

№1 (111)
2026

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:

Асириян Е.Г. (зам. главного редактора), Бузук Г.Н., Генералов И.И.,
Голяк Н.С. (Минск), Дергачева Ж.М., Дорофеева Т.А., Егорова С.Н.
(Казань), Ершик О.А. (Минск), Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа),
Игнатьева Е.В. (секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного
редактора), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С., Куркин В.А. (Самара),
Лукашов Р.И. (Минск), Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л.,
Пиманов С.И., Покачайло Л.И. (Минск), Ржеусский С.Э., Сливкин А.И.
(Воронеж), Суюнов Н.Д. (Ташкент), Тарасова Е.Н., Хишова О.М. (**главный
редактор**), Хуткина Г.А., Царенков В.М. (Минск), Чуканов А.Н.,
Шульмин А.В., Щупакова А.Н. (зам. главного редактора).

Редакционный совет:

Боковицова Т.Н. (Москва), Борисеевич Е.С., Бурак И.И., Гапанович В.Н.
(Минск), Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С., Гурина Н.С. (Минск),
Дубовик Б.В. (Минск), Жебентяев А.И., Зарецкая Т.А. (Гродно),
Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск),
Краснюк И.И. (Москва), Крикова А.В. (Смоленск), Лавник Е.Б. (Минск),
Ламан Н.А. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск),
Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А.
(Гомель), Сечко О.Г. (Минск), Сосонкина В.Ф. (Минск), Тернинко И.И.
(Санкт-Петербург), Шеряков А.А. (Минск), Яремчук А.А. (Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство №112 от 12.03.2009г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

- О. А. Ёршик**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТУЛИНА В КАЧЕСТВЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО
МАРКЕРА ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА КОРЫ ОСИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ 5
- Г. Н. Бузук**
ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ СОСНОВЫХ ЛЕСОВ
НА ОСНОВЕ СОПРЯЖЕННОГО АНАЛИЗА CSR-СТРАТЕГИЙ
И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ШКАЛ ЭЛЛЕНБЕРГА 11
- А. А. Осипова, А. А. Погочкая**
АНАЛИЗ МЕТОДОВ КАЧЕСТВЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ И
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ22

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок, Н. В. Богданова,**
Е. Н. Маргун, Н. А. Жуковская, С. Г. Стёпин
СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ АНТИМИКРОБНАЯ
АКТИВНОСТЬ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ 35

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Л. И. Покачайло**
БИТЕНЗА И ПРЕСТАНС: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ 43

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- Е. В. Игнатьева, Г. А. Хуткина, Т. А. Дорофеева**
ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРЕПОДГОТОВКИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА В ФАРМАЦИИ» 51

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

- В. В. Царенкова, С. И. Шпановская**
ФОРМИРОВАНИЕ ИНОЯЗЫЧНОЙ КОММУНИКАТИВНОЙ
КОМПЕТЕНЦИИ У СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
НА ОСНОВЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТНОГО ПОДХОДА 65

ОБЗОРЫ

А. С. Максимов, Ж. М. Дергачёва

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В РАННЕЙ
РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 72**

НЕКРОЛОГ

ВАЛЕНТИНА ВАСИЛЬЕВНА КУГАЧ 103

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 615.322; 581.192

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.5>

О. А. Ёршик

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТУЛИНА В КАЧЕСТВЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА КОРЫ ОСИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В связи с необходимостью расширения номенклатуры отечественных препаратов на основе лекарственного растительного сырья актуальна разработка фитопрепаратов и биологически активных добавок к пище на основе коры осины обыкновенной. При оценке качества нового вида лекарственного растительного сырья следует идентифицировать его фитохимический профиль (химический состав), определяя маркеры, характеризующие качество сырья и направления фармакологической активности. Целью работы является экспериментальное обоснование целесообразности определения бетулина как аналитического маркера, позволяющего характеризовать качество коры осины обыкновенной.

В коре осины обыкновенной обнаружен и идентифицирован методом тонкослойной хроматографии представитель пентациклических тритерпеновых сапонинов производных лупана – бетулин.

Бетулин рекомендован в качестве аналитического маркера при оценке качества коры осины обыкновенной методом тонкослойной хроматографии. Кора осины обыкновенной содержит тритерпеновые сапонины, в связи с этим может рассматриваться как перспективный источник указанной группы биологически активных веществ и, в частности, бетулина.

Экстракцией бинарной (двухфазной) смесью бутанола и воды получены очищенные фракции, содержащие 60–63% бетулина, при исходном содержании бетулина в коре осины обыкновенной 4,7–6,2%.

Ключевые слова: осина обыкновенная, *Populus tremula* L., кора, тритерпеновые сапонины, бетулин.

ВВЕДЕНИЕ

Осина обыкновенная (*Populus tremula* L.) – лиственное дерево, представитель семейства ивовых (Salicaceae), широко произрастающее на территории Республики Беларусь.

В государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь отсутствуют зарегистрированные фитопрепараты на основе осины обыкновенной. В розничной реализации представлены биологически активные добавки к пище (БАД), содержащие кору осины обыкновенной, расфасованную в коробки по 50 грамм и фильтр-пакеты в количестве 20 штук по 1,5 грамма.

В Единый реестр свидетельств о государственной регистрации единой нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза включены

БАД, содержащие кору осины обыкновенной. Все они производятся предприятиями Российской Федерации. Кора осины обыкновенной может служить источником фенольных соединений, флавоноидов и фенолгликозидов [1].

Разработка фитопрепаратов и БАД на основе коры осины обыкновенной актуальна, поскольку позволяет расширить номенклатуру отечественных препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) – дополнительного источника биологически активных веществ (БАВ).

При оценке качества нового вида ЛРС следует идентифицировать его фитохимический профиль (химический состав), определяя маркеры, характеризующие качество сырья и направления фармакологической активности.

Для оценки качества фитопрепаратов используют активные или аналитические маркеры, которые служат для расчета количества ЛРС или фитопрепаратов на его основе [2].

Для ЛРС, в отношении которого отсутствует информация о составляющих компонентах, ответственных за терапевтическую активность, следует проводить количественное определение активных или аналитических маркеров. Целесообразность выбора маркеров должна быть обоснована экспериментальными и научными данными [3].

Согласно имеющимся литературным данным, кора осины обыкновенной содержит различные группы БАВ фенольной природы: флавоноиды (кверцетин, рутин, гиперозид, хризин), фенолгликозиды (салицин), фенолокислоты (п-кумаровая, феруловая, кофейная, коричная, галловая) [4, 5].

В ходе предварительно проведенного нами скрининга (идентификация и количественное определение) фармакопейными валидированными методиками определения индивидуальных веществ и суммы БАВ в коре осины обыкновенной обнаружены следующие их группы: полисахариды, сапонины, аскорбиновая кислота, кумарины, флавоноиды, фенольные соединения.

Результаты сравнительного количественного анализа БАВ коры осины обыкновенной с фармакопейными видами ЛРС, в состав которых входят компоненты с известной терапевтической активностью или активные маркеры вышеперечисленных групп соединений, показали, что три-терпеновые сапонины являются основной (целевой) группой БАВ коры осины обыкновенной [6].

Три-терпеновые соединения представляют большой интерес ввиду широкого спектра их биологической активности. Представитель пентациклических три-терпеновых сапонинов производных лупана – бетулин, а также его производные, выделенные из растительных объектов, обладают доказанными антиоксидантными [7], гастропротекторными, противовоспалительными, капилляроукрепляющими [8], противовирусными и противоопухолевыми свойствами [9].

При оценке качества ЛРС его идентификация включает: качественную харак-

теристику ботанического источника (вид производящего растения или смесь видов лекарственных растений) использованной части растения (морфологическая группа) и состояние ЛРС (описание стандартного состояния), условия получения ЛРС (фаза заготовки); макроскопические и микроскопические ботанические особенности ЛРС; результаты хроматографического анализа и химических реакций [3].

Для составления спецификаций на ЛРС, растительные фармацевтические субстанции, фитопрепараты на их основе испытания подлинности должны быть специфичными и, как правило, включать результаты трех и более испытаний (макроскопические признаки, микроскопические признаки, хроматографические методы, качественные реакции) [3].

Целью работы является экспериментальное обоснование использования бетулина в качестве аналитического маркера при оценке качества коры осины обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись образцы коры осины обыкновенной, заготовленные в 2024 году на территории Республики Беларусь, высушенные методом воздушно-теневого сушки и измельченные до порошка с частицами, проходящими сквозь сито (1400).

Идентификация бетулина методом тонкослойной хроматографии

В качестве испытуемых растворов использовали раствор выделенного из коры осины обыкновенной бетулина и неочищенное спиртовое извлечение из коры осины обыкновенной.

Получение спиртового извлечения из коры осины обыкновенной проводили путем нагревания до кипения ЛРС с 96% этанолом (соотношение 1 : 15 (м/об)) в колбе с обратным холодильником в течение 30 минут. Время отсчета экстракции начинали с момента закипания экстрагента.

В качестве раствора сравнения использовали 2 мг/мл раствор стандартного образца бетулина (Glenthams Life Sciences, кат. № GP5633) в 96% этаноле.

На линию старта пластинок со слоем силикагеля Sorbfil ПТСХ-АФ-А размером 10 × 15 см в виде полос шириной около

1 см наносили по 10 мкл испытуемых растворов спиртового извлечения из коры осины обыкновенной, по 5 мкл испытуемых растворов фракций бетулина, выделенных из коры осины обыкновенной и 5 мкл раствора сравнения.

Хроматографировали в системе растворителей толуол – этилацетат – муравьиная кислота (7 : 3 : 0,2 об/об/об) до прохождения фронтом подвижной фазы не менее 8 см от линии старта.

Хроматограммы проявляли 10% спиртовым раствором хромогенного реактива кислота фосфорномолибденовая [9].

Высушивали хроматографические пластинки при 105–110 °С в течение 5 минут. Детектировали последовательность зон хроматограмм растворов сравнения и испытуемых растворов в видимом свете. Для полученных окрашенных зон рассчитывали значения R_f .

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета для анализа данных Microsoft Excel.

Методика выделения бетулина

Бетулин из коры осины обыкновенной выделяли экстракцией измельченной коры бинарной (двухфазной) смесью бутанола и 20% водного раствора гидроксида натрия при нагревании в течение 3 часов с обратным холодильником.

Сочетание щелочного гидролиза с экстракцией бутанолом позволяет получать более чистую фракцию бетулина, что связано с растворимостью фенольных соединений коры осины обыкновенной в растворе гидроксида натрия. Кроме этого, раствор гидроксида натрия в процессе извлечения омыляет смолистые вещества,

что также влияет на чистоту полученной фракции бетулина.

Полученный органический слой, содержащий бетулин в растворе бутанола, отделяли, упаривали до сухого остатка, растворяли в воде очищенной, фильтровали через бумажный фильтр. Содержимое фильтра промывали водой очищенной до нейтральной среды и высушивали [7].

Полученный сухой остаток растворяли в метаноле. Чистоту полученной фракции бетулина контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Методика количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов

Определение суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на бетулин проводили методом спектрофотометрии [10].

В качестве раствора сравнения использовали 3 мг/мл раствор стандартного образца бетулина (Glenthams Life Sciences, кат. № GP5633) в 96% этаноле.

Измеряли значения оптической плотности полученных растворов коры осины обыкновенной и фракций бетулина, выделенных из коры осины обыкновенной, при длине волны 286 нм и рассчитывали сумму тритерпеновых сапонинов в пересчете на бетулин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены значения R_f , рассчитанные для хроматографических пятен, наблюдаемых на хроматограммах неочищенного спиртового извлечения из коры осины обыкновенной (ИР № 1), выделенной из коры осины обыкновенной фракции бетулина (ИР № 2) и раствора стандартного образца (PCO) бетулина.

Таблица 1. – Результаты хроматографического исследования

№ пятна	Rf	Окраска пятен после проявления раствором кислоты фосфорномолибденовой	Идентификация
ИР № 1			
1	0,2	Светло-синяя	Бетулин
2	0,3	Светло-синяя	
3	0,5	Светло-синяя	
4	0,7	Темно-синяя	
5	0,8	Светло-синяя	
ИР № 2			
1	0,7	Темно-синяя	Бетулин
2	0,8	Слабо-выраженная	
PCO бетулина			
1	0,7	Темно-синяя	Бетулин

Во всех треках ИР № 1 и № 2 обнаружили присутствие цветных пятен, по значению R_f и окраске соответствующих РСО бетулина. Сопоставление значений R_f и окраски соответствующих зон на хроматограммах ИР № 1 и № 2 с таковыми на хроматограмме РСО позволило идентифицировать в ИР № 1 и № 2 бетулин (значение R_f около 0,7).

После проявления хромогенным реак-

тивом в треке ИР № 2 наблюдали только две зоны окрашивания, причем доминировала зона, соответствующая бетулину, что свидетельствует о высокой степени очистки полученной фракции бетулина из коры осины обыкновенной сочетанием щелочного гидролиза с экстракцией бутанолом.

Последовательность расположения зон на хроматограммах ИР № 1 и РСО бетулина представлена на рисунке 1.

