$  и рассмотрим открытый шар  $B_r(y)$  с центром в точке  $y$  и радиуса  $r$ . В этот шар не попадает ни одна  $\omega$ -периодическая вектор-функция. В самом деле, предположим, что найдется  $\omega$ -периодическая вектор-функция  $g$ , принадлежащая шару  $B_r(y)$ . Обозначим  $a = g(0) = g(\omega)$ . Так как расстояние  $\text{dist}_u$  от  $g$  до  $y$  меньше  $r$ , то  $\|y(0) - a\| < r$  и  $\|y(\omega) - a\| < r$ . Тогда получаем неравенство  $2r = \|y(0) - y(\omega)\| \leq \|y(0) - a\| + \|y(\omega) - a\| < 2r$ . Получено противоречие, которое доказывает, что  $B_y \cap \mathcal{P}_\omega = \emptyset$ . Следовательно, множество  $\mathcal{B} \setminus \mathcal{P}_\omega$  открыто в метрическом пространстве  $\mathcal{B}_u$ , а значит, множество  $\mathcal{P}_\omega$  замкнуто в этом пространстве.

Точно так же доказывается, что множество  $\mathcal{P}_\omega$  нигде не плотно в пространстве  $\mathcal{B}_u$ . Действительно, возьмем какой-либо шар  $B$ . В нем найдется вектор-функция  $y$ , для которой  $y(0) \neq y(\omega)$ . Рассмотрим определенный выше шар  $B_r(y)$ . Для него, как показано выше,  $B_y \cap \mathcal{P}_\omega = \emptyset$ . Остается в открытом множестве  $B \cap B_r(y)$  выбрать какой-либо шар  $B_0$ . Очевидно, что  $B_0 \subset B$  и  $B_0 \cap \mathcal{P}_\omega = \emptyset$ . Следовательно, множество  $\mathcal{P}_\omega$  нигде не плотно в метрическом пространстве  $\mathcal{B}_u$ . Предложение доказано.

Таким образом, почти все в смысле категории Бэра функции пространства  $\mathcal{B}_u$  не являются  $\omega$ -периодическими. Тем не менее, согласно теореме Массеры, только из факта существования решения, принадлежащего «широкому» классу (классу  $\mathcal{B}$ ) вытекает существование решения, принадлежащего «узкому» классу (классу  $\mathcal{P}_\omega$ ).

## 2. Основные результаты.

### 2.1. Введем следующее

**О п р е д е л е н и е.** Будем говорить, что вектор-функция  $x(\cdot) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  растет медленнее линейной функции, если имеет место хотя бы одно из соотношений

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} (\|x(t)\| / t) = 0 \quad \text{или} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} (\|x(t)\| / t) = 0. \quad (2)$$

Класс непрерывно дифференцируемых вектор-функций  $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ , которые растут медленнее линейной функции, обозначим через  $\mathcal{L}$ . Очевидно, что  $\mathcal{B} \subset \mathcal{L}$  и это включение собственное. Действительно, например, не ограниченная на  $\mathbb{R}$  вектор-функция  $(\ln(t^2 + 1), 1, \dots, 1)^T$  удовлетворяет второму условию в (2), т. е. растет медленнее линейной функции. Поэтому следующее утверждение усиливает теорему Массеры.

**Т е о р е м а 1.** У  $\omega$ -периодической системы (1) тогда и только тогда существует  $\omega$ -периодическое решение, когда у нее существует решение, которое растет медленнее линейной функции.

**Д о к а з а т е л ь с т в о.** Н е о б х о д и м о с т ь очевидным образом вытекает из цепочки включений  $\mathcal{P}_\omega \subset \mathcal{B} \subset \mathcal{L}$ .

**Д о с т а т о ч н о с т ь** утверждения теоремы равносильна доказательству того, что если у системы (1) нет  $\omega$ -периодических решений, то у нее нет и решений, которые растут медленнее линейной функции.

В доказательстве теоремы Массеры показано (см., напр., [18, с. 221–222] или [19, с. 484]), что если у системы (1) нет  $\omega$ -периодических решений, то для любого ее решения  $x(\cdot)$  при всех  $m \in \mathbb{N}$  для норм векторов имеет место равенство

$$\langle x(\omega m), c \rangle = \langle x(0), c \rangle + m \langle b, c \rangle \quad (3)$$

для некоторых ненулевых и не ортогональных друг другу векторов  $b$  и  $c$ , где  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  – естественное (стандартное) умножение в пространстве  $\mathbb{R}^n$ . Из равенства (3) очевидно следует, что при всех достаточно больших  $m$  справедливо неравенство

$$\|x(\omega m)\| \|c\| \geq m |\langle b, c \rangle| - \|x(0)\| \|c\|,$$

разделив обе части которого на  $m\omega \|c\|$ , получим

$$\frac{\|x(\omega m)\|}{\omega m} \geq \frac{|\langle b, c \rangle|}{\omega \|c\|} - \frac{\|x(0)\|}{\omega m} \rightarrow \frac{|\langle b, c \rangle|}{\omega \|c\|} > 0 \quad \text{при} \quad m \rightarrow +\infty.$$

Таким образом, отсутствие у системы (1)  $\omega$ -периодических решений влечет за собой отсутствие у нее решений, для которых выполняется второе соотношение в (2).

Сделав в системе (1) замену независимой переменной  $t \mapsto -t$  и воспользовавшись для получившейся системы проведенными рассуждениями, заключаем, что отсутствие у системы (1)  $\omega$ -периодических решений влечет за собой отсутствие у нее решения, для которых выполняется первое соотношение в (2). Теорема доказана.

**З а м е ч а н и е 1.** Скажем, что вектор-функция  $x(\cdot) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  растет  $\omega$ -медленнее линейной функции, если имеет место хотя бы одно из соотношений

$$\lim_{\mathbb{Z} \ni m \rightarrow -\infty} (\|x(\omega m)\|/m) = 0 \quad \text{или} \quad \lim_{\mathbb{Z} \ni m \rightarrow +\infty} (\|x(\omega m)\|/m) = 0,$$

где  $\mathbb{Z}$  – множество целых чисел. Очевидно, что введенный класс вектор-функций, который обозначим через  $\mathcal{L}(\omega)$ , содержит в качестве собственного подкласса класс  $\mathcal{L}$  вектор-функций, растущих медленнее линейной.

Как следует из доказательства достаточности теоремы 1, если в ее формулировке вместо класса  $\mathcal{L}$  взять более широкий класс  $\mathcal{L}(\omega)$ , то теорема останется верной.

Поэтому сформулированную выше задачу также решает усиливающая теорему 1 следующая

**Т е о р е м а 1'.** У  $\omega$ -периодической системы (1) тогда и только тогда существует  $\omega$ -периодическое решение, когда у нее существует решение, которое растет  $\omega$ -медленнее линейной функции.

Хотя теорема 1' и усиливает теорему 1, но это усиление формальное, поскольку, как показывает следующее утверждение, если решение  $\omega$ -периодической системы (1) принадлежит классу  $\mathcal{L}(\omega)$ , то оно принадлежит и классу  $\mathcal{L}$ .

**Л е м м а 1.** Если решение  $x(\cdot)$   $\omega$ -периодической системы (1) растет  $\omega$ -медленнее линейной функции, то оно растет и медленнее линейной функции.

**Д о к а з а т е л ь с т в о.** Пусть решение  $x(t)$   $\omega$ -периодической системы (1) удовлетворяет второму соотношению в (2). Оценим по норме решение  $x(t)$ . Имеем

$$\|\dot{x}(t)\| = \|A(t)\| \|x(t)\| + \|f(t)\|, \quad t \in \mathbb{R}.$$

Так как матрица  $A(\cdot)$  и свободный член  $f(\cdot)$  периодические, то, в частности, они ограничены на оси, т. е. найдутся такие положительные постоянные  $a$  и  $b$ , что  $\|A(t)\| \leq a$  и  $\|f(t)\| \leq b$  при всех  $t \in \mathbb{R}$ . Поэтому из предыдущего неравенства получаем

$$\|\dot{x}(t)\| \leq a \|x(t)\| + b, \quad t \in \mathbb{R},$$

или, воспользовавшись хорошо известным неравенством  $\|x(t)\| \leq \|\dot{x}(t)\|$ , будем иметь

$$\|x(t)\| \leq a \|x(t)\| + b, \quad t \in \mathbb{R}.$$

Проинтегрировав это неравенство по отрезку  $[\omega m, t]$ , где  $t \in [\omega m, \omega(m+1)]$ , после очевидных оценок и преобразований вследствие неравенства Гронуолла–Беллмана (см., напр., [18, с. 108–109] или [19, с. 37–38]) придем к оценке

$$\|x(t)\| \leq (\|x(\omega m)\| + b\omega)e^{\omega a},$$

откуда получаем

$$\frac{\|x(t)\|}{t} \leq \frac{\|x(\omega m)\|}{m} \frac{e^{\omega a}}{\omega} + \frac{be^{\omega a}}{m},$$

т. е.  $(\|x(t)\|/t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow +\infty$ .

Доказательство леммы в случае, если решение  $x(t)$  удовлетворяет первому соотношению в (2), аналогично. Лемма доказана.

**З а м е ч а н и е 2.** В этом замечании в свою очередь формально усилим теорему 1'. Скажем, что вектор-функция  $x(\cdot) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  растет  $\omega$ -слабее линейной функции, если имеет место хотя бы одно из соотношений

$$\begin{aligned} \lim_{\mathbb{Z} \ni m \rightarrow -\infty} (\min \{ \|x(t)\| : t \in [\omega(m-1), \omega(m)] \} / m) &= 0, \\ \lim_{\mathbb{Z} \ni m \rightarrow +\infty} (\min \{ \|x(t)\| : t \in [\omega(m), \omega(m+1)) \} / m) &= 0. \end{aligned} \tag{4}$$

Обозначим через  $\mathcal{L}^*$  класс так определенных вектор-функций. Очевидно, что класс  $\mathcal{L}^*$  содержит в качестве собственного подкласса класс  $\mathcal{L}(\omega)$ . Рассуждая так же, как в доказательстве леммы 1, заключаем, что из второго (первого) соотношения в (4) вытекает второе (первое) соотношение в (2). Следовательно, из леммы 1 следует, что имеет место

*Л е м м а 1'. Если решение  $x(\cdot)$   $\omega$ -периодической системы (1) растет  $\omega$ -слабее линейной функции, то оно растет и медленнее линейной функции.*

Поэтому справедлива формально усиливающая теоремы 1 и 1' следующая

*Т е о р е м а 1''. У  $\omega$ -периодической системы (1) тогда и только тогда существует  $\omega$ -периодическое решение, когда у нее существует решение, которое растет  $\omega$ -слабее линейной функции.*

Хотя теоремы 1, 1' и 1'' как показано в замечаниях, равносильны, при практическом применении теорема 1'' удобнее, так как установить принадлежность вектор-функции классу  $\mathcal{L}^*$  проще, чем более узким по сравнению с ним классам  $\mathcal{L}$  или  $\mathcal{L}(\omega)$ . Так как теоремы 1, 1' и 1'' равносильны, то в дальнейшем мы рассматриваем только теорему 1, поскольку условия (2) предпочтительнее условий (3) и (4), так как не используют величину  $\omega$  – период системы (1).

2.2. Вследствие теоремы 1 естественно возникает вопрос, насколько существенно расширение  $\mathcal{L}$  множества  $\mathcal{B}$ ?

Если рассматривать в  $\mathcal{L}$  метрику  $\text{dist}_u$  равномерной сходимости на оси, то с точки зрения категорий различий между  $\mathcal{L}$  и  $\mathcal{B}$  нет, поскольку, как несложно видеть, в этой метрике  $\mathcal{L}$  является объединением двух открытых множеств: интересующего нас множества  $\mathcal{B}$  и его дополнения  $\mathcal{L} \setminus \mathcal{B}$ .

Рассмотрим в  $\mathcal{L}$  метрику  $\text{dist}_c$  равномерной сходимости на отрезках. Получившееся метрическое пространство обозначим через  $\mathcal{L}_c$ .

*П р е д л о ж е н и е 2. Множество  $\mathcal{B}$  имеет в метрическом пространстве  $\mathcal{L}_c$  первую категорию по Бэру.*

*Д о к а з а т е л ь с т в о.* Через  $\mathcal{B}_m$  обозначим множество тех вектор-функций  $f \in \mathcal{B}$ , для которых  $\|f(t)\| < m$  для всех  $t \in \mathbb{R}$ . Тогда  $\mathcal{B} = \bigcup_{m \in \mathbb{N}} \mathcal{B}_m$ . Докажем, что множество  $\mathcal{B}_m$  нигде не плотно в  $\mathcal{L}_c$ , откуда, очевидно, и будет следовать сформулированное утверждение.

Рассмотрим какой-либо открытый шар  $B_r$  в пространстве  $\mathcal{L}_c$  с центром в точке  $g$ . Тогда включение  $f \in B_r$  равносильно неравенству  $\text{dist}_c(g, f) < r$ , которое, в свою очередь, равносильно неравенству  $\|g(t) - f(t)\| < r$  при всех  $|t| \leq 1/r$ . Выберем какую-либо функцию  $f \in B_r$  и продолжим ее за пределы отрезка  $|t| \leq 1/r$  так, чтобы она была не ограниченной и росла медленнее линейной функции. Обозначим эту продолженную функцию через  $\tilde{f}$  (для определенности без нарушения общности считаем, что  $\|\tilde{f}\|(t)/t \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow +\infty$ ).

Очевидно, что  $\tilde{f}$  принадлежит шару  $B_r$ . Так как  $\tilde{f}$  не ограничена, то найдется такой момент  $\tau > 0$ , что  $\|\tilde{f}(\tau)\| \geq m+1$ . Обозначим  $\rho = [\tau] + 1$  и рассмотрим в  $\mathcal{L}_c$  шар  $B_{1/\rho}(\tilde{f})$  с центром в точке  $\tilde{f}$  и радиуса  $1/\rho$ . Предположим, что найдется функция  $h \in \mathcal{B}_m$ , принадлежащая шару  $B_{1/\rho}(\tilde{f})$ . Это равносильно тому, что

$$\|\tilde{f}(t) - h(t)\| < 1/\rho \text{ при } |t| \leq \rho = [\tau] + 1.$$

В частности, при  $t = \tau$  должно выполняться неравенство  $\|\tilde{f}(\tau) - h(\tau)\| < 1/([\tau] + 1)$ . Но левая часть последнего неравенства не меньше  $\|\tilde{f}(\tau)\| - \|h(\tau)\| > m+1 - m = 1$ , а правая меньше единицы. Противоречие. Следовательно,  $B_{1/\rho}(\tilde{f}) \cap \mathcal{B}_m = \emptyset$ .

Остается в открытом множестве  $B \cap B_{1/\rho}(\tilde{f})$  выбрать какой-либо шар  $B_0$ . Очевидно, что  $B_0 \subset B$  и  $B_0 \cap \mathcal{B}_m = \emptyset$ . Следовательно, множество  $\mathcal{B}_m$  нигде не плотно в метрическом пространстве  $\mathcal{L}_c$ . Предложение доказано.

Таким образом, в метрическом пространстве  $\mathcal{L}_c$  почти все функции в смысле категории не ограничены на оси, т. е. не принадлежат множеству  $\mathcal{B}$ , т. е. пространство  $\mathcal{L}_c$  является существенным расширением подпространства  $\mathcal{B}$ .

**Заключение.** Введен класс  $\mathcal{L}$  вектор-функций, определенных на оси и названных *растущими медленнее линейной функции*, содержащий класс  $\mathcal{B}$  ограниченных вектор-функций в качестве собственного подкласса. Доказано, что обыкновенная неоднородная линейная  $\omega$ -периодическая система тогда и только тогда имеет  $\omega$ -периодическое решение, когда она имеет решение, принадлежащее классу  $\mathcal{L}$ . Заменяя в этом утверждении класс  $\mathcal{L}$  классом  $\mathcal{B}$ , получаем классическую теорему Массеры о существовании  $\omega$ -периодических решений  $\omega$ -периодических линейных систем. Следовательно, доказанное утверждение усиливает теорему Массеры. Качество этого усиления характеризует следующее утверждение: в метрическом пространстве  $(\mathcal{L}, \text{dist}_c)$ , где  $\text{dist}_c$  – метрика равномерной сходимости вектор-функций на отрезках, множество  $\mathcal{B}$  имеет первую категорию по Бэру.

**Благодарности.** Авторы признательны Е. А. Барбанову за полезные обсуждения результатов.

**Acknowledgements.** The authors are grateful to E. A. Barabanov for helpful discussions of the results.

### Список использованных источников

1. Еругин, Н. П. Линейные системы обыкновенных дифференциальных уравнений с периодическими и квазипериодическими коэффициентами / Н. П. Еругин. – Минск, 1963. – 272 с.
2. Чезари, Л. Асимптотическое поведение и устойчивость решений обыкновенных дифференциальных систем / Л. Чезари. – М., 1964. – 478 с.
3. Якубович, В. А. Линейные дифференциальные уравнения с периодическими коэффициентами и их приложения / В. А. Якубович, В. М. Старжинский. – М., 1972. – 720 с.
4. Massera, J. L. Observaciones sobre les soluciones periodicas de ecuaciones diferenciales / J. L. Massera // Bol. de la Facultad de Ingenieria. – 1950. – Vol. 4, N 1. – P. 37–45.
5. Деменчук, А. Асинхронные колебания в дифференциальных системах. Условия существования и управление / А. Деменчук. – Saarbrücken, 2012. – 186 с.
6. Massera, J. L. The existence of periodic solutions of systems of differential equations / J. L. Massera // Duke Math. J. – 1950. – Vol. 17, N 4. – P. 457–475. <https://doi.org/10.1215/s0012-7094-50-01741-8>
7. Makay, G. On some possible extensions of Massera's theorem / G. Makay // Electronic J. Qual. Theory Differ. Equ. – 1999. – N 16. – 8 p. <https://doi.org/10.14232/ejqtde.1999.5.16>
8. Murakami, S. Massera's theorem for almost periodic solutions of functional differential equations / S. Murakami, T. Naito, N. V. Minh // J. Math. Soc. Japan. – 2004. – Vol. 56, N 1. – P. 247–268. <https://doi.org/10.2969/jmsj/1191418705>
9. Okada, Y. Massera type theorems in hyperfunctions with reflexive Banach values / Y. Okada // RIMS Kuokuryoku Bessatsu. – 2013. – Vol. B40. – P. 001–014.
10. Kato, J. Bounded Solutions and Periodic Solutions to Linear Differential Equations in Banach Spaces / J. Kato, T. Naito, J. S. Shin // Vietnam J. of Math. – 2002. – Vol. 30. – P. 561–575.
11. Fleury, M. Massera's theorems for various types of equations with discontinuous solution / M. Fleury, J. G. Mesquita, A. Slavik // J. of Differ. Equ. – 2020. – Vol. 269, N 12. – P. 11667–11693. <https://doi.org/10.1016/j.jde.2020.08.043>
12. Sharma, R. R. An abstract measure differential equation / R. R. Sharma // Proc. Amer. Math. Soc. – 1972. – Vol. 32. – P. 503–510. <https://doi.org/10.1090/s0002-9939-1972-0291600-3>
13. Yong, L. Massera type criterion for linear functional differential equations with advanced and delay / Li Yong, Lin Zhenghua, Li Zhaoxing // J. Math. Anal. Appl. – 1996. – Vol. 200, N 3. – P. 717–725. <https://doi.org/10.1006/jmaa.1996.0235>
14. Zubelevich, O. A note on theorem of Massera / O. Zubelevich // Regul. Chaotic Dyn. – 2006. – Vol. 11, N 4. – P. 475–481. <https://doi.org/10.1070/rd2006v011n04abeh000365>
15. Игнатъев, А. О. О некоторых свойствах решений систем линейных разностных уравнений с периодическими правыми частями / А. О. Игнатъев // Дифференц. уравнения. – 2023. – Т. 59, № 4. – С. 494–500. <https://doi.org/10.31857/S0374064123040064>
16. Mingarelli, A. B. A counter-example in the theory of almost periodic differential equations / A. B. Mingarelli, F. Q. Pu, L. Zheng // Rocky Mounth. J. Math. – 1995. – Vol. 25, N 1. – P. 437–440. <https://doi.org/10.1216/rmjm/1181072293>
17. Александрян, Р. А. Общая топология / Р. А. Александрян, Э. А. Мирзаханян. – М., 1979. – 336 с.
18. Демидович, Б. П. Лекции по математической теории устойчивости / Б. П. Демидович. – М., 1967. – 472 с.
19. Хартман, Ф. Обыкновенные дифференциальные уравнения / Ф. Хартман. – М., 1970. – 720 с.

### References

1. Erugin N. P. *Linear ordinary differential systems with periodic and quasiperiodic coefficients*. Minsk, 1963. 272 p. (in Russian).
2. Cesari L. *Asymptotic Behavior and Stability Problems in Ordinary Differential Equations*. Springer Berlin, Heidelberg, 1959. 271 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-40368-6>

3. Yakubovich V. A., Starzhinsky V. M. *Linear differential equations with periodic coefficients and their applications*. Moscow, 1972. 720 p. (in Russian).
4. Massera J. L. Observaciones sobre las soluciones periodicas de ecuaciones diferenciales. *Boletin de la Facultad de Ingenieria*, 1950, vol. 4, no. 1, pp. 37–45.
5. Demenchuk A. *Asynchronous oscillations in differential systems. Conditions of existence and control*. Saarbrücken, 2012. 186 p. (in Russian).
6. Massera J. L. The existence of periodic solutions of systems of differential equations. *Duke Mathematical Journal*. 1950, vol. 17, no. 4, pp. 457–475. <https://doi.org/10.1215/s0012-7094-50-01741-8>
7. Makay G. On some possible extensions of Massera's theorem. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*, 1999, no. 16, 8 p. <https://doi.org/10.14232/ejqtde.1999.5.16>
8. Murakami S., Naito T., Minh N. V. Massera's theorem for almost periodic solutions of functional differential equations. *Journal of the Mathematical Society of Japan*, 2004, vol. 56, no. 1, pp. 247–268. <https://doi.org/10.2969/jmsj/1191418705>
9. Okada Y. Massera type theorems in hyperfunctions with reflexive Banach values. *RIMS Kuokuroku Bessatsu*, 2013, vol. B40, pp. 001–014.
10. Kato J., Naito T., Shin J. S. Bounded Solutions and Periodic Solutions to Linear Differential Equations in Banach Spaces. *Vietnam Journal of Mathematics*, 2002, vol. 30, pp. 561–575.
11. Fleury M., Mesquita J. G., Slavik A. Massera's theorems for various types of equations with discontinuous solution. *Journal of Differential Equations*, 2020, vol. 269, no. 12, pp. 11667–11693. <https://doi.org/10.1016/j.jde.2020.08.043>
12. Sharma R. R. An abstract measure differential equation. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 1972, vol. 32, pp. 503–510. <https://doi.org/10.1090/s0002-9939-1972-0291600-3>
13. Li Yong, Lin Zhenghua, Li Zhaoxing. A Massera type criterion for linear functional differential equations with advance and delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 1996, vol. 200, no. 3, pp. 717–725. <https://doi.org/10.1006/jmaa.1996.0235>
14. Zubelevich O. A note on theorem of Massera. *Regular and Chaotic Dynamics*, 2006, vol. 11, no. 4, pp. 475–481. <https://doi.org/10.1070/rd2006v011n04abeh000365>
15. Ignat'ev A. O. On some properties of solutions of systems of linear difference equations with periodic right-hand sides. *Differential Equations*, 2023, vol. 59, pp. 502–509. <https://doi.org/10.1134/s0012266123040067>
16. Mingarelli A. B., Pu F. Q., Zheng L. A counter-example in the theory of almost periodic differential equations. *Rocky Mountain Journal of Mathematics*, 1995, vol. 25, no. 1, pp. 437–440. <https://doi.org/10.1216/rmj/1181072293>
17. Aleksandryan R. A., Mirzakhanyan E. A. *General topology*. Moscow, 1979. 336 p. (in Russian).
18. Demidovich B. P. *Lectures on the mathematical theory of stability*. Moscow, 1967. 472 p. (in Russian).
19. Hartman F. *Ordinary differential equations*. Moscow, 1964. 478 p. (in Russian).

### Информация об авторах

Демечук Александр Константинович – д-р физ.-мат. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт математики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 11, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: demenchuk@im.bas-net.by.

Конух Александр Владимирович – канд. физ.-мат. наук, доцент. Белорусский государственный экономический университет (пр. Партизанский, 26, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: al3128@gmail.com.

### Information about the authors

*Demenchuk Aleksandr K.* – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Chief Researcher. Institute of Mathematics of the National Academy of Science of Belarus (11, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: demenchuk@im.bas-net.by.

*Konuh Aleksandr V.* – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate Professor. Belarusian State Economic University (26, Partizanski Ave., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: al3128@gmail.com.



**ИНФОРМАТИКА****INFORMATICS**

УДК 004.94+547.7+616-006+616-085

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-196-206>

Поступило в редакцию 15.03.2024

Received 15.03.2024

**А. М. Андрианов<sup>1</sup>, К. В. Фурс<sup>2</sup>, А. Д. Карпенко<sup>2</sup>, Т. Д. Войтко<sup>3</sup>,  
член-корреспондент А. В. Тузиков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*<sup>2</sup>*Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*<sup>3</sup>*ООО «Фабрика инноваций и решений», Витебск, Республика Беларусь*

**DE NOVO ДИЗАЙН И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ  
ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ Bcr-Abl С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ  
ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

**Аннотация.** С помощью комплексного вычислительного подхода, включающего технологии глубокого обучения и молекулярного моделирования, осуществлен *de novo* дизайн и виртуальный скрининг малых молекул, обладающих высоким потенциалом ингибиторной активности против тирозинкиназы Bcr-Abl, играющей ключевую роль в патогенезе хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). В результате проведенных исследований идентифицированы 5 соединений, характеризующихся, согласно расчетным данным, низкими значениями свободной энергии связывания с ферментом, которые сопоставимы с величинами, предсказанными для иматиниба, нилотиниба и понатиниба – противоопухолевых препаратов, широко используемых в клинике для лечения пациентов с ХМЛ. Показано, что эти соединения способны образовывать стабильные комплексы с АТФ-связывающими сайтами тирозинкиназы Bcr-Abl и ее мутантной формы T315I, что подтверждает анализ профилей аффинности связывания и межмолекулярных взаимодействий, ответственных за их энергетическую стабилизацию. На основе полученных расчетных данных предполагается, что сгенерированные нейронной сетью глубокого обучения соединения формируют перспективные базовые структуры для разработки новых эффективных лекарственных препаратов для терапии ХМЛ.

**Ключевые слова:** тирозинкиназа Bcr-Abl, хронический миелоидный лейкоз, противоопухолевые препараты, генеративные нейронные сети глубокого обучения, молекулярный докинг, молекулярная динамика

**Для цитирования.** *De novo* дизайн и виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl с помощью технологий глубокого обучения и молекулярного моделирования / А. М. Андрианов [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 196–206. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-196-206>

**Alexander M. Andrianov<sup>1</sup>, Konstantin V. Furs<sup>2</sup>, Anna D. Karpenko<sup>2</sup>, Timofey D. Vaitko<sup>3</sup>,  
Corresponding Member Alexander V. Tuzikov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*<sup>2</sup>*United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*<sup>3</sup>*Factory of Innovations and Solutions, LLC, Vitebsk, Republic of Belarus*

**DE NOVO DESIGN AND VIRTUAL SCREENING OF POTENTIAL Bcr-Abl TYROSINE KINASE  
INHIBITORS USING DEEP LEARNING AND MOLECULAR MODELING TECHNOLOGIES**

**Abstract.** *De novo* design and virtual screening of small-molecule compounds with a high potential inhibitory activity against the Bcr-Abl tyrosine kinase playing a key role in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML) were carried out by an integrated computational approach including technologies of deep learning and molecular modeling. As a result, according to the calculation data we identified 5 compounds exhibiting low values of binding free energy to the enzyme comparable with those predicted for imatinib, nilotinib and ponatinib, anticancer drugs widely used in the clinic to treat patients with CML. It was shown that these compounds are able to form stable complexes with the ATP-binding sites of the Bcr-Abl tyrosine kinase and its mutant form T315I, which is confirmed by the analysis of the profiles of binding affinity and

intermolecular interactions responsible for their energy stabilization. Based on the obtained data, these compounds, which have been generated by the deep learning neural network, are assumed to form promising basic structures for development of new effective drugs for treatment of patients with CML.

**Keywords:** Bcr-Abl tyrosine kinase, chronic myeloid leukemia, deep learning generative neural networks, molecular docking, molecular dynamics, anticancer drugs

**For citation.** Andrianov A. M., Furs K. V., Karpenko A. D., Vaitko T. D., Tuzikov A. V. *De novo* design and virtual screening of potential Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors using deep learning and molecular modeling technologies. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 196–206 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-196-206>

**Введение.** Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой клональное миело-пролиферативное заболевание, на долю которого приходится около 15–20 % лейкозов у взрослых пациентов [1; 2]. ХМЛ характеризуется гибридным белком BCR-ABL1 – конститутивно активной тирозинкиназой, которая является продуктом филадельфийской хромосомы (Ph), образующейся в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 [1]. Белок BCR-ABL1 играет ключевую роль в патогенезе ХМЛ и поэтому является оптимальной мишенью для малых молекул, способных селективно связываться с тирозинкиназой Bcr-Abl и ингибировать ее повышенную активность [2]. В настоящее время для лечения ХМЛ на различных стадиях Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. FDA) одобрены пять ингибиторов фермента – иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб, нацеленных на его АТФ-связывающий сайт [1–3]. Первый ингибитор киназы Bcr-Abl иматиниб был обнаружен в 1996 г. и показал высокую селективность и активность *in vitro* в отношении клеточных линий BCR/ABL1 [4]. Однако после выявления развития с течением времени устойчивости к иматинибу у значительного процента пациентов, во многих случаях опосредованной мутацией T315I в гене *Abl*, был инициирован поиск новых ингибиторов белка BCR-ABL1 [2; 3]. Ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl второго и третьего поколения, такие как нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб, а также аллостерический ингибитор с альтернативным механизмом действия – асциминиб, характеризуются повышенной по сравнению с иматинибом противолейкемической активностью [2; 3]. Это приводит к более глубоким и быстрым молекулярным ответам на первой линии терапии и позволяет использовать в большинстве случаев более низкие дозы препарата, что сопровождается лучшими профилями токсичности и, в конечном итоге, во многих случаях дает основание рассматривать возможность ремиссии без лечения [1–3]. Однако необходимо отметить, что у значительной части пациентов с ХМЛ не удается достичь глубокого молекулярного ответа. Так, у более 50 % онкологических больных, получавших иматиниб, со временем развивается резистентность или непереносимость, а при использовании ингибиторов Bcr-Abl тирозинкиназы второго поколения (нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб) в качестве терапии первой линии примерно в 30–40 % случаев возникает необходимость изменить схему лечения через 5 лет [1]. Несмотря на то что в настоящее время существуют четкие рекомендации по терапии ХМЛ первой и второй линий, пациенты с неэффективностью лечения к терапии второй линии имеют ограниченные возможности и плохо реагируют на дополнительное лечение, при этом немногие достигают глубокого молекулярного ответа [1]. В связи с этим имеется неудовлетворенная потребность в более эффективных вариантах третьей линии терапии для пациентов с резистентностью или непереносимостью. Подробная информация об используемых в клинике препаратах и текущих разработках перспективных ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl представлена в [1–3], свидетельствующих о том, что исследования по обнаружению новых, эффективных и безопасных кандидатов в лекарственные средства против этого тяжелого онкологического заболевания по-прежнему чрезвычайно актуальны.

Одним из перспективных подходов к решению этой проблемы является использование технологий искусственного интеллекта, которым в последнее время уделяется большое внимание в фармацевтических исследованиях, поскольку они значительно сокращают время и стоимость разработки новых лекарств [5–7]. В связи с интенсивным развитием нейронных сетей с различными архитектурами и методами обучения и ростом объемов баз данных лекарственных средств подходы, основанные на глубоком обучении, все чаще используются на всех этапах разработки лекарственных препаратов и физиологически активных соединений [5; 6]. За последние несколь-

ко лет глубокие генеративные модели показали превосходную эффективность, особенно в молекулярном *de novo* дизайне потенциальных лекарств. Применение этих моделей уже показало их способность генерировать молекулы, которые могут быть синтезированы, активны *in vitro*, стабильны и проявляют активность *in vivo* на моделях, связанных с различными заболеваниями [6]. В частности, большой потенциал технологий искусственного интеллекта подтверждают результаты работы [8], в которой с их помощью обнаружен новый структурный класс антибиотиков, эффективных против метициллин-устойчивых штаммов золотистого стафилококка.

В настоящем исследовании с помощью комплексного вычислительного подхода, включающего алгоритмы глубокого обучения и методы молекулярного моделирования, осуществлен виртуальный скрининг низкомолекулярных химических соединений, обладающих потенциалом ингибиторной активности против нативной и мутантной тирозинкиназы Bcr-Abl с аминокислотной заменой Thr-315 на Ile-315, которая является одной из основных причин резистентности к иматинибу [3]. Для решения поставленной задачи были выполнены исследования, которые включали следующие этапы:

1) *De novo* дизайн малых молекул, потенциально активных против тирозинкиназы Bcr-Abl и ее мутантной формы T315I, с помощью разработанной нами ранее [9] нейронной сети глубокого обучения.

2) Молекулярный докинг сгенерированных нейронной сетью соединений с каталитическими сайтами тирозинкиназы Bcr-Abl и Bcr-Abl<sup>T315I</sup>.

3) Молекулярную динамику (МД) комплексов лиганд/Bcr-Abl и расчет свободной энергии их образования.

4) Анализ полученных результатов и отбор соединений, перспективных для дальнейших биомедицинских исследований.

**Материалы и методы исследования.** *Генерация соединений.* Для *de novo* дизайна потенциальных ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl и ее мутантной формы T315I использовали глубокую нейронную сеть на основе модели гетероэнкодера [9], обученную на наборе малых молекул, содержащих пиримидин, включая 2-ариламинопиримидин – фрагмент, присутствующий в качестве основного фармакофора в структурах многих низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ [10]. В результате работы нейронной сети были получены линейные представления SMILES («система упрощенного представления молекул в строке ввода»; [https://dbpedia.org/page/Simplified\\_molecular-input\\_line-entry\\_system](https://dbpedia.org/page/Simplified_molecular-input_line-entry_system)) для 1117 молекул. Затем с помощью модуля RDKit (<http://www.rdkit.org/>) SMILES-строки этих молекулы очищали от дубликатов, проверяли на корректность, интерпретируемость и преобразовывали в трехмерные структуры. После процедуры фильтрации молекул были отобраны 1083 соединения, ингибиторную активность которых против тирозинкиназы Bcr-Abl и Bcr-Abl<sup>T315I</sup> предсказывали методами молекулярного докинга и молекулярной динамики.

*Молекулярный докинг.* Подготовку соединений для молекулярного докинга сгенерированных нейронной сетью соединений со структурами тирозинкиназы Bcr-Abl (PDB ID: 3KFA; <https://www.rcsb.org>) и ее мутантной формы T315I (PDB ID: 3OY3; <https://www.rcsb.org>) осуществляли с помощью программного пакета MGLTools (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/>). Ячейку для докинга, общую для тирозинкиназы Bcr-Abl и Bcr-Abl<sup>T315I</sup>, конструировали с использованием программных средств AutoDockTools 1.5.6 (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/1-5-6/>). Для этого с помощью программного пакета PyMol (<https://pymol.org/2/>) структуру нативной тирозинкиназы накладывали на структуру мутантной формы, совмещали их по атомам C<sup>α</sup> и подбирали размеры ячейки таким образом, чтобы она полностью включала АТФ-связывающий центр фермента. В результате построенная ячейка имела следующие параметры:  $\Delta X = 31 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Y = 23 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Z = 23 \text{ \AA}$  с центром при  $X = 18 \text{ \AA}$ ,  $Y = 8 \text{ \AA}$ ,  $Z = 6 \text{ \AA}$  в системе координат тирозинкиназы Bcr-Abl с мутацией T315I. Значение параметра, характеризующего полноту поиска, задавали равным 100. Межмолекулярные взаимодействия в статических моделях комплексов лигандов с тирозинкиназой Bcr-Abl и ее мутантной формой T315I идентифицировали с помощью программы BINANA (<https://durrantlab.pitt.edu/binana-download/>).

Оценку сродства соединений к тирозинкиназе Vcr-Abl и Vcr-Abl<sup>T315I</sup> выполняли в два этапа. Сначала по величинам оценочной функции (ОФ) AutoDock Vina были отобраны 569 молекул со значениями энергии связывания с обеими молекулярными мишенями ниже  $-9$  ккал/моль, для которых проводили переоценку энергии с помощью ОФ машинного обучения NNScore 2.0 (<https://git.durrantlab.pitt.edu/jdurrant/nnscore2>) и RFScore 4 (<https://pjballester.wordpress.com/software/>). Затем для всех отобранных 569 соединений определяли их ранги согласно каждой ОФ и на основе этих данных вычисляли величину экспоненциального консенсусного ранга [11]. Для идентификации соединений, потенциально активных против обеих терапевтических мишеней, для каждой молекулы рассчитывали перекрестный экспоненциальный консенсусный ранг по формуле, предложенной в [9]. Молекулы, имевшие низкие значения перекрестного ранга, были отнесены к группе перспективных кандидатов на роль противоопухолевых соединений, способных блокировать каталитические сайты как тирозинкиназы Vcr-Abl, так и ее мутантной формы T315I. В результате согласно этому критерию были отобраны 19 соединений, комплексы которых с АТФ-связывающим карманом фермента анализировали методами молекулярной динамики.

*Молекулярная динамика.* Молекулярную динамику комплексов лиганд/Vcr-Abl и лиганд/Vcr-Abl<sup>T315I</sup> выполняли в программном пакете Amber18 с использованием силовых полей Amber ff14SB (белок) и GAFF (лиганды) (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Для задания парциальных зарядов атомов (модель AM1-BCC) использовали модуль Antechamber программного пакета AmberTools19 (<https://ambermd.org/doc12/Amber19.pdf>). Атомы водорода добавляли с помощью программы reduce пакета AmberTools19. Комплексы помещали в усеченный октаэдр, заполняли растворителем (модель воды TIP3P) и добавляли ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  до значения ионной силы, равного  $0,15$  М. Систему минимизировали методами наискорейшего спуска (500 шагов) и сопряженных градиентов (500 шагов), нагревали от  $0$  до  $300$  К в течение  $50$  пс в рамках статистического ансамбля NVT и термостата Ланжевена, а затем уравнивали в течение  $50$  пс при давлении  $1,0$  атм (ансамбль NPT, баростат Берендсена). На заключительном шаге систему уравнивали в течение  $0,5$  нс при постоянном объеме и проводили молекулярную динамику длительностью  $200$  нс в изобарно-изотермических условиях при температуре  $300$  К и давлении  $1$  атм. Интегрирование уравнений движения Ньютона осуществляли с помощью алгоритма «leap-frog» с шагом интегрирования  $2,0$  фс. Для фиксации длин связей, в образовании которых участвуют атомы водорода, применяли алгоритм SHAKE (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Максимальное расстояние, на котором учитывали электростатические взаимодействия, задавали равным  $8,0$  Å. Для расчета энергии электростатических взаимодействий использовали метод Эвальда (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>).

