

ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

2025. Т. 69. № 1

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. Волоотовский, 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. Маркрам, 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 биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь
Ю. С. Харин, Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики и информатики, 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. 2025. Т. 69. № 1

Выходит на русском, белорусском и английском языках

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

Сдано в набор 05.02.2025. Выпуск в свет 26.02.2025. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 10,23 Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 140 экз. Заказ 30.

Цена: индивидуальная подписка – 14,48 руб.; ведомственная подписка – 33,64 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, 2025

DOKLADY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

2025. Vol. 69. No. 1

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

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. Rasha, 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. 2025. Vol. 69. No. 1

Printed in Russian, Belarusian and English languages

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

Sent for press 05.02.2025. Output 26.02.2025. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
Digital press. Printed sheets 10.23. Publisher’s signatures 11.3. Circulation 140 copies. Order 30.

Price: individual subscription – 14.48 BYN, departmental subscription – 33.64 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, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕМАТИКА

- Корзюк В. И., Рудько Я. В.** Классическое решение задачи Коши для полулинейного волнового уравнения с потенциалом Дирака (на англ. яз.) 7

ИНФОРМАТИКА

- Гончар А. В., Фурс К. В., Тузиков А. В., Андрианов А. М.** Генеративная состязательная нейронная сеть на основе графовых эмбедингов для *de novo* дизайна низкомолекулярных ингибиторов фермента KasA микобактерии туберкулеза 13

ФИЗИКА

- Романов И. А., Ковальчук Н. С., Власукова Л. А., Пархоменко И. Н., Комаров Ф. Ф., Демидович С. А.** Механизмы резистивного переключения в мемристорах на основе слоев нестехиометрического нитрида кремния 23

ХИМИЯ

- Пашковский Ф. С., Рубинов Д. Б., Линник В. И., Лахвич Ф. А.** Синтез 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А на основе 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионон и ангидридов карбоновых кислот 32

БИОЛОГИЯ

- Спиридович Е. В., Шабуня П. С., Агабалаева Е. Д., Деева А. М., Виноградова Ю. К., Власова А. Б., Кост М. А., Решетников В. Н.** Изменчивость содержания вторичных метаболитов в коре *Rhamnus cathartica* L. в природных и интродуцированных популяциях (на англ. яз.) 40

МЕДИЦИНА

- Примакова Е. А., Кривенко С. И., Сыманович А. А., Юркина Е. Г., Назарова Е. А., Янушевская Е. А., Дедуля Н. И., Романова И. А., Старцева А. Ю., Миланович Н. Ф., Усс А. Л., Руммо О. О.** Функциональные свойства лимфоцитов и цитокиновый профиль плазмы реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток как факторы риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» 48

НАУКИ О ЗЕМЛЕ

- Матвеев А. В., Кухарик Е. А., Глаз А. С.** Районирование территории Центральной Беларуси по степени комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения 57

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Костромицкий С. М., Нефёдов Д. С., Дятко А. А.** Моделирование радиолокационных сигналов беспилотных летательных аппаратов при негауссовских распределениях комплексных амплитуд 64

СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ

- Шаладонава Ж. С.** Прастора і сэнсы ў мастацка-вобразным адлюстраванні беларускай літаратуры 76

АГРАРНЫЕ НАУКИ

- Лапа В. В., Михайловская Н. А., Барашенко Т. Б.** Потенциал ризобактерий *Azospirillum brasilense* по детоксикации глифосата и действию на продуктивность растений 83

CONTENTS

MATHEMATICS

- Korzyuk V. I., Rudzko J. V.** Classical solution of the Cauchy problem for a semilinear wave equation with a Dirac potential 7

INFORMATICS

- Gonchar A. V., Furs K. V., Tuzikov A. V., Andrianov A. M.** Generative adversarial neural network with graph embeddings for *de novo* designing small-molecule inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* KasA enzyme 13

PHYSICS

- Romanov I. A., Kovalchuk N. S., Vlasukova L. A., Parkhomenko I. N., Komarov F. F., Demidovich S. A.** Resistive switching mechanisms in memristor structures based on nonstoichiometric silicon nitride layers 23

CHEMISTRY

- Pashkovsky F. S., Rubinov D. B., Linnik V. I., Lakhvich F. A.** Synthesis of 2-alkyl-substituted isoflavonoid analogues with non-aromatic ring A on the basis of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones and carboxylic acid anhydrides..... 32

BIOLOGY

- Spirydovich A. V., Shabunya P. S., Ahabalayeva A. D., Deeva A. M., Vinogradova Yu. K., Vlasava N. B., Kost M. A., Reshetnikov V. N.** Variability of secondary metabolites in the bark of *Rhamnus cathartica* L. from native and introduced population 40

MEDICINE

- Prymakova E. A., Krivenko S. I., Symanovich A. A., Yurkina E. G., Nazarova E. A., Yanushevskaya E. A., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Startseva H. Yu., Milanovich N. F., Uss A. L., Rummo O. O.** Functional characteristics of lymphocytes and plasma cytokine profile of allogeneic hematopoietic stem cell recipients as risk factors for the development of acute graft-versus-host disease..... 48

EARTH SCIENCES

- Matveyev A. V., Kukharik E. A., Glaz A. S.** Zoning the Central Belarus area by the degree of comfortability of the geological environment for the people's life..... 57

TECHNICAL SCIENCES

- Kostromitsky S. M., Nefedov D. S., Dyatko A. A.** Simulating radar signals of unmanned aerial vehicles for non-Gaussian distributions of complex amplitudes 64

SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIES

- Shaladonova Zh. S.** Space and meanings in the artistic and imaginative representation of Belarusian literature..... 76

AGRARIAN SCIENCES

- Lapa V. V., Mikhailovskaya N. A., Barashenko T. B.** Potential of rhizobacteria *Azospirillum brasilense* in respect of glyphosate detoxification and effect on productive status of plants..... 83

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

МАТЕМАТИКА
MATHEMATICS

UDC 517.956.35
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-7-12>

Received 18.04.2024
Поступило в редакцию 18.04.2024

Academician Viktor I. Korzyuk^{1,2}, Jan V. Rudzko¹

¹*Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
²*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

CLASSICAL SOLUTION OF THE CAUCHY PROBLEM FOR A SEMILINEAR WAVE EQUATION WITH A DIRAC POTENTIAL

Abstract. For a one-dimensional semilinear wave equation with a free term that is a solution value at one given point (a Dirac potential), we consider the Cauchy problem in the upper half-plane. We construct the solution using the method of characteristics in implicit analytical form as a solution of some integral equations. The solvability of these equations, as well as the smoothness of their solutions, is studied. For the problem in question, we prove the uniqueness of the solution, and establish the conditions under which its classical solution exists.

Keywords: nonlinear wave equation, Cauchy problem, method of characteristics, classical solution, loaded summands, Dirac potential

For citation. Korzyuk V. I., Rudzko J. V. Classical solution of the Cauchy problem for a semilinear wave equation with a Dirac potential. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 7–12. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-7-12>

Академик В. И. Корзюк^{1,2}, Я. В. Рудзько¹

¹*Институт математики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*
²*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

КЛАССИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ КОШИ ДЛЯ ПОЛУЛИНЕЙНОГО ВОЛНОВОГО УРАВНЕНИЯ С ПОТЕНЦИАЛОМ ДИРАКА

Аннотация. Для одномерного полулинейного волнового уравнения со свободным членом, являющимся значением решения в одной заданной точке (потенциал Дирака), рассматривается задача Коши в верхней полуплоскости. Решение строится методом характеристик в неявном аналитическом виде как решение некоторых интегральных уравнений. Проводится исследование разрешимости этих уравнений, а также зависимости от начальных данных и гладкости их решений. Для рассматриваемой задачи доказывается единственность решения и устанавливаются условия, при выполнении которых существует ее классическое решение.

Ключевые слова: нелинейное волновое уравнение, задача Коши, метод характеристик, классическое решение, нагруженные слагаемые

Для цитирования. Корзюк, В. И. Классическое решение задачи Коши для полулинейного волнового уравнения с потенциалом Дирака / В. И. Корзюк, Я. В. Рудзько // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 7–12. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-7-12>

Statement of the problem. In the domain $Q = (0, \infty) \times \mathbb{R}$ of two independent variables $(t, x) \in \bar{Q} \subset \mathbb{R}^2$, for the nonlinear wave equation of the form

$$\square u(t, x) - \Theta(t, x) \delta_{(t_0, x_0)}[u](t, x) = f(t, x, u(t, x)), \quad (t, x) \in Q, \quad (1)$$

we consider the Cauchy problem with the initial conditions

$$u(0, x) = \varphi(x), \quad \partial_t u(0, x) = \psi(x), \quad x \in \mathbb{R}, \quad (2)$$

where $\square = \partial_t^2 - a^2 \partial_x^2$ is the d'Alembert operator ($a > 0$ for definiteness); (t_0, x_0) is a point from the set Q ; $\delta_{(t_0, x_0)}$ is the Dirac delta distribution concentrated at the point (t_0, x_0) (i. e., $\delta_{(t_0, x_0)}[u](t, x) = u(t_0, x_0)$); Θ is a function given on the set \bar{Q} ; f is a function given on the set $\bar{Q} \times \mathbb{R}$, and φ and ψ are some real-valued functions defined on the real axis.

Equations of the form (1) with an ordinary differential operator instead of the d'Alembert operator were called as loaded in the paper [1]. In the articles [2; 3], equations of the form (1) were called “equations with loaded summands”. Following [4], to refine the rather general concepts of “loaded equations” and “equations with loaded summands”, we will use the specific term “equation with a Dirac potential” for Eq. (1).

Previously, in the case of an unloaded equation, i. e., $\Theta \equiv 0$, we considered the problem (1), (2) in the work [5–7]. In the linear case, i. e., $f(t, x, z) = f(t, x)$, the problem (1), (2) was studied in the articles [8; 9]. Similar problems were also solved for other linear parabolic and hyperbolic equations [2; 3; 8–14].

Constructing the solution of the Cauchy problem. Introduce into consideration the operator K acting by the formula

$$K[u](t, x) = \frac{\varphi(x - at) + \varphi(x + at)}{2} + \frac{1}{2a} \int_{x-at}^{x+at} \psi(\xi) d\xi + \\ + \frac{1}{2a} \int_0^t d\tau \int_{x-a(t-\tau)}^{x+a(t-\tau)} (\Theta(\tau, \xi)u(t_0, x_0) + f(\tau, \xi, u(\tau, \xi))) d\xi, \quad (t, x) \in \bar{Q}.$$

In the closure \bar{Q} of the domain Q we consider the nonlinear integral equation

$$u(t, x) = K[u](t, x), \quad (t, x) \in \bar{Q}. \quad (3)$$

Theorem 1. *Let the conditions $\Theta \in C^1(\bar{Q})$, $f \in C^1(\bar{Q} \times \mathbb{R})$, $\varphi \in C^2(\mathbb{R})$, and $\psi \in C^1(\mathbb{R})$ be satisfied. The function u belongs to the class $C^2(\bar{Q})$ and satisfies Eq. (1) and the Cauchy conditions (2) if and only if it is a continuous-differentiable solution of Eq. (3).*

The proof can be carried out similarly to [6].

Remark 1. *The condition $\Theta \in C^1(\bar{Q})$ of Theorem 1 can be replaced with*

$$\Theta \in C(\bar{Q}), \quad \left(\bar{Q} \ni (t, x) \mapsto \int_0^t \Theta(\tau, x \pm a(t - \tau)) d\tau \in \mathbb{R} \right) \in C(\bar{Q}).$$

Remark 2. *If the function Θ has the form $\Theta(t, x) = \Theta(t)$ or $\Theta(t, x) = \Theta(x)$, then the condition $\Theta \in C^1(\bar{Q})$ of Theorem 1 can be replaced with $\Theta \in C(\bar{Q})$.*

The proof of Remarks 1 and 2 follows from [15, p. 142–143].

Let us introduce the set

$$\Delta(t_P, x_P) = \{(t, x) : 0 \leq t \leq t_P \wedge |x - x_P| \leq a|t - t_P|\}, \quad t_P \in \mathbb{R}, \quad x_P \in (0, \infty),$$

and examine some properties of the operator K . Firstly, it is obvious that the operator

$$K : C(\Delta(t_P, x_P)) \mapsto C(\Delta(t_P, x_P))$$

is well defined if $(t_0, x_0) \in \Delta(t_P, x_P)$. Secondly, there is an estimate

$$\|K[u_1] - K[u_2]\|_{C(\Delta(t_P, x_P))} \leq \frac{\left(\|L\|_{C(\Delta(t_P, x_P))} + \|\Theta\|_{C(\Delta(t_P, x_P))} \right) T^2 \|u_1 - u_2\|_{C(\Delta(t_P, x_P))}}{2} \quad (4)$$

provided that the function f satisfies the Lipschitz condition with bounded function in the third variable

$$L : \Delta(t_P, x_P) \ni (t, x) \mapsto L(t, x) \in [0, \infty),$$

i. e.,

$$|f(t, x, z_1) - f(t, x, z_2)| \leq L(t, x)|z_1 - z_2|. \quad (5)$$

Hence, from Banach’s fixed point theorem, the obtained estimate (4) implies the solvability of Eq. (3) in the space $C(\Delta(t_P, x_P))$ provided the Lipschitz condition (5) and $\left(\|L\|_{C(\Delta(t_P, x_P))} + \|\Theta\|_{C(\Delta(t_P, x_P))}\right)T^2 < 2$. Thus, if the following inequality holds

$$t_0 < \sqrt{2\left(\|L\|_{C(\Delta(t_0, x_0))} + \|\Theta\|_{C(\Delta(t_0, x_0))}\right)^{-1}}, \tag{6}$$

we can construct a unique solution of Eq. (3) in the space $C(\Delta(t_0, x_0))$. And, therefore, we define the value $u_0 = u(t_0, x_0)$ in a unique way. After this, the original problem (1), (2) is reduced to the Cauchy problem for the telegraph equation with a nonlinear potential

$$\square u(t, x) - \Theta(t, x)u_0 = f(t, x, u(t, x)), \quad (t, x) \in Q, \tag{7}$$

with the initial conditions (2). The solution to the problem (7), (2) is known [6; 7]; it exists and is unique under smoothness conditions¹

$$\begin{aligned} f &\in C^1(\bar{Q} \times \mathbb{R}), \quad \varphi \in C^2(\mathbb{R}), \quad \psi \in C^1(\mathbb{R}), \\ \Theta &\in C(\bar{Q}), \quad \left(\bar{Q} \ni (t, x) \mapsto \int_0^t \Theta(\tau, x \pm a(t - \tau))d\tau \in \mathbb{R}\right) \in C(\bar{Q}), \end{aligned} \tag{8}$$

and the Lipschitz condition (5), where $L \in L^2_{\text{loc}}(\bar{Q})$. But the question arises: “Do the solution to the problem (7), (2) solve the problem (1), (2)?”. The following assertion answers to this question.

A s s e r t i o n. Consider two coupled solvable equations

$$\square v(t, x) - \Theta(t, x)v(t_0, x_0) = f(t, x, v(t, x)), \quad (t, x) \in Q, \tag{9}$$

$$\square u(t, x) - \Theta(t, x)v(t_0, x_0) = f(t, x, u(t, x)), \quad (t, x) \in Q,$$

with the initial conditions

$$u(0, x) = v(0, x) = \varphi(x), \quad \partial_t u(0, x) = \partial_t v(0, x) = \psi(x), \quad x \in \mathbb{R}.$$

Let the smoothness conditions (8) be satisfied. Then $u \equiv v$.

P r o o f. Let $w = u - v$. Then we have

$$\square w(t, x) = f(t, x, u(t, x)) - f(t, x, v(t, x)), \quad (t, x) \in Q, \tag{10}$$

and

$$w(0, x) = \partial_t w(0, x) = 0, \quad x \in \mathbb{R}. \tag{11}$$

Using the mean value theorem, we can rewrite Eq. (10) as

$$\square w(t, x) = \lambda(t, x)w(t, x), \quad (t, x) \in Q, \tag{12}$$

where

$$\lambda(t, x) = \int_0^1 \partial_z f(t, x, z = \xi u(t, x) + (1 - \xi)v(t, x))d\xi.$$

It is known [16] that the solution to the linear problem (11), (12) is unique. Hence $w \equiv 0$. It implies $u \equiv v$. The assertion is proved.

Thus, we have obtained a solution to the Cauchy problem (1), (2). We state the result as the following assertion.

T h e o r e m 2. Let the smoothness conditions (8), the Lipschitz condition (5), where $L \in L^2_{\text{loc}}(\bar{Q})$, and the smallness condition of the quantity t_0 (6) be satisfied². The Cauchy problem has a unique solution u in the class $C^2(\bar{Q})$.

The proof follows from Theorem 1 and the above argument.

¹ Existence and uniqueness theorems of the articles [6; 7] require continuous differentiability of the function Θ , but this condition can be weakened like Remarks 1 and 2 of the present communication.

² We do not explicitly note that the condition (6) also requires the finiteness of the quantity $\sup_{(t, x) \in \Delta(t_0, x_0)} |L(t, x)|$.

R e m a r k 3. *The smallness condition (6) of Theorem 2 can be weakened to*

$$\iint_{\Delta(t_0, x_0)} (|\Theta(\tau, \xi)| + |L(\tau, \xi)|) d\tau d\xi < 2a. \quad (13)$$

The proof follows from the fact that the inequality (9) is a more precise criterion for the fact that the mapping $K : C(\Delta(t_0, x_0)) \mapsto C(\Delta(t_0, x_0))$ is contraction.

Now, we will try to weaken the condition (13). We rewrite Eq. (3) in the form

$$B[u](t, x) = G(t, x), \quad (t, x) \in \bar{Q},$$

where

$$G(t, x) = \frac{\varphi(x - at) + \varphi(x + at)}{2} + \frac{1}{2a} \int_{x-at}^{x+at} \psi(\xi) d\xi, \quad B[u](t, x) = A[u](t, x) + A_1[u](t, x),$$

$$A[u](t, x) = u(t, x) - \frac{1}{2a} \int_0^t d\tau \int_{x-a(t-\tau)}^{x+a(t-\tau)} f(\tau, \xi, u(\tau, \xi)) d\xi, \quad A_1[u](t, x) = -\frac{1}{2a} \int_0^t d\tau \int_{x-a(t-\tau)}^{x+a(t-\tau)} \Theta(\tau, \xi) u(t_0, x_0) d\xi.$$

The operators $A : C(\Delta(t_0, x_0)) \mapsto C(\Delta(t_0, x_0))$, $A_1 : C(\Delta(t_0, x_0)) \mapsto C(\Delta(t_0, x_0))$ and $B : C(\Delta(t_0, x_0)) \mapsto C(\Delta(t_0, x_0))$ are Lipschitz continuous, provided that the function f satisfies the Lipschitz condition (5). The operator A_1 is has a Lipschitz constant

$$\mathcal{L}_{B-A} = \frac{1}{2a} \iint_{\Delta(t_0, x_0)} |\Theta(\tau, \xi)| d\tau d\xi.$$

Since the operator A is continuously invertible [7], the operator B is continuously invertible if $\mathcal{L}_{B-A} < \gamma$ [17], where

$$\gamma = \inf_{u_1 \neq u_2} \frac{\|A[u_1] - A[u_2]\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))}}{\|u_1 - u_2\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))}}.$$

The value of γ can be obtained as $\gamma = c^{-1}$ if an a priori estimate of the form

$$\|u\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))} \leq c \|G\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))}$$

for the equation

$$A[u](t, x) = G(t, x), \quad (t, x) \in \bar{Q} \quad (14)$$

is known. Let $f(t, x, 0) = 0$. Then for the solution u of Eq. (14) we have

$$|u(t, x)| \leq |G(t, x)| + \frac{1}{2a} \int_0^t d\tau \int_{x-a(t-\tau)}^{x+a(t-\tau)} |L(\tau, \xi)| |u(t, x)| d\xi, \quad (t, x) \in \bar{Q}.$$

After applying the multidimensional Grönwall lemma [18] and taking the supremum, we get

$$\|u\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))} \leq \|G\|_{C_1(\Delta(t_0, x_0))} \exp\left(\frac{\|L\|_{L_1(\Delta(t_0, x_0))}}{2a}\right).$$

So, $\gamma = \exp\left(-\frac{\|L\|_{L_1(\Delta(t_0, x_0))}}{2a}\right)$, and the inequality $\mathcal{L}_{B-A} < \gamma$ has the form

$$\frac{1}{2a} \exp\left(\frac{1}{2a} \iint_{\Delta(t_0, x_0)} |L(\tau, \xi)| d\tau d\xi\right) \iint_{\Delta(t_0, x_0)} |\Theta(\tau, \xi)| d\tau d\xi \leq 1.$$

We note that the same result can be also obtained using the method of continuation with respect to a parameter. We state the result as the following assertion.

Theorem 3. *Let the smoothness conditions (8), the Lipschitz condition (5), where $L \in L^2_{\text{loc}}(\bar{Q})$, the trace condition $f(t, x, 0) = 0$, and the smallness condition of the quantity t_0 (14) be satisfied. The Cauchy problem has a unique solution u in the class $C^2(\bar{Q})$.*

Let us consider the following example.

Example. *Let us find the solution of the problem (1), (2) in the following case*

$$f(t, x, z) = z, \quad \varphi(x) = x, \quad \psi(x) = 0, \quad \Theta(t, x) = 1, \quad t_0 = \frac{1}{4}, \quad x_0 = 1, \quad a = 1. \quad (15)$$

Following our developed theory, we will look for a solution using the method of successive approximations. Take the initial approximation $u_0(t, x) = 0$. Then every subsequent approximation will be calculated by the formula

$$u_m(t, x) = x + \frac{1}{2} \int_0^t d\tau \int_{x-t+\tau}^{x+t-\tau} \left(u_{m-1} \left(\frac{1}{4}, 1 \right) + u_{m-1}(\tau, \xi) \right) d\xi, \quad m \in \mathbb{N}.$$

We compute

$$\begin{aligned} u_1(t, x) &= x, \quad u_2(t, x) = \frac{t^2}{2} + x + \frac{t^2 x}{2}, \quad u_3(t, x) = \frac{17t^2}{32} + \frac{t^4}{24} + x + \frac{t^2 x}{2} + \frac{t^4 x}{24}, \\ u_4(t, x) &= \frac{3271t^2}{6144} + \frac{17t^4}{384} + \frac{t^6}{720} + x + \frac{t^2 x}{2} + \frac{t^4 x}{24} + \frac{t^6 x}{720}, \\ u_5(t, x) &= \frac{1570201t^2}{2949120} + \frac{3271t^4}{73728} + \frac{17t^6}{11520} + \frac{t^8}{40320} + x + \frac{t^2 x}{2} + \frac{t^4 x}{24} + \frac{t^6 x}{720} + \frac{t^8 x}{40320}. \end{aligned}$$

We can continue the calculations to find a closer approximation. However, note that the functions u_m can be represented in the form $u_m(t, x) = U_m(t) + xC_m(t)$, where the function C_m coincides with approximations of the hyperbolic cosine by the Maclaurin series. Therefore, we look for a solution to the problem (1), (2), and (15) having the form

$$u(t, x) = U(t) + x \operatorname{ch}(t). \quad (16)$$

Substituting (16) into Eq. (1) and the Cauchy conditions (2), we obtain the Cauchy problem for the loaded ordinary differential equation

$$U''(t) - U(t) - U \left(\frac{1}{4} \right) = \operatorname{ch} \left(\frac{1}{4} \right), \quad U'(0) = U(0) = 0. \quad (17)$$

We can solve (17) and obtain

$$U(t) = \frac{(1 + \exp(1/2))(1 - \operatorname{ch}(t))}{1 - 4\exp(1/4) + \exp(1/2)}. \quad (18)$$

Thus, we have found the solution of the problem (1), (2) and (15), represented in the explicit analytical form (16), (18). It is unique due to Theorem 2.

Non-uniqueness of the solution. Let us show that under some conditions the problem (1), (2) has infinitely many global classical solutions. Indeed, let

$$f(t, x, z) = |z|^\alpha, \quad 0 < \alpha < 1, \quad \varphi \equiv 0, \quad \psi \equiv 0, \quad \Theta(t, x) \equiv \Theta = \text{const}. \quad (19)$$

It is obvious that the problem (1), (2), (19) has the trivial solution $u \equiv 0$. Let us find nontrivial solutions. Note that the problem (1), (2), (19) with $\Theta = 0$, i. e., without the term $\Theta(t, x)\delta_{(t_0, x_0)}[u](t, x)$, has a one-parameter family of solutions

$$u_{p;s}(t, x) = \begin{cases} 0, & t \in [0, s), \\ u_p(t - s, x), & t \in [s, +\infty), \end{cases} \quad (20)$$

with parameter $s > 0$ [19], where

$$u_p(t, x) = 2^{\frac{1}{\alpha-1}} \left(\frac{\alpha+1}{\alpha^2 - 2\alpha + 1} \right)^{\frac{1}{\alpha-1}} t^{\frac{2}{1-\alpha}}.$$

It means that the problem (1), (2), (19) has the one-parameter family of solutions (20) with parameter $s > t_0$.

It should be noted that in this example (1), (2), (19) the function f does not satisfy the Lipschitz condition and is not differentiable everywhere on the set of real numbers with respect to the third variable.

Conclusions. In the present paper, we have obtained the necessary and sufficient conditions under which there exists a unique classical solution of the initial value problem for the semilinear wave equation with a Dirac potential. And we have proposed an approach to constructing solutions for equations with Dirac potentials, even for nonlinear ones.

References

1. Nakhushiev A. M. Loaded equations and their applications. *Differential Equations*, 1983, vol. 19, no. 1, pp. 74–81.
2. Sabitov K. B. Initial-boundary problem for parabolic-hyperbolic equation with loaded summands. *Russian Mathematics*, 2015, vol. 59, no. 6, pp. 23–33. <https://doi.org/10.3103/s1066369x15060055>
3. Sabitova Yu. K. Dirichlet problem for Lavrent'ev–Bitsadze equation with loaded summands. *Russian Mathematics*, 2018, vol. 62, no. 9, pp. 35–51. <https://doi.org/10.3103/s1066369x18090050>
4. Baranovskaya S. N., Yurchuk N. I. Cauchy problem for the Euler–Poisson–Darboux Equation with a Dirac potential concentrated at finitely many given points. *Differential Equations*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 93–97. <https://doi.org/10.1134/s0012266120010103>
5. Korzyuk V. I., Rudzko J. V. Classical solution of the first mixed problem for the telegraph equation with a nonlinear potential. *Differential Equations*, 2022, vol. 58, no. 2, pp. 175–186. <https://doi.org/10.1134/s0012266122020045>
6. Korzyuk V. I., Rudzko J. V. Classical solution of the initial-value problem for a one-dimensional quasilinear wave equation. *Doklady National'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 1, pp. 14–19. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-1-14-19>
7. Korzyuk V. I., Rudzko J. V. Classical and mild solution of the first mixed problem for the telegraph equation with a nonlinear potential. *Bulletin of Irkutsk State University. Series Mathematics*, 2023, vol. 43, pp. 48–63. <https://doi.org/10.26516/1997-7670.2023.43.48>
8. Moiseev E. I., Yurchuk N. I. Classical and generalized solutions of problems for the telegraph equation with a Dirac potential. *Differential Equations*, 2015, vol. 51, no. 10, pp. 1330–1337. <https://doi.org/10.1134/s0012266115100080>
9. Baranovskaya S. N., Novikov E. N., Yurchuk N. I. Directional derivative problem for the telegraph equation with a Dirac potential. *Differential Equations*, 2018, vol. 54, no. 9, pp. 1147–1155. <https://doi.org/10.1134/s0012266118090033>
10. Baranovskaya S. N., Yurchuk N. I. Cauchy problem and the second mixed problem for parabolic equations with the Dirac potential. *Differential Equations*, 2015, vol. 51, no. 6, pp. 819–821. <https://doi.org/10.1134/s0012266115060130>
11. Baranovskaya S. N., Yurchuk N. I. Cauchy problem and the second mixed problem for parabolic equations with a Dirac potential concentrated at finitely many given points. *Differential Equations*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 348–352. <https://doi.org/10.1134/s001226611903008x>
12. Attaev A. Kh. To the question of solvability of the Cauchy problem for one loaded hyperbolic equation of the second order. *News of the Kabardino-Balkarian Scientific Center of the RAS*, 2018, no. 6, pp. 5–9 (in Russian).
13. Attaev A. Kh. On some problems for loaded partial differential equation of the first order. *Vestnik KRAUNC. Fiziko-Matematicheskie Nauki = Bulletin KRASEC, Physical and Mathematical Sciences*, 2016, no. 4-1(16), pp. 9–14 (in Russian).
14. Khubiev K. U. Cauchy problem for one loaded wave equation. *Doklady Adygskoi (Cherkesskoi) Mezhdunarodnoi akademii nauk = Adyge International Scientific Journal*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 9–14 (in Russian). <https://doi.org/10.47928/1726-9946-2020-20-4-9-14>
15. Korzyuk V. I. *Equations of Mathematical Physics*. Moscow, 2021. 480 p. (in Russian).
16. Courant R., Hilbert D. *Methods of Mathematical Physics: Partial Differential Equations*. Singapore, 1962.
17. Trenogin V. A. Global invertibility of nonlinear operators and the method of continuation with respect to a parameter. *Doklady Mathematics*, 1996, vol. 54, no. 2, pp. 730–732.
18. Qin Y. *Integral and Discrete Inequalities and Their Applications. Volume I: Linear Inequalities*. Cham, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-33301-4>
19. Korzyuk V. I., Rudzko J. V. *On the absence and non-uniqueness of classical solutions of mixed problems for the telegraph equation with a nonlinear potential*. Available at: <https://arxiv.org/abs/2303.17483> (accessed 18 February 2024).

Information about the authors

Korzyuk Viktor I. – Academician, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor. Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus (11, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: korzyuk@bsu.by.

Rudzko Jan V. – Master (Mathematics and Computer Sciences), Postgraduate Student. Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus (11, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: janycz@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-1482-9106.

Информация об авторах

Корзюк Виктор Иванович – академик, д-р физ.-мат. наук, профессор. Институт математики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 11, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: korzyuk@bsu.by.

Рудько Ян Вячеславович – магистр (математика и компьютерные науки), аспирант. Институт математики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 11, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: janycz@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-1482-9106.

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

ИНФОРМАТИКА INFORMATICS

УДК 004.032.26+616-002.5+51-76
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-13-22>

Поступило в редакцию 28.11.2024
Received 28.11.2024

А. В. Гончар¹, К. В. Фурс¹, член-корреспондент А. В. Тузиков¹, А. М. Андрианов²

¹Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

ГЕНЕРАТИВНАЯ СОСТЯЗАТЕЛЬНАЯ НЕЙРОННАЯ СЕТЬ НА ОСНОВЕ ГРАФОВЫХ ЭМБЕДИНГОВ ДЛЯ *DE NOVO* ДИЗАЙНА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА KasA МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Аннотация. Разработана генеративная состязательная нейронная сеть с частичным привлечением учителя, обученная на графовых эмбедингах и предназначенная для *de novo* дизайна потенциальных ингибиторов бета-кетацил-[ацил-белок-носитель] синтазы I (KasA) – фермента, критически важного для биосинтеза миколовых кислот клеточной стенки микобактерии туберкулеза. Проведено обучение и тестирование созданной нейронной сети на наборе соединений из виртуальной библиотеки малых молекул, содержащих элементы структуры, способные к селективным взаимодействиям с терапевтической мишенью. С помощью разработанной нейронной сети осуществлен *de novo* дизайн 3637 соединений с последующей оценкой потенциала их ингибиторной активности против белка KasA методами молекулярного докинга. На основе анализа полученных данных отобраны шесть соединений, проявляющих высокое сродство к малонил-связывающему сайту фермента. Предполагается, что идентифицированные соединения формируют перспективные базовые структуры для проведения дальнейших теоретических и экспериментальных исследований по разработке новых эффективных ингибиторов лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Ключевые слова: микобактерия туберкулеза, фермент KasA, генеративная состязательная нейронная сеть, обучение с частичным привлечением учителя, графовые эмбединги, виртуальный скрининг, молекулярный докинг

Для цитирования. Генеративная состязательная нейронная сеть на основе графовых эмбедингов для *de novo* дизайна низкомолекулярных ингибиторов фермента KasA микобактерии туберкулеза / А. В. Гончар, К. В. Фурс, А. В. Тузиков, А. М. Андрианов // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 13–22. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-13-22>

Anna V. Gonchar¹, Konstantin V. Furs¹, Corresponding Member Alexander V. Tuzikov¹, Alexander M. Andrianov²

¹United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

GENERATIVE ADVERSARIAL NEURAL NETWORK WITH GRAPH EMBEDDINGS FOR *DE NOVO* DESIGNING SMALL-MOLECULE INHIBITORS AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* KasA ENZYME

Abstract. A generative semi-supervised adversarial neural network trained on graph embeddings was developed for *de novo* design of potential inhibitors against beta-ketoacyl-[acyl-carrier protein] synthase I (KasA), an enzyme critically important for biosynthesis of mycolic acids of the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall. The designed model was trained and tested on a set of compounds from a virtual library of small molecules containing structural elements capable of selective interactions with the therapeutic target. Using the developed neural network, 3,637 compounds were *de novo* designed, followed by assessment of their inhibitory activity against the KasA protein using molecular docking methods. Based on the analysis of the obtained data, six compounds exhibiting high affinity to the malonyl-binding site of the enzyme were selected. The identified compounds are assumed to form promising basic structures for further theoretical and experimental studies on the development of new effective inhibitors of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, KasA enzyme, generative adversarial neural network, semi-supervised learning, graph embeddings, virtual screening, molecular docking

For citation. Gonchar A. V., Furs K. V., Tuzikov A. V., Andrianov A. M. Generative adversarial neural network with graph embeddings for *de novo* designing small-molecule inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* KasA enzyme. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 13–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-13-22>

Введение. Туберкулез (ТБ) по-прежнему входит в десятку основных причин смертей во всем мире (<https://deathmeters.info>) и является основной причиной гибели пациентов с ВИЧ и сахарным диабетом, что в первую очередь связано с устойчивостью новых штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ) – этиологического агента этого опасного инфекционного заболевания – к используемым в клинике противомикробным препаратам. Увеличение распространенности лекарственной устойчивости представляет серьезную проблему для эффективной борьбы с ТБ. В связи с этим одним из ключевых вызовов, стоящих перед научным сообществом, является лечение ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Очевидно, что это обстоятельство обуславливает актуальность, важность и практическую значимость исследований по разработке новых эффективных ингибиторов МБТ.

В настоящее время технологии виртуального скрининга представляют собой одно из важнейших и востребованных направлений исследований в области создания терапевтических агентов и являются важным вычислительным инструментом на первом этапе сложного и многостадийного процесса разработки новых лекарственных препаратов, позволяя существенно сократить время и затраты, необходимые для их создания [1; 2]. Использование этих технологий в исследованиях ТБ уже привело к идентификации ряда антибактериальных препаратов, которые находятся на различных стадиях биомедицинских испытаний [3–5]. Однако необходимо проделать большую дополнительную работу, чтобы ускорить создание эффективных противотуберкулезных терапевтических средств. Несмотря на то что эффективность компьютерных методов в создании лекарственных препаратов в настоящее время является общепризнанной, разработка новых математических подходов в сочетании с доступностью мощных и дешевых вычислительных ресурсов способствует их постоянному совершенствованию. Среди этих подходов важное место занимают методы машинного обучения и, в частности, методы глубокого обучения, которые предлагают большой потенциал для дальнейшего прогресса в данной области исследований [2]. Одним из преимуществ машинного обучения для конструирования лекарств является помощь исследователям в понимании и использовании взаимосвязей между химическими структурами и их биологической активностью. Современные методы машинного обучения могут использоваться для моделирования взаимосвязи структура–активность или количественных отношений структура–свойство, разработки интеллектуальных инструментов, способных достаточно точно предсказывать влияние химических модификаций соединения на его биологическую активность и фармакологические характеристики, а также для генерации новых химических соединений с заданными свойствами [2]. В настоящее время исследования ТБ, проводимые с привлечением технологий машинного обучения, в основном охватывают диагностику и результаты лечения этой болезни. Это является одним из пробелов, который необходимо устранить, чтобы иметь возможность ускорить процесс создания новых и эффективных препаратов для терапии лекарственно-устойчивых форм ТБ и облегчить тяжелое бремя этого инфекционного заболевания.

Анализ доклинических исследований в области поиска противотуберкулезных препаратов показал, что среди белковых мишеней, играющих важную роль в биосинтезе клеточной стенки МБТ, следует особое внимание уделить бета-кетоацил-[ацил-белок-носитель]синтазе I (KasA) – одному из ключевых ферментов пути FAS-II синтеза жирных кислот [6]. Известно, что потеря активности белка KasA приводит к лизису клеток бактерии [7], свидетельствуя о том, что этот фермент имеет ключевое значение для жизненного цикла МБТ и, следовательно, является важной терапевтической мишенью для разработки новых эффективных ингибиторов лекарственно-устойчивого ТБ [6].

Цель настоящего исследования заключалась в создании генеративной модели нейронной сети для *de novo* дизайна малых молекул, потенциально активных против фермента KasA МБТ. Для достижения этой цели были проведены исследования, которые включали:

1. Разработку архитектуры нейронной сети для генерации низкомолекулярных химических соединений, обладающих высоким сродством к ферменту KasA.
2. Формирование обучающей библиотеки малых молекул, содержащих элементы структуры, способные к селективным взаимодействиям с активным центром фермента.
3. Обучение модели и ее тестирование на наборе соединений из созданной молекулярной библиотеки.
4. Генерацию новых молекул, потенциально активных против белка KasA.
5. Молекулярный докинг сгенерированных молекул с целевым белком, оценку аффинности связывания и отбор соединений, перспективных для дальнейших исследований по разработке эффективных антибактериальных агентов.

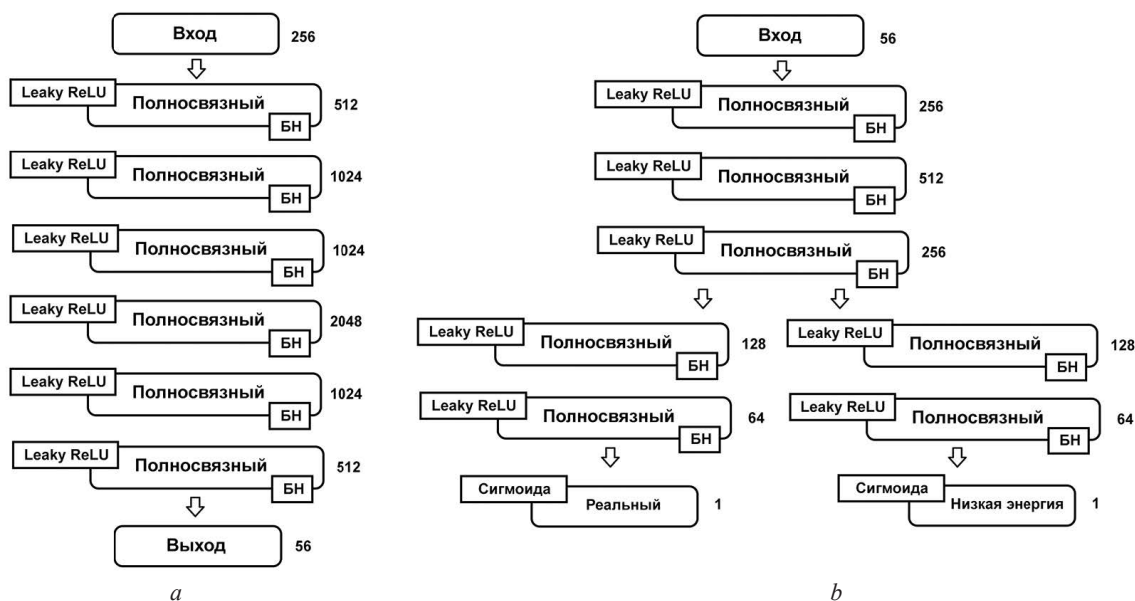
Материалы и методы исследования. *Архитектура модели нейронной сети.* Для решения поставленных задач нами была разработана модель генеративной состязательной нейронной сети с частичным привлечением учителя (Semi-Supervised Generative Adversarial Network, SGAN) [8], которая использует графовые эмбединги, полученные из латентного пространства вариационного автоэнкодера JTVAE (Junction Tree Variational Autoencoder) [9]. Обучение SGAN проводили на наборе молекул из обучающей выборки с использованием в неявном виде значений энергии связывания с белком KasA. Это должно было повысить вероятность генерации молекул с более высоким сродством к молекулярной мишени. Молекулы в обучающем наборе данных разделяли на две группы, включавшие соответственно соединения с низкими и высокими значениями энергии связывания с целевым белком, рассчитанными с помощью методов молекулярного докинга. Это позволило SGAN генерировать новые молекулы, похожие на соединения с высоким сродством к мишени.

Модель JTVAE представляет собой вариационный автоэнкодер (VAE), который работает с молекулярными графами с помощью кодировщика и декодировщика [9], в то время как большинство других методов используют для представления молекул формат SMILES [10]. Кодировщик является нейронной сетью, используемой для вычисления скрытого представления молекулы в многомерном пространстве молекулярных эмбедингов, а декодировщик – это нейронная сеть, предназначенная для декодирования химического соединения из вектора в этом пространстве обратно в молекулярный граф. В JTVAE каждая молекула рассматривается как набор допустимых химических подструктур, которые выбираются из словаря компонентов, сформированного из обучающего набора данных [9]. Эти компоненты используются в качестве строительных блоков для молекулы во время процессов кодирования и декодирования. На основе компонентов для каждой молекулы строится дерево соединений с помощью специального алгоритма разложения. Исходный молекулярный граф и связанное с ним дерево соединений являются двумя взаимодополняющими представлениями молекулы [9]. Результирующий скрытый вектор представляет собой латентный вектор молекулярного графа, объединенный с латентным вектором дерева соединений. Известно, что JTVAE генерирует только молекулы с корректной стереохимией благодаря подходу покомпонентного кодирования-декодирования, тогда как генеративные нейронные сети на основе SMILES также генерируют и некорректные соединения.

Модель SGAN состоит из двух нейронных сетей: генератора и дискриминатора, которые обучаются одновременно. Генератор пытается генерировать данные, похожие на данные из обучающего набора, в то время как дискриминатор пытается различать реальные и ложные данные. GAN относится к классу алгоритмов без учителя, поскольку явные метки любого класса данных не используются, за исключением неявных «поддельных» и «реальных» меток. SGAN является GAN с дополнительным классом для дискриминатора, позволяющим различать «низкие» и «высокие» значения свободной энергии связывания с молекулярной мишенью, рассчитанные методами молекулярного докинга. В настоящем исследовании молекулы со значениями свободной энергии связывания ниже $-8,2$ ккал/моль были отнесены к классу «низкой» энергии, а остальные соединения – к классу «высокой» энергии.

Архитектура SGAN, расширяющая эту модель до графовых эмбедингов латентного пространства JTVAE, показана на рис. 1, где БН означает пакетную нормализацию (батч-нормализацию).

Структура белковой мишени и контрольные ингибиторы. Поскольку настоящее исследование было направлено на *de novo* дизайн потенциальных ингибиторов белка KasA, то были необ-

Рис. 1. Архитектура SGAN: *a* – генератор, *b* – дискриминаторFig. 1. The SGAN architecture: *a* – generator, *b* – discriminator

ходимы структуры этого фермента и его известных ингибиторов, которые могли бы выступить в роли положительных контролей при оценке сродства новых сгенерированных соединений к молекулярной мишени. В качестве такого контроля в расчетах использовали два ингибитора каталитической активности фермента KasA – тиолактомицин (TLM) и его аналог TLM5 [11]. Молекулы TLM и TLM5 являются медленно действующими (slow onset) ингибиторами, преимущественно взаимодействующими с ацилированной формой фермента [11], структура которой в настоящее время не установлена методом рентгеноструктурного анализа. Однако было показано [12], что ацилированный фермент KasA может быть заменен мутантной формой C171Q, поскольку мутация Cys-Gln в положении 171 полипептидной цепи приводит к структурным изменениям в активном центре фермента, имитирующим ацилирование остатка Cys-171. Поэтому в данной работе нами была использована структура комплекса TLM5 с C171Q KasA в кристалле (ID PDB: 4C72, <https://www.rcsb.org/structure/4c72>).

Формирование обучающего набора данных. Виртуальный скрининг. Для формирования обучающего набора данных был проведен виртуальный скрининг трех молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit (<https://pharmit.cs.pitt.edu>): Zinc15, ChemSpace и ChemDiv. С этой целью на основе анализа комплекса белка C171Q KasA с ингибитором МБТ TLM5 (PDB ID: 4C72), выполненного с помощью программного обеспечения веб-сервера Pharmit, были построены две фармакофорные модели, отличающиеся друг от друга отсутствием в одной из этих моделей гидрофобной функциональной группы. Также для того, чтобы расширить тренировочный набор данных, была сгенерирована третья фармакофорная модель на основе комплекса белка C171Q KasA с молекулой TLM (PDB ID: 4C6X). Главным отличием первых двух моделей от третьей является присутствие у них дополнительной фармакофорной группы – акцептора водородной связи. Наличие этой группы является основной причиной более сильного, по сравнению с TLM, ингибирования фермента KasA молекулой TLM5, так как она лучше имитирует субстрат, связывающийся с KasA в клетке [13].