Верх хроматографической пластинки	
Бетулин: зона темно-синего цвета	Зона светло-синего цвета
	Зона темно-синего цвета
	Зона светло-синего цвета
	Зона светло-синего цвета
	Зона светло-синего цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Рисунок 1. – Схема хроматограммы идентификации бетулина в коре осины обыкновенной

Результаты количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в образцах коры осины обыкновенной и в выделенных и очищенных фракциях в

пересчете на бетулин методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 286 нм представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Результаты исследования количественного содержания суммы тритерпеновых сапонинов в образцах коры осины обыкновенной и в выделенных и очищенных фракциях в пересчете на бетулин методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области

№ образца	Результаты определения суммы тритерпеновых сапонинов в образце в пересчете на бетулин, %	Результаты определения суммы тритерпеновых сапонинов в выделенной и очищенной фракции в пересчете на бетулин, %
1	$4,7 \pm 0,3$	$60,4 \pm 1,5$
2	$5,5 \pm 0,2$	$62,6 \pm 2,1$
3	$6,2 \pm 0,2$	$63,7 \pm 2,6$

Полученные значения согласуются с другими литературными источниками по стандартизации бетулинсодержащего ЛРС методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области [9, 10].

Во всех выделенных и очищенных фракциях исследуемых образцов осины обыкновенной получены значения содержания (выхода) суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на бетулин, превышающие 60%, что указывает на возможность использования коры осины обыкновенной в качестве перспективного источника данной группы биологически активных веществ и, в частности, бетулина (таблица 2) [9, 10].

Ввиду недостаточной специфичности количественного определения бетулина методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, методика обнаружения бетулина методом тонкослойной хроматографии может использоваться в качестве дополнительной характеристической методики (метод «отпечатка пальца») при проведении фитохимической характеристики коры осины обыкновенной и исследовании стабильности ЛРС.

Таким образом, в коре осины обыкновенной обнаружен бетулин, который может быть рекомендован в качестве аналитического маркера для оценки качества ЛРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методом тонкослойной хроматографии в коре осины обыкновенной обнаружен и идентифицирован бетулин.

2. Бетулин рекомендован в качестве аналитического маркера при оценке качества коры осины обыкновенной методом тонкослойной хроматографии в совокупности с результатами испытаний макроскопического и микроскопического анализа.

3. Показана перспективность применения тонкослойной хроматографии для идентификации и оценки степени очистки бетулина при его выделении из коры осины обыкновенной.

4. Экстракцией бинарной (двухфазной) смесью бутанола и воды получены очищенные фракции, содержащие 60–63% бетулина, при исходном содержании бетулина в коре осины обыкновенной 4,7–6,2%.

SUMMARY

V. A. Yorshyk

THE USE OF BETULIN AS AN ANALYTICAL MARKER IN THE QUALITY ASSESSING OF COMMON ASPEN BARK

Due to the need of expanding the range of domestic medicines based on medicinal raw material, the development of herbal medicines and dietary supplements derived from *Populus tremula* (common aspen) bark is highly relevant. When assessing the quality of this new type of medicinal raw material, it is essential to identify its phytochemical profile (chemical composition) by identifying markers reflecting both the quality of the raw material and its potential pharmacological activity. This study aims to experimentally validate suitability of betulin identification as an analytical marker for evaluating the quality of common aspen bark.

Using thin-layer chromatography betulin – a pentacyclic triterpenoid saponin of the lupane group – was detected and identified in the bark of common aspen.

Betulin is proposed as an analytical marker for the quality assessment of *Populus tremula* bark by a thin-layer chromatography method. Aspen bark contains triterpenoid saponins and consequently represents a promising source of the given class of biologically active substances, and particularly betulin.

Extraction with a binary (two-phase) mixture of butanol and water yielded purified

fractions containing 60–63% betulin, with its initial content being 4.7–6.2% in the bark of common aspen.

Keywords: Common aspen, *Populus tremula* L., bark, triterpene saponins, betulin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Единый реестр свидетельств о государственной регистрации. – URL: <https://nsi.eaeunion.org/portal/1995?searchText=&date=2024-11-30> (дата обращения: 11.04.2025).

2. О Руководстве по оценке качества лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) : рекомендация Коллегии Евраз. экон. комис. от 25 мая 2021 г. № 8 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02100143> (дата обращения: 11.04.2025)

3. О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты : рекомендация Коллегии Евраз. экон. комис. от 12 февр. 2019 г. № 6 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F01900042> (дата обращения: 11.04.2025)

4. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов противоязвенного и противовоспалительного действия / В. Ф. Турецкова, И. Ю. Лобанова, С. С. Рассыпнова, Н. М. Талыкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 106–111. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osina-obyknovennaya-kak-perspektivnyy-istochnik-polucheniya-preparatov-protivoyazvennogo-i-protivovospalitelnogo-deystviya> (дата обращения: 06.07.2025).

5. Макарова, О. Г. Валидация методики определения фенологликозидов в сухом экстракте коры осины / О. Г. Макарова, В. Ф. Турецкова, Л. Е. Кудрикова // Фармация. – 2012. – № 6. – С. 15–17.

6. Кирпиченок, А. М. Скрининг биологически активных веществ коры осины обыкновенной *Populus tremula* L. Сообщение 1 / А. М. Кирпиченок, Н. А. Шевченко, О. А. Ёршик // Сборник тезисов 86-ой Международной научно-практической конференции Студенческого научного общества им. проф. Н. П. Пятницкого (г. Краснодар, 16–17 апреля 2025 г. / под ред. С. Н. Алексеенко, А. Н. Редько, С. Е. Бай-

бакова. – Краснодар: Кубанский гос. мед. ун-т, 2025. – С. 1576–1579.

7. Разработка одностадийного способа получения аллобетулина из бересты коры березы и изучение его антиоксидантной активности / Е. С. Скурыдина, Н. Ю. Васильева, С. А. Кузнецова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2023. – № 3. – С. 243–252. – DOI: 10.14258/jcprm.20230313179.

8. Выделение бетулина из бересты Березы и изучение его физико-химических и фармакологических свойств / С. А. Кузнецова, Г. П. Скворцова, Ю. Н. Маляр [и др.] // Химия растительного сырья. – 2013. – № 2. – С. 93–100. – DOI: 10.14258/jcprm.201302093.

9. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects / S. Amiri, S. Dastghaib, M. Ahmadi [et al.] // Biotechnology advances. – 2020. – Vol. 38. – Art. 107409. – DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008.

10. Лигостаева, Ю. В. Исследование динамики бетулина в бересте / Ю. В. Лигостаева, М. А. Ханина, А. П. Родин // Известия гос. гуманитарно-технол. ун-та. Медицина, фармация. – 2021. – № 3. – С. 35–44.

REFERENCES

1. Unified Register of State Registration Certificates. URL: <https://nsi.eaeunion.org/portal/1995?searchText=&date=2024-11-30> (data obrashcheniia: 11.04.2025). (In Russ.)

2. On the Guidelines for the Assessment of the Quality of Medicinal Products Based on Combinations of Herbal Medicinal Raw Materials and/or Herbal Pharmaceutical Substances (Preparations Based on Herbal Medicinal Raw Materials): rekomendatsiia Kollegii Evraz ekon komis ot 25 maia 2021 g № 8. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02100143> (data obrashcheniia: 11.04.2025). (In Russ.)

3. On the Guidelines for the Selection of Tests and Acceptance Criteria for the Preparation of Specifications for Herbal Medicinal Raw Materials, Herbal Pharmaceutical Substances (Preparations Based on Herbal Medicinal Raw Materials) and Herbal Medicinal Products: rekomendatsiia Kollegii Evraz ekon komis ot 12 fevr 2019 g № 6. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F01900042> (data obrashcheniia: 11.04.2025). (In Russ.)

4. Turetskova VF, Lobanova Iu, Rassypnova SS, Talykova NM. Common aspen as a promis-

ing source for obtaining antiulcer and anti-inflammatory drugs. Biulleten' sibirskoi meditsiny. 2011;10(5):106–11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osina-obyknoennaya-kak-perspektivnyy-istochnik-polucheniya-preparatov-protivoyazvennogo-i-protivovospalitel'nogo-deystviya> (data obrashcheniia: 06.07.2025). (In Russ.)

5. Makarova OG, Turetskova VF, Kudrikova LE. Validation of the method for determining phenolic glycosides in dry extract of aspen bark. Farmatsiia. 2012;(6):15–7. (In Russ.)

6. Kirpichenok AM, Shevchenko NA, Ershik OA. Screening of biologically active substances from the bark of common aspen *Populus tremula* L. Report 1. V: Alekseenko SN, Red'ko AN, Baibakov SE, redaktory. Sbornik tezisev 86-oi Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii Studencheskogo nauchnogo obshchestva im. prof NP Piatnitskogo (g Krasnodar, 16–17 apreliia 2025 g. Krasnodar, RF: Kubanskii gos med un-t; 2025. s. 1576–9. (In Russ.)

7. Skurydina ES, Vasil'eva Nlu, Kuznetsova SA, Titova NM, Kuznetsov BN. Development of a one-stage method for obtaining allobetulin from birch bark and study of its antioxidant activity. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2023;(3):243–52. doi: 10.14258/jcprm.20230313179. (In Russ.)

8. Kuznetsova SA, Skvortsova GP, Maliar IuN, Skurydina ES, Veselova OF. Isolation of betulin from birch bark and study of its physicochemical and pharmacological properties. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2013;(2):93–100. doi: 10.14258/jcprm.201302093. (In Russ.)

9. Amiri S, Dastghaib S, Ahmadi M, Mehrbod P, Khadem F, Behrouj H, et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. Biotechnol Adv. 2020;38(Art 107409). doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008

10. Ligostaeva IuV, Khanina MA, Rodin AP. Study of betulin dynamics in birch bark. Izvestiia gos humanitarno-tekhnol un-ta. Meditsina, farmatsiia. 2021;(3):35–44. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра организации фармации
с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
тел. раб.: +375295908290,
e-mail: Olgaugtugnoz@mail.ru,
Ёршик О. А.

Поступила 21.04.2025 г.

Г. Н. Бузук

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ СОСНОВЫХ ЛЕСОВ НА ОСНОВЕ СОПРЯЖЕННОГО АНАЛИЗА CSR-СТРАТЕГИЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ШКАЛ ЭЛЛЕНБЕРГА

г. Витебск, Республика Беларусь

Целью данной работы является оценка экологической дифференциации сосновых лесов на основе сопряженного анализа CSR-стратегий и экологических шкал Элленберга.

На основе данных геоботанических описаний проведен сопряженный анализ экологических шкал Элленберга и CSR-стратегий Раменского-Грайма. Статистическая обработка выполнена в среде MATLAB с использованием методов PCA и неметрического многомерного шкалирования (NMDS). Для оценки характера связей применялось сравнение линейной (Пирсон) и полиномиальной детерминации.

Установлено, что структура сообществ на 94,78% (PCA) детерминирована факторами среды. Выявлено, что если влияние азота и кислотности носит линейный характер, то факторы увлажнения и температуры проявляют значимую нелинейность (прирост R^2 на 18%). NMDS (Stress = 0,016) показал преимущество перед линейными методами в сохранении топологии экологического пространства при экстремальных значениях увлажнения.

Доказано, что увлажнение выступает нелинейным «экологическим ситом», лимитирующим развитие конкурентных видов (C) и способствующим доминированию стресс-толерантов (S) на обоих полюсах гидрологического градиента.

Ключевые слова: *сосновые леса, CSR-стратегии, шкалы Элленберга, NMDS, нелинейный анализ, экологическая ординация.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из центральных задач современной фитоценологии остается поиск универсальных закономерностей, определяющих структуру растительных сообществ в ответ на комплексное воздействие факторов среды. В условиях глобальных климатических изменений и возрастающей антропогенной нагрузки понимание механизмов адаптации растений требует интеграции различных подходов: от классической биоиндикации по экологическим шкалам до анализа функциональных типов стратегий.

Теоретические основы исследования

Фундаментальная концепция типов стратегий адаптации, впервые предложенная Л. Г. Раменским и позже развитая Дж. Граймом в рамках системы CSR (Competitors, Stress-tolerants, Ruderals), постулирует наличие трех основных векторов эволюционного компромисса между конкуренцией, стрессом и нарушением среды. Согласно этой теории, функциональная структура фитоценоза определя-

ется тем, как виды распределяют ресурсы в ответ на дефицит питания или экстремальные физические условия [1–3].

Параллельно с функциональным подходом активно развивается метод экологических шкал, наиболее известными из которых являются шкалы Г. Элленберга [4]. Эти шкалы позволяют косвенно оценивать условия местообитаний (свет, влажность, азотный режим, кислотность) по флористическому составу сообществ, что делает их незаменимым инструментом в лесной экологии [5].

Специфика сосновых лесов и проблема нелинейности

Сосновые леса представляют собой уникальный объект для анализа экологических градиентов, так как они произрастают в экстремально широком диапазоне условий: от крайне сухих олиготрофных боров до избыточно увлажненных сфагновых сообществ. В таких экосистемах фактор увлажнения (*M*) и температурный режим (*T*) часто выступают не просто как фоновые параметры, а как жесткие лимитирующие факторы.