Энтальпийную и энтропийную компоненты свободной энергии связывания рассчитывали с помощью пакета Amber18 с использованием метода MM/GBSA и модуля Nmode соответственно (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Энергию связывания вычисляли для последних  $150$  комплексов молекулярно-динамической траектории, разделенных во времени интервалом  $1$  нс. Полярную составляющую энергии сольватации рассчитывали в континуальном растворителе с использованием обобщенной модели Борна с ионной силой  $0,15$  М. неполярные компоненты свободной энергии гидратации вычисляли на основе расчетов площади поверхности, доступной растворителю (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Анализ МД траекторий выполняли с помощью программного модуля CPPTRAJ пакета AmberTools19 для последних  $150$  нс моделирования.

В качестве позитивного контроля в расчетах использовали ингибиторы тирозинкиназы Vcr-Abl иматиниб, нилотиниб и понатиниб.

**Результаты и их обсуждение.** В результате совместного анализа данных молекулярного докинга и молекулярной динамики нами были идентифицированы пять соединений-лидеров (рис. 1), проявляющих высокое сродство к каталитическим сайтам как тирозинкиназы Vcr-Abl, так и ее мутантной формы T315I. Результаты молекулярного докинга показали (табл. 1), что комплексы этих соединений с тирозинкиназой Vcr-Abl и Vcr-Abl<sup>T315I</sup> характеризуются низкими значениями энергии связывания, близкими к величинам, предсказанным для иматиниба, нилотиниба и понатиниба, которые были использованы в расчетах в качестве позитивного контроля. Данные молекулярно-динамических расчетов в целом согласуются с результатами молекулярного докинга,



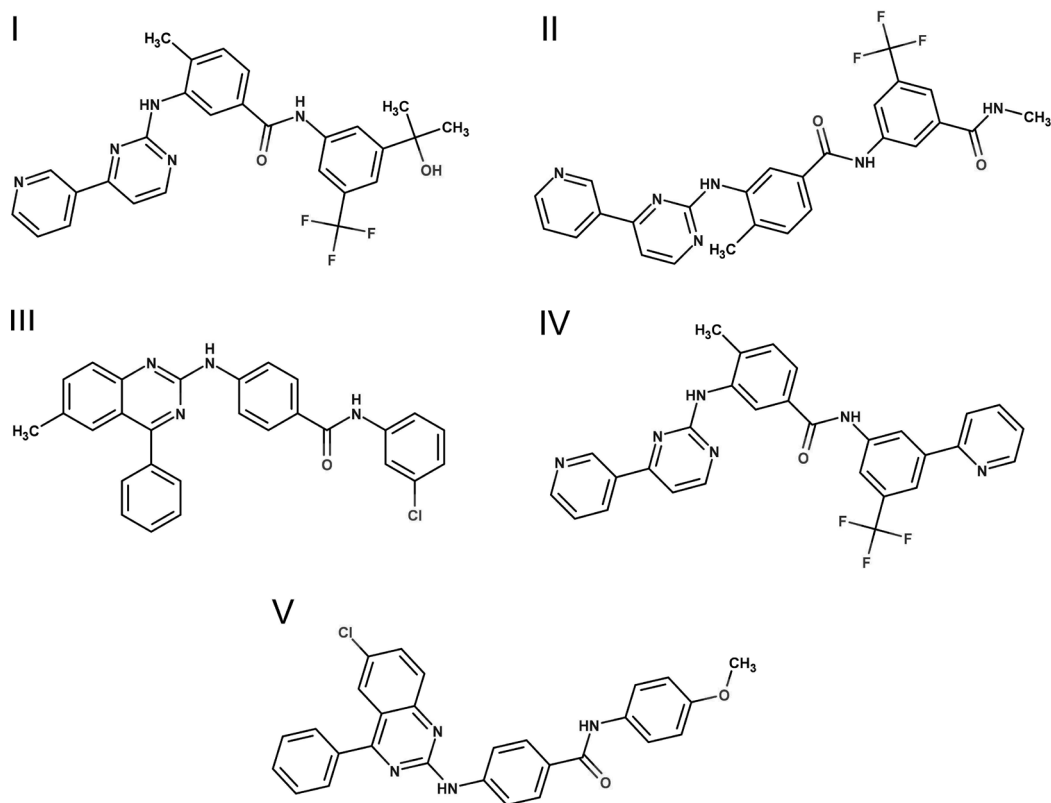


Рис. 1. Химические структуры идентифицированных соединений – потенциальных ингибиторов Bcr-Abl и ее мутантной формы T3151. Названия соединений согласно систематической номенклатуре ИЮПАК: I – N-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(трифторметил)фенил]-4-метил-3-[[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]бензамид; II – N-метил-3-(4-метил-3-[[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]бензамидо)-5-(трифторметил)бензамид; III – N-(3-хлорфенил)-4-[[6-метил-4-фенилхиназолин-2-ил]амино]бензамид; IV – 4-метил-N-[3-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]бензамид; V – 4-[[6-хлор-4-фенилхиназолин-2-ил]амино]-N-(4-метоксифенил)бензамид

Fig. 1. Chemical structures of the identified compounds, potential inhibitors of Bcr-Abl tyrosine kinase and its mutant form T3151. The compounds names according to the IUPAC systematic nomenclature: I – N-[3-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide; II – N-methyl-3-(4-methyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamido)-5-(trifluoromethyl)benzamide; III – N-(3-chlorophenyl)-4-[[6-methyl-4-phenylquinazolin-2-yl]amino]benzamide; IV – 4-methyl-N-[3-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide; V – 4-[[6-chloro-4-phenylquinazolin-2-yl]amino]-N-(4-methoxyphenyl)benzamide

Т а б л и ц а 1. Значения свободной энергии связывания  $\Delta G$  (ккал/моль) для статических моделей комплексов лиганд/Bcr-Abl и лиганд/Bcr-Abl<sup>T3151</sup>, рассчитанные с помощью ОФ Vina, RFScore 4 и NNScore 2.0

T a b l e 1. Binding free energy values  $\Delta G$  (kcal/mol) for static models of the ligand/Bcr-Abl and ligand/Bcr-Abl<sup>T3151</sup> complexes calculated using scoring functions AutoDock Vina, RFScore 4 and NNScore 2.0

Лиганд Ligand	Нативная киназа Bcr-Abl Native Bcr-Abl kinase			Мутантная киназа Bcr-Abl Mutant Bcr-Abl kinase		
	$\Delta G_{VINA}$	$\Delta G_{NNScore2}$	$\Delta G_{RFScore4}$	$\Delta G_{VINA}$	$\Delta G_{NNScore2}$	$\Delta G_{RFScore4}$
I	-12,4	-11,1	-11,0	-10,7	-8,9	-11,0
II	-12,5	-11,0	-11,0	-10,7	-8,8	-11,0
III	-13,3	-11,5	-11,2	-11,9	-8,5	-11,3
IV	-13,0	-10,8	-11,0	-11,3	-9,0	-11,0
V	-12,5	-9,2	-11,0	-10,7	-8,3	-11,3
Иматиниб	-10,6	-9,9	-10,3	-9,8	-9,4	-10,7
Нилотиниб	-12,9	-10,7	-10,7	-11,1	-8,4	-10,7
Понатиниб	-10,6	-9,9	-10,3	-12,4	-11,3	-10,9



о чем свидетельствуют средние значения свободной энергии образования комплексов идентифицированных и контрольных соединений с тирозинкиназой Bcr-Abl и Bcr-Abl<sup>T315I</sup> (табл. 2). Из анализа средних значений свободной энергии связывания и стандартных отклонений, приведенных в табл. 2, следует, что комплексы обнаруженных лигандов с тирозинкиназой Bcr-Abl и ее мутантной формой T315I относительно стабильны в течение МД расчетов. Этот вывод подтверждают данные о временных зависимостях среднеквадратичных отклонений (RMSD, Root-Mean-Square Deviations) координат атомов динамических структур комплексов от их стартовых моделей (рис. 2). Согласно приведенным на рис. 2 графикам зависимости RMSD атомных координат от времени, их средним значениям и стандартным отклонениям, анализируемые комплексы не подвергаются значительным структурным изменениям на МД траекториях. Так, для нативной киназы Bcr-Abl средние значения RMSD, равные  $2,5 \pm 0,2 \text{ \AA}$  (соединение I),  $2,5 \pm 0,6 \text{ \AA}$  (соединение II),  $2,8 \pm 0,6 \text{ \AA}$  (соединение III),  $2,7 \pm 0,6 \text{ \AA}$  (соединение IV) и  $3,2 \pm 0,5 \text{ \AA}$  (соединение V), близки к величинам  $2,3 \pm 0,4$ ,  $3,4 \pm 0,6$  и  $2,5 \pm 0,3 \text{ \AA}$ , полученным для иматиниба, нилотиниба и понатиниба соответственно (рис. 2). В случае мутантной формы фермента средние значения RMSD для соединений I–V равны  $2,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$  (соединение I),  $2,3 \pm 0,4$  (соединение II),  $3,0 \pm 0,6$  (соединение III),  $2,5 \pm 0,5$  (соединение IV) и  $2,2 \pm 0,4 \text{ \AA}$  (соединение V) и сопоставимы с величинами, рассчитанными для иматиниба ( $3,0 \pm 0,7 \text{ \AA}$ ), нилотиниба ( $2,7 \pm 0,7 \text{ \AA}$ ) и понатиниба ( $2,7 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ). В то же время средние значения RMSD для нативной и мутантной киназы Bcr-Abl в свободном состоянии, составляющие  $3,5 \pm 0,8$  и  $2,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$  соответственно, сопоставимы с соответствующими величинами, рассчитанными для анализируемых соединений в комплексах с нативной и мутантной формой фермента (рис. 2), что является дополнительным подтверждением их относительной конформационной стабильности.

Таким образом, данные молекулярного моделирования свидетельствуют о высоком потенциале ингибиторной активности идентифицированных соединений. В табл. 3 приведены их физико-химические параметры, традиционно используемые в виртуальном скрининге наиболее вероятных кандидатов в лекарственные средства для предсказания с помощью «правила пяти» Липинского молекул с большим потенциалом биодоступности при пероральном введении [12]. Согласно этому правилу, потенциальное лекарство должно иметь молекулярную массу меньше 500 Да, липофильность (LogP – коэффициент распределения на границе октанол/вода) меньше 5 и число потенциальных доноров и акцепторов водородной связи меньше пяти и десяти соответственно [12]. Из анализа данных табл. 3 следует, что соединения I–V характеризуются незначительными нарушениями «правила пяти», связанными с небольшим превышением их молекулярной массы (соединения I, II и IV) и/или липофильности, что позволяет предположить, что эти соединения обладают лекарственными свойствами [12]. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты расчетов логарифма молярной растворимости соединений в воде LogS, числа вращающихся связей N и топологической площади полярной поверхности TPSA (табл. 4), которые являются важными характеристиками, влияющими на оральную биодоступность кандидатов в лекарства [13]. Так, прогнозируемые значения LogS – одного из основных свойств, влияющих на всасывание, позволяют предположить, что эти молекулы растворимы в воде,

Т а б л и ц а 2. Средние значения свободной энергии связывания  $\langle \Delta G \rangle$  и соответствующие им стандартные отклонения  $\Delta G_{\text{STD}}$ , рассчитанные для динамических моделей комплексов лиганд/Bcr-Abl

Table 2. Average binding free energies  $\langle \Delta G \rangle$  and corresponding standard deviations  $\Delta G_{\text{STD}}$  calculated for dynamic models of the ligand/Bcr-Abl complexes

Лиганд Ligand	$\Delta G \pm \Delta G_{\text{STD}}$ , ккал/моль
<i>Нативная киназа Bcr-Abl</i> <i>Native Bcr-Abl kinase</i>	
I	$-27,3 \pm 6,8$
II	$-26,1 \pm 6,8$
III	$-24,5 \pm 7,3$
IV	$-25,6 \pm 6,6$
V	$-23,1 \pm 6,6$
Иматиниб	$-29,3 \pm 6,5$
Нилотиниб	$-24,8 \pm 6,7$
Понатиниб	$-38,2 \pm 6,6$
<i>Мутантная киназа Bcr-Abl</i> <i>Mutant Bcr-Abl kinase</i>	
I	$-24,1 \pm 7,5$
II	$-23,7 \pm 6,4$
III	$-25,9 \pm 7,7$
IV	$-23,1 \pm 6,9$
V	$-24,8 \pm 7,3$
Иматиниб	$-17,7 \pm 9,3$
Нилотиниб	$-26,3 \pm 7,1$
Понатиниб	$-37,5 \pm 6,6$

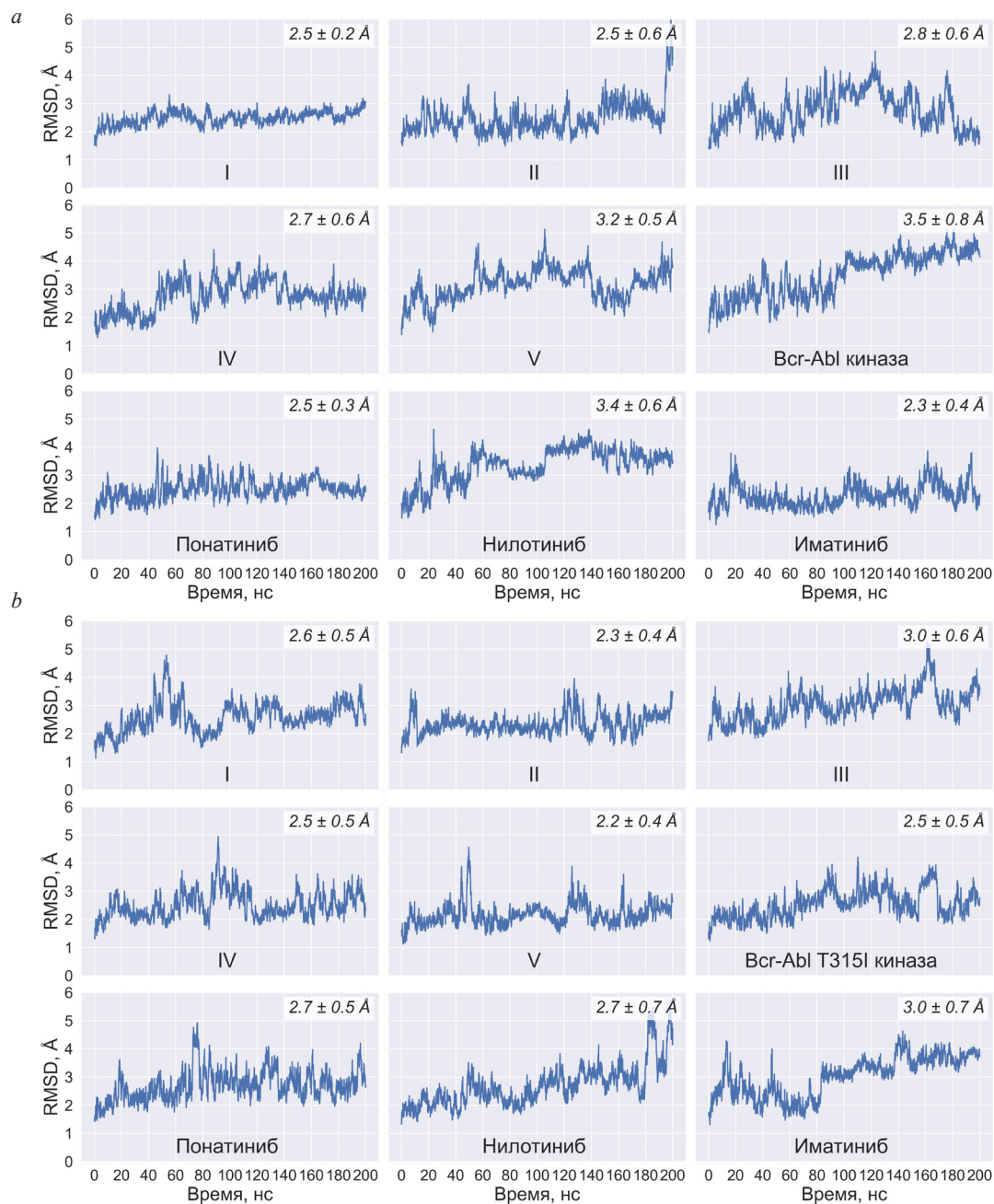


Рис. 2. Временные зависимости значений RMSD (Å), рассчитанных между динамическими и стартовыми структурами комплексов соединений I–V с тирозинкиназой Bcr-Abl (a) и ее мутантной формой T315I (b). В правом верхнем углу указаны средние значения RMSD и соответствующие стандартные отклонения для последних 150 нс МД траекторий. Приведены также соответствующие значения для контрольных соединений и фермента в свободном состоянии

Fig. 2. Time dependences of the RMSD values (Å) calculated between the dynamic and starting structures of complexes of compounds I–V with Bcr-Abl tyrosine kinase (a) and its mutant form T315I (b). The upper right corner shows the average RMSD values and corresponding standard deviations for the last 150 ns of the MD trajectories. Corresponding values for the control compounds and the unliganded enzyme are also given

а значения N и TPSA полностью удовлетворяют требованиям, предъявляемым к потенциальному лекарственному средству, чтобы быть активным при пероральном приеме [13]. Кроме того, по данным компьютерного прогнозирования, проведенного с помощью веб-сервера ProTox-II ([https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/)), рассматриваемые соединения обладают приемлемой цитотоксичностью и относятся к четвертому (соединения I, II, V) или третьему (соединения III, IV) классу острой пероральной токсичности. При этом значения полулетальной дозы LD<sub>50</sub> для этих

соединений варьируют в диапазоне от 200 до 2000 мг/кг [13]. Наконец, расчеты также показывают, что соединения I–V могут быть синтезированы для последующих биомедицинских исследований, что является основным фактором при выборе перспективных лекарственных веществ, сгенерированных нейронной сетью. Это подтверждается результатами оценки их синтетической доступности, проведенной с использованием программного обеспечения веб-сервера SwissADME (табл. 4), которое классифицирует сложность синтеза химических соединений в диапазоне от 1 (очень легко) до 10 (очень сложно) [14].

Таблица 3. Физико-химические параметры идентифицированных соединений

Table 3. Physicochemical parameters of the identified compounds

Лиганд Ligand	Химическая формула <sup>1</sup> Chemical formula	Молекулярная масса <sup>1</sup> (Да) Molecular mass (Da)	LogP <sup>2</sup>	Число доноров водородной связи <sup>1</sup> Number of H-bond donors	Число акцепторов водородной связи <sup>1</sup> Number of H-bond acceptors
I	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	507,51	4,66	3	8
II	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	506,48	4,07	3	8
III	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O	464,95	5,81	2	3
IV	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	526,51	5,18	2	8
V	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	480,94	5,48	2	4

Примечания: <sup>1</sup> – физико-химические параметры рассчитывали с помощью веб-сервера открытого доступа SwissADME (<http://www.swissadme.ch>); <sup>2</sup> – LogP (липофильность соединения) вычисляли с использованием веб-сервера SciFinder (<https://scifinder.cas.org/>).

Notes: <sup>1</sup> – physical and chemical parameters were calculated using the SwissADME open access web server (<http://www.swissadme.ch>); <sup>2</sup> – LogP (compound lipophilicity) was calculated using the SciFinder web platform (<https://scifinder.cas.org/>).

Таблица 4. Данные о молярной растворимости в воде, количестве вращающихся связей, топологической площади полярной поверхности и синтетической доступности, предсказанные для идентифицированных соединений с помощью веб-сервера SwissADME

Table 4. Data on the molar water solubility, number of rotatable bonds, topological polar surface area, and synthetic accessibility predicted for the identified compounds using the SwissADME web server

Лиганд Ligand	Молярная растворимость в воде LogS Molar water solubility LogS	Число вращающихся связей Number of rotatable bonds	Топологическая площадь полярной поверхности TPSA, Å <sup>2</sup> Topological polar surface area TPSA, Å <sup>2</sup>	Синтетическая доступность Synthetic availability
I	-5,75	8	100,03	3,63
II	-5,41	9	108,90	3,50
III	-7,29	6	66,91	3,00
IV	-6,52	8	92,69	3,64
V	-7,05	7	76,14	2,97

На рис. 3 представлена информация о межмолекулярных взаимодействиях в статических моделях комплексов соединений I–V (рис. 1) с тирозинкиназой Src-Abl и ее мутантной формой T315I и показаны ориентации этих молекул в каталитическом сайте фермента. В частности, анализ межмолекулярных взаимодействий соединения I с нативной Src-Abl киназой показывает (рис. 3), что этот лиганд формирует две водородные связи с остатками Glu-286 и Asp-381. Кроме водородных связей, соединение I участвует во взаимодействиях Ван-дер-Ваальса с 17 остатками фермента, которые образуют с этим лигандом в общей сложности 52 прямых межатомных контакта.

Соединение I, связываясь с мутантной тирозинкиназой Src-Abl, образует водородную связь с остатком Asp-381, и, как и в случае нативной формы фермента, формирует многочисленные ван-дер-ваальсовы контакты (рис. 3). Для соединений II–V данные молекулярного моделирования предсказывают аналогичный механизм связывания с тирозинкиназой Src-Abl и Src-Abl<sup>T315I</sup>, который обеспечивается главным образом водородными связями и большим числом контактов Ван-дер-Ваальса (рис. 3).



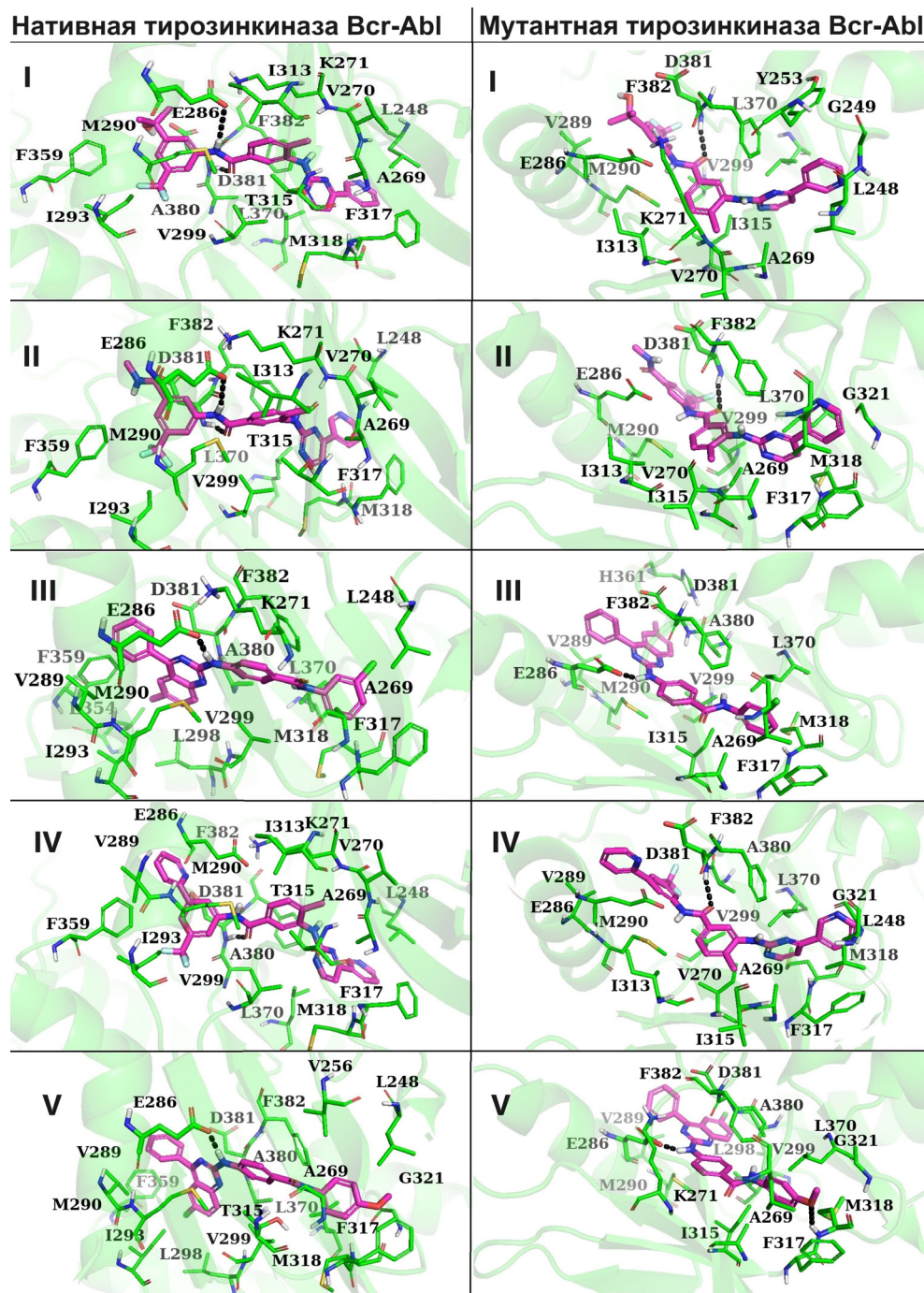


Рис. 3. Комплексы соединений I–V с нативной и мутантной тирозинкиназой Bcr-Abl, построенные методом молекулярного докинга. Приведены остатки фермента, участвующие в межмолекулярных взаимодействиях с лигандами. Водородные связи показаны черными пунктирными линиями

Fig. 3. Complexes of compounds I–V with native and mutant Bcr-Abl tyrosine kinase generated by molecular docking. The enzyme residues involved in intermolecular interactions with the ligands are given. Hydrogen bonds are shown with black dotted lines

Таким образом, результаты исследования профиля межмолекулярных взаимодействий, ответственных за энергетическую стабилизацию комплексов лиганд/Bcr-Abl, свидетельствуют о наличии в их интерфейсе многочисленных и эффективных межатомных контактов. Эти результаты согласуются с выводами о высоком сродстве идентифицированных соединений к каталитическим сайтам тирозинкиназы Bcr-Abl и ее мутантной формы T315I, сделанными на основе анализа данных молекулярного моделирования (табл. 1 и 2).

**Заклучение.** В настоящем исследовании с помощью разработанной ранее нейронной сети глубокого обучения сгенерированы 1083 низкомолекулярных химических соединения, и проведена *in silico* оценка потенциала их ингибиторной активности по отношению к тирозинкиназе Bcr-Abl и ее мутантной форме T315I, резистентной к широко используемому в клинике для терапии ХМЛ иматинибу. В результате выполненных исследований идентифицированы 5 соединений-лидеров, проявляющих, согласно расчетным данным, высокую аффинность связывания с тирозинкиназой Bcr-Abl и Bcr-Abl<sup>T315I</sup> и обладающих лекарственными свойствами. Совместный анализ данных компьютерного прогнозирования позволяет предположить, что сконструированные с помощью технологий искусственного интеллекта соединения представляют значительный интерес для проведения дальнейших экспериментальных и теоретических исследований, включающих синтез, биомедицинские испытания *in vitro* и оптимизацию их структур, направленную на получение аналогов с улучшенной противоопухолевой активностью и приемлемыми фармакокинетическими и токсикологическими параметрами. Сгенерированные *de novo* соединения I, II, IV, содержащие 2-ариламинопиримидин (рис. 1), могут также быть использованы для разработки ингибиторов протеинкиназ многоцелевого действия, что подтверждается многочисленными исследованиями, свидетельствующими о том, что производные 2-ариламинопиримидина обладают большим потенциалом в качестве кандидатов в лекарственные средства для противоопухолевой терапии.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Государственной программы научных исследований «Конвергенция 2025» (подпрограмма «Междисциплинарные исследования и новые технологии», задание 3.04.1).

**Acknowledgments.** The work was supported by the State Scientific Research Program “Convergence 2025” (sub-program “Interdisciplinary Research and New Technologies”, project 3.04.1).

#### Список использованных источников

1. Cortes, J. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions / J. Cortes, F. Lang // *J. Hematol. Oncol.* – 2021. – Vol. 14. – Art. 44. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9>
2. Kumar, V. Developing therapeutic approaches for chronic myeloid leukemia: a review / V. Kumar, Jyotirmayee, M. Verma // *Mol. Cell. Biochem.* – 2023. – Vol. 478, N 5. – P. 1013–1029. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04576-0>
3. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense / J. Senapati [et al.] // *J. Blood Cancer J.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 58. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00823-9>
4. Buchdunger, E. Pharmacology of imatinib (STI571) / E. Buchdunger, T. O’Reilly, J. Wood // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38, N 5. – P. S28–S36. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)80600-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)80600-1)
5. Advances and perspectives in applying deep learning for drug design and discovery / C. F. Lipinski [et al.] // *Front. Robotics and AI.* – 2019. – Vol. 6. – Art. 108. <https://doi.org/10.3389/frobt.2019.00108>
6. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors / A. Zhavoronkov [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>
7. Application of deep learning and molecular modeling to identify small drug-like compounds as potential HIV-1 entry inhibitors / A. M. Andrianov [et al.] // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2022. – Vol. 40, N 16. – P. 7555–7573. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1905559>
8. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning / F. Wong [et al.] // *Nature.* – 2024. – Vol. 626. – P. 177–185. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06887-8>
9. Генеративная нейронная сеть на основе модели гетероэнкодера для *de novo* дизайна потенциальных противоопухолевых препаратов: применение к Bcr-Abl тирозинкиназе / А. Д. Карпенко [и др.] // *Информатика.* – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 7–20. <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2023-20-3-7-20>
10. Recent advances in Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors for overriding T315I mutation / J. Liu [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2021. – Vol. 97, N 3. – P. 649–664. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13801>
11. Exponential consensus ranking improves the outcome in docking and receptor ensemble docking / K. Palacio-Rodriguez [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – Art. 5142. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41594-3>
12. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46, N 1–3. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
13. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / D. F. Veber [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, N 12. – P. 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
14. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

#### References

1. Cortes J., Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *Journal of Hematology and Oncology*, 2021, vol. 14, art. 44. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9>
2. Kumar V., Jyotirmayee, Verma M. Developing therapeutic approaches for chronic myeloid leukemia: a review. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2023, vol. 478, no. 5, pp. 1013–1029. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04576-0>



3. Senapati J., Sasaki K., Issa G. C., Lipton J. H., Radich J. P., Jabbour E., Kantarjian H. M. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer Journal*, 2023, vol. 13, art. 58. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00823-9>
4. Buchdunger E., O'Reilly T., Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *European Journal of Cancer*, 2002, vol. 38, no. 5, pp. S28–S36. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)80600-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)80600-1)
5. Lipinski C. F., Maltarollo V. G., Oliveira P. R., da Silva A. B. F., Honorio K. M. Advances and perspectives in applying deep learning for drug design and discovery. *Frontiers in Robotics and AI*, 2019, vol. 6, art. 108. <https://doi.org/10.3389/frobt.2019.00108>
6. Zhavoronkov A., Ivanenkov Y. A., Aliper A., Veselov M. S., Aladinskiy V. A., Aladinskaya A. V., Terentiev V. A., Polykovskiy D. A., Kuznetsov M. D., Asadulaev A., Volkov Yu., Zhulus A., Shayakhmetov R. R., Zhebrak A., Minaeva L. I., Zagribelnyy B. A., Lee L. H., Soll R., Madge D., Xing L., Guo T., Aspuru-Guzik A. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nature Biotechnology*, 2019, vol. 37, pp. 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>
7. Andrianov A. M., Nikolaev G. I., Shuldov N. A., Bosko I. P., Anischenko A. I., Tuzikov A. V. Application of deep learning and molecular modeling to identify small drug-like compounds as potential HIV-1 entry inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2022, vol. 40, no. 16, pp. 7555–7573. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1905559>
8. Wong F., Zheng E. J., Valeri J. A., Donghia N. M., Anahtar M. N., Omori S., Li A., Cubillos-Ruiz A., Krishnan A., Jin W., Manson A. L., Friedrichs J., Helbig R., Hajian B., Fiejtek D. K., Wagner F. F., Soutter H. H., Earl A. M., Stokes J. M., Renner L. D., Collins J. J. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature*, 2024, vol. 626, pp. 177–185. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06887-8>
9. Karpenko A. D., Vaitko T. D., Tuzikov A. V., Andrianov A. M. A generative neural network based on a hetero-encoder model for *de novo* design of potential anticancer drugs: application to Bcr-Abl tyrosine kinase. *Informatics*, 2023, vol. 20, no. 3, pp. 7–20 (in Russian). <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2023-20-3-7-20>
10. Liu J., Zhang Y., Huang H., Lei X., Tang G., Cao X., Peng J. Recent advances in Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors for overriding T315I mutation. *Chemical Biology and Drug Design*, 2021, vol. 97, no. 3, pp. 649–664. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13801>
11. Palacio-Rodriguez K., Lans I., Cavasotto C. N., Cossio P. Exponential consensus ranking improves the outcome in docking and receptor ensemble docking. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, art. 5142. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41594-3>
12. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 46, no. 1–3, pp. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
13. Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 45, no. 12, pp. 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
14. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, art. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

### Информация об авторах

Андреанов Александр Михайлович – д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexande.andriano@yandex.ru.

Фурс Константин Викторович – инженер-программист. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kybujlo@gmail.com.

Карпенко Анна Дмитриевна – научный сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

Войтко Тимофей Дмитриевич – инженер-программист. ООО «Фабрика инноваций и решений» (пр. Строителей, 11А, 210032, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: timvaitko@gmail.com.

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

### Information about the authors

Andrianov Alexander M. – Ph. D. (Chemistry), Professor, 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: alexande.andriano@yandex.ru.

Furs Konstantin V. – Software Engineer. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kybujlo@gmail.com.

Karpenko Anna D. – Researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

Vaitko Timofey D. – Software Engineer. Factory of Innovations and Solutions (LLC) (11A, Stroitelei Ave., 210032, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: timvaitko@gmail.com.

Tuzikov Alexander V. – Corresponding Member, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Laboratory. 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)

**ХИМИЯ**  
**CHEMISTRY**

УДК 544.77.051.5:544.526  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-207-213>

Поступило в редакцию 30.05.2024  
Received 30.05.2024

**В. Б. Щербакова<sup>1</sup>, Т. В. Свиридова<sup>2</sup>, член-корреспондент Д. В. Свиридов<sup>2</sup>,  
академик В. Е. Агабеков<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

<sup>3</sup>*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*

**МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРНАЯ НАНОИНЖЕНЕРИЯ  
ГЕТЕРООКСИДНЫХ ФОТОКАТАЛИЗАТОРОВ TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,  
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ АККУМУЛИРОВАНИЕ  
ФОТОИНДУЦИРОВАННОГО ЗАРЯДА**

**Аннотация.** Предложен механохимический метод получения композитных фотокатализаторов TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> тубулярной морфологии, базирующийся на использовании локализованного механического воздействия на смесь дисперсных оксидов. Показано, что поликонденсационное связывание наночастиц гидратированного диоксида титана в условиях действия контактной нагрузки 25–39 МПа приводит к образованию тубулярного TiO<sub>2</sub>. В случае механохимического воздействия на смесь оксидов титана и ванадия образование тубулярного TiO<sub>2</sub> сочетается с диспергированием оксида ванадия и его расщеплением на отдельные ламеллы. Результатом такой механохимической активации является формирование наногетеропереходов TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, обеспечивающих эффективное разделение фотогенерированных зарядов и их накопление за счет редокс-превращений в фазе V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. В случае композиционных фотокатализаторов TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> использование механохимического синтеза обеспечивает 2,5-кратное увеличение наведенной окислительной активности, являющейся результатом предварительного экспонирования.

**Ключевые слова:** фотокатализ, механохимия, нанотрубки диоксида титана, оксид ванадия

**Для цитирования.** Механохимическая структурная наноинженерия гетерооксидных фотокатализаторов TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, обеспечивающих аккумуляцию фотоиндуцированного заряда / В. Б. Щербакова [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 207–213. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-207-213>

**Valentina B. Shcherbakova<sup>1</sup>, Tatiana V. Sviridova<sup>2</sup>, Corresponding Member Dmitry V. Sviridov<sup>2</sup>,  
Academician Vladimir E. Agabekov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>3</sup>*Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**MECHANOCHEMICAL STRUCTURAL NANOENGINEERING OF HETEROOXIDE PHOTOCATALYSTS  
TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> CAPABLE OF ACCUMULATING PHOTO-INDUCED CHARGES**

**Abstract.** The mechanochemical method yielding a composite photocatalyst TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> of tubular morphology under localized mechanic impact on a mixture of dispersed oxides has been proposed. It has been shown that under contact loading amounting to 25–39 MPa, tubular TiO<sub>2</sub> is growing due to bonding of hydrated oxide particles via polycondensation. In the case of a mixture of titania and vanadium oxides, the tubular structure growth is accompanied with dispersing V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> particles resulting in the release of free standing lamellae. The mechanochemical activation produces nanoheterojunctions TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> able to ensure an effective separation of photo-induced charges and their accumulation in redox active V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Employing mechanochemical activation for synthesis of a TiO<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> composite photocatalyst results in 2.5-fold enhancement of the oxidation activity induced by preliminary photocatalyst exposure.

**Keywords:** photocatalysis, mechanochemistry, titania nanotubes, vanadium oxide

**For citation.** Shcherbakova V. B., Sviridova T. V., Sviridov D. V., Agabekov V. E. Mechanochemical structural nano-engineering of heterooxide photocatalysts  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  capable to accumulating photoinduced charges. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 207–213 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-207-213>

**Введение.** Среди интенсивно изучаемых в последнее время самодезинфицирующихся материалов и систем безреагентной дезинфекции [1–3] особенно перспективными представляются гетерооксидные фотокатализаторы с функцией запасания заряда, включающие наряду с фотогенерирующей составляющей (диоксид титана анатазной модификации) также аккумулирующую компоненту, роль которой выполняет редокс-активный оксид с высокой протонной проводимостью, способный захватывать фотогенерированные электроны (слоистый оксид ванадия, гексагональный триоксид молибдена и др.) [4–6]. В системах такого рода наличие межфазного разделения зарядов обеспечивает высокий квантовый выход первичного фотогенерационного процесса, а генерация пероксо-соединений в результате окисления молибден(ванадий)-водородных бронз, образующихся захватом фотоэлектронов, обеспечивает сохранение у поверхности фотокатализаторов окислительной и биоцидной активности в течение длительного времени (несколько часов) после прекращения облучения. Очевидно, что эффективность функционирования нано- и микрогетерогенных фотокатализаторов такого рода, для получения которых, как правило, используются различные комбинации золь-гель синтеза и химического осаждения [5; 6], в существенной степени определяется состоянием межфазных контактов. Ранее было показано [7], что использование механохимической активации для синтеза наноструктурированных фотокатализаторов  $\text{TiO}_2/\text{MoO}_3$  открывает возможность формирования фотокаталитических структурных элементов типа «ядро-оболочка» за счет механохимического переноса ламелей гексагонального  $\text{MoO}_3$  на частицы  $\text{TiO}_2$ . В то же время возможности традиционных методов механохимического синтеза, базирующихся на использовании мельничных устройств, применительно к синтезу наногетерогенных  $\text{TiO}_2$ -содержащих фотокатализаторов существенно ограничены наличием значительных локальных термических воздействий, приводящих, в частности, к рекристаллизации анатазной диоксид-титановой компоненты с формированием нефоточувствительного брукита [7]. Альтернативным механохимическим методом, открывающим новые возможности по иницированию топохимических реакций и наноинженерии поверхности частиц фотокатализатора, является локализованное воздействие на них индентора, роль которого выполняет шарообразное тело, прокатываемое по слою дисперсного оксида [8]. В этих условиях механическое воздействие, гарантирующее отсутствие сопутствующих термических эффектов, может обеспечить эффективное управление морфологией оксидных фаз, входящих в состав наногетерогенного фотокатализатора. Цель настоящей работы состояла в рассмотрении возможности использования метода механохимического синтеза в условиях локализованного механического воздействия для повышения фотоактивности гетерооксидных катализаторов  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  и увеличения их способности к накоплению фотогенерированного заряда.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовали ультрадисперсный  $\text{TiO}_2$  в виде водного золя, полученный по методу [9] за счет использования процесса гидролиза тетраоксида титана в водно-аммиачной среде. Золь  $\text{V}_2\text{O}_5$  синтезировали в сольвотермических условиях путем инкубирования 0,2 М раствора ванадиевой кислоты (получена методом ионного обмена [10]) при 100 °С в течение 240 мин. Золи высушивались при комнатной температуре, после чего полученные осадки индивидуального  $\text{TiO}_2$ , а также смеси  $\text{TiO}_2 : \text{V}_2\text{O}_5$  в мольном отношении 5 : 1, содержащие ~7 мас.% адсорбированной воды, подвергались механическому воздействию путем прокатывания по поверхности оксидного слоя стального шара со скоростью 1,7 см/с. Величина давления в зоне контакта шарового индентора составляла 25–39 МПа. Подвергшиеся механическому воздействию оксиды редиспергировались в водной среде под действием ультразвука и полученные золи наносились на поверхность глазурированных плиток методом центрифугирования. Толщина слоя нанесенного фотокатализатора составляла ~2 мкм.