В процессе скрининга использовали ряд фильтров, накладывающих ограничения на физико-химические параметры молекул, которые принято считать основными критериями их эффективности при пероральном приеме (табл. 1). Последние два фильтра (ΔG , RMSD) применяли для оптимизации конформаций, полученных после основного поиска.

Используя Python 3 и программный пакет RDKit (<https://www.rdkit.org>) из отобранных молекул были удалены дубликаты и для каждого соединения получены канонические представления SMILES. В результате размер обучающей молекулярной библиотеки, сформированной с помощью фармакофорного анализа баз данных веб-сервера Pharmit, составил 58815.

Т а б л и ц а 1. Фильтры, использованные для фармакофорного поиска в молекулярных библиотеках веб-сервера Pharmit

T a b l e 1. Filters used for pharmacophore search in molecular libraries of the Pharmit web server

М, Да M, Da	logP	HBD	HBA	ΔG , ккал/моль ΔG , kcal/mol	RMSD, Å
≤ 500	≤ 5	≤ 5	≤ 10	< 0	$< 2,0$

П р и м е ч а н и я: М – молекулярная масса; logP – липофильность соединения, вычисленная с помощью программы OpenBabel (<http://openbabel.org/index.html>); HBD и HBA – количество доноров и акцепторов водородной связи соответственно; ΔG – величина энергии связывания, рассчитанная с помощью оценочной функции AutoDock Vina (<https://vina.scripps.edu>) и ее ускоренной версии smina (<https://sourceforge.net/projects/smina/>); RMSD – среднеквадратическое отклонение полученной структуры от стартовой модели после ее оптимизации.

N o t e s: M – molecular weight; logP – compound lipophilicity calculated using the OpenBabel program (<http://openbabel.org/index.html>); HBD and HBA – numbers of hydrogen bond donors and acceptors, respectively; ΔG – value of binding energy calculated using the AutoDock Vina scoring function (<https://vina.scripps.edu>) and its accelerated version smina (<https://sourceforge.net/projects/smina/>); RMSD – the root-mean-square deviation of the obtained structure after its optimization from the starting model.

Молекулярный докинг. Для расчета значений свободной энергии связывания молекул из обучающего набора данных с целевым белком с помощью программы QuickVina2 (<https://qvina.github.io>) был проведен молекулярный докинг этих лигандов с ферментом C171Q KasA в свободном состоянии. Структуры белка и лигандов были подготовлены к расчетам с помощью программного пакета MGLTools (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/>). Ячейка для докинга включала малонил-связывающий сайт KasA [6] и имела следующие размеры: $\Delta X = 20,67 \text{ \AA}$, $\Delta Y = 24,8 \text{ \AA}$, $\Delta Z = 16,46 \text{ \AA}$ с центром $X = -7,24 \text{ \AA}$, $Y = -19,9 \text{ \AA}$, $Z = 6,75 \text{ \AA}$ (ID PDB: 4C72, <https://www.rcsb.org/structure/4c72>). Значение параметра охвата конформационного пространства, определяющего широту поиска, было установлено равным 100.

Гистограмма распределения значений свободной энергии связывания с белком KasA, рассчитанных методом молекулярного докинга для молекул из обучающего набора данных, приведена на рис. 2.

Получение графовых эмбедингов. Для создания графовых эмбедингов из формата SMILES, полученного на этапе фармакофорного поиска, использовали предобученную модель нейронной сети JTVAE [9], которую обучали на выборке из 250000 соединений, отобранных случайным образом в библиотеке ZINC15. Используя кодировщик JTVAE для обучающей выборки были сгенерированы графовые эмбединги, а именно векторы латентного пространства длиной 56.

Обучение, тестирование и оценка работы нейронной сети на наборе соединений из обучающей молекулярной библиотеки. Для 58815 малых молекул из сформированного обучающего набора данных с помощью сети JTVAE были получены графовые эмбединги, а затем эта виртуальная библиотека была разделена на две выборки – тренировочную и тестовую, состоящие из 47052 и 11763 векторов соответственно.

Перед процессом финального обучения гиперпараметры SGAN были скорректированы. Первый параметр, задающий количество эпох обучения, был экспериментально выбран равным 150. Второй параметр представлял собой процент того, как часто нужно обучать генератор и дискриминатор. Для того чтобы определить эти параметры, для различных значений наблюдались графики функций потерь генера-

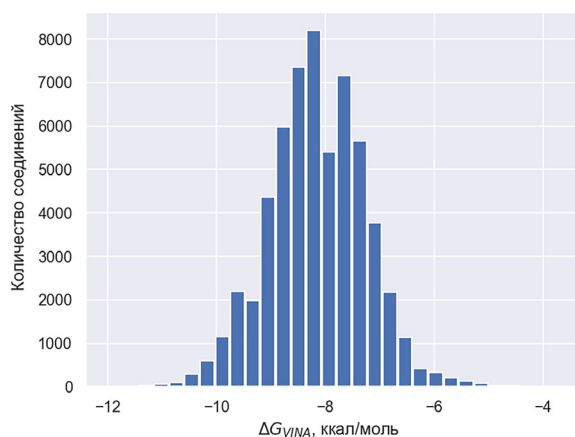


Рис. 2. Гистограмма распределения значений свободной энергии связывания с белком KasA, рассчитанных методом молекулярного докинга для молекул из обучающего набора данных

Fig. 2. Histogram of the distribution of binding free energy values calculated by molecular docking for molecules from the training dataset

тора и дискриминатора и графики предсказаний дискриминатора на наборах данных тестовой выборки и сгенерированных молекул. В результате эти параметры были выбраны равными 0,3 для генератора и 0,7 для дискриминатора.

Функция потерь дискриминатора представлена в формуле

$$D_{\text{loss}} = \text{BCE}(D_{\text{out1}}(G(\text{noise})), 0) + \text{BCE}(D_{\text{out2}}(\text{real_data}), \text{energy_class}),$$

где BCE – функция потерь «бинарная кросс-энтропия»; D – дискриминатор; D_{out1} – выход дискриминатора, отвечающий за предсказание реальности молекулы; D_{out2} – выход дискриминатора, отвечающий за предсказание класса энергии молекулы; G – генератор; noise – вектор гауссовского шума размерности 256; real_data – вектор, соответствующий молекуле из тренировочной выборки; energy_class – 1 или 0 в зависимости от того, принадлежит ли молекула классу с низкой энергией связывания или нет.

В процессе экспериментов были опробованы две функции потерь генератора. Сначала была использована G_{loss} , а затем она была модифицирована в $G_{\text{loss_new}}$:

$$G_{\text{loss}} = \text{BCE}(D_{\text{out1}}(G(\text{noise})), 1) + \text{BCE}(D_{\text{out2}}(G(\text{noise})), 1), \quad (1)$$

$$G_{\text{loss_new}} = \text{BCE}(D_{\text{out1}}(G(\text{noise})), 1). \quad (2)$$

На рис. 3 представлены результаты предсказаний дискриминатора на векторах молекул, сгенерированных генератором на основе случайного гауссовского шума (синий, 23000 векторов), и векторах из тестовой выборки (оранжевый, 11763 векторов) для SGAN с функцией потерь (1) и с функцией потерь (2) соответственно.

Как следует из рис. 3, *a*, при использовании генератором функции потерь (1) дискриминатор усвоил закономерность того, что молекулы с низкой вероятностью низкого энергетического класса реальны. Известно, что при наличии комплементарности лиганда активному центру белка значения энергии связывания часто зависят от размера соединения (чем больше молекулярная масса, тем ниже значение энергии), что очевидно отражается на результатах, полученных с помощью оценочных функций молекулярного докинга, и, в частности, оценочной функции программы QuickVina 2. Это означает, что сеть также усвоила закономерность того, что соединения

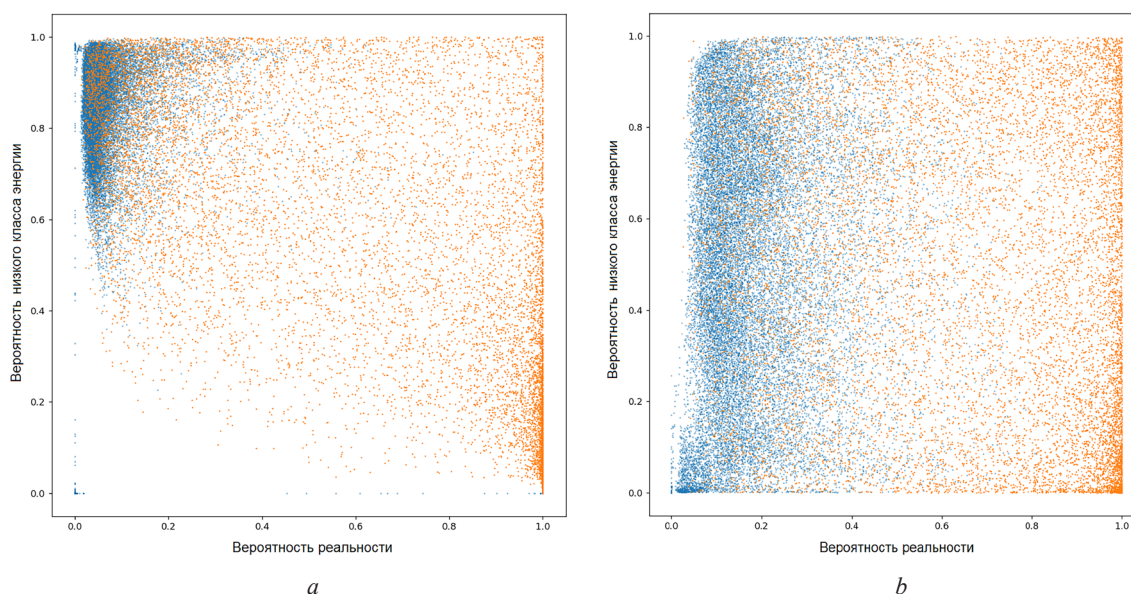


Рис. 3. Результаты предсказаний дискриминатора SGAN на векторах случайного гауссовского шума (синий, 23000 векторов) и векторах из валидационной выборки (оранжевый, 11763 векторов); *a*) SGAN обученный с функцией потерь (1), *b*) SGAN обученный с функцией потерь (2)

Fig. 3. Prediction results of the SGAN discriminator on random Gaussian noise vectors (blue, 23,000 vectors) and vectors from the validation set (orange, 11,763 vectors); *a*) SGAN trained with loss function (1), *b*) SGAN trained with loss function (2)

с низкой вероятностью низкого класса энергии связывания скорее всего являются не только реальными, но и имеют низкую молекулярную массу. Именно поэтому результатом генерации соединений с высокой вероятностью низкой энергии связывания не могли быть достаточно малые молекулы. Чтобы преодолеть эту проблему, функция потерь (1) генератора была изменена. В (1) второй член представляет штраф, который дискриминатор назначает генератору за создание соединения класса с высокой энергией связывания. Однако дискриминатору изначально не хватает данных для правильного определения энергетического класса, из-за чего функция потерь генератора быстро растет. В связи с этим второй член был удален из (1) и в дальнейших исследованиях была использована новая функция потерь (2).

Графики функций потерь генератора и дискриминатора SGAN с функцией потерь генератора (2) и соотношением обучения генератора к дискриминатору 0,3 к 0,7 показаны на рис. 4. Сплошная линия (1) соответствует потерям генератора, а пунктирная линия (2) – потерям дискриминатора. Анализ графиков функций потерь и предсказаний дискриминатора дает основания полагать, что модель была обучена корректно, так как функции потерь сходятся, но не пересекаются, и дискриминатор с высокой точностью отличает вектора молекул тестовой выборки (реальных) от случайных.

Генерация новых молекул. На основе случайных векторов длины 256, имеющих гауссовское распределение, с помощью генератора SGAN было сгенерировано 200000 векторов длиной 56 и получены соответствующие предсказания дискриминатора. Для оценки генеративных возможностей SGAN были выбраны два региона векторов. Первый (перспективный) регион включал векторы с вероятностью реальности выше 50 % и вероятностью низкого энергетического класса выше 50 %, а второй регион представлял область с вероятностью реальности молекул выше 50 % и вероятностью низкого энергетического класса ниже 50 %. Количество графовых эмбедингов, удовлетворявших условиям первого и второго регионов, составило 2565 и 2745 соответственно. Эти векторы были переданы в декодер JTVAE и далее преобразованы в формат SMILES. Затем дубликаты SMILES были удалены и сгенерированные молекулы проверены на корректность. После этого шага были отобраны 1755 и 1882 молекулы для первого и второго регионов соответственно.

Генерация трехмерных структур новых молекул. Трехмерные структуры сгенерированных молекул были получены на основе их представлений в формате SMILES. Для этого использовали стохастический алгоритм генерации конформеров ETKDG (Experimental-Torsion “Basic Knowledge” Distance Geometry) из пакета RDKit (<https://www.rdkit.org>). Затем полученные струк-

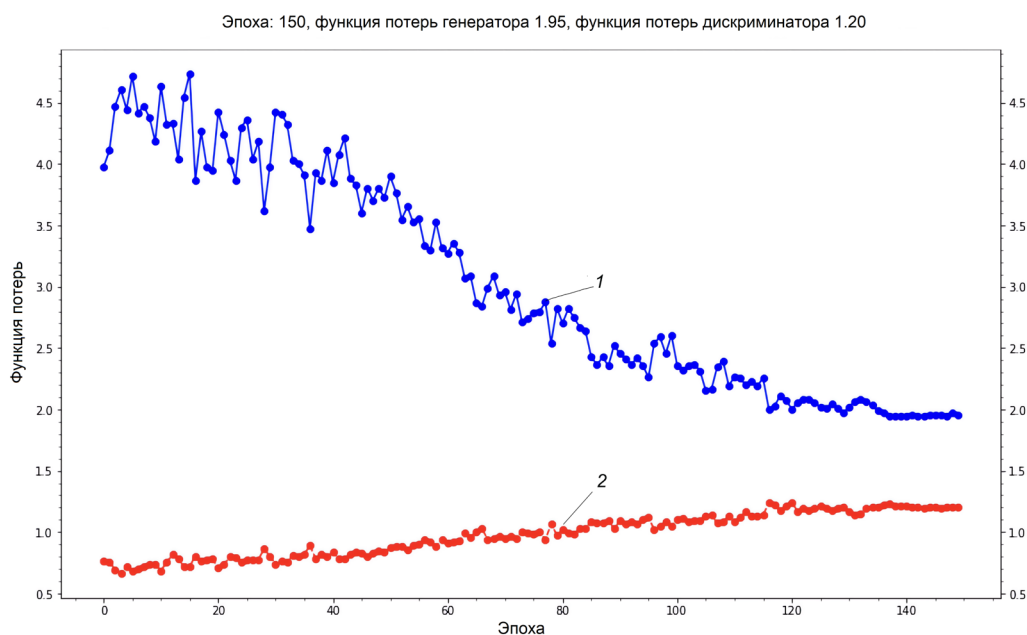


Рис. 4. Функции потерь генератора (1) и дискриминатора (2) SGAN

Fig. 4. Loss functions of the SGAN generator (1) and discriminator (2)

туры оптимизировали в силовом поле Merck (MMFF) или универсальном силовом поле UFF в тех случаях, когда оптимизация в поле MMFF оказалась неудачной.

Результаты и их обсуждение. Как было отмечено выше, сгенерированные SGAN новые молекулы были разделены на два набора, которые включали 1755 соединений из перспективного региона и 1882 молекулы из второго региона. Кроме этого, для оценки потенциала разработанной модели нейронной сети нами были получены прогнозные показатели дискриминатора для 11763 векторов из тестового набора данных и отобраны векторы, удовлетворяющие условиям перспективной и второй областей. В выборку вошли соответственно 3438 и 4448 молекулярных эмбедингов. Для сгенерированных молекул и соединений из тестового набора был проведен молекулярный докинг с белком KasA с использованием того же вычислительного протокола, что и для соединений из обучающего набора данных. Результаты молекулярного докинга представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Результаты молекулярного докинга для сгенерированных соединений и соединений из тестовой выборки

Table 2. Molecular docking results for generated compounds and compounds from the test set

Соединение Compound	Область Region	Количество соединений Compound number	Процент соединений с низкой энергией связывания ($<-8,2$ ккал/моль) Percentage of compounds with low binding energy ($<-8,2$ kcal/mol)	Средняя энергия связывания, (ккал/моль) Average binding energy (kcal/mol)
Сгенерированные соединения Generated compounds	1	1755	67	-8,5
	2	1882	40	-8,0
Соединения из тестовой выборки Compounds from the test sample	1	3438	76	-8,7
	2	4448	21	-7,6

Примечание: 1 – перспективная область; 2 – вторая область.

Note: 1 – promising region; 2 – second region.

Данные табл. 2 указывают на то, что дискриминатор SGAN может с высокой точностью предсказывать класс энергии на реальных (не сгенерированных) данных, что подтверждает корректность обучения модели. Например, для тестовых соединений из перспективного региона 76 % молекул имели энергию связывания ниже $-8,2$ ккал/моль, а среднее значение энергии составило $-8,7$ ккал/моль. Для тестовых соединений второго региона только 21 % молекул имел энергию ниже указанного порога, при этом средняя величина энергии составила $-7,6$ ккал/моль. Сгенерированные соединения продемонстрировали схожие закономерности. В перспективном регионе 67 % молекул имели энергию ниже $-8,2$ ккал/моль, со средней энергией $-8,5$ ккал/моль, а во втором регионе только 40 % соединений соответствовали этому порогу, и средняя величина энергии составила $-8,0$ ккал/моль. Полученные результаты свидетельствуют о способности сети SGAN генерировать различные химические соединения с высоким сродством к белку KasA, особенно в перспективном регионе. Эти данные также указывают на то, что разделение молекул на классы на основе энергии связывания при обучении модели является эффективной стратегией для создания соединений с высоким сродством к целевому белку.

Т а б л и ц а 3. Значения оценочных функций для шести наиболее перспективных соединений

Table 3. Values of the scoring functions for the six most promising compounds

Лиганд Ligand	ΔG_{VINA} , ккал/моль ΔG_{VINA} , kcal/mol	$\Delta G_{RFScore-4}$, ккал/моль $\Delta G_{RFScore-4}$, kcal/mol	$\Delta G_{NNScore2,0}$, ккал/моль $\Delta G_{NNScore2}$, kcal/mol	ECR
I	-9,491	-11,49	-11,51	0,2786
II	-9,449	-11,52	-12,21	0,2803
III	-9,5	-11,66	-11,12	0,2783
IV	-9,572	-11,45	-12,32	0,2824
V	-10,126	-11,06	-12,97	0,2706
VI	-9,599	-11,16	-12,08	0,2687
TLM5	-8,0	-8,27	-6,97	-

Для выбора наиболее перспективных лигандов среди всех сгенерированных соединений (из обеих областей), значения свободной энергии связывания были переоценены с использованием оценочных функций RFScore-4 (<https://pjballester.wordpress.com/software/>) и NNScore 2.0 (<https://git.durrantlab.pitt.edu/jdurrant/nnscore2>). На основе предсказанных с помощью оценочных функций AutoDock Vina, RFScore-4, NNScore 2.0 значений энергии связывания для каждого соединения был рассчитан экспоненциальный консенсусный ранг (ECR) [14] и отобраны шесть соединений-кандидатов в лекарственные средства. В табл. 3 представлены результаты, полученные для этих молекул и ингибитора KasA TLM5, использованного в расчетах в качестве положительного контроля.

Анализ данных табл. 3 показывает, что отобранные соединения имеют величины энергии связывания ниже, чем значение, предсказанное для контрольного ингибитора TLM5, что может свидетельствовать об их высоком сродстве к ферменту KasA.

Заключение. Разработана генеративная состязательная нейронная сеть с частичным привлечением учителя, обученная на графовых эмбедингах, полученных из латентного пространства вариационного автоэнкодера JTVAE. Для обучения модели собрана виртуальная библиотека низкомолекулярных соединений, имеющих схожие функциональные группы с известными ингибиторами белка KasA – фермента, играющего важную роль в биосинтезе клеточной стенки МБТ. Выполнен молекулярный докинг сгенерированных нейронной сетью новых молекул с этой молекулярной мишенью, и с помощью оценочных функций AutoDock Vina, RFScore-4 и NNScore 2.0 осуществлена оценка энергии связывания построенных комплексов с последующим расчетом для каждого соединения экспоненциального консенсусного ранга. На основе полученных данных отобраны шесть лучших по величине ECR соединений, формирующих перспективные базовые структуры для проведения дальнейших теоретических и экспериментальных исследований по разработке новых эффективных ингибиторов лекарственно-устойчивых форм ТБ.

Благодарности. Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект Ф23-007).

Acknowledgments. The work was supported by the grant from the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project Ф23-007).

Список использованных источников

1. A comprehensive survey of prospective structure-based virtual screening for early drug discovery in the past fifteen years / H. Zhu, Y. Zhang, W. Li, N. Huang // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, N 24. – Art. 15961. <https://doi.org/10.3390/ijms232415961>
2. Virtual screening algorithms in drug discovery: A review focused on machine and deep learning methods / T. A. D. Oliveira, M. P. D. Silva, E. H. B. Maia [et al.] // *Drugs and Drug Candidates*. – 2023. – Vol. 2, N 2. – P. 311–334. <https://doi.org/10.3390/ddc2020017>
3. Identification of new *Mycobacterium tuberculosis* proteasome inhibitors using a knowledge-based computational screening approach / T. M. Almelebia, M. A. Shahrani, M. Y. Alshahrani [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, N 8. – Art. 2326. <https://doi.org/10.3390/molecules26082326>
4. A deep learning approach to antibiotic discovery / J. M. Stokes, K. Yang, K. Swanson [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 180, N 4. – P. 688–702. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
5. Drug discovery for *Mycobacterium tuberculosis* using structure-based computer-aided drug design approach / M. A. Ejalonibu, S. A. Ogundare, A. A. Elrashedy [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, N 24. – Art. 13259. <https://doi.org/10.3390/ijms222413259>
6. Identification of KasA as the cellular target of an anti-tubercular scaffold / K. A. Abrahams, C. W. Chung, S. Ghidelli-Disse [et al.] // *Nature Communications*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 12581. <https://doi.org/10.1038/ncomms12581>
7. Conditional depletion of KasA, a key enzyme of mycolic acid biosynthesis, leads to mycobacterial cell lysis / A. Bhatt, L. Kremer, A. Z. Dai [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2005. – Vol. 187, N 22. – P. 7596–7606. <https://doi.org/10.1128/jb.187.22.7596-7606.2005>
8. Odena, A. Semi-supervised learning with generative adversarial networks / A. Odena. – 2016. – URL: <https://arxiv.org/pdf/1606.01583> (date of access: 13.01.2025).
9. Jin, W. Junction tree variational autoencoder for molecular graph generation / W. Jin, R. Barzilay, T. Jaakkola // *International conference on machine learning*. – 2018. – P. 2323–2332.
10. Weininger, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules / D. Weininger // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 1988. – Vol. 28, N 1. – P. 31–36. <https://doi.org/10.1021/ci00057a005>
11. Slow onset inhibition of bacterial beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthases by thiolactomycin / C. A. Machutta, G. R. Bommineni, S. R. Luckner [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, N 9. – P. 6161–6169. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.077909>
12. Conversion of a beta-ketoacyl synthase to a malonyl decarboxylase by replacement of the active-site cysteine with glutamine / A. Witkowski, A. K. Joshi, Y. Lindqvist, S. Smith // *Biochemistry*. – 1999. – Vol. 38, N 36. – P. 11643–11650. <https://doi.org/10.1021/bi990993h>

13. Structural basis for the recognition of mycolic acid precursors by KasA, a condensing enzyme and drug target from *Mycobacterium tuberculosis* / J. Schiebel, K. Kapilashrami, A. Fekete [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, N 47. – P. 34190–34204. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.511436>

14. Exponential consensus ranking improves the outcome in docking and receptor ensemble docking / K. Palacio-Rodriguez, I. Lans, C. N. Cavasotto, P. Cossio // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – Art. 5142. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41594-3>

References

1. Zhu H., Zhang Y., Li W., Huang N. A comprehensive survey of prospective structure-based virtual screening for early drug discovery in the past fifteen years. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 24, art. 15961. <https://doi.org/10.3390/ijms232415961>

2. Oliveira T. A. D., Silva M. P. D., Maia E. H. B., Silva A. M. D., Taranto A. G. Virtual screening algorithms in drug discovery: A review focused on machine and deep learning methods. *Drugs and Drug Candidates*, 2023, vol. 2, no. 2, pp. 311–334. <https://doi.org/10.3390/ddc2020017>

3. Almeleebia T. M., Shahrani M. A., Alshahrani M. Y., Ahmad I., Alkahtani A. M., Alam M. J., Kausar M. A., Saeed A., Saeed M., Iram S. Identification of new *Mycobacterium tuberculosis* proteasome inhibitors using a knowledge-based computational screening approach. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 8, art. 2326. <https://doi.org/10.3390/molecules26082326>

4. Stokes J. M., Yang K., Swanson K., Jin W., Cubillos-Ruiz A., Donghia N. M., MacNair C. R. [et al.]. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*, 2020, vol. 180, no. 4, pp. 688–702. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>

5. Ejalonibu M. A., Ogunbare S. A., Elrashedy A. A., Ejalonibu M. A., Lawal M. M., Mhlongo N. N., Kumalo H. M. Drug discovery for *Mycobacterium tuberculosis* using structure-based computer-aided drug design approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 24, art. 13259. <https://doi.org/10.3390/ijms222413259>

6. Abrahams K. A., Chung C., Ghidelli-Disse S., Rullas J., Rebollo-Lopez M. J., Gurcha S. S., Cox J. A. G. [et al.]. Identification of KasA as the cellular target of an anti-tubercular scaffold. *Nature Communications*, 2016, vol. 7, art. 12581. <https://doi.org/10.1038/ncomms12581>

7. Bhatt A., Kremer L., Dai A. Z., Sacchetti J. C., Jacobs W. R. Jr. Conditional depletion of KasA, a key enzyme of mycolic acid biosynthesis, leads to mycobacterial cell lysis. *Journal of Bacteriology*, 2005, vol. 187, no. 22, pp. 7596–7606. <https://doi.org/10.1128/jb.187.22.7596-7606.2005>

8. Odena A. Semi-supervised learning with generative adversarial networks, 2016. Available at: <https://arxiv.org/pdf/1606.01583> (accessed 13 January 2025).

9. Jin W., Barzilay R., Jaakkola T. Junction tree variational autoencoder for molecular graph generation. *International conference on machine learning*, 2018, pp. 2323–2332.

10. Weininger D. SMILES, a chemical language and information system. I. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 1988, vol. 28, no. 1, pp. 31–36. <https://doi.org/10.1021/ci00057a005>

11. Machutta C. A., Bommineni G. R., Luckner S. R., Kapilashrami K., Ruzsicska B., Simmerling C., Kisker C., Tonge P. J. Slow onset inhibition of bacterial beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthases by thiolactomycin. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no. 9, pp. 6161–6169. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.077909>

12. Witkowski A., Joshi K., Lindqvist Y., Smith S. Conversion of a beta-ketoacyl synthase to a malonyl decarboxylase by replacement of the active-site cysteine with glutamine. *Biochemistry*, 1999, vol. 38, no. 36, pp. 11643–11650. <https://doi.org/10.1021/bi990993h>

13. Schiebel J., Kapilashrami K., Fekete A., Bommineni G. R., Schaefer C. M., Mueller M. J., Tonge P. J., Kisker C. Structural basis for the recognition of mycolic acid precursors by KasA, a condensing enzyme and drug target from *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no. 47, pp. 34190–34204. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.511436>

14. 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>

Информация об авторах

Гончар Анна Викторовна – мл. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: hanna.hanchar@gmail.com.

Фурс Константин Викторович – мл. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kvfurs@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.

Андрианов Александр Михайлович – д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexande.andriano@yandex.ru.

Information about the authors

Gonchar Anna V. – Junior Researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hanna.hanchar@gmail.com.

Furs Konstantin V. – Junior Researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kvfurs@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, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.

Andrianov Alexander M. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexande.andriano@yandex.ru.

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

ФИЗИКА
PHYSICS

УДК 538.958
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-23-31>

Поступило в редакцию 09.12.2024
Received 09.12.2024

**И. А. Романов¹, Н. С. Ковальчук², Л. А. Власукова¹, И. Н. Пархоменко¹,
академик Ф. Ф. Комаров³, С. А. Демидович²**

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²ОАО «Интеграл», Минск, Республика Беларусь

³Институт прикладных физических проблем имени А. Н. Севченко
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

**МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТИВНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ В МЕМРИСТОРАХ
НА ОСНОВЕ СЛОЕВ НЕСТЕХИОМЕТРИЧЕСКОГО НИТРИДА КРЕМНИЯ**

Аннотация. Исследованы электрофизические свойства и эффект резистивного переключения мемристорной структуры Ni/SiN_x/p⁺Si/Ni. Пленки нитрида кремния толщиной ~40–60 нм осаждались в индуктивно-связанной плазме из смеси SiH₄–N₂–Ar при соотношениях [SiH₄]/[N₂], равных 2,19 и 2,55, что обеспечивало получение SiN_x с избытком кремния в сравнении со стехиометрией. Для оценки воздействия термоотжига на резистивные свойства SiN_x одна из пластин с нитридной пленкой проходила быструю термообработку (БТО, 1200 °С, 3 мин в Ar). Эффект резистивного переключения наблюдался при приложении напряжения от –4 до +10 В для тестовых структур на основе нитридных пленок, характеризующихся показателями преломления 2,34 и 2,5. Показано, что проводимость и механизм транспорта заряда в пленках с резистивными свойствами зависят от условий осаждения и последующей термообработки нитридной пленки. Обсуждаются возможные механизмы резистивного переключения.

Ключевые слова: нитрид кремния, показатель преломления, вольт-амперные характеристики, мемристор, перенос заряда

Для цитирования. Механизмы резистивного переключения в мемристорах на основе слоев нестехиометрического нитрида кремния / И. А. Романов, Н. С. Ковальчук, Л. А. Власукова [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 23–31. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-23-31>

**Ivan A. Romanov¹, Natalia S. Kovalchuk², Liudmila A. Vlasukova¹, Irina N. Parkhomenko¹,
Academician Fadei F. Komarov³, Sergey A. Demidovich²**

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²Joint Stock Company “Integral”, Minsk, Republic of Belarus

³A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

**RESISTIVE SWITCHING MECHANISMS IN MEMRISTOR STRUCTURES BASED
ON NONSTOICHIOMETRIC SILICON NITRIDE LAYERS**

Abstract. The electrophysical properties and the resistive switching effect of the Ni/SiN_x/p⁺Si/Ni memristor structure are investigated. Silicon nitride films with a thickness of ~40–60 nm were deposited in inductively coupled plasma from a SiH₄–N₂–Ar mixture at [SiH₄]/[N₂] ratios of 2.19 and 2.55, which ensured the formation of SiN_x with an excess of Si compared to stoichiometry. To investigate the effect of thermal annealing on the resistive properties of SiN_x, one of the wafers with a nitride film was annealed using rapid thermal annealing (RTA, 1200 °C, 3 minutes in Ar). The resistive switching effect was observed when applying a voltage from –4 to +10 V for test structures based on nitride films with refractive indices of 2.34 and 2.5. It is shown that the conductivity and charge transport mechanism in SiN_x films with resistive properties depend on the deposition conditions and subsequent heat treatment. Possible mechanisms of resistive switching are discussed.

Keywords: silicon nitride, memristor, current-voltage characteristics, charge transport

For citation. Romanov I. A., Kovalchuk N. S., Vlasukova L. A., Parkhomenko I. N., Komarov F. F., Demidovich S. A. Resistive switching mechanisms in memristor structures based on nonstoichiometric silicon nitride layers. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 23–31 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-23-31>

Введение. Современные информационные технологии активно развиваются, требуя новых, более эффективных решений для хранения и обработки данных. В последние годы мемристоры как элементы с возможностью изменения сопротивления в зависимости от прошедшего тока, благодаря их способности реализовывать функции памяти и логических операций в одном устройстве привлекают внимание ученых. Одним из перспективных направлений является разработка мемристоров на основе аморфных пленок нитрида кремния, обладающего высокой термической стабильностью, коррозионной стойкостью, изменяющимися проводящими характеристиками и совместимостью с современными технологическими процессами.

Механизмы резистивного переключения и транспорта заряда в нитриде кремния пока однозначно не установлены и могут существенно различаться в зависимости от структуры материала, наличия водорода и дефектов, что, в свою очередь, определяется технологией получения пленок [1] и постобработки [2]. Резистивное переключение (мемристивный эффект) в нитриде кремния – материале, обладающем высокой концентрацией ловушек, связывают чаще всего с дефектами [1; 3; 4]. Под действием электрического поля дефекты (азотные вакансии, оборванные связи Si) в пленке нитрида кремния могут генерироваться или, наоборот, разрушаться, изменяя таким образом проводимость материала. В некоторых случаях может происходить перемещение ионов азота [5] с формированием высокопроводящих участков (филаментов), изменяющих сопротивление материала. За резистивное переключение в нитриде кремния могут быть также ответственны избыточные атомы кремния, образующие проводящие каналы под воздействием электрического поля [2; 4; 6; 7]. Один из распространенных механизмов мемристивного переключения в нитриде кремния связан с ионным переносом из материала электрода в слой нитрида, сопровождающимся формированием квазиметаллических филаментов [5; 8]. Изучение и детализация этих механизмов позволит лучше понять, как контролировать и оптимизировать мемристивные свойства нитрида кремния.

Цель работы – исследование механизмов резистивного переключения в мемристорах на основе пленок нитрида кремния с избытком кремния, полученных методом химического вакуумного осаждения в индуктивно-связанной плазме (ICP CVD). В работе будет продемонстрировано, что механизм возникновения проводящего канала при резистивном переключении зависит не только от содержания избыточного кремния, но и от концентрации дефектов. Полученные результаты позволят предложить рекомендации по оптимизации технологических процессов для улучшения мемристивных свойств пленок нитрида кремния и их дальнейшего использования в устройствах памяти и нейроморфных системах.

Материалы и методы исследования. Пленки нитрида кремния осаждались методом химического вакуумного осаждения в индуктивно-связанной плазме (Inductive-Coupled Plasma – ICP) на установке STE ICP200D (SemiTEq, Санкт-Петербург) на кремниевые подложки КДБ 0,03 диаметром 100 мм. Температура подложкодержателя при осаждении составляла 300 °С, рабочая мощность ICP-электрода составляла 600 Вт при частоте 13,56 МГц, давление в рабочей камере поддерживалось на уровне 2,5 Па. Расход газа-носителя (Ar) составлял 150 см³/мин (sccm), расход азота (N₂) поддерживался равным 5,5 см³/мин (sccm). Для оценки влияния соотношения реагирующих газов на резистивные свойства пленок осаждение проводилось при расходах моносилана (SiH₄), равных 12 и 14 см³/мин (sccm), при этом соотношение расходов реагирующих газов $R = [\text{SiH}_4]/[\text{N}_2]$ составляло 2,19 и 2,55 соответственно и обеспечивало получение нитридных пленок с избыточным содержанием Si в сравнении со стехиометрией. Как показано ранее, при значениях $R > 2,0$ пленки SiN_x, полученные методом ICP CVD в похожих режимах, характеризуются избытком кремния [9]. Пленки SiN_x с избытком кремния отличаются высоким уровнем содержания дефектов типа азотных вакансий и атомов кремния с оборванными связями, которые играют ключевую роль в проводимости слоев SiN_x [2; 3]. Для оценки воздействия термоотжига на резистивные свойства SiN_x одна из пластин с нитридной пленкой проходила быструю термообработку (БТО) при 1200 °С в течение 3 мин в Ar в установке AS Master (AnnealSys, Франция).

Для создания контактных площадок на поверхность нитридных слоев напылялась пленка Ni толщиной 200 нм, из которой методом фотолитографии формировались массивы электродов с диаметрами от 60 до 500 мкм. Для формирования омического контакта к кремнию на обрат-

ную сторону пластин также напылялась сплошная пленка Ni толщиной 200 нм. В результате формировались структуры типа «металл–изолятор–полупроводник–металл».

Толщина нитридных пленок и Ni-электродов контролировалась методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе Hitachi S-4800. Показатель преломления слоев SiN_x определялся на лазерном эллипсометре ЛЭФ-3М1. Вольт-амперные характеристики (ВАХ) измерялись на анализаторе параметров полупроводниковых приборов Agilent B1500A (Santa Rosa, CA, США). Напряжение смещения подавалось на верхний электрод, в то время как нижний оставался заземленным. Вид тестовых структур представлен на рис. 1.

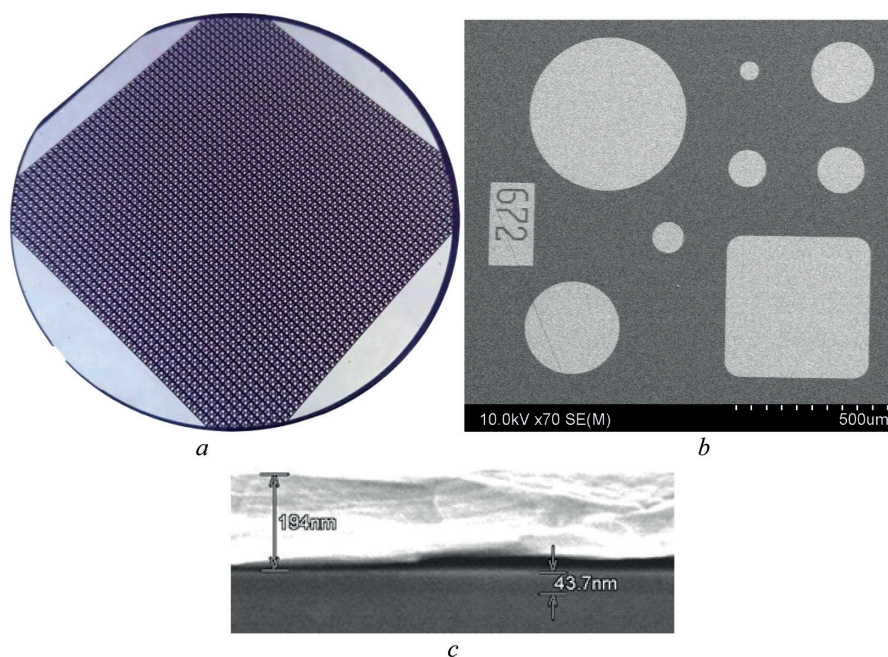


Рис. 1. Изображение тестовой структуры с Ni-электродами на поверхности (a), СЭМ изображение Ni-электродов (b), СЭМ изображение поперечного сечения мемристорной ячейки (c)

Fig. 1. Image of test structure with Ni electrodes on the surface (a), SEM image of Ni electrodes (b), SEM image of cross-section of memristor cell (c)

Результаты и их обсуждение. В таблице приведены соотношения реагентов при осаждении, а также результаты измерений толщины и показателя преломления нитридных пленок тестовых структур N1–N3.

Соотношение реагентов при осаждении, толщина и показатель преломления пленок SiN_x

Reagent ratio during deposition, thickness and refractive index of SiN_x films

Номер структуры Number of the structure	$[\text{SiH}_4]/[\text{N}_2]$	Толщина, нм Thickness, nm		Показатель преломления n Refractive index n	
		До БТО Before RTA	После БТО After RTA	До БТО Before RTA	После БТО After RTA
N1	2,19	61	53	2,18	2,50
N2	2,19	61	Отжиг не проводился	2,18	Отжиг не проводился
N3	2,55	44	Отжиг не проводился	2,34	Отжиг не проводился

Химический состав нитрида кремния можно качественно оценить по значению показателя преломления (n). Для стехиометрического материала $n = 2,02 \pm 0,02$. Более высокие значения n соответствуют обогащению пленки кремнием, значения ниже – обогащению пленки азотом. Как видно из таблицы, пленки SiN_x , полученные в нашем эксперименте, характеризовались высокими показателями преломления, характерными для материала с избытком кремния, причем n воз-

растал с ростом соотношения $[\text{SiH}_4]/[\text{N}_2]$. Следует также отметить, что БТО привел к существенному возрастанию показателя преломления и уменьшению толщины нитрида (образец N1). Эффект уменьшения толщины пленки после высокотемпературной обработки наблюдался нами ранее для пленок ICP CVD-SiN_x [10] и может быть объяснен уплотнением микроструктуры.

Как показали электрические измерения, резистивное переключение наблюдалось для тестовой структуры N1, подвергнутой БТО, и структуры N3 и не наблюдалось в случае структуры N2. Как видно из таблицы, нитридная пленка в случае структуры N2 формировалась при меньшем соотношении $[\text{SiH}_4]/[\text{N}_2]$ и характеризовалась минимальным значением показателя преломления. Предварительно можно сделать вывод, что проявления резистивного эффекта можно ожидать для пленок SiN_x со значительным избытком кремния в сравнении со стехиометрией.

Далее рассмотрим особенности гистерезиса ВАХ в случае структур N1 и N3.

На рис. 2 приведены вольт-амперные характеристики, полученные для мемристорных ячеек тестовой структуры N1.

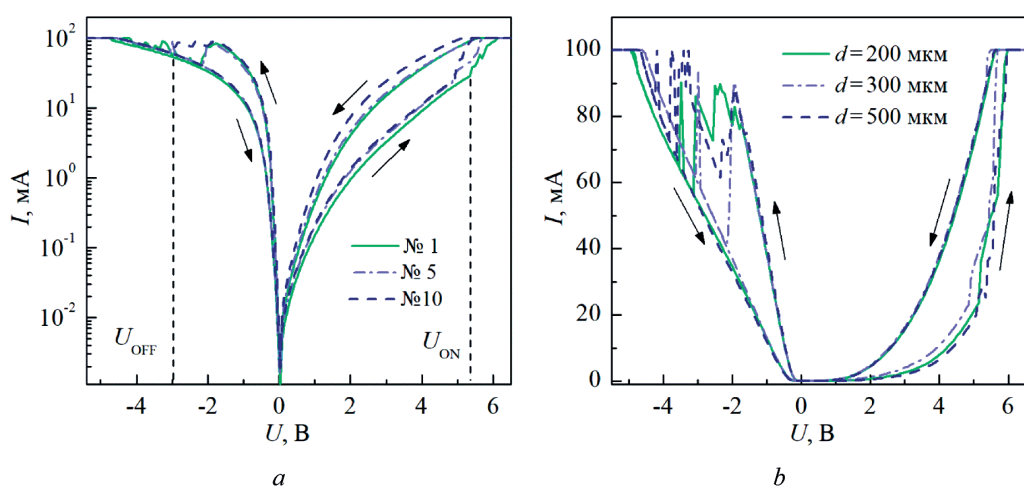


Рис. 2. 1-й, 5-й и 10-й циклы ВАХ мемристорных ячеек структуры N1 с диаметром электрода 200 мкм (а); циклы ВАХ, полученные в процессе 5-го измерения на электродах с диаметрами 200, 300 и 500 мкм (b)

Fig. 2. The 1st, 5th and 10th cycles of the I-V characteristics of the memristor cells of the N1 structure with an electrode diameter of 200 μm (a); the I-V characteristic cycles obtained during the 5th measurement on electrodes with diameters of 200, 300 and 500 μm (b)

На рис. 2, а изображены три цикла ВАХ мемристорной ячейки из структуры N1 с диаметром электрода 200 мкм. Вольт-амперные характеристики измерялись в диапазоне напряжений от -6 до $+7$ В с ограничением по току 100 мА. Прямой ветви ВАХ соответствует положительный потенциал на Ni-электроде относительно кремниевой подложки. Стрелками указано направление измерения. Напряжению включения (U_{on}) соответствует переход из состояния с высоким сопротивлением (СВС) в состояние с низким сопротивлением (СНС), напряжению выключения (U_{off}) – переход из СНС в СВС. Путем измерения 50 циклов ВАХ на ячейках с различными диаметрами электродов установлено, что значения напряжения U_{on} находятся в диапазоне $5\text{--}6$ В, а значения напряжения U_{off} в диапазоне $-2\text{--}-4$ В. Следует отметить, что в процессе 10-го измерения в области прямой ветви ВАХ наблюдается увеличение тока на 25 %.

Для интерпретации механизмов проводимости проведено сравнение ВАХ ячеек с различными диаметрами электродов (рис. 2, b). Как видно из рисунка, ВАХ ячеек с различной площадью электродов для образца N1 практически идентичны. Обратные ветви ВАХ в СВС- и в СНС-состояниях характеризуются линейной зависимостью. Сопротивление, определенное по обратной ветви ВАХ в состоянии с низким сопротивлением, составило ~ 20 Ом, в состоянии с высоким сопротивлением ~ 50 Ом. Сравнение представленных на рис. 2, а характеристик позволило сделать вывод, что проводимость мемристорных ячеек в случае образца N1 характеризуется физическими свойствами проводящего филамента и не зависит от электрофизических свойств матри-

цы нитрида кремния. Низкое сопротивление (20 Ом в СНС) позволяет предположить, что проводящие филаменты формируются из материала верхнего электрода путем дрейфа высокоподвижных катионов Ni^{+} [8]. Процесс переключения в СНС происходит при положительном потенциале смещения на Ni электроде и включает в себя следующие этапы:

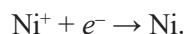
1. Анодное растворение Ni по реакции:



где Ni^{+} – катионы никеля в тонкой пленке твердого электролита (нитрида кремния);

2. Миграция катионов Ni^{+} через тонкую пленку нитрида кремния под действием электрического поля в направлении к Si -подложке;

3. Восстановление и электрокристаллизация Ni на поверхности кремниевого электрода по реакции катодного осаждения



При изменении полярности приложенного напряжения происходит частичное электрохимическое растворение проводящих филаментов, что возвращает систему в состояние с высоким сопротивлением. В СВС значительное влияние на проводимость оказывает промежуточный диэлектрический слой, расположенный между электродом и нерастворенной частью филамента. При толщине диэлектрического слоя менее 5 нм проводимость обеспечивается за счет квантово-механического туннелирования и имеет омический характер.