Однако стандартные статистические

методы, такие как анализ главных компонент (РСА), основаны на предположении о линейности связей между переменными [6]. В то же время экологические данные часто демонстрируют нелинейные отклики, где максимальное обилие вида или стратегии наблюдается в зоне оптимума, а по краям градиента происходит резкое снижение показателей [7–8]. Игнорирование этой нелинейности может приводить к недооценке значимости ключевых факторов, таких как водный режим почвы.

Обоснование методов и цели исследования

Для корректного отображения сложного экологического пространства сосняков все чаще применяются методы неметрического многомерного шкалирования (NMDS). В отличие от линейных методов, NMDS оперирует рангами дистанций, что позволяет адекватно интерпретировать нелинейные и неметрические градиенты [8]. Сочетание NMDS с современными методами расчета стратегий [9] открывает новые возможности для уточнения экологической ниши сосны и сопутствующих видов, включая лекарственные растения.

Целью данной работы является оценка экологической дифференциации сосновых лесов на основе сопряженного анализа CSR-стратегий и экологических шкал Элленберга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу анализа легли данные геоботанических описаний различных типов сосновых лесов по составу и обилию, охватывающих широкий экологический спектр, которые были адаптированы из [10].

Для каждого описания были рассчитаны экологические индикаторные значения: невзвешенные баллы по шкалам Г. Элленберга для освещенности (**L**), температуры (**T**), увлажнения (**M**), кислотности почвы (**R**) и содержания азота (**N**). Использование невзвешенных баллов по сравнению с традиционно используемыми взвешенными на обилие, чаще всего проективное покрытие, связано с тем, что использование взвешенного усреднения исходит из предположения, что если вид представлен в сообществе в большом количестве, то среднее индикаторное значение местообитания должно быть близко к индикаторному значению этого вида. Однако в последнее вре-

мя появились данные о том, что большее индикаторное значение имеет присутствие видов, особенно с узкой экологической амплитудой при оценке характеристик местообитаний объективными физико-химическими методами [11–15].

Для каждого типа соснового леса (лишайниковый, вересковый, брусничный, мшистый, орляковый, кисличный, зеленомошный, черничный, долгомошный, осоковый, багульниковый, сфагновый) были рассчитаны средневзвешенные значения стратегий **Cw**, **Sw** и **Rw**. Взвешивание CSR-стратегий по обилию видов является методологически необходимым этапом расчета этих показателей.

Расчет средневзвешенных CSR-стратегий производили на основании значений вклада стратегий и баллов обилия видов по типам леса по формуле (1) [16]:

$$X_w = \frac{\sum_{i=1}^n X_i B_i}{\sum_{i=1}^n B_i}, \quad (1)$$

где X_w – средневзвешенное значение признака (стратегии);

X_i – значение признака для i -того вида;

n – общее число видов;

B_i – баллы обилия i -того вида для конкретного типа леса.

CSR-стратегии для конкретных видов сосновых лесов взяты из глобальной базы, содержащей данные о CSR-стратегиях более 3000 видов растений [9].

Статистический алгоритм в среде MATLAB

Обработка данных проводилась с использованием оригинального скрипта в среде MATLAB.

Ввиду различий в размерностях шкал и процентных долей стратегий, исходная матрица X была подвергнута z -преобразованию:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad (2)$$

где μ – среднее значение;

σ – стандартное отклонение.

Ординационный анализ (PCA) выполнен на основе сингулярного разложения ковариационной матрицы для определения доли объясненной дисперсии (R^2).

NMDS проведен с использованием функции *mdscale*. В качестве меры различия использовалось Евклидово расстояние. Качество ординации оценивалось по критерию стресса (Kruskal's Stress) и коэффициенту детерминации соответствия ($\text{Fit } R^2$) между исходными и рассчитанными дистанциями.

Для сравнительного анализа нелинейности для каждой пары «фактор среды – функциональная стратегия» рассчитывались: коэффициент детерминации Пирсона (R^2_{lin}), коэффициент детерминации для полинома второй степени (R^2_{nonlin}) и прирост детерминации ($\Delta R^2 = R^2_{\text{nonlin}} - R^2_{\text{lin}}$). Связь классифицировалась как значимо нелинейная при $\Delta R^2 > 0,10$ (10%).

Оценка значимости коэффициентов

корреляции и направления векторов в NMDS-пространстве осуществлялась с использованием ранговой корреляции Спирмена (r_s), что позволило минимизировать влияние выбросов и учесть монотонные нелинейные связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ординации и регрессионного анализа подтверждают гипотезу о двухфакторной детерминации структуры сосняков, где линейные эдафические градиенты накладываются на нелинейные гидротермические ограничения.

Анализ матриц корреляции и детерминации. Матрица корреляций (таблица 1) показывает сильные и биологически логичные взаимосвязи между стратегиями Раменского-Грайма (**Cw**, **Sw**, **Rw**) и экологическими шкалами Элленберга.

Таблица 1. – Матрица коэффициентов линейной корреляции

	Cw	Sw	Rw	L	T	M	R	N
Cw	1	-0,97	0,91	-0,87	0,75	-0,50	0,87	0,87
Sw	-0,97	1	-0,98	0,92	-0,84	0,57	-0,92	-0,91
Rw	0,91	-0,98	1	-0,92	0,87	-0,61	0,92	0,91
L	-0,87	0,92	-0,92	1	-0,77	0,54	-0,87	-0,89
T	0,75	-0,84	0,87	-0,77	1	-0,86	0,91	0,71
M	-0,50	0,57	-0,61	0,54	-0,86	1	-0,65	-0,33
R	0,87	-0,92	0,92	-0,87	0,91	-0,65	1	0,90
N	0,87	-0,91	0,91	-0,89	0,71	-0,33	0,90	1

Анализ стратегий (Cw**, **Sw**, **Rw**) между собой.** **Cw** и **Sw** ($r = -0,97$) демонстрируют классический функциональный антагонизм. Условия, благоприятные для захвата ресурсов (**Cw**), абсолютно исключают стратегию медленного накопления (**Sw**). Конкуренты (**Cw**) процветают в богатых ресурсами условиях, тогда как стресс-толеранты (**Sw**) вытеснены в экстремальные местообитания.

Sw и **Rw** ($r = -0,98$) показывают сильную отрицательную связь. Рудералы (**Rw**) требуют нарушений почвенного покрова и притока ресурсов, что несовместимо со стратегией медленного накопления ресурсов у стресс-толерантов. Рудералы и стресс-толеранты представляют собой противоположные полюса адаптации к динамике среды.

Для показателей **Cw** и **Rw** выявлена высокая положительная корреляция

($r = 0,91$). Условия, благоприятные для конкурентов (высокое плодородие), как правило, одновременно характеризуются динамичностью среды, создавая предпосылки и для развития рудеральных видов.

Связь со шкалами Элленберга. Наиболее значимые зависимости можно сгруппировать по двум экологическим факторам: богатству почвы азотом (**N**) и реакции среды (**R**).

Для стратегии **Cw** выявлена высокая положительная корреляция как с показателем азотного богатства, так и с реакцией среды ($r = 0,87$ для **N** и **R**), что отражает ожидаемое доминирование конкурентных видов на азотсодержащих, нейтральных и щелочных почвах, где высокая скорость роста обеспечивает эффективный захват пространства.

Напротив, стратегия **Sw** демонстрирует выраженную отрицательную связь

с обоими факторами ($r = -0,91$ для **N**; $r = -0,92$ для **R**), что указывает на приуроченность стресс-толерантных видов к бедным (олиготрофным) и, вероятно, кислым субстратам.

Стратегия **Rw**, в свою очередь, характеризуется высокой положительной корреляцией с показателями **N** и **R** ($r = 0,91$ и $0,92$ соответственно), что свидетельствует о тесной связи рудеральных видов с условиями высокого плодородия, типичными для нарушенных местообитаний. Световой режим также играет важную роль: вектор **L** (освещённость) тесно коррелирует со стресс-толерантной стратегией (**Sw**, $r = 0,91$), что, вероятно, связано с разреженностью древостоя и повышенной освещённостью, характерными для экстремальных местообитаний.

Шкала увлажнения (**M**) имеет самые слабые связи с C-S-R стратегиями (r от $-0,50$ до $-0,61$). Наибольшая связь у **M** наблюдается с **T** (температура, $r = -0,86$), что может указывать на то, что более влажные участки являются более холодными или затененными.

Анализ структуры корреляционных связей матрицы корреляций выявил четкую функциональную дифференциацию. Наблюдается жесткий антагонизм между стратегиями конкурентов (**Cw**) и стресс-толерантов (**Sw**) ($r = -0,97$). Стратегии **Cw**

и **Rw** тесно коррелируют с богатством почвы азотом (**N**, $r = 0,87$) и реакцией среды (**R**, $r = 0,87$). Это указывает на то, что в сосняках конкурентная борьба и рудеральная активность сосредоточены на наиболее богатых и прогреваемых (шкала **T**) участках.

Стратегия **Sw** показала высокую связь с освещённостью (**L**, $r = 0,92$). Это подтверждает, что в данных сообществах стресс-толерантность сопряжена с открытыми местообитаниями (например, олиготрофными болотами или сухими борами), где разреженность древостоя пропускает максимум света.

Матрица детерминации **R²** показывает долю вариации одной переменной, объясняемую другой (таблица 2). Это критически важно для подтверждения выводов о том, что почвенные факторы определяют стратегии.

Анализ нелинейных эффектов (таблица 3) выявил значимое преимущество полиномиальной аппроксимации для фактора увлажнения (прирост **R²** на 18%). В отличие от азота, увлажнение действует как фактор с двумя экстремумами стресса. В сухих борах (лишайниковых) стресс вызван физиологической засухой, а в переувлажненных (сфагновых) – аноксией (дефицитом кислорода) и «физиологической сухостью» из-за низкой температуры субстрата. Именно это обуславливает

Таблица 2. – Матрица коэффициентов детерминации

	Cw	Sw	Rw	L	T	M	R	N
Cw	1	0,94	0,84	0,77	0,80	0,39	0,85	0,76
Sw	0,94	1	0,97	0,85	0,89	0,52	0,88	0,84
Rw	0,83	0,97	1	0,86	0,90	0,55	0,86	0,85
L	0,77	0,86	0,86	1	0,87	0,54	0,85	0,80
T	0,57	0,71	0,77	0,62	1	0,76	0,84	0,60
M	0,70	0,75	0,73	0,85	0,84	1	0,70	0,68
R	0,78	0,86	0,85	0,76	0,89	0,48	1	0,81
N	0,75	0,84	0,84	0,80	0,78	0,41	0,89	1

Таблица 3. – Матрица линейных и нелинейных эффектов

	Cw	Sw	Rw	L	T	M	R	N
Cw	---	L	L	L	NL	NL	NL	L
Sw	L	---	L	L	NL	NL	L	L
Rw	L	L	---	L	NL	NL	L	L
L	L	L	L	---	NL	NL	NL	L
T	L	L	L	L	---	L	L	NL
M	NL	NL	NL	NL	NL	---	NL	NL
R	L	L	L	L	NL	NL	---	L
N	L	L	L	L	NL	NL	NL	---

Примечание: L – линейный эффект, NL – нелинейный.

U-образную зависимость доли стресс-толерантов (**Sw**) от градиента влажности.

PCA (анализ главных компонент) и NMDS (неметрическое шкалирование). Применение методов многомерной ординации (PCA и NMDS) в сочетании с анализом нелинейных зависимостей позволило выявить глубокую функциональную структуру исследуемых сосновых лесов.

Первые две главные компоненты (PCA) объясняют значительную долю дисперсии ($R^2 \approx 80\text{--}90\%$). Изменчивость си-

стемы практически полностью (почти на 95%) описывается двумя линейными осями. Основной градиент (PC1) интерпретируется как ось «Плодородие – Олиготрофность». В левой части графиков сгруппированы векторы **N** (азот), **R** (кислотность), **Cw** (конкуренты) и **Rw** (рудералы). Это зоны наиболее богатых и продуктивных сосняков. В правой части – вектор **Sw** (стресс-толеранты) и **L** (свет). Это участки с крайне низким плодородием, где отсутствие конкуренции позволяет выживать светолюбивым специалистам (риунок 1).

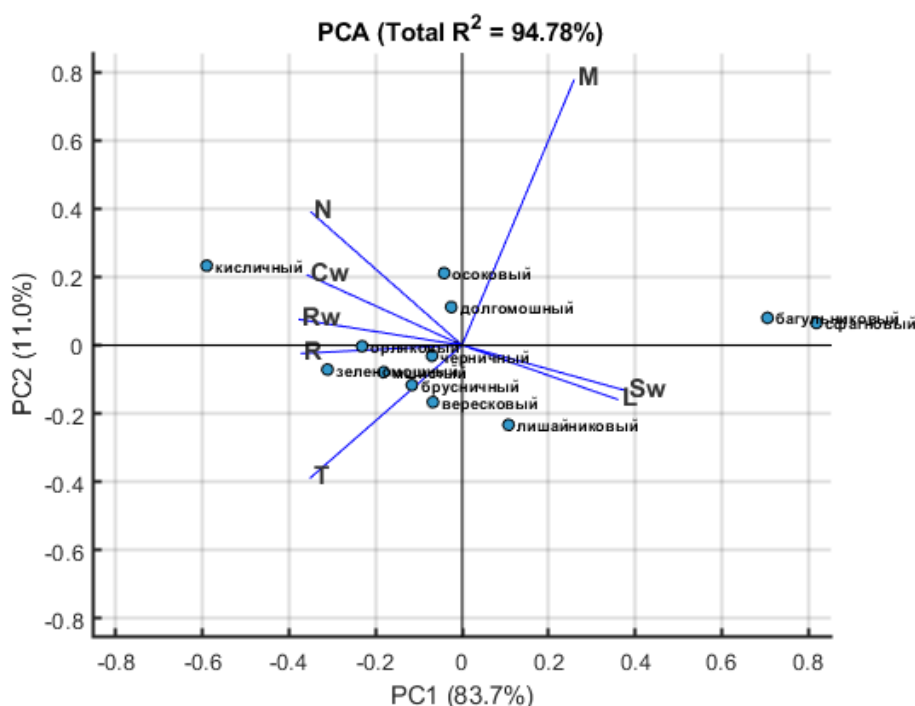


Рисунок 1. – PCA анализ сосновых лесов Белорусского Поозерья

Вторая ось (PC2) интерпретируется как «Температура – Увлажнение». Векторы **M** (увлажнение) и **T** (температура) направлены в противоположные стороны. Это подтверждает корреляцию ($r = -0,86$): более влажные сосняки (сфагновые) являются более холодными местообитаниями.