Фотоиндуцированная окислительная активность пленок  $\text{TiO}_2$  и  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  оценивалась по скорости деградации зондового красителя Родамин 6G, который наносился на поверхность фотокатализатора из водно-спиртового раствора в количестве  $2 \cdot 10^{-8}$  моль  $\cdot$  см<sup>-2</sup>. За ходом окис-

ления Родамина 6G следили по величине отражения на длине волны 530 нм; значение отражения пересчитывали в величину, пропорциональную поверхностной концентрации красителя ( $\Gamma$ ), с использованием формулы Кубелки–Мунка [9; 11]. Фотоиндуцированная окислительная активность определялась по степени деградации красителя как непосредственно в ходе УФ-облучения, так и в темновых условиях после экспонирования УФ-светом в течение 10 мин (в последнем случае краситель наносился на предварительно облученную поверхность фотокатализатора). Для УФ-облучения использовалась ртутная лампа высокого давления (длина волны 254 нм, интенсивность  $20 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$ ).

Электронно-микроскопические исследования были выполнены с помощью сканирующего электронного микроскопа Leo-1420 (Carl Zeiss, Германия) и просвечивающего электронного микроскопа Leo-906E (Carl Zeiss, Германия). Рентгенофазовый анализ ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение) проводился с использованием рентгеновского дифрактометра Bruker D8 ADVANCE. ИК-спектры были получены с помощью спектрометра Shimadzu IRTracer-100 (Япония).

**Результаты и их обсуждение.** По данным электронно-микроскопического исследования (рис. 1) диоксид-титановая фаза, полученная в процессе щелочного гидролиза тетраоксида титана, состоит из оксидных наночастиц размером 20 нм, которые образуют глобулярные агрегаты со средним размером  $\sim 2 \text{ мкм}$ ; рентгенофазовый анализ свидетельствует о том, что в этих условиях образуется анатаз с размером областей когерентного рассеяния 3–4 нм (оценка получена из величины уширения дифракционных пиков – рис. 2). Высушивание золя  $\text{TiO}_2$  при комнатной температуре приводит к дальнейшему укрупнению агрегатов оксидных частиц, средний размер которых достигает 3,6 мкм (рис. 1).

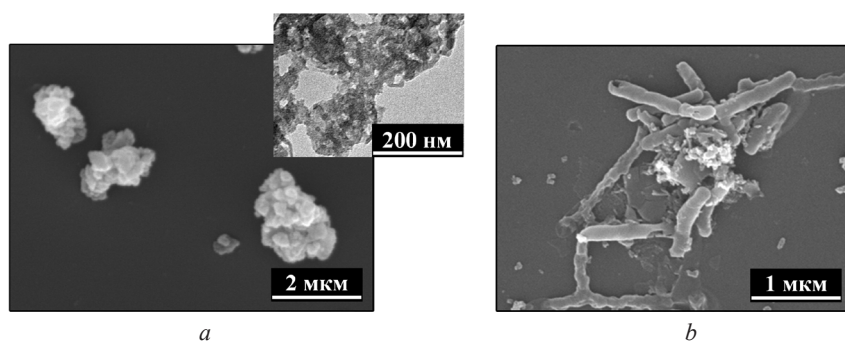


Рис. 1. Электронно-микроскопические изображения частиц  $\text{TiO}_2$ : свежеполученных (а); после механохимического воздействия (б)

Fig. 1. EM images of  $\text{TiO}_2$  particles after synthesis (a); after mechanochemical treatment (b)

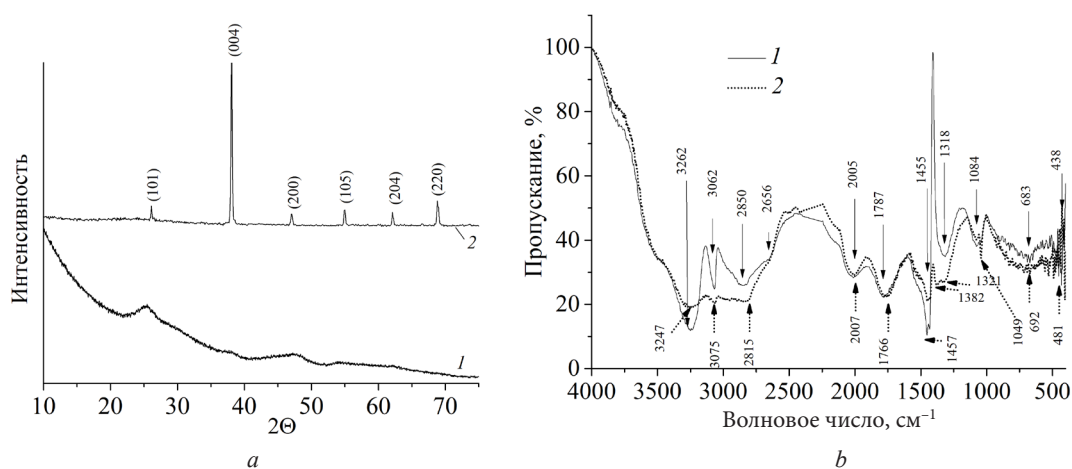


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы (а) и ИК-спектры (б) для дисперсного  $\text{TiO}_2$  до (1) и после (2) механохимического воздействия

Fig. 2. XRD diffraction pattern (a) and IR spectra (b) for dispersed  $\text{TiO}_2$  before (1) and after (2) mechanochemical treatment



Механохимическая активация приводит к укрупнению агрегатов  $\text{TiO}_2$  с формированием тубуленоподобных структур с аспектным отношением, достигающим 7–20 (рис. 1). При этом наблюдается кристаллизация оксида с сохранением кристаллической структуры анатаза (рис. 2), а соотношение интенсивности рефлексов в рентгеновской дифрактограмме аналогично наблюдаемому в случае нанотрубок  $\text{TiO}_2$ , полученных гидротермальным методом [12]. Отметим, что на дифрактограмме отсутствуют проявления примеси других кристаллических модификаций диоксида титана (прежде всего, рутила), которые, как правило, образуются при высоком давлении [12].

Механохимическое активирование в условиях локализованных нагрузок, таким образом, кардинально отличается от классического механохимического активирования с использованием шаровых мельниц, которое сводится преимущественно к диспергированию, сочетающемуся с термическим отжигом [8]. Можно предположить, что в условиях действия высоких локальных давлений и при наличии эффективного теплоотвода в связи с использованием металлического индентора, создаются условия, близкие к условиям гидротермального синтеза, что обеспечивает рост кристаллических структур, вырожденных в двух направлениях (тубуленов, усов). При этом следует отметить, что продолжительность синтеза тубулярного диоксида титана в условиях локального механического воздействия составляет десятки минут в отличие от классического гидротермального синтеза, требующего десятки часов для выращивания оксидных тубуленов [13].

Приведенные на рис. 2 ИК-спектры свидетельствуют о том, что механохимическое активирование сопровождается ростом интенсивности полосы поглощения в области  $690\text{ см}^{-1}$ , соответствующей валентным колебаниям связей  $\text{Ti-O}$  в объемной фазе оксида [14], и, таким образом, механостимулированная коалесценция частиц диоксида титана с образованием протяженных оксидных структур, сопровождающаяся формированием большого количества оксидных мостиков, происходит по поликонденсационному механизму. Протеканию поликонденсации должно способствовать образование в ходе механохимического синтеза высокоактивных неравновесных ОН-групп, деформационные колебания которых отчетливо проявляются в ИК-спектре в области  $1050\text{--}1130\text{ см}^{-1}$  [15].

Фотокаталитическая активность пленок  $\text{TiO}_2$ , полученных из тубулярных частиц, оказывается на 5–10 % выше активности пленок, полученных из гидrolитического золя  $\text{TiO}_2$  (рис. 3),

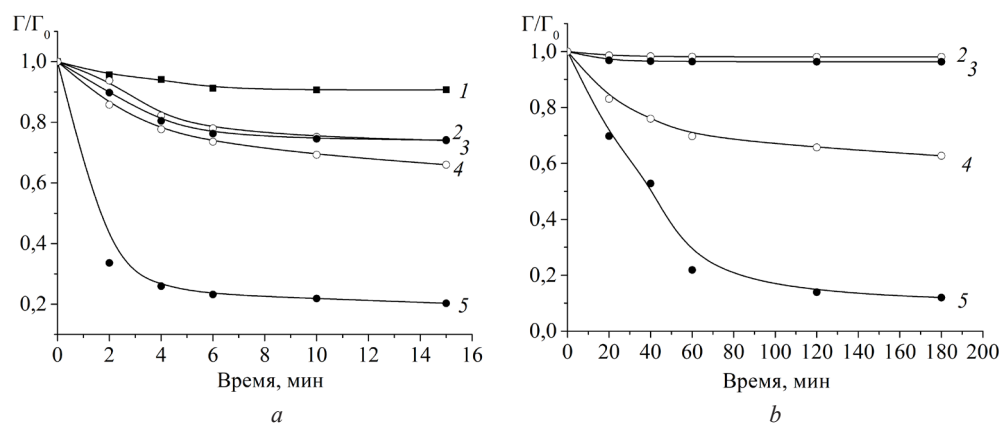


Рис. 3. Кинетические кривые окисления красителя Родамин 6G на поверхности: немодифицированной подложки (1), пленки  $\text{TiO}_2$ , полученной из золя диоксида титана (2); пленки  $\text{TiO}_2$ , полученной с использованием дисперсного диоксида титана, который был подвергнут механохимическому воздействию (3); пленки гетерооксидного композита  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученного из зольей  $\text{TiO}_2$  и  $\text{V}_2\text{O}_5$  (4); пленки гетерооксидного композита  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученного из зольей  $\text{TiO}_2$  и  $\text{V}_2\text{O}_5$ , смесь которых была подвергнута механохимическому воздействию (5). Кинетические кривые регистрировались: непосредственно в ходе УФ-облучения (a); в темновых условиях после экспонирования УФ-светом в течение 10 мин (b)

Fig. 3. Kinetic curves for oxidation of Rhodamine 6G at the surface of (1) non-modified substrate (glazed tile); (2)  $\text{TiO}_2$  film obtained from  $\text{TiO}_2$  sol; (3)  $\text{TiO}_2$  film obtained from mechanochemically-treated dispersed  $\text{TiO}_2$ ; (4)  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  film obtained from  $\text{TiO}_2$  and  $\text{V}_2\text{O}_5$  sols; (5)  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  heterooxide composite film obtained from mechanochemically-treated dispersed  $\text{TiO}_2$  and  $\text{V}_2\text{O}_5$  particles. Kinetic curves were obtained (a) under UV irradiation; (b) under dark conditions after 10-min pre-exposure with UV light



и, следовательно, механохимическое воздействие не приводит к повышению дефектности диоксид-титановой фазы и, соответственно, к росту эффективности рекомбинации фотогенерированных носителей. Дополнительным фактором, ответственным за рост фотоактивности, является образование при механохимическом активировании дополнительных гидроксильных групп, что проявляется в ИК-спектре (рис. 2) как повышение поглощения в области  $3100\text{--}3650\text{ см}^{-1}$  [15].

Процессы трансформации диоксид-титановой фазы в условиях действия высоких контактных нагрузок на смесь частиц диоксида титана и оксида ванадия приводят не только к образованию протяженных оксидных структур в виде тубуленов  $\text{TiO}_2$ , но также сопряжены с диспергированием частиц оксида ванадия с выделением отдельных ламелей (рис. 4). Из приведенных на рис. 3 кинетических кривых следует, что фотокаталитическая активность пленок  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученных из подвергавшейся механохимической активации смеси частиц  $\text{TiO}_2$  и  $\text{V}_2\text{O}_5$ , в  $\sim 3$  раза выше фотокаталитической активности пленок  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученных с использованием оксидных фаз, не подвергавшихся механохимической активации, причем одновременно наблюдается увеличение наведенной окислительной активности более чем в 2,5 раза (продолжительная наведенная окислительная активность сохраняется в течение 3 ч). Таким образом, в гетерооксидных структурах  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученных с использованием механохимической активации в условиях высоких контактных нагрузок, обеспечивается не только высокая эффективность первичного разделения фотогенерированных зарядов, но и создаются условия для накопления фотоиндуцированного заряда в результате редокс-превращений в фазе оксида ванадия. Можно предположить, что этому способствуют структурные особенности гетерооксидного композита  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , построенного из тубуленов  $\text{TiO}_2$ , формирующих плотные контакты с ламеллярным  $\text{V}_2\text{O}_5$ .

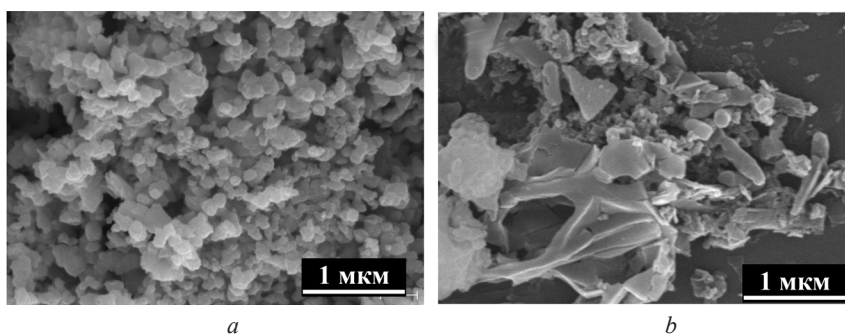


Рис. 4. Электронно-микроскопические изображения частиц  $\text{V}_2\text{O}_5$  (a) и гетерооксидного композита  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученного в условиях механохимической активации (b)

Fig. 4. SEM images of (a)  $\text{V}_2\text{O}_5$  particles and (b) heterooxide  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  particles obtained via mechanochemical synthesis

**Заключение.** Показано, что в условиях механохимического воздействия при высоких контактных нагрузках обеспечивается эффективная трансформация габитуса частиц диоксид-титановой оксидной фазы, аналогичная структурным превращениям, протекающим при гидротермальном поликонденсационном синтезе, и приводящая к образованию тубуленов  $\text{TiO}_2$ . Установлена возможность группового формирования наногетероструктур  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  на основе диоксида титана тубулярного строения и получение высокоэффективных фотокатализаторов аккумуляющего типа.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X21-025).

**Acknowledgements.** The work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant no. X21-025).

#### Список использованных источников

1. Fujishima, A. Titanium dioxide photocatalysis / A. Fujishima, T. N. Rao, D. A. Tryk // J. Photochem. Photobiol. C: Photochemistry Reviews. – 2000. – Vol. 1, N 1. – P. 1–21. [https://doi.org/10.1016/s1389-5567\(00\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s1389-5567(00)00002-2)
2. Bactericidal mode of titanium dioxide photocatalysis / Z. Huang [et al.] // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2000. – Vol. 130, N 2–3. – P. 163–170. [https://doi.org/10.1016/s1010-6030\(99\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s1010-6030(99)00205-1)
3. Antibacterial activity of thin-film photocatalysts based on metal-modified  $\text{TiO}_2$  and  $\text{TiO}_2 : \text{In}_2\text{O}_3$  nanocomposite / E. V. Skorb [et al.] // Appl. Catal. B: Environmental. – 2008. – Vol. 84, N 1–2. – P. 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.03.007>

4. Reversible electron storage in an all-vanadium photoelectrochemical storage cell: Synergy between vanadium redox and hybrid Photocatalyst / D. Liu [et al.] // *ACS Catal.* – 2015. – Vol. 5, N 4. – P. 2632–2639. <https://doi.org/10.1021/cs502024k>
5. Nanoengineered thin-film  $\text{TiO}_2/h\text{-MoO}_3$  photocatalysts capable to accumulate photoinduced charge / T. V. Sviridova [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry.* – 2016. – Vol. 327. – P. 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.04.018>
6. Photoaccumulating  $\text{TiO}_2\text{-MoO}_3$ ,  $\text{TiO}_2\text{-V}_2\text{O}_5$ , and  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3$  heterostructures for self-sterilizing systems with the prolonged bactericidal activity / T. V. Sviridova [et al.] // *Catal. Lett.* – 2019. – Vol. 149. – P. 1147–1153. <https://doi.org/10.1007/s10562-019-02706-w>
7. Структура и фотокаталитические свойства нанокмозитов  $\text{TiO}_2/\text{MoO}_3$  и  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$ , полученных методом механохимической активации / А. И. Кокорин [и др.] // *Химическая физика.* – 2018. – Т. 37, № 4. – С. 100–106. <https://doi.org/10.7868/s0207401x1804012x>
8. Frišćić, T. Mechanochemistry for synthesis / T. Frišćić, C. Mottillo, H. M. Titi // *Angew. Chem.* – 2020. – Vol. 59, N 3. – P. 1018–1029. <https://doi.org/10.1002/anie.201906755>
9. Photocatalytic activity of  $\text{TiO}_2:\text{In}_2\text{O}_3$  nanocomposite films towards the degradation of arylmethane and azo dyes / E. V. Skorb [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry.* – 2008. – Vol. 193, N 2–3. – P. 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.06.012>
10. Sviridova, T. V. Nano- and microcrystals of molybdenum trioxide and metal-matrix composites on their basis / T. V. Sviridova, L. I. Stepanova, D. V. Sviridov // *Molybdenum: Characteristics, Production and Applications* / ed.: M. Ortiz [et al.]. – New York, USA, 2012. – P. 147–179.
11. Wedland, W. Reflectance Spectroscopy / W. Wedland, H. G. Hecht. – New York, 1966. – 298 p.
12.  $\text{TiO}_2$  Nanotubes – annealing effects on detailed morphology and structure / S. P. Albu [et al.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2010. – Vol. 2010, N 27. – P. 4351–4356. <https://doi.org/10.1002/ejic.201000608>
13. Formation of titanium oxide nanotube / T. Kasuga [et al.] // *Langmuir.* – 1998. – Vol. 14, N 12. – P. 3160–3163. <https://doi.org/10.1021/la9713816>
14. Mohamed, M. M. Synthesis, characterization and catalytic properties of titania-silica catalysts / M. M. Mohamed, T. M. Salama, T. Yamaguchi // *Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects.* – 2002. – Vol. 207, N 1–3. – P. 25–32. [https://doi.org/10.1016/s0927-7757\(02\)00002-x](https://doi.org/10.1016/s0927-7757(02)00002-x)
15. Panayotov, D. A. Depletion of conduction band electrons in  $\text{TiO}_2$  by water chemisorption – IR spectroscopis studies of the independence of Ti–OH frequencies on electron concentration / D. A. Panayotov, J. T. Yates // *Chem. Phys. Letters.* – 2005. – Vol. 410, N 1–3. – P. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.03.146>

## References

1. Fujishima A., Rao T. N., Tryk D. A. Titanium dioxide photocatalysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2000, vol. 1, no. 1, pp. 1–21. [https://doi.org/10.1016/s1389-5567\(00\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s1389-5567(00)00002-2)
2. Huang Z., Maness P.-C., Black D. M., Wolfrum E. J., Smolinski S. L., Jacoby W. A. Bactericidal mode of titanium dioxide photocatalysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2000, vol. 130, no. 2–3, pp. 163–170. [https://doi.org/10.1016/s1016-6030\(99\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s1016-6030(99)00205-1)
3. Skorb E. V., Antonouskaya L. I., Belyasova N. A., Shchukin D. G., Möhwald H., Sviridov D. V. Antibacterial activity of thin-film photocatalysts based on metal-modified  $\text{TiO}_2$  and  $\text{TiO}_2:\text{In}_2\text{O}_3$  nanocomposite. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2008, vol. 84, no. 1–2, pp. 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.03.007>
4. Liu D., Zi W., Sajjad S. D., Hsu C., Shen Y., Wei M., Liu F. Reversible electron storage in an all-vanadium photoelectrochemical storage cell: Synergy between vanadium redox and hybrid photocatalyst. *ACS Catalysis*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 2632–2639. <https://doi.org/10.1021/cs502024k>
5. Sviridova T. V., Sadovskaya L. Yu., Shchukina E. M., Logvinovich A. S., Shchukin D. G., Sviridov D. V. Nanoengineered thin-film  $\text{TiO}_2/h\text{-MoO}_3$  photocatalysts capable to accumulate photoinduced charge. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2016, vol. 327, pp. 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.04.018>
6. Sviridova T. V., Sadovskaya L. Yu., Konstantinova E. A., Belyasova N. A., Kokorin A. I., Sviridov D. V. Photoaccumulating  $\text{TiO}_2\text{-MoO}_3$ ,  $\text{TiO}_2\text{-V}_2\text{O}_5$ , and  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3$  heterostructures for self-sterilizing systems with the prolonged bactericidal activity. *Catalysis Letters*, 2019, vol. 149, pp. 1147–1153. <https://doi.org/10.1007/s10562-019-02706-w>
7. Kokorin A. I., Sviridova T. V., Kolbanov I. V., Sadovskaya L. Yu., Degtyarev E. N., Vorobieva G. A., Streletskii A. N., Sviridov D. V. Structure and photocatalytic properties of  $\text{TiO}_2/\text{MoO}_3$  and  $\text{TiO}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  nanocomposites obtained by mechanochemical activation. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2018, vol. 12, pp. 330–335. <https://doi.org/10.1134/s1990793118020173>
8. Frišćić T., Mottillo C., Titi H. M. Mechanochemistry for synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, vol. 59, no. 3, pp. 1018–1029. <https://doi.org/10.1002/anie.201906755>
9. Skorb E. V., Ustinovich E. A., Kulak A. I., Sviridov D. V. Photocatalytic activity of  $\text{TiO}_2:\text{In}_2\text{O}_3$  nanocomposite films towards the degradation of arylmethane and azo dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2008, vol. 193, no. 2–3, pp. 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.06.012>
10. Sviridova T. V., Stepanova L. I., Sviridov D. V. Nano- and microcrystals of molybdenum trioxide and metal-matrix composites on their basis. Ortiz M., Herrera T. H. (ed.). *Molybdenum: Characteristics, Production and Applications*. New York, USA, 2012, pp. 147–179.
11. Wedland W., Hecht H. G. *Reflectance Spectroscopy*. New York, 1966. 298 p.
12. Albu S. P., Tsuchiya H., Fujimoto S., Schmuki P.  $\text{TiO}_2$  Nanotubes – annealing effects on detailed morphology and structure. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010, vol. 2010, no. 27, pp. 4351–4356. <https://doi.org/10.1002/ejic.201000608>

13. Kasuga T., Hiramatsu M., Hoson A., Sekino T., Niihara K. Formation of titanium oxide nanotube. *Langmuir*, 1998, vol. 14, no. 12, pp. 3160–3163. <https://doi.org/10.1021/la9713816>
14. Mohamed M. M., Salama T. M., Yamaguchi T. Synthesis, characterization and catalytic properties of titania-silica catalysts. *Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, vol. 207, no. 1–3, pp. 25–32. [https://doi.org/10.1016/s0927-7757\(02\)00002-x](https://doi.org/10.1016/s0927-7757(02)00002-x)
15. Panayotov D. A., Yates J. T. Depletion of conduction band electrons in TiO<sub>2</sub> by water chemisorption – IR spectroscopic studies of the independence of Ti–OH frequencies on electron concentration. *Chemical Physics Letters*, 2005, vol. 410, no. 1–3, pp. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.03.146>

### Информация об авторах

*Щербакова Валентина Борисовна* – мл. науч. сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: valya1998@mail.ru.

*Свиридова Татьяна Викторовна* – д-р хим. наук, профессор. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sviridova@bsu.by.

*Свиридов Дмитрий Вадимович* – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sviridov@bsu.by.

*Агабеков Владимир Енокович* – академик, д-р хим. наук, профессор, заведующий отделом. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: agabekov@ichnm.by.

### Information about the authors

*Shcherbakova Valentina B.* – Junior Researcher. A. V. Lukov of Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (15, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: valya1998@mail.ru.

*Sviridova Tatiana V.* – D. Sc. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sviridova@bsu.by.

*Sviridov Dmitry V.* – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sviridov@bsu.by.

*Agabekov Vladimir E.* – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: agabekov@ichnm.by.

**БИОЛОГИЯ****BIOLOGY**

УДК 567.42

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-214-219>

Поступило в редакцию 07.09.2023

Received 07.09.2023

**Д. П. Плакс***Белорусский национальный технический университет, Минск, Республика Беларусь***О ДВУХ НОВЫХ СЕМЕЙСТВАХ АКАНТОДОВЫХ РЫБ (ACANTHODII)***(Представлено членом-корреспондентом М. А. Богдасаровым)*

**Аннотация.** Представлены сведения о двух новых акантодовых семействах Ptychodictyidae fam. nov. и Nostolepidae fam. nov., выделенных на основе собственных исследований и литературных данных. Приводятся их основные диагностические признаки, родовой состав, количество видов, сравнение, стратиграфическое и географическое распространение. Полученные данные дополняют систематику акантодовых рыб палеозоя.

**Ключевые слова:** акантоды, Nostolepidae fam. nov., Ptychodictyidae fam. nov., систематика, силур, девон, карбон, палеозой

**Для цитирования.** Плакс, Д. П. О двух новых семействах акантодовых рыб (Acanthodii) / Д. П. Плакс // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 214–219. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-214-219>

**Dmitry P. Plax***Belarusian National Technical University, Minsk, Republic of Belarus***ABOUT TWO NEW FAMILIES OF ACANTHODIAN FISHES (ACANTHODII)***(Communicated by Corresponding Member Maksim A. Bogdasarov)*

**Abstract.** The article presents some information on two new families of Ptychodictyidae fam. nov. and Nostolepidae fam. nov. that were established on the basis of the author's personal research and the available literature data. Their main diagnostic features, generic composition, number of species, comparison, stratigraphic and geographical distribution are given. The obtained data supplement the taxonomy of the Palaeozoic acanthodian fishes.

**Keywords:** Acanthodians, Nostolepidae fam. nov., Ptychodictyidae fam. nov., taxonomy, Silurian, Devonian, Carboniferous, Palaeozoic

**For citation.** Plax D. P. About two new families of acanthodian fishes (Acanthodii). *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 214–219 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-214-219>

**Введение.** Акантоды (Acanthodii) – класс вымерших палеозойских рыб, имевших обычно ветреновидное тело с развитыми плавниковыми шипами и покрытое очень мелкими чешуями, частью переходящими на плавники. По своим размерам акантоды обычно невелики. Хотя максимальная длина их тела составляла примерно 2,5 м, большинство видов имели длину 20–25 см и менее. Акантоды относятся к группе Eugnathostomata, т. е. к кладе, включающей всех челюстноротых за исключением плакодерм [1]; при этом они сочетают в своем строении признаки других групп, образующих данную кладу – хрящевых и костных рыб. В частности, по строению черепа и посткраниального скелета они сходны с хрящевыми рыбами, но отличаются от последних наличием окостенений во внутреннем скелете. От всех других Eugnathostomata акантоды

отличаются наличием хорошо выраженных плавниковых шипов не только перед спинными, как у многих хрящевых и некоторых костных рыб, но также перед анальным и парными плавниками, т. е. перед всеми плавниками, кроме хвостового. Наличие шипа перед анальным плавником – признак, представленный во всех отрядах акантодов, но отсутствующий у всех прочих рыб.

Современная классификация акантодов разработана на основе изучения строения скелета целых экземпляров, а также морфологических и гистологических особенностей плавниковых шипов и чешуй при отсутствии остатков сочлененных особей. Наиболее полная система акантодов предложена Л. С. Бергом в 1940 г. [2]. В ней класс *Acanthodii* разделен на следующие отряды: *Climatiiformes* Berg, 1940, *Mesacanthiformes* Berg, 1940, *Ischnacanthiformes* Berg, 1940, *Gyracanthiformes* Berg, 1940, *Diplacanthiformes* Berg, 1940, *Cheiracanthiformes* Berg, 1940 и *Acanthodiformes* Berg, 1940. Позже, однако, палеоихтиологи длительное время рассматривали в системе данного класса только три отряда: *Climatiiformes*, *Ischnacanthiformes* и *Acanthodiformes* [1; 3]. На рубеже XX и XXI вв. было показано, что отряд *Climatiiformes* в традиционном объеме представлял собой парафилетическую группу [4], что повлекло выделение из него некоторых семейств в самостоятельный отряд *Diplacanthiformes* [5]. Таким образом, в классе *Acanthodii* стали признаваться четыре отряда – *Climatiiformes*, *Diplacanthiformes*, *Ischnacanthiformes* и *Acanthodiformes* [6]. Однако уже в работе К. Бэрроу [7] отряд *Climatiiformes* был упразднен, и некоторые представители бывших климатиид стали рассматриваться в стем-группе класса хрящевых рыб.

К настоящему времени на территории Беларуси в отложениях палеозоя (силура, девона и карбона) выявлены представители акантодов, относящиеся ко всем вышеуказанным отрядам. Установлены девять семейств, из которых два являются новыми, а именно: семейства *Ischnacanthidae* Woodward, 1891 [8], *Podoliacanthidae* Voichyshyn et Szaniawski, 2018 [9], *Poracanthodidae* Vergoossen, 1997 [10], относящиеся к отряду *Ischnacanthiformes* Berg, 1940 [2], семейства *Diplacanthidae* Woodward, 1891 [8], *Ptychodictyidae* fam. nov., принадлежащие к отряду *Diplacanthiformes* Berg, 1940 [2], семейства *Cheiracanthidae* Berg, 1940 [2], *Acanthodidae* Agassiz, 1833 [11], относящиеся к отряду *Acanthodiformes* Berg, 1940 [2], а также семейства *Euthacanthidae* Berg, 1940 [2] и *Nostolepidae* fam. nov., отрядный ранг которых пока не определен. Количество выявленных родов акантодов – 28, видов – 67. Подавляющее число родов и видов акантодов на территории страны установлено в девонских отложениях.

Ниже приводится подробное описание только двух новых семейств акантодов *Ptychodictyidae* fam. nov. и *Nostolepidae* fam. nov., с указанием входящих в них родов и количества видов, а также их стратиграфическим и географическим распространением. Систематическое описание, диагностические признаки, родовой и видовой состав, стратиграфическое и географическое распространение остальных семейств акантодов, установленных в палеозойских отложениях на территории республики, здесь не приводятся, так как эту информацию можно найти в специальных систематических работах по акантодам [3; 7].

**Материалы и методы исследования.** Материалы исследований представлены скелетными элементами (чешуями, тессерами, плавниковыми шипами и пр.) акантодов, которые собирались в течение более 20 лет преимущественно из кернов скважин, вскрывших силурийские, девонские и каменноугольные отложения на территории Беларуси и сопредельных регионов. При проведении этих исследований широко учитывались данные, изложенные в отечественных и зарубежных литературных источниках, содержащие сведения по интересующим таксонам акантодов.

Основными методами исследования являлись гистологический и морфологический. Использовалась приборная база, представленная стереоскопическим бинокулярным микроскопом МБС-1, поляризационным микроскопом *Axioskop 40 A Pol* и сканирующим электронным микроскопом *JSM-5610 LV* (JEOL, Япония).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ литературных данных и изучение собственных фактических материалов позволил получить конкретные результаты в области систематики некоторых представителей акантодов, которые представлены ниже.

#### **Отряд *Diplacanthiformes* Berg, 1940**

**Семейство *Ptychodictyidae* fam. nov.**

**Типовой род – *Ptychodictyon* Gross, 1973 [12].**



**Диагноз.** Чешуи различных размеров, как правило, с преобладанием крупных форм. Крона обычно неправильно-ромбовидная, с многочисленными V-образными линейными бороздками или гладкая. Шейка хорошо выраженная, основание выпуклое. Для чешуй характерен суперпозиционный тип роста. Чешуи имеют сложную систему поровых и слизистых каналов, закладывавшихся в каждой новой зоне роста. В более старых зонах роста они замещались дентином с формированием дентеонов. Крона сложена мезодентином, который пронизан короткими, устремленными вверх отростками дентиновых канальцев. В передней части кроны отсутствуют аркообразные горизонтальные каналы. Бесклеточная костная ткань основания пронизана каналами Вильямсона.

**Состав.** В составе семейства один род *Ptychodictyon*. В составе указанного рода известно пять видов [7].

**Сравнение.** Выделенное семейство отличается от семейства Diplacanthidae преимущественно своеобразным гистологическим строением чешуй, в меньшей степени их морфологией. Наличием в чешуях сложной системы слизистых и поровых каналов, формировавшихся в каждой новой зоне роста, характерным расположением в них устремленных вверх, коротких дентиновых канальцев. Морфологически также чешуи отличаются определенной формой кроны, V-образной скульптурой или ее отсутствием на кроне чешуй. От семейства Culmacanthidae Long, 1983 [13] сильно отличается морфологией чешуй (скульптурой кроны, выраженностью шейки, степенью выпуклости основания и др.). Гистологическое строение чешуй семейства Culmacanthidae на данный момент не изучено, так как твердых тканей не сохранилось (или очень мало), известны только слепки сочлененных и частично сочлененных экземпляров. Поэтому выполнить сравнение внутренней структуры чешуй пока не представляется возможным. Может в будущем появиться соответствующий материал, который позволит это сделать.

**Геологический возраст и географическое распространение.** Нижний девон, пражский и эмский ярусы; средний девон, эйфельский и живетский ярусы; Беларусь, Латвия, Литва, Эстония, Россия, Украина, Шпицберген, США.

**Замечания.** Стоит отметить, что входящий в это семейство род *Ptychodictyon* был установлен В. Гроссом [12] исключительно по чешуям. Строение скелета целых или более-менее полных экземпляров этого рода пока не известно. Ранее род *Ptychodictyon*, наряду с родами *Diplacanthus* Agassiz, 1844 [14] и *Rhadinacanthus* Traquair, 1888 [15], входил в состав семейства Diplacanthidae [3; 16], а в справочнике по акантодам К. Бэрроу [7] семейственная принадлежность этого рода определена не была. Однако Ю. Ю. Валюквичус отмечал, что чешуи рода *Ptychodictyon* по микростроению значительно отличаются от чешуй родов *Diplacanthus* и *Rhadinacanthus*, их систематическое положение не совсем ясно, и в дальнейшем возможно отнесение рода *Ptychodictyon* в отдельное семейство в составе отряда Diplacanthiformes [16].

#### **Acanthodii incerti ordinis**

**Семейство** Nostolepidae fam. nov.

**Типовой род** – *Nostolepis* Pander, 1856 [17].

**Диагноз.** Акантоды предположительно не больших размеров с челюстями, несущими зубные спирали. По всей видимости, глаза не были окружены склеротическими и окологлазничными костями. Дорсальная поверхность нейрокраниума, жаберные дуги и челюсти сформированы из гранулярного/глобулярного кальцифицированного хряща, дорсальная нейрокраниальная кальцификация с задней дорсальной фонтанелью. Оссифицированный скапулокораконд без орнамента, с закругленным прямым вентральным краем и прочным скапулярным отростком. Плавниковые шипы с узловатыми ребрами. У шипов отсутствует основание для прикрепления и подреберный канал. Они состоят из одонтоцитарного мезодентина в ребрах и тонкого внешнего слоя. Средний слой клеточной кости и остеодентин образуют большую толщину шипа. Крупная центральная полость шипа окружена слоем тонкопластинчатой кости. Боковые чешуи разного размера с кронами, орнаментированными гребешками различной толщины и длины. Шейка обычно низкая или почти совсем невыраженная. Костная ткань основания с многочисленными костными клетками. Хорошо выражен мезодентин с крупными ориентированными лакунами – Strangewebe, который слагает задний отдел кроны, иногда захватывая и «эмбриональную че-

шую». Развита система восходящих, циркулярных и радиальных сосудистых каналов. Тип роста чешуй суперпозиционный. Туберкулированные тессеры и тектальные пластинки со скульптурой в форме «звездочки» росли ареально или как ареально, так и суперпозиционно, а также имеют структуру со *Strangewebe* и одонтоцитарным мезодентином.

**Состав.** В составе семейства один род *Nostolepis*. В составе указанного рода достоверно установлено 27 видов [7].

**Сравнение.** Новое семейство отличается от семейства *Euthacanthidae* наличием зубных спиралей, вероятным отсутствием склеротических и окологлазничных костей, количеством жаберных дуг, формой скапулокоракоида, отсутствием на нем чешуй и тессер, иным орнаментом плавниковых шипов и некоторыми особенностями их морфологии, некоторыми морфологическими и гистологическими особенностями чешуй [7; 18]. От семейства *Machaeracanthidae* Burrow et Young, 2005 [19] отличается существенно другой морфологией шипов, некоторыми иными особенностями в гистологическом строении чешуй, отдельными элементами морфологии скапулокоракоида [7]. Семейство *Nostolepidae* отличается от семейства *Visperaliidae* Valiukevičius et Burrow, 2005 [20] иной скульптурой на кроне чешуй, высотой и прочностью гребешков в задней части кроны, низкой или слабо выраженной шейкой, отсутствием на шейке ряда пор, характером расположения и ветвлением сосудистых каналов, иными признаками *Strangewebe*. От семейства *Acritolepidae* Valiukevičius et Burrow, 2005 [20] отличается морфологией зубов, положением и креплением шипов, их скульптурой и гистологическим строением, особенностями микростроения чешуй и некоторыми другими морфологическими признаками тела.

**Геологический возраст и географическое распространение.** От верхнего силура, лудлова до верхнего девона, франского яруса; Колумбия, Канада, США, Гренландия, Шпицберген, Норвегия, Швеция, Великобритания, Ирландия, Испания, Франция, Германия, Чехия, Польша, Беларусь, Латвия, Литва, Эстония, Украина, Россия, Узбекистан, Марокко, Саудовская Аравия, Иран, Китай, Индонезия, Австралия, Антарктида.

**Замечания.** Стоит отметить, что большинство видов рода *Nostolepis* известно по чешуям и пока лишь один вид *Nostolepis scotica* (Newton, 1892) [21] известен по сочлененному материалу, состоящему из эндокраниальных и жаберных хрящей, а также зубов и чешуй [22]. Таким образом, в основу выделения этого семейства был положен материал по всем известным скелетным элементам. Ряд представителей акантодов, близких по микроструктуре и морфологии чешуи, не были включены в состав этого семейства из-за некоторых отличительных особенностей в гистологическом строении и по причине отсутствия сохранившихся целых экземпляров. Поэтому данное семейство пока включает в себя только один род. Также не исключено, что в будущем, с появлением нового скелетного материала, может возникнуть необходимость в выделении нового отряда. Но пока это сделать невозможно, соответственно, отряд не определен.

**Заключение.** На основе изучения фактического материала и анализа литературных данных выделены два новых семейства акантодов, в состав которых включено пока по одному роду. Однако в дальнейшем при проведении более тщательных поисков, направленных на получение нового скелетного материала, не исключается возможность пополнения этих семейств другими родами.