Асимметрия ВАХ (рис. 2, *b*), по-видимому, обусловлена формированием барьера Шоттки на границе «металлический филамент–кремний» [11]. При контакте кремния p -типа с металлическим филаментом на границе двух материалов возникает потенциальный барьер, препятствующий диффузии электронов из кремния в металл. Увеличение напряжения на Ni -электроде приводит к увеличению высоты потенциального барьера на границе «филамент–кремний» и уменьшению проводимости структуры, поэтому прямая ветвь ВАХ имеет нелинейную форму. При отрицательном потенциале на Ni -электроде (обратная ветвь ВАХ) потенциальный барьер практически исчезает, вследствие чего возрастает проводимость структуры.

На рис. 3, *a* показано шесть циклов ВАХ мемристорной ячейки из структуры N3 с диаметром Ni -электрода 200 мкм. Измерения ВАХ проводились в диапазоне напряжений от -6 до $+10$ В с ограничением по току 2 мА. В отличие от структуры N1 переключение в СНС происходит при отрицательном напряжении на Ni -электроде, при этом значения напряжения U_{on} находятся в диапазоне $-3 \dots -4$ В. Для структуры N3 обнаружено влияние площади электрода на плотность тока: увеличение площади электрода приводит к пропорциональному увеличению плотности тока.

Как видно из рис. 3, *a*, каждый последующий цикл измерения ВАХ приводит к увеличению проводимости структуры в СВС. За счет постепенного переключения в состояние с высоким сопротивлением прямые ветви ВАХ имеют вид N-характеристик. Наличие области отрицательного дифференциального сопротивления наблюдалось ранее на ВАХ мемристоров на основе оксидов переходных металлов (TaO_x , HfO_x , NbO_x , $LiNbO_x$) [8; 11; 12]. Проводимость мемристоров на основе этих материалов описывается моделями переноса носителей заряда с участием ловушек. Основными электронными и дырочными ловушками в оксидах металлов и полупроводников являются кислородные вакансии. В слоях SiN_x , обогащенных кремнием, в роли электронных и дырочных ловушек могут выступать азотные вакансии, трехкоординированные атомы кремния ($\equiv Si\cdot$), двухкоординированные атомы азота ($=N\cdot$) и $Si-Si$ связи [6; 13]. Варьирование соотношения потоков реагирующих газов в ходе осаждения слоев SiN_x , а также температуры и длительности последующих термообработок позволяет управлять концентрацией дефектов и шириной запрещенной зоны и тем самым влиять на электрофизические свойства слоев нитрида кремния.

На рис. 3, *b* изображены ВАХ структур N1 и N3. Как видно из рисунка, проводимость SiN_x , отожженного при температуре 1200 °С, превышает проводимость нитрида, не прошедшего термообработку, на 2–3 порядка величины во всем исследуемом диапазоне напряжений. Поскольку при осаждении SiN_x в качестве источника кремния используется моносилан, высвобождающийся при его разложении водород частично встраивается в растущую пленку с образованием связей

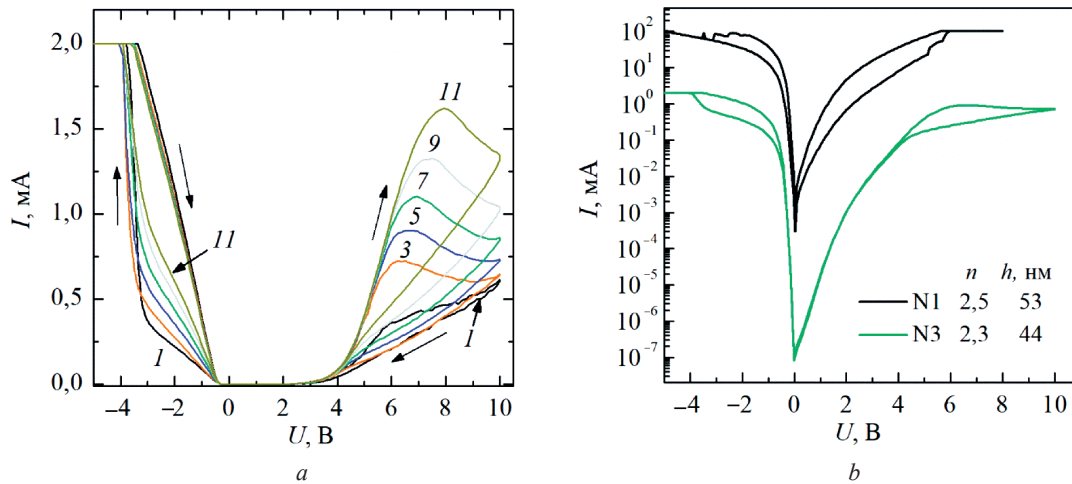


Рис. 3. I–II циклы ВАХ мемристорной ячейки из структуры N3 с диаметром электрода 200 мкм (а); ВАХ ячеек из структур N1 и N3, изображенные в полулогарифмических координатах (б)

Fig. 3. I–II cycles of the I–V characteristic of the memristor cell from N3 structure with an electrode diameter of 200 μm (a); I–V characteristics of cells from N1 and N3 structures, shown in semi-logarithmic coordinates (b)

Si–H и N–H. Известно, что термообработка нитрида кремния при высоких температурах приводит к диссоциации связей с участием водорода и образованию дефектов типа $\equiv\text{Si}\cdot$ и $=\text{N}\cdot$ [14]. С выделением молекулярного водорода и уплотнением микроструктуры нитрида, по-видимому, связано увеличение показателя преломления SiN_x от 2,18 до 2,50 после термообработки пластины N1 [15]. Таким образом, нитрид кремния в структуре N1 характеризуется большей концентрацией атомов с оборванными связями и благодаря этому обладает более высокой проводимостью по сравнению с нитридом, не прошедшим термообработку.

Вольт-амперные характеристики структур N1 и N3 в СНС имеют схожую форму: обратные ветви характеризуются линейной зависимостью, а пологая форма прямых ветвей ВАХ обусловлена наличием обедненного слоя в приповерхностной области кремния. Сопротивление структуры N3, определенное по обратной ветви ВАХ, в СНС составляет $\sim 1,7$ кОм. Для состояния с высоким сопротивлением обратные ветви ВАХ в диапазоне $-0,3 \dots -3,0$ В также имеют линейную зависимость и характеризуются сопротивлением 3,2–8,3 кОм. Высокие значения сопротивления в состоянии с низким сопротивлением позволяют предположить, что в случае образца N3 проводящие каналы формируются из дефектов структуры нитрида кремния, таких, как атомы $\equiv\text{Si}\cdot$ и азотные вакансии [2; 4; 6]. В случае высокой концентрации ловушек ($\sim 10^{20} \text{ см}^{-3}$) их потенциалы перекрываются и носители заряда перемещаются по механизму прыжковой проводимости между соседними локализованными состояниями. В области слабых электрических полей проводимость диэлектрика не зависит от напряженности электрического поля и описывается выражением [4]

$$\sigma = \frac{e^2 W}{ah kT} \exp\left(-\frac{W}{kT}\right), \quad (1)$$

где e – заряд электрона; W – энергия активации процесса прыжковой проводимости; a – расстояние между ловушками; $N = a^{-3}$ – концентрация ловушек; h – постоянная Планка; k – постоянная Больцмана; T – температура.

Путем аппроксимации обратных ветвей ВАХ структуры N3 установлено, что удельная проводимость в СВС варьируется в диапазоне $(1,5 \cdot 10^{-6}) \dots (4,0 \cdot 10^{-6}) \text{ Ом}^{-1}\text{см}^{-1}$. В СНС этот параметр составляет $7,3 \cdot 10^{-6} \text{ Ом}^{-1}\text{см}^{-1}$. По формуле (1), принимая значение энергии активации $W = 0,5$ эВ, проведена оценка концентрации ловушек в состояниях с низким и высоким сопротивлением. Минимальное значение концентрации ловушек в СВС составило $5 \cdot 10^{17} \text{ см}^{-3}$, максимальное – $1 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$. Значение концентрации ловушек в СНС составило $6 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$. Проведенные расчеты показывают, что пропускание заряда через слой SiN_x приводит к перестройке дефектной структуры и увеличению концентрации локализованных состояний более, чем на 2 порядка.

Переключение между состояниями с высоким и низким сопротивлением может происходить за счет процессов генерации и пассивации участвующих в проводимости дефектов. В [2] предложена модель переключения сопротивления в структурах $\text{Al}/\text{SiN}_x/\text{H}/\text{Si}$, согласно которой переключение из СВС в СНС происходит за счет диссоциации Si–H связей с образованием оборванных связей $\equiv\text{Si}\cdot$, формирующих проводящие каналы. Переход в СНС происходил при положительном потенциале на Al-электроде. Ионы водорода, образующиеся в процессе ударной ионизации Si–H связей, за счет электростатического притяжения перемещались в направлении кремниевой подложки. При приложении отрицательного напряжения к Al-электроду ионы H^+ могут мигрировать в обратном направлении и пассивировать оборванные связи, что приводит к уменьшению концентрации дефектов $\equiv\text{Si}\cdot$ и снижению проводимости структуры.

В нашем эксперименте в случае структуры N3 генерация дефектов, участвующих в процессах переноса носителей заряда, может происходить при отрицательном смещении Ni-электрода. При этом ионы водорода, образующиеся при разрыве Si–H связей, перемещаются к Ni-электроду. При положительном потенциале на Ni-электроде ионы водорода мигрируют в обратном направлении и пассивируют трехкоординированные атомы кремния. Так как подвижность ионов значительно меньше подвижности электронов, скорость переключения в СВС ниже скорости переключения в СНС. Это объясняет появление участка с отрицательным дифференциальным сопротивлением при переключении СНС→СВС. Увеличение проводимости структуры в СВС при каждом последующем цикле измерения можно объяснить тем, что концентрация восстановленных Si–H связей значительно ниже концентрации образовавшихся дефектов $\equiv\text{Si}\cdot$.

Заключение. Проведены измерения и анализ вольт-амперных характеристик мемристорных структур $\text{Ni}/\text{SiN}_x/\text{p}^+\text{Si}/\text{Ni}$ на основе пленок нитрида кремния толщиной 40–60 нм, полученных осаждением из смеси $\text{SiH}_4\text{--N}_2\text{--Ar}$ в индуктивно-связанной плазме при различных соотношениях $[\text{SiH}_4]/[\text{N}_2]$. Для структур на основе нитридных пленок, характеризующихся существенным избытком кремния в сравнении со стехиометрией (показатели преломления 2,34 и 2,50), наблюдается эффект резистивного переключения при приложении напряжения от –4 до +10 В.

Показано, что толщина, показатель преломления и проводимость пленки SiN_x зависят от условий осаждения и последующей термообработки. БТО структуры SiN_x/Si привело к увеличению показателя преломления с 2,18 до 2,50 и уменьшению толщины пленки SiN_x с 61 до 53 нм. Проводимость SiN_x , прошедшего БТО (тестовая структура N1), превышает проводимость нитрида, не прошедшего термообработку (структура N3), на 2–3 порядка величины во всем исследуемом диапазоне напряжений.

Показано, что природа проводящих филаментов различна для слоев SiN_x , прошедших высокотемпературную термообработку, и слоев SiN_x без термообработки.

ВАХ мемристорных структур со слоем SiN_x , прошедшим БТО, не зависит от площади Ni-электрода и определяется электрофизическими свойствами самого проводящего филамента, а не свойствами матрицы SiN_x . Переключение в состояние с низким сопротивлением происходит при положительном напряжении на верхнем электроде. Низкое сопротивление в СНС (20 Ом) и линейная зависимость обратных ветвей ВАХ позволяют предположить, что проводящие филаменты в этом случае формируются из материала верхнего электрода путем дрейфа высокоподвижных катионов Ni^+ . Приложение отрицательного смещения к Ni-электроду в диапазоне –2...–4 В приводит к частичному разрушению филамента и переходу в СВС.

В случае с SiN_x , не прошедшем отжиг (структура N3), переключение в СНС происходит при отрицательном напряжении на Ni-электроде. Зависимость тока от площади электродов свидетельствует о том, что резистивный эффект в этом случае определяется электрофизическими свойствами матрицы SiN_x . Высокое значение сопротивления в СНС (~1,7 кОм) позволяет предположить, что проводящие филаменты формируются из дефектов в нитриде кремния, таких как атомы $\equiv\text{Si}\cdot$, Si–Si связи и азотные вакансии. Генерация дефектов такого типа может происходить за счет диссоциации Si–H связей. Перенос носителей заряда в области слабых электрических полей в таких структурах осуществляется по механизму туннелирования носителей заряда между ловушками, а сопротивление нитридного слоя определяется концентрацией и глубиной залегания дефектов.

Полученные результаты могут быть использованы при прогнозировании условий формирования нестехиометрических пленок SiN_x в качестве активной среды мемристоров с улучшенными параметрами.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Государственной программы научных исследований «Фотоника и электроника для инноваций» (грант 3.8.1, № ГР20212595).

Acknowledgments. This work was supported by the Belarusian state program of scientific research “Photonics and electronic for innovations” (projects 3.8.1, SR No. 20212595).

Список использованных источников

1. Гриценко, В. А. Запоминающие свойства мемристоров на основе оксида и нитрида кремния / В. А. Гриценко, А. А. Гисматулин, О. М. Орлов // Российские нанотехнологии. – 2021. – Т. 16, № 6. – С. 751–760. <https://doi.org/10.1134/s1992722321060078>
2. a- SiN_x :H-based ultra-low power resistive random access memory with tunable Si dangling bond conduction paths / X. Jiang, Z. Ma, J. Xu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – Art. 15762. <https://doi.org/10.1038/srep15762>
3. Yen, T. J. High performance all nonmetal SiN_x resistive random access memory with strong process dependence / T. J. Yen, A. Chin, V. Gritsenko // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2807. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59838-y>
4. Charge transport mechanism in the forming-free memristor based on PECVD silicon oxynitride / A. A. Gismatulin, G. N. Kamaev, V. A. Volodin, V. A. Gritsenko // *Electronics*. – 2023. – Vol. 12, N 3. – Art. 598. <https://doi.org/10.3390/electronics12030598>
5. Understanding the role of defects in Silicon Nitride-based resistive switching memories through oxygen doping / N. Vasileiadis, P. Karakolis, P. Mandylas [et al.] // *IEEE Transactions on Nanotechnology*. – 2021. – Vol. 20. – P. 356–364. <https://doi.org/10.1109/tnano.2021.3072974>
6. Nature of traps responsible for the memory effect in silicon nitride / V. A. Gritsenko, T. V. Perevalov, O. M. Orlov, G. Ya. Krasnikov // *Applied Physics Letters*. – 2016. – Vol. 109, N 6. – Art. 062904. <https://doi.org/10.1063/1.4959830>
7. Memory properties and short-range order in silicon oxynitride-based memristors / Yu. N. Novikov, G. N. Kamaev, I. P. Prosvirin, V. A. Gritsenko // *Applied Physics Letters*. – 2023. – Vol. 122, N 23. – Art. 232903. <https://doi.org/10.1063/5.0151211>
8. Redox-based resistive switching memories – nanoionic mechanisms, prospects, and challenges / R. Waser, R. Dittmann, G. Staikov, K. Szot // *Advanced Materials*. – 2009. – Vol. 21, N 25–26. – P. 2632–2663. <https://doi.org/10.1002/adma.200900375>
9. Механические напряжения в пленках SiN_x при химическом осаждении из газовой фазы в плазме высокой плотности / Н. С. Ковальчук, С. А. Демидович, Л. А. Власукова [и др.] // *Неорганические материалы*. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 938–944. <https://doi.org/10.31857/s0002337x2209007x>
10. Effect of rapid thermal annealing on Si-based dielectric films grown by ICP-CVD / I. Parkhomenko, L. Vlasukova, F. Komarov [et al.] // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8, N 33. – P. 30768–30775. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04997>
11. Voltage-programmable negative differential resistance in memristor of single-crystalline lithium niobate thin film / J. Wang, X. Pan, W. Luo [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2022. – Vol. 120, N 3. – Art. 032901. <https://doi.org/10.1063/5.0070132>
12. A deep study of resistance switching phenomena in TaO_x ReRAM cells: system-theoretic dynamic route map analysis and experimental verification / A. Ascoli, S. Menzel, V. Rana [et al.] // *Advanced Electronic Materials*. – 2022. – Vol. 8, N 8. – Art. 2200182. <https://doi.org/10.1002/aelm.202200182>
13. Electron trap level of hydrogen incorporated nitrogen vacancies in silicon nitride / K. Sonoda, E. Tsukuda, M. Tanizawa, Y. Yamaguchi // *Journal of Applied Physics*. – 2015. – Vol. 117, N 10. – Art. 104501. <https://doi.org/10.1063/1.4914163>
14. Creation and properties of nitrogen dangling bond defects in silicon nitride thin films / W. L. Warren, C. H. Seager, J. Robertson [et al.] // *Journal of the Electrochemical Society*. – 1996. – Vol. 143, N 11. – P. 3685–3691. <https://doi.org/10.1149/1.1837272>
15. Васильев, В. Ю. Технология получения тонких пленок нитрида кремния для микроэлектроники и микросистемной техники. Ч. 8: Влияние водорода в пленках на их свойства / В. Ю. Васильев // *Нано- и микросистемная техника*. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 352–367.

References

1. Gritsenko V. A., Gismatulin A. A., Orlov O. M. Memory properties of SiO_x and SiN_x -based memristors. *Nanobiotechnology Reports*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. 722–731. <https://doi.org/10.1134/s2635167621060070>
2. Jiang X., Ma Z., Xu J., Chen K., Xu L., Li W., Huang X., Feng D. a- SiN_x :H-based ultra-low power resistive random access memory with tunable Si dangling bond conduction paths. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, art. 15762. <https://doi.org/10.1038/srep15762>
3. Yen T. J., Chin A., Gritsenko V. High performance all nonmetal SiN_x resistive random access memory with strong process dependence. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, art. 2807. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59838-y>
4. Gismatulin A. A., Kamaev G. N., Volodin V. A., Gritsenko V. A. Charge transport mechanism in the forming-free memristor based on PECVD silicon oxynitride. *Electronics*, 2023, vol. 12, no. 3, art. 598. <https://doi.org/10.3390/electronics12030598>

5. Vasileiadis N., Karakolis P., Mandylas P., Ioannou-Sougleridis V., Normand P., Perego M., Komninou P., Ntinis V., Fyrigos I.-A., Karafyllidis I. G., Sirakoulis G. Ch., Dimitrakis P. Understanding the role of defects in Silicon Nitride-based resistive switching memories through oxygen doping. *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 2021, vol. 20, pp. 356–364. <https://doi.org/10.1109/tnano.2021.3072974>
6. Gritsenko V. A., Perevalov T. V., Orlov O. M., Krasnikov G. Ya. Nature of traps responsible for the memory effect in silicon nitride. *Applied Physics Letters*, 2016, vol. 109, no. 6, art. 062904. <https://doi.org/10.1063/1.4959830>
7. Novikov Yu. N., Kamaev G. N., Prosvirin I. P., Gritsenko V. A. Memory properties and short-range order in silicon oxynitride-based memristors. *Applied Physics Letters*, 2023, vol. 122, no. 23, art. 232903. <https://doi.org/10.1063/5.0151211>
8. Waser R., Dittmann R., Staikov G., Szot K. Redox-based resistive switching memories – nanoionic mechanisms, prospects, and challenges. *Advanced Materials*, 2009, vol. 21, no. 25–26, pp. 2632–2663. <https://doi.org/10.1002/adma.200900375>
9. Koval'chuk N. S., Demidovich S. A., Vlasukova L. A., Parkhomenko I. N., Komarov F. F. Mechanical stress in SiN_x films grown by high density plasma enhanced chemical vapor deposition. *Inorganic Materials*, 2022, vol. 58, no. 9, pp. 906–911. <https://doi.org/10.1134/s0020168522090072>
10. Parkhomenko I., Vlasukova L., Komarov F., Kovalchuk N., Demidovich S., Zhussupbekova A., Zhussupbekov K., Shvets I. V., Milchanin O., Zhigulin D., Romanov I. Effect of rapid thermal annealing on Si-based dielectric films grown by ICP-CVD. *ACS Omega*, 2023, vol. 8, no. 33, pp. 30768–30775. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04997>
11. Wang J., Pan X., Luo W., Shuai Y., Zeng H., Xie Q., Huang S., Wu C., Zhang W. Voltage-programmable negative differential resistance in memristor of single-crystalline lithium niobate thin film. *Applied Physics Letters*, 2022, vol. 120, no. 3, art. 032901. <https://doi.org/10.1063/5.0070132>
12. Ascoli A., Menzel S., Rana V., Kempen T., Messaris I., Demirkol A. S., Schulten M., Siemon A., Tetzlaff R. A deep study of resistance switching phenomena in TaO_x ReRAM cells: system-theoretic dynamic route map analysis and experimental verification. *Advanced Electronic Materials*, 2022, vol. 8, no. 8, art. 2200182. <https://doi.org/10.1002/aelm.202200182>
13. Sonoda K., Tsukuda E., Tanizawa M., Yamaguchi Y. Electron trap level of hydrogen incorporated nitrogen vacancies in silicon nitride. *Journal of Applied Physics*, 2015, vol. 117, no. 10, art. 104501. <https://doi.org/10.1063/1.4914163>
14. Warren W. L., Seager C. H., Robertson J., Kanicki J., Poindexter E. H. Creation and properties of nitrogen dangling bond defects in silicon nitride thin films. *Journal of the Electrochemical Society*, 1996, vol. 143, no. 11, pp. 3685–3691. <https://doi.org/10.1149/1.1837272>
15. Vasilyev V. Yu. Silicon nitride thin film deposition for microelectronics and microsystems technologies. Part 8: Hydrogen influence on basic film properties. *Nano- i mikrosistemnaya tekhnika = Nano and Microsystems technology*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 352–367 (in Russian).

Информация об авторах

Романов Иван Александрович – заведующий лабораторией. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 5, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: romivan@bsu.by.

Ковальчук Наталья Станиславовна – канд. техн. наук, заместитель генерального директора–главный инженер. ОАО «Интеграл» (ул. Казинца, 121А, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nkovalchuk@integral.by.

Власукова Людмила Александровна – канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 5, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlasukova@bsu.by.

Пархоменко Ирина Николаевна – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (ул. Курчатова, 5, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: parkhomenko@bsu.by.

Комаров Фадей Фадеевич – академик, д-р физ.-мат. наук, заведующий лабораторией. Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ (ул. Курчатова, 7, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: komarovf@bsu.by.

Демидович Сергей Александрович – ведущий инженер. ОАО «Интеграл» (ул. Казинца, 121А, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sdemidovich@integral.by.

Information about the authors

Romanov Ivan A. – Head of the Laboratory. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romivan@bsu.by.

Kovalchuk Natalia S. – Ph. D. (Engineering), Deputy General Director – Chief Engineer. Joint Stock Company “Integral” (121A, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nkovalchuk@integral.by.

Vlasukova Liudmila A. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlasukova@bsu.by.

Parkhomenko Irina N. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Leading Researcher. Belarusian State University (5, Kurchatov Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: parkhomenko@bsu.by.

Komarov Fadei F. – Academician, D. Sc. (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory. A. N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems (7, Kurchatov Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: komarovf@bsu.by.

Demidovich Sergey A. – Leading Engineer. Joint Stock Company “Integral” (121A, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sdemidovich@integral.by.

ХИМИЯ
CHEMISTRYУДК 547.814.5
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>Поступило в редакцию 31.07.2024
Received 31.07.2024**Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов, В. И. Линник, академик Ф. А. Лахвич***Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***СИНТЕЗ 2-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОИДОВ
С НЕАРОМАТИЧЕСКИМ ЦИКЛОМ А НА ОСНОВЕ
2-[2-(АРИЛ)АЦЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ
И АНГИДРИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Аннотация. Предложен простой и удобный метод синтеза 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А, заключающийся в ацилировании 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов ангидридами карбоновых кислот и внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации образующихся при этом енолацилатов в присутствии основных агентов (триэтиламин, ацетат натрия, карбонат калия). 2-[2-(Арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы получены конденсацией 5-замещенных циклогексан-1,3-дионов с арилукусными кислотами под действием дициклогексилкарбодиимида и катализируемой 4-(диметиламино)пиридином О–С-изомеризацией образующихся при этом О-ацилатов.

Ключевые слова: димедон, 5-мезитилциклогексан-1,3-дион, арилукусные кислоты, 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы, ангидриды карбоновых кислот, аналоги изофлавоноидов, химический синтез

Для цитирования. Синтез 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А на основе 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов и ангидридов карбоновых кислот / Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов, В. И. Линник, Ф. А. Лахвич // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 32–39. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>

Felix S. Pashkovsky, Dmitry B. Rubinov, Vladislav I. Linnik, Academician Fedor A. Lakhvich*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***SYNTHESIS OF 2-ALKYL-SUBSTITUTED ISOFLAVONOID ANALOGUES
WITH NON-AROMATIC RING A ON THE BASIS OF 2-[2-(ARYL)ACETYL]CYCLOHEXANE-1,3-DIONES
AND CARBOXYLIC ACID ANHYDRIDES**

Abstract. A simple and convenient method for the synthesis of 2-alkyl-substituted analogues of isoflavonoids with non-aromatic ring A is proposed. The method consists of acylation of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones with carboxylic acid anhydrides followed by intramolecular aldol-crotonic condensation of the resulting enolacylates in the presence of basic agents (triethylamine, sodium acetate, potassium carbonate). 2-[2-(Aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones were obtained by condensation of 5-substituted cyclohexane-1,3-diones with arylacetic acids under the action of dicyclohexylcarbodiimide and 4-(dimethylamino)pyridine-catalyzed O–C isomerization of the resulting O-acylates.

Keywords: dimedone, 5-mesitylcyclohexane-1,3-dione, arylacetic acids, 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones, carboxylic acid anhydrides, isoflavonoid analogues, chemical synthesis

For citation. Pashkovsky F. S., Rubinov D. B., Linnik V. I., Lakhvich F. A. Synthesis of 2-alkyl-substituted isoflavonoid analogues with non-aromatic ring A on the basis of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones and carboxylic acid anhydrides. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 32–39 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>

Введение. Флавоноиды – вторичные метаболиты растений – представляют собой одну из обширнейших и важнейших групп природных полифенольных соединений вследствие повсеместного их распространения в растительном мире и широкого спектра их биологического дей-

ствия. Им присуща антиоксидантная, противоопухолевая, противовоспалительная, антибактериальная, противопаразитарная и противовирусная активность. Флавоноиды обладают кардио-защитным, нейропротекторным, гепатопротекторным, радиопротекторным, иммуномодулирующим, противодиабетическим и омолаживающим действием [1–4]. Комплекс флавоноидных соединений, включающих кверцетин, гесперидин и рутин, называемый витамином Р, используется при лечении заболеваний кровеносных сосудов, гипертонии, кори, скарлатины, сыпного тифа и т. д. Поэтому многие полезные и лечебные свойства растительных сборов и продуктов растительного происхождения обусловлены наличием в них флавоноидов.

К важнейшему и широко распространенному в природе классу биоактивных флавоноидов относятся соединения, содержащие в своей структуре хромановый скелет, в том числе производные флавона и изофлавона, отличающиеся друг от друга различным положением ароматического заместителя (цикла В) в пираноновом гетероциклическом фрагменте С (рис. 1).

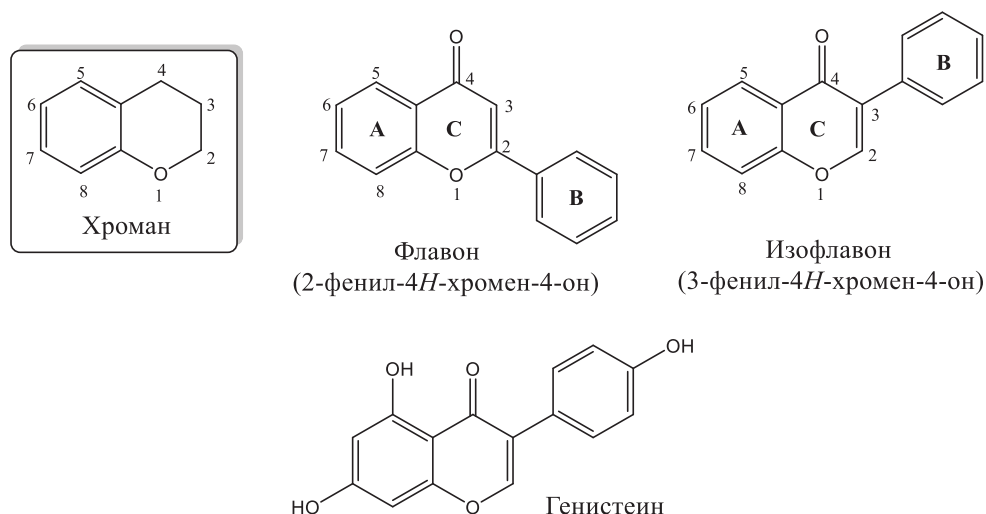


Рис. 1. Структура флавоноидов хроманового ряда
Fig. 1. Structure of flavonoids of the chroman series

Касательно изофлавоноидов следует особо отметить, что согласно данным эпидемиологических исследований, частое употребление в пищу богатых этими биоактивными веществами продуктов из сои и других растений семейства бобовых способствует более низкому риску развития гормонально-зависимых видов рака, таких как рак молочной железы и рак простаты [5; 6]. Изофлавоноиды защищают сердечно-сосудистую систему и способствуют укреплению костной ткани [7; 8], поэтому их относят к числу многообещающих кандидатов для лечения онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Изофлавоноиды относятся к фитоэстрогенам – вследствие их структурной близости к 17- β -эстрадиолу они оказывают свой биологический эффект через взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами. В связи с этим их рассматривают и в качестве перспективных средств лечения климактерического синдрома (синдрома менопаузы) [9; 10].

В последнее время значительные усилия исследователей направлены на поиск среди природных флавоноидов и их синтетических аналогов эффективных и безопасных средств лечения онкологических заболеваний. При этом среди изофлавоноидов особое внимание уделяют генистеину (рис. 1), обладающему высокой активностью против нескольких видов рака, таких как рак молочной железы, простаты, кишечника, печени и желудка за счет модификации им клеточного цикла, индукции апоптоза и антиангиогенного действия. В последнем случае это приводит к ограничению метастазирования. Примечательно, что генистеин продемонстрировал синергетический эффект с хорошо известными противоопухолевыми препаратами, такими как доксорубин, тамоксифен и доцетаксел, что указывает на возможное его применение в комбинированной терапии [11].

Недавно нами было показано, что аналоги флавоноидов и изофлавоноидов, имеющие неароматический характер цикла А, а также содержащие в своей структуре мезитиленовый фрагмент, проявляют заметную антипролиферативную активность в отношении ряда раковых клеточных линий [12; 13]. В продолжение исследований по синтезу аналогов флавоноидов и изофлавоноидов с потенциальной противоопухолевой активностью в настоящей работе нами предложен простой метод синтеза 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А на основе 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов.

Результаты и их обсуждение. Исходные 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы (**3а–д**) были получены однореакторным синтезом, включающим конденсацию легкодоступных димедона (**1а**) и 5-мезитилциклогексан-1,3-диона (**1б**) с арилукусными кислотами (**2а–г**) под действием диметилциклогексилкарбодиимида (DCC) в присутствии триэтиламина с образованием в качестве промежуточных продуктов реакции О-ацилатов **I**, которые *in situ* претерпевают О–С-изомеризацию в присутствии 0,5 эквивалента 4-(диметиламино)пиридина (DMAP). Выход β-трикарбонильных соединений (**3а–д**) по указанному методу составил 64–92 %.

К настоящему времени описаны два метода синтеза изофлавонов с метильным заместителем в положении 2. Первый метод включает кипячение 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-(4-хлорфенил)-этанона в избытке уксусного ангидрида и триэтиламина при 120–130 °С в отсутствие растворителя. При этом выход целевого 2-метилзамещенного изофлавона по этой методике составил 68 % [14]. Второй более мягкий метод заключается во взаимодействии *орто*-[2-(арил)ацетил]производных фенола, а также α-нафтола с уксусным ангидридом в тетрагидрофуране в присутствии гидроксида натрия [15]. Однако в этом случае не всегда образуются целевые хромоны.

β-Трикарбонильные соединения (**3а–д**) являются алифатическими аналогами *орто*-[2-(арил)ацетил]производных фенола. В связи с этим на первом этапе нами исследовано взаимодействие соединения (**3а**) с уксусным ангидридом в условиях, описанных в [14]. Показано, что вследствие жестких условий протекания реакции при взаимодействии этого соединения с избытком уксусного ангидрида и триэтиламина при 120–130 °С без растворителя выход целевого флавона (**4а**)

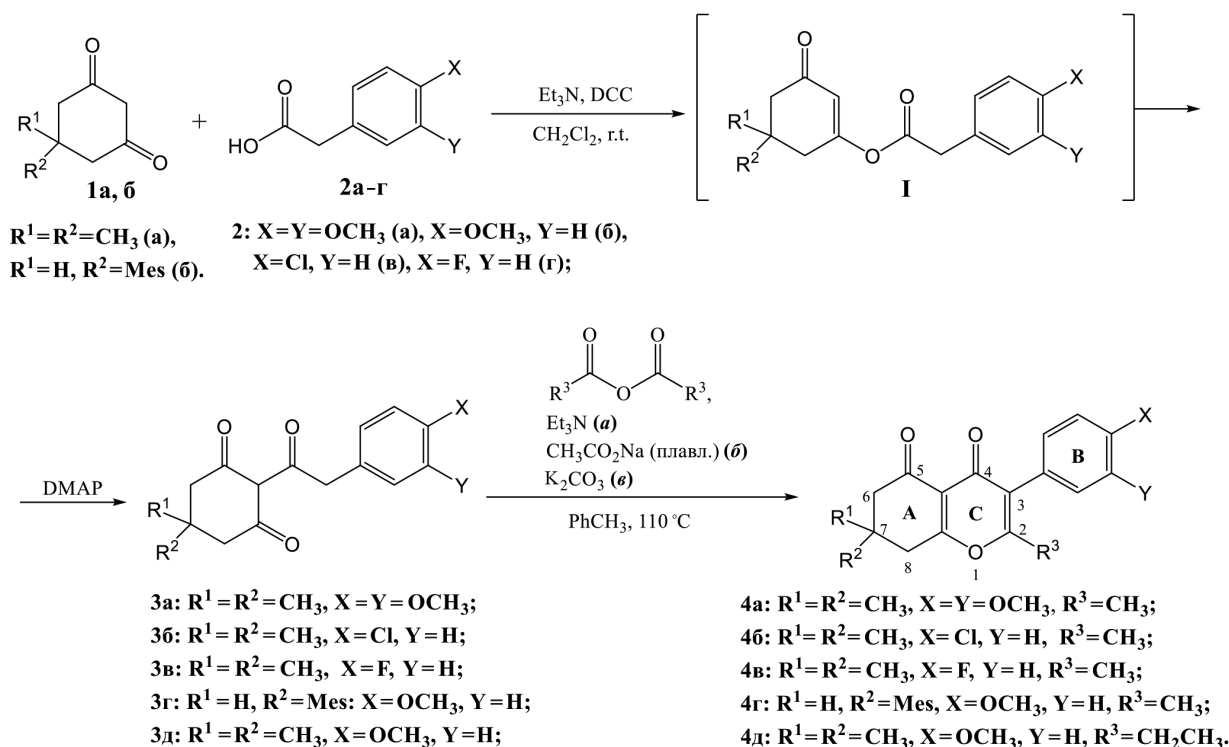


Рис. 2. Синтез 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов и 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов на их основе

Fig. 2. Synthesis of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones and 2-alkyl-substituted isoflavonoid analogues on their basis

оказался крайне низким. Проведение же указанной реакции в кипящем толуоле позволило поднять выход соединения (**4a**) до 40 %. В то же время выход изофлавоноидных аналогов (**4б, в**) по этой методике составил 81 и 85 % соответственно. Кроме более мягких условий проведения синтеза указанный метод имеет то преимущество, что позволяет контролировать полноту протекания реакции хроматографическими методами.

Нами исследовано использование ацетата натрия и карбоната калия в качестве основных агентов, а также пропионового ангидрида в этой реакции. Показано, что при взаимодействии циклического β-трикарбонильного соединения (**3г**) с уксусным ангидридом в присутствии плавящего ацетата натрия в кипящем толуоле изофлавоноидный аналог (**4г**) с мезитильным заместителем в цикле А образуется с выходом 72 %. А при кипячении в толуоле смеси β-трикетона (**3д**) и пропионового ангидрида в присутствии карбоната калия аналог (**4д**) с этильным заместителем в положении 2 хромененового скелета был получен с выходом 75 % (рис. 2).

Формирование гетероциклической системы С 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов в предлагаемом методе состоит в первоначальном О-ацилировании находящихся в енольной форме β-трикарбонильных соединений (**3a–д**) ангидридами карбоновых кислот с образованием в качестве промежуточных продуктов реакции енолацилатов II. Последние в условиях основного катализа претерпевают внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию в результате атаки карбонильной группы О-ацильного заместителя пространственно сближенной с ней метиленовой компоненты в 2-(арил)ацетильном фрагменте (рис. 3).

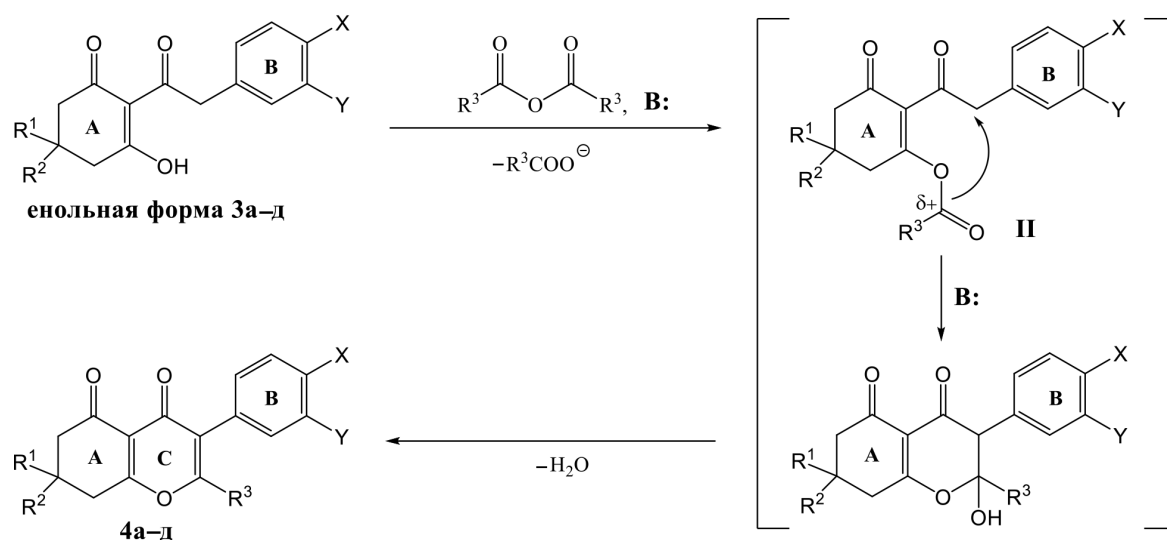


Рис. 3. Формирование гетероциклической системы С аналогов изофлавоноидов

Fig. 3. Construction of heterocyclic system C of isoflavonoid analogues

Экспериментальная часть. Температуры плавления полученных соединений измерены на блоке Voëtius. Спектры ЯМР ¹H (500 МГц) и ¹³C (125 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 с использованием остаточного сигнала CDCl₃ в качестве внутреннего стандарта (7,26 м. д. для ядер ¹H, 77,0 м. д. для ядер ¹³C). Различение сигналов первичных, вторичных, третичных и четвертичных атомов углерода в спектре ¹³C синтезированных веществ проводилось на основании результатов эксперимента DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Спектры ЯМР ¹⁹F соединений (**3в, 4в**) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (470 МГц) в растворе CDCl₃ с использованием в качестве внешнего стандарта α,α,α-трифтортолуола (реперный сигнал при -63 м. д.). Масс-спектры полученных соединений зарегистрированы на комплексе Agilent 6890N Network GC System с масс-детектором Agilent 5975 inert MSD в режиме электронной ионизации при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol

UV-254 или Alufol UV-254 (Merck). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Fluka) и окись алюминия.

Синтез 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов (3а–д). К суспензии 0,01 моль димедона (**1а**) либо 5-мезитилциклогексан-1,3-дионона (**1б**) в 30 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавили 1,5 мл (0,011 моль) триэтиламина. К полученному раствору триэтиламмониной соли последовательно добавили 0,61 г (50 мол. %) 4-(диметиламино)пиридина, 0,01 моль соответствующей арилуксусной кислоты (**2**) и, наконец, по порциям – 2,47 г (0,011 моль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Выпавшую дициклогексилмочевину отфильтровали и промыли хлористым метиленом. Фильтраты объединили и промыли 0,1 н соляной кислотой, затем – водой и сушили сульфатом натрия. После отделения от осушителя хлористый метилен упарили в вакууме. Продукты реакции в остатке перекристаллизовывали либо хроматографировали на колонке с силикагелем.

2-[2-(3,4-Диметоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3а). Выход 64 %. Т. пл. 117–119 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1,07 с (6H, 2CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,53 с (2H, CH_2 цикла), 3,85 с (3H, OCH_3), 3,86 с (3H, OCH_3), 4,32 с (2H, CH_2 цепи), 6,80–6,84 м (3H_{аром}), 17,95 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,1 (2CH_3), 30,7 (C), 45,6 (CH_2 цикла), 46,6 (CH_2 цикла), 52,6 (CH_2 цепи), 55,8 (2OCH_3), 111,0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 111,7 (C), 112,9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 148,0 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 148,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,1 (C), 197,5 (C), 202,9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [$\text{M}]^+$ (33), 167 (45), 152 (100), 151 (50), 83 (29).

2-[2-(4-Хлорфенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3б). Выход 71 %. Т. пл. 107–108 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., *J*, Гц): 1,07 с (6H, 2CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,54 с (2H, CH_2 цикла), 4,35 с (2H, CH_2 цепи), 7,21 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 7,28 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 17,81 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,1 (2CH_3), 30,7 (C), 45,6 (CH_2 цикла), 46,5 (CH_2 цикла), 52,5 (CH_2 цепи), 111,7 (C), 128,5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131,2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132,8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132,9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 195,1 (C), 197,4 (C), 202,3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 [$\text{M}]^+$ (19), 167 (100), 125 (17), 83 (41).

2-[2-(4-Фторфенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3в). Выход 79 %. Т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., *J*, Гц): 1,07 с (6H, 2CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,55 с (2H, CH_2 цикла), 4,35 с (2H, CH_2 цепи), 7,00 т (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 8,5$), 7,24 д. д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5, $^4J_{\text{H-F}}$ 5,5), 17,86 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д.): –115,94. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,2 (2CH_3), 30,7 (C), 45,4 (CH_2 цикла), 46,5 (CH_2 цикла), 52,5 (CH_2 цепи), 111,7 (C), 115,2 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 21 Гц, $\text{C}^3\text{H} + \text{C}^5\text{H}$), 130,1 д ($\text{C}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{C-F}}$ 2,4 Гц), 131,3 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 8 Гц, $\text{C}^2\text{H} + \text{C}^6\text{H}$), 161,9 д ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{F}$, $^1J_{\text{C-F}}$ 245 Гц), 195,1 (C), 197,4 (C), 202,6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [$\text{M}]^+$ (49), 167 (100), 109 (30), 83 (44).

5-Мезитил-2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3г). Выход 92 %. Т. пл. 104–105 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., *J*, Гц): 2,26 с (3H, CH_3), 2,37 уш. с (6H, 2CH_3), 2,61 д. д. д (1H, H^6_e , $^2J_{\text{H-H}}$ 16,5, $^3J_{\text{H-H}}$ 6, $^5J_{\text{H-H}}$ 4,0, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^4J_{\text{H-H}}$ 2,0), 2,69 д. д. д (1H, H^4_e , $^2J_{\text{H-H}}$ 18,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 4, $^5J_{\text{H-H}}$ 4,0, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^4J_{\text{H-H}}$ 2,0), 3,13 д. д (1H, H^6_a , $^2J_{\text{H-H}}$ 16,5, $^3J_{\text{H-H}}$ 6, $^5J_{\text{H-H}}$ 14,0), 3,32 (1H, H^4_a , $^2J_{\text{H-H}}$ 18,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 4, $^5J_{\text{H-H}}$ 14,0), 3,79 т. т (1H, H^5 , $^3J_{\text{H-H}}$ 5, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^6J_{\text{H-H}}$ 14,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 5, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^6J_{\text{H-H}}$ 4,0), 3,81 с (3H, OCH_3), 4,33 д (1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{H}_\beta\text{Ar}$, $^2J_{\text{H-H}}$ 16,0), 4,40 д (1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{H}_\alpha\text{Ar}$, $^2J_{\text{H-H}}$ 16,0), 6,86 уш. с (2H_{аром} Mes), 6,88 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 9,0), 7,25 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 9,0), 18,08 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 20,6 (2CH_3), 21,8 (CH_3), 32,5 (CH), 37,1 (CH_2 цикла), 42,9 (CH_2 цикла), 45,5 (CH_2 цепи), 55,2 (OCH_3), 112,2 (C), 113,9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130,9 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 133,7 ($2\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136,6 (C), 158,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,2 (C), 198,3 (C), 203,7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 [$\text{M}]^+$ (23), 257 (18), 122 (100), 121 (44), 107 (46).