Особый интерес представляет фактор увлажнения (**M**), который слабо коррелирует с основными осями в линейной модели (таблица 1). Однако анализ нелинейной связи (таблица 2) выявил U-образную зависимость стресс-толерантности (**Sw**) от увлажнения (**M**) с высоким коэффициентом детерминации (R^2). Это объясняется

тем, что стресс-стратегия доминирует на обоих полюсах градиента: дефицит влаги (лишайниковые сосняки) – физиологический стресс из-за засухи; избыток влаги (сфагновые сосняки) – стресс из-за аноксии (недостатка кислорода) и «физиологической сухости» холодных субстратов.

NMDS (неметрическое шкалирование). Показатель стресса ($= 0,016$) свидетельствует о «практически идеальном» соответствии модели исходным данным. Совокупный коэффициент детерминации ($\text{fit}R^2 = 99,6\%$) указывает на то, что нелинейные связи факторов среды учитываются в NMDS более полно, чем в PCA (рисунок 2).

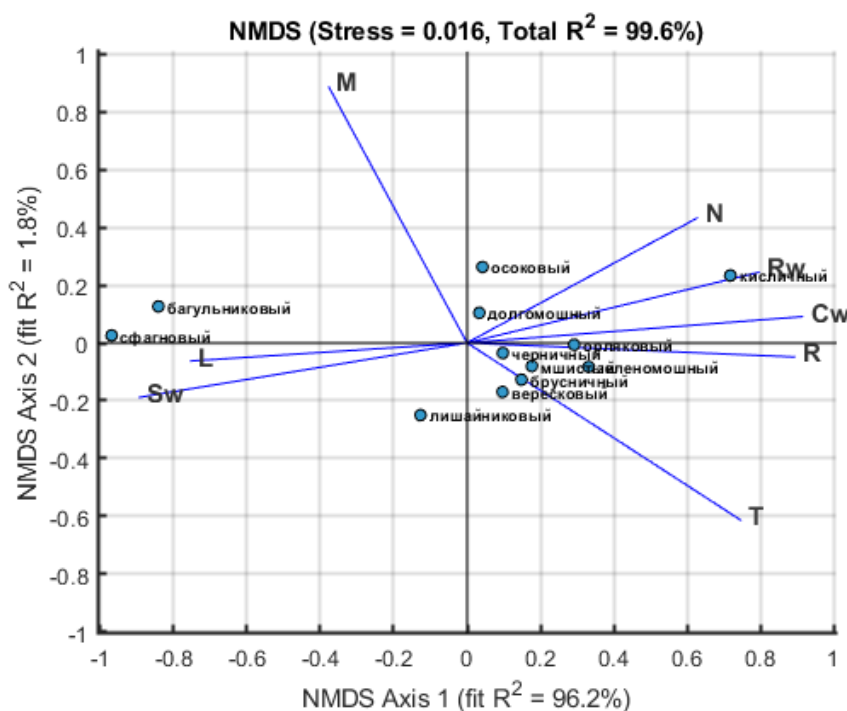


Рисунок 2. – NMDS анализ сосновых лесов Белорусского Поозерья

Дифференциация по осям и экологический смысл

На графиках выделяются два независимых вектора развития растительности. Первая ось трофности (PC1 / NMDS1) включает векторы содержания азота (N), кислотности (R) и стратегий конкурентов (Sw) и рудералов (Cw), которые направлены в сторону наиболее продуктивных участков. Это подтверждает, что в сосняках реализация конкурентного потенциала видов возможна только при снятии эдафического стресса.

Вторая ось увлажнения и температуры (PC2 / NMDS2) включает векторы M (увлажнение) и T (температура), ориентированные почти перпендикулярно оси трофности. Противоположная направленность векторов M и T иллюстрирует экологическую специфику: рост увлажнения в сосняках (переход к сфагновым типам) сопряжен с падением температуры субстрата и замедлением микробиологической активности.

На графике NMDS длина стрелок пропорциональна силе связи фактора с осями ординации. Если стрелка фактора M (увлажнение) длинная, значит, NMDS успешно выделил его как значимый градиент, даже если он нелинеен. В методе NMDS (в отличие от PCA) оси не имеют собствен-

ных значений (eigenvalues), поэтому понятие «объясненная дисперсия» (VarExp) для них математически не определено. NMDS минимизирует Stress (искажение расстояний), а не максимизирует дисперсию. В связи с этим для сопоставимости графиков вычислялся коэффициент детерминации (R^2) между расстояниями в ординации и исходными расстояниями для каждой оси отдельно. Это позволяет оценить «информативность» каждой оси NMDS.

Нелинейная природа лимитирующих факторов

Ключевой особенностью системы является поведение факторов M и T. Хотя на графиках ординации они выглядят как линейные векторы, расчет детерминации показал наличие выраженной нелинейности (прирост R^2 при использовании полиномов 2-й степени составил более 10%). Выпадение увлажнения (M) из общей структуры сильных корреляций при наличии такого широкого экологического ряда (от сухих лишайниковых до мокрых сфагновых сосняков) представляет собой классический пример нелинейной зависимости или «эффекта перевернутой подковы» в экологии.

Высокая доля стратегии стресс-толерантов (Sw) наблюдается как при дефиците влаги (лишайниковые сосняки), так и при ее избытке (сфагновые сосня-

ки). Стресс-толеранты (**Sw**) доминируют в двух экстремальных, но противоположных условиях: при дефиците влаги – лишайниковые сосняки (ксерофитные условия) и избытке влаги – сфагновые сосняки (гигрофитные условия, застойное увлажнение, аноксия).

В сфагновых сосняках избыток воды парадоксальным образом создает стресс, похожий на засуху (из-за низкой температуры, плохой аэрации и кислотности корни плохо поглощают воду). **Cw** (конкуренты) выпадают из обоих экстремумов, предпочитая среднее, оптимальное увлажнение. **Rw** (рудералы) также не любят застойного переувлажнения или недостатка влаги.

В итоге увлажнение становится фактором, который «разрывает» линейную связь, так как крайние точки шкалы **M** (1 и 9) экологически сближаются по типу угнетения растительности.

Сдвиг лимитирующего фактора

На лишайниковых участках лимитирует вода, а на сфагновых – кислород и доступный азот. **M** имеет сильную отрицательную корреляцию с **T** (температура, $r = -0,86$). Это подтверждает, что сфагновые сосняки (высокое **M**) – это холодные, аккумулирующие холод местообитания, что подавляет микробиологическую активность и минерализацию азота (**N**).

Линейный PCA интерпретирует это как среднюю связь, тогда как нелинейный анализ доказывает, что увлажнение является фактором, лимитирующим конкуренцию с двух сторон градиента.

Сопряженность света (**L**) и стресса (**Sw**)

Тесное сближение векторов **L** и **Sw** на обоих графиках (особенно на NMDS) математически подтверждает, что в данных экосистемах «светолюбие» видов является вынужденным следствием их стресс-толерантности. Виды стратегии **S** занимают наиболее открытые (освещенные) местообитания не потому, что они требуют

максимума света, а потому, что только там конкурентное давление видов **C**-стратегии минимизировано экстремальными почвенными условиями (сухость или избыток влаги), препятствуют смыканию полога и развитию видов-конкурентов (**Cw**). Таким образом, свет в сосняках выступает индикатором «освобожденного» от конкуренции пространства.

Преимущества неметрического подхода (NMDS) над PCA в данной работе ($\text{Fit } R^2 = 99,6\%$) обусловлено его способностью сохранять топологию экологического пространства при наличии нелинейных связей.

В то время как PCA пытается «сплющить» данные в линейные оси, NMDS позволяет векторам **M** и **T** располагаться под естественными углами, отражая их реальный вклад в дифференциацию сообществ. Это позволяет рекомендовать NMDS как базовый метод для анализа сообществ, существующих в условиях переменного увлажнения.

Интеграция CSR-стратегий и шкал Элленберга через алгоритмы PCA и NMDS позволила математически доказать, что структура сосняков определяется двумя фундаментальными векторами: линейным градиентом плодородия и нелинейным градиентом гидротермического режима. Высокая объясненная дисперсия (94,78%) и низкий стресс (0,016) позволяют использовать данные модели для точного прогнозирования смен растительности при изменении гидрологического режима территорий (таблица 4).

Коэффициент Спирмена (r_s) в отличие от коэффициента Пирсона (r), который оценивает строго линейную зависимость, r_s оценивает монотонность связи. Наблюдаемое превышение r_s над r (например, для фактора **M** или **T**) указывает на то, что связь между фактором среды и стратегией растений существует и она сильная, но ее форма не является прямой линией.

Таблица 4. – Сравнительные параметры качества моделей и анализа нелинейности

Показатель / Параметр связи	(PCA)	(NMDS)	ΔR^2
Общее качество модели	$R^2 = 94,78\%$	Stress = 0,016	–
Достоверность аппроксимации	–	Fit $R^2 = 99,6\%$	–
N – Cw	$r = 0,87$	$r_s = 0,89$	+ 4%
L – Sw	$r = 0,92$	$r_s = 0,94$	+ 2%
M – Sw	$r = 0,57$	$r_s = 0,61$	+ 18%
T – M	$r = -0,86$	$r_s = -0,88$	+ 12%
Sw – Cw	$r = -0,97$	$r_s = -0,98$	+ 1%

Для пары **М** (увлажнение) – **Sw** (стресс-толерантность) r_s значительно выше, чем r . Это прямое доказательство «эффекта насыщения» или нелинейного отклика. Растения реагируют на изменение влажности неодинаково в разных частях градиента. Высокий r_s в таблице NMDS подтверждает, что фактор увлажнения является мощным структурообразующим вектором, но его влияние имеет пороговый характер, который линейный PCA не может адекватно «оцифровать».

Для пары **N** (азот) – **Cw** (конкурентность) $r_s \sim r$. Близость значений говорит о линейности трофического градиента. Это означает, что каждый дополнительный шаг по шкале богатства почвы дает предсказуемый и пропорциональный прирост конкурентоспособных видов. Здесь оба метода ординации работают одинаково эффективно.

Коэффициент Спирмена менее чувствителен к экстремальным точкам (например, очень сухим или очень мокрым участкам сосняков), которые могут искажать обычную корреляцию.

Поскольку NMDS работает с рангами дистанций, именно r_s является наиболее подходящим методом оценки связи факторов с осями NMDS. Высокие значения r_s при низком стрессе (0,016) доказывают, что модель NMDS практически идеально восстановила экологическую структуру леса.

Таким образом, сравнительный анализ коэффициентов корреляции показал, что для факторов **М** и **Т** ранговая корреляция Спирмена (r_s) систематически превышает линейную корреляцию Пирсона. Это свидетельствует о нелинейном, но монотонном характере отклика растительности на гидротермический режим. Данный факт подтверждает преимущество неметрического многомерного шкалирования (NMDS), способного корректно интерпретировать нелинейные градиенты, в то время как стандартный PCA-анализ приводит к недооценке значимости факторов увлажнения и температуры.

Перспективность сопряженного изучения CSR-стратегий и шкал Элленберга

Применение дуального, сопряженного анализа CSR-стратегий и шкал Элленберга представляется перспективным для решения ряда научных и прикладных задач.

Индикация критических состояний экосистем. Сочетание высоких значений стратегии **Sw** с экстремальными значениями показателя увлажнения (**М**) позволяет идентифицировать сообщества, находящиеся на границе физиологической выносливости. Это имеет важное значение для прогнозирования реакции лесных экосистем на климатические изменения и учащение экстремальных погодных событий.

Выявление нелинейных экологических эффектов. Стандартные корреляционные подходы могут недооценивать роль факторов, действующих нелинейно (в частности, увлажнения). Совмещение CSR-стратегий со шкалами Элленберга позволяет выявлять экологические оптимумы и пороговые эффекты, остающиеся незаметными при анализе линейных зависимостей.

Функциональная классификация растительности. Использование данного подхода способствует переходу от чисто флористического описания сообществ к пониманию функциональных механизмов их организации. Так, разграничение «светолюбивых стресс-толерантов» и «теневыносливых конкурентов» позволяет более точно зонировать лесные территории по уровню биологической продуктивности и устойчивости.