### Список используемых источников

1. Nelson, J. S. *Fishes of the World* / J. S. Nelson, T. C. Grande, M. V. H. Wilson. – New Jersey, 2016. – XLI + 706 p. <https://doi.org/10.1002/9781119174844>
2. Берг, Л. С. Система рыбообразных и рыб, ныне живущих и ископаемых / Л. С. Берг // Тр. Зоолог. ин-та АН СССР. – 1940. – Т. 5. – С. 87–517.
3. Denison, R. H. *Handbook of Paleichthyology* / R. H. Denison. – G. Fischer Verlag, 1979. – Vol. 5: Acanthodii. – 62 p.
4. Hanke, G. F. Anatomy of the Early Devonian Acanthodian *Brochoadmones milesi* Based on Nearly Complete Body Fossils, with Comments on the Evolution and Development of Paired Fins / G. F. Hanke, M. V. H. Wilson // *J. Vertebrate Paleontology*. – 2006 – Vol. 26, N 3. – P. 526–537. [https://doi.org/10.1671/0272-4634\(2006\)26\[526:aoteda\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1671/0272-4634(2006)26[526:aoteda]2.0.co;2)
5. The Early Devonian Acanthodian *Uraniacanthus curtus* (Powrie, 1870) n. comb. from the Midland Valley of Scotland / M. J. Newman [et al.] // *Geodiversitas*. – 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 739–759. <https://doi.org/10.5252/g2012n4a2>
6. Van der Laan, R. Family-group names of fossil fishes / R. Van der Laan // *Eur. J. Taxonomy*. – 2018. – Vol. 466. – P. 1–167. <https://doi.org/10.5852/ejt.2018.466>

7. Burrow, C. J. *Handbook of Paleoichthyology* / C. J. Burrow. – Verlag Dr. Friedrich Pfeil, 2021. – Vol. 5: Acanthodii. Stem Chondrichthyes. – 135 p.
8. Woodward, A. S. *Catalogue of the fossil fishes in the British Museum (Natural History). Part II* / A. S. Woodward. – London, 1891. – 568 p. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.162355>
9. Voichyshyn, V. New ischnacanthiform jaw bones from the Lower Devonian of Podolia, Ukraine / V. Voichyshyn, H. Szaniawski // *Acta Palaeontologica Pol.* – 2018. – Vol. 63, N 2. – P. 327–339. <https://doi.org/10.4202/app.00456.2018>
10. Vergoossen, J. M. J. Revision of the poracanthodid acanthodians / J. M. J. Vergoossen // *Palaeozoic Strata and Fossils of the Eurasian Arctic. Extended abstracts Special Publication 3 of Ichthyolith Issue* / ed.: A. O. Ivanov, M. V. H. Wilson, A. Zhuravlev. – St. Petersburg, 1997. – Vol. 3. – P. 44–46.
11. Agassiz, L. *Recherches sur les Poissons Fossiles* / L. Agassiz. – Neuchatel, 1833. – 318 p. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.4275>
12. Gross, W. Kleinschuppen, Flossenstacheln und Zähne von Fischen aus europäischen und nordamerikanischen Bonebeds des Devons / W. Gross // *Palaeontographica Abt. A.* – 1973. – Vol. 142. – S. 51–155.
13. Long, J. A. A new diplacanthoid acanthodian from the Late Devonian of Victoria / J. A. Long // *Memoirs of the Association of Australasian Palaeontologists.* – 1983. – Vol. 1. – P. 51–65.
14. Agassiz, L. *Monographie des Poissons fossiles du Vieux Grès Rouge ou Système Dévonien (Old Red Sandstone) des Isles Britanniques et de Russie* / L. Agassiz. – Neuchatel, 1844–1845. – 171 p. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.5752>
15. Traquair, R. H. Notes on the nomenclature of the fishes of the Old Red Sandstone of Great Britain / R. H. Traquair // *Geological Magazine (Decade 3).* – 1888. – Vol. 5. – P. 507–517.
16. Валулявичюс, Ю. Ю. Акантоды нарвовского горизонта Главного девонского поля / Ю. Ю. Валулявичюс. – Вильнюс, 1985. – 144 с.
17. Pander, C. H. *Monographie der fossilen Fische des silurischen Systems der russisch-baltischen Couvemements* / C. H. Pander. – St. Petersburg, 1856. – 91 s.
18. The Early Devonian acanthodian *Euthacanthus macnicoli* Powrie, 1864 from the Midland Valley of Scotland / M. J. Newman [et al.] // *Geodiversitas.* – 2014. – Vol. 36, N 3. – P. 321–348. <https://doi.org/10.5252/g2014n3a1>
19. Burrow, C. J. The acanthodian fauna of the Craven Peaks Beds (Early to Middle Devonian), western Queensland / C. J. Burrow, G. C. Young // *Memoirs of the Queensland Museum.* – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 3–25.
20. Valiukevičius, J. Diversity of Tissues in Acanthodians with *Nostolepis*-type Histological Structure / J. Valiukevičius, C. J. Burrow // *Acta Palaeontologica Polonica.* – 2005. – Vol. 50, N 1. – P. 635–649.
21. Newton, E. T. Note on a new species of *Onychodus* from the Lower Old Red Sandstone of Forfar / E. T. Newton // *Geol. Mag.* – 1892. – Vol. 9, N 2. – P. 51–52. <https://doi.org/10.1017/s001675680014018x>
22. Burrow, C. J. Reassessment of «*Protodus*» *scoticus* from the Early Devonian of Scotland / C. J. Burrow, S. Turner // *Morphology, Phylogeny and Paleobiogeography of Fossil Fishes* / ed.: D. K. Elliott [et al.]. – München, 2010. – P. 123–144.

## References

1. Nelson J. S., Grande T. C., Wilson M. V. H. *Fishes of the World*. New Jersey, 2016. 706 p. <https://doi.org/10.1002/9781119174844>
2. Berg L. S. Classification of fishes and fish-like animals, living and fossil. *Proceedings of the Zoological Institute AS USSR*, 1940, vol. 5, pp. 87–517 (in Russian).
3. Denison R. H. *Handbook of Paleoichthyology. Vol. 5: Acanthodii*. G. Fischer Verlag, 1979. 62 p.
4. Hanke G. F., Wilson M. V. H. Anatomy of the Early Devonian Acanthodian *Brochoadmones milesi* Based on Nearly Complete Body Fossils, with Comments on the Evolution and Development of Paired Fins. *Journal of Vertebrate Paleontology*, 2006, vol. 26, no. 3, pp. 526–537. [https://doi.org/10.1671/0272-4634\(2006\)26\[526:aoteda\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1671/0272-4634(2006)26[526:aoteda]2.0.co;2)
5. Newman M. J., Davidson R. G., den Blaauwen J. L., Burrow C. J. The Early Devonian Acanthodian *Uraniacanthus curtus* (Powrie, 1870) n. comb. from the Midland Valley of Scotland. *Geodiversitas*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 739–759. <https://doi.org/10.5252/g2012n4a2>
6. Van der Laan R. Family-group names of fossil fishes. *European Journal of Taxonomy*, 2018, vol. 466, pp. 1–167. <https://doi.org/10.5852/ejt.2018.466>
7. Burrow C. J. *Handbook of Paleoichthyology. Vol. 5: Acanthodii. Stem Chondrichthyes*. Verlag Dr. Friedrich Pfeil, 2021. 135 p.
8. Woodward A. S. *Catalogue of the fossil fishes in the British Museum (Natural History). Part II*. London, 1891. 568 p. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.162355>
9. Voichyshyn V., Szaniawski H. New ischnacanthiform jaw bones from the Lower Devonian of Podolia, Ukraine. *Acta Palaeontologica Polonica*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 327–339. <https://doi.org/10.4202/app.00456.2018>
10. Vergoossen J. M. J. Revision of the poracanthodid acanthodians. Ivanov A. O., Wilson M. V. H., Zhuravlev A. (ed.). *Palaeozoic Strata and Fossils of the Eurasian Arctic: Program and Abstracts. Ichthyolith Issues Special Publication. Vol. 3*. St. Petersburg, 1997, pp. 44–46.
11. Agassiz L. *Recherches sur les Poissons Fossiles*. Neuchatel, Petitpierre, 1833. 318 p. (in French). <https://doi.org/10.5962/bhl.title.4275>
12. Gross W. Kleinschuppen, Flossenstacheln und Zähne von Fischen aus europäischen und nordamerikanischen Bonebeds des Devons. *Palaeontographica Abt. A.*, 1973, vol. 142, pp. 51–155 (in German).
13. Long J. A. A new diplacanthoid acanthodian from the Late Devonian of Victoria. *Memoirs of the Association of Australasian Palaeontologists*, 1983. vol. 1, pp. 51–65.

14. Agassiz L. *Monographie des Poissons fossiles du Vieux Grès Rouge ou Système Dévonien (Old Red Sandstone) des Isles Britanniques et de Russie*. Neuchatel, A. Sonrel, 1844–1845. 171 p. (in French). <https://doi.org/10.5962/bhl.title.5752>
15. Traquair R. H. Notes on the nomenclature of the fishes of the Old Red Sandstone of Great Britain. *Geological Magazine (Decade 3)*, 1888, vol. 5, pp. 507–517.
16. Valiukevičius J. J. *Acanthodians from the Narva Regional Stage of the Main Devonian Field*. Vilnius, 1985. 144 p. (in Russian).
17. Pander C. H. *Monographie der fossillen Fische des silurischen Systems der russisch-baltischen Couvemements*. St. Petersburg, 1856. 91 p. (in German).
18. Newman M. J., Burrow C. J., Den Blaauwen J. L., Davidson R. G. The Early Devonian acanthodian *Euthacanthus macnicoli* Powrie, 1864 from the Midland Valley of Scotland. *Geodiversitas*, 2014, vol. 36, no. 3, pp. 321–348. <https://doi.org/10.5252/g2014n3a1>
19. Burrow C. J., Young G. C. The acanthodian fauna of the Craven Peaks Beds (Early to Middle Devonian), western Queensland. *Memoirs of the Queensland Museum*, 2005, vol. 51, no. 1, pp. 3–25.
20. Valiukevičius J., Burrow C. J. Diversity of Tissues in Acanthodians with *Nostolepis*-type Histological Structure. *Acta Palaeontologica Polonica*, 2005, vol. 50, no. 1, pp. 635–649.
21. Newton E. T. Note on a new species of *Onychodus* from the Lower Old Red Sandstone of Forfar. *Geological Magazine*, 1892, vol. 9, no. 5, pp. 51–52. <https://doi.org/10.1017/s001675680014018x>
22. Burrow C. J., Turner S. Reassessment of «*Protodus*» *scoticus* from the Early Devonian of Scotland. Elliott D. K., Maisey J. G., Yu X., Miao D. (ed.). *Morphology, Phylogeny and Paleobiogeography of Fossil Fishes*. München, 2010, pp. 123–144.

### Информация об авторе

Плакс Дмитрий Петрович – канд. геолого-минерал. наук, доцент. Белорусский национальный технический университет (пр. Независимости, 65, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [agnatha@mail.ru](mailto:agnatha@mail.ru).

### Information about the author

Plax Dmitry P. – Ph. D. (Geology and Mineralogy), Associate Professor. Belarusian National Technical University (65, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [agnatha@mail.ru](mailto:agnatha@mail.ru).

М. Н. Шепетько<sup>1</sup>, Е. П. Михаленко<sup>2</sup>, А. Н. Щаюк<sup>2</sup>, Л. В. Мириленко<sup>3</sup>,  
Л. В. Горбатенко<sup>4</sup>, академик А. В. Кильчевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup>Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Республика Беларусь

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VEGF* НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

**Аннотация.** Рак легкого занимает первые позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний во многих экономически развитых регионах мира. Цель данной работы состояла в изучении влияния полиморфных вариантов rs2010963 (G-634C), rs699947 (A-2578C) и rs3025039 (C+936T) гена *VEGF*, кодирующего эндотелиальный фактор роста сосудов, на общую (ОВ) и скорректированную (СВ) выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадий. Установлена ассоциация СВ с полиморфными вариантами rs2010963 (G-634C) и rs699947 (A-2578C). Одногодичная СВ у носителей генотипа -634G/C составила  $81,9 \pm 3,9\%$ , у носителей генотипа -634G/G –  $92,8 \pm 2,5\%$ ,  $p = 0,016$ ; двухлетняя СВ: у носителей генотипа -634G/C –  $70,4 \pm 4,6\%$  и у носителей генотипа -634G/G –  $84,3 \pm 3,5\%$ ,  $p = 0,015$  и трехлетняя СВ: у носителей генотипа -634G/C –  $63,0 \pm 4,9\%$ , у носителей генотипа -634G/G –  $76,7 \pm 4,1\%$ ,  $p = 0,029$ . Одногодичная и двухгодичная СВ у носителей генотипа -2578A/A была достоверно выше, чем у носителей генотипа -2578C/C ( $p = 0,015$  и  $p = 0,042$  соответственно). Таким образом, в исследовании показано влияние полиморфных вариантов гена *VEGF* на выживаемость пациентов с НМРЛ в первые три года после постановки диагноза.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, общая выживаемость, скорректированная выживаемость, генетический полиморфизм, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез

**Для цитирования.** Влияние полиморфизма гена *VEGF* на выживаемость пациентов при немелкоклеточном раке легкого / М. Н. Шепетько [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 220–228. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-220-228>

Michail N. Shepetko<sup>1</sup>, Alena P. Mikhalenko<sup>2</sup>, Anna N. Shchayuk<sup>2</sup>, Ludmila V. Mirilenko<sup>3</sup>,  
Ludmila V. Gorbatenko<sup>4</sup>, Academician Aleksandr V. Kilchevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Republic of Belarus

## EFFECT OF *VEGF* GENE POLYMORPHISM ON THE SURVIVAL OF A PATIENT WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Abstract.** Currently, much attention is paid to studying the vascular endothelial growth factor (VEGF) that stimulates angiogenesis, as a potential target for antiangiogenic therapy. The purpose of this work was to study the effect of polymorphic variants rs2010963 (G-634C), rs699947 (A-2578C), and rs3025039 (C+936T) of the *VEGF* gene, encoding a vascular endothelial growth factor, on the overall (OS) and adjusted survival (AS) of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at stages I–III. The effect of *VEGF* rs699947 polymorphic variants on the extent of tumor spread was shown. A connection between AS and polymorphic variants rs2010963 (G-634C) and rs699947 (A-2578C) was established. The one-year adjusted survival (AS) in the -634G/C genotype carriers was  $81.9 \pm 3.9\%$ ; in the -634G/G genotype carriers –  $92.8 \pm 2.5\%$ ; and  $p = 0.016$  was the significance level. Two-year AS was as follows: in the carriers of the -634G/C genotype was  $70.4 \pm 4.6\%$ ; in the carriers of the -634G/G genotype –  $84.3 \pm 3.5\%$ ; and  $p = 0.015$ . Three-year AS: in the carriers of the -634G/ genotype C was  $63.0 \pm 4.9\%$ ; in the carriers of the -634G/G genotype –  $76.7 \pm 4.1\%$ ; and  $p = 0.029$ . One-year and two-year AS in the carriers of the -2578A/A genotype was significantly higher than in the carriers of the -2578C/C genotype ( $p = 0.015$  and  $p = 0.042$  respectively). The identified influence of the polymorphic variants rs2010963 and rs699947 on the survival of NSCLC patients during the first three years after the established diagnosis shows a need to use knowledge about the genetic characteristics of a tumor during therapy.



**Keywords:** non-small cell lung cancer, overall survival, adjusted survival, genetic polymorphism, vascular endothelial growth factor, angiogenesis

**For citation.** Shepetko M. N., Mikhaleiko A. P., Shchayuk A. N., Mirilenko L. V., Gorbatenko L. V., Kilchevsky A. V. Effect of *VEGF* gene polymorphism on the survival of a patient with non-small cell lung cancer. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 220–228 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-220-228>

**Введение.** Актуальность проблемы рака легкого (РЛ) обусловлена его широкой распространенностью и высокой смертностью во всем мире. Ежегодно фиксируют 2,2 млн новых случаев заболеваемости РЛ, 1,8 млн человек погибают от этого заболевания [1]. Наиболее часто в 80–85 % случаев регистрируется немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). На сегодняшний день показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов с РЛ в целом остается на низком уровне. В ряде стран с высоким качеством оказания медицинской помощи он находится на отметке 20–30 %, в то время как в большинстве других стран он составляет всего 10–20 % [2]. Существует много аналитических работ зависимости 5-летней ОВ и скорректированной выживаемости (СВ) при раке легкого от основных показателей, характеризующих степень распространения новообразования, характера проводимого лечения, других маркеров и предикторов.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению факторов роста, одним из которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующий ангиогенез [3; 4].

При развитии онкологических заболеваний физиологический ангиогенез превращается в патологический неоангиогенез на ранних стадиях опухолевого процесса. VEGF оказывается вовлеченным в патогенетические механизмы онкогенеза, так как является не только мощным ростовым фактором, но также увеличивает проницаемость эндотелия сосудов, индуцирует миграцию и адгезию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз вновь образованных эндотелиоцитов и является фактором их персистенции. Этот процесс способствует метастазированию [5].

НМРЛ метастазирует в первую очередь лимфогенно, образуя метастазы в лимфатических узлах средостения. Так как формирование сосудистой сети находится под непосредственным контролем гена *VEGF*, следует признать факт его ключевой роли в опухолевом ангиогенезе/лимфангиогенезе и реализации влияния на процесс метастазирования.

Раскрытие генетических механизмов возникновения и прогрессирования опухоли, появление и регистрация противоопухолевых препаратов таргетного типа действия и в том числе влияющих на ангиогенез требует изучения влияния различных генов, участвующих в опухолевом процессе, на конечный результат – продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями.

Цель исследования – изучить влияние полиморфных вариантов rs2010963 (-G-634C), rs699947 (A-2578C) и rs3025039 (C+936T) гена *VEGF* на общую и скорректированную выживаемость при НМРЛ.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 365 пациентов с НМРЛ I–III стадий, получивших лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» с 2012 по 2018 г., из них 285 (78,1 %) мужчин и 80 (21,9 %) женщин. Средний возраст пациентов составил  $63 \pm 8,9$  года (от 39 до 92 лет). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 62 мес. (от 41 до 81 мес.), нижний и верхний квартили – 56–67 мес. За время наблюдения от основного заболевания умерли 148 (40,5 %) пациентов, от других причин – 59 (16,2 %). Общая 5-летняя выживаемость составила  $49,9 \pm 2,8$  %, медиана ОВ – 59,3 мес., 5-летняя скорректированная выживаемость –  $59,4 \pm 2,9$  %, медиана СВ – 94,9 мес.

Для определения частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963, rs699947 и rs3025039 гена *VEGF* в популяции была сформирована контрольная группа из 432 здоровых лиц без онкологической патологии, сравнимых по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям с основной группой.

Геномную ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К с последующей очисткой этанолом [6]. Для выделения тотальной ДНК из ткани легких (опухолевой и неопухолевой) гомогенизировали и инкубировали с протеиназой К при  $+56$  °С, дальнейшее выделение ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции.

Полиморфные варианты *VEGF* определяли методом ПЦР-ПДРФ анализа [7]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе C1000 Touch (BioRad). Праймеры, использованные в работе, синтезировались ОДО «Праймтех» (Беларусь). Изготовитель реагентов для проведения ПЦР и ПДРФ-ПЦР – «Thermo Fisher Scientific» (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0.

Проведена оценка мощности исследования для того, чтобы определить, возможно ли на основании имеющихся выборок, полученных результатов и при уровне значимости  $p = 0,75$  делать утверждение об эквивалентности распределения полиморфных вариантов гена *VEGF* у людей без онкопатологии и пациентов с НМРЛ I–III стадий. Было определено, что статистическая мощность проводимого исследования оказалась равной 96 %, т. е. распределение полиморфных вариантов *VEGF* было эквивалентным в группе пациентов с НМРЛ и в группе контроля.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение частот полиморфных вариантов исследуемых полиморфизмов во всех группах в группе пациентов с НМРЛ и контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Дифференцированная экспрессия *VEGF* обусловлена полиморфизмом гена *VEGF*. Наиболее изученными являются полиморфные варианты rs699947, rs2010963 и rs3025039 гена *VEGF*, для которых показана ассоциация с увеличением риска возникновения и плохим прогнозом течения некоторых типов опухолей [8].

Полиморфизм rs2010963 расположен в 5'-нетранслируемой области гена *VEGF*. Генотип -634CC ассоциирован с более высокой сывороточной концентрацией *VEGF* у здоровых людей по сравнению с CG и GG генотипами [9]. В табл. 1 представлена частота встречаемости генотипов rs2010963 гена *VEGF* в группе пациентов с НМРЛ в соответствии со стадией заболевания и в контрольной группе.

Т а б л и ц а 1. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 гена *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

Table 1. Frequency distribution of polymorphic variants rs2010963 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	G/C	G/G
I стадия	5 (5,4)	45 (48,4)	43 (46,2)
II стадия	7 (10,6)	24 (36,4)	35 (53,0)
III стадия	5 (7,0)	33 (45,8)	34 (47,2)
Всего	17 (7,4)	102 (44,2)	112 (48,5)
Контроль	28 (6,5)	182 (42,1)	222 (51,4)

Не выявлено значимых различий частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ и в группе контроля ( $p = 0,75$ ). Также не наблюдалось различий в распределении полиморфных вариантов гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ с разными стадиями I–III ( $p = 0,53$ ) и поражением лимфоузлов N0–N3 ( $p = 0,15$ ) (табл. 1 и 2).

Т а б л и ц а 2. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 у пациентов при разном поражении лимфоузлов

Table 2. Frequency distribution of rs2010963 polymorphic variants in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	G/C	G/G
N0	10 (7,2)	65 (47,1)	63 (45,7)
N1	4 (12,0)	8 (24,0)	21 (63,0)
N2–N3	3 (5,0)	29 (48,0)	28 (47,0)

При анализе выживаемости пациентов в зависимости от полиморфных вариантов rs2010963 (рис. 1) лучшая трехлетняя СВ выявлена у пациентов с генотипом -634G/G ( $76,7 \pm 4,1$  %) в сравнении с генотипом -634G/C ( $63,0 \pm 4,9$  %),  $p = 0,029$ . Однолетняя СВ у пациентов с генотипом -634G/C составила  $81,9 \pm 3,9$  %, с генотипом -634G/G –  $92,8 \pm 2,5$  %,  $p = 0,016$ ; двухлетняя СВ у пациентов с генотипом -634G/C –  $70,4 \pm 4,6$  %, с генотипом -634G/G –  $84,3 \pm 3,5$  %,  $p = 0,015$ . Медиана времени жизни у пациентов с генотипом -634G/G *VEGF* равнялась 93,5 мес., в то же время у пациентов с генотипом *VEGF* -634G/C она составила только 70,4 мес.

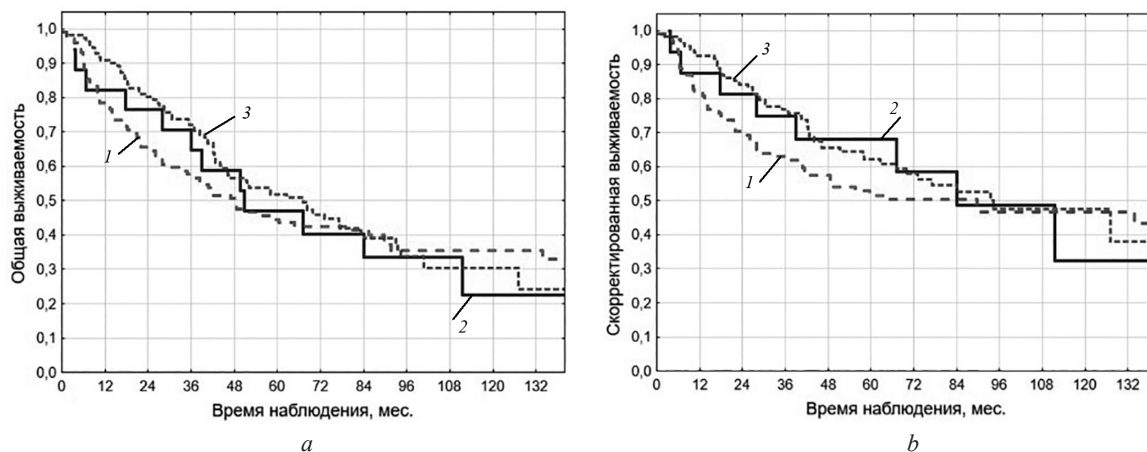


Рис. 1. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ I–III стадий в зависимости от генотипа rs2010963 полиморфизма гена *VEGF*: генотип -634G/C (1); генотип -634C/C (2); генотип -634G/G (3)

Fig. 1. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC stages I–III depending on the rs2010963 genotype of the *VEGF* gene: genotype -634G/C (1); genotype -634C/C (2); genotype -634G/G (3)

Как показывают полученные данные, в течение трех лет лучший прогноз имеют пациенты с генотипом -634G/G *VEGF*. Количество выживших пациентов с генотипом -634G/G *VEGF* в течение трех лет на 10–13 % больше, чем с генотипом -634G/C *VEGF* и различия в медиане времени жизни составили 23,1 мес. Однако после трех лет наблюдения различия в ОБ ( $p = 0,22$ ) и СВ ( $p = 0,14$ ) у пациентов с НМРЛ стадий I–III в зависимости от полиморфного варианта *VEGF* G-634C уже не наблюдалось.

Далее мы изучили распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в исследуемых группах. Полиморфный сайт в позиции -2578C>A расположен в промоторном регионе гена. Установлено его влияние на экспрессию *VEGF*: аллель -2578C ассоциирован с более высоким ее уровнем по сравнению с аллелем -2578A [10].

В нашем исследовании не наблюдается различий частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в группе контроля и пациентов с НМРЛ ( $p = 0,47$ ). Однако в пределах стадий НМРЛ при I стадии генотип -2578C/C *VEGF* встретился в 18,2 % случаев, при II – в 25,4 % и при III – 28,1 % случаев, в то время как генотип -2578A/A *VEGF* при III стадии наблюдался в 9,9 % случаев, -2578A/C – 28,8 % при II стадии и 26,1 % при I стадии заболевания ( $p = 0,038$ ) (табл. 3).

Выявленная в нашем исследовании большая степень распространения опухоли у носителей генотипа -2578C/C возможно связана с влиянием данного полиморфизма на степень экспрессии *VEGF* [11].

Не наблюдалось достоверных различий в распределении полиморфных вариантов гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ в зависимости от поражения лимфоузлов N0–N3 ( $p = 0,051$ ) (табл. 4).

При анализе выживаемости пациентов, в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 установлено (рис. 2), что однолетняя СВ у пациентов с генотипом -2578A/A *VEGF* равнялась 95,7 % (SE 3,0 %), у пациентов с генотипом -2578C/C была на 16,5 % меньше и составила 79,2 % (SE 5,9 %),  $p = 0,015$ . Такая же зависимость наблюдалась в течение второго года: двухлетняя СВ у пациентов с генотипом -2578A/A *VEGF* –  $89,0 \pm 4,6$  %, с генотипом -2578C/C –  $72,7 \pm 6,5$  %,

Таблица 3. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

Table 3. Frequency distribution of polymorphic variants rs699947 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	A/A	A/C	C/C
I стадия	23 (26,1)	49 (55,7)	16 (18,2)
II стадия	17 (28,8)	27 (45,8)	15 (25,4)
III стадия	7 (9,9)	44 (62,0)	20 (28,1)
Всего	47 (21,6)	120 (55,0)	51 (23,4)
Контроль	107 (25,9)	212 (51,3)	94 (22,8)

Таблица 4. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 у пациентов при разном поражении лимфоузлов

Table 4. Frequency distribution of rs699947 polymorphic variants in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	A/A	A/C	C/C
N0	35 (26,5)	68 (51,5)	29 (22,0)
N1	7 (24,0)	13 (45,0)	9 (31,0)
N2–N3	5 (9,0)	39 (68,0)	13 (23,0)

$p = 0,042$ . При анализе трехлетней СВ не выявлено статистически значимых различий в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 *VEGF*.

В 3'-нетранслируемом регионе гена в положении +936 расположен полиморфизм rs3025039, влияющий на уровень VEGF в плазме крови. Уровни VEGF у носителей аллеля +936Т снижены [11]. Поиск возможного транскрипционного механизма регулирования гена *VEGF*, связанного с 3'-UTR в положении +936, выявил сходство с одной из основных последовательностей потенциального сайта транскрипции папилломавирусного регулятора E2. Замена С на Т в позиции +936 *VEGF* приводит к потере одного из обязательных участков последовательности для этого фактора транскрипции [12].

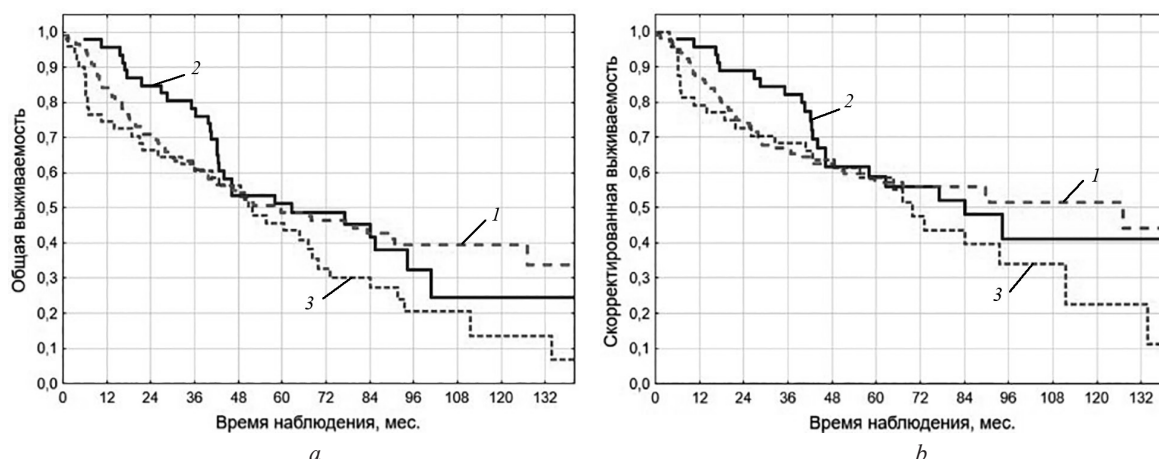


Рис. 2. Общая (a) и скорректированная (b) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 гена *VEGF*: генотип -2578A/C (1); генотип -2578A/A (2); генотип -2578C/C (3)

Fig. 2. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC depending on the rs699947 polymorphic variants of the *VEGF* gene: genotype -2578A/C (1); genotype -2578A/A (2); genotype -2578C/C (3)

В нашем исследовании не обнаружено достоверных различий в частоте распространения полиморфных вариантов rs3025039 *VEGF* в группе контроля и среди пациентов с НМРЛ ( $p = 0,99$ ), не отмечено влияния полиморфных вариантов на степень поражения лимфоузлов средостения у пациентов с НМРЛ ( $p = 0,77$ ) и на стадию заболевания ( $p = 0,99$ ) (табл. 5, 6).

Т а б л и ц а 5. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

T a b l e 5. Frequency distribution of polymorphic variants rs3025039 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	C/T	T/T
I стадия	63 (73,3)	20 (23,3)	3 (3,5)
II стадия	45 (70,3)	16 (25,0)	3 (4,7)
III стадия	48 (71,6)	16 (23,9)	3 (4,5)
Всего	156 (71,9)	52 (24,0)	9 (4,1)
Контроль	294 (72,1)	98 (24,0)	16 (3,9)

Т а б л и ц а 6. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* у пациентов при разном поражении лимфоузлов

T a b l e 6. Frequency distribution of rs3025039 polymorphic variants of *VEGF* gene in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип <i>VEGF</i> (C+936T), n (%)		
	C/C	C/T	T/T
N0	97 (73,5)	29 (22,0)	6 (4,5)
N1	19 (63)	10 (33)	1 (3)
N2–N3	40 (72)	13 (24)	2 (3)

Не выявлено различий в ОБ ( $p = 0,25$ ) и СВ ( $p = 0,16$ ) для пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* (рис. 3).

Патологический ангиогенез способствует росту первичной опухоли, ее инвазии и формированию метастазов. Быстрый рост опухолевой ткани определяет ряд факторов развития гипоксии: несоответствие роста клеток опухоли и эндотелия, неупорядоченная сеть сосудов с низкой

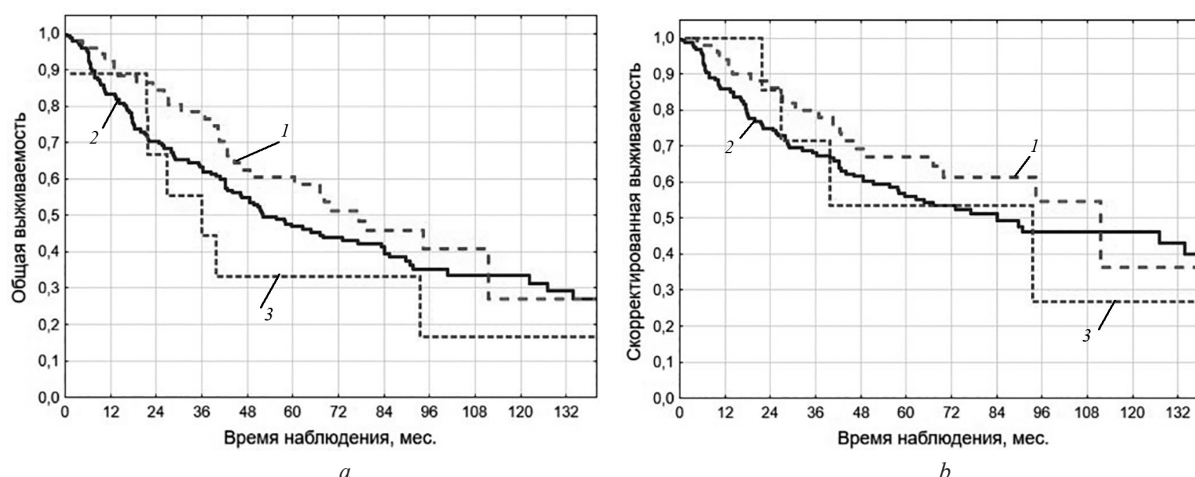


Рис. 3. Общая (a) и скорректированная (b) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF*: генотип +936C/T (1); генотип +936C/C (2); генотип +936T/T (3)

Fig. 3. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC depending on the rs3025039 polymorphic variants of the *VEGF* gene: genotype +936C/T (1); genotype +936C/C (2); genotype +936T/T (3)



скоростью кровотока. VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки, что усугубляет гипоксию и способствует распространению клеток опухоли и росту метастазов [4; 13]. Именно этим механизмом можно объяснить выявленные различия по частоте встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в зависимости от степени распространенности опухоли в нашем исследовании.

Установленное влияние полиморфных вариантов rs2010963 и rs699947 на выживаемость пациентов с НМРЛ в течение первых трех лет после установления диагноза показывает необходимость использования знаний о генетических особенностях опухоли при лечении. Известно, что введение антиангиогенной терапии приводит к временным улучшениям в виде остановки роста или уменьшения опухоли, а в некоторых случаях и к увеличению выживаемости [14]. Однако опухоли неизбежно начинают снова расти, и болезнь прогрессирует после непродолжительного периода, который обычно измеряется в 25 месяцев [15]. Далее происходит «ускользание» опухоли от ответа на проводимое лечение, и разница в СВ нивелируется. Опухоль может адаптироваться к присутствию ингибиторов ангиогенеза, приобретая различные способы функционального уклонения от терапевтической блокады, что согласуется с двумя основными моделями резистентности: адаптивная (ускользающая) резистентность и внутренняя (ранее существовавшая) невосприимчивость, описанными в [16]. Поэтому требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение результатов противоопухолевой терапии (в том числе антиангиогенными препаратами) с учетом индивидуальных генетических характеристик, с целью разработки персонализированных схем лечения с использованием препаратов, ингибирующих ангиогенез при НМРЛ.

**Заключение.** Таким образом, в исследовании выявлена связь полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* со степенью распространения опухоли: большая степень распространения опухоли достоверно чаще наблюдается у носителей генотипа -2578C/C, определяющего высокий уровень экспрессии VEGF, по сравнению с носителями генотипа -2578A/A, определяющего нормальный уровень экспрессии VEGF. Также показано, что носители полиморфных вариантов rs2010963 и rs699947, ассоциированные с высоким уровнем экспрессии VEGF, имеют худший прогноз выживаемости в течение первых трех лет после установления диагноза, по сравнению с носителями полиморфных вариантов, ассоциированных с нормальным уровнем экспрессии фактора. Далее разница в скорректированной выживаемости нивелируется, что возможно связано с адаптацией клеток опухоли на проводимое лечение. Полученные данные можно использовать в исследованиях, направленных на изучение результатов противоопухолевой терапии с целью разработки персонализированных схем лечения с использованием препаратов, ингибирующих ангиогенез при НМРЛ.

### Список использованных источников

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, N 10125. – P. 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
3. Folkman, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2007. – Vol. 6. – P. 273–286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
4. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
5. VEGF receptor signalling – in control of vascular function / A. K. Olsson [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 359–371. <https://doi.org/10.1038/nrm1911>
6. Mathew, C. C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA / C. C. Mathew // *Methods in Molecular Biology: Nucleic Acids* / ed. J. M. N. J. Walker. – Clifton, 1984. – Vol. 2, N 4. – P. 31–34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
7. Clinical and morphological characteristics of NSCLC and VEGF gene polymorphism / M. N. Shapetska [et al.] // *Int. J. Adv. Res.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1802–1813. <https://doi.org/10.21474/ijar01/1657>
8. Association of vascular endothelial growth factor – a gene polymorphisms and haplotypes with breast cancer metastases / U. Langsenlehner [et al.] // *Acta Oncol.* – 2015. – Vol. 54, N 3. – P. 368–376. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.948056>
9. *VEGF* gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / S. W. Han [et al.] // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43, N 9. – P. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>

10. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, N 1. – P. 260–264. <https://doi.org/10.1681/asn.v131260>
11. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2000. – Vol. 37, N 6. – P. 443–448. <https://doi.org/10.1159/000054076>
12. Functional interaction between p/CAF and human papillomavirus E2 protein / D. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 8. – P. 6483–6489. <https://doi.org/10.1074/jbc.m105085200>
13. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова [и др.] // *Архив патологии.* – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 55–62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
14. Treatment Strategies of Gastric Cancer-Molecular Targets for Anti-angiogenic Therapy: a State-of-the-art Review / M. Tyczyńska [et al.] // *J. Gastrointest Cancer.* – 2021. – Vol. 52. – P. 476–488. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00629-7>
15. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08 / C. J. Allegra [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 1. – P. 11–16. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.0855>
16. Bergers, G. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy / G. Bergers, D. Hanahan // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc2442>

### References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C. J., Estève J., Ogunbiyi O. J., Azevedo e Silva G., Chen W. Q., Eser S., Engholm G., Stiller C. A., Monnereau A., Woods R. R., Visser O., Lim G. H., Aitken J., Weir H. K., Coleman M. P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, vol. 391, no. 1025, pp. 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
3. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, vol. 6, pp. 273–286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
4. Carmeliet P., Jain R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, vol. 473, pp. 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
5. Olsson A. K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006, vol. 7, pp. 359–371. <https://doi.org/10.1038/nrm1911>
6. Mathew C. C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA. Walker J. M. N. J., ed. *Methods in Molecular Biology: Nucleic Acids*. Clifton, 1984, vol. 2, pp. 31–34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
7. Shapetska M. N., Shchayuk A. N., Mikhalenko E. P., Chebotareva N. V., Pisarchik S. N., Krupnova E. V. Clinical and morphological characteristics of NSCLC and VEGF gene polymorphism. *International Journal of Advanced Research*, 2016, vol. 4, pp. 1802–1813. <https://doi.org/10.21474/ijar01/1657>
8. Langsenlehner U., Hofmann G., Renner W., Gerger A., Krenn-Pilko S., Thurner E.M., Krippel P., Langsenlehner T. Association of vascular endothelial growth factor – A gene polymorphisms and haplotypes with breast cancer metastases. *Acta Oncology*, 2015, vol. 54, no. 3, pp. 368–376. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.948056>
9. Han S. W., Kim G. W., Seo J. S., Kim S. J., Sa K. H., Park J. Y., Lee J., Kim S. Y., Goronzy J. J., Weyand C. M., Kang Y. M. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, vol. 43, no. 9, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>
10. Shahbazi M., Fryer A. A., Pravica V., Brogan I. J., Ramsay H. M., Hutchinson I. V., Harden P. N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 260–264. <https://doi.org/10.1681/asn.v131260>
11. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *Journal of Vascular Research*, 2000, vol. 37, no. 6, pp. 443–448. <https://doi.org/10.1159/000054076>
12. Lee D., Hwang S. G., Kim J., Choe J. Functional interaction between p/CAF and human papillomavirus E2 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, vol. 277, no. 8, pp. 6483–6489. <https://doi.org/10.1074/jbc.m105085200>
13. Nefedova N. A., Kharlova O. A., Danilova N. V., Malkov P. G., Gaifullin N. M. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Архив Патологии*, 2016, vol. 78, no. 2, pp. 55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
14. Tyczyńska M., Kędzierawski P., Karakuła K., Januszewski J., Kozak K., Sitarz M., Forma A. Treatment Strategies of Gastric Cancer-Molecular Targets for Anti-angiogenic Therapy: a State-of-the-art Review. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021, vol. 52, pp. 476–488. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00629-7>
15. Allegra C. J., Yothers G., O’Connell M. J., Sharif S., Petrelli N. J., Colangelo L. H., Atkins J. N., Seay T. E., Fehrenbacher L., Goldberg R. M., O’Reilly S., Chu L., Azar C. A., Lopa S., Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol. 29, no. 1, pp. 11–16. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.0855>
16. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2008, vol. 8, pp. 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc2442>

**Информация об авторах**

*Шепетько Михаил Николаевич* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shepetjko@gmail.com.