2-[2-(4-Метоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3д). Выход 88 %. Т. пл. 81–83 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1,07 с (6H, 2CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,53 с (2H, CH_2 цикла), 3,78 с (3H, OCH_3), 4,33 с (2H, CH_2 цепи), 6,85 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 7,20 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 17,96 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,2 (2CH_3), 30,7 (C), 45,3 (CH_2 цикла), 46,6 (CH_2 цикла), 52,6 (CH_2 цепи), 55,2 (OCH_3), 111,7 (C), 113,9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130,9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 158,6 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,1 (C), 197,5 (C), 203,1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [$\text{M}]^+$ (68), 167 (78), 122 (100), 121 (64), 83 (35).

а. Синтез 3-арил-2-алкил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дионов (4а–в). К раствору 0,0005 моль 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионона (**3а–в**) в 10 мл толуола по каплям добави-

ли 0,56 мл (0,004 моль) триэтиламина и 0,47 мл (0,005 моль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили до исчезновения исходных веществ на хроматограмме реакционной смеси. Толуол упарили в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и полученный раствор обработали 1 н раствором соляной кислоты, а затем водой. Раствор сушили сульфатом натрия. После фильтрования и упаривания растворителя в вакууме остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия (элюент – хлороформ).

3-(3,4-Диметоксифенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4а). Выход 40 %. Т. пл. 158–161 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,13 с (6H, 2CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 2,40 с (2H, CH_2), 2,74 с (2H, CH_2), 3,82 с (3H, OCH_3), 3,86 с (3H, OCH_3), 6,70 д. д (1H, $\text{H}^6_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$, $^4J_{2,0}$), 6,76 д (1H, $\text{H}^2_{\text{аром}}$, $^4J_{2,0}$), 6,85 д (1H, $\text{H}^5_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,1 (2CH_3), 31,8 (C), 42,3 (CH_2), 52,3 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 110,8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 117,8 (C), 122,4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124,0 (C), 128,9 (C), 148,5 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 148,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 161,2 (C), 173,9 (C), 175,1 (C), 194,1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 [M^+] (100), 341 ($\text{M}-\text{CH}_3$) (100), 327 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (43,5).

3-(4-Хлорфенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4б). Выход 81 %. Т. пл. 232–235 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,16 с (6H, 2CH_3), 2,20 с (3H, CH_3), 2,43 с (2H, CH_2), 2,75 с (2H, CH_2), 7,15 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$), 7,36 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,2 (2CH_3), 31,8 (C), 42,3 (CH_2), 52,4 (CH_2), 118,0 (C), 128,3 (C), 128,5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131,5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134,1 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{Cl}$), 161,1 (C), 173,4 (C), 175,1 (C), 193,7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (20), 317 (41), 316 [M^+] (62), 315 (100), 301 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (13), 115 (47).

3-(4-Фторфенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4в). Выход 85 %. Т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,16 с (6H, 2CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 2,43 с (2H, CH_2), 2,76 с (2H, CH_2), 7,08 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 8,5$), 7,19 д. д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}} 8,5$, $^4J_{\text{H-F}} 5,5$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д.): –113,67. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,2 (2CH_3), 31,9 (C), 42,4 (CH_2), 52,4 (CH_2), 115,3 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}} 21,6$ Гц, $\text{C}^3\text{H} + \text{C}^5\text{H}$), 118,0 (C), 127,4 д ($\text{C}^1_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{C-F}} 2,4$ Гц), 128,4 (C), 131,9 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{C-F}} 8$ Гц, $\text{C}^2\text{H} + \text{C}^6\text{H}$), 161,2 (C), 162,5 д ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{F}$, $^1J_{\text{C-F}} 247$ Гц), 173,6 (C), 175,2 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 [M^+] (62), 299 (100), 285 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (11), 178 (25), 133 (46).

б. Синтез 7-мезитил-3-(4-метоксифенил)-2-метил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-диона (4г). К раствору 0,76 г (0,002 моль) 5-мезитил-2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]циклогексан-1,3-диона (**3г**) в 10 мл толуола добавили 0,164 г (0,002 моль) плавленого ацетата натрия и 0,47 мл (0,005 моль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 8 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили сульфатом магния. После фильтрования растворитель упаривали в вакууме. Продукт реакции (**4г**) кристаллизовали из смеси толуол–гексан 1 : 2. Выход 72 %. Т. пл. 197–199 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 2,24 с (3H, CH_3), 2,27 с (3H, CH_3), 2,63 уш. с (6H, 2CH_3), 2,65 д. д. д (1H, H^6_e , $^2J_{16,0}$, $^3J_{\text{H}^6_e/\text{H}^a} 4,0$, $^4J_{\text{H}^6_e/\text{H}^e} 1,0$), 2,85 д. д. д (1H, H^8_e , $^2J_{18,5}$, $^3J_{\text{H}^8_e/\text{H}^a} 5,0$, $^4J_{\text{H}^8_e/\text{H}^e} 1,0$), 3,19 д. д (1H, H^6_a , $^2J_{16,0}$, $^3J_{\text{H}^6_a/\text{H}^a} 14,5$), 3,52 д. д (1H, H^8_a , $^2J_{18,5}$, $^3J_{\text{H}^8_a/\text{H}^a} 13,0$), 3,82 с (3H, OCH_3), 3,90–3,97 м (1H, H^7), 6,88 уш. с ($2\text{H}_{\text{аром}}$ Mes), 6,93 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$), 7,16 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 20,6 (2CH_3), 21,8 (CH_3), 32,7 (CH_2), 33,3 (CH), 42,6 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 113,7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 118,6 (C), 123,6 (C), 128,9 (C), 130,9 широк. ($2\text{CH}_{\text{аром}}$ Mes), 131,3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133,5 ($2\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,1 ($\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,8 (C), 159,3 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 160,6 (C), 174,0 (C), 175,9 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 [M^+] (6), 401 (31), 400 (100), 399 (69), 237 (37), 207 (36).

в. Синтез 3-(4-метоксифенил)-2-этил-7,7-диметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-диона (4д). К раствору 0,58 г (0,002 моль) 2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (**3д**) в 10 мл толуола добавили 0,14 г (0,001 моль) безводного карбоната калия и 0,76 мл (0,006 моль) пропионового ангидрида. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 8 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили сульфатом магния. После фильтрования растворитель упаривали в вакууме. Целевое соединение (**4д**) кристаллизовали из смеси толуол–гексан 1 : 2. Выход 75 %. Т. пл. 124–125 °С. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl₃, δ, м. д., J, Гц): 1,16 с (6H, 2CH₃), 1,18 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7,5), 2,43 с (2H, CH₂ цикла), 2,49 к (2H, CH₂CH₃, ³J 7,5), 2,76 с (2H, CH₂ цикла), 3,81 с (3H, OCH₃), 6,92 д (2H_{аром}, ³J 8,5), 7,12 д (2H_{аром}, ³J 8,5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 11,8 (CH₂CH₃), 25,2 (CH₂CH₃), 28,2 (2CH₃), 31,8 (C), 42,3 (CH₂ цикла), 52,5 (CH₂ цикла), 55,2 (OCH₃), 113,7 (2CH_{аром}), 117,9 (C), 123,7 (C_{аром}), 128,3 (C), 131,2 (2CH_{аром}), 159,3 (C_{аром}-OCH₃), 165,0 (C), 174,1 (C), 175,0 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 326 [M]⁺ (87), 325 (100), 311 [M - CH₃]⁺ (25), 145 (42).

Заключение. Таким образом, нами предложен простой и удобный метод синтеза 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А, заключающийся в кипячении 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов и ангидридов карбоновых кислот в толуоле в присутствии основных агентов (триэтиламин, ацетат натрия, карбонат калия). Полученные соединения представляют интерес в качестве новых потенциальных противоопухолевых средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Dias, M. C. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity / M. C. Dias, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, N 17. – Art. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
2. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids / S. Chen, X. Wang, Y. Cheng [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, N 13. – Art. 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
3. Liga, S. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques / S. Liga, C. Paul, F. Péter // *Plants*. – 2023. – Vol. 12, N 14. – Art. 2732. <https://doi.org/10.3390/plants12142732>
4. Flavonoid production: current trends in plant metabolic engineering and *de novo* microbial production / H. Tariq, S. Asif, A. Andleeb [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – Art. 124. <https://doi.org/10.3390/metabo13010124>
5. Gryniewicz, G. Isoflavone research towards healthcare applications / G. Gryniewicz // *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. – 2020. – Vol. 6. – Art. 48. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.112>
6. The role of isoflavones in the prevention of breast cancer and prostate cancer / T. Pejčić, M. Zeković, U. Bumbaširević [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, N 2. – Art. 368. <https://doi.org/10.3390/antiox12020368>
7. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling / P. Ramesh, R. Jagadeesan, S. Sekaran [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
8. Yari, Z. Review of isoflavones and their potential clinical impacts on cardiovascular and bone metabolism markers in peritoneal dialysis patients / Z. Yari // *Preventive Nutrition and Food Science*. – 2022. – Vol. 27, N 4. – P. 347–353. <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.4.347>
9. Isoflavones / L. Křížová, K. Dadáková, J. Kašparovská, T. Kašparovský // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 6. – Art. 1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
10. Sajid, M. Recent advances in heterologous synthesis paving way for future green-modular bioindustries: a review with special reference to isoflavonoids / M. Sajid, S. R. Stone, P. Kaur // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 9. – Art. 673270. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673270>
11. Anticancer perspectives of genistein: a comprehensive review / H. Nacem, U. Momal, M. Imran [et al.] // *International Journal of Food Properties*. – 2023. – Vol. 26, N 2. – P. 3305–3341. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2281257>
12. Поиск новых противоопухолевых средств среди синтетических соединений флавоноидного ряда / С. Э. Огурцова, Д. Б. Рубинов, Ф. С. Пашковский [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф.* – Минск, 2023. – С. 422–425.
13. Цитотоксическая активность новых синтетических соединений ряда флавоноидов / С. Э. Огурцова, Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.* – Минск, 2022, вып. 32. – С. 186–191.
14. Gazard, M. M. Synthesis of isoflavone-amino-acid conjugates / M. M. Gazard, M. S. Frasinuk // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – Vol. 55, N 5. – P. 813–817. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02821-5>
15. Ac₂O-Mediated dearylacetylation dimerization of 2-arylacetyl-1-naphthols: synthesis of naphtho[1,2-*b*]furan-3-ones / M.-Y. Chang, K.-T. Chen, Y.-T. Hsiao, S.-M. Chen // *Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85, N 5. – P. 3605–3616. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03298>

References

1. Dias M. C., Pinto D. C. G. A., Silva A. M. S. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 17, art. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
2. Chen S., Wang X., Cheng Y., Gao H., Chen X. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 13, art. 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
3. Liga S., Paul C., Péter F. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques. *Plants*, 2023, vol. 12, no. 14, art. 2732. <https://doi.org/10.3390/plants12142732>
4. Tariq H., Asif S., Andleeb A., Hano C., Abbasi B. H. Flavonoid production: current trends in plant metabolic engineering and *de novo* microbial production. *Metabolites*, 2023, vol. 13, no. 1, art. 124. <https://doi.org/10.3390/metabo13010124>

5. Gryniewicz G. Isoflavone research towards healthcare applications. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2020, vol. 6, art. 48. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.112>
6. Pejić T., Zeković M., Bumbaširević U., Kalaba M., Vovk I., Bensa M., Popović L., Tešić Ž. The role of isoflavones in the prevention of breast cancer and prostate cancer. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 2, art. 368. <https://doi.org/10.3390/antiox12020368>
7. Ramesh P., Jagadeesan R., Sekaran S., Dhanasekaran A., Vimalraj S. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, vol. 12, art. 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
8. Yari Z. Review of isoflavones and their potential clinical impacts on cardiovascular and bone metabolism markers in peritoneal dialysis patients. *Preventive Nutrition and Food Science*, 2022, vol. 27, no. 4, pp. 347–353. <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.4.347>
9. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 6, art. 1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
10. Sajid M., Stone S. R., Kaur P. Recent advances in heterologous synthesis paving way for future green-modular bioindustries: a review with special reference to isoflavonoids. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, vol. 9, art. 673270. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673270>
11. Naem H., Momal U., Imran M., Shahbaz M., Hussain M., Alsagaby S. A., Al Abdulmonem W., Umar M., Mujtaba A., El-Ghorab A. H., Ghoneim M. M., Shaker M. E., Abdelgawad M. A., AL JBawi E. Anticancer perspectives of genistein: a comprehensive review. *International Journal of Food Properties*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 3305–3341. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2281257>
12. Ogurtsova S. E., Rubinov D. B., Pashkovsky F. S., Tumar E. M., Savin A. O. Search for new antitumor agents among synthetic flavonoid compounds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Health and environment: collection of materials of the International scientific and practical conference]. Minsk, 2023, pp. 422–425 (in Russian).
13. Ogurtsova S. E., Pashkovsky F. S., Rubinov D. B., Chukarina T. V., Prokopovich O. A. Cytotoxic activity of new synthetic flavonoid compounds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik nauchnykh trudov* [Health and environment: collection of scientific papers]. Minsk, 2022, iss. 32, pp. 186–191 (in Russian).
14. Gazard M. M., Frasinjuk M. S. Synthesis of isoflavone-amino-acid conjugates. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, no. 5, pp. 813–817. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02821-5>
15. Chang M.-Y., Chen K.-T., Hsiao Y.-T., Chen S.-M. Ac₂O-Mediated dearylacetylative dimerization of 2-arylacetyl-1-naphthols: synthesis of naphtho[1,2-*b*]furan-3-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol. 85, no. 5, pp. 3605–3616. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03298>

Информация об авторах

Пашковский Феликс Сигизмундович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Рубинов Дмитрий Брониславович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubinov@iboch.by.

Линник Владислав Игоревич – магистр, мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad.linnik00@gmail.com.

Лаквич Федор Адамович – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by.

Information about the authors

Pashkovsky Felix S. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Rubinov Dmitry B. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubinov@iboch.by.

Linnik Vladislav I. – Master of Science, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad.linnik00@gmail.com.

Lakhvich Fedor A. – Academician, D. Sc. (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: lakhvich@iboch.by.

БИОЛОГИЯ**BIOLOGY**

UDC 582.782:581.552:58.02

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-40-47>

Received 30.09.2024

Поступило в редакцию 30.09.2024

**Alena V. Spirydovich¹, Polina S. Shabunya², Alena D. Ahabalayeva¹, Alla M. Deeva¹,
Yulia K. Vinogradova³, Nastassia B. Vlasava^{1,4}, Michael A. Kost⁴,
Academician Vladimir N. Reshetnikov¹**

¹Central Botanical Gardens of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus³Tsitsin Main Botanical Garden of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation⁴Matthaei Botanical Gardens, Ann Arbor, United States of America

**VARIABILITY OF SECONDARY METABOLITES IN THE BARK
OF *RHAMNUS CATHARTICA* L. FROM NATIVE AND INTRODUCED POPULATION**

Abstract. The European buckthorn (*Rhamnus cathartica* L.) – a shrub native to most parts of Europe and Western Asia – has been successfully naturalized in the Midwest and Northeast of the USA, dominating various habitats and displacing native species. It is known that *Rhamnus cathartica* L. plants contain a wide range of secondary metabolites with pharmacological effects. Permanent sample plots with *R. cathartica* – the species native for Belarus (two sites) and invasive in the USA (two sites) – were selected. This study investigated the level of anthraquinones, catechins, and leucoanthocyanins, and identified anthraquinones using HPLC with mass spectrometry and UV detection, showing a significant variation in these indicators depending on the conditions and the geographical area of growth. *Rhamnus cathartica* chemorases were identified, which will allow further isolation of samples with a required set of phenolic compounds and a directed selection for obtaining artificially introduced populations with an increased content of one or another valuable compound.

Keywords: European buckthorn (*Rhamnus cathartica* L.), Belarus, regions of the Upper Midwest, USA, anthraquinones, HPLC method with mass spectrometric and UV detector, catechins, leucoanthocyanins

For citation. Spirydovich A. V., Shabunya P. S., Ahabalayeva A. D., Deeva A. M., Vinogradova Yu. K., Vlasava N. B., Kost M. A., Reshetnikov V. N. Variability of secondary metabolites in the bark of *Rhamnus cathartica* L. from native and introduced population. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 40–47. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-40-47>

**Е. В. Спиридович¹, П. С. Шабуня², Е. Д. Агабалаева¹, А. М. Деева¹, Ю. К. Виноградова³,
А. Б. Власова^{1,4}, М. А. Кост⁴, академик В. Н. Решетников¹**

¹Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь³Главный ботанический сад имени Н. В. Цицина Российской академии наук, Москва, Российская Федерация⁴Меттай Ботанический Сад Николз Арборетум, Университет Мичигана, Энн-Арбор,
Соединенные Штаты Америки

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
В КОРЕ *RHAMNUS CATHARTICA* L. В ПРИРОДНЫХ И ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

Аннотация. Жостер слабительный (*Rhamnus cathartica* L.) – кустарник, произрастающий в большей части Европы и Западной Азии, успешно натурализовался в условиях Среднего Запада и Северо-Востока США, доминируя в различных местообитаниях и вытесняя природные виды. Известно, что растения *Rhamnus cathartica* L. содержат широкий спектр вторичных метаболитов, обладающих фармакологическим действием. Выбраны постоянные пробные площадки произрастания *R. cathartica* – аборигенного для Беларуси (2 площадки) и инвазионного в США вида (2 площадки). В данной работе был исследован уровень содержания антрахинонов (гидроксиантраценпроизводных),

катехинов и лейкоантоцианов, а также проведена идентификация антрахинонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим и УФ-детектором, показано значительное варьирование этих показателей в зависимости от условий и ареала. Выявлены хеморасы *Rhamnus cathartica*, что позволит в дальнейшем отбирать образцы с требуемым набором фенольных соединений и проводить направленную селекцию на получение искусственных интродукционных популяций с повышенным содержанием того или иного ценного соединения.

Ключевые слова: жостер слабительный (*Rhamnus cathartica* L.), Беларусь, регионы Среднего Запада, США, глюкофрангулины, метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим и УФ-детектором, катехины, лейкоантоцианы

Для цитирования. Изменчивость содержания вторичных метаболитов в коре *Rhamnus cathartica* L. в природных и интродуцированных популяциях / Е. В. Спиридович, П. С. Шабуня, Е. Д. Агабалаева [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 40–47. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-40-47>

Introduction. The emergence of invasive species in various biocenoses of the world poses a challenge for the scientific community to study the mechanisms that ensure the survival, spread and sustainability of these species in the conditions of new habitats. The understanding of the mechanism behind the adaptation and interaction with other biocenoses participants will help develop effective measures to curb the spread of invasive species, while protecting and conserving the biodiversity of native biocenoses.

Rhamnus cathartica L. (European buckthorn) is a shrub growing in much of Europe and Western Asia, that has successfully naturalized in the conditions of the Midwest and Northeast of the USA, and also in the coastal provinces of Canada, having invaded many habitats, including open areas, forests, anthropogenic territories and wetland edges [1]. The European buckthorn prefers open, moist fertile areas, rich in calcium but it can also withstand both drought and semi-flooded conditions.

In the previous studies, we compared the following parameters on three sample plots for *Rhamnus cathartica* L.: in Belarus and two plots in the US Midwest – a full floristic description of the sample sites, the field enumeration of buckthorn plants, average height, and the projective cover of associated species. The obtained data confirmed the hypothesis of the increased competitiveness of invasive species in the introduced range (EICA). In the American populations, as compared to the Belarusian ones, *Rhamnus cathartica* L. plants on average are larger and have higher seed productivity. Higher numbers of juveniles and a higher overall number of individuals, up to the formation of monodominant thickets, were also recorded in the US Midwestern population. It has been noted that the introduction of buckthorn into natural communities in the USA reduces the number of species in the herb layer by eight times [2]. Plants of *R. cathartica* contain a wide range of organic substances (flavonoids, saponins, alkaloids, tannins, coumarins, starch, pectin) [1]. Despite their structural diversity, most phenolic compounds exhibit antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities *in vivo* [1; 3–5], to which they largely owe the therapeutic potential in treating a range of diseases [6].

Characteristic of many *Rhamnus* L. species compounds of the secondary metabolism of the quinone series, particularly anthracene derivatives in the form of hydroxy derivatives of anthraquinone such as frangula emodin, aloe emodin, chrysophanol, rhein, physcion, etc. [7], may contribute to the invasiveness of this species in the ecosystem. These substances can repel herbivorous animals from eating the leaves, bark, and fruits, protect plants from pathogens and insect pests, produce allelopathic effects on nearby plants, affect soil microorganisms, and influence the consumption and digestion of fruits by birds [8]. It is well known that many birds in North America consume the ripe (mature) fruits of *R. cathartica* [9], because the concentration of emodin decreases as the fruits mature, as shown for *Rhamnus alaternus* [10]. Thus, the high concentration of emodin in immature fruit of *Rhamnus* species protects it from predation by birds, while its lower concentration in mature fruit ensures its dispersal by birds across the landscape. In addition, it should be noted that when plants are introduced into areas different from their natural ones in terms of weather and climatic conditions, species adaptation may involve not only phenotypic but also genetic changes [11], which are reflected in the secondary metabolism of plants. The overall resilience of *R. cathartica* to various habitats, as well as the accumulation of biologically active compounds that produce effects on surrounding plants and other participants of biocenoses, contributes to its widespread distribution [3].

To find a practical solution to the problem of controlling the number of invasive species, it is necessary to study the physiological and biochemical features of their increased competitiveness, and

with that research should be conducted both in the primary and secondary ranges, preferably in a comparative aspect.

Based on the above, the aim of the study is the comparative analysis of bark extracts from buckthorn plants (*Rhamnus cathartica* L.) growing in different geographical and climatic regions, for the content of anthraquinones, catechins, leucoanthocyanins, with an assessment of anthracene derivatives of phenolic nature using HPLC-MS with a UV detector.

Materials and methods of research. For the biochemical analysis the samples of bark from the selected plants of *R. cathartica* from two permanent sample plots (PSPs) in two locations in Belarus were used: PSP 1 (Lake Balduk) – the shore of Lake Balduk: plot 100 m² = 50 × 2 m, PSP 2 (Cialiaki–Skory) – roadside of the R28 Miadziel–Narach resort area 100 m² = 25 × 4 m; and in 2 locations in the USA: PSP 3 (Minnesota, Carver County, private area near the University of Minnesota Landscape Arboretum (monodominant thickets), PSP 4 (Michigan, Central USA), described in detail in [1].

The content of anthraquinones, catechins and leucoanthocyanins was determined spectrophotometrically in accordance with standard methods with statistical data processing [11; 12].

For the extraction of phenolic compounds for HPLC, a triple extraction was carried out with a raw material to extractant (70 % ethyl alcohol) ratio of 1 g : 50 ml.

For the identification and quantitative analysis of secondary metabolites in the bark of *Rhamnus cathartica* L., the HPLC method with mass spectrometric and UV detector was used. Separation was carried out on an Agilent Zorbax XDB C18 column (4.6 × 150 mm; 5.0 μm) at a temperature of +40 °C on an Agilent 1200 liquid chromatograph. The mobile phase consisted of two solvents: A – 0.15 % acetic acid (v/v) in deionized water and B – 100 % acetonitrile. A stepwise elution mode from 15 % to 90 % of phase B over 30 minutes at a flow rate of 0.5 ml/min was used. Detection was carried out at λ = 435 nm. The injection volume was 20 μl. The temperature in the autosampler was +15 °C. The sample from the chromatograph was fed into the inlet of the Agilent 6410 Triple Quad tandem mass spectrometer (triple quadrupole). An Agilent G1948B API-ES electrospray was used as the ionization interface in negative ion mode. For identification, ion scanning mode in the mass range of 100 to 2000 Da was used. Mass detector operation parameters: temperature and flow rate of the drying gas +350 °C and 7 l/min; sprayer pressure 30 psi; capillary voltage 4000 volts; fragmentor voltage 135 volts. The analysis of chromatograms and mass spectra was performed using Agilent MassHunter Workstation Software version B.01.03 and Agilent ChemStation (Agilent Technologies Inc., USA). Calibrations and quantitative calculations were made using chromatograms from a UV detector. For calibration, the following standards were used: frangulin A (>95 % HPLC, Extrasynthese), aloe emodin (>98.5 % HPLC, Extrasynthese) and chrysophanol (99.63 % HPLC, Chem Scene). Peaks of substances with UV spectra similar to the spectra of available anthraquinone standards were integrated on chromatograms. Compounds 1, 2, 3–13, 14, 18 were calculated based on the calibration for frangulin A. Compounds 15–17, 19, and 20 were calculated based on the calibration for aloe emodin. Chrysophanol (compound 21) was calculated based on the calibration for chrysophanol.

Results and discussion. Currently, many published data support that invasiveness of a particular species is a result of complex interaction of various biotic and abiotic factors, influencing the accumulation of spectra of secondary metabolites by plants and the display of antioxidant activity [13]. Moreover, invasiveness is manifested only in specific ecological conditions. We have compared European buckthorn plants (*Rhamnus cathartica* L.) for the content of anthraquinones, catechins and leucoanthocyanins.

It has been shown that buckthorn bark is characterized by the presence of a wide range of anthracene derivatives – anthraquinones [4]. Many natural anthraquinones exhibit antimicrobial activity, which depends on their chemical structure. For chrysophanol, emodin, physcion, rhein, and aloe emodin, antimicrobial activity *in vitro* against many strains of microorganisms pathogenic to humans has been described in the majority of studies [6]. For instance, inhibitory properties exhibited by chrysophanol and other derivatives of 9,10-anthraquinone were shown against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton menagrophytes* and *Aspergillus fumigatus* (MIC 25250 mg/ml).

Bark extracts were analyzed using the HPLC-MS method. For the identification of anthracene derivatives, chromatograms from a diode array detector (435 nm) were used, as well as chromatograms of total ion current in negative ionization mode. The choice of the wavelength of 435 nm for chromatogram

registration was due to the fact that anthracene derivatives have one of the characteristic absorption maxima in this area. Three standards (chrysophanol, frangulin A, aloë emodin) were used in the work both for plotting calibration curves for the quantitative analysis, and for the comparison of UV spectra of putative anthraquinones with the spectra of standards. Fig. 1 presents chromatograms of the standards and extracts from the plots in Belarus (*b*) and the USA (*c*). In the analyzed samples, 21 anthraquinone compounds were identified. Among them, two – frangulin A and chrysophanol – were identified by comparing their retention times and mass spectra with corresponding standards. According to the obtained data, compounds 15–17, 19, and 20 have presumed molecular masses that coincide with those of known anthraquinone aglycones. For precise identification, standard substances are required.

Based on the analysis, the possible structures of 21 chemical compounds extracted from the bark of buckthorn were established: 1–14 were identified as compounds of the anthraquinone series; compounds 15, 17 – as anthraquinone aglycones of alaternin or hydroxyemodin; compounds 16, 19 – as anthraquinone aglycones of pseudopurpurin; compound 20 – as an anthraquinone aldehyde of emodin, lucidin, or morindone. Compound 18 was identified as Frangulin A, and compound 21 as chrysophanol.

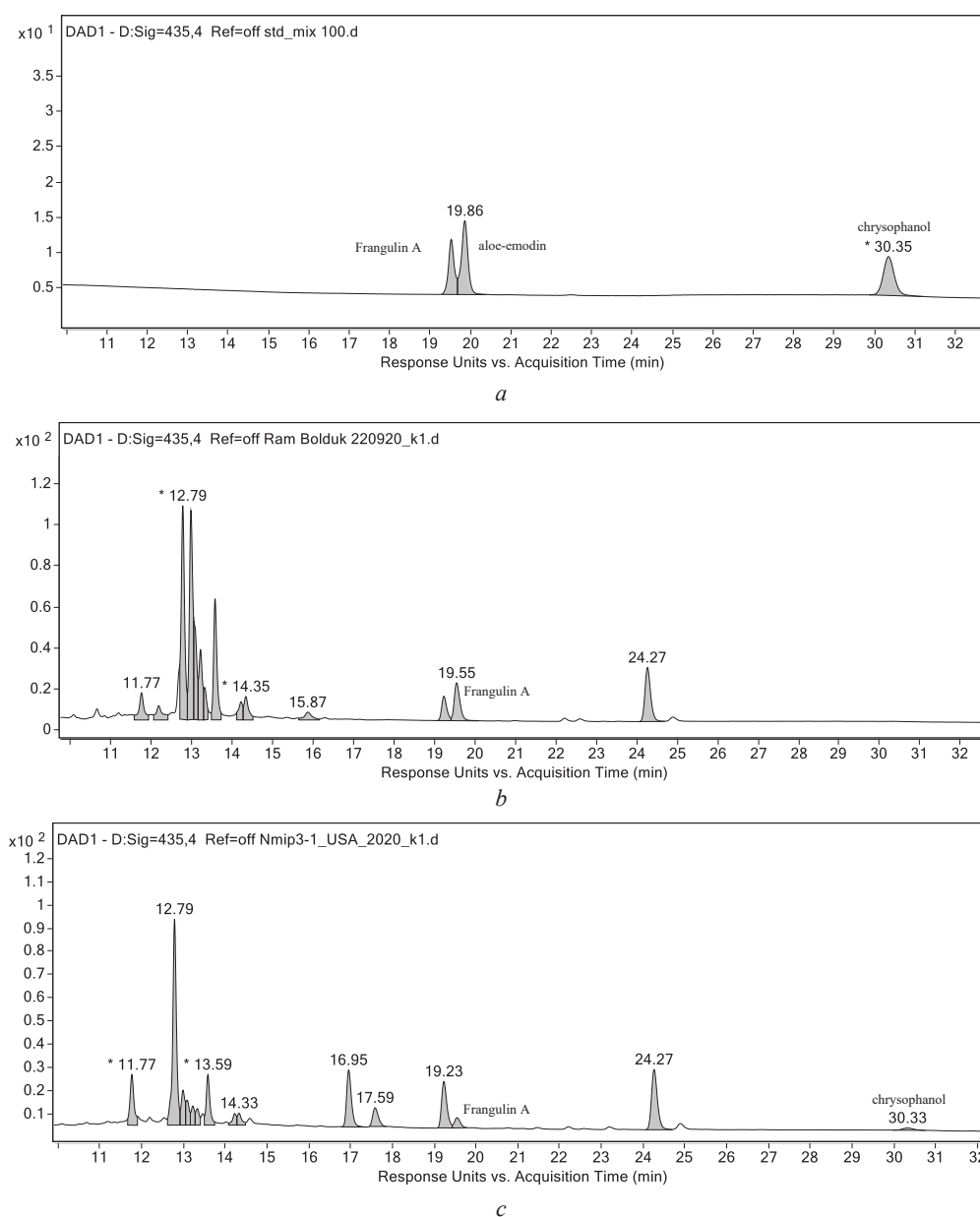


Fig. 1. UV chromatograms of standards (*a*) and samples of *Rhamnus cathartica* L., PSP 1 (*b*) and *Rhamnus cathartica* L., PSP 4 (*c*)

For all extracts, the content of each separate anthraquinone compound was determined; with that compounds 1, 2, 3–13, 14, 18 were calculated based on frangulin A, which is a glycoside (emodin rhamnoside), because these substances in the mass spectra were characterized by higher m/z values, close to possible glycosides, and had shorter retention times compared to frangulin A. For quantitative analysis of compounds 15–17, 19, and 20, aloe emodin calibration was used, as these substances had m/z values in the mass spectrum close to the molecular masses of anthraquinone aglycones. Table presents data on the content of anthracene derivatives in the studied extracts.

Concentration (mg/100 g) of detected compounds in the extracts of *Rhamnus cathartica*

RT, min ($\lambda = 435$ nm)	Sample name			
	PSP 1 Balduk, Belarus	PSP 2 Cialiaki–Skory, Belarus	PSP 3 Nmip3-1, Minnesota, USA	PSP 4 Nmb1-1, Michigan, USA
10.11	–	–	–	–
10.68	–	–	–	–
11.78	17.13	10.11	31.24	5.36
12.19	7.41	3.03	–	–
12.79	179.21	164.06	133.88	78.91
12.99	150.42	129.00	17.00	39.65
13.09	53.34	–	10.25	6.95
13.30	46.07	46.68	8.25	9.53
13.33	17.49	–	8.13	7.05
13.58	87.04	47.54	28.85	38.43
14.19	–	–	–	–
14.23	12.61	18.00 9.89	8.33 9.36	8.43
14.33	17.34	–	–	13.70
15.87	10.03	–	–	–
16.95	–	–	37.75	4.19
17.59	–	–	16.26	3.82
19.23	21.49	11.37	34.65	2.49
19.55	47.74	160.83	7.06	3.83
21.48	–	12.79	–	–
24.27	50.08	30.67	49.55	8.12
30.33	–	4.75	5.12	–

Analyzing the obtained data, it should be noted that the extracts of *Rhamnus cathartica* L. bark differed in the composition and content of anthraquinone compounds both between populations in Belarus and the USA and between populations from the native and the invasive ranges. For example, chrysophanol was found only in the samples of *Rhamnus cathartica* L. bark collected from PSP 2, Cialiaki–Skory, Belarus (4.75 mg/100 g) and PSP 3, Minnesota, USA (5.12 mg/100 g), whereas frangulin A was present in the samples from all testing sites. All examined *Rhamnus cathartica* L. samples in terms of frangulin A content in the bark can be arranged in descending order: PSP 2, Cialiaki–Skory (160.83 mg/100 g) > PSP 1, Lake Balduk (47.74 mg/100 g) > PSP 3, Minnesota (7.06 mg/100 g) > PSP 4 Michigan (3.83 mg/100 g). Thus, this indicator was the highest (160.83 mg/100 g) in *Rhamnus cathartica* L. samples collected from PSP 2, and the lowest (3.83 mg/100 g) in the samples from PSP 4.

The pharmacological value of plants is determined by the quantity of biologically active substances, their ratio, and their prevalence in the chemical composition of certain compounds. Among natural antioxidants, phenolic compounds have the highest activity. These include polyphenols, phenolic hydroxy acids, various types of flavonoids, vitamins, etc. The quantitative content of phenolic substances in plant raw materials can be indicative of their antioxidant properties.

Another important property of plant raw materials is its vitamin P activity, determined by the content of various phenolic compounds. P-active substances are represented by flavonols (rutin, quercetin, isoquercetin), anthocyanins, leucoanthocyanins, and catechins. In some plants, it is catechins that are prevalent, in others it is leucoanthocyanins.

According to the analysis, the content of leucoanthocyanins in buckthorn bark varies from 96.00 ± 2.4 mg/100 g (PSP 3, Minnesota) to 304.95 ± 2.9 mg/100 g (PSP 2, Cialiaki–Skory). The obtained data suggest that buckthorn bark accumulates leucoanthocyanins in amounts comparable to the content of this biologically active compound in the leaves of peppermint, common flax, safflower levzea, large-flowered foxglove, lovage, elecampane, marshmallow, and asparagus [13].

Leucoanthocyanins, being precursors of catechins, directly affect the concentration of these compounds in plants. Along with catechins, flavan-3,4-diols are also precursors of condensed tannins. It is worth noting that these condensed forms of compounds are capable of accumulation, and a higher content of leucoanthocyanins and catechins is indicative of the low activity of tannins formation processes. The largest amount of catechins was found (in descending order of their quantity): in the samples from sites $PSP 1 < PSP 4 < PSP 2 < PSP 3$. The content of catechins in the bark varied from 123.03 ± 3.7 mg/100 g (PSP 3, Minnesota) to 326.35 ± 4.0 mg/100 g (PSP 1, Balduk). Among the samples collected from the four studied locations, the maximum content of flavan-3-ols was observed in the samples from Belarus. The samples from PSP 3 and PSP 4 collected in the USA contained on average 50–60 % less catechins than the Belarusian samples with its maximum content.

The antioxidant properties of many plant products are significantly determined by the content of flavan-3-ols, whose antioxidant activity is 50 times greater than that of vitamin E and 20 times that of vitamin C. There are data on the effectiveness of using plant extracts containing catechins in the food industry. Catechins can have an inhibitory effect on hydrolytic and oxidative processes in lipids, reducing the rate of hydrolysis product formation, and stabilizing protein systems.

The analysis of the fractional composition of phenolic compounds in the studied samples of *Rhamnus cathartica* L. bark from PSP 1, PSP 2, PSP 3, PSP 4 showed that this complex is dominated by anthraquinone compounds (53 %, on average – 500.6 mg/100 g), followed by catechins (24.9 %, 224.7 mg/100 g – henceforward average value), with components of the anthocyanin complex – leucoanthocyanins – present to a slightly lesser extent (22.4 %, 211.9 mg/100 g). Fig. 2 shows the fractional composition of secondary metabolites of buckthorn bark in the studied samples.

Economically valuable wild plants, such as the European buckthorn (*Rhamnus cathartica* L.) in Belarus, usually reduce the content of biologically active substances when cultivated. Research on the reverse process is quite rare, and there is still little evidence on whether the level of secondary metabolites increases in plants “escaping” from cultivation and invading natural communities (invasive species), as was the case with this species in the USA. So far, single phytochemical studies have been carried out on representatives of the genera *Aronia*, *Echinocystis*, *Solidago*, and it is difficult to include them in a certain hypothesis. Referring to the “Enemy Release Hypothesis” proposed in several variants [13], which in general implies that many alien plants, after introduction or naturalization in a new territory, are freed from the pressure of specialized natural enemies (in particular, phytophagans and pathogens) that usually control the number of species or their populations within the primary range, this hypothesis needs further study in the case of a long-term invasion, as with *Rhamnus cathartica* in the USA. For

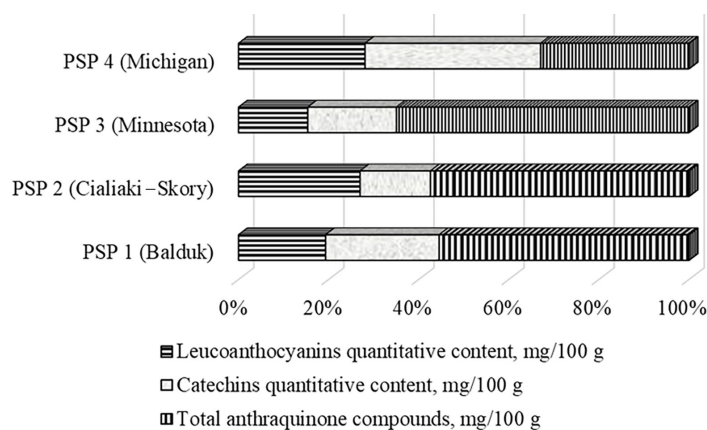


Fig. 2. Fractional composition of the secondary metabolites of buckthorn bark

example, monitoring of phytophagans and pathogenic organisms of *Ribes aureum* revealed that during naturalization, pathogens adapt to alien plants. The duration of this process is determined by environmental conditions, the influence of anthropogenic factors, and the age of plantations. Thus, the hypothesis about the influence of phytophagans and phytopathogens on the success of the invasion of alien species in the introduced range can only be considered at the initial stage of naturalization. Later on, phytophagans and pathogens of closely related species actively become part of the “alien species–pathogen” system [15].

Conclusion. As a result of HPLC analysis of anthraquinones in the bark of *Rhamnus cathartica* L., we identified 2 chrysacim derivatives: frangulin A and chrysophanol. Chrysophanol was found only in the samples of *Rhamnus cathartica* L. bark collected from PSP 2, Cialiaki–Skory, Belarus (4.75 mg/100 g) and PSP 3, Minnesota, USA (5.12 mg/100 g). Frangulin A was found in the samples from all testing sites. Thus, both in the primary and secondary habitats it is possible to differentiate specialized chemorases of *Rhamnus cathartica* based on set of phenolic compounds.

The analysis of the fractional composition of phenolic compounds in the studied samples of *Rhamnus cathartica* L. bark from PSP 1, PSP 2, PSP 3, PSP 4 showed that the dominant position in this complex is occupied by compounds of the anthraquinone series, in the second position are catechins, and in the third position are the components of the anthocyanin complex, leucoanthocyanins.

Currently, representatives of the genus *Rhamnus* in Belarus and the USA are not fully studied as potential medicinal plant raw materials containing hydroxy derivatives of anthraquinone and other secondary metabolites. Anthraquinone derivatives from *Rhamnus* bark have a wide range of biological action, however, in practice, Eurasian buckthorn preparations are used only as a laxative.

A more comprehensive study of the comparative qualitative and quantitative composition, as well as the biological action of anthraquinone derivatives of *Rhamnus cathartica*, will allow us to understand their role as metabolites and to reveal their potential applications. This article is the first attempt at comparative quantitative analysis of secondary metabolites in species of the genus *Rhamnus*, growing in the territory of Belarus, as a native species, and in the USA, as an invasive species.

Acknowledgements. The work is supported by the SPSI “Natural Resources and the Environment” and the commission on invasive species of the Scientific Council of Botanical Gardens of the CIS countries at the IAAS, Program of GBS RAS 122042600141-3. We are grateful to Daniel Miller, Peter Mo, Alan Branham, Anthony Reznicek, and David Michener for their help in organizing expedition trips, surveying sites, and collecting samples.

Благодарности. Работа выполнена в рамках ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда», задания 6.2, при поддержке комиссии по инвазионным видам Научного совета ботанических садов стран СНГ при МААН, программы ГБС РАН 122042600141-3. Авторы выражают благодарность Д. Миллеру, П. Мо, А. Бранхаму, А. Резничку и Д. Мишнеру за помощь в организации экспедиционных выездов, обследовании площадок и сборе образцов.

References

1. Kremer D., Kosalec I., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Končić M. Z. Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of *Frangula rupestris* (Scop.) Schur and *Frangula alnus* Mill. bark. *Food Chemistry*, 2012, vol. 131, no. 4, pp. 1174–1180. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.094>
2. Spirydovich A. V., Vlasava N. B., Ahabalaeva A. D., Dubovik D. V., Skuratovich A. N., Vinogradova Yu. K., Reshetnikov V. N. Comparative analysis of the species abundance and structure of plant communities involving *Rhamnus cathartica* in Belarus and in the Midwestern regions of the USA. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 5, pp. 399–409 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-5-399-409>
3. Alarcon J., Cespedes C. L. Chemical constituents and biological activities of South American *Rhamnaceae*. *Phytochemistry Reviews*, 2015, vol. 14, pp. 389–401. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9404-6>
4. Maleš Ž., Kremer D., Randić Z., Randić M., Pilepić K., Bojić M. Quantitative analysis of glucofrangulins and phenolic compounds in Croatian *Rhamnus* and *Frangula* species. *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica*, 2010. <https://doi.org/10.2478/v10182-010-0032-6>
5. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yongsabai A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An Overview. *Medicines*, 2018, vol. 5, no. 3, art. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
6. Kosalec I., Kremer D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Randić M., Zovko Končić M. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila*. *Food Chemistry*, 2013, vol. 136, no. 2, pp. 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.026>
7. Epifano F., Genovese S., Kremer D., Randić M., Carlucci G., Locatelli M. Re-investigation of the anthraquinone pool of *Rhamnus* spp.: Madagascin from the fruits of *Rhamnus cathartica* and *R. intermedia*. *Natural Product Communications*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. 1029–1032. <https://doi.org/10.1177/1934578x1200700817>

8. Trial H. Jr., Dimond J. B. Emodin in buckthorn: a feeding deterrent to phytophagous insects. *Canadian Entomologist*, 1979, vol. 111, no. 2, pp. 207–212. <https://doi.org/10.4039/ent111207-2>
9. Craves J. Birds that eat nonnative buckthorn fruit (*Rhamnus cathartica* and *Frangula alnus*, *Rhamnaceae*) in Eastern North America. *Natural Areas Journal*, 2015, vol. 35, no. 2, pp. 279–287. <https://doi.org/10.3375/043.035.0208>
10. Tsahar E., Friedman J., Izhaki I. Impact on fruit removal and seed predation of a secondary metabolite, emodin, in *Rhamnus alaternus* fruit pulp. *Oikos*, 2002, vol. 99, no. 2, pp. 290–299. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2002.990209.x>
11. Wafer A., Culley T. M., Stephens K., Stewart J. R. Genetic comparison of introduced and native populations of common buckthorn (*Rhamnus cathartica*), a woody shrub introduced into North America from Europe. *Invasive Plant Science and Management*, 2020, vol. 13, no. 2, pp. 68–75. <https://doi.org/10.1017/inp.2020.13>
12. *The European Pharmacopoeia is published by the Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe (EDQM)*. Council of Europe, Strasbourg Cedex France, 2007, pp. 1248.
13. Keane R. M., Crawley M. J. Exotic plant invasions and the enemy release hypothesis. *Trends in Ecology and Evolution*, 2002, vol. 17, no. 4, pp. 164–170. [https://doi.org/10.1016/s0169-5347\(02\)02499-0](https://doi.org/10.1016/s0169-5347(02)02499-0)
14. Kriventsov V. I. *Methodological recommendations for the analysis of fruits for biochemical composition*. Yalta, 1982. 22 p. (in Russian).
15. Vinogradova Yu. K. Key research trends of phytov invasion in Russia. *Fitovinvazii: ostanovit' nel'zya sdavat'sya* [Phytov invasions: you can't stop it, you can't give up]. Moscow, 2022, vol. 2, pp. 29–39 (in Russian).