Вторичный метаболизм растений. Полученные результаты представляют интерес и в контексте прогнозирования содержания вторичных метаболитов (терпеноидов, фенольных соединений, алкалоидов) в дикорастущих продуцирующих их видах. В ряде исследований показано [17–20], что биотический и абиотический стресс выступает ключевым индуктором синтеза вторичных соединений, определяющих фармакологическую активность растений. Это открывает возможности для прогнозирования фитоценоотического оптимума накопления вторичных метаболитов, в том числе у лекарственных растений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопряженный анализ CSR-стратегий и шкал Элленберга через PCA и нелинейную аппроксимацию позволил выявить ведущие факторы дифференциации сосновых лесов. Установлено, что плодородие почвы является линейным драйвером смены стратегий, в то время как увлажнение вы-

ступает как комплексный фактор, лимитирующий сообщества на обоих экстремумах градиента.

Выявлена высокая детерминированность стратегий факторами среды. Анализ главных компонент (PCA) показал, что 94,78% вариабельности эколого-ценотических стратегий и шкал Элленберга объясняются первыми двумя осями ординации. Это свидетельствует о жесткой экологической обусловленности функциональной структуры сосновых лесов: выбор видами определенной адаптивной стратегии (CSR) в данных сообществах практически полностью диктуется абиотическими условиями.

Установлена ведущая роль почвенного плодородия и кислотности. Основной вектор дифференциации сообществ (PC1) совпадает с градиентом содержания азота (N) и реакцией почвенной среды (R). Стратегии конкурентов (Cw) и рудералов (Rw) проявляют сильную положительную корреляцию с этими факторами ($r = 0,87-0,92$), концентрируясь на наиболее продуктивных участках. В противоположность им, стресс-толерантная стратегия (Sw) достигает максимума в олиготрофных условиях (r (Sw-N) = -0,91), что подтверждает статус сосны как абсолютного эдификатора в условиях минерального дефицита.

Световой режим может выступать как индикатор стресса. Выявленная тесная связь стресс-толерантности с освещенностью (r (Sw-L) = 0,92) указывает на то, что Sw-виды в исследуемых лесах не являются теневыносливыми «терпимцами», а представляют собой светолюбивых специалистов экстремальных местообитаний. Свет в данной системе выступает не как ресурс, за который ведется конкуренция, а как сопутствующий фактор на участках с разреженным древостоем, где конкуренция (C) подавлена дефицитом почвенных ресурсов.

Фактор увлажнения (M) формирует самостоятельный вектор, ортогональный оси плодородия. Относительно невысокие линейные корреляции M со стратегиями (от -0,50 до 0,57) при высоком качестве NMDS-ординации (Stress = 0,016) и выявленная U-образная связь со стратегией Sw доказывают, что увлажнение действует как комплексный ограничитель. Оно лимитирует развитие конкурентов как при дефи-

ците влаги (лишайниковые боры), так и при ее избытке (сфагновые боры), способствуя доминированию стресс-толерантов на обоих полюсах гидрологического градиента.

Использование NMDS с крайне низким показателем стресса подтвердило преимущество неметрических методов для совместного анализа экологических шкал и CSR-стратегий. Сочетание CSR-анализа с индикационными шкалами Элленберга является мощным инструментом для функциональной диагностики лесных экосистем, позволяя перейти от флористического описания к пониманию механизмов адаптации растительности к условиям среды.

SUMMARY

G. N. Buzuk
ECOLOGICAL DIFFERENTIATION
OF PINE FORESTS BASED
ON CONJUGATED
ANALYSIS OF CSR STRATEGIES
AND ELLENBERG ECOLOGICAL
INDICATOR SCALES

The aim of this study is to assess ecological differentiation of pine forests based on a conjugated analysis of CSR strategies and Ellenberg indicator scales.

Based on geobotanical description data a conjugated analysis of Ellenberg ecological indicator scales and Ramensky–Grime CSR strategies was made. Statistical processing was carried out in the MATLAB environment using Principal Component Analysis (PCA) and Non-metric Multidimensional Scaling (NMDS). To assess the nature of relationships, linear (Pearson) and polynomial determination were compared.

It was established that community structure is determined by environmental factors by 94.78% (PCA). It was revealed that if nitrogen effect and acidity are linear, moisture and temperature factors exhibit significant nonlinearity (an increase in R^2 by 18%). NMDS (Stress = 0.016) demonstrated an advantage over linear methods in preserving ecological space topology under extreme moisture values.

It was proved that moisture acts as a non-linear “ecological filter” limiting the development of competitive species (C) and promoting the dominance of stress-tolerant species (S) on both poles of the hydrological gradient.

Keywords: pine forests, CSR strategies, Ellenberg indicator scales, NMDS, nonlinear analysis, ecological ordination.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменский, Л. Г. О принципиальных установках, основных понятиях и терминах производственной типологии земель, геоботаники и экологии / Л. Г. Раменский // Советская ботаника. – 1935. – № 4. – С. 15–41.
2. Grime, J. P. Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties / J. P. Grime. – 2nd ed. – Chichester : John Wiley & Sons, 2001. – 417 p.
3. Grime, J. P. Comparative Plant Ecology: A Functional Approach to Common British Species / J. P. Grime, J. G. Hodgson, R. Hunt. – London : Unwin Hyman, 1988. – 742 p.
4. Zeigerwerte von Pflanzen in Mitteleuropa / H. Ellenberg, H. E. Weber, R. Düll [und andere.] // Scripta Geobotanica. – Vol. 18. – Göttingen : Goltze, 1991. – 248 p.
5. Смирнов, В. Э. Обоснование системы эколого-ценотических групп видов растений лесной зоны Европейской России на основе экологических шкал, геоботанических описаний и статистического анализа / В. Э. Смирнов, Л. Г. Ханина, М. В. Бобровский // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Серия: Биологическая. – 2006. – Т. 111, № 2. – С. 36–47.
6. Ter Braak, C. J. F. A Theory of Gradient Analysis / C. J. F. Ter Braak, I. C. Prentice // Advances in ecological research. – 1988. – Vol. 18. – P. 271–317. – DOI: 10.1016/S0065-2504(08)60183-X.
7. Василевич, В. И. Статистические методы в геоботанике / В. И. Василевич. – Ленинград : Наука, 1969. – 232 с.
8. McCune, B. Analysis of Ecological Communities / B. McCune, J. B. Grace. – Gleneden Beach, OR : MjM Software Design, 2002. – 300 p.
9. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes world-wide / S. Pierce, D. Negreiros, B. E. L. Cerabolini [et al.] // Functional ecology. – 2017. – Vol. 31, N 2. – P. 444–457. – DOI: 10.1111/1365-2435.12722.
10. Ловчий, Н. Ф. Кадастр типов сосновых лесов Белорусского Поозерья : монография / Н. Ф. Ловчий, А. В. Пучило, В. Д. Гуцевич. – Минск : Беларус. навука, 2009. – 194 с.
11. Aicher, S. A comparison of three ecological indicator value systems for reaction and temperature with on-site measured values / S. Aicher, A. Mankiewicz, G. Ostrowski // Report from the 5th Master Summer School “Biodiversity Monitoring”, Preda, Switzerland, 14–25 August 2023 / ed. J. Dengler. – Wädenswil : Institute of Natural

Resource Sciences. – P. 50–62.

12. Environmental modifiers of the relationship between water table depth and Ellenberg's indicator of soil moisture / C. Dwyer, J. Millett, R. J. Pakeman, L. Jones // Ecological indicators. – 2021. – Vol. 132. – Art. 108320. – DOI: 10.1016/j.ecolind.2021.108320.

13. Schaffers, A. P. Reliability of Ellenberg indicator values for moisture, nitrogen and soil reaction: a comparison with field measurements / A. P. Schaffers, K. V. Sýkora // Journal of vegetation science. – 2000. – Vol. 11, N 2. – P. 225–244. – DOI: 10.2307/3236802.

14. Бузук, Г. Н. Определение экологического пространства растительных сообществ методом идеального индикатора с помощью объединенных европейских экологических шкал Н. Ellenberg / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2023. – № 2. – С. 72–81. – DOI: 10.52540/2074-9457.2023.2.72.

15. Бузук, Г. Н. Комплексный способ расчета режимов экологических факторов среды (экологического пространства) растительных сообществ для амплитудных экологических шкал / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2021. – № 2. – С. 48–58. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.48.

16. Какие стратегии растений способствуют их доминированию в альпийских сообществах? / В. Г. Онипченко, К. В. Дудова, А. А. Ахметжанова [и др.] // Журнал общей биологии. – 2020. – Т. 81, № 1. – С. 37–46.

17. Winkel-Shirley, B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress / B. Winkel-Shirley // Current opinion in plant biology. – 2002. – Vol. 5, N 3. – P. 218–223. – DOI: 10.1016/S1369-5266(02)00256-X.

18. Bhattacharyya, P. Medicinal Plants Metabolomics in Response to Abiotic Stresses / P. Bhattacharyya, A. Ghosh // Medicinal Plants: Their Response to Abiotic Stress / ed.: A. Husen, M. Iqbal. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2023. – P. 109–125.

19. Gershenzon, J. Changes in the Levels of Plant Secondary Metabolites Under Water and Nutrient Stress / J. Gershenzon // Phytochemical Adaptations to Stress / ed.: B. N. Timmermann, C. Steelink, F. A. Loewus. – New York : Springer, 1984. – P. 273–320.

20. Plant secondary metabolite diversity reflects both phylogeny and ecological adaptation / S. Pierce, W. Y. Guo, B. E. L. Cerabolini [et al.] // bioRxiv. – 2021. – DOI: 10.1101/2021.10.26.465835.

REFERENCES

1. Ramenskii LG. On the fundamental principles, basic concepts and terms of industrial land typology, geobotany and ecology. Sovetskaya botanika. 1935;(4):15–41. (In Russ.)

2. Grime JP. Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2001. 417 p
3. Grime JP, Hodgson JG, Hunt R. Comparative Plant Ecology: A Functional Approach to Common British Species. London, UK: Unwin Hyman; 1988. 742 p
4. Ellenberg H, Weber HE, Düll R, Wirth V, Werner W, Paulissen D. Zeigerwerte von Pflanzen in Mitteleuropa. Scripta Geobotanica. Vol. 18. Göttingen, Deutschland: Goltze; 1991. 248 p. (German)
5. Smirnov VE, Khanina LG, Bobrovskii MV. Substantiation of the system of ecological-cenotic groups of plant species in the forest zone of European Russia based on ecological scales, geobotanical descriptions and statistical analysis. Biulleten' Moskovskogo obshchestva ispytatelei prirody. Seriya: Biologicheskaya. 2006;111(2):36–47. (In Russ.)
6. Ter Braak C J F, Prentice IC. A Theory of Gradient Analysis. Adv Ecol Res. 1988;18:271–317. doi: 10.1016/S0065-2504(08)60183-X
7. Vasilevich VI. Statistical methods in geobotany. Leningrad, RF: Nauka; 1969. 232 s. (In Russ.)
8. McCune B, Grace JB. Analysis of Ecological Communities. Gleneden Beach, OR : MjM Software Design; 2002. 300 p
9. Pierce S, Negreiros D, Cerabolini BEL, Kattge J, Diaz S, Kleyer M, et al. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes world-wide. Functional ecology. 2017;31(2):444–57. doi: 10.1111/1365-2435.12722
10. Lovchii NF, Puchilo AV, Gutsevich VD. Cadastre of pine forest types in the Belarusian Lake District: monografiya. Minsk, RB: Belarus navuka; 2009. 194 s. (In Russ.)
11. Aicher S, Mankiewicz A, Ostrowski G. A comparison of three ecological indicator value systems for reaction and temperature with on-site measured values. In: Dengler J, editor. Report from the 5th Master Summer School “Biodiversity Monitoring”, Preda, Switzerland, 14–25 August 2023. Wädenswil, Switzerland: Institute of Natural Resource Sciences. p. 50–62
12. Dwyer C, Millett J, Pakeman RJ, Jones L. Environmental modifiers of the relationship between water table depth and Ellenberg's indicator of soil moisture. Ecol Indic. 2021;132(Art 108320). doi: 10.1016/j.ecolind.2021.108320
13. Schaffers AP, Sýkora KV. Reliability of Ellenberg indicator values for moisture, nitrogen and soil reaction: a comparison with field measurements. J Veg Sci. 2000;11(2):225–44. doi: 10.2307/3236802
14. Buzuk GN. Determination of the ecological space of plant communities by the ideal indicator method using the combined European ecological scales H. Ellenberg. Vestnik farmatsii. 2023;(2):72–81. doi: 10.52540/2074-9457.2023.2.72. (In Russ.)
15. Buzuk GN. A comprehensive method for calculating the modes of ecological factors of the environment (ecological space) of plant communities for amplitude ecological scales. Vestnik farmatsii. 2021;(2):48–58. doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.48. (In Russ.)
16. Onipchenko VG, Dudova KV, Akhmetzhanova AA, Khomutovskii MI, Dzhatdueva TM, Tekeev DK, i dr. What plant strategies contribute to their dominance in alpine communities? Zhurnal obshchei biologii. 2020;81(1):37–46. (In Russ.)
17. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. Curr Opin Plant Biol. 2002;5(3):218–23. doi: 10.1016/s1369-5266(02)00256-x
18. Bhattacharyya P, Ghosh A. Medicinal Plants Metabolomics in Response to Abiotic Stresses. In: Husen A, Iqbal M, editors. Medicinal Plants: Their Response to Abiotic Stress. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 109–25
19. Gershenzon J. Changes in the Levels of Plant Secondary Metabolites Under Water and Nutrient Stress. In: Timmermann BN, Steelink C, Loewus FA, editors. Phytochemical Adaptations to Stress. New York, USA: Springer; 1984. p. 273–320
20. Pierce S, Guo WY, Cerabolini BEL, Negreiros D, Faoro F, Magoga G, et al. Plant secondary metabolite diversity reflects both phylogeny and ecological adaptation. bioRxiv. 2021. doi: 10.1101/2021.10.26.465835

Адрес для корреспонденции:

г. Витебск, Республика Беларусь,
тел. +375-29-715-08-38,
e-mail: buzukg@mail.ru,
профессор, доктор фармацевтических наук,
Бузук Г. Н.