*Михаленко Елена Петровна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: E.Michalenko@igc.by.

*Щаюк Анна Николаевна* – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna.shchayuk@tut.by.

*Мириленко Людмила Владимировна* – канд. мед. наук, доцент. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: ludamirilen@gmail.com.

*Горбатенко Лариса Владимировна* – врач-реаниматолог. Минский городской клинический онкологический центр (пр. Независимости, 64, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shepetjko@gmail.com.

*Кильчевский Александр Владимирович* – академик, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.

**Information about the authors**

*Shapetska Michail N.* – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shepetjko@gmail.com.

*Mikhalenka Alena P.* – 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: E.Michalenko@igc.by.

*Shchayuk Anna N.* – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anna.shchayuk@tut.by.

*Mirilenko Ludmila V.* – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: ludamirilen@gmail.com.

*Gorbatenko Ludmila V.* – Resuscitator. Minsk City Clinical Oncology Center (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shepetjko@gmail.com.

*Kilchevsky Aleksandr V.* – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.

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

**МЕДИЦИНА**  
**MEDICINE**

УДК 614.876:616.441-008.63  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

Поступило в редакцию 16.08.2023  
Received 16.08.2023

**Т. А. Митюкова**

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

**АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ  
НА АКТИВНОСТЬ ТИРЕОИДТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ КРОВИ:  
СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА**

*(Представлено академиком В. А. Кульчицким)*

**Аннотация.** Тиреоидсвязывающие белки играют важную роль в регуляции тиреоидного статуса. Однако вопрос о влиянии радиационных воздействий на функциональное состояние тиреоидтранспортных систем крови остается недостаточно изученным. Цель работы – оценка показателей тиреоидного статуса и тиреоидтранспортной функции крови у лиц, подвергавшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В задачу работы входило также проанализировать результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с карциномой щитовидной железы, получавших радиойодтерапию. Скрининговые исследования, проведенные через 5–6 лет после чернобыльской аварии, свидетельствуют о влиянии радиации на содержание свободного тироксина в крови и функциональную активность тиреоидтранспортных белков крови у детей и подростков, проживающих на территории Хойникского р-на Гомельской обл. Дозозависимый эффект от поглощенной дозы  $^{131}\text{I}$  был выявлен также у детей и подростков, отселенных из 30-километровой зоны чернобыльской аварии. Результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина демонстрируют повышение содержания свободного Т4 на фоне стабильной общей фракции Т4 у пациентов с карциномой щитовидной железы, получивших высокие дозовые нагрузки от  $^{131}\text{I}$  в результате радиойодтерапии. Проведенные исследования подтверждают возможность влияния высоких дозовых нагрузок от  $^{131}\text{I}$  на тиреоидтранспортные системы крови и на соотношение свободных и связанных фракций тиреоидных гормонов в крови.

**Ключевые слова:** радиация, дети и подростки, тиреоидный статус, тироксин, тироксинсвязывающий глобулин, транстирретин, альбумин

**Для цитирования.** Митюкова, Т. А. Анализ влияния радиационных воздействий на активность тиреоидтранспортных систем крови: связь с особенностями тиреоидного статуса / Т. А. Митюкова // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 229–237. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

**Tatyana A. Mityukova**

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

**ANALYSIS OF THE RADIATION EFFECT ON THE ACTIVITY OF THYROID BLOOD TRANSPORT  
SYSTEMS: CONNECTION WITH THE FEATURES OF THYROID STATUS**

*(Communicated by Academician Vladimir A. Kulchitsky)*

**Abstract.** Thyroid-binding proteins play an important role in regulating thyroid status. However, the question of the radiation effect on the functional state of thyroid blood transport systems remains insufficiently studied. The aim of the work was to assess the indicators of thyroid status and thyroid blood transport in persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. The task of the work was also to analyze the results of an oral test for thyroxine pharmacokinetics in patients with thyroid carcinoma who received radioiodine therapy. Screening studies conducted 5–6 years after the Chernobyl accident indicate the radiation effect on the free thyroxine content in the blood and the functional activity of thyroid protein transport in children and adolescents living in the territories of the Khoyniki district of the Gomel region. The dose-dependent

effect of an absorbed dose of  $^{131}\text{I}$  was also detected in children and adolescents displaced from the 30 km zone of the Chernobyl accident. The results of an oral test for thyroxine pharmacokinetics demonstrate an increase in the free T4 content against the background of a stable total T4 fraction in patients with thyroid carcinoma who received high dose loads as a result of radioiodine therapy. The conducted studies confirm the possibility of the influence of a high dose of  $^{131}\text{I}$  on thyroid blood transport systems and on the ratio of free and bound fractions of thyroid hormones in the blood.

**Keywords:** radiation, children and adolescents, thyroid status, thyroxine, thyroxine-binding globulin, transthyretin, albumin

**For citation.** Mityukova T. A. Analysis of the radiation effect on the activity of thyroid blood transport systems: connection with the features of thyroid status. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 229–237 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-229-237>

**Введение.** Транспорт тиреоидных гормонов играет важную роль в осуществлении их физиологических эффектов. Более 99 % общей массы тиреоидных гормонов присутствует в крови в виде комплексов с транспортными белками. Важнейшим транспортным белком для тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), который служит специфическим переносчиком основной массы (примерно 75 %) этих гормонов. Остальная часть йодотиронинов связывается с такими белками плазмы, как транстиретин (ТТР)/преальбумин и альбумин [1; 2]. Альбумин присутствует в крови в превалирующей концентрации по сравнению с другими транспортными белками, но его связывающая способность существенно ниже, чем ТСГ и ТТР. Сродство ТСГ к Т4 в 50 и 7000 раз выше, чем у ТТР и альбумина соответственно. Гормоны связываются нековалентной связью и находятся в состоянии подвижного равновесия со свободной фракцией, которая составляет 0,03 % общего Т4 и 0,3 % общего Т3 [1; 2].

В норме только одна треть молекул ТСГ выполняет транспортную функцию. Таким образом, сохраняется резерв для высокоспецифичного переноса йодотиронинов, даже в условиях гипертиреоза, что стабилизирует соотношение свободных и связанных фракций гормонов. Установлено, что связанная форма гормонов является неактивной и служит вариантом депонирования, тогда как свободная форма является физиологически активной. Перенос гормонов на низкоаффинных носителях формирует пул гормонов, легко переходящих в свободную форму, способных поступать в клетки организма и взаимодействовать с мембранными и ядерными сигнальными системами [1; 2]. В настоящее время вопрос о влиянии радиационных воздействий на функциональное состояние тиреоидтранспортных систем остается малоизученным, поскольку выходит за рамки общепринятых клинико-лабораторных исследований, необходимых для постановки диагноза и контроля за лечением. Тем не менее, накоплены данные многолетних скрининговых исследований тиреоидного статуса у детей и подростков, подвергавшихся воздействию радиации в постчернобыльский период, а также результаты обследования пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), получавших радиоiodтерапию (РИТ) в составе комплексного лечения основного заболевания. Анализ этих результатов может прояснить некоторые аспекты влияния радиационных воздействий на тиреоидтранспортные системы крови и, соответственно, на соотношение свободных и связанных фракций гормонов в крови.

Цель работы – оценка показателей тиреоидного статуса и тиреоидтранспортной функции крови у лиц, подвергавшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В задачу работы входило также проанализировать результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с карциномой щитовидной железы, получавших радиоiodтерапию.

**Материалы и методы исследования.** *1 этап работы.* В 1990–1991 гг. было проведено обследование 567 детей и подростков, постоянно проживавших на территории Хойникского р-на Гомельской обл., а также 39 детей и подростков, эвакуированных 6 мая 1986 г. из 30-киллометровой зоны ЧАЭС в менее загрязненный Жлобинский р-н Гомельской обл. Контролем служили дети и подростки, проживавшие в незагрязненном радионуклидами Браславском р-не Витебской обл. (420 чел.). Сведения о радиационном загрязнении местности в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) и дозовых нагрузках на щитовидную железу (ЩЖ) были почерпнуты из литературных источников [3; 4] и представлены в табл. 1. Уровень гормонов и специфических белков тиреоидного статуса оценивали с помощью РИА-наборов: Т4, Т3 и ТСГ (ИБОХ НАН Беларуси), свободных фракций – св. Т3 и св. Т4 (Amersham, Великобритания), тиреотропного гормона (ТТГ) (Boehringer, Германия). Определение йода в моче проводили



по методу I. Dunn и соавт. [5]. Тиреоидсвязывающую способность белков крови (ТСГ, преальбумина и альбумина) изучали методом электрофореза в полиакриламидном геле [6]. Использовали стандарты ТСГ, преальбумина и альбумина Sigma (США), а также радиоактивно-меченого Т4 (125I-Т4) ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими методами с использованием пакета Statistica 6, достоверными считали отличия при  $p < 0,05$ .

Т а б л и ц а 1. Показатели радиационного загрязнения и численность обследованных детей и подростков в период 1990–1991 гг.

Table 1. Indicators of radiation pollution and the number of examined children and adolescents in the period 1990–1991

Зона проживания/отселения Residence/removal area	Период обследования/ отселения, г Survey/removal period, g	К-во обследованных Number of people examined	Плотность загрязнения территории Density of territory pollution 10.05.1986		Поглощенные дозы <sup>131</sup> I на ЩЖ у детей разного возраста Absorbed doses of <sup>131</sup> I on the thyroid gland in children of different ages	
			<sup>137</sup> Cs, МБк/м <sup>2</sup>	<sup>131</sup> I, МБк/м <sup>2</sup>	Возраст, лет Age, years	Доза, сГр Dose, sGr
1) Хойникский р-н, Гомельская обл.	1990–1991	567	0,36	1,9–19,0	4–6 7–10 11–14 15–17	263 178 122 90
2) Браславский р-н, Витебская обл.	1990–1991	420	<0,04	<0,02	4–17	
3) 30-километровая зона ЧАЭС	Эвакуация 6 мая 1986 г. в Жлобинский р-н	39		>37,0	2–10	30–1100
4) Жлобинский р-н, Гомельская обл.	1991	39	0,06	0,4–5,6	7–15	30–1100

*II этап работы.* У 20 пациентов с карциномой ЩЖ была проведена оральная проба на фармакокинетику тироксина (прием супрессивной дозы L-тироксина, «Эутирокс», фирма «Никомед») с начальным (до приема препарата) и последующим (через 1 и 3 ч) определением общих и свободных фракций Т4 и Т3 в сыворотке крови. Группа состояла из 11 девушек и 9 юношей, средний возраст  $21,85 \pm 0,36$  года (от 20 до 26 лет). После тотального хирургического удаления ЩЖ пациентам проводили обязательную абляцию остатков ткани ЩЖ с использованием <sup>131</sup>I (суммарная активность вводимого препарата – 50 МБк/кг массы тела). В дальнейшем при необходимости проводили радиойодтерапию метастазов (100 МБк/кг массы тела). Из общего числа пациентов у 12 человек был зарегистрирован требуемый по протоколу лечения уровень супрессии ТТГ (ТТГ < 0,3 мМЕ/л), средняя доза L-тироксина составляла  $2,81 \pm 0,44$  мкг/кг.

**Результаты и их обсуждение.** На I этапе работы было проведено скрининговое обследование 567 детей и подростков, постоянно проживавших на территории Хойникского р-на [7–9]. У обследованных в течение 1990–1991 гг. детей и подростков из Хойникского р-на Гомельской обл. и контрольного (Витебская обл., Браславский р-н) йодная обеспеченность была сопоставимой и находилась преимущественно в рамках легкой степени йодного дефицита. Среднее содержание йода в моче у детей и подростков составляло в Хойникском р-не –  $81,07 \pm 4,79$  мкг/мл, а в Браславском –  $83,20 \pm 7,05$  мкг/мл [8]. Исходя из этих данных, различия в йодной обеспеченности отсутствовали и не могли повлиять на особенности тиреоидного статуса обследованных лиц, проживающих в различных регионах Беларуси.

Средние значения ТТГ в Хойникском и Браславском р-нах были близки и находились в рамках эутироидных значений (табл. 2). Среднее содержание общей фракции Т4 у обследованных из Хойникского р-на не отличалось от контроля ( $155,26 \pm 1,63$  и  $156,67 \pm 2,14$  нмоль/л соответственно). Средний уровень свободного Т4 был достоверно выше у обследованных из Хойникского р-на ( $17,91 \pm 0,46$  пмоль/л) по сравнению с контролем ( $16,49 \pm 0,43$  пмоль/л). Наиболее высокое среднее значение св. Т4 отмечалось у детей 4–6 лет, которым на момент аварии было 0–2 года и, соответ-

ственно, 4–6 лет на момент обследования ( $27,96 \pm 2,59$  по сравнению с  $19,54 \pm 0,72$  пмоль/л в контроле,  $p < 0,05$ ). Среднее содержание ТСГ в хойникской группе было достоверно выше, чем в контроле (табл. 2), причем максимальное его значение отмечалось в младшей возрастной группе 4–6 лет. Обращает на себя внимание, что повышение среднего уровня св. Т4 наблюдалось в группе хойникских детей и подростков на фоне неизменного общего пула гормона и повышенного уровня ТСГ, циркулирующего в крови. Полученные данные были труднообъяснимыми, поэтому предприняты исследования связывающей активности тиреоидтранспортных белков крови.

Т а б л и ц а 2. Средние уровни гормонов тиреоидного статуса у детей и подростков, обследованных в 1990–1991 гг.

T a b l e 2. Average thyroid hormone levels in children and adolescents examined in 1990–1991

Показатель Index	Браславский р-н, Витебская обл., $n = 420$ Braslav district, Vitebsk region, $n = 420$	Хойникский р-н, Гомельская обл., $n = 567$ Khoyniki district, Gomel region, $n = 567$
ТТГ, мЕд/л	$1,55 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,30$
Т4, нмоль/л	$156,67 \pm 2,14$	$155,26 \pm 1,63$
Т3, нмоль/л	$2,10 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,02^*$
Св. Т4, пмоль/л	$16,49 \pm 0,43$	$17,91 \pm 0,46^*$
Св. Т3, пмоль/л	$7,10 \pm 0,21$	$7,44 \pm 0,12$
ТСГ, нг/мл	$20,98 \pm 0,64$	$24,24 \pm 0,40^*$

П р и м е ч а н и е: \* – достоверные отличия от контроля ( $p < 0,05$ ).

N o t e: \* – significant differences from the control ( $p < 0.05$ ).

Распределение меченого Т4 между транспортными белками крови у лиц из группы контроля соответствовало литературным данным [1; 2]. Средний уровень связывания Т4 с ТСГ в группе хойникских детей проявлял тенденцию к снижению по отношению к контролю. Достоверное снижение доли гормона, связанного с ТСГ, отмечалось в группе хойникских детей с дозовыми

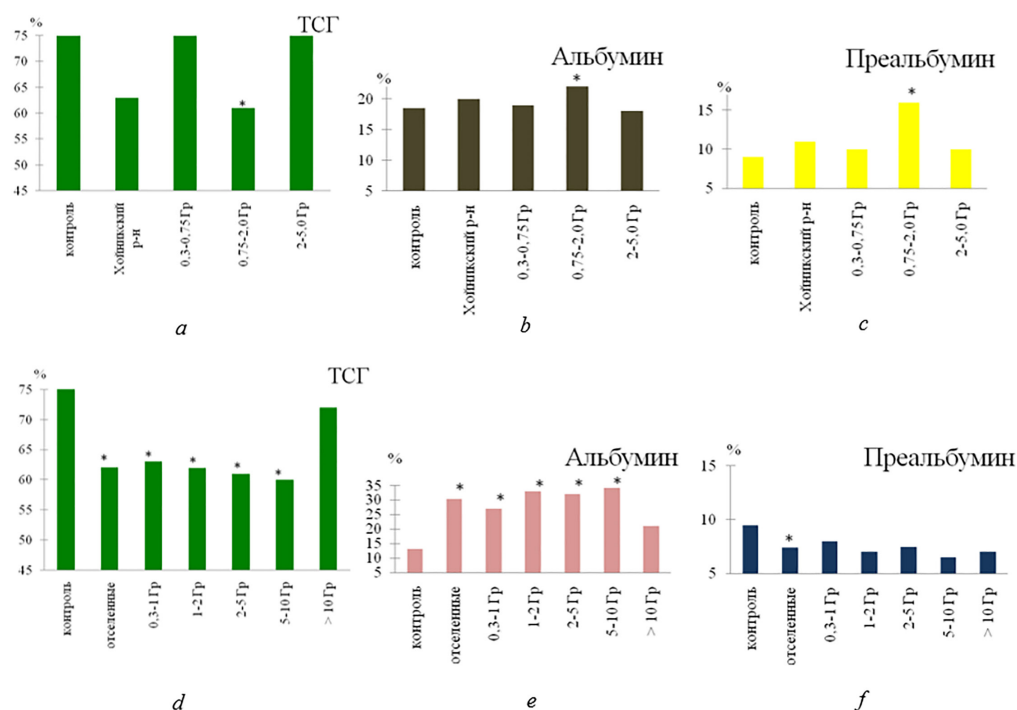


Рис. 1. Распределение меченого тироксина между транспортными белками плазмы крови у детей и подростков Хойникского р-на и в группе контроля (a, b, c); у детей и подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны, и у лиц из группы контроля (d, e, f): \* – достоверные отличия от контроля ( $p < 0,05$ )

Fig. 1. Distribution of labeled thyroxine between plasma transport proteins in children and adolescents of the Khoyniki district and in the control group (a, b, c); in children and adolescents evacuated from the 30-km zone and in persons from the control group (d, e, f): \* – significant differences from the control group ( $p < 0.05$ )

нагрузками в интервале 0,75–2,00 Гр ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, *a*). В этом интервале дозовых нагрузок было обнаружено значимое перераспределение тироксина на альбумин и преальбумин (рис. 1, *b, c*). Таким образом, повышение уровня свободной фракции Т4 у детей, подвергшихся воздействию радиации (хойникская группа, табл. 2), на фоне повышенных концентраций ТСГ в сыворотке крови можно было предположительно объяснить ослаблением связывания с ТСГ и перераспределением гормона на менее аффинные носители.

Для дальнейшего изучения тиреоидтранспортных белков крови были определены две группы: 1) дети и подростки, эвакуированные из 30-километровой зоны ЧАЭС (6 мая 1986 г.) с прямыми измерениями поглощенных доз на ЩЖ (ПДЩЖ) – 39 чел. и 2) практически здоровые дети и подростки, постоянно проживающие на незагрязненных территориях Браславского р-на Витебской обл. аналогичного возраста – 40 чел. (рис. 1, *d, e, f*).

Изучение распределения меченого Т4 между транспортными белками крови выявило достоверные различия между показателями у детей из контрольного района и у эвакуированных из 30-километровой зоны детей: для ТСГ  $77,8 \pm 1,3$  и  $62,1 \pm 1,3$  %; для альбумина –  $13,2 \pm 0,9$  и  $30,2 \pm 1,2$  %; для преальбумина –  $9,5 \pm 0,7$  и  $7,4 \pm 0,6$  % соответственно (рис. 1, *e, f*). У эвакуированных детей средняя доля гормона, связанная с ТСГ, была примерно на 20 % ниже, чем в контроле, а с альбумином – более чем в 2 раза выше. Анализ дозовой зависимости связывающей активности тиреоидтранспортных белков сыворотки крови показал, что отчетливое перераспределение гормона с ТСГ на альбумин наблюдалось во всех интервалах доз менее 10 Гр (рис. 1, *d, e, f*). При дозах выше 10 Гр отмечалось увеличение доли связанного с ТСГ гормона по сравнению с общей группой детей с ПДЩЖ менее 10 Гр. Повышение доли меченого гормона (до уровня контроля), транспортируемого ТСГ при ПДЩЖ более 10 Гр, может быть следствием развивающегося гипотиреоза, который был зарегистрирован у детей и подростков при поглощенных дозах более 10 Гр на ЩЖ [7; 9]. На фоне гипотиреоза закономерно увеличивается доля свободных связывающих мест в молекуле ТСГ и тем самым маскируется сниженная функциональная активность этого высокоаффинного носителя. Сопоставление данных, полученных при обследовании детей, проживающих в Хойникском р-не, и лиц, эвакуированных из 30-километровой зоны ЧАЭС, указывает на общие тенденции в изменении связывающей активности ТСГ.

В литературе очень мало сведений о влиянии радиации на функциональную активность тиреоидтранспортных систем крови. Авторы работы [10] утверждают, что при некоторых экстремальных физиологических состояниях наблюдаются посттрансляционные модификации углеводного компонента молекулы ТСГ, что может изменять ее функциональную активность. Другое объяснение сниженной функциональной активности ТСГ может быть связано с воздействием протеолитических ферментов. Следует отметить, что дозозависимое повышение активности протеолиза и снижение ингибиторного потенциала крови было выявлено нами у детей и подростков, постоянно проживавших в Хойникском р-не и обследованных в период 1991–1992 гг. [11]. В ряде других публикаций также подтверждается возможность расщепления молекулы ТСГ сериновыми протеазами с последующей потерей ее функциональной активности. Показано, что протеолитическое расщепление ТСГ может происходить под влиянием лейкоцитарной эластазы при сепсисе, что увеличивает соотношение свободного/связанного Т4 [12]. Расщепление ТСГ эластазой *in vitro* также увеличивает соотношение свободный/связанный Т4. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что сериновые протеазы, присутствующие в очагах воспаления, расщепляют ТСГ, высвобождая его гормональные лиганды [12]. Авторы [13] подтверждают, что ТСГ расщепляется эластазой и претерпевает характерные конформационные изменения. Работа [13] демонстрирует, что молекула, подвергавшаяся протеолизу, обладает пониженным сродством к связыванию с Т4 и повышенной термостабильностью. Дальнейшая фрагментация молекулы приводит к потере сайта связывания гормонов, что согласуется с наблюдением *in vivo* в очагах воспаления. Поскольку поглощение Т4 клетками является высокоаффинным процессом с константой ассоциации  $10^9 \text{ mol}^{-1}$ , то небольшого 50 %-го снижения сродства ТСГ к Т4 может быть достаточно, чтобы вызвать высвобождение значительного количества свободного тироксина [13].

На II этапе работы была проведена оральная проба на фармакокинетику тироксина у пациентов с ВДРЩЖ, имеющих различные кумулятивные дозы радиойода, накопленные в результате

повторных курсов РИТ в связи с прогрессированием основного заболевания (табл. 3). Все испытуемые имели стабильный супрессированный уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови (ТТГ < 0,3 мМЕ/л) в результате регулярного приема назначенной им дозы левотироксина (около 2,7–2,8 мкг/кг массы тела). После утреннего приема натошак назначенной дозы препарата регистрировалась динамика содержания общего и свободного Т4 и Т3 в сыворотке крови пациентов (рис. 2).

Т а б л и ц а 3. Основные характеристики пациентов, имеющих стабильный уровень супрессии ТТГ (ТТГ < 0,3 мМЕ/л) в зависимости от кумулятивной активности  $^{131}\text{I}$

Table 3. Main characteristics of patients with stable TSH suppression (TSH < 0.3 mMU/L) depending on cumulative activity  $^{131}\text{I}$

Показатель Index	Группа пациентов Patient group	
	Без отдаленных метастазов, $n = 9$ No distant metastases, $n = 9$	Метастазы в легких, $n = 3$ Metastases in the lungs, $n = 3$
Активность поглощенного $^{131}\text{I}$ , ГБк	4,76 ± 0,74	9,72 ± 0,45*
Концентрация ТТГ в сыворотке крови, мМЕ/л	0,15 ± 0,12	0,13 ± 0,17
Доза тироксина, мкг/кг массы тела	2,84 ± 0,49	2,71 ± 0,26

Примечание: \* – достоверные отличия от контроля ( $p < 0,05$ ).

Note: \* – significant differences from the control ( $p < 0.05$ ).

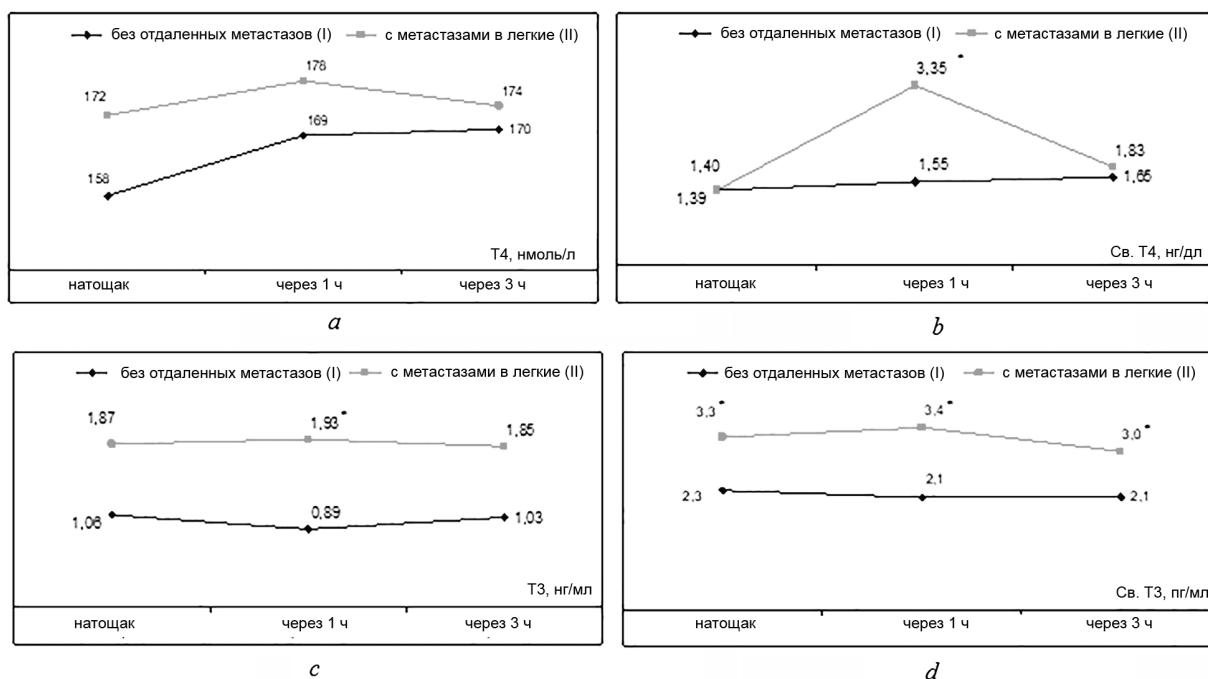


Рис. 2. Динамика средних уровней общего Т4 (а), Т3 (с) и свободного Т4 (b), Т3 (d) у пациентов с супрессией ТТГ в зависимости от накопленной ими активности  $^{131}\text{I}$ : \* – достоверные отличия от контроля ( $p < 0,05$ )

Fig. 2. Dynamics of average levels of total T4 (a), T3 (c) and free T4 (b), T3 (d) in patients with TSH suppression depending on their accumulated activity  $^{131}\text{I}$ : \* – significant differences from the control group ( $p < 0.05$ )

Как видно из данных табл. 3, отличий между группами по средним уровням ТТГ и средним дозам тироксина не было, в то время как кумулятивная активность  $^{131}\text{I}$ , была примерно в два раза выше у пациентов с отдаленными метастазами.

Исходные средние уровни Т4 в обеих группах не давали достоверных отличий, также как и его уровни после приема препарата (рис. 2, а). Исходный уровень св. Т4 в обеих группах был практически одинаковым. Через 1 ч после приема препарата отмечалось незначительное повы-

шение среднего значения св. Т4 в первой группе, примерно на 12 %, а во второй (с метастазами) – резкий скачок, более чем в 2 раза по сравнению с исходной концентрацией гормона (рис. 2, *b*). Отличия между группами через 1 ч были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Через 3 ч различия сглаживались. Обращает на себя внимание тот факт, что резкий скачок св. Т4 у пациентов 2-й группы происходил на фоне стабильного уровня общего Т4. Это позволяет предположить снижение аффинности связывания ТСГ с Т4 при высоких дозовых нагрузках на организм у пациентов 2-й группы.

Средний уровень общего Т3 имел тенденцию к повышению во второй группе (с метастазами) на всех сроках изучения, но статистической значимости достигал только через 1 ч после приема препарата, что, по-видимому, свидетельствует о повышенной конверсии Т4 в Т3 на фоне высоких дозовых нагрузок (рис. 2, *c*). Уровень св. Т3 был достоверно выше во второй группе, чем в первой на всех сроках исследования, что предполагает не только повышенную конверсию Т4 в Т3, но также и возможные сдвиги в характеристиках тиреоидтранспортных систем крови у пациентов 2-й группы (рис. 2, *d*).

Как известно, свободная фракция гормонов щитовидной железы находится в равновесии с белками-носителями, и поэтому любой фактор, влияющий на количество/качество носителей, неизменно влияет на фармакокинетику и фармакодинамику гормонов щитовидной железы [14]. Учитывая ранее полученные данные (I этап работы) и сведения литературы [12; 13], можно предположить, что у пациентов с высокими кумулятивными дозами  $^{131}\text{I}$  проявляется эффект перераспределения тироксина на менее аффинные носители и, соответственно, транзитное повышение доли свободной фракции гормона в крови. Последний феномен, по-видимому, следует учитывать при мониторинге пациентов с высокими дозовыми нагрузками от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ.

**Заключение.** Таким образом, скрининговые исследования, проведенные в постчернобыльский период (1990–1991 гг.), выявили повышенные уровни св. Т4 и ТСГ на фоне неизмененного содержания ТТГ в сыворотке крови у детей и подростков, постоянно проживающих в Хойникском р-не Гомельской обл. по сравнению с их сверстниками, проживающими на незагрязненных территориях Браславского р-на Витебской обл. При дозовых нагрузках на ЩЖ в интервале 0,75–2,0 Гр было отмечено достоверное снижение связывающей активности ТСГ по отношению к Т4 и перераспределение гормона на менее аффинные носители. Обследование детей и подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны чернобыльской аварии, продемонстрировало достоверное снижение тироксинсвязывающей активности ТСГ в интервале поглощенных ЩЖ доз: 0,3–10 Гр, и повышение доли связанного гормона с альбуминовой фракцией крови в этом же диапазоне доз. Совокупность приведенных результатов свидетельствует о долговременных последствиях влияния радиации и, в частности  $^{131}\text{I}$ , поглощенного щитовидной железой, на содержание свободного тироксина в крови и функциональную активность тиреоидтранспортных белков крови.

Результаты оральной пробы на фармакокинетику тироксина у пациентов с ВДРЩЖ, имеющих супрессированный уровень ТТГ, продемонстрировали повышенное содержание св. Т4 на фоне стабильной концентрации общей фракции Т4 при средних поглощенных дозах  $^{131}\text{I}$  в пределах  $9,72 \pm 0,45$  ГБк по сравнению с более низкими дозовыми нагрузками на ЩЖ –  $4,76 \pm 0,74$  ГБк.

Проведенные исследования подтверждают возможность влияния высоких дозовых нагрузок от  $^{131}\text{I}$  на тиреоидтранспортные системы крови, что, в свою очередь, оказывает воздействие на соотношение свободных и связанных фракций тиреоидных гормонов в крови. Последний феномен наиболее наглядно проявляется при регулярном поступлении в организм супрафизиологических доз левотироксина, т. е. на фоне супрессивной терапии у пациентов с высоким риском метастазов и рецидивов при ВДРЩЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Список использованных источников

1. Pappa, T. Inherited defects of thyroxine-binding proteins / T. Pappa, A. M. Ferrara, S. Refetoff // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 29, N 5. – P. 735–747. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.002>



2. Feldt-Rasmussen, U. Thyroid Hormone Transport and Actions / U. Feldt-Rasmussen, Å. Rasmussen // *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*. – 2007. – Vol. 11. – P. 80–103. <https://doi.org/10.1159/000098021>
3. Matveenko, I. I. Dynamics of the radiation and rehabilitation of the environment of the Republic of Belarus territory after the catastrophe in Chernobyl NPP / I. I. Matveenko, O. M. Zhukova, M. G. Germentchuk // *Nuclear and hazardous waste management Spectrum'94*. – Atlanta, GA, Illions, 1994. – P. 2419–2424.
4. Особенности и результаты определения доз внутреннего облучения щитовидной железы для населения загрязненных районов Республики Беларусь / Ю. И. Гаврилин [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 1992. – № 2. – С. 35–43.
5. Methods for measuring iodine in urine / J. T. Dunn [et al.] // *Thyroid*. – 1993. – Vol. 3, N 2. – P. 119–123.
6. Differentiating various abnormalities of thyroxine binding to serum proteins by radioelectrophoresis of thyroxine and immunoassay of binding proteins / M. R. Pandian [et al.] // *Clin. Chem.* – 1990. – Vol. 36, N 3. – P. 457–461. <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.457>
7. Функциональное состояние гипофизарно-тироидной системы у детей и подростков / Л. Н. Астахова [и др.] // *Здравоохранение Беларуси*. – 1993. – № 2. – С. 4–7.
8. Urinary iodine excretion in Belarus children / T. A. Mityukova [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 133, N 2. – P. 216–217. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330216>
9. Astakhova, L. N. Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant / L. N. Astakhova, T. A. Mityukova, W. F. Kobsev // *Nagasaki Symposium Radiation and Human Health* / ed.: S. Nagataki, S. Jamashita. – Elsevier Science, 1996. – P. 67–96.
10. Thyroxine-binding globulin as an indicator of body exposure to unfavorable environmental factors / A. G. Lapko [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 129. – P. 140–143. <https://doi.org/10.1007/bf02434792>
11. Активность трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови детей и подростков с карциномой щитовидной железы в послеоперационном периоде / Т. А. Митюкова [и др.] // *Экология человека в постчернобыльский период: материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 4–6 окт. 2000 г.* / Белорус. комитет «Дети Чернобыля». – Минск, 2001. – С. 234–237.
12. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera / B. Jirasakuldech [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, N 11. – P. 3996–3999. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6966>
13. Characterization of T4-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase / O. E. Janssen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, N 3. – P. 1217–1222. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8332>
14. Effect of albumin polymorphism on thyroid hormones: a case report and literature review / R. Mahendhar [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10, N 7. – Art. e2903. <https://doi.org/10.7759/cureus.2903>

## References

1. Pappa T., Ferrara A. M., Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, vol. 29, no. 5, pp. 735–747. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.002>
2. Feldt-Rasmussen U., Rasmussen Å. Thyroid Hormone Transport and Actions. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*, 2007, vol. 11, pp. 80–103. <https://doi.org/10.1159/000098021>
3. Matveenko I. I., Zyukova O. M., Germentchuk M. G. Dynamics of the radiation and rehabilitation of the environment of the Republic of Belarus territory after the catastrophe in Chernobyl NPP. *Nuclear and hazardous waste management Spectrum'94*. Atlanta, GA, Illions, 1994, pp. 2419–2424.
4. Gavrilin Yu. I., Gordeev K. I., Ivanov V. K., Ilin L. A., Kondrusev A. I., Margulis U. I., Stepanenko V. F., Khrushch V. T., Shinkarev S. M. Characteristics and results of the determination of the doses of internal irradiation of the thyroid gland in the population of contaminated districts of the Republic of Belarus. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 1992, no. 2, pp. 35–42 (in Russian).
5. Dunn J. T., Crutchfield H. E., Gutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine. *Thyroid*, 1993, vol. 3, no. 2, pp. 119–123.
6. Pandian M. R., Morgan C., Neison J. C., Fisher D. A. Differentiating various abnormalities of thyroxine binding to serum proteins by radioelectrophoresis of thyroxine and immunoassay of binding proteins. *Clinical Chemistry*, 1990, vol. 36, no. 3, pp. 457–461. <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.457>
7. Astakhova L. N., Polyanskaya O. N., Drozd V. M., Mityukova T. A., Markova S. V., Dubovtsov A. M. Functional state of the pituitary-thyroid system in children and adolescents. *Zdravoochranenie Belarusi* [Healthcare of Belarus], 1993, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).
8. Mityukova T. A., Astakhova L. N., Asenychuk L. D., Orlov M. M., Van Middlesworth L. Urinary iodine excretion in Belarus children. *European Journal of Endocrinology*, 1995, vol. 133, no. 2, pp. 216–217. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330216>
9. Astakhova L. N., Mityukova T. A., Kobsev W. F. Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Nagataki S., Jamashita S. (ed.). *Nagasaki Symposium Radiation and Human Health*. Elsevier Science, 1996, pp. 67–96.
10. Lapko A. G., Golovaty A. S., Ermolenko M. N., Milyutin A. A. Thyroxine-binding globulin as an indicator of body exposure to unfavorable environmental factors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000, vol. 129, pp. 140–143. <https://doi.org/10.1007/bf02434792>
11. Mityukova T. A., Agurkova J. V., Drozd V. M., Platonova T. Y., Lavnichuk O. A. Activity of trypsin-like proteinases and their inhibitors in the blood serum of children and adolescents with thyroid carcinoma in the postoperative period. *Materialy VIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Ekologiya cheloveka v postchernobyl'skij period", Belorusskij komitet "Deti Chernobylya"* [Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference "Human

Ecology in the post-Chernobyl period”, Belarusian Committee “Children of Chernobyl”]. Minsk, 2001, pp. 234–237 (in Russian).