Information about the authors

Spirydovich Alena V. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory. Central Botanical Gardens of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.spirydovich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9674-7648.

Shabunya Polina S. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pshabunya@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-5650-8538.

Ahabalayeva Alena D. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Central Botanical Gardens of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: plechischik@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-3035-5040.

Deeva Alla M. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Department. Central Botanical Gardens of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alladzeeva@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9075-185X.

Vinogradova Yulia K. – D. Sc. (Biology), Chief Researcher. N. V. Tsitsin Main Botanical Garden of the Russian Academy of Sciences (4, Botanicheskaya Str., 127276, Moscow, Russian Federation). E-mail: gbsad@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3353-1230.

Vlasava Nastassia B. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nastassia_vlasova@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-0990-3532.

Kost Michael A. – Associate Curator. Matthaei Botanical Gardens and Nichols Arboretum; Lecturer. School for Environment and Sustainability of the University of Michigan (1800 N Dixboro Rd, Ann Arbor, MI 48105, United States of America). E-mail: michkost@umich.edu.

Reshetnikov Vladimir N. – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Department. Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: V.Reshetnikov@cbg.org.by. ORCID: 0000-0002-1067-4346.

Информация об авторах

Спиродович Елена Владимировна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.spirydovich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9674-7648.

Шабуня Полина Станиславовна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pshabunya@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-5650-8538.

Агабалаева Елена Дмитриевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: plechischik@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-3035-5040.

Деева Алла Михайловна – канд. биол. наук, доцент, заведующий отделом. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alladzeeva@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9075-185X.

Виноградова Юлия Константиновна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник. Главный ботанический сад им. Н. В. Цицина РАН (ул. Ботаническая, 4, 127276, Москва, Российская Федерация). E-mail: gbsad@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3353-1230.

Власова Анастасия Борисовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nastassia_vlasova@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-0990-3532.

Кост Майкл А. – заместитель куратора. Меттай Ботанический Сад и Николз Арборетум; преподаватель Школы окружающей среды и устойчивого развития Мичиганского университета (1800 N Dixboro Rd, Энн-Арбор, Мичиган 48105, США). E-mail: michkost@umich.edu.

Решетников Владимир Николаевич – академик, д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v.reshetnikov@cbg.org.by. ORCID: 0000-0002-1067-4346.

МЕДИЦИНА**MEDICINE**

УДК 57.083.324:616.155

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-48-56>

Поступило в редакцию 24.10.2024

Received 24.10.2024

**Е. А. Примакова, С. И. Кривенко, А. А. Сыманович, Е. Г. Юркина, Е. А. Назарова,
Е. А. Янушевская, Н. И. Дедюля, И. А. Романова, А. Ю. Старцева, Н. Ф. Миланович,
А. Л. Усс, академик О. О. Руммо**

*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь
(ул. Семашко, 8, 220045, Минск, Республика Беларусь)*

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ
ПЛАЗМЫ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ
«ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

Аннотация. Показано, что для идентификации пациентов, входящих в группу риска по развитию иммунологических осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоГСК), целесообразно проводить количественную оценку пролиферативной активности лимфоцитов реципиентов аллоГСК в спланированных экспериментальных условиях в день трансплантации. Высокий индекс стимуляции лимфоцитов донора и реципиента ($>11,55$) является неблагоприятным фактором с точки зрения развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в раннем посттрансплантационном периоде. В ходе работы было установлено, что исследование цитокинового профиля плазмы крови реципиентов аллоГСК в раннем посттрансплантационном периоде может быть использовано в качестве дополнительного метода диагностики РТПХ. Уровни интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-21 в плазме крови реципиентов аллоГСК могут выступать потенциальными биомаркерами острой РТПХ.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая реакция «трансплантат против хозяина», цитокины плазмы, индекс стимуляции лимфоцитов, факторы риска

Для цитирования. Функциональные свойства лимфоцитов и цитокиновый профиль плазмы реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток как факторы риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» / Е. А. Примакова, С. И. Кривенко, А. А. Сыманович [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 48–56. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-48-56>

**Evgeniya A. Prymakova, Svetlana I. Krivenko, Alla A. Symanovich, Ekaterina G. Yurkina, Ekaterina A. Nazarova,
Ekaterina A. Yanushevskaya, Natalya I. Dedyulya, Iryna A. Romanova, Hanna Yu. Startsva, Natalya F. Milanovich,
Anatoly L. Uss, Academician Oleg O. Rummo**

*Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
(8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus)*

**FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF LYMPHOCYTES AND PLASMA CYTOKINE PROFILE
OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL RECIPIENTS AS RISK FACTORS
FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE**

Abstract. It has been shown that in order to identify patients with high risk for developing immunological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), it is advisable to measure quantitatively the proliferative activity of lymphocytes in alloHSCT recipients on the day of transplantation. A high donor and recipient lymphocyte stimulation index (>11.55) is an unfavorable factor in terms of development of a graft-versus-host disease (GVHD) in the early post-transplant period. In the course of the work, it was found that the study of the cytokine profile of blood plasma of alloHSC recipients in the early posttransplant period can be used as an additional method for diagnosing GVHD. The levels of IL-8 and IL-21 in the blood plasma of alloHSC recipients can act as potential biomarkers of acute GVHD.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute graft-versus-host disease, plasma cytokines, lymphocyte stimulation index, risk factors

For citation. Prymakova E. A., Krivenko S. I., Symanovich A. A., Yurkina E. G., Nazarova E. A., Yanushevskaya E. A., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Startava N. Yu., Milanovich N. F., Uss A. L., Rummo O. O. Functional characteristics of lymphocytes and plasma cytokine profile of allogeneic hematopoietic stem cell recipients as risk factors for the development of acute graft-versus-host disease. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 48–56 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-48-56>

Введение. Несмотря на появление большого числа новых эффективных препаратов для лечения гемобластозов, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) остается единственным методом лечения для многих пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Однако аллоТГСК связана с развитием тяжелых осложнений, одно из ведущих мест среди которых занимает реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [1].

РТПХ, особенно ее резистентная форма, остается основной причиной смерти реципиентов после аллоТГСК [2; 3]. Около 50 % пациентов с резистентными к лечению формами РТПХ погибают, как правило, вследствие ассоциированных с этим процессом инфекций [4–6].

Острая форма РТПХ (ОРТПХ) обусловлена активацией системы адаптивного иммунитета и специфическим распознаванием Т-клетками донора антигенов реципиента, в результате которого активированные донорские Т-лимфоциты атакуют ткани реципиента. Иммуный ответ при ОРТПХ возникает на антигены реципиента, аллогенные для донора, и обусловлен естественными физиологическими причинами. Во-первых, Т-лимфоциты донора не проходили отбор на неспособность распознавать уникальные антигены реципиента (отсутствие центральной толерантности), а во-вторых, предтрансплантационная химио- и/или радиотерапия вызывает массивное повреждение тканей, что приводит к повышенному уровню экспрессии провоспалительных цитокинов и системной активации АПК, которые предоставляют аллореактивным Т-клеткам необходимый костимуляторный сигнал (срыв периферической толерантности). Сочетание этих двух факторов приводит к запуску острой формы РТПХ [7].

Одним из основных ограничений в исследовании и терапии РТПХ является то, что зачастую диагноз и прогноз почти полностью зависят от наличия клинических симптомов. В настоящее время не существует валидированных лабораторных тестов для прогнозирования риска развития ОРТПХ. Отчасти это связано с тем, что РТПХ – это патологическое состояние, затрагивающее многие системы организма.

В последнее время исследователями ведется поиск наиболее информативных и значимых биомаркеров РТПХ, которые бы позволили идентифицировать пациентов группы высокого риска. Секреция большого количества цитокинов, вызывающая активацию аллореактивных Т-лимфоцитов в ранние сроки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является важным этапом в патогенезе ОРТПХ. По этой причине изучение профиля цитокинов (особенно при неродственной ТГСК) могло бы применяться для прогнозирования возникновения ОРТПХ.

РТПХ может возникать даже при совпадении донора и реципиента по 8/8 или 10/10 аллелям [8]. Поскольку ОРТПХ при HLA-идентичных трансплантациях вызывается исключительно ответом на минорные антигены, определение несовпадений по ним является актуальной задачей. Хотя количество клонов наивных Т-лимфоцитов, специфичных к каждому конкретному минорному антигену, невелико, быстрая экспансия клеток, распознавших свой антиген, вызывает клинические проявления ОРТПХ. Кроме того, возникает синергия иммунного ответа за счет того, что донор и реципиент различаются сразу по многим минорным антигенам.

Существующие на сегодняшний день технологии высокопроизводительного секвенирования позволяют относительно быстро получить информацию о всех генетических различиях между донором и реципиентом. Однако на данный момент невозможно достоверно предсказать, какие из несинонимичных полиморфизмов могут приводить к потенциально иммуногенным изменениям в иммунопептиде. Предварительная оценка функциональных свойств лимфоцитов донора и реципиента в смешанной культуре до аллоТГСК может позволить определить тех пациентов, у которых высока вероятность развития ОРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде (в том числе за счет несовпадения по минорным антигенам гистосовместимости).

Так как решающую роль в развитии РТПХ играют цитотоксические лимфоциты донора (CD3⁺CD8⁺-лимфоциты) в присутствии Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺-лимфоциты), целесообразно использовать пролиферативный тест в смешанной культуре лимфоцитов в качестве метода определения функциональных свойств Т-лимфоцитов после аллогенной ТГСК.

Количественная оценка пролиферативной активности лимфоцитов реципиента и донора в смоделированных экспериментальных условиях позволяет определить степень их реактивности в посттрансплантационном периоде. Высокая пролиферация в смешанной культуре лимфоцитов пары донор/реципиент может являться следствием различий по антигенам гистосовместимости I и II класса (в том числе минорных).

Данная гипотеза послужила основанием для исследования клеточной пролиферации в смешанной культуре лимфоцитов для выявления реципиентов аллоГСК с высоким риском развития оРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде.

Цель работы – на основании оценки функциональных свойств лимфоцитов пар донор–реципиент в смешанной культуре разработать способ прогнозирования риска развития острой РТПХ, а также определить потенциальные биомаркеры оРТПХ на ранних этапах после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужила периферическая кровь реципиентов аллоГСК ($n = 10$) и их доноров ($n = 10$) в день трансплантации, а также плазма крови реципиентов аллоГСК без проявлений РТПХ ($n = 21$) и с клиническими проявлениями РТПХ ($n = 19$) в раннем посттрансплантационном периоде.

Выделение и культивирование лимфоцитов периферической крови. Выделение лимфоцитов периферической крови проводили по общепринятой методике: 5–10 мл периферической крови смешивали с равным объемом стерильного PBS и наслаивали на градиент плотности Ficoll-Paque ($\rho = 1,077$) в соотношении 3 : 1. Центрифугировали 30 мин при 1500 об/мин при комнатной температуре. Кольцо мононуклеаров переносили в пробирку объемом 15 мл, содержащую стерильный фосфатный буфер. Мононуклеарные клетки отмывали центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин при комнатной температуре. Клеточный осадок ресуспендировали в 5 мл полной среды RPMI-1640, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 1 % антибиотика и 1 % L-глутамина. Подсчет клеток производили по стандартной методике с уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Оценку жизнеспособности клеток проводили по стандартной методике по исключению трипанового синего. Клеточную суспензию помещали в стерильный культуральный флакон для суспензионных культур с газопроницаемой крышкой. Флакон с культурой помещали в CO₂-инкубатор (37 °C, 5 % CO₂, 90 % влажность).

Метод оценки клеточной пролиферации в смешанной культуре лимфоцитов. Выбранный метод является разновидностью иммуноферментного анализа и основан на включении 5-бромо-2-дезоксинуридина (BrdU) – функционального аналога тимидина – в ДНК пролиферирующих клеток. После включения в ДНК BrdU детектируется по образованию окрашенного продукта в результате иммуноферментной реакции. Результат теста оценивают по оптической плотности, измеренной при длине волны, равной 450 нм.

Этапы пролиферативного теста. Лимфоциты реципиента и донора ($(100–200)10^3$ на лунку) культивировали в отсутствие и в присутствии митогена (ФГА) в 96-луночном планшете в CO₂-инкубаторе в течение 1–5 дней. Все эксперименты ставились в 2–4 повторах. Далее к клеткам добавляли реагент BrdU из расчета 10 мкмоль на 100 мкл культуральной среды и реинкубировали планшет 2–24 ч. Для суспензионных культур – планшет центрифугировали при 300g 10 мин и удаляли среду пипетированием. Планшет высушивали при 60 °C 1 ч. В каждую лунку добавляли по 200 мкл реагента FixDenat для фиксации клеток и инкубировали 30 мин при комнатной температуре. После инкубации тщательно удаляли FixDenat и добавляли по 100 мкл на лунку рабочего раствора anti-BrdU-POD (избирательно связывается с BrdU с образованием иммунных комплексов). Инкубировали 90 мин при комнатной температуре. Удаляли конъюгат антител пипетированием и трижды промывали лунки 200–300 мкл промывочного буфера. Добавляли 100 мкл субстрата (ТМВ) в каждую лунку планшета и инкубировали в темноте при комнатной температуре 5–30 мин до появления специфического окрашивания (образования продукта ферментативной реакции). В каждую лунку закапывали по 25 мкл стоп-реагента (1M H₂SO₄) и измеряли оптическую плотность, предварительно встряхнув планшет 1 мин на шейкере, при длине волны, равной 450 нм.

Методика определения уровня цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-21 в плазме крови. Определение уровня цитокинов проводили методом мультиплексного анализа MILLIPLEX® MAP на анализаторе Luminex® 200TM (США) с использованием набора Human

High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (Merk, Германия). Анализ результатов измерения проводился с помощью программного обеспечения Luminex® xPONENT®. Методика включала в себя следующие этапы: добавляли 200 мкл аналитического буфера в каждую лунку 96-луночного планшета. Планшет накрывали герметичной пленкой и тщательно перемешивали содержимое на планшетном шейкере в течение 10 мин при комнатной температуре. После удаления буфера в соответствующие лунки добавляли по 25 мкл каждого стандарта и контроля. Аналитический буфер использовался в качестве стандарта 0. Добавляли по 25 мкл аналитического буфера в каждую лунку, предназначенную для образцов, затем по 25 мкл соответствующего матричного раствора в лунки, содержащие стандарты и контроли, и по 12,5 мкл образцов в соответствующие лунки 96-луночного планшета с последующим добавлением к каждому образцу по 12,5 мкл матричной среды. Вносили по 25 мкл *mix*-частиц в каждую лунку планшета. Планшет накрывали герметичной пленкой и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Осторожно удаляли содержимое лунок, после чего следовала трехкратная промывка планшета буфером. По 50 мкл антител вносили в каждую лунку. Планшет накрывали фольгой и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре и постоянном помешивании без последующей аспирации. Затем добавляли 50 мкл Streptavidin-Phycoerythrin в каждую лунку, содержащую специфические антитела. Планшет накрывали фольгой и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осторожно удаляли содержимое лунок, после чего следовала трехкратная промывка планшета буфером. После добавления 150 мкл Sheath Fluid во все лунки 96-луночного планшета содержимое перемешивали в течение 5 мин на планшетном шейкере. Помещали планшет в Luminex 200TM для проведения мультиплексного анализа. Определяли MFI и строили стандартную кривую, с помощью которой производился расчет концентрации цитокинов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы Microsoft Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica (Version 6.0, StatSoft Inc.) для медико-биологических исследований. Числовые значения представляли в виде медианы [минимум; максимум]. Определение диагностической значимости проводили с использованием ROC-анализа в программе MedCalc v. 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Бельгия). В качестве оптимального порога отсечения (cut-off) выбиралось значение, обладающее наибольшим показателем чувствительности и специфичности. В качестве меры диагностической значимости развития РТПХ использовали показатель площади под ROC-кривой – AUC. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. *Оценка функциональных свойств лимфоцитов пар донор–реципиент в смешанной культуре лимфоцитов.* Смешанные культуры лимфоцитов, выделенных из периферической крови реципиентов аллоГСК и их доноров в день трансплантации ГСК ($n = 10$), культивировались в течение 4 суток. В качестве митогена использовали ФГА, который вызывает митотическое деление преимущественно Т-лимфоцитов, индуцируя переход клеток из стадии G2 в митоз. На 4-е сутки в культуру добавляли BrdU.

Через 24 ч проводили оценку результатов теста, которые выражали в виде индекса стимуляции (отношение уровня (оптическая плотность) включения метки в культуре с ФГА к уровню включения метки клетками, культивировавшимися без ФГА) с учетом интенсивности пролиферации клеток в контрольных лунках (культуральная среда с ФГА и без ФГА). Формула для расчета индекса стимуляции (ИС) представлена ниже:

$$ИС = \frac{OD(ФГА) - OD_{фон}(ФГА)}{OD(без ФГА) - OD_{фон}(без ФГА)},$$

где $OD(ФГА)$ – оптическая плотность в культуре с добавлением ФГА; $OD(без ФГА)$ – оптическая плотность в культуре без добавления ФГА; $OD_{фон}(ФГА)$ – оптическая плотность культуральной среды с добавлением ФГА; $OD_{фон}(без ФГА)$ – оптическая плотность культуральной среды без добавления ФГА.

При анализе данных, полученных при проведении пролиферативного теста, было установлено, что у 7 из 10 реципиентов индекс стимуляции был равен 1, что свидетельствовало об эффективности проведения режима кондиционирования и отсутствия у этих пациентов функционально

активных Т-лимфоцитов. У 3 реципиентов аллоГСК показатели индекса стимуляции равнялись или превышали 1,5 (табл. 1). Стоит отметить тот факт, что именно у этих реципиентов впоследствии развилась более тяжелая оРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде (до 30 дней) с преимущественным поражением кожи.

Таблица 1. Индексы стимуляции лимфоцитов донора и реципиента в смешанной культуре *in vitro*

Table 1. Stimulation indices of donor and recipient lymphocytes in a mixed culture *in vitro*

Реципиент	Донор	Донор + Реципиент	оРТПХ
1,61	22,48	151,69	да
1,5	25,6	30,23	да
1,65	33,94	51,37	да
1	19,67	8,26	да
1	64,0	171,0	да
1	7,38	4,7	нет
1	9,2	11,55	нет
1	3,11	6,48	нет
1	10,02	40,39	да
1	13,5	13,94	да

Индекс стимуляции лимфоцитов доноров ($n = 10$) варьировал в широких пределах и составил 16,59 [3,11; 64]. Данный показатель был значительно ниже (от 3,11 до 9,2, $n = 3$) у тех доноров, чьи реципиенты на момент выписки не имели признаков оРТПХ, по сравнению с аналогичным показателем в группе реципиентов, у которых впоследствии развилась оРТПХ (от 10 до 64, $n = 7$).

В смешанных культурах лимфоцитов донора и реципиента ($n = 10$) индекс стимуляции составил 22,1 [4,7; 171], достигая наибольших значений (от 50 до 171) в культурах клеток реципиентов с ранней и более тяжелой оРТПХ ($n = 3$).

Для определения диагностической значимости индекса стимуляции в смешанной культуре лимфоцитов донора и реципиента была построена ROC-кривая с определением AUC и оптимального порога отсека (cut-off) (рис. 1). Для индекса стимуляции донор/реципиент оптимальным порогом отсека было значение 11,55. Чувствительность и специфичность для cut-off составили 85,7 % (95 % ДИ 42,1–99,6 %) и 100 % (95 % ДИ 29,2–100,0 %) соответственно. Площадь под кривой для данного показателя составила 0,952 (95 % ДИ 0,622–1,000), стандартная ошибка оценки 0,0673 при уровне статистической значимости $p < 0,0001$.

В табл. 2 приведены пять наиболее значимых с точки зрения диагностической ценности порогов отсека для индекса стимуляции донор/реципиент.

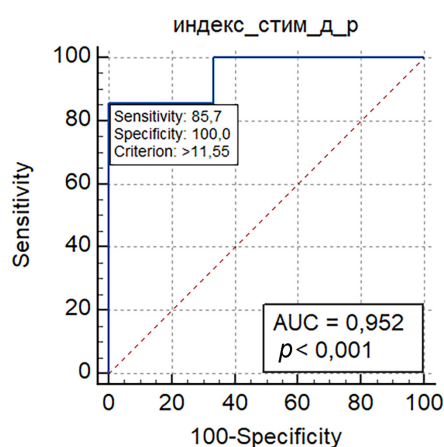


Рис. 1. ROC-кривая индекса стимуляции донор/реципиент

Fig. 1. ROC curve of donor/recipient stimulation index

Таким образом, индекс стимуляции донор/реципиент $>11,55$ может выступать дополнительным фактором риска развития оРТПХ у реципиентов аллоГСК в раннем посттрансплантационном периоде.

Оценка содержания цитокинов ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИФН- γ , ИЛ-8, ИЛ-21 в плазме крови реципиентов аллоГСК. Основываясь на литературных данных о роли цитокинов в патофизиологии РТПХ, нами была выбрана следующая панель цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИФН- γ , ИЛ-8, ИЛ-21). Уровень данных цитокинов анализировали в плазме крови реципиентов аллоГСК, а также у здоровых доноров. В одноцентровое сравнительное проспективное исследование были включены 29 реципиентов аллоГСК, находившихся на лечении в отделении трансплантации костного мозга ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Так как основные иммунологические процессы, ведущие к развитию РТПХ, происходят в течение первых не-

Т а б л и ц а 2. Чувствительность и специфичность для наиболее значимых порогов отсечения индекса стимуляции донор/реципиент, % (95 % ДИ)

T a b l e 2. Sensitivity and specificity for the most significant cutoff thresholds of the donor/recipient stimulation index, % (95 % CI)

Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %
>6,48	100,0 (59,0–100,0)	66,67 (9,4–99,2)
>8,26	85,71 (42,1–99,6)	66,67 (9,4–99,2)
>11,55	85,71 (42,1–99,6)	100,0 (29,2–100,0)
>13,94	71,43 (29,0–96,3)	100,0 (29,2–100,0)
>30,23	57,14 (18,4–90,1)	100,0 (29,2–100,0)

скольких недель после трансплантации, нами были выбраны следующие контрольные точки: день «0» (день трансплантации), 15–30-е сутки после трансплантации (отстройка кроветворения), а также в сроки появления первых клинических симптомов РТПХ.

Проведенный сравнительный анализ концентрации ФНО- α в плазме крови пациентов с РТПХ (13,53 [3,38; 106,15] пг/мл, $n = 19$) и пациентов с отстройкой кроветворения (9,47 [2,38; 26,81] пг/мл, $n = 21$) без клинических проявлений РТПХ показал отсутствие статистически достоверных различий между данными группами ($p = 0,119$, U -тест Манна–Уитни).

В ходе исследования также изучали роль ИЛ-10 в развитии РТПХ. ИЛ-10 имеет большое значение в контроле иммунных реакций при системном воспалении. В некоторых работах показана корреляция между концентрацией ИЛ-10 в крови и клиническими проявлениями оРТПХ [9; 10]. Несмотря на противовоспалительную функцию ИЛ-10, большинство исследователей сообщают о взаимосвязи высоких уровней данного цитокина после аллогенной трансплантации ГСК и развития оРТПХ.

Нами не было установлено статистически значимых различий в уровне ИЛ-10 в группе пациентов с РТПХ (17,51 [2,66; 617,04] пг/мл, $n = 19$) и в группе пациентов без проявлений РТПХ (11,1 [0; 96,14] пг/мл, $n = 21$) в период отстройки кроветворения ($p = 0,38$, U -тест Манна–Уитни). Вероятно, это обусловлено разнонаправленным действием данного цитокина (как провоспалительным, так и противовоспалительным) в зависимости от микроокружения и состава клеточной популяции, его высвобождающей.

Однако более высокие концентрации ИЛ-10 в плазме крови пациентов с оРТПХ (концентрация варьировала в данной группе от 2,66 до 617,04 пг/мл) по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов без признаков РТПХ (от 0 до 96,14 пг/мл) могут быть отражением острого системного воспаления, что согласуется с большинством литературных данных [11].

Нет единого мнения также и о роли ИЛ-17 в развитии РТПХ. ИЛ-17 ассоциируется с иммунорегуляцией, аутоиммунными заболеваниями, играет роль во взаимодействии с Т-регуляторными клетками. Однако участие ИЛ-17 в патогенезе РТПХ недостаточно изучено.

Так, в публикации D. Dlubek с соавт. исследовалась взаимосвязь между наличием ИЛ-17-продуцирующих клеток в периферической крови пациентов после трансплантации аллоГСК и развитием РТПХ в посттрансплантационном периоде. У всех пациентов в период отстройки кроветворения увеличивалось количество ИЛ-17-продуцирующих клеток по сравнению со здоровыми донорами. Однако у 8 пациентов, имевших клинические проявления оРТПХ, отмечалось снижение количества ИЛ-17-продуцирующих CD4⁺-клеток в периферической крови в динамике, что возможно объясняется их миграцией в очаги воспаления [12].

При анализе уровня ИФН- γ у реципиентов с отстройкой кроветворения без признаков РТПХ (10,02 [0; 157,89] пг/мл, $n = 21$) и с проявлениями РТПХ (11,19 [0; 85,76] пг/мл, $n = 19$) не было выявлено статистически значимых различий между данными группами ($p = 0,94$, U -тест Манна–Уитни).

Отмечено, что концентрация ИЛ-21 в плазме крови реципиентов с РТПХ (1,25 [0; 15,63] пг/мл, $n = 19$) была достоверно выше ($p = 0,035$, U -тест Манна–Уитни) по сравнению с таковой у реципиентов аллоГСК без признаков РТПХ (0,22 [0; 11,07] пг/мл, $n = 21$).

Продукция ИЛ-8 также статистически значимо отличалась ($p = 0,047$, U -тест Манна–Уитни) в плазме крови реципиентов аллоГСК с клиническими проявлениями РТПХ (9,5 [1,49; 228,6] пг/мл, $n = 19$) и реципиентов аллоГСК без признаков РТПХ (5,25 [1,74; 112,12] пг/мл, $n = 21$).

Данные результаты во многом согласуются с исследованием М. Ugucioni с соавт., в котором концентрации ИЛ-8 в крови реципиентов аллоГСК прямо коррелировали с развитием оРТПХ [13].

Следует отметить, что в нашем исследовании концентрация ИЛ-8 постепенно увеличивалась от дня трансплантации – 4,09 [1,8; 16,75] пг/мл ($n = 12$) до манифестации РТПХ – 9,52 [1,49; 228,56] пг/мл ($n = 19$). В связи с этим представляется целесообразным оценивать уровень данного цитокина в динамике в раннем посттрансплантационном периоде.

Так как статистически достоверные различия по уровню цитокинов в плазме крови в группах реципиентов с отстройкой кроветворения без проявлений и с проявлениями РТПХ отмечались только для ИЛ-8 ($p = 0,047$, U -тест Манна–Уитни) и ИЛ-21 ($p = 0,035$, U -тест Манна–Уитни), была проведена оценка их диагностической значимости в качестве маркеров развития РТПХ.

Клиническое применение потенциальных биомаркеров развития РТПХ – уровня цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-21 в плазме крови реципиентов аллоГСК – обусловлено, во-первых, необходимостью максимально точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития РТПХ после ТГСК (порог отсека). Во-вторых, диагностические характеристики биомаркера в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности должны быть достаточно высокими. Поэтому определение диагностической значимости проводили с использованием ROC-анализа.

Для каждого маркера была построена ROC-кривая с определением AUC и оптимального порога отсека (cut-off). Оптимальным порогом отсека считалась концентрация цитокинов, которая обладала наибольшей суммой показателей чувствительности и специфичности в распределении пациентов.

Так, для ИЛ-8 оптимальным порогом отсека был уровень 5,56 пг/мл. Чувствительность и специфичность для cut-off составили 88,9 % (95 % ДИ 65,3–98,6 %) и 57,14 % (95 % ДИ 34,0–78,2 %) соответственно, что можно охарактеризовать как удовлетворительные значения. Площадь под кривой для биомаркера равнялась 0,688 (95 % ДИ 0,520–0,826), стандартная ошибка оценки 0,088 и уровень статистической значимости $p = 0,034$ (рис. 2, а). Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-8 в плазме крови после трансплантации аллоГСК можно применять в качестве биомаркера развития РТПХ.

Для ИЛ-21 оптимальным порогом отсека был определен уровень данного цитокина в плазме крови реципиентов аллоГСК 0,218 пг/мл. Чувствительность и специфичность для cut-off составили 83,33 % (95 % ДИ 58,6–96,4 %) и 57,14 % (95 % ДИ 34,0–78,2 %) соответственно. Площадь под ROC-кривой для уровня ИЛ-21 в качестве маркера РТПХ составила 0,726 (95 % ДИ 0,560–0,856) при стандартной ошибке 0,084 и уровне значимости $p = 0,007$ (рис. 2, б). Данные показатели характеризуют хорошее качество предложенной модели.

Таким образом, исследование цитокинового профиля плазмы крови реципиентов аллоГСК в раннем посттрансплантационном периоде может быть использовано в качестве дополнитель-

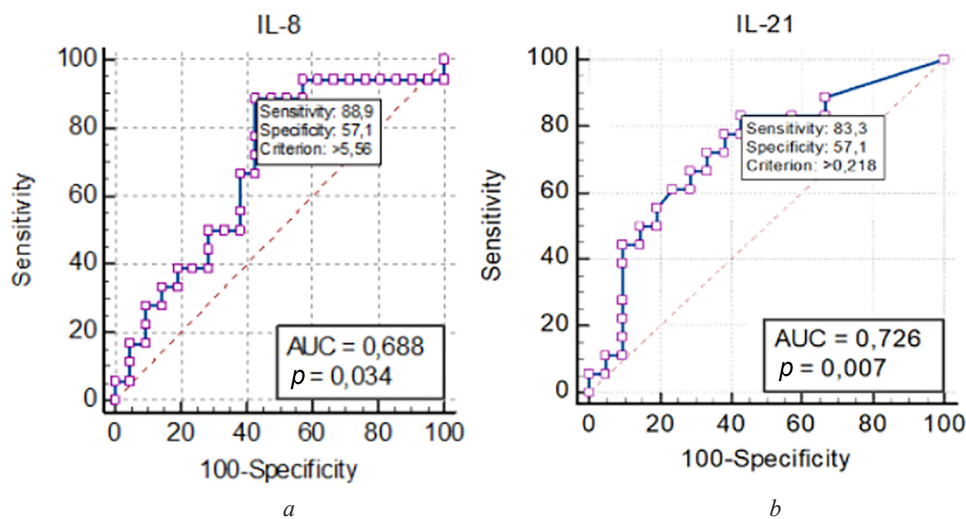


Рис. 2. ROC-кривые уровней ИЛ-8 (а) и ИЛ-21 (б) в плазме крови реципиентов аллоГСК
Fig. 2. ROC curves of IL-8 (a) and IL-21 (b) levels in plasma of alloHSC recipients

ного метода диагностики оРТПХ. Концентрация ИЛ-8 более 5,6 пг/мл и ИЛ-21 более 0,218 пг/мл в раннем посттрансплантационном периоде являются дополнительными факторами риска развития оРТПХ.

Выводы

1. Количественная оценка пролиферативной активности в смешанной культуре лимфоцитов *in vitro* отражает их иммунологическую реактивность в организме пациента в посттрансплантационном периоде и может быть использована в качестве критерия прогноза риска развития оРТПХ. Показатели индекса стимуляции лимфоцитов донора и реципиента в смешанной культуре выше 11,55 позволяют отнести данных пациентов в группу риска развития иммунологических осложнений после трансплантации аллоГСК.

2. Уровни ИЛ-8 и ИЛ-21 в плазме крови реципиентов аллоГСК могут выступать потенциальными биомаркерами оРТПХ. Концентрация ИЛ-8 более 5,6 пг/мл и ИЛ-21 более 0,218 пг/мл в раннем посттрансплантационном периоде является дополнительным фактором риска развития оРТПХ.

Список использованных источников

1. Применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» / Л. А. Кузьмина, Н. А. Петинати, В. А. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 7. – С. 23–30. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000757>
2. Mesenchymal stromal cells for treatment of acute steroid-refractory graft versus host disease: clinical responses and long-term outcome / F. von Dalowski, M. Kramer, M. Wermke [et al.] // Stem Cells. – 2016. – Vol. 34, N 2. – P. 357–366. <https://doi.org/10.1002/stem.2224>
3. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management / D. Couriel, H. Caldera, R. Champlin, K. Komanduri // Cancer. – 2004. – Vol. 101, N 9. – P. 1936–1946. <https://doi.org/10.1002/cncr.20613>
4. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment / S. Arai, J. Margolis, M. Zahurak [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2002. – Vol. 8, N 3. – P. 155–160. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939605>
5. Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival / J. E. Levine, B. Logan, J. Wu [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2010. – Vol. 16, N 12. – P. 1693–1699. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.019>
6. Steroid-refractory acute GVHD: predictors and outcomes / J. R. Westin, R. M. Saliba, M. De Lima [et al.] // Advances in Hematology. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 601953. <https://doi.org/10.1155/2011/601953>
7. Иммунобиология острой реакции «трансплантат против хозяина» / Г. А. Ефимов, А. С. Вдовин, А. А. Григорьев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 499–516. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-499-516>
8. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! / M. B. Heemskerk, S. M. van Walraven, J. J. Cornelissen [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2005. – Vol. 35. – P. 645–652. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704865>
9. Cytokine and chemokine profiles in autologous graft-versus-host disease (GVHD): interleukin 10 and interferon gamma may be critical mediators for the development of autologous GVHD / Y. Miura, C. J. Thoburn, E. C. Bright [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100, N 7. – P. 2650–2658. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0176>
10. Kinetics of T helper subsets and associated cytokines correlate well with the clinical activity of graft-versus-host disease / S. P. Yeh, Y.-M. Liao, W.-J. Lo [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 9. – Art. e44416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044416>
11. Hedrich, C. M. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease / C. M. Hedrich, J. H. Bream // Immunologic Research. – 2010. – Vol. 47. – P. 185–206. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8150-5>
12. Interleukin-17-producing cells increase among CD4+ lymphocytes before overt manifestation of acute graft-versus-host disease / D. Dlubek, E. Turlej, M. Sedzimirska [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2010. – Vol. 42, N 8. – P. 3277–3279. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.026>
13. Elevated interleukin-8 serum concentrations in beta-thalassemia and graft-versus-host disease / M. Ugucioni, R. Meliconi, D. Nesci [et al.] // Blood. – 1993. – Vol. 81, N 9. – P. 2252–2256. <https://doi.org/10.1182/blood.v81.9.2252.2252>

References

1. Kuzmina L. A., Petinati N. A., Vasilyeva V. A., Dovydenko M. V., Drovkov M. Yu., Davydova Yu. O., Kapranov N. M., Sats N. V., Chabaeva Yu. A., Kulikov S. M., Gaponova T. V., Drize N. I., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G. Multipotent mesenchymal stromal cells application for acute graft versus host disease treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 23–30 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000757>
2. von Dalowski F., Kramer M., Wermke M., Wehner R., Röllig C., Alakel N., Stölzel F., Parmentier S., Sockel K., Krech M., Schmitz M., Platzbecker U., Schetelig J., Bornhäuser M., von Bonin M. Mesenchymal stromal cells for treatment of acute steroid-refractory graft versus host disease: clinical responses and long-term outcome. *Stem Cells*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 357–366. <https://doi.org/10.1002/stem.2224>
3. Couriel D., Caldera H., Champlin R., Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*, 2004, vol. 101, no. 9, pp. 1936–1946. <https://doi.org/10.1002/cncr.20613>

4. Arai S., Margolis J., Zahurak M., Anders V., Vogelsang G. B. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2002, vol. 8, no. 3, pp. 155–160. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pml1939605>

5. Levine J. E., Logan B., Wu J., Alousi A. M., Ho V., Bolaños-Meade J., Weisdorf D. Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 12, pp. 1693–1699. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.019>

6. Westin J. R., Saliba R. M., De Lima M., Alousi A., Hosing C., Qazilbash M. H., Khouri I. F., Shpall E. J., Anderlini P., Rondon G., Andersson B. S., Champlin R., Couriel D. R. Steroid-refractory acute GVHD: predictors and outcomes. *Advances in Hematology*, 2011, vol. 2011, art. 601953. <https://doi.org/10.1155/2011/601953>

7. Efimov G. A., Vdovin A. S., Grigoryev A. A., Filkin S. Yu., Bykova N. A., Savchenko V. G. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2015, vol. 17, no. 6, pp. 499–516 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-499-516>

8. Heemskerk M. B., van Walraven S. M., Cornelissen J. J., Barge R. M. Y., Bredius R. G. M., Egeler R. M., Tj Lie J. L., Révész T., Sintnicolaas K., Wulffraat N. M., Donker A. E., Hoogerbrugge P. M., van Rood J. J., Claas F. H. J., Oudshoorn M. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant*, 2005, vol. 35, pp. 645–652. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704865>

9. Miura Y., Thoburn C. J., Bright E. C., Chen W., Nakao S., Hess A. D. Cytokine and chemokine profiles in autologous graft-versus-host disease (GVHD): interleukin 10 and interferon gamma may be critical mediators for the development of autologous GVHD. *Blood*, 2002, vol. 100, no. 7, pp. 2650–2658. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0176>

10. Yeh S. P., Liao Y. M., Lo W. J., Lin C. L., Bai L. Y., Lin C. Y., Hsieh C. Y., Chang Y. C., Huang Y. T., Chiu C. F. Kinetics of T helper subsets and associated cytokines correlate well with the clinical activity of graft-versus-host disease. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9, art. e44416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044416>

11. Hedrich C. M., Bream J. H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunologic Research*, 2010, vol. 47, pp. 185–206. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8150-5>

12. Dlubek D., Turlej E., Sedzimirska M., Lange J., Lange A. Interleukin-17-producing cells increase among CD4⁺ lymphocytes before overt manifestation of acute graft-versus-host disease. *Transplantation Proceedings*, 2010, vol. 42, no. 8, pp. 3277–3279. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.026>

13. Ugucioni M., Meliconi R., Nesci S., Lucarelli G., Ceska M., Gasbarrini G., Facchini A. Elevated interleukin-8 serum concentrations in beta-thalassemia and graft-versus-host disease. *Blood*, 1993, vol. 81, no. 9, pp. 2252–2256. <https://doi.org/10.1182/blood.v81.9.2252.2252>

Информация об авторах

Примакова Евгения Алексеевна – врач. E-mail: gane_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

Кривенко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе. E-mail: svtl_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

Сыманович Алла Александровна – канд. биол. наук, врач. E-mail: aleftyna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

Юркина Екатерина Геннадьевна – ст. науч. сотрудник. E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

Назарова Екатерина Александровна – канд. биол. наук, врач. E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

Янушевская Екатерина Андреевна – врач. E-mail: 9gkbhla@mail.ru. ORCID: 0009-0003-1174-4179.

Дедюля Наталья Ивановна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. E-mail: nata_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

Романова Ирина Александровна – науч. сотрудник. E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

Старцева Анна Юрьевна – заведующий лабораторией. E-mail: 9gkbhla@mail.ru. ORCID: 0009-0004-5040-9768.

Миланович Наталья Феодосьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. E-mail: nataly.milanovich@gmail.com.

Усс Анатолий Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. E-mail: bmtc@mail.ru.

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.

Information about the authors

Prymakova Evgeniya A. – Doctor. E-mail: gane_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

Krivenko Svetlana I. – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. E-mail: svtl_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

Symanovich Alla A. – Ph. D. (Biology), Doctor. E-mail: aleftyna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

Yurkina Ekaterina G. – Senior Researcher. E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

Nazarova Ekaterina A. – Ph. D. (Biology), Doctor. E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

Yanushevskaya Ekaterina A. – Doctor. E-mail: 9gkbhla@mail.ru. ORCID: 0009-0003-1174-4179.

Dedyulya Natalya I. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory. E-mail: nata_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

Romanova Iryna A. – Researcher. E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

Startsava Hanna Y. – Head of the Laboratory. E-mail: 9gkbhla@mail.ru. ORCID: 0009-0004-5040-9768.

Milanovich Natalya F. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. E-mail: nataly.milanovich@gmail.com.

Uss Anatoly L. – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. E-mail: bmtc@mail.ru.

Rummo Oleg O. – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Director. E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.

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

НАУКИ О ЗЕМЛЕ
EARTH SCIENCES

УДК 551.2+551.3+502.313(476.1+476.4+476.6)
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-57-63>

Поступило в редакцию 29.10.2024
Received 29.10.2024

Академик А. В. Матвеев, Е. А. Кухарик, А. С. Глаз

Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**РАЙОНИРОВАНИЕ ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ БЕЛАРУСИ
ПО СТЕПЕНИ КОМФОРТНОСТИ ГЕОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЫ
ДЛЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ**

Аннотация. На основании анализа карт и схем современных геологических процессов, литературных данных, материалов полевых работ и стационарных наблюдений построена схема районирования (в баллах) территории Центральной Беларуси по степени комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения. Выделены следующие типы территорий: комфортная (менее 30 баллов), умеренно комфортная (30–50 баллов), пониженной комфортности (50–70 баллов), некомфортная (более 70 баллов) и некомфортная в зонах активных разломов (более 70 баллов). Установлено, что степень комфортности коррелируется с особенностями рельефа земной поверхности, вероятностью и интенсивностью проявления современных геологических процессов.

Ключевые слова: современные геологические процессы, комфортность геологической среды, районирование, Центральная Беларусь

Для цитирования. Матвеев, А. В. Районирование территории Центральной Беларуси по степени комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения / А. В. Матвеев, Е. А. Кухарик, А. С. Глаз // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 57–63. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-57-63>

Academician Aleksey V. Matveyev, Evgeniy A. Kukharik, Alexander S. Glaz

Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**ZONING THE CENTRAL BELARUS AREA BY THE DEGREE OF COMFORTABILITY
OF THE GEOLOGICAL ENVIRONMENT FOR THE PEOPLE'S LIFE**

Abstract. A zoning scheme (in points) of the Central Belarus area by the degree of comfortability of the geological environment for the people's life was constructed. It was based on the analysis of maps and diagrams of modern geological processes, literature, field work materials and stationary observations. The following types of territories were identified: comfortable (less than 30 points), moderately comfortable (30–50 points), low comfort (50–70 points), uncomfortable (more than 70 points) and uncomfortable in active fault zones (more than 70 points). It was established that the degree of comfort correlates with the features of the earth's surface relief, the probability and intensity of modern geological processes.

Keywords: modern geological processes, comfortability of the geological environment, zoning, Central Belarus

For citation. Matveyev A. V., Kukharik E. A., Glaz A. S. Zoning of the Central Belarus area by the degree of comfortability of the geological environment for the people's life. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 57–63 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-57-63>

Введение. На геологическую среду проживания населения определенное воздействие оказывают современные геологические процессы, которые проявляются практически повсеместно и имеют тенденцию к активизации в XXI в. [1]. Эти процессы могут наносить значительный материальный ущерб, заметно ухудшать экологическую обстановку в регионах и тем самым влиять на степень комфортности условий жизнедеятельности человека. Этим объясняется тот факт,

что проявления процессов современной геодинамики исследуются во всех развитых странах мира. В работах подобной направленности одной из самых сложных и дискуссионных проблем является оценка (количественная или качественная) неблагоприятных последствий проявления геологических процессов. Учитывая опыт работ в Беларуси [2–6] и на смежных территориях [7–10], для этих целей нередко применяются условные баллы, определяемые специалистами (экспертами). Использование баллов позволяет строить схемы (карты) комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения. Подобный подход был использован и авторами представляемого сообщения.

Материалы и методы исследования. На первом этапе работ на основании анализа разрезов буровых скважин, результатов полевых исследований, литературных данных, дешифрирования топографических карт и материалов дистанционных съемок, в меньшей степени – измерений на полигонах, были построены схемы современных эндогенных, экзогенных и техногенных геологических процессов [11–14]. Кроме того, для дальнейших построений использовалась «Гидрогеохимическая карта первого от поверхности водоносного горизонта четвертичных отложений территории Республики Беларусь» [15].

Для расчета неблагоприятного воздействия современной геодинамики на среду обитания человека были выделены такие обобщенные характеристики этой среды, как степень нарушенности природных комплексов, состояние здоровья населения, пригодность территории для размещения инженерных сооружений и эффективного ведения сельскохозяйственного производства. Затем экспертно оценивалось воздействие на эти характеристики отдельных геологических процессов по следующим показателям и баллам: степень нарушенности природных комплексов (незначительная – 1 балл, средняя – 2, сильная – 3 и бэдленд – 5); влияние на здоровье населения (незначительное – 1 балл, заметное – 2, сильное – 3, очень сильное – 5); пригодность для инженерного строительства (1 балл – возможны все виды работ, 2 – для строительства необходимы некоторые специальные технологические приемы, 3 – требуется специальная подготовка территории, 4 – строительство нецелесообразно); пригодность для сельскохозяйственного производства (1 балл – работы выполняются без ограничений, 2 – необходимо применение специальных агротехнологических приемов, 3 – следует улучшить структуру угодий, 4 – нецелесообразно использование в сельском хозяйстве).