Поступила 25.03.2026 г.

А. А. Осипова, А. А. Погоцкая**АНАЛИЗ МЕТОДОВ КАЧЕСТВЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ
И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ****Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

В статье проанализированы результаты фармакогностических исследований отечественных и зарубежных авторов, данные современной научной литературы и обзорных статей, касающихся изучения растительных полисахаридов, в частности методов их выделения, качественного обнаружения и количественного определения в лекарственном растительном сырье (ЛРС). Приведены методы последовательного выделения различных групп полисахаридов из ЛРС. Обсуждены способы и оптимальные условия качественного обнаружения моносахаридных компонентов в лекарственных растениях с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ). Представлены фармакопейные методы количественного определения полисахаридов в ЛРС, исследования по разработке и модификации методик определения содержания полисахаридов методами химического (гравиметрия) анализа и физико-химическими (спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), капиллярный электрофорез (КЭ)) методами. Научные данные, проанализированные и обобщенные нами в ходе исследования, свидетельствуют о широком применении различных способов количественного определения комплекса полисахаридов и их компонентов, а также доказывают перспективность использования современных инструментальных методов анализа (ВЭЖХ, КЭ) при контроле качества ЛРС, содержащего углеводы.

Ключевые слова: полисахариды, моносахариды, лекарственное растительное сырье, тонкослойная хроматография, количественное определение.

ВВЕДЕНИЕ

Полисахариды представляют собой высокомолекулярные соединения, образующиеся в результате конденсации более 5 моносахаридов, соединенных между собой гликозидными связями, и формирующие линейные или разветвленные цепи.

Помимо технологических преимуществ за счет эмульгирующих, сгущающих, увлажняющих, суспендирующих свойств, полисахариды представляют интерес в медицине и фармации как вещества, обладающие фармакологической активностью [1]. Среди широкого спектра фармакологической активности полисахаридов – антиоксидантный, иммуномодулирующий, антимикробный, противоопухолевый, противовирусный, ранозаживляющий, антикоагулянтный эффекты. Кроме того, полисахариды эффективны в лечении сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2–5].

Актуальной задачей остается изуче-

ние лекарственных растений и ЛРС, содержащих полисахариды, выбор метода и подбор оптимальных условий анализа для конкретного ЛРС. Целью данного исследования является анализ научной литературы, отражающей информацию о методах выделения полисахаридов, их обнаружения и количественного определения, являющихся неотъемлемой частью фармакогностического анализа ЛРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы анализа научной литературы – метод деконструкции, метод апперцепирования и аспектный анализ. Анализировали статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) и Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), а также статьи по теме исследования, опубликованные в научных изданиях по медицинской и фармацевтической отраслям, базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLibrary.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выделение полисахаридов

Поскольку полисахариды присутствуют в растении в виде различных групп соединений, их выделение из растительного сырья осуществляется поэтапно.

Вначале извлекают свободные углеводы и водорастворимые полисахариды (ВРПС), для чего используется экстракция горячей водой. Следует учитывать влияние на экстракцию и выход полисахаридов различных факторов, таких как время и температура экстракции, соотношение ЛРС–экстрагент, а также кратность экстракции [6]. В исследовании, проведенном Д. Н. Оленниковым и Л. М. Танхаевой, выделение свободных углеводов осуществляли трехкратной экстракцией 80%-м спиртом этиловым, а ВРПС затем экстрагировали водой, что позволяло извлечь ВРПС из сырья практически полностью (94–97%) [7].

Следующим этапом является извлечение пектиновых веществ с использованием, как правило, растворов органических кислот, поскольку данная группа соединений растворима в слабокислых растворах. В данном случае подходящим экстрагентом является 0,5% раствор щавелевой кислоты, также используют смесь 0,5% раствора щавелевой кислоты и оксалата аммония (1 : 1) [6–8].

Для выделения гемицеллюлоз из растительного сырья используются растворы неорганических оснований и основных солей, чаще всего – 5%-й раствор гидроксида калия или натрия. В исследовании Бубенчикова Р. А. для выделения гемицеллюлозы А использовался 10%-й раствор гидроксида натрия, а гемицеллюлозу Б извлекали 96%-м этиловым спиртом после предварительного осаждения гемицеллюлозы А ледяной уксусной кислотой [8].

В большинстве случаев при качественном и количественном анализе полисахаридов проводят гидролиз до моносахаридов. Широко используется гидролиз серной [9, 10] или трифторуксусной [11–13] кислотами, однако также известно исследование, где при анализе полисахаридов методом капиллярного электрофореза на стадии пробоподготовки в качестве гидролизующего агента выступала хлористоводородная кислота [14]. Полнота гидролиза зависит от времени гидролиза, concentra-

ции гидролизующего агента, температуры нагревания водяной бани [15]. Влияние всех параметров устанавливается экспериментальным путем для конкретного ЛРС. В исследовании [16] Д. О. Боков и соавторы используют ферментативный гидролиз для определения содержания инулина в цикории растворимом натуральном методом ВЭЖХ с рефрактометрическим детектированием.

Качественное обнаружение полисахаридных компонентов

Обнаружение полисахаридов в ЛРС, как правило, осуществляется с помощью хроматографического анализа. В некоторых исследованиях изучение моносахаридного состава осуществляли методами нисходящей и восходящей бумажной хроматографии [17–19], однако в большинстве исследований используется тонкослойная хроматография [8, 10, 11, 20–22]. Условия хроматографического разделения устанавливаются экспериментальным путем (таблица 1).

Для проявления моносахаридов на хроматограммах достаточно часто используют анилинфталатный реактив, состоящий из анилина, фталевой кислоты и бутанола, однако такой состав обуславливает высокую токсичность реагента [8, 10, 17]. В одном из исследований авторы О. В. Тринеева и А. И. Сливкин разработали и запатентовали новый состав реактива, заменив анилин на сульфаниламид, а бутанол – на этиловый спирт, что привело к снижению токсичности проявителя [23, 24]. Для качественного обнаружения моносахаридов также используется реактив с составом анилин – дифениламин – фосфорная кислота [25]. В зарубежных исследованиях упоминается о проявлении моносахаридов на хроматограммах раствором 0,5% тимоло и 5% серной кислоты в этаноле [11, 22].

Количественное определение полисахаридов в ЛРС

Гравиметрический метод

Предложено большое количество методик количественного определения полисахаридов с применением химических и физико-химических методов анализа.

В ГФ РБ представлена гравиметрическая методика количественного определения полисахаридов, используемая при

Таблица 1. – Условия хроматографического определения моносахаридного состава растений

Анализируемое растение	Состав подвижной фазы	Проявляющий реагент (состав)
Крапива двудомная Облепиха крушиновидная	н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2)	сульфаниламид – о-фталевая кислота – этанол
Герань кроваво-красная Девясил иволистный Фиалка собачья	нейтральные сахара: н-бутанол – пиридин – вода (6 : 4 : 3) кислые сахара: этилацетат – кислота муравьиная – вода – кислота уксусная (18 : 1 : 4 : 3)	анилинофталатный реактив (анилин – фталевая кислота – бутанол)
Малина обыкновенная	н-бутанол – пиридин – вода (6 : 4 : 3)	анилинофталатный реактив
Смородина чёрная	н-бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 5)	анилинофталатный реактив и 1% раствор резорцина в этаноле с 2М кислотой соляной (1 : 9)
Эхинацея пурпурная	ацетонитрил – вода (8 : 15)	тимол – этанол – серная кислота
Оперкулина крупноплодная	этилацетат – муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота – вода (100 : 11 : 11 : 27)	тимол – этанол – серная кислота

стандартизации слоевищ ламинарии, листьев мать-и-мачехи, листьев подорожника большого и травы череды [26]. В ГФ РФ XV издания гравиметрическое определение полисахаридов описано для травы алтея лекарственного [27]. ЛРС экстрагируют водой, далее полисахариды из рас-

твора осаждают 96% спиртом этиловым, полученный осадок отделяют, промывают смесью органических растворителей и высушивают до постоянной массы. Условия гравиметрического определения полисахаридов в фармакопейном ЛРС представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Условия гравиметрического определения полисахаридов в ЛРС согласно ГФ РБ и ГФ РФ

Условия определения	ГФ РБ			ГФ РФ
	Ламинарии слоевища	Мать-и-мачехи листья, подорожника большого листья	Череды трава	Алтея лекарственного трава
Соотношение ЛРС – экстрагент	1 : 10			1 : 8
Экстракция	Кипячение с обратным холодильником			Перемешивание на магнитной мешалке при $t = 100-105\text{ }^{\circ}\text{C}$
Общее время экстракции, ч	2,5			7
Кратность экстракции	5			7
Соотношение извлечение – спирт этиловый 96%	1 : 1	1 : 3	1 : 3	1 : 2

В зависимости от исследуемого ЛРС условия определения могут отличаться. Наиболее известным методом выделения полисахаридов является экстракция горячей водой, однако в некоторых источниках описывается, например, использование на стадии экстракции магнитной мешалки [27], ультразвуковой ванны [28], настаивание после экстракции в течение 12 часов [29]. На этапе осаждения полисахаридов

может использоваться одно-, двух-, -трехкратный объем 96% спирта, хотя наиболее оптимальным считается использование трехкратного количества раствора осадителя.

В одном из исследований Z. Hromádková и соавторы доказали, что экстракция с помощью ультразвука обеспечивает больший выход веществ за более короткое время и при более низких температурах

благодаря разрушению клеточных стенок и усиленному массообмену компонентов клетки, в частности полисахаридов [30]. Разработаны экспрессные методики количественного определения полисахаридов с применением ультразвуковой ванны для листьев лопуха большого [28], корней одуванчика лекарственного [31], корней девясила высокого [32], корней подсолнечника однолетнего [33]. Методика позволяет интенсифицировать и ускорить процесс выделения комплекса ВРПС, а также увеличить выход определяемых БАВ.

Гравиметрический метод является длительным и трудоемким, а также предполагает выделение комплекса полисахаридов, что не позволяет установить количественное содержание индивидуальных компонентов.

Спектрофотометрический метод

В зависимости от цветных реакций, используемых в данном методе, известно несколько способов спектрофотометрии.

В основу пикринового метода положена реакция сахаров с пикриновой кислотой. При этом образуется пикраминовая кислота – продукт восстановления сахаром группы $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$ [27]. Недостатком метода является низкая специфичность, поскольку ЛРС, содержащее полисахариды, содержит и другие группы БАВ, способные участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, вследствие чего результаты спектрофотометрического определения пикриновым методом могут оказаться завышенными [20].

Антроновый метод основан на реакции, протекающей между гидроксиметилфурфуролом и антроном, в результате чего образуется комплекс синевато-зеленого цвета. Гидроксиметилфурфурол является продуктом дегидратации моносахаридов, образующихся при гидролизе полисахаридов в сильноокислой среде.

Согласно ГФ РФ, содержание сахаров пересчитывается на стандарт глюкозы, что является недостатком, поскольку отсутствие в составе растения данного моносахарида может привести к получению искаженных результатов [15]. Имеются исследования об определении полисахаридов антроновым методом в пересчете на галактуроновую кислоту [34], рамнозу [15] и ксилозу [35]. Антроновый метод является более специфичным по отношению к сахарам, поскольку альдегидные функции

ональные группы достаточно редко встречаются в составе соединений из других групп БАВ [20].

Суть орцинового метода заключается в образовании фурфурола из пентоз в результате отщепления воды при их нагревании. Фурфурол при этом реагирует с орцином и хлоридом железа (III) с образованием зеленой окраски. Метод является специфичным для пентасахаридов.

Указанные методы описаны в ГФ РФ (общая фармакопейная статья «Определение сахаров спектрофотометрическим методом») [27] и используются во многих исследованиях для проведения сравнительного анализа количественного содержания полисахаридов в ЛРС [20, 21, 36], а также для модификации условий количественного определения для конкретного ЛРС.

Фенолсернистый метод базируется на реакции взаимодействия сахаров с фенолом и концентрированной серной кислотой с образованием окрашенного продукта реакции.

Авторы Е. И. Гулина, Ю. А. Николаева и А. В. Зыкова разработали и валидировали методики определения сахаров в траве сосюреи иволистной, одна из которых основана на общеизвестной реакции взаимодействия продуктов гидролиза полисахаридов с серной кислотой и фенолом, во второй методике вместо фенола используют его производное – 3,5-диметилфенол [37].