12. Jirasakuldech B., Schussler G. C., Yap M. G., Drew H., Josephson A., Michl J. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, vol. 85, no. 11, pp. 3996–3999. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6966>

13. Janssen O. E., Golcher H. M. B., Grasberger H., Saller B., Mann K., Refetoff S. Characterization of T4-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, vol. 87, no. 3, pp. 1217–1222. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8332>

14. Mahendhar R., Shahbaz A., Riaz M., Aninyei M., Reich D. M., Sachmechi I. Effect of albumin polymorphism on thyroid hormones: a case report and literature review. *Cureus*, 2018, vol. 10, no. 7, art. e2903. <https://doi.org/10.7759/cureus.2903>

### Информация об авторе

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com. ORCID: 0009-0009-7503-6634.

### Information about the author

Mityukova Tatyana A. – Ph. D. (Biology), Chief Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com. ORCID: 0009-0009-7503-6634.

**НАУКИ О ЗЕМЛЕ****EARTH SCIENCES**

УДК 551.582; 551.588

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-238-246>

Поступило в редакцию 12.04.2024

Received 12.04.2024

**С. А. Лысенко***Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРОКЛИМАТА ПОВТОРНО  
ЗАБОЛАЧИВАЕМЫХ ЗЕМЕЛЬ БЕЛОРУССКОГО ПОЛЕСЬЯ***(Представлено академиком В. Ф. Логиновым)*

**Аннотация.** На основе мезомасштабной гидродинамической модели WRF (Weather Research and Forecasting), балансовой модели атмосферной влаги и данных дистанционного зондирования Земли получены оценки изменений микроклимата в результате повторного заболачивания земель Белорусского Полесья. Расчеты выполнены на примере Хойникского района Гомельской области Беларуси. В численных экспериментах рассмотрены наиболее засушливые летние периоды последних двух десятилетий. По результатам моделирования построены карты изменений среднесуточной температуры, амплитуды суточного хода температуры, суммарного испарения и атмосферных осадков, которые могут использоваться для прогнозирования последствий мелиорации в различных сценариях адаптации к изменению климата.

**Ключевые слова:** изменение климата, адаптация, повторное заболачивание, испарение, осадки, гидродинамическая модель атмосферы

**Для цитирования.** Лысенко, С. А. Численное моделирование микроклимата повторно заболачиваемых земель Белорусского Полесья / С. А. Лысенко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 238–246. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-238-246>

**Sergey A. Lysenko***Institute of Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***NUMERICAL MODELING OF MICROCLIMATE OF RE-WATERLOGGED LANDS  
OF BELARUSIAN POLESIE***(Communicated by Academician Vladimir F. Loginov)*

**Abstract.** Based on the mesoscale hydrodynamic model WRF (Weather Research and Forecasting), the balance model of atmospheric moisture and the remote sensing data, we obtained the estimates of microclimate changes as a result of re-swamping of lands in Belarusian Polesie. The calculations were performed on the example of the Khoyniki district of the Gomel region of Belarus. Numerical experiments considered the driest summer periods of the last two decades. Based on the modeling results, the maps of changes in mean daily temperature, amplitude of daily temperature variations, evapotranspiration and precipitation were constructed, which can be used to predict the consequences of land reclamation in different scenarios of adaptation to climate changes.

**Keywords:** climate change, adaptation, rewetting, evaporation, precipitation, hydrodynamic model of the atmosphere

**For citation.** Lysenko S. A. Numerical modeling of microclimate of re-waterlogged lands of Belarusian Polesie. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 238–246 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-238-246>

**Введение.** Глобальное потепление последних десятилетий существенно отразилось на климате Белорусского Полесья. Данные метеорологических наблюдений демонстрируют тревожную картину аридизации (усиление засушливости) климата данного региона. В теплый период

года (май–сентябрь) суммарное испарение здесь стало превышать атмосферные осадки на 50–80 мм, тогда как до потепления эта разница была меньше 30 мм (рис. 1). Отношение суммы осадков и потенциального испарения (индекса аридности) для мая–июня в современный период (2000–2022 гг.) изменяется в пределах 0,43–0,51 мм/мм, что в методике глобального агроэкологического зонирования FAO соответствует семиаридным районам [1].

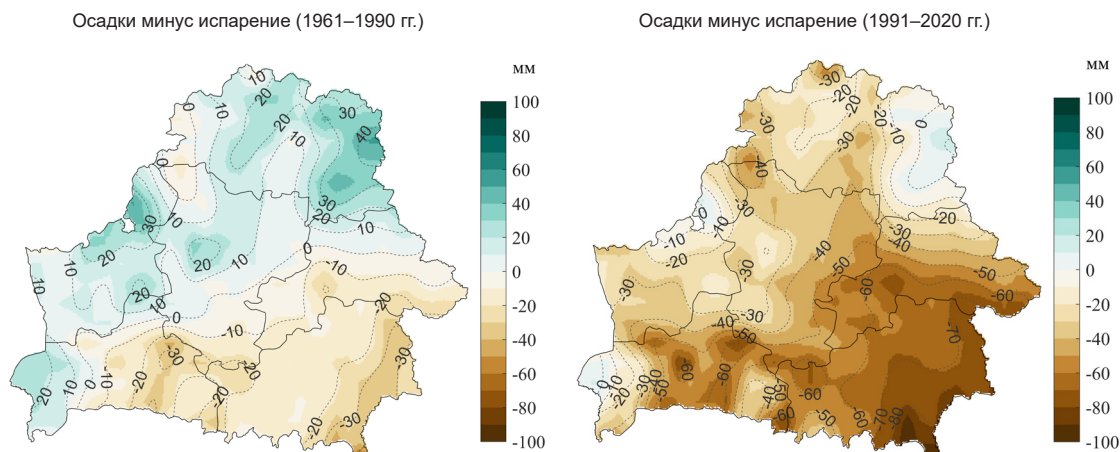


Рис. 1. Средняя разница атмосферных осадков и суммарного испарения в мае–сентябре для современного периода (1991–2020 гг.) и периода до начала потепления в Беларуси (1961–1990 гг.)

Fig. 1. Mean difference of precipitation and evapotranspiration in May-September for the modern period (1991–2020) and the pre-warming period in Belarus (1961–1990)

Увеличение атмосферного стока влаги при отсутствии компенсирующего его роста атмосферных осадков делает почвы Белорусского Полесья более уязвимыми перед волнами тепла и засухами, что особенно остро проявляется для пахотных земель данного региона. Данные спутниковых наблюдений для вегетационного периода показывают статистически значимое снижение индекса листовой поверхности пахотных земель на юго-востоке Беларуси (Гомельская область и восточная часть Брестской области) [2–4]. Около 40 % пахотных земель Гомельской области демонстрируют статистически достоверную ( $p < 0,05$ ) тенденцию уменьшения водного индекса NDWI, рассчитываемого по данным многоспектральной спутниковой съемки и характеризующего содержание воды в почвенно-растительных покровах.

В [4] автором были исследованы прямые и обратные связи между температурой воздуха, температурой почвы и индексом листовой поверхности на территории Беларуси в летний период. Результаты, полученные в данной работе, показывают, что деградация растительного покрова на юго-востоке Беларуси сопровождается аномальным ростом температуры почвы и амплитуды ее внутрисуточных колебаний. Для пахотных земель снижение индекса листовой поверхности может обуславливать свыше четверти роста средней летней температуры. В свою очередь рост температуры усиливает потери почвенной влаги на испарение, что в засушливых условиях приводит к еще большему сокращению растительного покрова. Эти процессы составляют основу положительных обратных связей, ускоряющих аридизацию и летнее потепление в регионе Белорусского Полесья. Триггером для их запуска может служить частичный свод растительного покрова в результате различных хозяйственных мероприятий, а также недостаточность мер по адаптации сельского и лесного хозяйства региона к изменению климата.

В настоящей работе представлены результаты моделирования изменений климата на повторно заболачиваемых землях Белорусского Полесья. В качестве модельного региона выбран Хойникский район Гомельской области. Численные эксперименты выполнены для наиболее засушливых летних периодов последних двух десятилетий – 2002, 2010, 2015, 2018 и 2023 гг. Целью моделирования были оценки потенциальных изменений среднесуточной температуры, амплитуды суточного хода температуры, суммарного испарения и атмосферных осадков в результате повторного заболачивания земель как меры адаптации к изменению климата.

**Материалы и методы исследования.** Оценки потенциальных последствий заболачивания ранее осушенных земель Гомельского Полесья на климат данного региона проводились на основе мезомасштабной гидродинамической модели WRF (Weather Research and Forecasting) версии 4.3 [5], квазистационарной модели баланса атмосферной влаги [6], данных дистанционного зондирования Земли и основанных на них моделях эвапотранспирации и ее составляющих [7; 8].

В численных экспериментах по заболачиванию ранее осушенных земель Гомельского Полесья проводилась замена земель, относящихся к категории «Cropland», на земли категории «Herbaceous wetland». Подобное преобразование структуры землепользования влечет за собой изменение комплекса физических параметров подстилающей поверхности – альбедо, эвапотранспирации, шероховатости и др., которые в совокупности влияют на радиационный и тепловой балансы подстилающей поверхности, конвективные процессы в планетарном пограничном слое атмосферы, облачность и осадки. Потенциальные изменения этих метеорологических параметров в результате мелиорации оценивались на основе ретроспективных прогнозов гидродинамической модели WRF.

Численное моделирование погоды проводилось для наиболее засушливых летних периодов с начала текущего столетия (2002, 2010, 2015, 2018 и 2023 гг.) при двух сценариях использования ранее осушенных земель: 1) без изменений землепользования; 2) повторное заболачивание. Мезомасштабные атмосферные процессы моделировались в расчетном домене  $48\text{--}56^\circ$  с. ш.,  $21\text{--}35^\circ$  в. д. путем интегрирования полной системы уравнений гидротермодинамики с шагом по времени 54 с на пространственной сетке с горизонтальным разрешением 1 км, имеющей 33 вертикальных уровня до 5 гПа. В качестве начальных и граничных условий использовались сеточные данные реанализа ERA5 на основе глобальной модели атмосферы с равномерным разрешением по широте и долготе  $0,25^\circ$ , которые обновлялись каждые 12 ч моделируемого периода. В качестве модельного региона с изменяемой структурой землепользования выбран Хойникский район Гомельской области.

Независимые оценки изменений температуры подстилающей поверхности (LST), амплитуды ее суточного хода и суммарного испарения (эвапотранспирации) основывались на данных спутникового спектрорадиометра MODIS за 2000–2023 гг. Эта задача решалась на основе геопространственного анализа спутниковых продуктов MODIS: LST – дневная и ночная температура подстилающей поверхности, LAI – индекс листовой поверхности, Albedo – сферическое альбедо подстилающей поверхности, FAPAR – фотосинтетически активная радиация, поглощаемая растительным пологом. Суммарное испарение, включающее испарение с почвы, транспирацию растений и испарение перехваченных растениями осадков, рассчитывалось по модели Пенмана–Монтейта–Леунинга [9; 10].

Геопространственные продукты MODIS и параметрические карты на их основе анализировались методом скользящего окна. Для каждого пиксела, отображающего участок земной поверхности с характерным размером от 500 м (для карт испарения и транспирации) до 1 км (для карт температуры), вычислялись средние значения анализируемых геофизических параметров в радиусе 30 км для осушенных и заболоченных земель. В случае принадлежности центрального пиксела скользящего окна первому типу земель, производилась замена соответствующих ему геофизических параметров на средние параметры второго типа. Влияние заболачивания оценивалось по разности средних для окрестностей пикселов значений геофизических параметров до и после моделируемого изменения землепользования. Изменения LST пересчитывались в изменения температуры воздуха с использованием эмпирических коэффициентов, рассчитанных для территории Беларуси в [4].

Для оценок влияния мелиорации на сумму атмосферных осадков использовался балансовый метод расчета рециркуляции (переиспарения) атмосферных осадков, описанный в [5; 6]. Расчеты выполнялись с привлечением данных по осадкам, испарению, зональным и меридиональным потокам влаги из реанализа на основе глобальной модели атмосферы ERA5.

**Результаты и их обсуждение.** На рис. 2 представлены карты изменений летней среднесуточной температуры воздуха на заболачиваемых землях Хойникского района для наиболее за-



сушливых периодов последних двух десятилетий. Из представленных результатов видно, что заболачивание ранее осушенных земель оказывает значительное охлаждающее воздействие на микроклимат. Понижение среднесуточной температуры в летний период может достигать 3 °С. В среднем для всего района можно говорить о понижении температуры в летний период в пределах 1 °С, что почти на 80 % компенсирует рост летней температуры в данном районе в результате глобального потепления. Максимальный температурный эффект заболачивания достигается в наиболее засушливые летние периоды, что продемонстрировано на рис. 2 для 2002 и 2015 гг., в которые отмечались рекордные по интенсивности и продолжительности засухи.

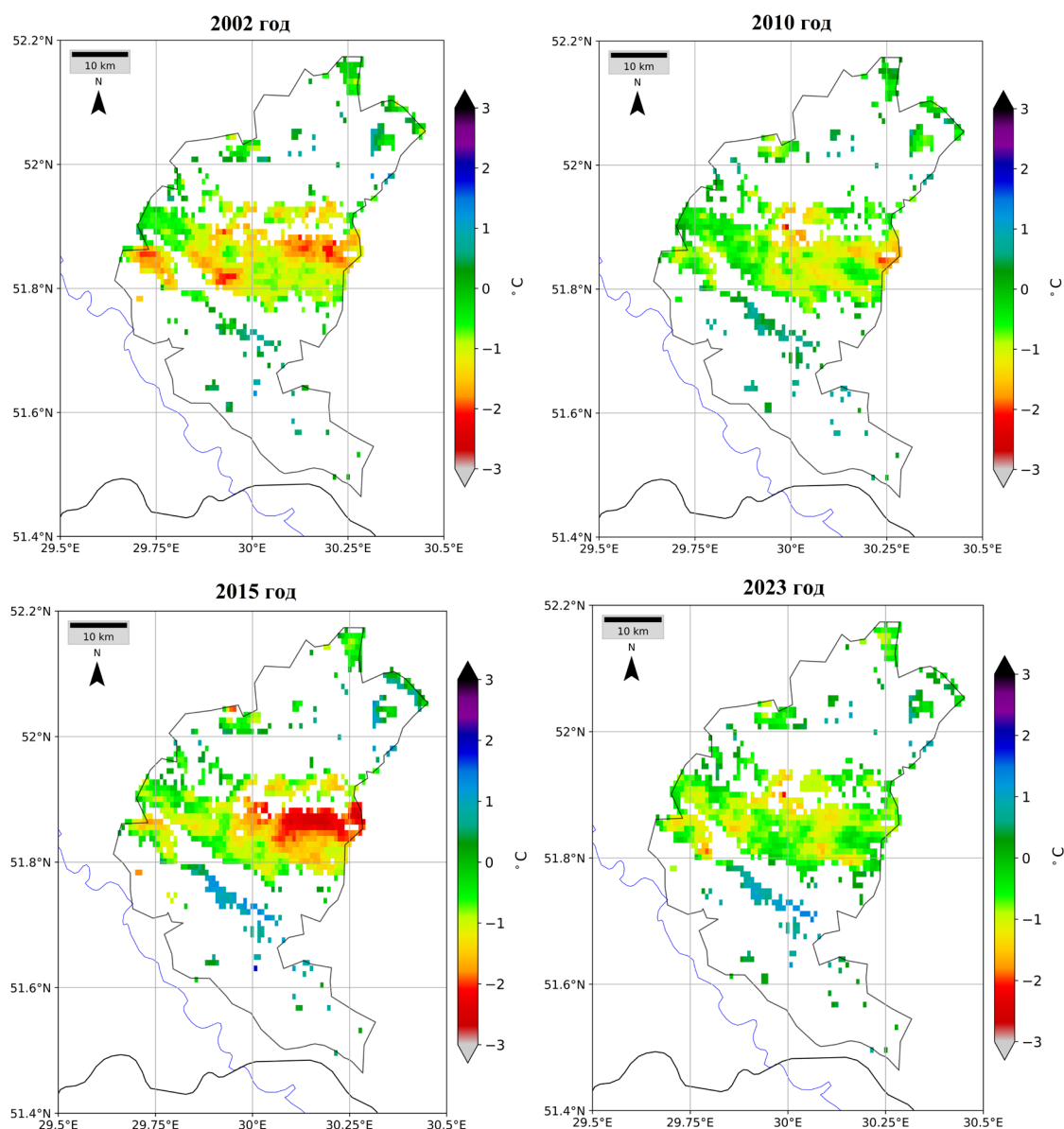


Рис. 2. Оценка изменения среднесуточной температуры воздуха на повторно заболачиваемых землях Хойникского района

Fig. 2. Estimate of changes in summer mean daily air temperature on re-waterlogged lands of Khoyniki district

Другой значимый эффект заболачивания – это смягчение микроклимата. В частности, в численных экспериментах по заболачиванию земель отмечается существенное уменьшение колебаний температуры на протяжении суток (рис. 3) на 2–4 °С, что объясняется ростом удельной теплоемкости и теплопроводности почв, а также изменением радиационного и теплового баланса подстилающей поверхности в результате заболачивания. В дневное время суток высокая

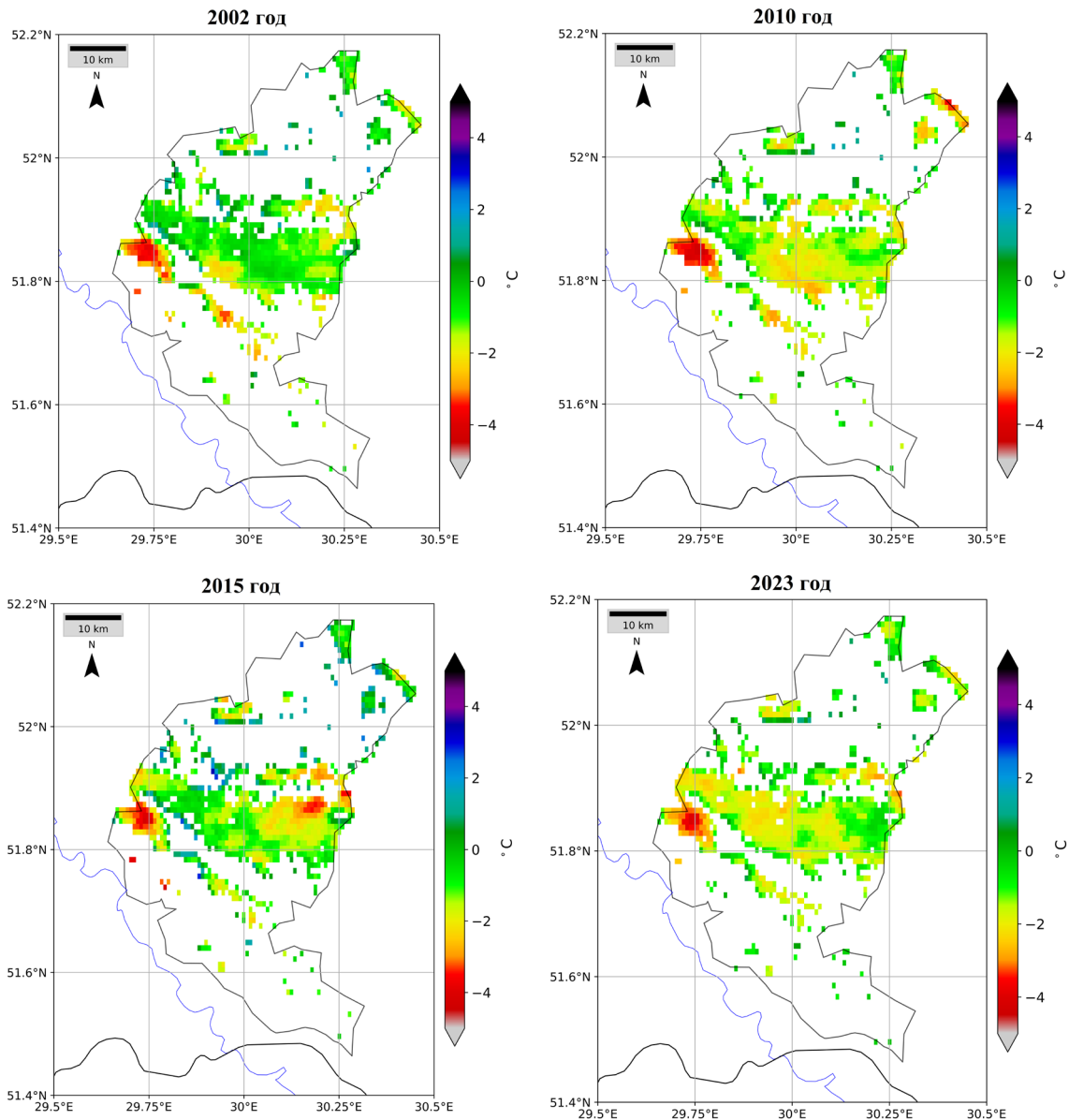


Рис. 3. Оценка изменений амплитуды суточного хода температуры на повторно заболачиваемых землях

Fig. 3. Estimate of changes in the temperature diurnal variability on re-waterlogged lands

влажность заболоченных почв предотвращает их от перегрева. Одновременно с этим высокий коэффициент теплопроводности переувлажненных почв способствует передачи приходящего на их поверхность тепла в более глубокие слои. Это тепло, аккумулируемое днем в глубине почвы, препятствует переохлаждению деятельного слоя почвы в ночное время суток. В результате на заболоченных почвах снижается вероятность как теплового стресса, так и заморозков для растений.

Пространственная структура изменения суммарного испарения, рассчитанная на основе модели Пенмана–Монтейта–Леунига для сценария повторного заболачивания земель в Хойникском районе, показана для последних наиболее засушливых летних периодов на рис. 4. Представленные результаты демонстрируют существенный рост испарения на заболачиваемых землях. На отдельных участках Хойникского района рост испарения превышает 120 мм (более трети суммарного испарения за летний период), что способно оказывать значительный охлаждающий эффект на климат района.

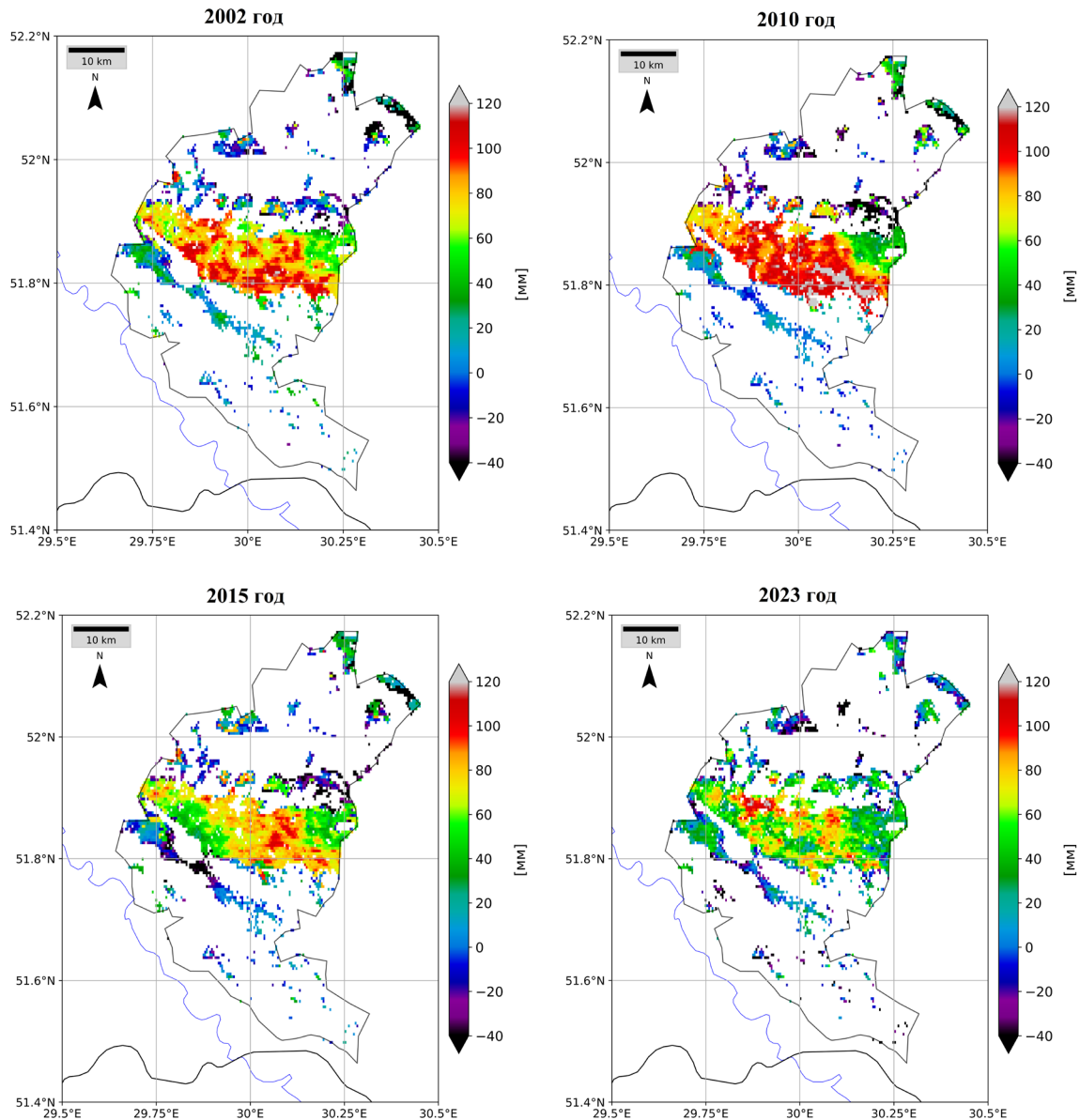


Рис. 4. Оценка изменений суммарного испарения на повторно заболочиваемых землях

Fig. 4. Estimate of changes in evapotranspiration on re-waterlogged lands

Что касается атмосферных осадков, то значимых тенденций их изменения на мелиорируемых землях не выявлено ни в одном из выполненных численных экспериментов. Мезомасштабное гидродинамическое моделирование также показывает отсутствие значимых изменений общей и конвективной облачности в рассматриваемом регионе. Это говорит о том, что повторное заболачивание земель Белорусского Полесья не вызывает заметных изменений характеристик конвекции в пограничном слое атмосферы. Исходя из этого, можно сделать вывод, что конвективные движения в рассматриваемом регионе главным образом стимулируются крупномасштабными восходящими движениями и притоком влаги в результате ее горизонтальной адвекции.

Оценка изменений атмосферных осадков в результате повторного заболачивания земель Хойникского района, полученная на основе балансового метода расчета рециркуляции осадков, представлена на рис. 5. Видно, что несмотря на значительное увеличение испарения на заболоченных землях, осадки в районе мелиорации возрастают крайне незначительно – в пределах 1 мм. Большая часть испарившейся в районе влаги конденсируется и выпадает в виде атмосферных

осадков на прилегающих территориях. Область выпадения осадков зависит от синоптических условий и преобладающего направления атмосферного переноса. В большинстве случаев на Беларусь приходится лишь незначительная часть осадков, а большая их часть выпадает на прилегающих территориях России и Украины.

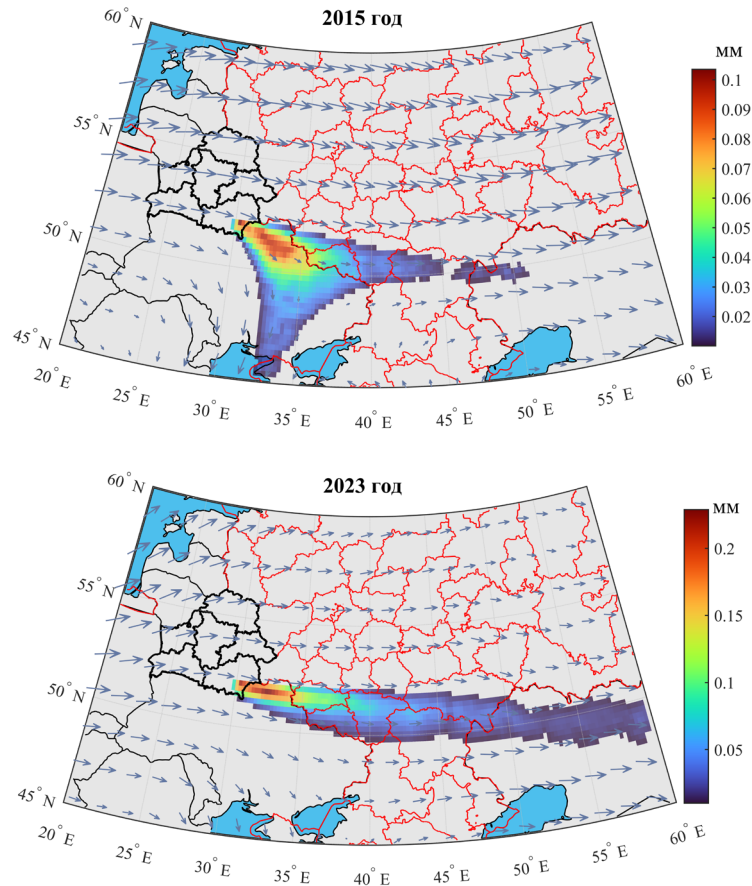


Рис. 5. Увеличение атмосферных осадков в летний период вследствие повторного заболачивания земель Хойникского района по результатам моделирования для 2015 и 2023 г.

Fig. 5. Increase in summer precipitation due to re-waterlogging of Khoyniki district lands based on modeling results for 2015 and 2023

**Заключение.** Данные метеорологических наблюдений последних 3–4 десятилетий показывают, что в регионе Белорусского Полесья идет интенсивная аридизация климата. Отношение суммы осадков и потенциального испарения на территории Гомельской области для теплого периода года составляет 0,46–0,58 (2000–2023 гг.), тогда как до потепления (1961–1990 гг.) это отношение находилось в диапазоне 0,62–0,68.

Согласно расчетам глобальных гидродинамических моделей международного проекта СМIP6, средняя температура в Гомельской области в теплый период года к середине текущего столетия увеличится на 3,0–3,8 °C по отношению к базовому периоду 1961–1990 гг. При этом, значимых изменений суммы атмосферных осадков в теплый период года, по крайней мере до середины столетия, не ожидается, что означает дальнейшую аридизацию климата данного региона.

Одной из наиболее эффективных мер адаптации к изменению климата Белорусского Полесья является повторное заболачивание ранее осушенных земель, способствующее улучшению их водного баланса и биологической продуктивности. Представленные в сообщении результаты модельных экспериментов по влиянию заболачивания на микроклимат позволяют получить количественные представления об изменениях температуры воздуха, амплитуды суточного хода температуры, суммарного испарения и суммы атмосферных осадков на заболачиваемых землях.

Согласно выполненным расчетам для Хойникского района Гомельской области, среднесуточная температура на заболочиваемых землях в летний период может понизиться на 3 °С, в целом для всего района – максимально на 1 °С. Климат заболочиваемых земель становится более мягким: амплитуда суточных колебаний температуры уменьшается на 2–4 °С, понижаются риски теплового стресса и заморозков для растений. Суммарное испарение в засушливые летние периоды возрастает на 40–100 мм, что оказывает значительный охлаждающий эффект на уровне всего района. В то же время значимого роста атмосферных осадков, общей и конвективной облачности в результате заболочивания не происходит. Конвективные процессы в рассматриваемом регионе главным образом стимулируются крупномасштабными восходящими движениями и притоком влаги в результате ее горизонтальной адвекции, а фактор роста испарения на повторно заболочиваемых землях обуславливает менее 1 мм осадков в летний период.

### Список использованных источников

1. Водный баланс Беларуси и его изменения в результате глобального потепления / С. А. Лысенко [и др.] // *Метеорология и гидрология*. – 2024. – № 1. – С. 72–85. <https://doi.org/10.52002/0130-2906-2024-1-72-85>
2. Лысенко, С. А. Климатообусловленные изменения биопродуктивности наземных экосистем Беларуси / С. А. Лысенко // *Исслед. Земли из космоса*. – 2019. – № 6. – С. 77–88. <https://doi.org/10.31857/S0205-96142019677-88>
3. Лысенко, С. А. Влияние изменений климата на биопродуктивность наземных экосистем в Белорусско-Украинском Полесье / С. А. Лысенко, В. Ф. Логинов, П. О. Зайко // *Метеорология и гидрология*. – 2022. – № 1. – С. 59–71. <https://doi.org/10.52002/0130-2906-2022-1-59-71>
4. Лысенко, С. А. Прямые и обратные связи между температурой подстилающей поверхности и листовым индексом на территории Беларуси в летний период / С. А. Лысенко // *Исслед. Земли из космоса*. – 2023. – № 2. – С. 16–30. <https://doi.org/10.31857/S0205961423010074>
5. Лысенко, С. А. Потенциальные климатические последствия увеличения лесистости и заболочивания земель на территории Беларуси / С. А. Лысенко, П. О. Зайко // *Изв. РАН. Физ. атмосферы и океана*. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 149–164. <https://doi.org/10.31857/S0002351523020049>
6. Лысенко, С. А. Взаимосвязь современных изменений испарения и количества осадков в южных регионах Беларуси / С. А. Лысенко, В. Ф. Логинов, Ю. А. Бондаренко // *Природопользование*. – 2020. – № 1. – С. 20–29.
7. Лысенко, С. А. Повышение точности численных прогнозов погоды на территории Беларуси с использованием оперативных спутниковых данных / С. А. Лысенко, П. О. Зайко // *Природопользование*. – 2022. – № 2. – С. 86–98.
8. Лысенко, С. А. Оценки влияния подстилающей поверхности на точность численного прогноза температуры воздуха на территории Беларуси с использованием модели WRF / С. А. Лысенко, П. О. Зайко // *Гидрометеорологические исследования и прогнозы*. – 2021. – № 4 (382). – С. 50–68. <https://doi.org/10.37162/2618-9631-2021-4-50-68>
9. A simple surface conductance model to estimate regional evaporation using MODIS leaf area index and the Penman-Monteith equation / R. Leuning [et al.] // *Water Resour. Res.* – 2008. – Vol. 44, N 10. <https://doi.org/10.1029/2007wr006562>
10. Multi-decadal trends in global terrestrial evapotranspiration and its components / Y. Q. Zhang [et al.] // *Sci. Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 19124. <https://doi.org/10.1038/srep19124>

### References

1. Lysenko S. A., Loginov V. F., Buyakov I. V., Brovka Yu. A. Water balance of Belarus and its changes due to global warming. *Russian Meteorology and Hydrology*, 2024, vol. 49, no. 1, pp. 52–61. <https://doi.org/10.3103/s1068373924010072>
2. Lysenko S. A. Climate-Forced Changes of Bioproduktivty of Terrestrial Ecosystems in Belarus. *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*, 2020, vol. 56, pp. 1080–1089. <https://doi.org/10.1134/s0001433820090169>
3. Lysenko S. A., Loginov V. F., Zaiko P. O. Climate Change Impacts on Bioproduktivty of Terrestrial Ecosystems in the Belarusian-Ukrainian Polesie Region. *Russian Meteorology and Hydrology*, 2022, vol. 47, no. 1, pp. 41–49. <https://doi.org/10.3103/s1068373922010058>
4. Lysenko S. A. Forward and Backward Linkages between Land Surface Temperature and Leaf Area Index for the Summer in Belarus. *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*, 2023, vol. 59, pp. 1137–1149. <https://doi.org/10.1134/s000143382309013x>
5. Lysenko S. A., Zaiko P. O. Potential Climate Impacts of Afforestation and Waterlogging in Belarus. *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*, 2023, vol. 59, pp. 131–143. <https://doi.org/10.1134/s0001433823020044>
6. Lysenko S. A., Loginov V. F., Bondarenko Yu. A. Relationship of modern changes in evaporation and number of precipitation in the Southern regions of Belarus. *Prirodopol'zovanie = Nature Management*, 2020, no. 1, pp. 20–29 (in Russian).
7. Lysenko S. A., Zaiko P. O. Improving the accuracy of numerical weather forecasts in Belarus using operational satellite data. *Prirodopol'zovanie = Nature Management*, 2022, no. 2, pp. 86–98 (in Russian).
8. Lysenko S. A., Zaiko P. O. Estimates of the Earth surface influence on the accuracy of numerical prediction of air temperature in Belarus using the WRF model. *Gidrometeorologicheskie issledovaniya i prognozy = Hydrometeorological Research and Forecasting*, 2021, no. 4 (382), pp. 50–68 (in Russian). <https://doi.org/10.37162/2618-9631-2021-4-50-68>



9. Leuning R., Zhang Y. Q., Rajaud A., Cleugh H., Tu K. A simple surface conductance model to estimate regional evaporation using MODIS leaf area index and the Penman–Monteith equation. *Water Resources Research*, 2008, vol. 44, no. 10. <https://doi.org/10.1029/2007wr006562>

10. Zhang Y. Q., Peña-Arancibia J. L., McVicar T. R., Chiew F. H. S., Vaze J., Liu C., Lu X., Zheng H., Wang Y., Liu Y. Y., Miralles D. G., Pan M. Multi-decadal trends in global terrestrial evapotranspiration and its components. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, art. 19124. <https://doi.org/10.1038/srep19124>

### **Информация об авторах**

*Лысенко Сергей Александрович* – д-р физ.-мат. наук, профессор, директор. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220114, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [lysenko.nature@gmail.com](mailto:lysenko.nature@gmail.com).

### **Information about the authors**

*Lysenko Sergey A.* – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Director. Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [lysenko.nature@gmail.com](mailto:lysenko.nature@gmail.com).

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

**ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ**  
**TECHNICAL SCIENCES**

УДК 539.23+681.586.7  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-247-254>

Поступило в редакцию 21.02.2024  
Received 21.02.2024

**Д. В. Сапсалёв<sup>1,2</sup>, Г. Б. Мельникова<sup>1</sup>, А. В. Аксютчиц<sup>3</sup>, Т. Н. Толстая<sup>1</sup>,  
Д. А. Котов<sup>3</sup>, академик С. А. Чижик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка,  
Минск, Республика Беларусь*

<sup>3</sup>*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,  
Минск, Республика Беларусь*

**КОМПОЗИЦИОННЫЕ ПОКРЫТИЯ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТА  
С НАНОЧАСТИЦАМИ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ ДЛЯ ЕМКОСТНЫХ ДАТЧИКОВ  
КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЯ НИКЕЛЯ В ВОДЕ**

**Аннотация.** Загрязнение окружающей среды, в частности источников воды, тяжелыми металлами является серьезной экологической проблемой. В связи с этим актуальна разработка новых сенсорных систем, позволяющих проводить экспресс-тесты и не уступающих при этом по аналитическим параметрам классическим методам детекции тяжелых металлов. Перспективными материалами для создания таких сенсорных систем являются композиционные покрытия на основе полимерных соединений с неорганическими наночастицами. В работе представлены результаты применения покрытий полиметилметакрилата (ПММА) и нанокомпозитов ПММА с наночастицами диоксида кремния (нч-SiO<sub>2</sub>) для разработки емкостных датчиков анализа содержания ионов Ni<sup>2+</sup> в воде. Методом атомно-силовой микроскопии исследованы структурно-морфологические характеристики проводящего никелевого слоя и наноструктурированных пленок на основе полиметилметакрилата. На основании экспериментальных данных зависимости емкостных характеристик датчиков от концентрации Ni<sup>2+</sup> в растворах установлены рабочие характеристики сенсоров: время отклика – 5 мин; рабочий диапазон концентраций ионов Ni<sup>2+</sup>: 1 · 10<sup>-3</sup>–50 мМ; нижний предел обнаружения ≈ 0,06 мг/л (ПДК никеля в воде – 0,1 мг/л). Показано, что формирование на проводящем слое никеля покрытия состава ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7 моль) методом спин-коатинга приводит к увеличению чувствительности датчика и срока его службы (до семи циклов).