Для построения схемы комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения используемые для этой цели схемы (карты) разделены на 330 квадратов, в пределах которых затем оценивалось влияние наиболее распространенных геологических процессов на среду проживания человека. Для таких оценок учитывались следующие процессы и особенности геологической среды: сейсмичность, геодинамические процессы в зонах активных разломов, космо- и тополинеаментов, плоскостная эрозия, гравитационные процессы, карст, суффозия, овражная эрозия, дефляция, заболачивание, болотообразовательные процессы, подтопление и затопление, техногенная преобразованность верхней части платформенного чехла, радоновые аномалии в почвенном воздухе, загрязнение покровных отложений, загрязнение подземных вод, защищенность от загрязнения первого от земной поверхности водоносного горизонта подземных вод.

Экспертные оценки влияния каждого из перечисленных факторов на обобщенные характеристики среды жизнедеятельности населения приведены в таблице. По этим показателям авторы определяли соответствующие величины неблагоприятных последствий проявления геологических процессов с учетом их площади и интенсивности в каждом квадрате. Затем данные по всем факторам суммировались и относились к центрам квадратов, и по этим значениям была построена схема районирования территории региона по степени комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения (рисунки).

Результаты и их обсуждение. Судя по построенной схеме, степень комфортности геологической среды на территории Центральнореспубликанского региона варьирует от 24–25 до 83–86 баллов. По особенностям распространения этих величин и по степени предполагаемого воздействия на качество среды обитания человека вся площадь изученного региона разделена на следующие типы территорий: комфортная (менее 30 баллов), умеренно комфортная (30–50 баллов), пониженной

Критерии оценки последствий проявления современных геологических процессов (в баллах)
Criteria for assessing the consequences of manifestations of modern geological processes (in points)

Факторы, влияющие на комфортность геологической среды Factors affecting the comfort of the geological environment	Повторяемость воздействия Repeatability of impact	Оценка последствий проявления факторов, балл Evaluation of the consequences of the manifestation of factors, points					Общая оценка Overall rating
		Вызываемые нарушения природных комплексов Caused disturbances of natural complexes	Влияние на здоровье человека Impact on human health	Влияние на размещение строительных объектов Impact on the placement of construction projects	Влияние на пригодность для сельскохозяйственного освоения Impact on suitability for agricultural development		
1. Сейсмичность (в баллах):							
до 5	2	–		1	–	3	
5–7	1	1	1	2	1	6	
7 и более	1	2	2	3	2	10	
2. Геодинамические процессы в зонах активных разломов							
	4	2	5	5	1	17	
3. Геодинамические процессы в зонах космо- и тополинеаментов							
	4	1	1	2	–	8	
4. Плоскостная эрозия (мм/год):							
2–4	2	–	–	–	1	3	
более 4	2	1	–	1	3	7	
5. Гравитационные процессы:							
реальные	2	1	–	2	1	6	
потенциальные	–	–	–	1	1	2	
6. Карст:							
реальный	2	2	–	3	2	9	
потенциальный	–	–	–	2	1	3	
7. Суффозия:							
количество западин 25 шт/км ² и более	4	2	–	3	3	12	
потенциальная	–	–	–	1	1	2	
8. Овражная эрозия:							
реальная	4	2	–	2	2	10	
потенциальная	–	–	–	1	1	2	
9. Дефляция (интенсивность):							
высокая	2	1	1	1	1	6	
средняя и низкая	2	–	–	–	1	3	
10. Заболачивание							
	4	1	1	2	2	10	
11. Болотообразовательные процессы							
	4	2	3	3	3	15	
12. Подтопление и затопление при паводках							
	2	1	1	3	3	10	
13. Техногенная преобразованность верхней части платформенного чехла (м³/км²):							
менее 6000	4	1	–	–	–	5	
6000–12000	4	2	1	1	1	9	
12000–18000	4	3	1	2	2	12	
более 18000	4	4	2	3	3	16	
сотни тысяч и миллионы в пределах урбанизированных территорий	4	5	2	4	5	20	
14. Радоновые аномалии							
опасные	4	2	3	2	1	12	
опасные на отдельных площадях	4	1	2	1	1	9	
опасные на локальных участках	4	1	1	1	1	8	
15. Загрязнение покровных отложений:							
участки экологического кризиса	4	3	5	4	4	20	
очень сильное	4	2	4	2	2	14	
сильное	4	1	3	1	1	10	

Окончание таблицы

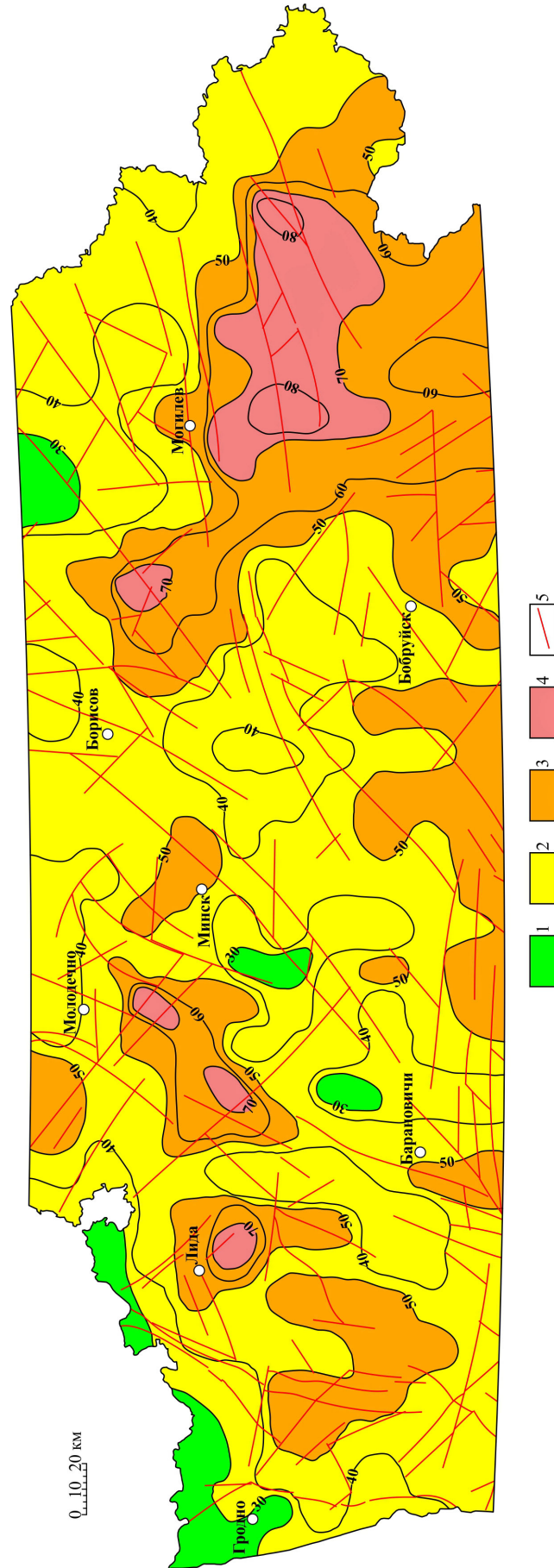
Факторы, влияющие на комфортность геологической среды Factors affecting the comfort of the geological environment	Повторяемость воздействия Repeatability of impact	Оценка последствий проявления факторов, балл Evaluation of the consequences of the manifestation of factors, points					Общая оценка Overall rating
		Вызываемые нарушения природных комплексов Caused disturbances of natural complexes	Влияние на здоровье человека Impact on human health	Влияние на размещение строительных объектов Impact on the placement of construction projects	Влияние на пригодность для сельскохозяйственного освоения Impact on suitability for agricultural development		
16. Загрязнение первого от земной поверхности горизонта подземных вод:							
участки экологического кризиса	4	3	3	3	3	16	
очень сильное	4	2	3	2	2	13	
сильное	4	1	2	1	1	9	
17. Защищенность первого от земной поверхности горизонта подземных вод (состояние):							
незащищенное или слабо защищенное	4	2	2	2	2	12	
условно защищенное	4	1	1	–	1	7	
защищенное	4	–	–	–	–	4	

комфортности (50–70 баллов), некомфортная (более 70 баллов), некомфортная в пределах зон активных разломов (более 70 баллов) (с учетом того, что в пределах разрывных нарушений кроме приведенных в таблице геодинамических факторов проявляются и многие другие геологические процессы).

Участки наиболее комфортных условий жизнедеятельности населения занимают всего 3,5 % территории Центральной Беларуси. Они имеют относительно небольшую площадь и встречаются вдоль государственной границы с Литвой, северо-северо-восточнее г. Барановичи, юго-западнее г. Минск, севернее г. Круглое. В тектоническом отношении эти участки тяготеют к Белорусской антеклизе, Мазурскому погребенному и Бобовнянскому выступам, Оршанской впадине. Земная поверхность в пределах комфортных территорий представлена в основном пологоволнистыми флювиогляциальными, моренными равнинами, на которых с умеренной и средней вероятностью и интенсивностью проявляются современные геологические процессы.

Площади некомфортных условий геологической среды для жизнедеятельности населения также занимают относительно небольшую часть (6,0 %) Центральнобелорусского региона. Они в основном невелики по площади и встречаются восточнее г. Воложин, северо-северо-западнее г. п. Кореличи, юго-восточнее г. Лида, западнее г. Белыничи. Наиболее крупный участок расположен в восточной части региона между г. Могилев–г. Быхов–г. п. Краснополье–г. Кричев–г. Чаусы. Так же как и на площадях комфортных условий проживания населения, территории с некомфортными условиями в тектоническом отношении не отличаются (за исключением зон активных разломов) приуроченностью к определенным структурам, но зато тяготеют к своеобразным участкам рельефа – сложному сочетанию краевого грядово-холмистого рельефа, флювиогляциальных и лессовидных равнин и низин, нередко сильно заболоченных. В их пределах современные геологические процессы проявляются с высокой частотой и интенсивностью. Для уменьшения негативного воздействия особенностей геологической среды на условия проживания населения необходимо принятие некоторых превентивных и профилактических мер: избегать строительства новых жилых помещений, зданий образовательных учреждений и других сооружений с высокой посещаемостью; участки пересечения некомфортных территорий (особенно зон активных разломов) дорогами следует пометить специальными знаками; для организации водоснабжения целесообразно предусмотреть эксплуатацию более глубокозалегающих водоносных горизонтов. На этих территориях необходимо усилить медицинский контроль за состоянием здоровья населения, и, возможно, перепрофилировать ряд используемых зданий общественного назначения.

Зоны умеренной и пониженной комфортности геологической среды занимают основную площадь Центральнобелорусского региона, на их долю приходится соответственно 60,0 и 30,5 %



Районирование территории Центральной Беларуси по степени комфортности геологической среды для жизнедеятельности населения. Степень комфортности (оценка в баллах): 1 – комфортная (менее 30); 2 – умеренно комфортная (30–50); 3 – пониженная комфортность (50–70); 4 – некомфортная (более 70); 5 – некомфортная в зонах активных разломов

Zoning the Central Belarus area by the degree of comfortability of the geological environment for the people's life. Degree of comfort (in points): 1 – comfortable (less than 30); 2 – moderately comfortable (30–50); 3 – low comfort (50–70); 4 – uncomfortable (more than 70); 5 – uncomfortable in active fault zones

территории. По особенностям рельефа земной поверхности и проявлению современных геологических процессов они занимают промежуточное положение между участками комфортных и некомфортных условий геологической среды.

Заключение. Особенности проявления современных геологических процессов в значительной степени определяют комфортность геологической среды для жизнедеятельности населения. Развитие этих процессов в пределах Центральнорусского региона позволило выделить на этой территории участки с комфортными, умеренно комфортными, пониженной комфортности и некомфортными условиями для жизнедеятельности населения.

Наибольшую часть территории региона (90,5 %) занимают площади с умеренной и пониженной комфортностью геологической среды. Комфортные и некомфортные условия сложились на относительно небольших по площади участках, на которые приходится соответственно 3,5 и 6,0 % площади Центральной Беларуси.

Степень комфортности территории коррелируется с особенностями строения рельефа земной поверхности, интенсивностью и вероятностью проявления современных геологических процессов.

Для уменьшения последствий дискомфорта геологической среды целесообразно избегать строительства новых жилых помещений, школ, детских садов и других сооружений с массовой посещаемостью населением, участки пересечения этих территорий (особенно зон активных разломов) дорогами следует пометить специальными знаками, для водоснабжения необходимо использовать более глубокозалегающие водоносные горизонты. Требуется также усилить медицинский контроль за здоровьем населения, возможно, перепрофилировать ряд используемых зданий общественного назначения.

Благодарности. Работа выполнена в рамках НИР «Оценка степени опасности геологической среды для жизнедеятельности населения на территории Центральной Беларуси на основании исследований направленности развития ландшафтов, геодинамических, гидрогеологических и геохимических условий» ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда» (2021–2025 гг.).

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the research work “Assessment of the degree of danger of the geological environment for the life of the population in the territory of Central Belarus based on studies of the direction of landscape development, geodynamic, hydrogeological and geochemical conditions” of the State Program of Scientific Research “Natural Resources and the Environment” (2021–2025).

Список использованных источников

1. Осипов, В. И. Природные катастрофы в центре внимания ученых / В. И. Осипов // Вестник Российской академии наук. – 1995. – Т. 65, № 6. – С. 483–495.
2. Геологические исследования природных комплексов и геосистем: учеб.-метод. пособие / М. Г. Ясовеев, Н. Л. Стреха, Д. А. Пацыкайлик [и др.]. – Минск, 2008. – 247 с.
3. Инженерная геология Беларуси: в 3 ч. – Витебск, 2017. – Ч. 2: Инженерная геодинамика Беларуси / А. Н. Галкин, А. В. Матвеев, А. И. Павловский, А. Ф. Санько; под ред. В. А. Королева. – 452 с.
4. Матвеев, А. В. Районирование территории Беларуси по возможным последствиям проявления природных и природно-антропогенных опасностей литосферного класса / А. В. Матвеев // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 329–334. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-3-329-334>
5. Матвеев, А. В. Геохимия четвертичных отложений Беларуси / А. В. Матвеев, В. Е. Бордон. – Минск, 2013. – 191 с.
6. Кухарик, Е. А. Современные геологические процессы на территории юго-западной Беларуси / Е. А. Кухарик. – Минск, 2024. – 156 с.
7. Commission staff working paper “Risk Assessment and Mapping Guidelines for Disaster Management”: Brussels, 21.12.2010, SEC(2010) 1626 final. – URL: https://ec.europa.eu/echo/files/about/COMM_PDF_SEC_2010_1626_F_staff_working_document_en.pdf (date of access: 07.10.2024).
8. Вишняков, Я. Д. Общая теория рисков: учеб. пособие / Я. Д. Вишняков, Н. Н. Радаев. – М., 2008. – 368 с.
9. Проблемы снижения природных опасностей и рисков: материалы Международной научно-практической конференции «ГЕОРИСК–2012»: в 2 т. – М., 2012. – Т. 2 / отв. ред. Н. Г. Мавлянова. – 311 с.
10. Палиенко, В. П. К проблеме неогеодинимического риска / В. П. Палиенко // Новые географические знания и направления исследований. – Киев, 2006. – С. 232–241.
11. Кухарик, Е. А. Особенности проявления современных водно-эрозионных процессов на территории Центральной Беларуси / Е. А. Кухарик, А. В. Матвеев // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 6. – С. 622–630. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-622-630>
12. Матвеев, А. В. Современные эндогенные геологические процессы на территории Центральной Беларуси / А. В. Матвеев, Е. А. Кухарик // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 156–163. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-156-163>

13. Кухарик, Е. А. Развитие процессов биогенного седименто- и морфогенеза на территории Центральной Беларуси / Е. А. Кухарик // Природопользование. – 2022. – № 2. – С. 185–194. <https://doi.org/10.47612/2079-3928-2022-2-185-194>
14. Кухарик, Е. А. Особенности проявления современных карстовых и суффозионных процессов на территории Центральной Беларуси / Е. А. Кухарик // Литасфера. – 2022. – № 2 (57). – С. 94–100.
15. Гидрогеохимическая карта первого от поверхности водоносного горизонта четвертичных отложений территории Республики Беларусь [Карты] / сост.: В. И. Пашкевич, А. В. Кудельский, В. Н. Лещинская, А. И. Янков; гл. ред. А. А. Махнач. – 1 : 500 000, 5 км в 1 см. – Минск, 2010. – 1 к.

References

- Osipov V. I. Natural disasters in the spotlight of scientists. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 1995, vol. 65, no. 6, pp. 483–495 (in Russian).
- Yasoveev M. G., Strekha N. L., Patsykailik D. A., Shevtsova N. S., Kakareka E. V. *Geoecological research of natural complexes and geosystems*. Minsk, 2008. 247 p. (in Russian).
- Galkin A. N., Matveyev A. V., Pavlovskiy A. I., San'ko A. F.; Korolev V. A. (ed.). *Engineering geology of Belarus: in 3 vols. Vol. 2. Engineering geodynamics of Belarus*. Vitebsk, 2017. 452 p. (in Russian).
- Matveyev A. V. Zoning of the territory of Belarus through possible consequences of manifestation of nature and nature-anthropogenous hazards of lithosphere class. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 3, pp. 329–334 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-3-329-334>
- Matveyev A. V., Bordon V. E. *Geochemistry of Quaternary sediments of Belarus*. Minsk, 2013. 191 p. (in Russian).
- Kukharik E. A. *Modern geological processes on the territory of southwestern Belarus*. Minsk, 2024. 156 p. (in Russian).
- Commission staff working paper "Risk Assessment and Mapping Guidelines for Disaster Management": Brussels, 21.12.2010, SEC(2010) 1626 final. Available at: https://ec.europa.eu/echo/files/about/COMM_PDF_SEC_2010_1626_F_staff_working_document_en.pdf (accessed 07 October 2024).
- Vishnyakov Ya. D., Radaev N. N. *General theory of risks*. Moscow, 2008. 368 p. (in Russian).
- Mavlyanova N. G. (ed.). *Problems of decrease in natural hazards and risks: Materials of the International Scientifically-Practical Conference «GEORISK–2012»: in 2 vols. Vol. 2*. Moscow, 2012. 311 p. (in Russian).
- Palienko V. P. On the problem of neo-geodynamic risk. *Novye geograficheskie znaniya i napravleniya issledovaniy* [New geographical knowledge and research directions]. Kiev, 2006, pp. 232–241 (in Russian).
- Kukharik E. A., Matveyev A. V. Features of manifestation of modern water-erosion processes in the Central Belarus territory. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 6, pp. 622–630 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-622-630>
- Matveyev A. V., Kukharik E. A. Modern endogenous geological processes in the territory of Central Belarus. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 2, pp. 156–163 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-156-163>
- Kukharik E. A. The development of the processes of biogenic sediment- and morphogenesis on the territory of Central Belarus. *Prirodopol'zovanie = Nature Management*, 2022, no. 2, pp. 185–194 (in Russian). <https://doi.org/10.47612/2079-3928-2022-2-185-194>
- Kukharik E. A. Manifestation of modern karst and suffusion processes on the territory of Central Belarus. *Litasfera = Lithosphere*, 2022, no. 2 (57), pp. 94–100 (in Russian).
- Pashkevich V. I., Kudelsky A. V., Leshchinskaya V. N., Yankov A. I.; Makhnach A. A. (ed.). *Hydrogeochemical map of the first near-surface aquifer of the Quaternary deposits of the Republic of Belarus territory*. Minsk, 2010. 1 m. (in Russian).

Информация об авторах

Матвеев Алексей Васильевич – академик, д-р геол.-минер. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: matveyev@nature-nas.by.

Кухарик Евгений Александрович – канд. геол.-минер. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shzhk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0468-5281.

Глаз Александр Сергеевич – науч. сотрудник. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: elint@tut.by.

Information about the authors

Matveyev Aleksey V. – Academician, D. Sc. (Geology and Mineralogy), Professor, Chief Researcher. Institute of Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, F. Skorina Str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: matveyev@nature-nas.by.

Kukharik Evgeniy A. – Ph. D. (Geology and Mineralogy), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, F. Skorina Str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shzhk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0468-5281.

Glaz Alexander S. – Researcher. Institute of Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, F. Skorina Str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elint@tut.by.

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ
TECHNICAL SCIENCESУДК 621.396.96
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-64-75>Поступило в редакцию 17.06.2024
Received 17.06.2024**Член-корреспондент С. М. Костромицкий¹, Д. С. Нефёдов², А. А. Дятко³**¹*Центр радиотехники Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*²*Военная академия Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь*³*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь***МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИОЛОКАЦИОННЫХ СИГНАЛОВ БЕСПИЛОТНЫХ
ЛЕТАТЕЛЬНЫХ АППАРАТОВ ПРИ НЕГАУССОВСКИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯХ
КОМПЛЕКСНЫХ АМПЛИТУД**

Аннотация. Разработана структура и алгоритмы функционирования имитатора радиолокационных сигналов, отраженных от малоразмерных беспилотных летательных аппаратов (БПЛА). Особенностью имитатора является возможность формирования произвольно коррелированных реализаций входного воздействия радиолокационной станции для случаев, когда случайная амплитуда отраженного сигнала (ОС) имеет распределение Рэлея, Накагами, Вейбулла или логнормальное распределение. Представлены аналитические выражения для расчета параметров плотности распределения вероятности, а также формирования отсчетов случайной амплитуды ОС с заданным законом распределения из отсчетов исходных реализаций гауссовского процесса. Предусмотрена нормировка средней мощности ОС к среднему значению эффективной поверхности рассеяния моделируемой цели и обеспечение заданного времени корреляции флуктуаций комплексных амплитуд ОС. Параметры формируемых реализаций ОС соответствуют значениям реальных радиолокационных характеристик малоразмерных БПЛА, полученных экспериментально. Применением предложенного имитатора является анализ эффективности вновь разрабатываемых и известных алгоритмов обнаружения БПЛА методом математического моделирования.

Ключевые слова: радиолокационная станция, малоразмерный беспилотный летательный аппарат, отраженный сигнал, случайная амплитуда, плотность распределения вероятности, математическое моделирование, время корреляции флуктуаций

Для цитирования. Костромицкий, С. М. Моделирование радиолокационных сигналов беспилотных летательных аппаратов при негауссовских распределениях комплексных амплитуд / С. М. Костромицкий, Д. С. Нефёдов, А. А. Дятко // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 64–75. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-64-75>

Corresponding Member Sergey M. Kostromitsky¹, Denis S. Nefedov², Aleksandr A. Dyatko³¹*Radio Engineering Center of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*²*Military Academy of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*³*Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus***SIMULATING RADAR SIGNALS OF UNMANNED AERIAL VEHICLES
FOR NON-GAUSSIAN DISTRIBUTIONS OF COMPLEX AMPLITUDES**

Abstract. The structure and functioning algorithms of the simulator of radar signals reflected from small-sized unmanned aerial vehicles (UAVs) have been developed. A specific feature of the simulator is the ability to generate arbitrarily correlated signal implementations of the radar input influence for the cases where the random amplitude of the reflected signal (RS) has a Rayleigh, Nakagami, Weibull or lognormal distribution. Analytical expressions are presented for calculating the parameters of the probability density function, as well as generating samples of the random amplitude of the RS with a given distribution law from the samples of the initial implementations of the Gaussian process. Provision is made for normalizing the RS average power to the average value of the modeled target RCS and a specified correlation time for fluctuations of RS

complex amplitudes is ensured. The parameters of the generated RS implementations correspond to the values of real radar characteristics of small-sized UAVs obtained experimentally. The application of the proposed simulator is to analyze the effectiveness of newly developed and known UAV detection algorithms using the mathematical modeling method.

Keywords: radar, small-sized unmanned aerial vehicle, reflected signal, random amplitude, probability density function, mathematical modeling, fluctuation correlation time

For citation. Kostromitsky S. M., Nefedov D. S., Dyatko A. A. Simulating of radar signals of unmanned aerial vehicles for non-Gaussian distributions of complex amplitudes. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 64–75 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-64-75>

Введение. Для анализа показателей эффективности алгоритмов функционирования устройств первичной обработки радиолокационных сигналов широко применяется метод имитационного моделирования, который предполагает генерирование входного воздействия радиолокационной станции (РЛС) в виде аддитивной смеси сигнала, отраженного от цели, шума и помех. Требования к частотно-временной структуре и статистическим характеристикам составляющих входного воздействия определяются необходимостью как можно более точного воспроизведения свойств реальных сигналов, с учетом возможных вариаций их отдельных параметров.

Моделирование отраженного сигнала (ОС) осуществляется на основании представления цели совокупностью «блестящих точек» (БТ), распределенных по поверхности цели заданным или случайным образом [1–3]. Как правило, полагается, что БТ обладают примерно одинаковыми значениями средней эффективной поверхности рассеяния (ЭПР), а их относительные фазы – взаимно независимы и распределены равномерно на интервале от 0 до 2π . Такой подход оправдан для многих реальных радиолокационных целей, позволяет воспроизводить статистические свойства ОС, в том числе с учетом перемещения цели по заданной траектории. Формируемые при этом отражения от цели соответствуют модели Сверлинга 1 или 2 вида, а ОС представляет собой гауссовский случайный процесс (СП).

Использование гауссовского распределения ОС представляется исследователям довольно практичным, поскольку позволяет относительно просто аналитически описывать нелинейные преобразования гауссовских случайных процессов в устройствах тракта обработки, генерировать реализацию входного воздействия РЛС с заданными корреляционными свойствами.

Вместе с тем в практике радиолокационного наблюдения встречаются случаи, когда распределение ЭПР цели не является экспоненциальным, а распределение случайной фазы ОС – равномерным. При этом распределение входного воздействия РЛС будет отличаться от гауссовского, что повлечет изменение показателей эффективности алгоритмов обработки, а также может потребовать корректировки традиционных алгоритмов обнаружения, синтезированных при условии гауссовских входных воздействий.

Примером радиолокационных целей, для которых могут проявляться указанные отличия, являются малоразмерные беспилотные летательные аппараты (БПЛА). Экспериментальные исследования показывают, что распределение ЭПР данного класса целей практически всегда отличается от экспоненциального и довольно точно аппроксимируется одним из трех распределений: логнормальным, гамма или Вейбулла [4–9].

Проблемы, возникающие при радиолокационном обнаружении малоразмерных БПЛА, придают необходимости точного учета отличий радиолокационных характеристик первостепенное значение. Эффективная обработка сигналов, отраженных от БПЛА, и связанный с этим энергетический выигрыш при их обнаружении обеспечивается точным учетом статистических свойств ОС, что определяет практическую потребность оценки законов распределения значений ЭПР БПЛА и их влияния на эффективность алгоритмов обнаружения.

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций, посвященных анализу показателей эффективности обнаружения негауссовских сигналов, например [10; 11]. Как правило, данные публикации содержат результаты аналитических преобразований одномерных плотностей распределения вероятности (ПРВ) линейными и нелинейными устройствами тракта обработки с целью получения закона распределения статистики на входе пороговых устройств и построения характеристик обнаружения. Вместе с тем очевидной является необхо-

димось учета всей реализации ОС, как правило коррелированной, которая описывается многомерной ПРВ. Обобщить полученные результаты на случай произвольно коррелированных последовательностей, а тем более выполнить синтез устройств первичной обработки радиолокационных сигналов для многомерных негауссовских распределений весьма затруднительно. Основной причиной таких ограничений является отсутствие аналитического описания произвольно коррелированных последовательностей при многомерных негауссовских ПРВ. Имеющиеся в литературе попытки таких описаний, например [12], являются громоздкими и фактически трудно применимы на практике.

Одним из возможных решений указанных проблем является применение имитационного моделирования, которое позволяет не только оценивать показатели эффективности устройств обнаружения при произвольных входных воздействиях, но и осуществить поиск (путем многократных модельных экспериментов) оптимальных (квазиоптимальных) алгоритмов обнаружения и распознавания малоразмерных БПЛА.

Цель исследования – разработка структуры и алгоритмов функционирования имитатора ОС на входе РЛС при условии возможного отличия закона распределения ЭПР цели от экспоненциального. В качестве объекта радиолокационного наблюдения рассматривается БПЛА как относительно новый класс цели, характеризующийся высокой сложностью обнаружения. Исходные данные для построения имитатора – законы распределения ЭПР и время корреляции флуктуаций комплексных амплитуд ОС, выбраны применительно к рассматриваемому классу.

Существенное внимание в сообщении уделено особенностям моделирования, к которым относится выполнение требования по нормировке мощности входной реализации ОС и формирование ее при заданном времени корреляции флуктуаций комплексных амплитуд с учетом реальных значений радиолокационных характеристик малоразмерных БПЛА.

Структура и алгоритмы функционирования имитатора сигнала, отраженного от малоразмерного БПЛА. Модель ОС на входе РЛС в виде временного процесса может быть представлена произведением комплексной огибающей ОС и комплексного закона модуляции зондирующего сигнала. В дискретном времени выражение для отсчетов ОС имеет вид [13]

$$m_i = E_{c_i} e^{j\varphi_{c_i}} U_L(t_i - t_r) e^{j2\pi(f_0 + F_{dc})t_i}, \quad i = \overline{1, N}, \quad (1)$$

где E_{c_i} – i -й отсчет случайной амплитуды ОС; φ_{c_i} – i -й отсчет случайной фазы ОС; $U_L(t_i - t_r)$ – отсчет комплексного закона модуляции зондирующего сигнала для дискретного момента времени t_i ; t_r – время запаздывания ОС, обусловленное дальностью до цели; f_0 – несущая частота РЛС; F_{dc} – доплеровское смещение частоты ОС; N – количество отсчетов на интервале наблюдения.

Вектор отсчетов $\mathbf{m}^T = \{m_1, m_2, \dots, m_N\}$ представляет собой реализацию случайного процесса. Полагается, что случайный процесс является стационарным и эргодическим. Реализация случайного процесса должна соответствовать двум требованиям: средняя мощность ОС $\sigma_c^2 = k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c$, где $k_{\text{РЛС}}$ – энергетический коэффициент; $\bar{\sigma}_c$ – средняя ЭПР БПЛА; время корреляции флуктуаций случайного процесса, полученное усреднением по множеству реализаций, соответствует требуемому времени корреляции флуктуаций комплексной огибающей ОС τ_c . Диапазоны значений $\bar{\sigma}_c = 0,001\text{--}0,1 \text{ м}^2$, $\tau_c = 30\text{--}250 \text{ мс}$, что соответствует реальным малоразмерным БПЛА различных типов в различных режимах полета [14].

Структурная схема, реализующая формирование вектора отсчетов ОС в соответствии с (1), представлена на рис. 1.

Исходными данными для формирования входной реализации ОС являются:

параметры РЛС: закон модуляции; $T_{\text{п}}$ – период повторения импульсов зондирующего сигнала; T_0 – длительность импульса; f_0 ; P_0 – импульсная мощность передатчика; $G_{\text{РПУ}}$, $G_{\text{РПРУ}}$ – коэффициенты направленного действия передающей и приемной антенны РЛС;

параметры цели: вид ПРВ значений ЭПР; $\bar{\sigma}_c$; V_c , r_c – радиальная скорость и наклонная дальность цели; τ_c .

Блок формирования отсчетов комплексного закона модуляции зондирующего сигнала формирует дискретные отсчеты в моменты времени t_i , поступающие от генератора с интервалом



Рис. 1. Структурная схема имитатора отраженного сигнала

Fig. 1. Block diagram of the RS simulator

дискретизации Δt , равным удвоенной ширине спектра зондирующего сигнала. В качестве законов модуляции используются последовательности простых прямоугольных, линейно-частотно-модулированных и кодофазоманипулированных радиоимпульсов.

На интервале времени, равном длительности импульса, случайная амплитуда и фаза комплексной огибающей ОС считаются постоянными, что позволяет ограничить размер формируемой выборки комплексной огибающей с $N = T_n / \Delta t$ до $L = T_n / T_n$. Таким образом, на интервале $\{t_{1+(k-1)T_n}; t_{1+T_n/\Delta t+(k-1)T_n}\}$, $k = 1, L$, выходные отсчеты блока формирования комплексной огибающей одинаковы.

Особенностью рассматриваемого имитатора является возможность выбора вида ПРВ значений ЭПР цели, которая реализована в блоке формирования отсчетов комплексной огибающей ОС. Набор возможных распределений значений ЭПР включает: экспоненциальное распределение; гамма распределение; распределение Вейбулла и логнормальное распределение.

В основу алгоритма функционирования блока формирования отсчетов комплексной огибающей ОС положен известный метод формирования реализаций случайного процесса с произвольным законом распределения и корреляционной функцией [15, с. 111; 16, с. 326; 17]. Метод основан на нелинейном преобразовании случайной реализации коррелированного случайного процесса с гауссовской многомерной ПРВ. Блок-схема алгоритма функционирования блока формирования отсчетов комплексной огибающей ОС изображена на рис. 2.

Перед рассмотрением предложенного алгоритма необходимо сделать вводное замечание. Известно [15], что всегда существует такое нелинейное преобразование гауссовского случайного

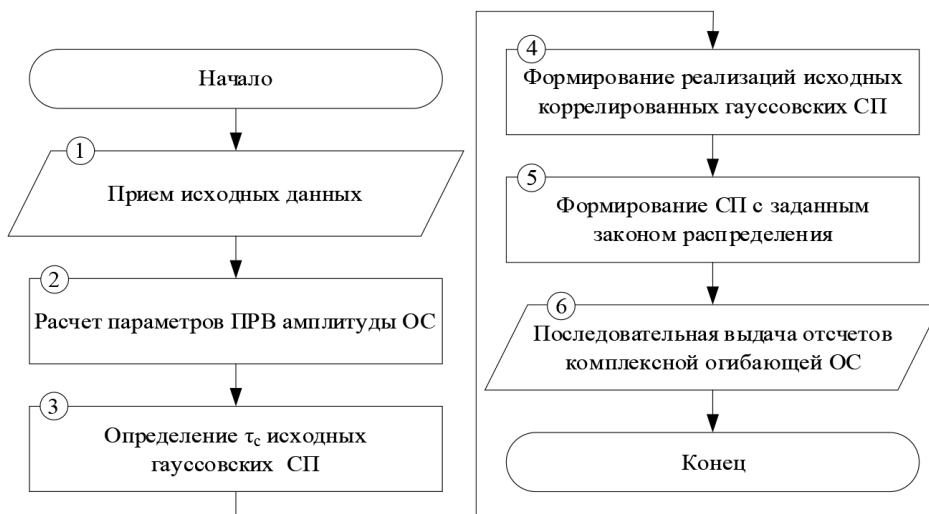


Рис. 2. Блок-схема алгоритма функционирования блока формирования отсчетов комплексной огибающей ОС

Fig. 2. Block diagram of the functioning algorithm of the block for sample formation of the RS complex envelope

процесса, которое позволяет получить случайный процесс с заданной ПРВ. Во многих случаях получить аналитическую запись данного нелинейного преобразования затруднительно, что приводит к необходимости использования численных методов. Особенностью рассматриваемых распределений значений ЭПР БПЛА является возможность получения выборки с заданным распределением на основании известного аналитического нелинейного преобразования совокупности реализаций независимых гауссовских процессов с одинаковыми статистическими свойствами. В случае каждого распределения ЭПР количество исходных реализаций гауссовских процессов будет различным. Например, для получения реализации случайного процесса с распределением Рэлея достаточно двух гауссовских реализаций, а для логнормального – одной.

Рассмотрим содержание этапов предложенного алгоритма с учетом особенностей их реализации.

1. *Прием исходных данных.* Исходными данными для алгоритма являются вид ПРВ, значение средней ЭПР, наклонная дальность до цели, время корреляции флуктуаций комплексных амплитуд, а также параметры РЛС, необходимые для определения количества отсчетов реализации комплексной огибающей L и энергетического коэффициента РЛС [13]:

$$k_{\text{РЛС}} = \frac{P_0 G_{\text{РПУ}} G_{\text{РПРУ}} \lambda^2}{(4\pi)^3 r_{\text{ц}}^4}, \quad (2)$$

где λ – длина волны РЛС.

В соответствии с заданным ПРВ значений ЭПР, учитывая, что E_c пропорционально $\sqrt{\sigma_{\text{ц}}}$, определяется ПРВ амплитуды ОС в соответствии с табл. 1 [18; 19].

Т а б л и ц а 1. Переход от распределений ЭПР к распределению амплитуды ОС

Table 1. Transition from RCS to RS amplitude distribution

ПРВ мгновенного значения ЭПР	ПРВ мгновенного значения амплитуды ОС
<p>Экспоненциальное распределение</p> $p(\sigma_{\text{ц}}) = \frac{1}{a_e} e^{-\frac{\sigma_{\text{ц}}}{a_e}}, \sigma_{\text{ц}} \geq 0;$ <p>a_e – параметр формы</p>	<p>Распределение Рэлея</p> $p(E_c) = \frac{E_c}{a_r^2} e^{-\frac{E_c^2}{2a_r^2}}, E_c \geq 0;$ <p>a_r – параметр формы</p>
<p>Гамма распределение</p> $p(\sigma_{\text{ц}}) = \frac{1}{b_\gamma^{a_\gamma} \Gamma(a_\gamma)} \sigma_{\text{ц}}^{a_\gamma-1} e^{-\frac{\sigma_{\text{ц}}}{b_\gamma}}, \sigma_{\text{ц}} \geq 0;$ <p>a_γ – параметр масштаба; b_γ – параметр формы; $\Gamma(a_\gamma)$ – гамма функция</p>	<p>Распределение Накагами</p> $p(E_c) = \frac{2}{\Gamma(\alpha) \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^\alpha} E_c^{2\alpha-1} e^{-\frac{\alpha E_c^2}{\beta}}, E_c \geq 0;$ <p>α – параметр формы; β – параметр масштаба</p>
<p>Распределение Вейбулла</p> $p(\sigma_{\text{ц}}) = \frac{b_{w\sigma}}{a_{w\sigma}} \left(\frac{\sigma_{\text{ц}}}{a_{w\sigma}}\right)^{b_{w\sigma}-1} e^{-\left(\frac{\sigma_{\text{ц}}}{a_{w\sigma}}\right)^{b_{w\sigma}}}, \sigma_{\text{ц}} \geq 0;$ <p>$a_{w\sigma}$ – параметр масштаба; $b_{w\sigma}$ – параметр формы</p>	<p>Распределение Вейбулла</p> $p(E_c) = \frac{b_{wE}}{a_{wE}} \left(\frac{E_c}{a_{wE}}\right)^{b_{wE}-1} e^{-\left(\frac{E_c}{a_{wE}}\right)^{b_{wE}}}, E_c \geq 0;$ <p>a_{wE} – параметр масштаба; b_{wE} – параметр формы</p>
<p>Логнормальное распределение</p> $p(\sigma_{\text{ц}}) = \frac{1}{\sigma_{\text{ц}} s_\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln \sigma_{\text{ц}} - \mu_\sigma)^2}{2s_\sigma^2}}, \sigma_{\text{ц}} \geq 0;$ <p>μ_σ – параметр масштаба; s_σ – параметр формы</p>	<p>Логнормальное распределение</p> $p(E_c) = \frac{1}{E_c s_E \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln E_c - \mu_E)^2}{2s_E^2}}, E_c \geq 0;$ <p>μ_E – параметр масштаба; s_E – параметр формы</p>

2. *Расчет параметров плотности распределения вероятности амплитуды отраженного сигнала.* Одним из требований, предъявляемых к формируемой реализации ОС, является нормировка по мощности. Нормировка осуществляется относительно среднего значения ЭПР цели, т. е. средняя мощность ОС равняется $k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_{\text{ц}}$. Для выполнения условия нормировки по мощности осуществляется расчет значений параметров заданной ПРВ.

Учитывая, что ОС считается стационарным и эргодическим случайным процессом, его средняя мощность равна среднему по времени любой реализации или сумме квадрата момента распределения первого порядка и центрального момента второго порядка [20, с. 93]:

$$\sigma_c^2 = k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c = (m_1 \{ \mathbf{E}_c \})^2 + \mu_2 \{ \mathbf{E}_c \}, \quad (3)$$

где $m_1 \{ \mathbf{E}_c \}$ – момент распределения первого порядка амплитуды ОС (математическое ожидание); $\mu_2 \{ \mathbf{E}_c \}$ – центральный момент распределения второго порядка амплитуды ОС (дисперсия); $\mathbf{E}_c^T = \{ E_{c1}, E_{c2}, \dots, E_{cL} \}$.

На основании условия (3), а также известных выражений, связывающих параметры рассматриваемых распределений с их центральными моментами первого и второго порядка [19], получены выражения для определения параметров различных ПРВ, учитывающие среднее значение ЭПР цели. Выражения для расчета параметров распределений приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Параметры моделируемых распределений с учетом нормировки мощности ОС
 T a b l e 2. Parameters of the simulated distributions considering the normalization of the RS power

Закон распределения	Математическое ожидание и дисперсия	Параметр формы и масштаба	
Распределение Рэлея	$m_1 = a_r \sqrt{\frac{\pi}{2}}; \mu_2 = a_r^2 \left(2 - \frac{\pi}{2} \right)$	$a_r = \sqrt{\frac{k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c}{2}}$	(4)
Распределение Накагами	$m_1 = \frac{\Gamma(\alpha + 0,5)}{\Gamma(\alpha)} \sqrt{\frac{\beta}{\alpha}}; \mu_2 = \beta \left[1 - \frac{\Gamma^2(\alpha + 0,5)}{\alpha \Gamma^2(\alpha)} \right]$	$\alpha = 0,4-2,2;$ $\beta = k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c$	(5)
Распределение Вейбулла	$m_1 = a_{wE} \Gamma \left(\frac{1}{b_{wE}} + 1 \right);$ $\mu_2 = a_{wE}^2 \left[\Gamma \left(\frac{2}{b_{wE}} + 1 \right) - \Gamma^2 \left(\frac{1}{b_{wE}} + 1 \right) \right]$	$b_{wE} = 1,2-2,6;$ $a_{wE} = \sqrt{\frac{k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c}{\Gamma \left(\frac{2}{b_{wE}} + 1 \right)}}$	(6)
Логнормальное распределение	$m_1 = e^{\left(\frac{\mu_E + \frac{s_E^2}{2}}{2} \right)}; \mu_2 = \mu_E^2 e^{\frac{s_E^2}{2}} \left(e^{\frac{s_E^2}{2}} - 1 \right)$	$\mu_E = \frac{\ln(k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c) - 2s_E^2}{2};$ $s_E = 0,1-1,05$	(7)

Как видно из табл. 2, параметр масштаба распределений однозначно определяется произведением $k_{\text{РЛС}} \bar{\sigma}_c$ на основании выражений (4)–(7). При этом на параметр масштаба двухпараметрических распределений Вейбулла и логнормального влияет также и параметр формы. Диапазоны значений параметров формы распределений в табл. 2 соответствуют типовым значениям параметров формы распределений амплитуды ОС БПЛА, полученным в ходе экспериментальных исследований [4–9].

3. *Определение времени корреляции флуктуаций для исходного (исходных) гауссовских процессов.* Вторым требованием, предъявляемым к формируемой реализации ОС, является заданное время корреляции флуктуаций комплексных амплитуд. Для получения выходной реализации ОС с заданными корреляционными свойствами исходные реализации гауссовских процессов должны быть коррелированы. При этом, ввиду нелинейности преобразования исходных реализаций, форма корреляционной функции и время корреляции флуктуаций выходного процесса могут изменяться. Для упрощения работы алгоритма к форме корреляционной функции выходного процесса требований не предъявляется. Такое допущение является оправданным, поскольку форма междупериодной корреляционной функции ОС практически не влияет на структуру и эффективность устройств накопления [13, с. 209]. Для определенности форма корреляционной функции исходного гауссовского процесса является экспоненциальной.

Найти взаимосвязь между значениями τ_c и временем корреляции входного гауссовского процесса $\tau_{c,\text{вх}}$ весьма проблематично. Во-первых, для этого требуется решение нелинейного интегрального уравнения, связывающего входную и выходную корреляционную функцию [15]:

$$R(\tau_c) = \varphi[R_0(\tau_c)], \quad (8)$$

где $R_0(\tau_c)$, $R(\tau_c)$ – корреляционная функция исходного гауссовского процесса и реализации ОС; $\varphi[R_0(\tau_c)]$ – функция преобразования корреляционной функции, однозначно определяемая нелинейным преобразованием входного случайного процесса.

Во-вторых, на основании имеющегося аналитического решения (8), потребуется получение и решение уравнения $\tau_c = f(\tau_{c, \text{BX}})$, которое, как правило, является трансцендентным. В связи с этим более практичным представляется применение метода имитационного моделирования, позволяющего получить эмпирический вид зависимости $\tau_c = f(\tau_{c, \text{BX}})$.

Оценка применимости имитационного моделирования осуществлена на примере рэлеевской ПРВ амплитуды ОС, поскольку в этом случае известным является приближенный вид нелинейного преобразования корреляционной функции [15]:

$$R(\tau_c) \approx [R_0(\tau_c)]^2. \quad (9)$$

На основании выражения (9) для случайного процесса с экспоненциальной корреляционной функцией зависимость $\tau_c = f(\tau_{c, \text{BX}})$ является линейной функцией вида $\tau_c \approx 0,5\tau_{c, \text{BX}}$ с постоянным коэффициентом преобразования $k_{\text{пр}} \approx 0,5$.