В ряде исследований экспериментально подбираются условия выделения полисахаридов. В одном из таких исследований выделение полисахаридов осуществляли с помощью раствора гидроксида натрия после предварительной очистки от пигментов петролейным эфиром и метанолом. Экстракция проводилась при комнатной температуре с использованием ультразвуковой ванны [11].

Согласно литературным данным, измерение оптической плотности продукта реакции сахаров с фенолом и серной кислотой проводилось при различных длинах волн (480–490 нм) в пересчете на глюкозу, галактозу, мальтозу, галактуроновую кислоту [11, 22, 37–39].

Разработана методика определения кислых полисахаридов с помощью карбазольного метода, основанная на взаимодействии уроновых кислот с карбазолом

в кислой среде с образованием продуктов реакции, имеющих ярко-красную окраску. Методика использована для количественного анализа уоновых кислот в траве донника лекарственного [12], определения кислых полисахаридов в корневищах айра болотного [40].

Существует методика количественного анализа полифруктанов по реакции резорцина с фруктозой, образующейся при гидролизе полисахаридов типа инулина, в кислой среде с последующим измерением оптической плотности полученного окрашенного раствора. Методика описана для корней лопуха [41], корней одуванчика [42], корневищ и корней девясила высокого [43], доказана ее воспроизводимость.

В одном из исследований разработана и валидирована методика количественного определения полисахаридов в готовой лекарственной форме на основе растительных компонентов – таблетках Иммунос, содержащих сухие экстракты астрагала монгольского и девясила высокого. Анализ основан на экстракции полисахаридов водой из измельченных таблеток, образовании комплекса полисахаридов с 8-гидроксихинолином в кислой среде и последующем измерении оптической плотности полученного комплекса. В качестве стандарта использовался раствор глюкозы [44].

Для спектрофотометрического определения сульфатированных полисахаридов (каррагинаны, фукоиданы) разработаны методики, основанные на образовании комплекса полисахаридов с метиленовым синим. Молекулы сульфатированных полисахаридов имеют отрицательный заряд в широком диапазоне pH, за счет чего они могут образовывать комплексы с органическими катионами. Образование комплекса с катионным красителем метиленовым синим приводит к батохромному сдвигу в видимой области спектра.

Автором Н. S. Soedjak разработан количественный метод определения каррагинанов и других анионных гидроколлоидов на основе изменения видимого спектра поглощения метиленового синего при связывании с полианионами. Авторами был получен комплекс каррагинанов, выделенных из красных морских водорослей, с метиленовым синим, в результате чего образование комплекса проявлялось увели-

чением оптической плотности при 559 нм и уменьшением максимумов поглощения свободного красителя при 610 и 664 нм. Авторы доказали пропорциональность поглощения комплекса при длине волны 559 нм к концентрации полианионов и, следовательно, возможность использования данного метода для количественного определения полимеров [45].

Известна методика определения сульфатированных полисахаридов с помощью твердофазной колориметрии. Образование комплекса фукоиданов с метиленовым синим осуществляли на фильтровальной бумаге, после чего окрашенные комплексы экстрагировали из образовавшихся пятен и определяли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 663 нм. Авторы также исследовали возможность использования программного обеспечения для обработки изображений с целью последующего определения количества фукоидана в окрашенном пятне [46].

Спектрофотометрические методы позволяют определить общее содержание моносахаридов – свободных и связанных – в ЛРС, однако основным недостатком является невозможность установления компонентного состава полисахаридов и преобладания конкретных индивидуальных веществ (моносахаридов).

Денситометрический метод

Метод сводится к обработке в компьютерных программах цифровых изображений, полученных путем сканирования хроматограмм после предварительного хроматографирования, обработки и детектирования. Денситометрически определено содержание полисахаридных компонентов в надземной части фиалки собачьей [8]. Исследование количественного содержания полисахаридных компонентов в плодах облепихи крушиновидной и листьях крапивы двудомной привело к получению результатов, сопоставимых с полученными при использовании фармакопейной методики определения сахаров пикриновым способом (согласно ГФ РФ) [20, 21].

Высокоэффективная жидкостная хроматография

Перспективным методом количественного определения свободных и связанных сахаров считается ВЭЖХ. Метод универсален, отличается высокой чувствительностью и селективностью, может использоваться одновременно для определения

кислых, нейтральных и основных сахаров [47]. В ВЭЖХ в качестве подвижных фаз используют смеси ацетонитрил – вода в различных соотношениях [9, 14, 48], ацетонитрил – фосфатный буфер [13], вода для хроматографии [12], ацетонитрил – аммония ацетат [49].

Выбор детектора зависит от физико-химических свойств определяемых веществ. Рефрактометрический детектор отличается универсальностью и неразрушающими свойствами, однако определение показателя преломления не всегда отвечает требованиям современного анализа в отношении чувствительности и/или селективности [49]. Рефрактометрический детектор используется в случае, если показатель преломления аналита отличается от элюента.

Трудности в использовании УФ- и флуоресцентного детекторов связаны с тем, что в структуре моносахаридов отсутствуют хромофоры или флуорофоры. Поэтому для определения связанных моносахаридов необходима их предварительная дериватизация. Одним из самых распространенных дериватирующих агентов является РМР (1-фенил-3-метил-5-пиразолон), который реагирует с восстанавливающими сахарами в мягких условиях, не требуя кислотного катализатора и не вызывая изомеризации. Производные моносахаридов обладают сильным УФ-поглощением и более высокой гидрофобностью по сравнению с их нативной формой, что является важным аспектом при разделении методом ВЭЖХ и использовании УФ-детекции [49].

В анализе сложных полисахаридов для повышения чувствительности и специфичности может быть использован метод ВЭЖХ-МС (масс-спектрометрии) с дериватизацией РМР [49].

Предложены методики определения сахаров в надземной части фиалки Патрэна, траве донника лекарственного, лабазниках вязолистном и шестилепестном, корнях дягиля китайского, в почках и листьях черной смородины [9, 12–14, 48]. Разработана методика определения сахаров методом ВЭЖХ-МС в трутовике зонтичном [49].

Известна методика количественного определения моносахаридов в ЛРС методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии, установлены оптимальные условия хроматографического разде-

ления. Методика апробирована на листьях крапивы двудомной и плодах облепихи крушиновидной. Авторами подтверждено, что данная методика является пригодной для определения моносахаридов при совместном присутствии и может использоваться при контроле качества ЛРС, индивидуальных или комплексных препаратов, фармацевтических субстанций и биологически активных добавок [23].

Капиллярный электрофорез

Наряду с ВЭЖХ привлекает внимание КЭ как метод исследования полисахаридного состава растений. Среди преимуществ КЭ, по сравнению с ВЭЖХ, следует отметить меньшую стоимость оборудования и разделительных колонок, использование в составе подвижных фаз экологически безопасных электролитов, повышенную селективность метода [50]. Кроме того, КЭ в анализе углеводов отличается своей быстротой определения, способностью анализировать сложные смеси углеводов с высокой чувствительностью, минимальным использованием реагентов.

Трудности, возникающие при использовании КЭ как метода определения углеводного состава, связаны с особенностями их строения, а именно отсутствием в молекулах функциональных групп, за исключением нескольких гидроксильных, из-за чего чувствительность детектирования низкая, поскольку молекулы поглощают узкий спектр УФ (190–210 нм) [6, 51]. В случае анализа растительных объектов, которые, как правило, содержат комплекс БАВ, результаты анализа могут оказаться сильно искаженными, что понизит их достоверность.

Для анализа растительных полисахаридов предпочтение отдается использованию косвенного способа детектирования, позволяющего достигать необходимых пределов обнаружения. Данный способ возможен при использовании электролита с высоким значением рН, содержащего анионы, флуоресцирующие либо поглощающие в УФ-диапазоне (сорбат, триптофан, 1-нафтилацетат). В сильнощелочных условиях гидроксильные группы полисахаридов могут быть ионизированы. Они, как правило, приобретают отрицательный заряд, поэтому для анализа используют отрицательное напряжение [51]. Такие условия используются для разделения не-

дериватизированных углеводов. Авторы О. В. Тринеева и А. И. Сливкин проводили количественное определение сахаров в плодах облепихи с использованием фонового электролита на основе сорбата калия ($R_n = 12,1$) с добавкой цетилтриметиламмония бромида [20]. Аналогичные условия использовались О. В. Тринеевой при количественном определении сахаров в листьях крапивы двудомной [21].

Наиболее часто при обнаружении углеводов методом КЭ используется предварительная дериватизация, например, реакция конденсации моносахаридов с РМР [14, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая особенности физико-химических свойств полисахаридов, приведены методы выделения различных групп полисахаридов из ЛРС. Наиболее оптимальным способом выделения полисахаридов является последовательная экстракция с помощью различных растворителей в следующем порядке: свободные углеводы – ВРПС – пектиновые вещества – гемицеллюлоза А – гемицеллюлоза Б. Обсуждены способы и оптимальные условия качественного обнаружения моносахаридных компонентов в лекарственных растениях с помощью метода ТСХ. Основными условиями, учитываемыми при проведении ТСХ, являются состав подвижной фазы и проявляющего реактива. Приведены фармакопейные методы количественного определения полисахаридов в ЛРС. Представлены исследования по разработке и модификации методик определения содержания полисахаридов гравиметрическим и спектрофотометрическими методами. Отражены исследования полисахаридов методами ВЭЖХ, КЭ, сведения об использовании в анализе углеводов высокоэффективной тонкослойной хроматографии, денситометрии. Научные данные, проанализированные и полученные в ходе исследования, свидетельствуют о широком применении различных способов количественного определения комплекса полисахаридов и их компонентов, а также доказывают перспективность использования современных инструментальных методов анализа (ВЭЖХ, КЭ) при контроле качества ЛРС, содержащего полисахариды.

SUMMARY

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya
ANALYSIS OF METHODS FOR
QUALITATIVE DETECTION AND ASSAY
OF POLYSACCHARIDES CONTAINED
IN MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL

The article analyzes the results of pharmacognostic studies of domestic and foreign authors, data from modern scientific literature and review articles related to the study of plant polysaccharides, in particular methods of their isolation, qualitative detection and assay in medicinal plant raw material. Methods for the sequential isolation of different groups of polysaccharides from medicinal plant raw material are presented. Methods and optimal conditions for qualitative detection of monosaccharide components in medicinal plants using thin-layer chromatography (TLC) are discussed. Pharmacopoeial methods of polysaccharides assay in medicinal plant raw material, research on the development and modification of methods for determining the content of polysaccharides by chemical (gravimetry) analysis and physico-chemical (spectrophotometry, high-performance liquid chromatography (HPLC), capillary electrophoresis (CE)) methods are presented. The scientific data analyzed and summarized during the study indicate widespread use of various methods of polysaccharides complex assay and their components, and also prove the prospect of using modern instrumental methods of analysis (HPLC, CE) in the quality control of medicinal plant raw material containing carbohydrates.

Keywords: polysaccharides, monosaccharides, medicinal plant raw material, thin-layer chromatography, assay.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plant-based polysaccharides and their health functions / D. Singh, A. Rajput, A. Bhatia [et al.] // Functional foods in health and disease. – 2021. – Vol. 11, N 4. – P. 179–200. – DOI: 10.31989/ffhd.v11i5.773.
2. Govindarajan, S. Biological Activities of Plant Polysaccharides, Mechanism of Action and Biomedical Applications / S. Govindarajan, A. Noor // Research journal of biotechnology. – 2021. – Vol. 16, N 7. – P. 255–272. – DOI: 10.25303/167rjbt25521.
3. Cardiovascular Protective Effects