**Ключевые слова:** емкостные датчики, полиметилметакрилат, нанокомпозиты, атомно-силовая микроскопия, спин-коатинг

**Для цитирования.** Композиционные покрытия полиметилметакрилата с наночастицами диоксида кремния для емкостных датчиков контроля содержания никеля в воде / Д. В. Сапсалёв [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 247–254. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-247-254>

**Dmitry V. Sapsaliou<sup>1,2</sup>, Galina B. Melnikova<sup>1</sup>, Aliaksandr V. Aksyuchyts<sup>3</sup>, Tatyana N. Tolstaya<sup>1</sup>,  
Dmitry A. Kotov<sup>3</sup>, Academician Sergei A. Chizhik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Science of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>3</sup>*Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus*

**COMPOSITE COATINGS OF POLY(METHYL METHACRYLATE) WITH SILICON DIOXIDE  
NANOPARTICLES FOR CAPACITIVE SENSORS OF NICKEL CONTENT CONTROL IN WATER**

**Abstract.** Pollution of the environment, in particular water sources, with heavy metals is a serious environmental problem. In this regard, it is relevant to develop new sensor systems that allow rapid tests and are not inferior in analytical parameters to classical methods for detecting heavy metals. Promising materials for creating such sensor systems are

composite coatings based on polymer compounds with inorganic nanoparticles. The article presents the results of using poly(methyl methacrylate) (PMMA) coatings and PMMA nanocomposites with silicon dioxide nanoparticles (SiO<sub>2</sub> NPs) to develop capacitive sensors for analyzing the content of Ni<sup>2+</sup> ions in water. The structural and morphological characteristics of a conductive nickel layer and nanostructured films based on poly(methyl methacrylate) were studied using atomic force microscopy. Based on the experimental data on the dependence of the capacitance characteristics of sensors on the concentration of Ni<sup>2+</sup> in solutions, the operating characteristics of sensors were established: response time is 5 min; working range of concentrations of Ni<sup>2+</sup> ions:  $1 \cdot 10^{-3}$ –50 mM; lower detection limit  $\approx 0.06$  mg/l (maximum nickel concentration limit in water is 0.1 mg/l). It has been shown that the formation of a coating of the composition PMMA + NPs-SiO<sub>2</sub> (1 : 41.7 mol) on a conductive nickel layer using the spin-coating method leads to increasing the sensitivity of a sensor and its service life (up to seven cycles).

**Keywords:** capacitive sensors, poly(methyl methacrylate), nanocomposites, atomic force microscopy, spin coating

**For citation.** Sapsaliou D. V., Melnikova G. B., Aksiuchyts A. V., Tolstaya T. N., Kotov D. A., Chizhik S. A. Composite coatings of poly(methyl methacrylate) with silicon dioxide nanoparticles for capacitive sensors of nickel content control in water. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 247–254 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-247-254>

**Введение.** Быстрый рост населения и связанное с этим развитие добывающей и перерабатывающей промышленности приводят к загрязнению окружающей среды, в том числе водных ресурсов. Одними из самых распространенных загрязнителей являются тяжелые металлы, например Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup> и пр. Опасность присутствия в источниках воды тяжелых металлов обусловлена их стойкостью в окружающей среде и биоаккумуляционной природой (способностью накапливаться в пищевой цепи за счет взаимодействия с белками). Возникающее при попадании тяжелых металлов в организм токсическое действие может приводить к поражению нервной, сердечно-сосудистой, репродуктивной систем, нарушениям функций почек, печени, твердых тканей (кости и зубы) и другим тяжелым последствиям [1–4]. В связи с этим актуальной задачей является мониторинг воды.

На сегодняшний день известно множество методов качественного и количественного анализа содержания тяжелых металлов в воде: жидкостная хроматография, атомная абсорбция, УФ/видимая спектроскопия и пр. Несмотря на очевидные преимущества данных методов (позволяют определять загрязнители в малых и сверхмалых концентрациях), существует ряд недостатков их применения: длительная пробоподготовка, часто связанная с предварительным концентрированием, необходимость в громоздком и дорогостоящем оборудовании, высокие требования к квалификации специалистов [2]. Альтернативным методом детекции тяжелых металлов в водных средах является применение электрохимических датчиков (ЭД).

Использование систем данного типа позволяет, регистрируя взаимодействие сенсорного слоя ЭД с аналитом, получать точную информацию о химическом составе среды в режиме реального времени [5–8]. Работа электрохимических датчиков может быть основана на регистрации зависимости изменений различных характеристик сенсорных слоев от концентрации анализируемого компонента среды (емкости [9; 10], вольт-амперных характеристик [11–13], сопротивления [14] и т. д.).

Усилия исследователей в последние годы направлены на разработку новых составов чувствительных слоев ЭД с целью улучшения их эксплуатационных характеристик [10–14]. Большим потенциалом в этом отношении обладают наноконпозиционные покрытия на основе полимерных соединений с неорганическими нанонаполнителями. Применение таких слоев для создания ЭД позволяет получать системы с высокими показателями чувствительности и селективности. Кроме того, использование полимерных наноконпозитов облегчает разработку простых в реализации и экономически эффективных методик определения различных загрязнителей окружающей среды [6; 12–14].

Так, в [12] сообщается о разработке тонкопленочных наноконпозиционных покрытий состава наночастицы (нч) CuO–полиметилметакрилат (ПММА) с добавлением различных углеродных нанонаполнителей для обнаружения ионов Hg<sup>2+</sup>. Датчик демонстрирует хорошие аналитические параметры: широкий линейно-динамический диапазон – от 0,1 нМ до 0,01 мМ, чувствительность –  $1,70 \cdot 10^2$  мкАмкМ<sup>-1</sup>см<sup>-2</sup>, предел обнаружения –  $55,76 \pm 2,79$  пМ и предел количественного определения – 185,87 пМ.

Разработан импедиметрический датчик на основе стеклоглеродного электрода, модифицированного нанокompозитом углеродные точки/хитозан. Предлагаемый датчик демонстрирует линейный отклик на ионы  $\text{Cu}^{2+}$  в диапазоне  $10^{-9}$ – $10^{-5}$  М. Датчик показал хорошую проводимость, большую площадь поверхности и улучшенный перенос заряда на границе раздела электролит/пленка, что определяет хорошие показатели селективности по отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ , воспроизводимости, стабильности и нижний предел обнаружения порядка  $5 \cdot 10^{-10}$  М [14].

Таким образом, конструирование новых ЭД с чувствительными нанокompозиционными покрытиями на основе полимеров является перспективным направлением в области контроля содержания тяжелых металлов в водных средах. Применение нанокompозитов актуально для создания экономичных, компактных, простых в обращении и портативных устройств, позволяющих проводить анализ на месте.

Цель работы – разработка композиционных сенсорных слоев на основе полиметилметакрилата с наночастицами диоксида кремния для емкостных датчиков анализа содержания ионов тяжелых металлов в воде (на примере ионов  $\text{Ni}^{2+}$ ).

**Материалы и методы исследования.** Использованный в работе емкостный датчик встречно-штыревого типа представляет собой проводящее никелевое покрытие, сформированное методом ионно-лучевого распыления (установка ВУ-1БСп, СССР) на ситалловой подложке. Для формирования рисунка токопроводящего слоя заданной топологии на подложку предварительно закреплялась маска (расстояние от мишени никеля – 200 мм), период рабочей поверхности встречно-штыревых электродов составил 1 мм (рис. 1, а).

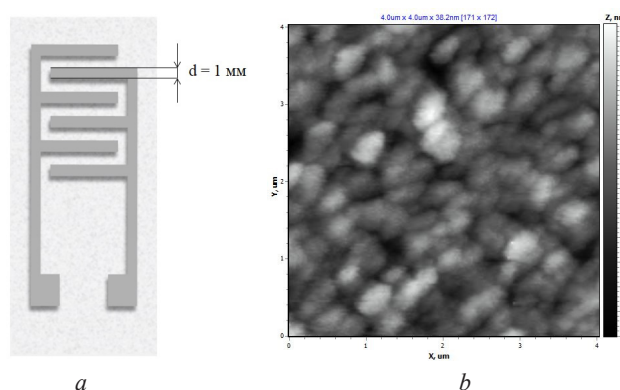


Рис. 1. Схема емкостного датчика встречно-штыревого типа (а) и данные АСМ о структуре никелевого покрытия, сформированного методом ионно-лучевого распыления на поверхности ситалловой подложки (б)

Fig. 1. Schematic of an interdigitated capacitive sensor (a) and AFM data on the structure of a nickel coating formed by ion-beam sputtering on the surface of a glass-ceramic substrate (b)

Предварительно проводили атомарную очистку поверхности подложек плазмой диэлектрического барьерного разряда при атмосферном давлении (система генерации плазмы при атмосферном давлении, ЦМИ НИЧ БГУИР, Республика Беларусь). Толщина сформированных никелевых покрытий составила  $100 \pm 10$  нм (микроинтерферометр МИИ-4, СССР).

Покрытие полиметилметакрилата (ПММА, Sigma-Aldrich,  $M_r \approx 10000$ ) формировали на поверхности никелевых слоев методом спин-коатинга из его раствора в хлороформе ( $c = 1$  мг/мл). С целью получения чувствительных пленок, обладающих более развитой поверхностью, в состав полимерного покрытия вводили наночастицы диоксида кремния (нч- $\text{SiO}_2$ ). Для этого раствор ПММА ( $c = 2$  мг/мл) смешивали с суспензиями наночастиц  $\text{SiO}_2$  (Sigma-Aldrich,  $d = 10$ – $20$  нм) в хлороформе ( $c = 0,5$  мг/мл,  $c = 1$  мг/мл), предварительно выдержанными в ультразвуковой ванне в течение 10 мин. В результате были получены рабочие суспензии ПММА + нч- $\text{SiO}_2$  с мольными соотношениями полимера и наночастиц 1 : 41,7 моль и 1 : 83,3 моль соответственно.

Для реализации метода спин-коатинга аликвоту раствора ПММА (суспензии ПММА + нч- $\text{SiO}_2$ ) прикапывали на подложку, вращающуюся со скоростью 3200 оборотов в минуту. Вращение не прекращали в течение минуты для удаления остаточных количеств растворителя.

Структуру поверхности сформированных покрытий исследовали методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на установке NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Республика Беларусь) с использованием кремниевых кантилеверов FMG 01 (TipsNano, Российская Федерация).

Гидрофильные свойства оценивали для покрытий, сформированных на поверхности кремниевых пластин, методом лежащей капли на основании измерения краевого угла смачивания (КУС) на установке DSA 100E (Krüss, Германия) по двум рабочим жидкостям – воде и диодметану; объем капли – 2 мкл. Значения удельной поверхностной энергии рассчитывали по модели Оуэнса–Вендта–Рабеля–Кельбле.

Рабочие характеристики датчиков оценивали на основании анализа зависимости емкостных характеристик от частоты (измеритель иммитанса E7-25, Республика Беларусь) при выдерживании в растворах сульфата никеля (II) с различной концентрацией. Растворы готовили из  $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  квалификации «ч»; объем анализируемой пробы – 60 мл. За один цикл принято измерение емкостных характеристик датчика для растворов со значениями концентраций  $\text{NiSO}_4$  от  $1 \cdot 10^{-4}$  до 50 мМ.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ данных атомно-силовой микроскопии о структуре сформированного на ситалле металлического покрытия показал, что поверхность никеля представлена равномерно распределенными зернами продолговатой формы. Максимальный размер отдельных зерен достигает 800 нм (рис. 1, *b*).

Пленка ПММА, сформированная на поверхности никеля, имеет ячеистую структуру с конгломератами как вытянутой, так и сферической форм. В структуре наноконпозиционных покрытий ПММА + нч- $\text{SiO}_2$  отмечено наличие конгломератов с близкой к сферической формой. Установлено, что размеры конгломератов увеличиваются с ростом содержания наночастиц диоксида кремния в суспензии для формирования покрытия и достигают 720 нм и 2,3 мкм для мольных соотношений ПММА и нч- $\text{SiO}_2$  (1 : 41,7) и (1 : 83,3) соответственно. Собственная ячеистая структура матрицы полимера сохраняется (рис. 2).

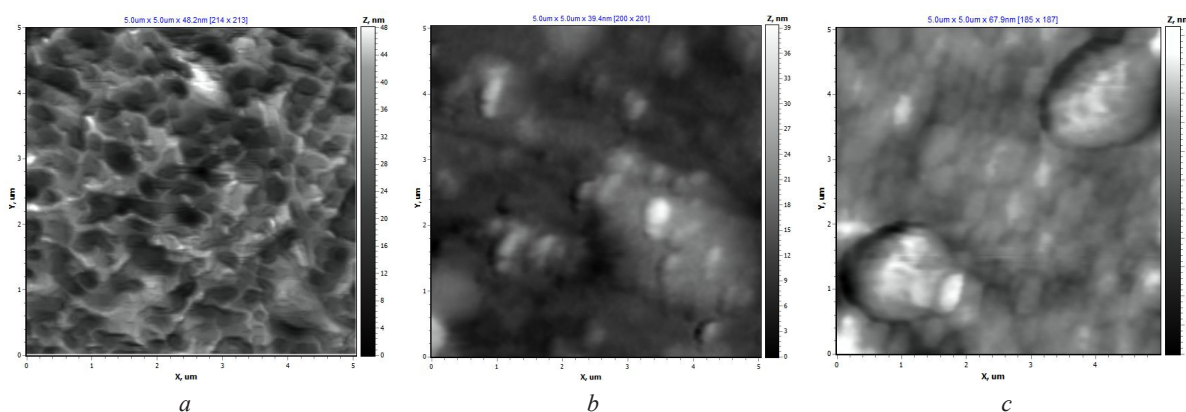


Рис. 2. Структура покрытий на основе ПММА, сформированных на поверхности никеля методом спин-коатинга: *a* – ПММА; *b* – ПММА + нч- $\text{SiO}_2$  (1 : 41,7); *c* – ПММА + нч- $\text{SiO}_2$  (1 : 83,3)

Fig. 2. Structure of PMMA-based coatings formed on a nickel surface by the spin coating method: *a* – PMMA; *b* – PMMA +  $\text{SiO}_2$  NPs (1 : 41,7); *c* – PMMA +  $\text{SiO}_2$  NPs (1 : 83,3)

Время отклика датчиков оценивали по достижению постоянных значений емкости при 1000 Гц. Установлено, что оптимальное время выдерживания датчиков в растворах  $\text{Ni}^{2+}$  составляет 5 мин. Дальнейшее выдерживание сенсорных систем в растворах соли нецелесообразно, поскольку значения емкости не изменяются в пределах доверительного интервала.

Установлено, что значения емкости датчиков снижаются с увеличением частоты электрического тока для всех анализируемых растворов; при увеличении концентрации  $\text{NiSO}_4$  емкость сенсоров возрастает [15]. Датчики демонстрируют линейный отклик в диапазоне концентраций  $1 \cdot 10^{-3}$ –50 мМ. Линейный характер зависимости наблюдается в логарифмических координатах при значениях частоты электрического тока до 300 Гц. В работе приведены данные зависимости емкостных характеристик датчиков от концентрации ионов  $\text{Ni}^{2+}$  при 120 Гц (рис. 3).



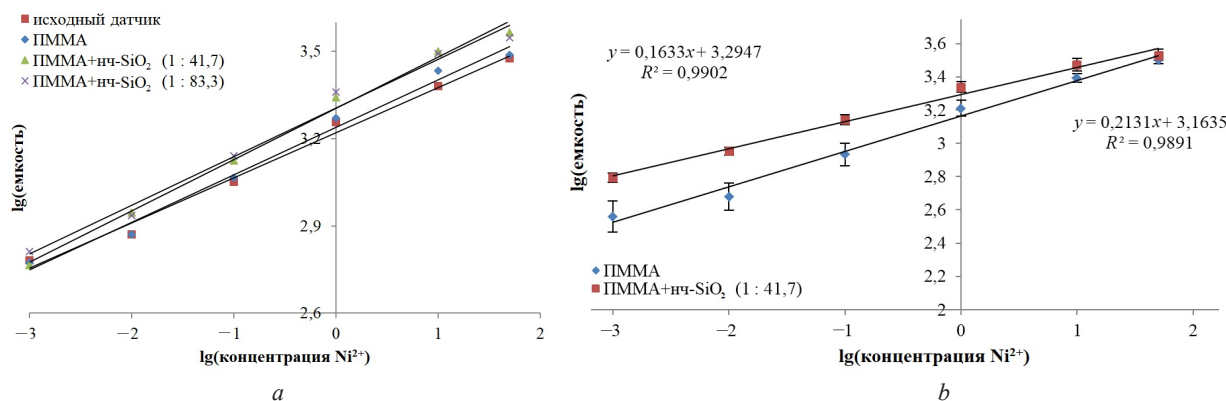


Рис. 3. Зависимости  $\lg(C)$  от  $\lg(c)$  при 120 Гц для исходного датчика и сенсоров с наноструктурированными чувствительными покрытиями на основе ПММА при выдерживании в растворах NiSO<sub>4</sub> с различной концентрацией в течение 5 минут (1 цикл) (a) и калибровочные прямые для датчиков с покрытиями ПММА и ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) (b)

Fig. 3. Dependences of  $\lg(C)$  on  $\lg(c)$  at 120 Hz for the original sensor and sensors with nanostructured sensitive coatings based on PMMA when kept in NiSO<sub>4</sub> solutions with different concentrations for 5 minutes (1 cycle) (a) and calibration lines for sensors with PMMA and PMMA + SiO<sub>2</sub> NPs (1 : 41,7) coatings (b)

Показано, что чувствительность датчика при модификации его поверхности слоем ПММА значительно не изменяется, в то время как формирование композиционных покрытий с наночастицами диоксида кремния на поверхности никелевых электродов приводит к увеличению отклика сенсора (рис. 3, a). Нижний предел обнаружения ионов Ni<sup>2+</sup> составляет  $\approx 0,06$  мг/л, что позволяет считать разработанные датчики перспективными устройствами для анализа качества воды (ПДК никеля в воде – 0,1 мг/л (СанПиН 10-124 РБ 99)).

Так, ЭД с покрытием ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) демонстрирует более высокие значения емкости по сравнению с исходным датчиком и сенсором, модифицированным ПММА, что обусловлено увеличением смачиваемости поверхности и ростом удельной поверхностной энергии за счет увеличения ее полярной составляющей, вызванными введением нч-SiO<sub>2</sub> в структуру полимерной матрицы (значения приведены в таблице).

**Данные определения КУС, удельной поверхностной энергии ( $w$ ) и ее полярной составляющей ( $\gamma^p$ ) наноструктурированных покрытий на основе ПММА, сформированных на поверхности кремниевых пластин методом спин-коатинга**

**Data for determining CA, specific surface energy ( $w$ ) and its polar component ( $\gamma^p$ ) of nanostructured coatings based on PMMA, formed on the surface of silicon wafers by the spin coating method**

Содержание нч-SiO <sub>2</sub> (моль) на 1 моль ПММА Content of SiO <sub>2</sub> NPs (mol) per 1 mol of PMMA	КУС, ° CA, °	$w$ , мДж/м <sup>2</sup> $w$ , mJ/m <sup>2</sup>	$\gamma^p$ , мДж/м <sup>2</sup> $\gamma^p$ , mJ/m <sup>2</sup>
0	72,6	47,2	5,8
41,7	54,4	51,0	19,0
83,3	38,4	62,8	24,0

Повышение чувствительности датчика в случае с покрытием ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 83,3) объясняется, помимо увеличения значений  $w$  и  $\gamma^p$ , также ростом значений нанощероховатости поверхности от  $R_a = 6,2$  нм и  $R_q = 8,0$  нм для исходного металлического покрытия до  $R_a = 8,5$  нм и  $R_q = 11,7$  нм для нанокomпозиционного слоя, сформированного на поверхности никеля (область сканирования 5 × 5 мкм). Указанные факторы (увеличение смачиваемости,  $w$ ,  $\gamma^p$ ,  $R_a$ ,  $R_q$ ) положительным образом сказываются на способности покрытий адсорбировать заряженные частицы из водных сред, что и обуславливает увеличение значений емкости датчиков с нанокomпозиционными покрытиями.

Для датчиков с лучшими показателями чувствительности оценены эксплуатационные характеристики. Емкостные характеристики датчика с сенсорным слоем ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7)

не изменяются в пределах доверительного интервала в течение 7 циклов измерений (рис. 4, *a*). Восьмой цикл характеризуется снижением значений емкости, что обусловлено изменением структуры сенсорного слоя (рис. 4, *b*); значения нанощероховатости изменяются от  $R_a = 3,9$  нм и  $R_q = 5,4$  нм (до выдерживания в анализируемых растворах) до  $R_a = 4,4$  нм и  $R_q = 6,4$  нм (после 8 циклов измерений). Датчики с покрытием ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 83,3) уступают по сроку службы сенсорам с пленками ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7): значения емкости заметно снижаются с каждым последующим циклом измерений, что обусловлено значительными изменениями в структуре сенсорного слоя (рис. 4, *c*, *d*). Это объясняется сильной реструктуризацией пленки вследствие взаимодействия относительно больших конгломератов наночастиц с водой. Как результат, наблюдается снижение параметров нанощероховатости покрытий до  $R_a = 5,3$  нм и  $R_q = 7,2$  нм (после 5 циклов измерений).

Датчик с покрытием ПММА выдерживает 8 циклов измерений [15]. Для сенсоров с лучшими показателями срока службы (датчики с чувствительными покрытиями ПММА и ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7)) получены калибровочные прямые (рис. 3, *b*).

Таким образом, разработанные сенсорные системы могут найти применение при решении задач экологического мониторинга воды на предмет содержания ионов тяжелых металлов. Наилучшими характеристиками среди исследованных сенсорных покрытий обладает пленка ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) – большой уровень чувствительности по сравнению с исходным датчиком и датчиком, модифицированным покрытием ПММА, стабильность работы в течение 7 циклов измерений (рис. 3, 4).

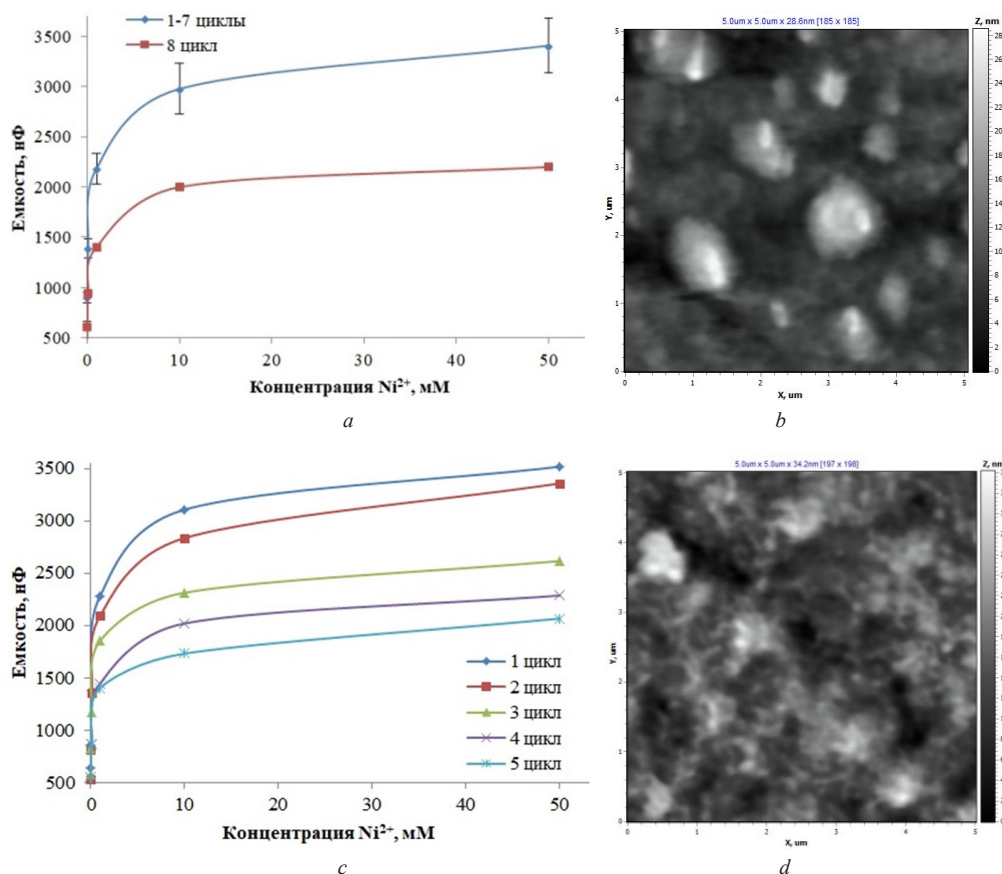


Рис. 4. Зависимости емкости датчиков, модифицированных нанокomпозиционными покрытиями на основе ПММА, от концентрации ионов Ni<sup>2+</sup> при 120 Гц (*a*, *c*) и структура пленок после 8 (*b*) и 5 (*d*) циклов измерений соответственно.

ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) – *a*, *b*; ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 83,3) – *c*, *d*

Rice. 4. Dependence of the capacitance of sensors modified with nanocomposite coatings based on PMMA, on the concentration of Ni<sup>2+</sup> ions at 120 Hz (*a*, *c*) and film structure after 8 (*b*) and 5 (*d*) measurement cycles, respectively.

PMMA + SiO<sub>2</sub> NPs (1: 41,7) – *a*, *b*; PMMA + SiO<sub>2</sub> NPs (1 : 83,3) – *c*, *d*

**Заключение.** Разработаны емкостные датчики встречно-штыревого типа, представляющие собой металлический слой никеля заданной топологии, сформированный методом ионно-лучевого распыления на поверхности ситалловой подложки, с сенсорными покрытиями составов ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) и (1 : 83,3), полученными методом спин-коатинга.

Показано, что формирование на проводящем слое никеля нанокпозиционных покрытий ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> методом спин-коатинга позволяет увеличить чувствительность сенсора.

Наилучшими характеристиками среди исследованных сенсорных покрытий обладает пленка ПММА + нч-SiO<sub>2</sub> (1 : 41,7) – большой уровень чувствительности по сравнению с исходным датчиком и датчиком, модифицированным покрытием ПММА. Рабочие характеристики: время отклика – 5 мин; рабочий диапазон концентраций ионов Ni<sup>2+</sup> – 1 · 10<sup>-3</sup>–50 мМ, нижний предел обнаружения ≈0,06 мг/л, стабильность работы в течение 7 циклов измерений.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. «Энергетические и ядерные процессы и технологии», подпрограммы «Энергетические процессы и технологии» (задание 2.25).

**Acknowledgements.** The investigation was performed within the state program of scientific research for 2021–2025 «Energy and nuclear processes and technologies», subprogram «Energy processes and technologies» (assignment 2.25).

### Список использованных источников

1. Recent advances in portable heavy metal electrochemical sensing platforms / A. Garcia-Miranda Ferrari [et al.] // *Environmental Science: Water Research & Technology*. – 2020. – Vol. 6, N 10. – P. 2676–2690. <https://doi.org/10.1039/d0ew00407c>
2. A review on detection of heavy metals from aqueous media using nanomaterial-based sensors / J. A. Buledi [et al.] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2021. – Vol. 28. – P. 58994–59002. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07865-7>
3. Detection of heavy metals using fully printed three electrode electrochemical sensor / S. G. R. Avuthu [et al.] // *IEEE SENSORS 2014 Proceedings*. – Valencia, Spain, 2014. – P. 669–672. <https://doi.org/10.1109/icsens.2014.6985087>
4. Nanostructured Sensors for Detection of Heavy Metals: A Review / Li Ming [et al.] // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2013. – Vol. 1, N 7. – P. 713–723. <https://doi.org/10.1021/sc400019a>
5. A Review of Nanocomposite-Modified Electrochemical Sensors for Water Quality Monitoring / O. Kanoun [et al.] // *Sensors*. – 2021. – Vol. 21, N 12. – Art. 4131. <https://doi.org/10.3390/s21124131>
6. Polymer based nanocomposites: A strategic tool for detection of toxic pollutants in environmental matrices / A. Sha-keel [et al.] // *Chemosphere*. – 2022. – Vol. 303, part 1. – Art. 134923. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134923>
7. A Portable Sensor System with Ultramicro Electrode Chip for the Detection of Heavy-Metal Ions in Water / Y. Wang [et al.] // *Micromachines*. – 2021. – Vol. 12, N 12. – Art. 1468. <https://doi.org/10.3390/mi12121468>
8. Flexible copper-biopolymer nanocomposite sensors for trace level lead detection in water / P. Pathak [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2021. – Vol. 344. – Art. 130263. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130263>
9. Effect of film thickness and different electrode geometries on the performance of chemical sensors made of nano-structured conducting polymer films / N. K. L. Wiziack [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2007. – Vol. 122, N 2. – P. 484–492. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.06.016>
10. Heavy metal ion detection using a capacitive micromechanical biosensor array for environmental monitoring / G. Tsekenis [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2015. – Vol. 208. – P. 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.10.093>
11. Ultrasensitive determination of mercury ions using a glassy carbon electrode modified with nanocomposites consisting of conductive polymer and amino-functionalized graphene quantum dots / B. Tian [et al.] // *Microchimica Acta*. – 2020. – Vol. 187. – Art. 210. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-4191-1>
12. Selective Hg<sup>2+</sup> sensor performance based various carbon-nanofillers into CuO-PMMA nanocomposites / D. F. Kawtowah [et al.] // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2020. – Vol. 31, N 9. – P. 1946–1962. <https://doi.org/10.1002/pat.4919>
13. Eltayeb, N. E. Preparation and properties of newly synthesized Polyaniline@Graphene oxide/Ag nanocomposite for highly selective sensor application / N. E. Eltayeb, A. Khan // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2020. – Vol. 9, N 5. – P. 10459–10467. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.07.031>
14. Development of an impedimetric sensor based on carbon dots and chitosan nanocomposite modified electrode for Cu(II) detection in water / M. Echabaane [et al.] // *Journal of Solid State Electrochemistry*. – 2021. – Vol. 25. – P. 1797–1806. <https://doi.org/10.1007/s10008-021-04949-3>
15. Сенсорные слои полиметилметакрилата для емкостных датчиков анализа содержания катионов тяжелых металлов в воде / Д. В. Сапсалёв [и др.] // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук*. – 2024. – Т. 60, № 1. – С. 81–88. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-1-81-88>

### References

1. Garcia-Miranda Ferrari A., Carrington P., Rowley-Neale S. J., Banks C. E. Recent advances in portable heavy metal electrochemical sensing platforms. *Environmental Science: Water Research & Technology*, 2020, vol. 6, no. 10, pp. 2676–2690. <https://doi.org/10.1039/d0ew00407c>
2. Buledi J. A., Amin S., Haider S. I., Bhangar M. I., Solangi A. R. A review on detection of heavy metals from aqueous media using nanomaterial-based sensors. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, vol. 28, pp. 58994–59002. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07865-7>

3. Avuthu S. G. R., Narakathu B. B., Eshkeiti A., Emamian S., Bazuin B. J., Joyce M., Atashbar M. Z. Detection of heavy metals using fully printed three electrode electrochemical sensor. *IEEE SENSORS 2014 Proceedings*. Valencia, Spain, 2014, pp. 669–672. <https://doi.org/10.1109/icsens.2014.6985087>
4. Ming Li, Honglei Gou, Israa Al-Ogaidi, Nianqiang Wu. Nanostructured Sensors for Detection of Heavy Metals: A Review. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2013, vol. 1, no. 7, pp. 713–723. <https://doi.org/10.1021/sc400019a>
5. Kanoun O., Lazarević-Pašti T., Pašti I., Nasraoui S., Talbi M., Brahem A., Adiraju A., Sheremet E., Rodriguez R. D., Ali M. B., Al-Hamry A. A Review of Nanocomposite-Modified Electrochemical Sensors for Water Quality Monitoring. *Sensors*, 2021, vol. 21, no. 12, art. 4131. <https://doi.org/10.3390/s21124131>
6. Shakeel A., Rizwan K., Farooq U., Iqbal S., Iqbal T., Awwad N. S., Ibrahim H. A. Polymer based nanocomposites: A strategic tool for detection of toxic pollutants in environmental matrices. *Chemosphere*, 2022, vol. 303, part 1, art. 134923. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134923>
7. Wang Y., Xu Y., Jiang J., Li Y., Tong J., Bian C. A Portable Sensor System with Ultramicro Electrode Chip for the Detection of Heavy-Metal Ions in Water. *Micromachines*, 2021, vol. 12, no. 12, art. 1468. <https://doi.org/10.3390/mi12121468>
8. Pathak P., Hwang J.-H., Li R. H. T., Rodriguez K. L., Rex M. M., Lee W. H., Cho H. J. Flexible copper-biopolymer nanocomposite sensors for trace level lead detection in water. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, vol. 344, art. 130263. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130263>
9. Wiziack N. K. L., Paterno L. G., Fonseca F. J., Mattoso L. H. C. Effect of film thickness and different electrode geometries on the performance of chemical sensors made of nanostructured conducting polymer films. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, vol. 122, no. 2, pp. 484–492. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.06.016>
10. Tsekenis G., Filippidou M. K., Chatzipetrou M., Tsouti V., Zergioti I., Chatzandroulis S. Heavy metal ion detection using a capacitive micromechanical biosensor array for environmental monitoring. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, vol. 208, pp. 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.10.093>
11. Tian B., Kou Y., Jiang X., Lu J., Xue Y., Wang M., Tan L. Ultrasensitive determination of mercury ions using a glassy carbon electrode modified with nanocomposites consisting of conductive polymer and amino-functionalized graphene quantum dots. *Microchimica Acta*, 2020, vol. 187, art. 210. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-4191-1>
12. Katowah D. F., Alqarni S., Mohammed G. I., Al Sheheri S. Z., Alam M. M., Ismail S. H., Asiri A. M., Hussein M. A., Rahman M. M. Selective Hg<sup>2+</sup> sensor performance based various carbon-nanofillers into CuO-PMMA nanocomposites. *Polymers for Advanced Technologies*, 2020, vol. 31, no. 9, pp. 1946–1962. <https://doi.org/10.1002/pat.4919>
13. Eltayeb N. E., Khan A. Preparation and properties of newly synthesized Polyaniline@Graphene oxide/Ag nanocomposite for highly selective sensor application. *Journal of Materials Research and Technology*, 2020, vol. 9, no. 5, pp. 10459–10467. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.07.031>
14. Echabaane M., Hfaiedh S., Smiri B., Saidi F., Dridi C. Development of an impedimetric sensor based on carbon dots and chitosan nanocomposite modified electrode for Cu(II) detection in water. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 2021, vol. 25, pp. 1797–1806. <https://doi.org/10.1007/s10008-021-04949-3>
15. Sapsaliou D. V., Melnikova G. B., Aksiuchyts A. V., Tolstaya T. N., Kotov D. A., Chizhik S. A. Sensory layers of poly(methyl methacrylate) for capacitive sensors for analysis of the content of heavy metal cations in water. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 1, pp. 81–88 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-1-81-88>

### Информация об авторах

*Сапсальёв Дмитрий Владимирович* – мл. науч. сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Беларусь); аспирант. Белорусский государственный педагогический университет им. М. Танка (ул. Советская, 18, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dsapsalev@list.ru.

*Мельникова Галина Борисовна* – 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: galachkax@gmail.com.

*Аксиуцц Александр Владимирович* – аспирант, мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники (ул. П. Бровки, 6, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.aksiuchyts@bsuir.by.

*Толстая Татьяна Николаевна* – науч. сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tolstaya.tn@yandex.ru.

*Котов Дмитрий Анатольевич* – канд. техн. наук, доцент. Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники (ул. П. Бровки, 6, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kotov@bsuir.by.

*Чижик Сергей Антонович* – академик, д-р техн. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chizhik\_sa@tut.by.

### Information about the authors

*Sapsaliou Dmitry V.* – Junior 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); Postgraduate Student. Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank (18, Sovetskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dsapsalev@list.ru.

*Melnikova Galina B.* – 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: galachkax@gmail.com.

*Aksiuchyts Aliksandr V.* – Postgraduate Student, Junior Researcher. Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (6, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.aksiuchyts@bsuir.by.

*Tolstaya Tatyana N.* – 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: tolstaya.tn@yandex.ru.

*Kotov Dmitry A.* – Ph. D. (Engineering), Associate Professor. Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (6, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kotov@bsuir.by.

*Chizhik Sergei A.* – Academician, D. Sc. (Engineering), Professor, Chief 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: chizhik\_sa@tut.by.



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

**АГРАРНЫЕ НАУКИ**  
**AGRARIAN SCIENCES**

УДК 636.4.082:636.033  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-255-264>

Поступило в редакцию 15.03.2024  
Received 15.03.2024

**Академик И. П. Шейко<sup>1</sup>, член-корреспондент Р. И. Шейко<sup>2</sup>, Н. В. Приступа<sup>1</sup>,  
Е. А. Янович<sup>1</sup>, В. Н. Заяц<sup>1</sup>, М. В. Красовская<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству,  
г. Жодино, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Гродненский государственный аграрный университет, Гродно, Республика Беларусь

**ПРОДУКТИВНЫЕ КАЧЕСТВА СВИНЕЙ ВНУТРИПОРОДНОГО ТИПА  
«ПРИПЯТСКИЙ» В ПОРОДЕ ЛАНДРАС**

**Аннотация.** Для удовлетворения спроса населения на мясную свинину уже несколько десятилетий выполняются селекционные программы, направленные на разведение и селекцию свиней с высокими репродуктивными, откормочными и мясными качествами. За эти годы в мире создан и апробирован целый ряд новых типов, линий, пород свиней. При выведении новых отечественных мясных генотипов свиней в той или иной мере использован генофонд зарубежных супермясных пород (пьетрен; дюрок; датский, французский, немецкий, канадский ландрас и йоркшир). Рациональное использование генетического потенциала сельскохозяйственных животных позволяет ускорить селекцию на повышение их репродуктивных, откормочных и мясных качеств. В условиях Республики Беларусь создано собственное производство высокоценных животных в виде внутрипородного типа свиней в породе ландрас со следующей продуктивностью: многоплодие – 12,5 гол., молочность – 65,5 кг, количество поросят к отъему – 11,6 гол., масса гнезда при отъеме в 30 дней – 91,6 кг, содержание мяса в тушах – 65–67 %, хорошо приспособленного к технологическим условиям племенных и промышленных комплексов, обеспечивающих общую потребность свиноводства в получении высококачественной свинины; экономию валютных средств на импорт; возможность экспорта готовой продукции в страны СНГ.