На рис. 3 представлены графики зависимостей $\tau_c = f(\tau_{c, \text{BX}})$ для различных распределений амплитуды ОС. Зависимости получены путем усреднения оценок $\hat{\tau}_c$ для 1000 реализаций случайного процесса длительностью 100 с, что при значении $T_{\text{п}} = 50$ мкс соответствовало 200000 отсчетов.

Как видно из рис. 3, для рассматриваемых ПРВ амплитуды ОС зависимости носят линейный характер, что позволяет считать значение $k_{\text{пр}}$ на интервале рассматриваемых значений τ_c постоянным. Для случая рэлеевской ПРВ, расхождение между теоретической зависимостью $\tau_c \approx 0,5\tau_{c, \text{BX}}$ и экспериментальными результатами составляет 3–5 %, что во многих практических задачах является вполне допустимым. Предположительными причинами возникновения погрешности является приближенный характер выражения (9), а также погрешность оценки $\hat{\tau}_c$.

4. *Формирование реализаций исходных коррелированных гауссовских случайных процессов.* Формирование требуемого количества исходных реализаций гауссовского случайного процесса осуществлялось с использованием генератора случайных чисел. Для придания сформирован-

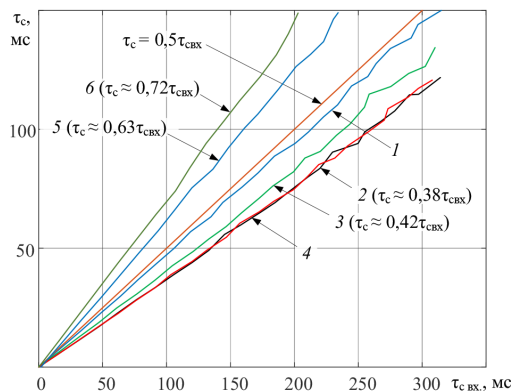


Рис. 3. Зависимости времени корреляции флуктуаций комплексных амплитуд ОС от времени корреляции флуктуаций исходных гауссовских процессов: 1, 2 – рэлеевское распределение амплитуды ОС (фаза не флуктуирующая (1), равномерное распределение фазы (2)); 3 – распределение Накагами амплитуды ОС (равномерное распределение фазы, $\alpha = 1,5$); 4, 5 – вейбулловское распределение амплитуды ОС (равномерное (4) и гауссовское (5) распределение фазы, $b_w = 2$); 6 – логнормальное распределение амплитуды ОС (нормальное распределение фазы, $s = 0,5$)

Fig. 3. The dependences of the fluctuations correlation time of RS complex amplitudes on the fluctuations correlation time of the initial Gaussian processes: 1, 2 – Rayleigh probability density function (PDF) of RS amplitude (no phase fluctuations (1), phase uniform fluctuations (2)); 3 – Nakagami PDF of RS amplitude (phase uniform fluctuations, $\alpha = 1.5$); 4, 5 – Weibull PDF of RS amplitude (uniform (4) and normal phase fluctuations (5), $b_w = 2$); 6 – lognormal PDF of RS (normal phase fluctuations, $s = 0.5$)

ным реализациям требуемых корреляционных свойств применялся известный алгоритм, описывающий работу рекурсивного фильтра [2; 15]:

$$x_{l,i+1} = e^{-\frac{T_{\Pi}}{\tau_{c, \text{ВХ}}}} x_{l,i} + \text{randn}(1) \sqrt{1 - e^{-\frac{2T_{\Pi}}{\tau_{c, \text{ВХ}}}}}, \quad (10)$$

где $x_{j,i}$ – i -й отсчет l -й коррелированной последовательности реализации гауссовского случайного процесса; $\text{randn}(1)$ – функция формирования отсчетов гауссовской случайной величины с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией.

5. *Формирование случайного процесса с заданным законом распределения.* На основании анализа рассматриваемых распределений и их взаимосвязи с другими распределениями, представленными в [19], получены аналитические выражения для расчета значений отсчетов амплитуды ОС из отсчетов исходных реализаций гауссовского процесса. Данные выражения имеют вид:

для распределения Рэлея: $E_{ci} = a_r \sqrt{x_{1,i}^2 + x_{2,i}^2};$ (11)

для распределения Накагами: $E_{ci} = \sqrt{\frac{\beta}{2\alpha} \sum_{l=1}^{2\alpha} x_{l,i}^2};$ (12)

для распределения Вейбулла: $E_{ci} = a_{wE} b_{wE} \sqrt{\frac{x_{1,i}^2 + x_{2,i}^2}{2}};$ (13)

для логнормального распределения: $E_{ci} = \exp(\mu + sx_i).$ (14)

Необходимо заметить, что аналитическое выражение (12) для отсчетов амплитуды ОС, распределенных по закону Накагами, имеет место для фиксированных значений параметра формы равных 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 и т. д. Это обусловлено тем, что случайная величина с распределением Накагами получается путем извлечения корня квадратного из случайной величины, имеющей гамма распределение с параметром формы $a_{\gamma} = \alpha$, которая для полуцелых значений параметра формы совпадает с распределением χ^2 с 2α степенями свободы.

На основании нелинейных преобразований (11)–(14) выборки (выборки) отсчетов $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_L\}$ формируется реализация E_c . Реализация отсчетов случайной фазы ОС формируется для двух вариантов: фаза с равномерным законом распределения; фаза с гауссовским законом распределения. Возможность рассмотрения указанных вариантов обосновывается следующим:

случай равномерного распределения фазы соответствует рэлеевским флуктуациям амплитуды ОС. Для остальных законов распределения амплитуды ОС равномерный закон распределения фазы является допущением, которое часто используется при оценке характеристик обнаружения по причине чрезвычайной чувствительной фазы к небольшим изменениям дальности до цели [18, р. 562];

случай нормального распределения фазы рассматривается как упрощенный формальный переход к неравномерным распределениям случайной фазы, характерным для целей, в составе которых можно выделить доминирующую (доминирующие) БТ, средняя ЭПР которой сравнима с суммой средних ЭПР недоминирующих БТ. Такой вариант имеет место для случая гауссовского распределения независимых квадратурных составляющих ОС с ненулевым математическим ожиданием. Как показано в [20, с. 58–60], амплитуда ОС в этом случае имеет распределение Рэлея–Райса, а распределение фазы ОС описывается выражением

$$p(\varphi_c) = \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{a_{rr}^2}{2\sigma_{rr}^2}} + \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{rr}} \cos(\varphi_c - \varphi_0) \Phi\left(\frac{a_{rr}}{2\sigma_{rr}} \cos(\varphi_c - \varphi_0)\right) e^{-\frac{a_{rr}^2}{2\sigma_{rr}^2} \sin^2(\varphi_c - \varphi_0)}, \quad |\varphi_c - \varphi_0| \leq \pi,$$

где a_{rr} / σ_{rr} – параметр масштаба и формы распределения Рэлея–Райса амплитуды ОС, характеризующие среднее значение ЭПР доминирующей БТ и разброс значений ЭПР относительно него; φ_0 – фаза среднего значения комплексной амплитуды ОС; $\Phi(x)$ – функция Лапласа.

На рис. 4 представлены графики ПРВ амплитуды и фазы ОС для различных соотношений a_{rr} / σ_{rr} , а также кривые гауссовской ПРВ с математическим ожиданием φ_0 и дисперсией $(a_{rr} / \sigma_{rr})^2$ (штриховые линии на рис. 4, б).

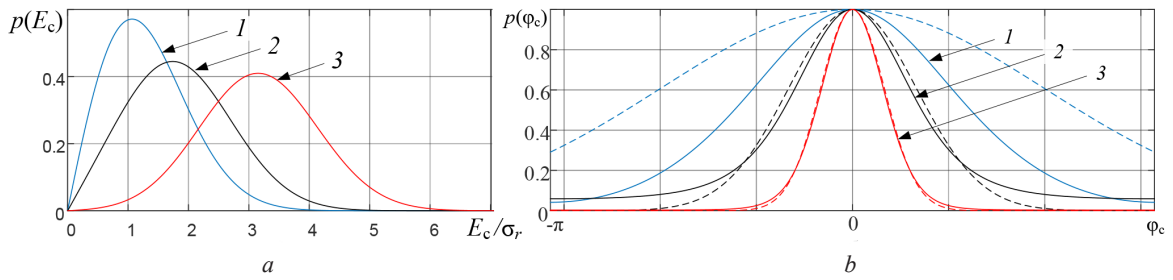


Рис. 4. Плотность распределения амплитуды (а) и фазы (б) ОС: 1 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 0,5$, 2 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 1,5$; 3 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 3$

Fig. 4. Probability density function of the amplitude (a) and phase of the RS (b): 1 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 0.5$, 2 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 1.5$; 3 – $a_{rr} / \sigma_{rr} = 3$

Анализ показал, что уже при значениях $a_{rr} / \sigma_{rr} \geq 1$ гауссовская ПРВ является довольно точной аппроксимацией распределения фазы ОС.

Необходимо учитывать, что рассматриваемые варианты распределений фазы ОС могут не соответствовать распределениям фазы отражений от реальных целей, для получения которых целесообразно проведение натурных измерений угловой зависимости фазы комплексного коэффициента отражения. Решение данного вопроса в сообщении не рассматривается и является одним из направлений дальнейших исследований.

6. *Последовательная выдача отсчетов комплексной огибающей.* Дискретные отсчеты реализации ОС, полученные после перемножения отсчетов комплексного закона модуляции, амплитуды и экспоненциальной функции фазы комплексной огибающей ОС по (1) накапливаются в буфере памяти. После формирования дискретной последовательности \mathbf{m} требуемого размера реализация ОС выдается на выход имитатора.

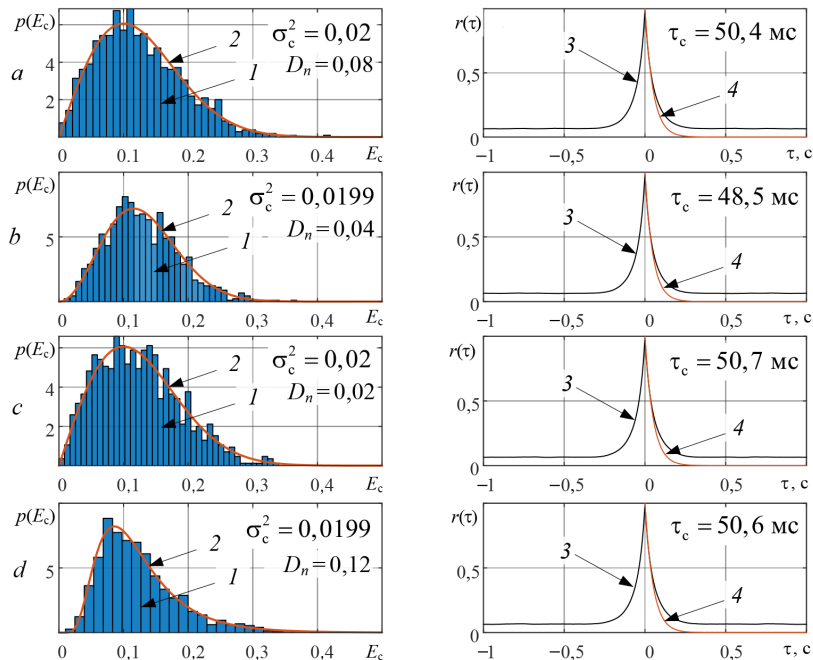


Рис. 5. Результаты моделирования: а – распределение Рэлея; б – распределение Накагами; с – распределение Вейбулла; д – логнормальное распределение; 1 – гистограмма отсчетов случайной амплитуды ОС; 2 – теоретическая ПРВ; 3 – модуль оценки корреляционной функции комплексной огибающей ОС; 4 – экспоненциальная корреляционная функция

Fig. 5. Simulation results: a – Rayleigh PDF; b – Nakagami PDF; c – Weibull PDF; d – lognormal PDF; 1 – random RS amplitude samples histogram; 2 – theoretical PDF; 3 – module for estimating the correlation function of the RS complex envelope; 4 – exponential function of correlation

Результаты моделирования. Для оценки работоспособности и корректности функционирования разработанного имитатора ОС проведено имитационное моделирование для различных условий. В качестве примера на рис. 5 представлены основные результаты моделирования в виде гистограмм отсчетов случайной амплитуды и модуля корреляционной функции комплексной огибающей ОС для следующих исходных данных: $\bar{\sigma}_{\text{ц}} = 0,02 \text{ м}^2$; $k_{\text{РЛС}} = 1$; параметры формы распределений $\alpha = 1,5$; $b_w = 2$; $s = 0,5$; $\tau_c = 50 \text{ мс}$.

Для оценки корректности моделирования на рис. 5 также представлены кривые теоретических ПРВ (кривые 2) амплитуд ОС для заданных параметров, экспоненциальные корреляционные функции (кривые 4), оценки средней мощности ОС, времени корреляции флуктуаций комплексных амплитуд, а также значения статистики критерия согласия Колмогорова–Смирнова D_n , используемого для проверки гипотезы о принадлежности генерируемых реализаций заданным распределениям. Критическое значение статистики критерия согласия Колмогорова–Смирнова \tilde{D}_n на уровне значимости 0,1 составляло 0,19.

Из представленных результатов видно, что значение статистики критерия согласия Колмогорова–Смирнова меньше критического значения, а сформированные реализации случайной амплитуды ОС соответствуют заданным исходным распределениям. Вычисленные по выражениям (4)–(7), представленным в табл. 2, параметры ПРВ позволяют сформировать реализации с одинаковой средней мощностью, равной $k_{r,k}\bar{\sigma}_{\text{ц}}$. Оценка времени корреляции флуктуаций, усредненная по множеству реализаций, соответствует заданному значению при всех видах распределений. Примечательным является тот факт, что для рассматриваемых нелинейных преобразований (11)–(14) форма корреляционной функции ОС практически не отличается от экспоненциальной.

Заключение. В результате проведенных исследований разработана структурная схема и алгоритмы функционирования имитатора, позволяющего формировать реализации радиолокационных сигналов, отраженных от малоразмерных БПЛА. Отличиями предложенного имитатора является учет радиолокационных характеристик реальных БПЛА, возможность формирования ОС при негауссовских распределениях комплексных амплитуд.

Научная значимость полученных результатов заключается в разработанной методике формирования отсчетов комплексной огибающей ОС, которая позволяет формировать коррелированные последовательности случайной амплитуды ОС, имеющие распределения Рэля, Накагами, Вейбулла, а также логнормальное распределение при условии нормировки средней мощности ОС к среднему значению ЭПР моделируемой цели и соответствия заданному значению времени корреляции флуктуаций комплексных амплитуд ОС. Представлены аналитические выражения для расчета параметров ПРВ, а также для формирования отсчетов случайной величины с заданным законом распределения из отсчетов исходных реализаций гауссовского процесса. Реализована возможность моделирования фазы ОС с равномерным и гауссовским законами распределения.

Практическое применение разработанного имитатора и полученных результатов целесообразно для оценки показателей эффективности, а также поиска оптимальных (квазиоптимальных) алгоритмов обнаружения и распознавания малоразмерных БПЛА.

Направлением дальнейших исследований является изучение эффективности классического алгоритма обнаружения, синтезированного при условии гауссовского распределения комплексных амплитуд ОС, выявление вида трансформации закона распределения ОС на выходе устройств тракта обработки, выработка предложений по совершенствованию алгоритма обнаружения, применительно к классу «малоразмерный БПЛА».

В качестве направлений совершенствования разработанного имитатора представляется добавление блоков ввода данных телеметрии, а также диаграмм обратного вторичного излучения реальных БПЛА, что позволит осуществлять динамическое моделирование процесса радиолокационного наблюдения, проводить оценку эффективности и оптимизацию алгоритмов первичной и вторичной обработки радиолокационной информации для реальных сценариев применения БПЛА.

Список использованных источников

1. Computer simulation of aerial target radar scattering, recognition, detection, and tracking / ed. Y. D. Shirman. – London, 2002. – 294 p.

2. Моделирование и обработка радиолокационных сигналов в Matlab: учеб. пособие / К. Ю. Гаврилов, И. В. Каменский, В. В. Кирдяшкин, О. Н. Линников; под ред. К. Ю. Гаврилова. – М., 2020. – 264 с.
3. Конструктор объектов программного комплекса моделирования радиолокационных сигналов / А. С. Солонар, С. Н. Ярмолик, А. С. Храменков [и др.] // Доклады БГУИР. – 2014. – № 6 (84). – С. 60–66.
4. Статистические модели флуктуаций эффективной поверхности рассеяния малоразмерных беспилотных летательных аппаратов / С. М. Костромицкий, Д. С. Нефедов, А. С. Храменков, В. Г. Чигряй // Вестник Концерна ВКО «Алмаз – Антей». – 2023. – № 3. – С. 24–36.
5. Radar cross section based statistical recognition of UAVs at microwave frequencies / M. Ezuma, C. K. Anjinappa, M. Funderburk, I. Guvenc // IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems. – 2022. – Vol. 58, N 1. – P. 27–46. <https://doi.org/10.1109/taes.2021.3096875>
6. Guay, R. Measurement and modelling of the dynamic radar cross-section of an unmanned aerial vehicle / R. Guay, G. Drolet, J. R. Bray // IET Radar, Sonar and Navigation. – 2017. – Vol. 11, N 7. – P. 1155–1160. <https://doi.org/10.1049/iet-rsn.2016.0520>
7. Markow, J. Statistical analysis of in-flight drone signatures / J. Markow, A. Balleri, A. Catherall // IET Radar, Sonar and Navigation. – 2022. – Vol. 16, N 11. – P. 1737–1751. <https://doi.org/10.1049/rsn2.12293>
8. Pieraccini, M. RCS measurements and ISAR Images of small UAVs / M. Pieraccini, L. Miccinesi, N. Rojhani // IEEE Aerospace and Electronic Systems Magazine. – 2017. – Vol. 32, N 9. – P. 28–32. <https://doi.org/10.1109/maes.2017.160167>
9. RCS measurements of UAVs and their statistical analysis / M. Rosamila, A. Aubry, A. Ballery [et al.] // IEEE 9th International Workshop on Metrology for AeroSpace. – Pisa, 2022. – P. 179–184. <https://doi.org/10.1109/metroaerospace54187.2022.9856394>
10. Shnidman, D. A. Radar detection probabilities and their calculation / D. A. Shnidman // IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems. – 1995. – Vol. 31, N 3. – P. 928–950. <https://doi.org/10.1109/7.395246>
11. Theory of radar detection in coherent Weibull clutter / A. Farina, A. Russo, F. Scannapieco, S. Barbarossa // IEE Proceedings F (Communications, Radar and Signal Processing). – 1987. – Vol. 134, N 2. – P. 174–190. <https://doi.org/10.1049/ip-f-1.1987.0034>
12. Федорченко, В. А. Теория многомерных распределений / В. А. Федорченко. – М., 2003. – 576 с.
13. Охрименко, А. Е. Основы радиолокации и РЭБ / А. Е. Охрименко. – М., 1983. – 456 с.
14. Костромицкий, С. М. Радиолокационные характеристики микро-БПЛА / С. М. Костромицкий, Д. С. Нефедов // Вестник Концерна ВКО «Алмаз – Антей». – 2023. – № 3. – С. 12–23.
15. Быков, В. В. Цифровое моделирование в статистической радиотехнике / В. В. Быков. – М., 1971. – 328 с.
16. Левин, Л. Методы решения технических задач с использованием аналоговых вычислительных машин / Л. Левин. – М., 1966. – 414 с.
17. Дятко, А. А. Моделирование стационарных случайных процессов с заданными характеристиками / А. А. Дятко, С. М. Костромицкий, П. Н. Шумский // Труды Белорусского государственного технологического университета. Серия VI. Физико-математические науки и информатика. – 2006. – Вып. XIV. – С. 144–146.
18. Richards, M. A. Principles of modern radar: basic principles / M. A. Richards, J. A. Scheer, W. A. Holm. – Edison, 2010. – 924 p. <https://doi.org/10.1049/sbra021e>
19. Вадзинский, Р. Н. Справочник по вероятностным распределениям / Р. Н. Вадзинский. – СПб., 2001. – 295 с.
20. Левин, Б. Р. Теоретические основы статистической радиотехники / Б. Р. Левин. – М., 1989. – 656 с.

References

1. Shirman Y. D. *Computer simulation of aerial target radar scattering, recognition, detection, and tracking*. London, 2002. 294 p.
2. Gavrilov K. Yu., Kamensky I. V., Kirdyashkin V. V., Linnikov O. N. *Modeling and processing of radar signals in Matlab: textbook*. Moscow, 2020. 264 p. (in Russian).
3. Solonar A. S., Yarmolik S. N., Khramenkov A. S., Mikhalkovsky A. A., Khmarsky P. A. The object designer of program modelling complex of radar-tracking signals. *Doklady BGUIR*, 2014, no. 6 (84), pp. 60–66 (in Russian).
4. Kostromitsky S. M., Nefedov D. S., Khramenkov A. S., Chigryai V. G. Statistical models of radar cross section fluctuations of small-sized unmanned aerial vehicles. *Vestnik Koncerna VKO «Almaz – Antey» = Journal of «Almaz – Antey» Air and Space Defence Corporation*, 2023, no. 3, pp. 24–36 (in Russian).
5. Ezuma M., Anjinappa C. K., Funderburk M., Guvenc I. Radar cross section based statistical recognition of UAVs at microwave frequencies. *IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 27–46. <https://doi.org/10.1109/taes.2021.3096875>
6. Guay R., Drolet G., Bray J. R. Measurement and modelling of the dynamic radar cross-section of an unmanned aerial vehicle. *IET Radar, Sonar and Navigation*, 2017, vol. 11, no. 7, pp. 1155–1160. <https://doi.org/10.1049/iet-rsn.2016.0520>
7. Markow J., Balleri A., Catherall A. Statistical analysis of in-flight drone signatures. *IET Radar, Sonar and Navigation*, 2022, vol. 16, no. 11, pp. 1737–1751. <https://doi.org/10.1049/rsn2.12293>
8. Pieraccini M., Miccinesi L., Rojhani N. RCS measurements and ISAR images of small UAVs. *IEEE Aerospace and Electronic Systems Magazine*, 2017, vol. 32, no. 9, pp. 28–32. <https://doi.org/10.1109/maes.2017.160167>
9. Rosamila M., Aubry A., Ballery A., Carotenuto V., De Maio A. RCS measurements of UAVs and their statistical analysis. *IEEE 9th International Workshop on Metrology for AeroSpace*. Pisa, 2022, pp. 179–184. <https://doi.org/10.1109/metroaerospace54187.2022.9856394>
10. Shnidman D. A. Radar detection probabilities and their calculation. *IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems*, 1995, vol. 31, № 3, pp. 928–950. <https://doi.org/10.1109/7.395246>

11. Farina A., Russo A., Scannapieco F., Barbarossa S. Theory of radar detection in coherent Weibull clutter. *IEE Proceedings F (Communications, Radar and Signal Processing)*, 1987, vol. 134, no. 2, pp. 174–190. <https://doi.org/10.1049/ip-f-1.1987.0034>
12. Fedorchenko V. A. *Theory of multidimensional distributions*. Moscow, 2003. 576 p. (in Russian).
13. Okhrimenko A. E. *Fundamentals of radar and electronic warfare*. Moscow, 1983. 456 p. (in Russian).
14. Kostromitsky S. M., Nefedov D. S. Radar characteristics of micro-UAV. *Vestnik Koncerna VKO «Almaz – Antey» = Journal of «Almaz – Antey» Air and Space Defence Corporation*, 2023, no. 3. pp. 12–23 (in Russian).
15. Bykov V. V. *Digital modeling in statistical radio engineering*. Moscow, 1971. 328 p. (in Russian).
16. Levin L. *Methods of solving technical problems using analog computers*. Moscow, 1966. 414 p. (in Russian).
17. Dyatko A. A., Kostromitsky S. M., Shumsky P. N. Modeling of stationary random processes with given characteristics. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Seriya VI. Fiziko-matematicheskie nauki i informatika = Proceedings of the Belarusian State Technological University. Series VI. Physical and Mathematical Sciences and Computer Science*, 2006, iss. XIV, pp. 144–146 (in Russian).
18. Richards M. A., Scheer J. A., Holm W. A. *Principles of modern radar: basic principles*. Edison, 2010. 924 p. <https://doi.org/10.1049/sbra021e>
19. Vadzinsky R. N. *Handbook of probability distributions*. Saint Petersburg, 2001. 295 p. (in Russian).
20. Levin B. R. *Theoretical foundations of statistical radio engineering*. Moscow, 1989. 656 p. (in Russian).

Информация об авторах

Костромицкий Сергей Михайлович – член-корреспондент, д-р техн. наук, профессор, директор. Центр радиотехники НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15/5, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@radiotechnika.by.

Нефёдов Денис Сергеевич – канд. техн. наук, доцент, заместитель начальника научно-исследовательской части. Военная академия Республики Беларусь (пр. Независимости, 220, 220057, Минск, Республика Беларусь). E-mail: varb_nefedovds@tut.by.

Дятко Александр Аркадьевич – канд. техн. наук, доцент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dyatko_a@tut.by.

Information about the authors

Kostromitsky Sergey M. – Corresponding Member, D. Sc. (Engineering), Professor, Director. Radio Engineering Center of the National Academy of Sciences of Belarus (15/5, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@radiotechnika.by.

Nefedov Denis S. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Deputy Head of the Scientific-Research Department. Military Academy of the Republic of Belarus (220, Nezavisimosti Ave., 220057, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: varb_nefedovds@tut.by.

Dyatko Aleksandr A. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dyatko_a@tut.by.

СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ
SOCIAL SCIENCES AND HUMANITIESУДК 821.161.3.09
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-76-82>Поступило в редакцию 10.10.2024
Received 10.10.2024**Ж. С. Шаладонова***Цэнтр даследаванняў беларускай культуры, мовы і літаратуры Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі,
Мінск, Рэспубліка Беларусь***ПРАСТОРА І СЭНСЫ Ў МАСТАЦКА-ВОБРАЗНЫМ АДЛЮСТРАВАННІ
БЕЛАРУСКАЙ ЛІТАРАТУРЫ***(Прадстаўлена членам-карэспандэнтам С. С. Лаўшуком)*

Аннотация. Анализ опыта освоения пространства позволяет отметить устойчивую тенденцию наполнения пространственных объектов и явлений смыслами и последующего восприятия их как знаков человеческой духовности и культуры. В результате исследования семантики образов пространства в произведениях белорусской литературы выявлена их духовно-эстетическая сущность и символическая содержательность. Впервые в отечественном литературоведении при исследовании поливалентного явления пространственности в художественных текстах проблемно объединены эстетическое видение авторов, философская углубленность их мышления, стремление к постижению цивилизационно-культурной логики развития общества. Такие способы художественного моделирования пространства дают возможность продемонстрировать его имиджевые ресурсы в геопоэтизации народа и страны, воплощении национальной аксиологии, морально-этических идеалов и бытийных смыслов. Выявление идейно-смысловой содержательности образов пространства в произведениях Я. Купалы, Я. Коласа, М. Танка, И. Шамякина, В. Гниломедова позволило раскрыть приемы и способы творческого освоения писателями окружающего мира, воплощения фундаментальных основ национального образа жизни и отражения эволюционных процессов в обществе, выявления при этом духовности белоруса, специфики его мышления, мировоззрения. В исследовании продемонстрированы новые подходы постижения сущности человека через онтологию пространства и ее образно-символическое воплощение в белорусской классике.

Ключевые слова: пространство, человек, белорусская литература, национальная духовность, семантика, символ

Для цитирования. Шаладонова, Ж. С. Прастора і сэнсы ў мастацка-вобразным адлюстраванні беларускай літаратуры / Ж. С. Шаладонова // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 76–82. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-76-82>

Zhanna S. Shaladonova*Center for Research of Belarusian Culture, Language and Literature of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus***SPACE AND MEANINGS IN THE ARTISTIC AND IMAGINATIVE REPRESENTATION
OF BELARUSIAN LITERATURE***(Communicated by Corresponding Member Stepan S. Lavshuk)*

Abstract. The analysis of the experience of space exploration allows us to note a stable tendency of filling spatial objects and phenomena with meanings and their subsequent perception as signs of human spirituality and culture. As a result of the semantics study of the space images in the works of Belarusian literature, their spiritual and aesthetic essence and symbolic content are revealed. For the first time in Belorussian literary criticism at studying the polyvalent phenomenon of spatiality in literary works, aesthetic vision of the authors, philosophical depth of their reflections, and the desire to understand civilizational and cultural logic of the society development are problematically combined. Such methods of artistic space modeling provide us an opportunity to demonstrate its image resources in the geo-poeticization of the people and the country, the embodiment of

national axiology, moral and ethical ideals and existential meanings. The identification of ideological and semantic content of spacial images in the works of Ya. Kupala, Ya. Kolas, M. Tank, I. Shamyakin, V. Gnilomedov allows us to reveal the techniques and methods of creative development of the surrounding world by writers, the embodiment of the fundamental principles of the national lifestyle and the reflection of evolutionary processes in society, revealing the spirituality of the Belarusian, the specifics of his thinking and worldview. New approaches to understanding the essence of man through the ontology of space and its figurative and symbolic embodiment in Belarusian classics are demonstrated in the study.

Keywords: space, man, Belarusian literature, national spirituality, semantics, symbol

For citation. Shaladonova Zh. S. Space and meanings in the artistic and imaginative representation of Belarusian literature. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 76–82 (in Belarussian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-76-82>

Уводзіны. Фундаментальная катэгорыя рэчаіснасці, першааснова і спосаб існавання чалавека, матэрыі, свету, прастора здаўна прыцягвала ўвагу вучоных і мысліцеляў. Канкрэтызацыі ўяўленняў аб прасторы ў яе ўзаемадзеянні з чалавекам адлюстраваны ў працах буйных філосафаў, такіх як Арыстоцель, Платон, Г. Лесінг, Г. В. Ф. Гегель, О. Шпенглер, П. Фларэнскі, М. Хайдэгер, М. Эліадэ, М. Мерло-Панці, Д. Міхалеўскі, А. Осіпаў і інш., вядомых прыродазнаўцаў і геакультуролагаў, у ліку якіх Р. Дэкарт, І. Ньютан, У. Вярнадскі, А. Гетнер, В. Сямёнаў-Цян-Шанскі, Л. Берг, А. Эйнштэйн, К. Заўэр (С. Sauer), П. Савіцкі, Л. Гумілёў, І-Фу Туан (Yi-Fu Tuan), П. Цешчэвіч, Д. Замяцін, В. Лаўрэнава і інш. духоўна-філасофскія пошукі чалавецтва па асэнсаванні прасторы адлюстроўваюць імкненні да гарманічнай уладкаванасці ў навакольным свеце і ўяўляюць важнейшы паказчык эвалюцыйнага развіцця. У разуменні і трактоўцы прасторавасці няўхільна ўзмацняюцца, пачынаюцца дамінаваць культурна-антрапалагічныя фактары, у выніку чаго адметнасці тэрыторыі ўсё часцей звязваюцца з фізічнымі і псіхалагічнымі характарыстыкамі насельніцтва, яго светабачаннем і светаразуменнем, суадносяцца з духоўна-інтэлектуальным, творчым развіццём. Адзначыўшы залежнасць чалавека ад навакольных ландшафтаў, вучоныя звяртаюць увагу і на антрапагенны фактар ландшафтаўтварэння, які распаўсюджваецца на сэнсавыя сферы. У шматвекавой гісторыі вывучэння прасторы вылучаецца ўстойлівая тэндэнцыя напаўнення прасторавых аб'ектаў і з'яў культурна дэтэрмінаванымі прыкметамі і ўспрымання іх як знакаў духоўнасці і культуры.

У выніку мастацка-эстэтычнага засваення элементы прасторы пераўтвараюцца ў знакавую сістэму, становяцца прыродным матэрыялам культуры. Мастацкія вобразы адлюстроўваюць светапогляд і важнейшыя духоўна-быццёвыя арыенціры чалавека, працэсы яго стваральнага энергетычнага ўзаемадзеяння з навакольным светам. Сімвалічная, ідэйна-эстэтычная змястоўнасць вобразаў прасторы прадвызначае напоўненасць сэнсамі жыцця чалавека.

Прасторавая праблематыка як важны і перспектывыўны напрамак вывучэння структуры, семантыкі, паэтыкі мастацкіх тэкстаў вывучалася ў працах Г. Башляра, А. Лосева, М. Бахціна, Д. Ліхачова, Ю. Лотмана, У. Тапарова, Г. Гачава, І. Свірыды, М. Эпштэйна, А. Бораня і інш. У беларускім літаратуразнаўстве засяроджаная і прадуктыўная цікавасць да прасторы праявілася ў даследаваннях М. Гарэцкага, І. Замоціна, І. Навуменкі, М. Мушынскага, В. Жураўлёва, У. Гніламедава, С. Лаўшука, Т. Шамякінай, Я. Гарадніцкага, І. Чароты, А. Шалемавай, З. Мельнікавай, Т. Тарасавай, А. Белай, І. Саверчанкі, А. Бельскага, Г. Кісліцынай, А. Мельнікавай і інш. Актывізацыя ўвагі да праблем прасторы, якая сёння назіраецца ў айчыннай гуманітарыстыцы, абумоўлена павышанай цікавасцю да гэтай тэматыкі як вядучай культурна-цывілізацыйнай парадыгмы другой паловы ХХ ст. І калі філосафы, этнографы, антрапологі спасцігаюць у пераважнасці аб'ектыўна-сэнсавую напоўненасць прасторавых аб'ектаў і з'яў, то літаратуразнаўцы даследуюць іх эстэтычныя характарыстыкі і чалавеказнаўчы патэнцыял, увасобленыя ў мастацкіх творах.

Айчынныя даследчыкі літаратуры адзінадушныя ў прызнанні выключнай ролі ландшафтна-прасторавых элементаў у паўнакроўнай рэалізацыі аўтарскай задумы твора, раскрыцці характараў, маральна-этычнага патэнцыялу, тлумачэнні этнапсіхалогіі, этнакультуры, нацыянальнай ідэі. Так, акадэмік У. Гніламедаў фарміраванне беларускага этнасу цесна звязвае з прыродна-прасторавым асяроддзем, беларускую нацыянальную самабытнасць у многім абумоўлівае тэрыторыяй. Вучоны лічыць неабходным па-філасофску паглыбленае асэнсаванне прыроднага свету як усяго існага, ставячы яго (свет) у адзін шэраг з фундаментальнымі паняццямі матэрыі, універсума, сусвету. Знаны беларускі культуролог, тэарэтык літаратуры, Т. Шамякіна засяро-

джваецца на адчуванні пісьменнікамі нацыянальных ландшафтаў і спецыфіцы іх мастацкага ўвасаблення. Аналізуючы спецыфіку праламлення прасторавай культуры народа ў літаратуры, вучоны сваю асноўную ўвагу скіроўвае на раскрыццё цеснай спалучанасці мастацкай прасторы класікаў з міфалогіяй. Вядомы беларускі вучоны-славіст І. Чарота важную ролю надае прасторавым фактарам у этнахарактаралогіі, працэсах нацыянальнага самавызначэння. На шырокім фальклорным і літаратурным матэрыяле вучоны раскрывае значнасць і адметнасці архетыпа балота ў нацыянальнай мадэлі свету беларусаў, звяртае ўвагу на распаўсюджанасць матываў мяжы і пераходнасці, пры гэтым падкрэслівае этнаграфічна-фальклорную аснову іх увасаблення ў айчыннай літаратуры. У працах А. Бельскага эстэтыка і паэтыка пейзажу разглядаецца ў цеснай узаемазвязі з блізкароднаснымі відамі мастацтва – музыкай, жывапісам. Ствараючы сістэмны аналіз пейзажнага жанру ў беларускай паэзіі ХХ ст., вялікую ўвагу вучоны надае эмацыянальным характарыстыкам пейзажу ў фарміраванні паэтычных вобразаў роднага краю. Выразна праяўленую ў сацыяльнай рэчаіснасці і ў літаратуры першай трэці ХХ ст. агульнакультурную тэндэнцыю цывілізацыйнага асваення прасторы акцэнтую А. Белая. Даследчыца падкрэслівае багаты сімваліка-метафарычны патэнцыял «мастацкай геаграфіі», характарызуе прасторавыя вобразы, выяўленыя ў мастацкіх творах, як «локусы культуры».

У даследаванні ставіцца мэта раскрыць духоўна-эстэтычную сутнасць, сімваліка-метафарычную змястоўнасць і быццёва-філасофскую глыбіню вобразаў прасторы ў беларускай літаратуры. Мэта даследавання канкрэтызуецца наступнымі задачамі: прадставіць вобразы прасторы, выяўленыя ў літаратурных творах, як паказчыкі геакультурнай самабытнасці Беларусі і раскрыць іх новыя сімвалічныя сэнсы праз аналіз глыбінных ідэйна-тэматычных пластоў твораў; вызначыць ролю вобразаў прасторы ў мастацкай артыкуляцыі аўтарскіх светапоглядных рэфлексій; паказаць мастацка-вобразныя рэсурсы выяўлення цывілізацыйнага пашырэння прасторы.

Матэрыялы і метады даследавання. Комплексны і сістэмны аналіз мастацкіх твораў грунтуецца на спалучэнні культурна-гістарычнага, структурна-семіятычнага і герменеўтычнага метадаў. Матэрыял даследавання складаюць творы беларускіх аўтараў Я. Купалы, Я. Коласа, М. Танка, І. Шамякіна, У. Гніламедава і інш.

Вынікі і іх абмеркаванне. Прасторавая праблематыка знаходзіцца ў пастаянна напружаным полі прыцягнення як сусветнай, так і айчыннай гуманітарна арыентаванай думкі. Прастора ўяўляе надзвычай удзячную і перспектыўную сферу для літаратуразнаўчых росшукаў. Пры ўсёй шматграннасці і глыбіні назапашанага аналітычнага вопыту даследчы патэнцыял гэтай фундаментальнай катэгорыі далёка не вычарпаны. Паглыблены аналіз паэтыкі літаратурных твораў, расшыфроўка іх падтэкставай структуры, далучэнне іншанацыянальнага мастацкага кантэксту дазваляе раскрыць новыя, арыгінальныя вобразна-сімвалічныя сэнсы прасторавых вобразаў. У даследаванні сінтэтычнай і полівалентнай з’явы прасторавасці ў літаратуры важна спалучыць эстэтычнае бачанне, філасофскія роздумы аўтараў і іх імкненне да спасціжэння цывілізацыйна-культуралагічнай логікі развіцця грамадства. Такі сістэмны і цэласны падыход садзейнічае найбольш поўнаму і шматаспектнаму раскрыццю духоўнасці беларуса, спецыфікі яго мыслення, светапогляду, месца ў сацыюме, адлюстраванню асноў нацыянальнага ладу жыцця і вызначэнню яго эвалюцыйнага характару.

Прастора гэта аб’ектыўна існуючая дадзенасць, якая звязана з геаграфічнымі аб’ектамі і матэрыяльнымі рэчамі, што фарміруюць і структуруюць яе, і якая ў выніку практычнай і пазнавальнай актыўнасці чалавека напаяняецца анталагічнымі сэнсамі і паняццямі, пераўтвараецца ў ментальную структуру. Вынікі пачуцця прасторы, яе ўсведамлення і засваення чалавекам адлюстраваны ў эстэтычных з’явах: вобразах і паняццях культуры, літаратуры ў прыватнасці, якія нясуць важную інфармацыю пра яго светапогляд, сістэму каштоўнасцей, адлюстроўваюць узаемадзеянне знешняга і духоўнага свету.

Майстэрства ўслухоўвацца ў прастору і разумець яе сімвалічныя сэнсы характарызуецца В. Тапаровым як прасторавая адоранасць, якой, на думку вучонага, былі пазначаны Ё. Гётэ, Э. Гофман, М. Гогаль, Ф. Дастаеўскі і інш. Мы перакананы, што «прасторавая адоранасці» не пазбаўлены беларускія аўтары, сярод якіх Францыск Скарына, Якуб Колас, Максім Багдановіч, Янка Купала, Аркадзь Куляшоў, Іван Навуменка, Уладзімір Караткевіч, Уладзімір Гніламедаў

і многія іншыя. Пры дапамозе арыгінальных і непаўторных мастацка-выяўленчых сродкаў рэалізуюцца спосабы творчага бачання і інтэлектуальнага спасціжэння пісьменнікамі навакольнага свету ў складанай іерархіі, сукупнасці яго структурных кампанентаў, адбываецца канцэптуальнае выяўленне іх эстэтычнай і сімвалічнай напоўненасці і семантычных глыбінь. Іх расшыфроўка дазваляе інтэрпрэтаваць паэтычныя вобразы не толькі як прыродныя з’явы і маляўнічыя ландшафтна-тапанімічныя адзінкі, але, найперш, як культурную прастору, якая мае агульначалавечыя каштоўнасныя параметры і замацавана на сутнасных духоўна-нацыянальных канстантах. Зварот да твораў класічнай мастацкай спадчыны, у якіх суадносіны чалавека і прасторы асэнсоўваюцца ў аксіялагічным, маральна-этычным і эстэтычным вымярэннях, павінен стаць адным з дзейсных фактараў пераадолення дэфіцыту жывых і гарманічных стасункаў з рэальнасцю.

У паэтычнай інтэрпрэтацыі Якуба Коласа наасферная скаардынаванасць культуры і мыслення з прыродным космасам забяспечвае адухоўленасць кожнай яго праявы, творчае спасціжэнне дасканаласці і характава, уладкаванасць і ўпарадкаванасць чалавечага быцця ў суадноснасці з гармоніяй навакольнага свету: «Не ў адной толькі нашай душы / Зерне ёсць характава – / Аб ім казку складае ў цішы / Колас нівы, трава. / Не ў адным толькі сэрцы людзей / Іскра праўды гарыць – / Аб ёй песню пяе салавей, / Аб ёй рэчка журчыць» [1, с. 6]. Прыродна-прасторавое асяроддзе ў шэрагу іншых фактараў паўплывала на духоўна-асобнае фарміраванне беларускіх класікаў, станаўленне іх сістэмы поглядаў на свет і жыццё, абзначыла ідэйна-тэматычныя прыярытэты творчасці. Ландшафтныя асаблівасці нацыянальнай тэрыторыі выяўлены як яе культурна-ідэнтыфікацыйныя рэсурсы, неад’емныя складнікі паўсядзённай дзейнасці беларуса і акумулятары яго жыццятворчай энергіі.

Так, у вершы Я. Купалы «Жня» абмалявана прасветленае, нацыянальна самабытнае аблічча маладой сялянкі «з нашае старонкі». Эмблематычныя вобразы «спелых гоняў», «з каласкоў вяночка», «сярпчочка, зубленага, сталёвага», «залатога жніва» афармляюць духоўны ландшафт верша, задзейнічаны ў каларытнай і трапнай нацыянальнай характаралогіі: «Як сама царыца / Ў залатой кароне, / Ёдзе яна ў вяночку / Паміж спелых гоняў. / З каласкоў вяночак – Моладасці сведка – / На ёй зіхаціцца, / Як у садзе кветка. <...> А яна – царыца – / Весела, шчасліва / Карануе песняй / Залатое жніва» [2, т. 3, с. 32–33]. Вобраз рольніка на палетках у аднайменным вершы Я. Коласа пазначаны велічна-духоўным арэолам, гарманічнай паяднанасцю з прыроднай стыхіяй быцця, а сялянская праца, што пераўтварае свет да лепшага, набывае статус сакральнага дзеяння, літургіі. Адаптаваны да беларускай геаграфічнай і псіхалагічнай прасторы топас поля выяўлены аўтарамі як сэнсажыццёвы цэнтр дзейнасці беларусаў, уваходзіць у шэраг фактараў фарміравання народнай духоўнасці, ментальнасці. У літаратурнай класіцы вяршыня адлюстраваны закладзеныя ў сялянскай земляробчай культуры, сялянскім светапоглядзе імпульсы творчага ўспрыняцця жыцця і натхнёнай працы. Інтэрпрэтацыя паэмы Я. Коласа «Новая зямля» праз прызму хайдэгераўскай канцэпцыі «ўкаранёнасці ў быцці» дазваляе асэнсаваць мару галоўнага героя пра зямлю, імкненне «ў грунт пусціць сваё карэнне» як вызначальную ўстаноўку ў фарміраванні быццёвага характару ўладкавання народа ў навакольным свеце.

У паэзіі Я. Купалы і Я. Коласа знайшла адметнае эстэтычнае выяўленне прастора дома як цэнтры анталагічнай уладкаванасці і ўкаранёнасці беларуса, месца яго духоўнай і сацыяльна-культурнай адаптацыі. Менавіта з домам, які забяспечвае трывалае, стабільнае і ўстойлівае існаванне чалавека і адлюстроўвае жыццёвую працэсуальнасць, мастакамі слова звязваецца гісторыя роду, нацыі, дзяржавы. Таму найперш дом адлюстроўвае аўтарскія мадэлі нацыянальнага жыцця, з ім звязваюцца перспектывы самастойнага сацыяльнага і грамадска-гістарычнага развіцця народа. У паэме Я. Купалы «Яна і я» менавіта самастойнасць падобна пушкінскаму «самостоянью человека» вылучаецца як адна з умоў і сутнасных прыкмет гарманічнай мадэлі асобнага і нацыянальнага жыццёўладкавання і гаспадарання: «Палац мой, бачыш, хоць і не багаты, / Але я сам (тут і далей курсіў наш. – Ж. Ш.) яго узбудоваў, / Сам сцены вывёў, клаў на кроквы латы / І сам пад стрых саломай пакрываў» [2, т. 6, с. 107].