**Ключевые слова:** ремонтный молодняк, свиноматки, хряки, внутрипородный тип, ландрас, продуктивные качества, свиньи

**Для цитирования.** Продуктивные качества свиней внутрипородного типа «Припятский» в породе ландрас / И. П. Шейко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 255–264. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-255-264>

**Academician Ivan P. Sheiko<sup>1</sup>, Corresponding Member Ruslan I. Sheiko<sup>2</sup>, Natalia V. Pristupa<sup>1</sup>,  
Elena A. Yanovich<sup>1</sup>, Vladimir N. Zayats<sup>1</sup>, Maria V. Krasovskaya<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Breeding,  
Zhodino, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Grodno State Agrarian University, Grodno, Republic of Belarus

**PRODUCTION TRAITS OF PIGS OF INTRABREED TYPE “PRIPYATSKY”  
IN THE LANDRACE BREED AT BREEDING ENTERPRISES**

**Abstract.** To meet the population’s demand for meat pork, breeding programs aimed at breeding and selection of pigs with high reproductive, fattening and meat traits were carried out for several decades. Over the years, a number of new types, lines and breeds of pigs were created and tested in the world. It should be noted that the gene pool of foreign super-meat breeds (Pietrain; Duroc; Danish, French, German, Canadian Landrace and Yorkshire) was used to some extent in the development of new domestic meat genotypes of pigs. A rational use of the genetic potential of farm animals allows accelerating the selection to improve their reproductive, fattening and meat traits. The Republic of Belarus arranged its own



production of high-value animals represented by intrabreed type-pigs in the Landrace breed with the following productivity indicators: prolificacy – 12.5 animal units, milk yield – 65.5 kg, number of piglets at weaning – 11.6 animal units, litter weight at weaning at the age of 30 days – 91.6 kg, meat content in carcass – 65–67 %, well adapted to the technological conditions of breeding and industrial complexes, providing the overall need of pig breeding in obtaining high-quality pork; saving foreign currency for import; the possibility of exporting finished products to CIS countries.

**Keywords:** replacements, sows, boars, intrabreed type, Landrace, production traits, pigs

**For citation.** Sheiko I. P., Sheiko R. I., Pristupa N. V., Yanovich E. A., Zayats V. N., Krasovskaya M. V. Production traits of pigs of intrabreed type “Pripyatsky” in Landrace breed at breeding enterprises. *Doklady Natsional’noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 255–264 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-255-264>

**Введение.** Проблема импортозамещения в животноводстве отечественной племенной продукцией в краткие сроки является первостепенной задачей. Ежегодный массовый импорт племенных животных в некоторой степени обеспечивает решение вопросов по освежению крови животных отечественных пород. Однако импортированные генотипы плохо адаптируются к условиям отечественных технологий, не решаются вопросы создания и поддержания воспроизводства отечественных селекционных достижений, прежде всего специализированных линий и типов, обладающих не только выдающимися продуктивными качествами, но и сочетающихся на эффект гетерозиса при гибридизации [1–3].

Для обеспечения дальнейшего прогресса в развитии сельскохозяйственного производства требуется выведение новых высокопродуктивных пород, типов и линий, в наибольшей степени обеспечивающих повышение эффективности производства и получение продукции высокого качества. В связи с этим к животным предъявляются высокие требования, предусматривающие получение наиболее «экономичных» животных, объединяющих в своем генотипе крепость конституции и высокую продуктивность, хорошие откормочные и мясные качества, резистентность и невосприимчивость к стрессам, обладание хорошими приспособительными свойствами к условиям их обитания и хозяйственного использования. Иными словами, необходимо создать животных, обладающих высокой продуктивностью и хорошо приспособленных к интенсивному использованию в условиях индустриальной технологии. Важным условием для «материнской» породы является ее приспособленность к местным природно-климатическим и хозяйственным условиям, и хотя это требование должно распространяться и на «отцовскую», для «материнской» это гораздо важнее, поскольку именно она в основном обеспечивает выживаемость и развитие приплода в наиболее уязвимые периоды жизни животного (внутриутробный и подсосный) [4–6].

Научно-исследовательская работа по созданию внутрипородного типа свиней в породе ландрас выполнялась в рамках Государственной научно-технической программы «Агропромкомплекс – инновационное развитие» ГНТП «Инновационные агропромышленные и продовольственные технологии», 2021–2025 годы по теме: 3.23.1 «Создать внутрипородный тип свиней в породе ландрас, адаптированный к условиям промышленной технологии на основе применения современных селекционно-генетических приемов и методов» задания 3.23 «Разработать интегрированную систему производства конкурентоспособной свинины на основе использования новых биотехнологических, генетико-популяционных и технологических приемов и методов, а также усовершенствованных технологий кормления свиней с целью дальнейшего повышения племенных и продуктивных качеств разводимых пород свиней». Животные породы ландрас широко применяются в скрещиваниях и при гибридизации в качестве как материнской, так и отцовской формы. По уровню отселекционированности по многим продуктивным качествам и специализации эта порода одна из самых лучших в мире. Скрещивание хряков этой породы с матками самых различных пород и породных сочетаний способствует значительному повышению скороспелости, крупноплодности помесных поросят, их сохранности, многоплодия маток, снижения затрат кормов при производстве свинины. Кроме того, такой вариант скрещивания позволяет заметно повысить мясность туш [7].

Цель работы – создать внутрипородный тип свиней «Припятский» в породе ландрас в племенных предприятиях Республики Беларусь.

**Материалы и методы исследования.** Научно-исследовательская работа по разведению и совершенствованию животных породы ландрас проводилась в ГП «ЖодиноАгроПлемЭлита» (Минская обл.), с/х филиал «СГЦ «Заднепровский» ОАО «Оршанский КХП» (Витебская обл.), ЧУП «Полесье-Агроинвест» (Гомельская обл.), РУСП «Минское племпредприятие» (Несвижская станция искусственного осеменения, Минская обл.).

Исследования проводились на ремонтном молодняке, хряках, свиноматках и откормочном поголовье свиней породы ландрас.

Основным методом работы с породой являлось чистопородное разведение.

Определение продуктивности у исходных генотипов осуществляли в соответствии с «Зоотехническими правилами о порядке определения продуктивности племенных животных, племенных стад, оценки фенотипических и генотипических признаков племенных животных»<sup>1</sup>. Оценку животных по собственной продуктивности проводили согласно ОСТ 102-86 «Свиньи. Метод оценки ремонтного молодняка по собственной продуктивности»<sup>2</sup> по следующим показателям: возраст достижения живой массы 100 кг (дней), среднесуточный прирост живой массы (г), длина туловища (см), толщина шпика (мм). Длину туловища измеряли мерной лентой по средней линии спины от затылочного гребня до корня хвоста, толщину шпика и высоту длиннейшей мышцы спины – с помощью прибора Piglog-105 в двух точках (точке 1 между третьим и четвертым позвонками поясничного отдела позвоночника в семи сантиметрах от средней линии спины, точке 2 на уровне третьего–четвертого ребра в семи сантиметрах от средней линии спины).

Репродуктивные качества свиноматок изучали общепринятыми методами по многоплодию (голов), крупноплодности поросят (кг), молочности (кг), количеству поросят при отъеме (голов), массе гнезда при отъеме в 35 дней (кг), сохранности (%). Для характеристики воспроизводительной способности хряков определяли объем эякулята (мл), подвижность сперматозоидов (в баллах), концентрацию спермиев (млн/мл), общее количество спермиев в эякуляте (млрд).

Для изучения откормочных и мясных качеств молодняка использовали традиционные методы исследований по следующим показателям: возраст достижения живой массы 100 кг (дней), среднесуточный прирост (г), затраты корма на 1 кг прироста за период откорма (к. ед.).

Изучение мясо-сальных качеств животных проводили на основании данных контрольного убоя подсвинков согласно методическим рекомендациям ВИЖа и ВНИИМП (1978) по следующим показателям: длина охлажденной туши (см), толщина шпика над 6–7 грудными позвонками (мм), площадь «мышечного глазка» (см<sup>2</sup>), масса задней трети полутуши (кг), выход мяса в туше (%). Качество образцов мяса и сала, взятых через 48 ч после убоя животных, определяли согласно «Методическим указаниям по изучению качества туш, мяса и подкожного жира убойных свиней» (ВАСХНИЛ, 1978). В опытных образцах сала и мяса определяли содержание влаги, жира, золы и протеина (%) по ГОСТ 23041–78, pH (ед. кислотности), влагоудерживающую способность (%), интенсивность окраски мышечной ткани (ед. экстинкции), потерю мясного сока при нагревании (%).

Итогом работы являлась апробация нового селекционного достижения в виде внутривидового типа свиней в породе ландрас с продуктивностью: многоплодие – 12,5 гол., молочность – 65,5 кг, количество поросят к отъему – 11,6 гол., масса гнезда при отъеме в 30 дней – 91,6 кг, содержание мяса в тушах – 65–67 %, хорошо приспособленного к технологическим условиям племенных и промышленных комплексов.

Апробация внутривидового типа свиней в породе ландрас проводилась в соответствии с Инструкцией о порядке проведения апробации созданных новых типов, линий, кроссов, пород животных, утвержденной Постановлением Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь от 22 июня 2022 г. № 68<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Зоотехнические правила по определению племенной ценности животных // Республиканская программа по племенному делу в животноводстве на 2007–2010 годы. Основные зоотехнические документы по селекционно-племенной работе в животноводстве: сб. технол. документации. Жодино, 2008. С. 440–446.

<sup>2</sup> ОСТ 102–86. Свиньи. Метод оценки ремонтного молодняка по собственной продуктивности. М., 1988. – 9 с.

<sup>3</sup> Инструкция о порядке проведения апробации созданных новых типов, линий, кроссов, пород животных: утв. Постановлением Мин-ва сельского хозяйства и продовольствия Респ. Беларусь от 22 июня 2022 г., № 68.

**Результаты и их обсуждение.** Поголовье племенных свиней внутрипородного типа в породе ландрас составляет 51 голова хряков-производителей и 546 голов основных свиноматок.

Генеалогические структурные единицы апробируемых свиней внутрипородного типа представлены 7 заводскими линиями и 1 генеалогическим комплексом канадской селекции: линии Доктор, Амир, Амар, Амати (16 голов хряков-производителей) находящиеся в «ЖодиноАгро-ПлемЭлита»; Eskoll, Flausher, Nordis (9 голов хряков-производителей) в «Полесье-Агроинвест» и (8 голов хряков-производителей) в СГЦ «Заднепровский», хряки канадской селекции (13 голов) в СГЦ «Заднепровский». Численность племенного стада «Полесье-Агроинвест» составляет 246 гол. свиноматок, представленных 8 семействами (Тиара, Луиза, Фомка, Ежевика, Фурия, Дюна, Хвала, Находка), «ЖодиноАгроПлемЭлита»: репродуктор первого порядка «Россошное» – племенное стадо составляет 150 голов (4 семейства свиноматок: Дея, Дамира, Дана, Дива), племенная ферма «Нуклеус» – 100 голов, представленных 4 семействами (Альфа, Абби, Ария, Афина), в СГЦ «Заднепровский» племенное стадо представлено 50 свиноматками.

Свиньи породы ландрас приобретают все большую популярность благодаря мясу с низким содержанием жира и достаточно большому темпу роста.

В процессе работы с животными селекционных стад пристальное внимание уделяли типу телосложения. Животные, не соответствующие модели типа по телосложению, элиминировались из стада, т. е. на всех этапах проводился отбор и жесткая браковка животных.

Животные внутрипородного типа породы ландрас отвечают следующим экстерьерным особенностям: основная окраска – белая; профиль головы – средневогнутый, сравнительно небольшая; уши свислые, длинные; спина ровная, широкая; ноги достаточно короткие; туловище узкое, удлиненное, торпедообразное; грудная клетка узковатая по сравнению с животными других пород; соски расположены равномерно (не менее чем по 7 в каждом ряду), без кратерности; половые органы у хряков хорошо выраженные, семенники крупные, плотные, равномерно развитые.

В Республике Беларусь свиней породы ландрас используют главным образом в трех направлениях: для чистопородного разведения в племенных хозяйствах с целью получения высококлассного племенного молодняка для пополнения собственных стад и для реализации на промышленные комплексы и товарные свиноводческие хозяйства; для межпородного скрещивания и гибридизации в свиноводческих хозяйствах промышленного типа с целью получения эффекта гетерозиса по откормочным и мясным качествам; для совершенствования откормочных и мясных качеств существующих пород и выведения новых типов свиней, способных к интенсивному использованию в условиях современной технологии [8].

Уровень развития полновозрастных хряков характеризуется высокой живой массой и длиной туловища (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Основные показатели развития хряков

Table 1. Key development indicators of boars

Показатель Index	Показатели по возрастным группам Indicators by age group					
	12 мес.		24 мес.		36 мес.	
	масса, кг	длина туловища, см	масса, кг	длина туловища, см	масса, кг	длина туловища, см
Оценено хряков, гол.	27	27	11	11	10	10
Среднее по хрякам	202,5 ± 1,4	171,2 ± 0,77	299,1 ± 3,13	184,2 ± 0,57	321,7 ± 9,35	185,6 ± 1,57
$C_v \pm m_{C_v}, \%$	3,16 ± 0,48	2,10 ± 0,32	3,47 ± 0,74	1,02 ± 0,22	9,19 ± 2,05	2,68 ± 0,60
$\delta \pm m_\delta$	6,39 ± 0,96	3,59 ± 0,54	10,4 ± 2,21	1,89 ± 0,40	29,56 ± 6,61	4,97 ± 1,11

В среднем живая масса и длина туловища хряков-производителей в племенных предприятиях составила: в 12 мес. – 202,5 кг и 171,2 см, 24 мес. – 299,1 кг и 184,2 см, 36 мес. – 321,7 кг и 185,6 см.

Наиболее высокими показателями живой массы в 36 мес. отличались хряки линии Залив № 68611 (388 кг) и превосходили сверстников на 18,3–27,2 %.

Значения коэффициентов вариации по показателю длины туловища свидетельствуют о достаточной однородности животных внутривидового типа. Изменчивость ( $C_v$ ) у хряков-производителей составляет 1,02–2,68 %. По живой массе животные имеют более высокие значения коэффициентов вариации: 3,2–9,2 %.

Анализ структуры стада маток показал, что наибольший удельный вес занимают матки до 18 месяцев – 26,2 %, что на 3,3–11,5 п. п. выше других возрастных периодов.

Репродуктивные способности животных имеют важнейшее значение не только с точки зрения воспроизводства стада, но и являются хозяйственно полезными признаками, определяющими эффективность отрасли в целом. Особенности проявления репродуктивных качеств могут быть использованы при дальнейшем совершенствовании отечественных пород и в системах скрещивания и гибридизации свиней с использованием импортного генофонда [9]. К апробации внутривидового типа в породе ландрас в создаваемых селекционных стадах племенных предприятий представлено 546 гол. свиноматок с многоплодием 12,5 гол., молочностью – 65,5 кг, количеством поросят к отъему – 11,6 гол., массой гнезда при отъеме – 91,6 кг (табл. 2, 3).

Т а б л и ц а 2. Показатели продуктивности свиноматок внутривидового типа в породе ландрас с учетом линейной принадлежности

Table 2. Productivity indicators of sows of the intrabreed type in the Landrace breed, taking into account the linear affiliation

Показатель Index	Escoll	Flausher	Амир	Nordis	Амати	Доктор	Канадская селекция
<b>Матки с 1 опоросом, гол.</b>	8	17	17	18	2	36	15
Многоплодие, гол.	12,0 ± 0,27	11,9 ± 0,17	12,2 ± 0,13	12,0 ± 0,18	12,0	12,3 ± 0,10	12,3 ± 0,19
Молочность, кг	60,3 ± 1,22	61,1 ± 0,79	63,5 ± 0,96	61,9 ± 0,84	64,0 ± 2,00	62,6 ± 0,57	59,8 ± 1,95
Отнято поросят, гол.	11,4 ± 0,18	11,2 ± 0,13	12,0 ± 0,17*	11,0 ± 0,15	12,0	12,1 ± 0,10*	10,9 ± 0,20
Масса гнезда при отъеме, кг	89,2 ± 2,41	86,1 ± 1,96	96,3 ± 1,79	86,1 ± 2,15	100,3 ± 4,45	93,5 ± 1,02	92,2 ± 2,02
<b>Матки с 2 и более опоросами</b>	64	60	37	79	46	112	35
Многоплодие, гол.	12,6 ± 0,11	12,9 ± 0,10*	12,4 ± 0,13	12,6 ± 0,10	12,6 ± 0,10	12,7 ± 0,08	12,4 ± 0,12
Молочность, кг	68,4 ± 0,95*	67,0 ± 0,92	68,2 ± 0,61*	68,3 ± 0,77*	68,3 ± 0,46*	62,7 ± 0,30	64,9 ± 0,91
Отнято поросят, гол.	11,3 ± 0,07	11,5 ± 0,08	11,9 ± 0,09*	11,2 ± 0,07	11,9 ± 0,08**	12,3 ± 0,09***	10,5 ± 0,11
Масса гнезда при отъеме, кг	89,7 ± 1,19	86,9 ± 1,09	95,8 ± 0,76*	87,5 ± 1,05	95,1 ± 0,90*	94,1 ± 0,46*	97,2 ± 1,22***
<b>В среднем по линии</b>	72	77	52	97	48	148	50
Многоплодие, гол.	12,5 ± 0,10	12,7 ± 0,10	12,3 ± 0,10	12,5 ± 0,09	12,5 ± 0,10	12,6 ± 0,07	12,4 ± 0,10
Молочность, кг	67,5 ± 0,90*	67,3 ± 0,98*	66,7 ± 0,59	67,1 ± 0,69	68,2 ± 0,46**	62,6 ± 0,27	63,4 ± 0,92
Отнято поросят, гол.	11,3 ± 0,07	11,4 ± 0,07	11,9 ± 0,08*	11,2 ± 0,06	11,9 ± 0,07*	12,2 ± 0,09**	10,8 ± 0,10
Масса гнезда при отъеме, кг	89,7 ± 1,08	86,8 ± 0,94	95,9 ± 0,76**	87,0 ± 0,98	95,3 ± 0,89*	93,9 ± 0,43	95,7 ± 1,09*

Примечание. Здесь и далее: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Note. Here and below: \* –  $p \leq 0.05$ ; \*\* –  $p \leq 0.01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0.001$ .

Т а б л и ц а 3. Показатели продуктивности свиноматок внутривидового типа в породе ландрас с учетом опороса

Table 3. Productivity indicators of sows of the intrabreed type in the Landrace breed, taking into account farrowing

Показатель Index	Матки с 1 опоросом, гол.	Матки с 2 и более опоросами	В среднем по селекционному стаду
Всего маток, гол.	113	433	546
Многоплодие, гол.	12,1 ± 0,06	12,6 ± 0,04*	12,5 ± 0,03*
Молочность, кг	61,9 ± 0,41	66,4 ± 0,29**	65,5 ± 0,26*
Отнято поросят, гол.	11,6 ± 0,07	11,6 ± 0,04	11,6 ± 0,04
Масса гнезда при отъеме, кг	91,0 ± 0,82	91,8 ± 0,39	91,6 ± 0,36

Среди первоопоросок лучшими по показателям многоплодия оказались свиноматки канадской селекции и линии Доктор – 12,3 гол. У свиноматок с двумя и более опоросами аналогичный

показатель находился в пределах 12,4–12,9 гол. Лучшими репродуктивными признаками отличались полновозрастные свиноматки линии Flausher – 12,9 гол.

Молочность свиноматок – один из важных селекционных признаков, который определяет в большей мере дальнейший рост и развитие поросят. Наибольшие показатели молочности установлены у свиноматок линии Амати – 68,2 кг и превосходили остальные группы по данному признаку на 1,0–8,9 %.

По массе гнезда к отъему более высокими показателями отличались свиноматки линии Амир – 95,9 кг, что на 4,3 кг, или 4,7 % больше средней величины аналогичного признака селекционного стада.

По количеству поросят к отъему величина данного показателя как у маток-первоопоросок, так и маток с двумя и более опоросами составила в среднем 11,6 гол. С учетом линейной принадлежности у свиноматок, относящихся к линии Доктор, количество поросят к отъему оказалось самым высоким 12,2 гол., что на 2,5–13,0 % выше, чем у других линий и на 5,2 % выше среднего по селекционному стаду.

Об однородности стада по основным показателям воспроизводительной способности свиноматок мы можем судить на основании анализа величин коэффициентов вариации этих признаков.

Как известно, в однородном биологическом материале коэффициенты вариации бывают чаще всего порядка 5–10 %. Данные величины находятся в пределах нормы для выборочной совокупности, что свидетельствует о выравнивании животных по основным признакам продуктивности.

**Откормочные и мясные качества.** Критериями откормочной и мясной продуктивности свиней служат количество и качество получаемой от них продукции. Интенсификация производства направлена на максимальное получение ее в наиболее сжатые сроки за счет самого высокого прироста в единицу времени. В этих условиях основными показателями откормочной продуктивности свиней является возраст достижения требуемой живой массы, среднесуточный прирост за период выращивания или откорма, затраты корма на 1 кг прироста [9]. Из признаков, характеризующих качество туши и мясную продуктивность свиней учитывали длину туши, толщину слоя подкожного сала в разных частях туши, площадь поперечного сечения отдельных мышц и некоторые другие показатели, прямо или косвенно характеризующие мясную продуктивность животных.

В наших исследованиях установлено, что в среднем молодняк характеризовался достаточно высокими откормочными качествами (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Показатели откормочных признаков молодняка внутривидового типа в породе ландрас в зависимости от линейной принадлежности

Table 4. Indicators of fattening characteristics of young animals of the intrabreed type in the Landrace breed depending on the linear affiliation

Линия Line	<i>n</i>	Возраст достижения живой массы 100 кг, дней Age of reaching live weight of 100 kg, days	Среднесуточный прирост, г Average daily gain, g	Затраты корма на 1 кг прироста, к. ед. Feed costs per 1 kg of gain, k. units
Амар	20	157,9 ± 1,8	887 ± 16*	2,9 ± 0,02
Амати	15	161,9 ± 2,1	845 ± 8	3,0 ± 0,03
Амир	20	163,2 ± 2,0	827 ± 12	2,9 ± 0,04
Артес	15	160,0 ± 1,7	858 ± 4	2,9 ± 0,04
В среднем	70	161,0 ± 0,95	857 ± 6,12	2,9 ± 0,02

В среднем по 70 оцененным животным возраст достижения живой массы 100 кг у потомков составил 161,0 день, среднесуточный прирост – 857 г, расход корма на 1 кг прироста – 2,9 к. ед.

По возрасту достижения молодняком живой массы 100 кг в зависимости от линейной принадлежности существенных различий не выявлено. Наиболее скороспелыми оказались подвинки линии Амар, где показатель по 20 потомкам составил 158 дней и превысил среднее по стаду на 3 дня. По среднесуточному приросту более высокими показателями также отличались потом-



ки линии Амар, у которых этот признак варьировал в пределах 887 г и превосходил средние показатели по линии Амати на 42 г, Амир – 60 г, Артес – 29 г, в среднем по стаду на 30 г, или 3,5 %. Затраты корма на 1 кг прироста в зависимости от линейной принадлежности были практически одинаковыми и в среднем составили 2,9 к. ед.

Известно, что мясная продуктивность свиней связана с множеством прижизненных факторов: направлением продуктивности, породой, полом, возрастом, технологией содержания и откорма [8–10].

Показатели, характеризующие уровень мясной продуктивности животных, представлены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. Мясные качества молодняка внутривидового типа в породе ландрас в зависимости от линейной принадлежности

T a b l e 5. Meat qualities of young animals of the intrabreed type in the Landrace breed depending on the linear affiliation

Линия Line	<i>n</i>	Длина туши, см Carcass length, cm	Толщина шпика, мм Thickness of bacon, mm	Масса задней трети полутуши, кг Weight of the rear third of the half carcass, kg	Площадь «мышечного глазка», см <sup>2</sup> Area of the “muscle eye”, cm <sup>2</sup>	Убойный выход, % Slaughter yield, %
Амар	10	101,4 ± 0,2	16 ± 0,4	11,8 ± 0,1	54,3 ± 0,8	69,3
Амати	8	102,7 ± 0,3*	14 ± 0,5	12,3 ± 0,1	60,3 ± 0,4*	72,0
Амир	10	103,0 ± 0,3*	14 ± 0,8	12,1 ± 0,2	57,1 ± 0,4	70,1
Артес	4	100,9 ± 0,1	15,0 ± 0,2	11,9 ± 0,1	55,4 ± 0,2	68,6
В среднем	32	102,2 ± 0,20	14,8 ± 0,34	12,0 ± 0,08	56,8 ± 0,50	70,3

Как показывают результаты убоя подсвинков, наиболее длинные туши были у молодняка линии Амир (103 см). Животные указанной линии на 1,6–2,1 см превосходили особей других линий. Самые короткие туши были получены от молодняка линии Артес – 100,9 см.

«Мышечный глазок» – поперечный разрез длиннейшей мышцы спины между грудным и поясничным отделами (по последнему ребру) с большей степенью вероятности характеризует мясные качества туш свиней. Чем большая площадь поперечного разреза длиннейшей мышцы спины, тем выше содержание мяса в туше. Наибольшей площадью «мышечного глазка» характеризовались туши свиней линии Амати, что выше по сравнению со средним по линиям на 3,5 см<sup>2</sup>, или 6,2 %, у особей других линий этот показатель был ниже на 5,6–11,0 %.

Животные всех генотипов характеризовались хорошей массой тазобедренной части туши в среднем 12 кг. Тем не менее, по массе окорока также подсвинки генотипа линии Амати на 0,2–0,5 кг, или на 1,7–4,2 % превосходили животных других линий.

В результате сортовой разрубки туш и обвалки полутуш установлено, что содержание мяса у животных всех генотипов было на достаточно высоком уровне (67,3 %). В тушах животных генотипа линии Амар доля мяса оказалась больше, чем в тушах сверстников других линий на 0,2–1,0 п. п. Однако более осаленными оказались животные линии Амир, у которых содержание шпика составило 13,7 %, что выше животных линии Амар на 1,2 п. п. Содержание костей и кожи в тушах подсвинков разных линий было практически одинаковым и в среднем составило 12,5 и 7,2 % соответственно (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Морфологический состав туш молодняка свиней различных линий (*n* = 14 голов)

T a b l e 6. Morphological composition of carcasses of young pigs of different lines (*n* = 14 heads)

Линия Line	Морфологический состав туш, % Morphological composition of carcasses, %			
	мясо meat	сало fat	кости bones	шкура skin
Амар	67,8 ± 0,55	12,5 ± 0,5	12,5 ± 0,5	7,2 ± 0,3
Амати	67,6 ± 0,73	13,0 ± 0,6	12,3 ± 0,6	7,1 ± 0,3
Амир	67,0 ± 0,64	13,7 ± 0,5	12,4 ± 0,5	6,9 ± 0,2
Артес	66,8 ± 0,69	13,2 ± 0,4	12,6 ± 0,5	7,4 ± 0,2
В среднем	67,3 ± 0,29	13,0 ± 0,30	12,5 ± 0,2	7,2 ± 0,12

Товарный вид свинины, ее нежность и сочность в значительной степени зависят от водосвязывающей способности мяса. Чем выше водосвязывающая способность белковой молекулы, тем сильнее мясо связывает влагу и меньше теряет ее при термической и кулинарной обработке. По величине этого показателя свинина делится на три категории: высшая (67 % и более), нормальная (53–66 %) и низкая (52 % и менее). Содержание связанной воды в мясе животных изучаемой популяции колебалось от 40,7 до 47,0 %.

От активной кислотности (pH) зависит ряд физико-химических и микробиологических свойств мяса, а также предрасположенность к порокам PSE (pale – бледное, soft – дрябкое, exuative – водянистое) и DFD (dark – темное, firm – жесткое, dry – сухое). Нормальной считается свинина, уровень pH которой через 24 ч после убоя равен 5,2–6,0 ед. В среднем по всем оцененным животным величина этого показателя составляла 5,6 ед. с колебаниями от 5,44 до 5,7, что соответствует норме.

Химический состав мяса обуславливает биологическую полноценность и качество продуктов из свинины. Он зависит в том числе от породной принадлежности. Содержание влаги в мясе свиней изучаемой породы в среднем составляло 74,8 %, жира – 2,6 %, протеина – 21,7 %, золы – 0,90 %.

Значимых различий между животными разных линий по величине этих показателей не отмечено. Для сравнения, у свинины хорошего качества содержание влаги составляет 73–78 %, жира 2,5–6,0 %, протеина 18–21 %, золы 0,4–0,7 %. Следует отметить некоторое снижение содержания жира в длиннейшей мышце спины животных породы ландрас – 2,6 % против 4,6–4,8 % у отечественных пород. Животные породы ландрас отличались наиболее высоким содержанием протеина в мышечной ткани – 21,7 %.

Для свиного сала нормальное среднее значение содержания общей влаги колеблется в интервале 6–9 %, жира 86–92 %. Содержание влаги в хребтовом шпике у всех особей породы ландрас в среднем составило 13,8 %, жира – 81,1 %, сухого обезжиренного остатка – 1,74 %.

**Продуктивность племенного молодняка.** Главной задачей племпредприятий является выращивание и реализация племенного молодняка, по продуктивности соответствующего мировым стандартам и тем самым способствующего ускоренному размножению высокоценных животных.

Оценка животных по собственной продуктивности включает оценку возраста достижения живой массы 100 кг, измерение длины туловища и толщины шпика. Данная оценка позволяет отбирать животных в заданном направлении продуктивности [7]. По собственной продуктивности оценивались все племенные хрячки и свинки, отобранные для ремонта собственного стада и для продажи на племенные цели.

При оценке по собственной продуктивности ремонтного молодняка, отобранного для саморемонта, установлено, что в среднем показатели возраста достижения живой массы 100 кг, среднесуточного прироста от рождения до достижения живой массы 100 кг, толщины шпика и высоты длиннейшей мышцы спины составили 162,1 дней, 618 г, 8,26 мм и 47,6 мм соответственно.

Наиболее высокой энергией роста от рождения до достижения живой массы 100 кг (621–623 г) отличались хрячки линий Доктор и Амати и превосходили животных других линий на 0,9–1,3 %. Показатели возраста достижения живой массы 100 кг у них составили – 161,0–162,2 дней. Более тонким шпиком характеризовались животные линии Амати – 7,81 мм.

Установлено, что молодняк, отобранный для саморемонта, превосходил всех оцененных сверстников по возрасту достижения живой массы 100 кг на 8,9 дней, или 5,9 %, по среднесуточному приросту от рождения до 100 кг на 31 г, или 5,3 %, по толщине шпика на 1,4 мм, или 16,9 %.

**Заключение.** Создан внутривидовой тип свиней «Припятский» в породе ландрас, отличающийся высокими воспроизводительными качествами, адаптированный к интенсивному использованию в племенном и промышленном свиноводстве в качестве материнской и отцовской форм, обеспечивающий производство конкурентоспособной свинины, численностью 546 гол. свиноматок и 51 гол. хряков-производителей.

Показатели многоплодия, молочности, количества поросят и массы гнезда при отъеме в 35 дней у маток составили 12,5 гол., 65,5 кг, 11,6 гол., 91,6 кг соответственно. Результаты оцен-

ки показателей изменчивости и среднеквадратического отклонения находятся в пределах нормы для выборочной совокупности, что свидетельствует о выравнивании животных по основным признакам продуктивности.

Животные внутривидового типа превосходят средние показатели по породе по многоплодию – на 4,2 %, молочности – 1,6 %, массе гнезда при отъеме – 0,8 %, что свидетельствует о высоких воспроизводительных способностях животных.

Проведена оценка ремонтного молодняка по собственной продуктивности с помощью прибора Piglog-105. Установлено, что молодняк, отобранный для саморемонта стада, превосходил всех оцененных сверстников по возрасту достижения живой массы 100 кг на 8,9 дней, или 5,9 %, по среднесуточному приросту от рождения до 100 кг на 31 г, или 5,3 %, по толщине шпика на 1,4 мм, или 16,9 %.

При изучении мясных качеств свиней новых генотипов установлено, что молодняк свиней обладал достаточно высокими показателями мясной продуктивности. Толщина шпика составила 14,8 мм, площадь «мышечного глазка» – 56,8 см<sup>2</sup>, масса задней трети полутуши – 12 кг.

Следует отметить, что показатели физических свойств исследуемых образцов мышечной ткани животных находились в пределах нормы. При этом наблюдалась тенденция снижения содержания жира в длинной мышце спины животных породы ландрас – 2,6 % против 4,6–4,8 % у отечественных пород и увеличения протеина в средних пробах мяса 21,7 %.

### Список использованных источников

1. Шейко, И. П. Свиноводство в Республике Беларусь. Современное состояние и перспективы развития / И. П. Шейко // Белорусское сельское хозяйство. – 2005. – № 8. – С. 12–15.
2. Подскребкин, Н. В. Система селекционно-генетических приемов и методов совершенствования существующих и выведения новых пород и типов свиней в условиях интенсификации свиноводства: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Н. В. Подскребкин. – Жодино, 2008. – 40 с.
3. Соколов, Н. Перспективы использования генетического потенциала свиней отечественного и импортного происхождения / Н. Соколов // Свиноводство. – 2007. – № 3. – С. 5–7.
4. Лобан, Н. А. Эффективность селекции материнских пород свиней / Н. А. Лобан // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы науч.-практ. конф., г. Горки, 29–30 мая 2014 г. – Горки, 2014. – С. 144–153.
5. Влияние процесса адаптации на продуктивность животных породы ландрас канадской селекции / Л. А. Федоренкова [и др.] // Научное обеспечение инновационного развития животноводства: сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф., 25–26 окт. 2013 г. – Жодино, 2013. – С. 183–185.
6. Барановский, Д. Мировой генофонд свиней в чистопородном разведении, скрещивании и гибридизации / Д. Барановский, В. Герасимов, Е. Пронь // Свиноводство. – 2008. – № 1. – С. 2–5.
7. Лобан, Н. А. Методы создания и эффективность использования популяции свиней породы йоркшир / Н. А. Лобан // Зоотехническая наука Беларуси: сб. науч. тр. – Жодино, 2010. – Т. 45, ч. 1. – С. 101–108.
8. Казаровец, И. Н. Оценка племенных качеств животных различных пород и сочетаний с использованием селекционных индексов / И. Н. Казаровец // Агротехнология. – 2019. – № 4. – С. 37–41.
9. Воспроизводительные качества белорусского заводского типа свиней породы йоркшир / Е. С. Гридюшко [и др.] // Зоотехническая наука Беларуси: сб. науч. тр. – Жодино, 2012. – Т. 47, ч. 1. – С. 43–50.
10. Клемин, В. П. Повышение откормочных и мясных качеств свиней породы ландрас / В. П. Клемин, А. Д. Мавродин, О. Н. Храменко // Свиноводство. – 2004. – № 3. – С. 10–12.

### References

1. Sheiko I. P. Pig farming in the Republic of Belarus. Current state and development prospects. *Belorusskoe sel'skoe khozyaistvo* [Belarusian agriculture], 2005, no. 8, pp. 12–15 (in Russian).
2. Podskrebkin N. V. *System of selection and genetic techniques and methods for improving existing and breeding new breeds and types of pigs in the conditions of intensification of pig breeding*. Zhodino, 2008. 40 p. (in Russian).
3. Sokolov N. Prospects for using the genetic potential of pigs of domestic and imported origin. *Svinovodstvo* [Pig breeding], 2007, no. 3, pp. 5–7 (in Russian).
4. Loban N. A. Efficiency of selection of maternal breeds of pigs. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii, g. Gorki, 29–30 maya 2014 g.* [Current issues of intensive development of animal husbandry: materials of the scientific and practical conference, Gorki, May 29–30, 2014]. Gorki, 2014, pp. 144–153 (in Russian).
5. Fedorenkova L. A., Sheiko R. I., Yanovich E. A., Medvedeva K. L., Burnos A. Ch. The influence of the adaptation process on the productivity of Landrace animals of Canadian selection. *Nauchnoe obespechenie innovatsionnogo razvitiya*

*zhivotnovodstva: sbornik nauchnykh trudov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 25–26 oktyabrya 2013 g.* [Scientific support for innovative development of animal husbandry: collection of scientific papers of the International scientific and practical conference, October 25–26, 2013]. Zhodino, 2013, pp. 183–185 (in Russian).

6. Baranovsky D., Gerasimov V., Pron E. World gene pool of pigs in purebred breeding, crossing and hybridization. *Svinovodstvo* [Pig breeding], 2008, no. 1, pp. 2–5 (in Russian).

7. Loban N. A. Methods for creating and the efficiency of using a population of Yorkshire pigs. *Zootehnicheskaya nauka Belarusi* [Zootechnical Science of Belarus]. Zhodino, 2010, vol. 45, no. 1, pp. 101–108 (in Russian).

8. Kazarovets I. N. Assessment of breeding qualities of animals of various breeds and combinations using selection indices. *Agropanorama*, 2019, no. 4, pp. 37–41 (in Russian).

9. Gridyushko E. S., Loban N. A., Gridyushko I. F., Mikhailova T. I., Ryabtseva S. V., Laptyuhova A. N. Reproductive traits of pigs of the Belarusian plant type of Yorkshire breed of pigs. *Zootehnicheskaya nauka Belarusi* [Zootechnical Science of Belarus]. Zhodino, 2012, vol. 47, no. 1, pp. 43–50 (in Russian).

10. Klemin V. P., Mavrodin A. D., Khramchenko O. N. Improving the fattening and meat qualities of Landrace pigs. *Svinovodstvo* [Pig breeding], 2004, no. 3, pp. 10–12 (in Russian).

### Информация об авторах

*Шейко Иван Павлович* – академик, д-р с.-х. наук, профессор, первый заместитель генерального директора. НПЦ НАН Беларуси по животноводству (ул. Фрунзе, 11, 222160, Жодино, Республика Беларусь). E-mail: belniig@tut.by. ORCID: 0000-0002-4684-9830.

*Шейко Руслан Иванович* – член-корреспондент, д-р с.-х. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: R.I.Sheyko@igs.by.

*Приступа Наталья Владимировна* – канд. с.-х. наук, заведующая лабораторией. НПЦ НАН Беларуси по животноводству (ул. Фрунзе, 11, 222160, Жодино, Республика Беларусь). E-mail: natali.pristupa.77@mail.ru. ORCID: 0009-0000-5597-4695.

*Янович Елена Анатольевна* – канд. с.-х. наук, вед. науч. сотрудник. НПЦ НАН Беларуси по животноводству (ул. Фрунзе, 11, 222160, Жодино, Республика Беларусь). E-mail: yanovichhelena@mail.ru. ORCID: 0009-0005-8229-9150.

*Заяц Владимир Николаевич* – канд. с.-х. наук, вед. науч. сотрудник. НПЦ НАН Беларуси по животноводству (ул. Фрунзе, 11, 222160, Жодино, Республика Беларусь). E-mail: wowa4006@mail.ru. ORCID: 0009-0008-2721-7740.

*Красовская Мария Васильевна* – аспирант. Гродненский государственный аграрный университет (ул. Терешковой, 28, 230008, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: msolonevich22@gmail.com.

### Information about the authors

*Sheiko Ivan P.* – Academician, D. Sc. (Agrarian), Professor, First Deputy Director General. Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Breeding (11, Frunze Str., 222160, Zhodino, Republic of Belarus). E-mail: belniig@tut.by. ORCID: 0000-0002-4684-9830.

*Sheiko Ruslan I.* – Corresponding Member, D. Sc. (Agrarian), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: R.I.Sheyko@igs.by.

*Pristupa Natalia V.* – Ph. D. (Agrarian), Head of the Laboratory. Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Breeding (11, Frunze Str., 222160, Zhodino, Republic of Belarus). E-mail: natali.pristupa.77@mail.ru. ORCID: 0009-0000-5597-4695.

*Yanovich Elena A.* – Ph. D. (Agrarian), Leading Researcher. Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Breeding (11, Frunze Str., 222160, Zhodino, Republic of Belarus). E-mail: yanovichhelena@mail.ru. ORCID: 0009-0005-8229-9150.

*Zayats Vladimir N.* – Ph. D. (Agrarian), Leading Researcher. Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Breeding (11, Frunze Str., 222160, Zhodino, Republic of Belarus). E-mail: wowa4006@mail.ru. ORCID: 0009-0008-2721-7740.

*Krasovskaya Maria V.* – Postgraduate Student. Grodno State Agrarian University (28, Tereshkova Str., 230008, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: msolonevich22@gmail.com.