Вобраз дома акумуляюе шырокі спектр уяўленняў пра жыццёвыя і духоўныя традыцыі, каштоўнасці, маральна-этычныя нормы ў паэме Я. Коласа «Новая зямля». Апісанні традыцыйных абрадаў змяшчаюць прыкметы сакральнага ў жыцці і побыце беларусаў, абумоўліваюць да-

датковую прасякнутасць прасторы дома духоўнасцю, мудрым словам і малітвай. Паэтычнае жыццёапісанне, падпарадкаванае прыродным і каляндарна-абрадавым цыклам у адпаведнасці з традыцыямі, народнай этыкай і мараллю, разгортваецца ў сямейны летапіс, які сінхранізуецца з летапісам нацыянальна-гістарычным.

У гуманітарным асэнсаванні навакольны свет заўсёды ўспрымаецца як аб'ект пазнання і як прадмет эмацыянальна і псіхалагічна насычанага перажывання. Спалучэнне жыцця матэрыі і духу ў пісьменніцкіх мастацкіх прасторавых мадэлях ілюструе вектары духоўна-творчага развіцця беларуса, у працэсе якога адбываецца мэтанакіраванае пашырэнне яго ўнутранай прасторы. Філасафы лічаць, што «пашырэнне прасторы з'яўляецца адной з важнейшых прыкмет эвалюцыі біялагічнага віду і сацыяльных сістэм» [3, с. 3]. У беларускай класіцы паказаны разнастайныя працэсы асваення, пашырэння прасторы, наладжвання з ёй жывога і прадуктыўнага дыялогу, у тым ліку з дапамогай такіх цывілізацыйных новаўвядзенняў, як чыгунка і авіяцыя. Іх мастацкая інтэрпрэтацыя дастаткова неадназначная, што абумоўлена насцярожанасцю стаўлення чалавека да ўсяго новага, асабліва фактаў паскарэння жыцця, змены яго звыклых рытмаў. Але менавіта праз адчуванне палёту і спакушэнне хуткасцю ўсведамляліся бясконцыя магчымасці чалавечага духу, праз мэтанакіраваны рух адбывалася прыпадабенне гістарычнага развіцця тэхнічнаму, больш выразна акрэсліваліся скіраванасць чалавечага жыцця, культуры і гісторыі.

У трылогіі Я. Коласа «На ростанях» чыгунка выступае спадарожніцай на жыццёвым шляху настаўніка Лабановіча, для якога дарога – спосаб і стыль жыцця. Дзейны, настроены на перамены, герой імкліва нарошчвае свае ўнутраныя рэзервы шляхам назапашвання жыццёвага вопыту, асобнага і прафесійнага развіцця і сталення, спасціжэння прастораў радзімы, адчування далучанасці да яе вялікага жыцця. Хуткасць цягніка карэлюе з унутраным паскарэннем чалавека, які знаходзіцца ў стане духоўна-маральнага руху да пастаўленых мэт. Чыгунка захоўвае і развівае сутнасныя семантычныя аспекты дарогі як скіраванасці і сэнсу жыцця, імкнення хутчэй уліцца ў яго плыні дзеля пашырэння духоўных даляглядаў, дынамічнага панарамнага асваення нацыянальнай прасторы.

Коласаўскія тэндэнцыі выяўлення чыгункі арыгінальна і шматпланавы разгорнуты ў мастацкіх палотнах беларускай літаратуры, творах М. Лынькова, І. Навуменкі, І. Шамякіна і інш. Браняпоезд з дакладным вызначэннем маршруту «Петраград–Брэст» у аднайменным рамане І. Шамякіна адлюстраваны сутнасць аўтарскай канцэпцыі, якая заключалася ў тым, каб раскрыць складаны перыпеты гісторыі, што суправаджалі першыя месяцы станаўлення савецкай улады, заключэнне Брэсцкага міру. У рамане цягнік выступае сімвалам рэвалюцыі, арганізуючым вектарам у шматфактурным мазаічным палатне твора, сабраным з вялікай колькасці дзеючых асоб і іх псіхалагічна насычаных адносін, падзей, эпізодаў, сітуацый. Дзякуючы гэтаму цэментуючаму вобразу ўсё гэта разнастайнае мноства набывае сэнсавую маналітнасць, сюжэтна-кампазіцыйную паслядоўнасць і лагічную завершанасць, фарміруецца мастацкая сістэма каардынат вымярэння і асэнсавання гістарычнай праўды.

Мара чалавека аб палёце ў небе жыла на працягу ўсяго гістарычнага часу, асацыіравалася са свабодным і вольным жыццём у параўнанні з залежным зямным існаваннем. Гэтую думку ва ўсходнеславянскім літаратурным дыскурсе выявіў М. Пятрэнка ў лірычным вершы «Нядоля»: «Дивлюся на небо та й думку гадаю: / Чому я не сокіл, чому не літаю, / Чому мені, Боже, ты криллів не дав? / Я землю б покинув і в небо злітав!» [4, с. 16]. Калі ў пачатку XX ст. браты Райт ажыццявілі свой знамянальны палёт на планёры, пачаўся сапраўдны цывілізацыйны і тэхнакрытычны бум у асваенні нябеснай і зямной прасторы, што знайшло адлюстраванне ў літаратуры. Авіяцыя стала вельмі папулярнай справай у СССР. У асобах лётчыкаў спраўджваліся самыя высокія і смелыя спадзяванні народа і краіны, імкненне да пакарэння яшчэ нязведанай прасторы Зямлі і Космасу.

Вяршынным творам у беларускай літаратуры 1930-х гадоў па ўслаўленні авіяцыі стаў верш Я. Купалы «Хлопчык і лётчык». У зачын яго мастацкай тканіны ўключаны семантычны ключ-сімвал сну: «Я – ведай – вялікі ўжо хлопчык / І ўмею ўжо лётаць у сне» [2, т. 5, с. 66]. Праз пачаткі сну як «семіятычнага акна» (Ю. Лотман) гаворка пераводзіцца ў метафарычную прастору канцэптuallyна глыбокіх роздумаў пра свой час. Наіўнасць хлопчыка – толькі метафара

для вымярэння сур’эзнасці рэальнасці, якую жадае прадставіць аўтар. Герой верша звяртаецца да міфічнага лётчыка, а ў падтэкставай прасторы – да самога Сталіна. Хлопчык імкнецца давесці да правадыра думку, што лётчыкам яму хацелася б стаць дзеля таго, каб пашырыць далягляды, адчуць сябе свабодным. Праз вобраз хлопчыка-летуценніка Я. Купала прадстаўляе абагулены вобраз народа, які зацікаўлены ў адказным удзеле ў развіцці краіны. Вобраз лётчыка выбраны не выпадкова, бо той высокі самаадданы энтузіязм і апантанасць, якія ён увасабляе, былі найбольш запатрабаванымі і дзейнымі ўласцівасцямі чалавечай прыроды ў справе пабудовы новага адухоўленага грамадства.

У паэзіі М. Танка заходнебеларускага перыяду тэма асваення прасторы ў стане палёту знайшла сваё арыгінальнае мастацка-вобразнае ўвасабленне. У вершы «Матыль» апісваецца на першы погляд звычайная паўсядзённа-побытавая сітуацыя. Пасярод жытнёвых палаткаў зняволенага роднага краю, дзе пра існаванне самалётаў можна было толькі здагадацца, малалетні хлопчык назірае за матылём і нібы ўслед за героямі вершаў Я. Купалы і Я. Коласа пра авіяцыю таксама выказвае неспатольнае жаданне ўзняцца ў неба, атрымаць радасць палёту і адчуванне свабоды. Палёт адкрываў магчымасць свабоды перамяшчэння і засваення новай шчаслівай прасторы, у ролі якой выступала сацыялістычная краіна. У словах маці хлопчыка, якія прагучалі своеасаблівым падагульненнем верша, бліскуча раскрыўся паэтычны правідэнцыялізм М. Танка, яго ўпэўненасць у надыходзе светлай будучыні для ўсіх сыноў Заходняй Беларусі, непазбежнасці іх фізічнага і духоўнага ўзлёту: «Будзеш і ты, / сынку, лётаць высока... / Дай зараблю / я на хлеб табе, сокал...» [5, с. 105]. Маладое пакаленне прагнастычна далучаецца М. Танкам да кагорты «сталінскіх сокалаў», як называлі ў 30-я гады лётчыкаў-герояў у СССР. З дапамогай арніталагічнай метафары, на той час ужо напоўненай выразнай палітычнай змястоўнасцю, у вершы М. Танка, магчыма на падсвядома-інтуітыўным узроўні, ажыццяўляецца мадэляванне новых для беларускага народа рэалій, у палёце бачыцца новы эвалюцыйны спосаб пераадолення меж паміж дзяржавамі, паміж раз’яднаным народам.

Асваенне навакольнай прасторы ў пісьменніцкіх мастацкіх мадэлях, як правіла, атаясамліваецца з духоўнай адысеяй герояў, што застаецца важнейшай ідэйна-сэнсавай дамінантай твораў пачатку ХХІ ст. У рамане У. Гніламедава «Уліс з Прускі» лацінская форма імені Адысей трапна ўжываецца для характарыстыкі пошукавай сутнасці галоўнага героя Лявона Кужалы, адпаведнай яго светапогляднаму развіццю і духоўнаму сталенню. Аўтарам наглядна занатавана прасторавае вымярэнне фізічнай загартоўкі і духоўнага росту героя падчас вымушанай вандроўкі ў Амерыку. Прасторавы рух героя суправаджаецца актыўным спазнаннем свету, людзей, сябе, а пераадоленне пры гэтым «супраціўлення рэальнасці» толькі ўзмацняе ўнутраны стрыжань, крышталізуе асноўныя жыццёвыя правілы і прынцыпы. Вяртаючыся дамой, Лявон Кужаль усвядомлена і пераканана прымае значнасць сваёй асобы: «“California” параўнялася са статуяй Свабоды, потым мінула яе. Ён сачыў, як яна аддалялася, і непрыкметна для сябе перайшоў на карму. Глядзеў назад, на зямлю, з якой даводзілася развітвацца і на якой прыйшла да яго сталасць. Тут ён прайшоў праверку на трываласць, на права нешта значыць у гэтым свеце» [6, с. 379]. Эпізод вяртання героя ў сваёй ідэйна-сэнсавай напоўненасці, дэталёвым афармленні амаль ідэнтычна ўзнаўляе фінал падарожжа міфічнага Адысея ў інтэрпрэтацыі В. Мандэльштама: «Золотое руно, где же ты, золотое руно? / Всю дорогу шумели морские тяжелые волны, / И, покинув корабль, натрудивший в морях полотно, / Одиссей возвратился, пространством и временем полный» [7, с. 81].

Заклучэнне. Мастацка-эстэтычнае і філасофскае асваенне прасторы беларускім прыгожым пісьменствам мае выразную наасферную светапоглядную скіраванасць, дае ўніверсальны досвед спасціжэння логікі і эвалюцыйнага руху гісторыка-культурнага і прыроднага быцця нацыі, адлюстроўвае яго адпаведнасць традыцыям і дыялектыку пераходу да новых цывілізацыйна апраўданых форм і мадэляў светаўладкавання. Прасторавыя вобразы ў творах айчынных аўтараў сімвалічна насычаны, пазначаны філасофска-анталагічнай і аксіялагічнай змястоўнасцю як феномены прыроды і культуры, вынікі ўзаемадзеяння чалавека з навакольным светам. Духоўна-культурныя і быццёвыя сэнсы і каштоўнасці, што адкрываюцца ў працэсе гэтага ўзаемадзеяння і знайшлі ўвасабленне ў літаратуры, спрыяюць больш глыбокаму пазнанню рэчаіснасці, усведамленню цэласнасці яе структурных элементаў і іх гарманізацыі.

Праз мастацка-вобразнае адлюстраванне эстэтыкі і сэнсава-сімвалічнай напоўненасці прасторы Я. Купалам, Я. Коласам, М. Танкам, І. Шамякіным, У. Гніламедавым і іншымі асвятляюцца фундаментальныя праблемы месца і ролі чалавека ў свеце. Аналіз семантыкі такіх рэпрэзентатыўных вобразаў, як поле, дом, дарога, чыгунка, авіяцыя і іншых дазволіў адзначыць асаблівасці тэрытарыяльнай арганізацыі беларускага грамадства, выявіць сутнасць і скіраванасць культурна-гістарычных працэсаў, раскрыць рэсурсы нацыянальнай і асобнай ідэнтыфікацыі. Антрапалагічны характар даследавання прасторавых вобразаў і іх суадносін у мастацкіх творах абумоўлівае шырокі дыяпазон яго судакранання з разнастайнай літаратуразнаўчай праблематыкай і светапогляднымі задачамі далейшага развіцця паняцця прасторы ў рэчышчы актуальных кірункаў гуманітарных навук.

Падзяка. Работа выканана ў межах дзяржаўнай праграмы навуковых даследаванняў на 2021–2025 гады «Грамадства і гуманітарная бяспека беларускай дзяржавы» (заданне 6.2.11).

Acknowledgments. The investigation was performed within the state program of scientific research for 2021–2025 “Society and humanitarian security of the Belarusian state” (assignment 6.2.11).

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Колас, Я. Збор твораў: у 20 т. / Я. Колас; рэдкал.: М. У. Мясніковіч [і інш.]. – Мінск, 2007–2012. – Т. 7 / рэд. Т. С. Голуб. – 2009. – 501 с.
2. Купала, Я. Поўны збор твораў: у 9 т. / Я. Купала; рэдкал.: С. А. Андраюк [і інш.]. – Мінск, 1995–2003. – 9 т.
3. Михалевский, Д. В. Пространство и бытие: сб. ст. / Д. В. Михалевский. – СПб., 2017. – 477 с.
4. Поэт-романтик Михайло Миколайович Петренко (1817–1862): твори: крит. та іст.-літ. матеріали / упоряд. О. С. Петренко. – Київ, 2015. – 586 с.
5. Танк, М. Збор твораў: у 13 т. / М. Танк; рэдкал.: У. В. Гніламедаў [і інш.]. – Мінск, 2006–2012. – Т. 1: Вершы (1930–1939) / рэд. А. Л. Верабей. – 2006. – 373 с.
6. Гніламедаў, У. В. Уліс з Прускі: раман / У. В. Гніламедаў. – Мінск, 2006. – 380 с.
7. Мандельштам, О. Полное собрание сочинений и писем: в 3 т. / О. Мандельштам; сост. А. Г. Меца. – Изд. 2-е, испр. и доп. – СПб., 2017. – Т. 1: Стихотворения. – 711 с.

References

1. Kolas Ja. *Collected works: in 20 vol. Vol. 7.* Minsk, 2009. 501 p. (in Belarusian).
2. Kupala Ja. *Complete collected works: in 9 vol.* Minsk, 1995–2003. (in Belarusian).
3. Mikhalevskij D. V. *Space and Being.* Saint Petersburg, 2017. 477 p. (in Russian).
4. *Romantic poet Mikhail Nikolaevich Petrenko (1817–1862): works, critical, historical and literary materials.* Kyiv, 2015. 586 p. (in Ukrainian).
5. Tank M. *Collected works: in 13 vols. Vol. 1: Poems 1930–1939.* Minsk, 2006. 373 p. (in Belarusian).
6. Gnilamjodaw U. V. *Ulysses from Pruska.* Minsk, 2006. 380 p. (in Belarusian).
7. Mandelshtam O. *Complete collected works and letters: in 3 vols. Vol. 1: Poems.* Saint Petersburg, 2017. 711 p. (in Russian).

Информация об авторе

Шаладонова Жанна Сергеевна – канд. филолог. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Центр исследований белорусской культуры, языка и литературы НАН Беларуси (ул. Сурганова, 1/2, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: jshaladonova@yandex.by.

Information about the author

Shaladonava Zhanna S. – Ph. D. (Philology), Associate Professor, Leading Researcher. Center for Research of Belarusian Culture, Language and Literature of the National Academy of Sciences of Belarus (1/2, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: jshaladonova@yandex.by.

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

АГРАРНЫЕ НАУКИ
AGRARIAN SCIENCES

УДК 632.15:579.64
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-83-88>

Поступило в редакцию 10.10.2024
Received 10.10.2024

Академик В. В. Лапа, Н. А. Михайловская, Т. Б. Барашенко

Институт почвоведения и агрохимии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**ПОТЕНЦИАЛ РИЗОБАКТЕРИЙ *AZOSPIRILLUM BRASILENSE*
ПО ДЕТОКСИКАЦИИ ГЛИФОСАТА И ДЕЙСТВИЮ
НА ПРОДУКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ**

Аннотация. Показана перспективность ризобактерий *Azospirillum brasilense* коллекции Института почвоведения и агрохимии в качестве инокулянтов в условиях интенсивного применения гербицида глифосат (ГФ). Установлено, что штаммы *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' разлагают глифосат без образования аминометилфосфоновой кислоты, по безопасному пути – до саркозина (метилглицина) и неорганического фосфата. На основании количественных данных по накоплению неорганического фосфата (Pi) в культуральной жидкости рассчитана деструктивная активность азотфиксирующих ризобактерий. При концентрации глифосата 300 мг/л деструктивная активность штаммов *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *Azospirillum brasilense* 1' составляет 80,9; 62,5 и 61,1 %; при концентрации глифосата 500 мг/л деструктивная активность: 82,2; 48,5 и 47,9 % соответственно. Применение глифосат-утилизирующих ризобактерий *A. brasilense* оказывает полифункциональное антистрессовое действие на растения в широком диапазоне содержания глифосата в почве (0–50 л/га), что проявляется в стимуляции роста, развития корневой системы, увеличении ассимиляционной поверхности листьев и содержания хлорофиллов.

Ключевые слова: *Azospirillum brasilense*, глифосат, катаболизм, деструкция, детоксикация

Для цитирования. Лапа, В. В. Потенциал ризобактерий *Azospirillum brasilense* по детоксикации глифосата и действию на продуктивность растений / В. В. Лапа, Н. А. Михайловская, Т. Б. Барашенко // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 83–88. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-83-88>

Academician Vitaly V. Lapa, Natallia A. Mikhailovskaya, Teresa B. Barashenko

Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**POTENTIAL OF RHIZOBACTERIA *AZOSPIRILLUM BRASILENSE* IN RESPECT OF GLYPHOSATE
DETOXIFICATION AND EFFECT ON PRODUCTIVE STATUS OF PLANTS**

Abstract. Rhizosphere bacteria *Azospirillum brasilense*, saving in the collection of the Institute for Soil Science and Agrochemistry, were characterized as perspective plant inoculants in conditions of intensive application of herbicide glyphosate. Bacteria strains *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 and *A. brasilense* 1' were found to metabolized glyphosate without forming aminomethylphosphonic acid. Bacteria strains *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 and *A. brasilense* 1' are capable of glyphosate decomposition with the formation of safe chemical products – sarcosin (methylglycine) and inorganic phosphate (Pi). Destruction activities of *A. brasilense* strains were calculated on the base of accumulation of inorganic phosphate in culture liquids. Under a glyphosate concentration of 300 mg/l the destruction activities of *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 and *Azospirillum brasilense* 1' were equal to 80.9; 62.5 and 61.1 %; under a glyphosate content of 500 mg/l the destruction activities were equal to: 82.2; 48.5 and 47.9 % respectively. Application of glyphosate-utilizing bacteria as inoculants resulted in the polyfunctional anti-stress effect on plants at high diapason of glyphosate content in soil (0–50 l/ha). Anti-stress effect is manifested in a plant growth (stems and roots), an increase of assimilation square and chlorophylls content.

Keywords: *Azospirillum brasilense*, glyphosate, catabolism, destruction, detoxification

For citation. Lapa V. V., Mikhailovskaya N. A., Barashenko T. B. Potential of rhyzobacteria *Azospirillum brasilense* in respect of glyphosate detoxification and effect on productive status of plants. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* = *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 83–88 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-83-88>

Введение. Международные научные данные свидетельствуют об актуальности проблемы детоксикации глифосата (ГФ). Установлено негативное действие ГФ и его остатков на окружающую среду и живые организмы [1–3]. На основании научной информации об экологической опасности и токсическом действии на живые организмы ВОЗ признала глифосат карциногенным для

человека [2]. Применение глифосата запрещено в Австрии, Аргентине, Бельгии, Мальте, Нидерландах, Шри-Ланке. Во многих странах сокращаются масштабы применения гербицида.

Для снижения негативных последствий многократного применения глифосата необходима периодическая ремедиация. Самыми активными деструкторами гербицида являются бактерии [2–6]. Применение бактерий-деструкторов, способных разлагать глифосат до безопасных химических продуктов, обосновано с экологических и экономических позиций.

Глифосат (N-фосфометилглицин) относится к классу опасных загрязнителей, органических фосфонатов, содержит устойчивую фосфоновую C–P связь. Способность к биodeградации глифосата проявляют бактерии разных родов [2–8], однако высокий уровень штаммовой специфичности сдерживает разработку биопрепаратов для детоксикации ГФ. Микробные сообщества почвы и воды, как правило, разлагают ГФ только до аминометилфосфоновой кислоты (АМФК), при этом в молекуле глифосата разрушается C–N связь, а фосфоновая связь C–P сохраняется. АМФК сильно адсорбируется компонентами почвы, аккумулируется и медленно разлагается [2; 3].

Безопасная детоксикация глифосата предполагает применение бактериальных деструкторов, использующих глифосат как источник фосфора и способных разрушать фосфоновую C–P связь в молекуле гербицида с образованием неорганического фосфата [2; 4; 6]. Безопасную детоксикацию могут обеспечить бактерии, имеющие активные C–P лиазные ферментные системы. В пределах одного рода бактерий только отдельные штаммы имеют активные C–P лиазы. Примерно 40 % расшифрованных бактериальных геномов содержат гены, кодирующие ферменты катаболизма глифосата, однако безопасную детоксикацию обеспечивают лишь отдельные штаммы [5; 7].

Наиболее перспективны поиски деструкторов ГФ среди ризосферных бактерий, предназначенных для применения в качестве инокулянтов. В Институте почвоведения и агрохимии имеется коллекция ризосферных бактерий. Азотфиксирующие бактерии представляют особый интерес. Их применение для инокуляции индуцирует значимый гормональный эффект, активизирует азотфиксацию и растворение трехзамещенных фосфатов, обеспечивает биоконтроль корневых фитопатогенов, повышает урожайность и улучшает качество продукции [9; 10].

В результате скрининга азотфиксирующих бактерий коллекционного фонда установлено, что некоторые штаммы *A. brasilense* проявляют значимую активность в отношении деструкции глифосата [8]. Это свидетельствует о полифункциональности диазотрофов и расширяет область их практического применения.

Цель исследований – изучение потенциала азотфиксирующих ризобактерий *A. brasilense* по детоксикации глифосата и действию на продуктивный статус растений.

Материалы и методы исследований. Исследования проведены с глифосатутилизирующими ризосферными бактериями коллекционного фонда Института почвоведения и агрохимии: *A. brasilense* 2(в)3; *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1'.

Для изучения продуктов катаболизма глифосата проведены модельные эксперименты по культивированию ризобактерий *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' с глифосатом как единственным источником фосфора. В колбы Эрленмейера (объем 250 мл) вносили по 100 мл жидкой минеральной среды Дворкина–Фостера [11]. В опытные колбы вносили 600 (C₁) или 1000 (C₂) мкл гербицида Торнадо и по 2 мл инокулянта. Инкубация в термостате 7 суток при 28 °C при постоянном перемешивании (шейкер орбитальный KS–501 digital IKA WERKE (GmbH&Co.KG), 80 об/мин). Инкубационную смесь центрифугировали (10 мин, 5000 об/мин), затем фильтровали через мембранный фильтр (0,2 мкм) для получения бесклеточной культуральной жидкости (КЖ).

Для анализа и идентификации продуктов катаболизма глифосата в бесклеточной культуральной жидкости *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' применяли метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) [12; 13]. Использовали хроматографические пластины Сорбфил ПТСХ-АФ-Ф-УФ (Россия). Система растворителей: изопропанол : 5 %-ный водный NH₄OH в соотношении 1 : 1 (V/V). Для обнаружения аминов (глифосат и глицин) хроматограмму обрабатывали раствором нингидрина в ацетоне (0,25 %) и нагревали в течение 1–2 мин при 80 °C. В присутствии аминов на пластине проявляются окрашенные пятна, соответствующие индивидуальным веществам: розово-фиолетовые пятна глифосата и оранжево-бурые пятна глицина [12; 13]. Сначала на хроматограмме проявляются первичные амины, глицин и аминометилфосфоновая кислота, позднее по времени проявляются вторичные амины, глифосат и саркозин.

Деструктивную активность ризобактерий оценивали по накоплению неорганического фосфата (Pi) в бесклеточной КЖ. Концентрацию Pi определяли колориметрическим методом по J. P. Murphy, J. P. Riley [14]. В мерные колбы (объем 50 мл) отбирали по 2 мл КЖ, доводили до метки дистиллированной водой. В пробирки отбирали по 5 мл разбавленной КЖ, приливали 1 мл окрашивающего раствора и выдерживали 10 мин при комнатной температуре для развития окраски. Оптическую плотность (OD_{710}) измеряли на спектрофотометре Metertech UV-VISSP 8001. В присутствии неорганического фосфата раствор окрашивается в голубой цвет с фиолетовым оттенком. По количеству накопившегося за время инкубации Pi в КЖ рассчитывали деструктивную активность ризобактерий.

Для оценки влияния глифосата на продуктивный статус растений в модельном эксперименте выращивали тест-культуру, горох посевной *Pisum sativum* L. сорт Миллениум, в сосудах (\varnothing 9 см, h = 11 см, 500 г почвы) в дерново-подзолистой супесчаной почве (рН–5,6; гумус – 1,98 %; P_2O_5 – 148–150 мг/кг; K_2O – 172–176 мг/кг) с широким диапазоном содержания глифосата: C_0 (без ГФ); C_1 (2,30 мг ГФ/кг); C_2 (7,70 мг ГФ/кг) и C_3 (38,50 мг ГФ/кг). Концентрации C_1 и C_2 соответствуют полевым нормам внесения гербицида: 3 и 10 л/га. Концентрация C_3 соответствует пятикратному превышению максимальной нормы 50 л/га при пересчете на слой 0–5 см пахотного горизонта. Перед посевом проводили поверхностную стерилизацию (10 %-ный раствор H_2O_2 , 30 мин) и инокуляцию семян ризобактериями (титры: $(8,5–9,0)10^7$ КОЕ/мл). Длительность эксперимента – 2,5 месяца, повторность – четырехкратная. Содержание хлорофиллов в листьях определяли по методу Г. С. Посыпанова [15]. По окончании эксперимента определены сырая и сухая масса корней растений.

Результаты и их обсуждение. Вопрос о том, какой химический элемент из молекулы глифосата используют ризобактерии имеет первостепенное значение, так как безопасную детоксикацию глифосата могут обеспечить только штаммы-деструкторы, использующие этот гербицид как источник фосфора. Такие штаммы бактерий имеют активный C–P лиазный комплекс, расщепляющий фосфоновую C–P связь [4–7] с образованием неорганического фосфата (Pi). Результаты скрининга показали, что коллекционные штаммы *Azospirillum brasilense* эффективно метаболизируют глифосат как источник фосфора, что делает их перспективными целевыми объектами для детоксикации этого гербицида.

Сложность идентификации глифосата в смесях обусловлена его химическими свойствами. Молекула глифосата содержит фрагмент фосфоновой кислоты, фрагмент карбоновой кислоты и аминокгруппу. Глифосат проявляет химические свойства трех классов химических соединений, что значительно усложняет выбор методов его идентификации. В настоящее время основные методы идентификации глифосата: хроматография (жидкостная, газовая, ионная), сочетание хроматографии с масс-спектрометрией и ТСХ. В наших исследованиях использован метод ТСХ.

Хроматография в тонком слое сорбента является доказательным экспресс-методом разделения и идентификации малых количеств органических соединений и широко используется, в том числе для идентификации продуктов катаболизма глифосата в культуральной жидкости ГФ-утилизирующих ризобактерий [12; 13]. Основным критерием в методе ТСХ является коэффициент хроматографической подвижности Rf. Для идентификации индивидуальных веществ используют стандарты, коэффициент хроматографической подвижности которых известен.

Анализ результатов хроматографии бесклеточных КЖ штаммов *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' показал, что их культивирование в жидкой среде с глифосатом (1,0 и 2,0 мг ГФ/мл) как источником фосфора приводит к разложению гербицида. При этом продуктом катаболизма глифосата у исследованных штаммов является безопасный саркозин (метилглицин) ($R_f = 0,54 \pm 0,022$). Среди продуктов катаболизма аминометилфосфоновая кислота ($R_f = 0,25 \pm 0,01$) не обнаружена (табл. 1).

В настоящее время обсуждаются два основных пути микробной деградации глифосата в почве. При разрыве фосфоновой C–P связи в молекуле глифосата продуктами его разложения являются саркозин (метилглицин) и неорганический фосфат. По второму пути при разрыве связи C–N продуктами разложения являются аминометилфосфоновая кислота (в которой сохраняется фосфоновая связь) и глиоксилат [4–7].

При бактериальной деструкции глифосата по фосфоновой C–P связи в культуральной жидкости регистрируется неорганический фосфор (Pi), по накоплению которого можно количественно оценивать и сравнивать деструктивную активность штаммов ГФ-утилизирующих бактерий [4].

Т а б л и ц а 1. Хроматографическая подвижность продуктов катаболизма глифосата

T a b l e 1. Chromatographic motility of glyphosate catabolism products

Продукт катаболизма Catabolism product	Rf (хроматографическая подвижность) Rf (chromatographic motility)
Глицин	0,64 ± 0,025
Саркозин	0,54 ± 0,022
Глифосат	0,33 ± 0,010
Аминометилфосоновая кислота	0,25 ± 0,010

П р и м е ч а н и е: элюент : изопропанол : 5 %-ный водный NH₄OH (1 : 1, V/V).

N o t e: eluent: isopropanol : 5 % aqueous NH₄OH (1 : 1, V/V).

Для определения деструктивной активности ризобактерий по накоплению неорганического фосфата (Pi) проведены *in vitro* эксперименты с культивированием азотфиксирующих бактерий *A. brasilense* в жидкой среде Дворкина–Фостера с разным содержанием глифосата в качестве источника фосфора: C₁ – 0,3 мг ГФ/мл и C₂ – 0,5 мг ГФ/мл. По истечении 7 суток в бесклеточной культуральной жидкости определяли содержание неорганического фосфата колориметрическим методом J. P. Murphy, J. P. Riley [14]. По показателям оптической плотности (OD₇₁₀) рассчитано содержание неорганического фосфата (Pi) в бесклеточной КЖ азотфиксирующих ризобактерий *A. brasilense* (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Содержание неорганического фосфата (Pi) в бесклеточной КЖ ризосферных бактерий *A. brasilense*T a b l e 2. Inorganic phosphate content in cell-free culture liquid of rhizosphere bacteria *A. brasilense*

Штамм Strain	C _{ГФ} , мг/л C _{GU} , mg/l	Содержание неорганического фосфата (Pi), мг/л Inorganic phosphate (Pi) content, mg/l
<i>A. brasilense</i> 2(в)3	300	33,9
	500	57,3
<i>A. brasilense</i> Дп1	300	26,2
	500	33,8
<i>A. brasilense</i> 1'	300	25,6
	500	33,5

П р и м е ч а н и е: НСР₀₅ фактор А (штамм) – 1,7; фактор В (C_{ГФ}) – 1,4; фактор АВ – 2,4.

N o t e: НСР₀₅ factor A (strain) – 1.7; factor B (C_{GU}) – 1.4; factor AB – 2.4.

На основании количественных данных по содержанию неорганического фосфата (Pi) в бесклеточной культуральной жидкости, с учетом химического состава глифосата (изопропиламинная соль C₃H₈NO₅P) рассчитаны показатели деструктивной активности трех штаммов азотфиксирующих ризобактерий. При концентрации глифосата 300 мг/л деструктивная активность *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *Azospirillum brasilense* 1' составила 80,9; 62,5 и 61,1 % соответственно. При концентрации глифосата 500 мг/л деструктивная активность трех указанных штаммов азотфиксирующих ризобактерий составила: 82,2; 48,5 и 47,9 % соответственно (табл. 3).

В серии модельных экспериментов с искусственно созданными уровнями содержания глифосата в дерново-подзолистой супесчаной почве (0–50 л/га) установлено стрессовое действие гербицида на растения, которое проявлялось в замедлении линейного роста, снижении биомассы надземной части и корней. Экспериментально установлено негативное действие почвенного глифосата на показатели активности фотосинтеза – площадь листовой поверхности и содержание обеих форм хлорофилла в листьях тест-культуры.

Применение ГФ-утилизирующих ризобактерий бактерий *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' для инокуляции семян оказывало полифункциональное антистрессовое действие в широком диапазоне концентраций глифосата в почве от 0 до 50 л/га. Установлена стимуляция ростовых процессов и активизация фотосинтеза: увеличение корневой (3–21 %) и надземной (4–22 %) массы гороха, увеличение площади листовой поверхности (4–23 %) и повышение содержания хлорофилла в листьях (4–29 %) (табл. 4).

Т а б л и ц а 3. Деструктивная активность ГФ-утилизирующих ризобактерий *A. brasilense* при исходной концентрации глифосата 300 и 500 мг/л

T a b l e 3. Destructive activity of glyphosate-utilizing bacteria *A. brasilense* under initial glyphosate concentration 300 and 500 mg/l

Показатель Index	<i>A. brasilense</i> 2(в)3		<i>A. brasilense</i> Дп1		<i>A. brasilense</i> 1'	
	300 мг/л	500 мг/л	300 мг/л	500 мг/л	300 мг/л	500 мг/л
Накопление неорганического фосфата (Pi) за 7 дней инкубации, мг/л	33,9	57,4	26,2	33,9	25,6	33,5
Разложение глифосата, мг/л	242,6	410,8	187,5	242,6	183,2	239,7
Деструктивная активность, %	80,9	82,2	62,5	48,5	61,1	47,9

Т а б л и ц а 4. Антистрессовое действие ризобактерий *A. brasilense* на показатели роста и активности фотосинтеза гороха Миллениум в зависимости от содержания ГФ в почве

T a b l e 5. Anti-stress effect of *A. brasilense* on growth and photosynthesis activity of peas Millennium in dependence from glyphosate content in soil

Штамм Strain	Сухая масса корней Dry mass of roots		Сухая масса надземной части Dry mass of aboveground part		Площадь листовой поверхности Leaf surface area		Содержание хлорофилла (a + b) Chlorophyll content (a + b)	
	C ₀	C ₁ -C ₃	C ₀	C ₁ -C ₃	C ₀	C ₁ -C ₃	C ₀	C ₁ -C ₃
	% к контролю без инокуляции							
<i>A. brasilense</i> 2(в)3	14	11–21	22	10–22	10	10–16	4	4–29
<i>A. brasilense</i> Дп1	3	6–17	9	4–17	4	12–23	8	7–8

П р и м е ч а н и е: C₀ – без ГФ; C₁ – 3 л ГФ/га; C₂ – 10 л ГФ/га; C₃ – 50 л ГФ/га.

N o t e: C₀ – without GPh; C₁ – 3.0 l GPh/ha; C₂ – 10 l GPh/ha; C₃ – 50 l GPh/ha.

З а к л ю ч е н и е. Установлена полифункциональность ризосферных бактерий *Azospirillum brasilense* исследовательской коллекции Института почвоведения и агрохимии, которая свидетельствует об их перспективности в качестве инокулянтов, в особенности в условиях интенсивного применения гербицида глифосат. В модельных *in vitro* экспериментах по культивированию ризобактерий *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' с глифосатом (источник фосфора) идентифицированы продукты катаболизма гербицида. Методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) установлено, что исследованные штаммы разлагают глифосат по безопасному пути с образованием саркозина (метилглицина) и неорганического фосфата. На основании количественных данных по накоплению неорганического фосфата (Pi) в культуральной жидкости рассчитана деструктивная активность азотфиксирующих ризобактерий. При концентрации глифосата 300 мг/л деструктивная активность *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *Azospirillum brasilense* 1' составила 80,9; 62,5 и 61,1 %; при концентрации глифосата 500 мг/л деструктивная активность составила 82,2; 48,5 и 47,9 % соответственно.

Применение ГФ-утилизирующих ризобактерий *A. brasilense* 2(в)3, *A. brasilense* Дп1 и *A. brasilense* 1' оказывает полифункциональное антистрессовое действие на растение в широком диапазоне содержания глифосата в почве (0–50 л/га), которое проявляется в стимуляции роста, развитии корневой системы, увеличении ассимиляционной поверхности листьев и содержания хлорофиллов.

Список использованных источников

1. Carlisle, S. M. Glyphosate in the environment / S. M. Carlisle, J. T. Trevors // Water, Air, and Soil Pollution. – 1988. – Vol. 39. – P. 409–420. <https://doi.org/10.1007/bf00279485>
2. Recent advances in glyphosate biodegradation / H. Zhan, Ya. Feng, X. Fan, S. Chen // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2018. – Vol. 102. – P. 5033–5043. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9035-0>
3. Михайловская, Н. А. Глифосат и аминотетрафосфоновая кислота в природных средах и их микробная трансформация / Н.А. Михайловская // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. – 2024. – Т. 62, № 2. – С. 114–125. <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2024-62-2-114-125>
4. Kamat, S. S. The enzymatic conversion of phosphonates to phosphate by bacteria / S. S. Kamat, F. M. Raushel // Current Opinion in Chemical Biology. – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.06.006>
5. Микробная деградация гербицида глифосата (обзор) / А. В. Свиридов, Т. В. Шушкова, И. Т. Ермакова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2015. – Т. 51, № 2. – С. 183–190. <https://doi.org/10.7868/S0555109915020221>
6. Биодegradация фосфорорганических загрязнителей почвенными бактериями: биохимические аспекты и нерешенные проблемы / А. В. Свиридов, Т. В. Шушкова, Д. О. Эпиктетов [и др.] // Биотехнология. – 2020. – Т. 36, № 4. – С. 126–135.

7. Hove-Jensen, B. Utilization of glyphosate as phosphate source: biochemistry and genetics of bacterial carbon-phosphorus lyase / B. Hove-Jensen, D. L. Zechel, B. Jochimsen // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2014. – Vol. 78, N 1. – P. 176–197. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00040-13>
8. Скрининг азотфиксирующих бактерий по способности метаболизировать гербицид глифосат как источник фосфора / Н. А. Михайловская, Т. Б. Барашенко, Т. В. Погирницкая, С. В. Дюсова // *Почвоведение и агрохимия*. – 2022. – № 2 (69). – С. 110–120. [https://doi.org/10.47612/0130-8475-2022-2\(69\)-110-120](https://doi.org/10.47612/0130-8475-2022-2(69)-110-120)
9. Активность фосфатмобилизации у ризобактерий / Н. А. Михайловская, О. Миканова, Т. Б. Барашенко, Т. В. Барашенко // *Почвоведение и агрохимия*. – 2007. – № 1(38). – С. 225–231.
10. Михайловская, Н. А. Азоспириллы и их влияние на злаковые культуры (обзор литературы) / Н. А. Михайловская // *Почвоведение и агрохимия*. – 2015. – № 2(55). – С. 167–181.
11. Dworkin, M. Experiments with some microorganisms which utilize ethane and hydrogen / M. Dworkin, J. W. Foster // *Journal of Bacteriology*. – 1958. – Vol. 75, N 5. – P. 592–603. <https://doi.org/10.1128/jb.75.5.592-603.1958>
12. Зеленкова, Н. Ф. Определение глифосата и продуктов его биотрансформации хроматографическими методами / Н. Ф. Зеленкова, Н. Г. Винокурова // *Журнал аналитической химии*. – 2008. – Т. 63, № 9. – С. 958–961.
13. Ragab, M. T. H. Thin layer chromatographic detection of glyphosate herbicide (N-phosphonomethyl glycine) and its aminomethyl phosphonic acid metabolite / M. T. H. Ragab // *Chemosphere*. – 1978. – Vol. 7, N 2. – P. 143–153. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(78\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0045-6535(78)90041-3)
14. Murphy, J. A modified single solution method for the determination of phosphate in natural waters / J. P. Murphy, J. P. Riley // *Analytica Chimica Acta*. – 1962. – Vol. 27. – P. 31–36. [https://doi.org/10.1016/s0003-2670\(00\)88444-5](https://doi.org/10.1016/s0003-2670(00)88444-5)
15. Посыпанов, Г. С. Методы изучения биологической фиксации азота воздуха: справочное пособие / Г. С. Посыпанов. – М., 1991. – 300 с.

Referenses

1. Carlisle S. M., Trevors J. T. Glyphosate in the environment. *Water, Air and Soil Pollution*, 1988, vol. 39, pp. 409–420. <https://doi.org/10.1007/bf00279485>
2. Zhan H., Feng Y., Fan X., Chen S. Recent advances in glyphosate biodegradation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2018, vol. 102, pp. 5033–5043. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9035-0>
3. Mikhailovskaya N. A. Glyphosate and aminomethylphosphonic acid in the environment and their microbial transformation. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya agrarnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Agrarian series*, 2024, vol. 62, no. 2, pp. 114–125 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2024-62-2-114-125>
4. Kamat S. S., Raushel F. M. The enzymatic conversion of phosphonates to phosphate by bacteria. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.06.006>
5. Sviridov A. V., Shushkova T. V., Ermakova I. T., Ivanova E. V., Epiktetov D. O., Leontievsky A. A. Microbial degradation of glyphosate herbicides (Review). *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2015, vol. 51, no. 2, pp. 188–195. <https://doi.org/10.1134/s0003683815020209>
6. Sviridov A. V., Shushkova T. V., Epiktetov D. O., Tarlachkov S. V., Ermakova I. T., Leontievskii A. A. Biodegradation of organo-phosphorus pollutants by soil bacteria: biochemical aspects and unsolved problems. *Biotechnology*, 2020, vol. 36, no. 4, pp. 126–135 (in Russian). <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2020-36-4-126-135>
7. Hove-Jensen B., Zechel D. L., Jochimsen B. Utilization of glyphosate as phosphate source: biochemistry and genetics of bacterial carbon-phosphorus lyase. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2014, vol. 78, no. 1, pp. 176–197. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00040-13>
8. Mikhailovskaya N. A., Barashenko T. B., Pogirnikskaya T. V., Dyusova S. V. Screening the capability of nitrogen fixing bacteria to metabolise herbicide glyphosate as a source of phosphorus. *Pochvovedenie i agrokhimiya = Soil Science and Agrochemistry*, 2022, no. 2 (69), pp. 110–120 (in Russian). [https://doi.org/10.47612/0130-8475-2022-2\(69\)-110-120](https://doi.org/10.47612/0130-8475-2022-2(69)-110-120)
9. Mikhailovskaya N. A., Mikanova O., Barashenko T. B., Barashenko T. V. Phosphate mobilization activity in rhizobacteria. *Pochvovedenie i agrokhimiya = Soil Science and Agrochemistry*, 2007, no. 1 (38), pp. 225–231 (in Russian).
10. Mikhailovskaya N. A. *Azospirillum* spp. and their influence on grain crops (review). *Pochvovedenie i agrokhimiya = Soil Science and Agrochemistry*, 2015, no. 2 (55), pp. 167–181 (in Russian).
11. Dworkin M., Foster J. W. Experiments with some microorganisms which utilize ethane and hydrogen. *Journal of Bacteriology*, 1958, vol. 75, no. 5, pp. 592–603. <https://doi.org/10.1128/jb.75.5.592-603.1958>
12. Zelenkova N. F., Vinokurova N. G. Determination of glyphosate and its biodegradation products by chromatographic methods. *Journal of Analytical Chemistry*, 2008, vol. 63, no. 9, pp. 871–874. <https://doi.org/10.1134/s106193480809013x>
13. Ragab M. T. H. Thin-layer chromatographic detection of glyphosate herbicide (N-phosphonomethyl glycine) and its aminomethyl phosphonic acid metabolite. *Chemosphere*, 1978, vol. 7, no. 2, pp. 143–153. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(78\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0045-6535(78)90041-3)
14. Murphy J., Riley J. P. A modified single solution method for the determination of phosphate in natural waters. *Analytica Chimica Acta*, 1962, vol. 27, pp. 31–36. [https://doi.org/10.1016/s0003-2670\(00\)88444-5](https://doi.org/10.1016/s0003-2670(00)88444-5)
15. Posypanov G. S. *Methods for the investigation of biological fixation of nitrogen from air*. Moscow, 1991. 300 p. (in Russian).

Информация об авторах

Лана Виталий Витальевич – академик, д-р с.-х. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт почвоведения и агрохимии НАН Беларуси (ул. Казинца, 90, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bionf1@yandex.ru.

Михайловская Наталья Алексеевна – канд. с.-х. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт почвоведения и агрохимии НАН Беларуси (ул. Казинца, 90, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bionf1@yandex.ru.

Барашенко Тереса Брониславовна – мл. науч. сотрудник. Институт почвоведения и агрохимии НАН Беларуси (ул. Казинца, 90, 220108, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bionf1@yandex.ru.

Information about the authors

Lapa Vitaliy V. – Academician, D. Sc. (Agrarian), Professor, Chief Researcher. Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (90, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bionf1@yandex.ru.

Mikhailovskaya Natalia A. – Ph. D. (Agrarian), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (90, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bionf1@yandex.ru.

Barashenko Teresa B. – Junior Researcher. Institute for Soil Science and Agrochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (90, Kazinets Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bionf1@yandex.ru.