- of Plant Polysaccharides: A review / X. Dong, M. Zhou, Y. Li [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fphar.2021.783641. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.783641/full> (date of access: 10.01.2026).
4. Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical and Medicinal Applications / L. Bai, D. Xu, Y. M. Zhou [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, N 12. – DOI: 10.3390/antiox11122491. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/12/2491> (date of access: 10.01.2026).
 5. Mohammed, A. S. A. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities) / A. S. A. Mohammed, M. Naveed, N. Jost // *Journal of polymers and the environment*. – 2021. – Vol. 29, N 8. – P. 2359–2371. – DOI: 10.1007/s10924-021-02052-2. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02052-2#citeas> (date of access: 10.01.2026).
 6. Бирюлин, С. И. Выделение углеводов из растительного сырья и их идентификация с применением капиллярного электрофореза / С. И. Бирюлин, Н. Е. Посокина, М. В. Тришканева // *Овощи России*. – 2019. – № 5. – С. 84–87. – DOI: 10.18619/2072-9146-2019-5-84–87.
 7. Оленников, Д. Н. Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов / Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева // *Химия растительного сырья*. – 2006. – № 4. – С. 29–33.
 8. Бубенчиков, Р. А. Фенольные соединения и полисахариды фиалки собачьей / Р. А. Бубенчиков // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология. Фармация*. – 2004. – № 1. – С. 156–159.
 9. Мартынов, А. М. Фенольные соединения и водорастворимые полисахариды фиалки Патрэна / А. М. Мартынов, Т. Д. Даргаева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 213–215.
 10. Бубенчикова, В. Н. Состав и отхаркивающая активность водорастворимых полисахаридных комплексов девясила иволистного / В. Н. Бубенчикова, А. В. Азарова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*. – 2011. – № 9. – С. 189–191.
 11. Optimization and use of a spectrophotometric method for determining polysaccharides in *Echinacea purpurea* / N. K. Glavač, I. J. Kosir, J. Rode, S. Kreft // *Central European journal of biology*. – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 126–131. – DOI: 10.2478/s11535-011-0091-z.
 12. Федосеева, Л. М. Изучение некоторых водорастворимых соединений донника лекарственного травы (*Melilotus officinalis* L.) / Л. М. Федосеева, Т. А. Харлампович // *Химия растительного сырья*. – 2013. – № 2. – С. 153–157. – DOI: 10.14258/jcprm.1302153.
 13. Analysis of the Monosaccharide Components in *Angelica* Polysaccharides by High Performance Liquid Chromatography / X. Yang, Y. Zhao, Q. Wang [et al.] // *Analytical sciences*. – 2005. – Vol. 21, N 10. – P. 1177–1180. – DOI: 10.2116/analsci.21.1177.
 14. Попова, Т. С. Углеводы в почках и листьях черной смородины / Т. С. Попова, Н. С. Терёшина // *Фармация*. – 2013. – № 8. – С. 10–13.
 15. Разработка методики количественного определения полисахаридов листьев березы / К. И. Ровкина, С. В. Кривошеков, А. М. Гурьев [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 47–50.
 16. Разработка методики определения инулина в цикории растворимом натуральном после ферментативного гидролиза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Д. О. Боков, Е. П. Хромченкова, М. С. Сокурченко [и др.] // *Вопросы питания*. – 2017. – Т. 86, № 5. – С. 50–55.
 17. Бубенчикова, В. Н. Изучение полисахаридного и минерального состава герани кроваво-красной / В. Н. Бубенчикова, Ж. А. Булатникова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*. – 2011. – № 9. – С. 200–202.
 18. Изучение суммарного содержания антиоксидантов, полисахаридов, элементного состава и аминокислот растительного сырья смородины черной / С. Л. Аджаихметова, Н. М. Червонная, Д. И. Поздняков, Э. Т. Оганесян // *Химия растительного сырья*. – 2021. – № 3. – С. 265–274. – Doi: 10.14258/jcprm.2021037774.
 19. Исследование полисахаридов побегов малины обыкновенной и их сорбционной активности / Д. К. Гуляев, В. Д. Белоногова, И. П. Рудакова, И. В. Коротков // *Человек и его здоровье*. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 72–80. – DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/08.
 20. Тринеева, О. В. Изучение углеводного комплекса плодов облепихи крушиновидной различными методами / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология. Фармация*. – 2020. – № 2. – С. 91–98.
 21. Тринеева, О. В. Сравнительная характеристика определения сахаров различными методами в листьях крапивы двудомной / О. В. Тринеева // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 91–97. – DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-

91–97.

22. Validation of a spectrophotometric methodology for the quantification of polysaccharides from roots of *Operculina macrocarpa* (jalapa) / M. A. M. Galvão, M. R. A. Ferreira, B. M. Nunes [et al.] // *Revista brasileira de farmacognosia*. – 2014. – Vol. 24, N 6. – P. 683–690. – DOI: 10.1016/j.bjp.2014.10.008.

23. Тринеева, О. В. Определения простых сахаров в лекарственном растительном сырье методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (на примере плодов облепихи крушиновидной и листьев крапивы двудомной) / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 1. – С. 215–222. – DOI: 10.14258/jcprm.2020015122.

24. Патент RU2642264, МПК G01N 30/90 (2006.01). Способ определения простых сахаров в тонком слое сорбента : № 2016110353 : заявлено 21.03.2016 : опубл. 24.01.2018 / Тринеева О. В., Сафонова Е. Ф., Сливкин А. И., Назарова А. А. ; заявители: Тринеева О. В., Сафонова Е. Ф., Сливкин А. И., Назарова А. А. – 17 с.

25. Neutral monosaccharide composition analysis of plant-derived oligo- and polysaccharides by high performance liquid chromatography / J. Yan, S. Shi, H. Wang [et al.] // *Carbohydrate polymers*. – 2016. – Vol. 136. – P. 1273–1280. – DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.10.028. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26572471/> (date of access: 19.01.2026).

26. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно : Победа, 2016. – 1368 с.

27. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 12.01.2026).

28. Дьякова, Н. А. Разработка и валидация экспресс-методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов листьев лопуха большого (*Arctium lappa* L.) / Н. А. Дьякова // *Химия растительного сырья*. – 2018. – № 4. – С. 81–87. – DOI: 10.14258/jcprm.2018042195.

29. Мсалли, Х. Определение полисахаридов в траве и корнях *Althaea officinalis* L., произрастающего на территории Астраханской области / Х. Мсалли, А. А. Цибизова // *WORLD*

SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS : сб. статей XII междунар. науч.-практ. конф., Пенза, 30 авг. 2017 г. / ред. Г. Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2017. – С. 338–340.

30. Hromádková, Z. Comparison of classical and ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Salvia officinalis* L. / Z. Hromádková, A. Ebringerová, P. Valachovic // *Ultrasonics sonochemistry*. – 1999. – Vol. 5, N 4. – P. 163–168. – DOI: 10.1016/S1350-4177(98)00046-7.

31. Разработка и валидация экспресс-методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) / Н. А. Дьякова, А. И. Сливкин, И. А. Самылина [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2018. – Т. 52, № 4. – С. 40–43. – DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-4-40-43.

32. Дьякова, Н. А. Разработка и валидация экспрессной методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов из корней девясила высокого / Н. А. Дьякова, С. П. Гапонов, А. И. Сливкин // *Химия растительного сырья*. – 2021. – № 1. – С. 63–70. – DOI: 10.14258/jcprm.2021017363.

33. Дьякова, Н. А. Разработка и валидация методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов из корней подсолнечника однолетнего / Н. А. Дьякова // *Химия растительного сырья*. – 2022. – № 4. – С. 59–66. – DOI: 10.14258/jcprm.20220410906.

34. Оленников, Д. Н. Разработка технологии получения экстракта подорожника большого сухого / Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева // *Химия растительного сырья*. – 2006. – № 1. – С. 49–54.

35. Оленников, Д. М. Методика количественного определения суммарного содержания полисахаридов в семенах льна (*Linum usitatissimum* L.) // Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева. – *Химия растительного сырья*. – 2007. – № 4. – С. 85–90.

36. Изучение углеводного состава синюхи голубой (*Polemonium coeruleum* L.) / А. А. Гудкова, Г. Ю. Шестакова, А. И. Сливкин [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2021. – № 3. – С. 107–114. – DOI: 10.14258/jcprm.2021038795.

37. Гулина, Е. И. Валидация методик количественного определения полисахаридов *Saussurea salicifolia* L. / Е. И. Гулина, Ю. А. Николаева, А. В. Зыкова // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология. Фармация*. – 2023. – № 4. – С. 11–17.

38. Кузьмичева, Н. А. Фитохимический анализ семян пажитника сенного / Н. А. Кузьмичева // *Вестник фармации*. – 2017. – № 2. – С. 23–31.

39. Analysis of water-soluble polysaccharides in an edible medicinal plant *Epimedium*: method development, validation, and application / H. F. Zhang, L. L. Niu, X. H. Yang, L. Li // *Journal of AOAC International*. – 2014. – Vol. 97, N 3. – P. 784–790. – DOI: 10.5740/jaoacint.12-379.
40. Количественное определение полисахаридов в корневищах аира болотного / А. П. Корж, А. М. Гурьев, М. В. Белоусов, М. С. Юсубов // *Фармация*. – 2011. – № 4. – С. 24–26.
41. Оленников, Д. Н. Методика количественного определения суммарного содержания полифруктанов в корнях лопуха (*Arctium* spp.) / Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева // *Химия растительного сырья*. – 2010. – № 1. – С. 115–120.
42. Танхаева, Л. М. Методика количественного определения суммарного содержания полифруктанов в корнях одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) / Л. М. Танхаева, Д. Н. Оленников // *Химия растительного сырья*. – 2010. – № 2. – С. 85–89.
43. Митрофанова, И. Ю. Определение суммарного содержания полифруктанов и динамики их накопления в корневищах и корнях девясила высокого (*Inula helenium* L.), произрастающего в Волгоградской области / И. Ю. Митрофанова, А. В. Яницкая // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 45–47. – DOI: 10.30906/0023-1134-2013-47-3-45-47.
44. Валидация методики количественного определения полисахаридов в таблетках «Иммунос» / С. Цэцэгмаа, Б. Баттулга, С. Бадамцэцэг [и др.] // *Инновационные технологии в фармации : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию образования фармацевт. фак-та ИГМУ, Иркутск, 10 июня 2021 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Иркутский государственный медицинский университет ; под общ. ред. Е. Г. Приваловой. – Иркутск : Иркутский гос. мед. ун-т, 2021. – Вып. 8. – С. 139–143.*
45. Soedjak, H. S. Colorimetric determination of carageenans and other anionis hydrocolloids with methylene blue / H. S. Soedjak // *Analytical chemistry*. – 1994. – Vol. 66, N 24. – P. 4514–4518. – DOI: 10.1021/AC00096A018.
46. Lee, J. M. Solid-phase colorimetric method for the quantification of fucoidan / J. M. Lee, Z. Shin, G. T. Mavlonov [et al.] // *Applied biochemistry and biotechnology*. – 2012. – Vol. 168, N 5. – P. 1019–1024. – DOI: 10.1007/s12010-012-9837-y.
47. Комова, С. И. Подходы к анализу и контролю качества растительных полисахаридов как потенциальных лекарственных средств и БАД / С. И. Комова, Е. С. Сурбеева // *Молодая фармация – потенциал будущего : XIII Всерос. науч. конф. школьников, студентов и аспирантов с междунар. участием : сб. материалов конф., 1 марта – 11 апреля 2023 г. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2023. – С. 213–219.*
48. Полисахаридный и аминокислотный состав наиболее распространенных видов лабазника / М. Ю. Круглова, Д. С. Круглов, М. А. Ханина, Н. С. Фурса // *Медицина и образование в Сибири*. – 2011. – № 5. – С. 14.
49. Quantitative analysis of polysaccharide composition in *Polyporus umbellatus* by HPLC–ESI–TOF–MS / N. Guo, Z. Bai, W. Jia [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 14. – DOI: 10.3390/molecules24142526. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/14/2526> (date of access: 16.01.2026).
50. Определение флавоноидов в надземной части Melissa лекарственной и котовника кошачьего методом капиллярного электрофореза / Н. А. Толочилин, Ю. Г. Кураева, Л. А. Онучак, В. А. Куркин // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 264–272. – DOI: 10.18500/1816-9775-2025-25-3-264-272.
51. Якуба, Ю. Ф. Определение глюкозы, сахарозы и фруктозы методом капиллярного электрофореза / Ю. Ф. Якуба, М. Г. Марковский // *Вопросы питания*. – 2015. – Т. 84, № 1. – С. 89–94. DOI
52. Optimized hydrolysis and analysis of *Radix Asparagi* polysaccharide composition by capillary zone electrophoresis / J. Chen, F. Yang, H. Guo [et al.] // *Journal of separation science*. – 2015. – Vol. 38. – P. 2327–2331. – DOI: 10.1002/jssc.201500120.

REFERENCES

1. Singh D, Rajput A, Bhatia A, Kumar A, Kaur H, Sharma P, et al. Plant-based polysaccharides and their health functions. *Functional Foods in Health and Disease*. 2021;11(4):179–200. doi: 10.31989/ffhd.v11i5.773
2. Govindarajan S, Noor A. Biological Activities of Plant Polysaccharides, Mechanism of Action and Biomedical Applications. *Res J Biotechnol*. 2021;16(7):255–72. doi: 10.25303/167rjbt25521
3. Dong X, Zhou M, Li Y, Ji H, Hu Q. Cardiovascular Protective Effects of Plant Polysaccharides: A review. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.783641. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.783641/full> (date of access: 10.01.2026)
4. Bai L, Xu D, Zhou YM, Zhang YB, Zhang H, Chen YB, et al. Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides and Their Derivatives

- for Biomedical and Medicinal Applications. Antioxidants (Basel). 2022;11(12). doi: 10.3390/antiox11122491. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/12/2491> (date of access: 10.01.2026)
5. Mohammed ASA, Naveed M, Jost N. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). J Polym Environ. 2021;29(8):2359–71. doi: 10.1007/s10924-021-02052-2. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02052-2#citeas> (date of access: 10.01.2026)
 6. Biriulin SI, Posokina NE, Trishkanova MV. Isolation of carbohydrates from plant materials and their identification using capillary electrophoresis. Ovoshchi Rossii. 2019;(5):84–7. doi: 10.18619/2072-9146-2019-5-84-87. (In Russ.)
 7. Olennikov DN, Tankhaeva LM. Methodology for quantitative determination of the group composition of the carbohydrate complex of plant objects. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2006;(4):29–33. (In Russ.)
 8. Bubenchikov RA. Phenolic compounds and polysaccharides of dog violet. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiia, Biologiia. Farmatsiia. 2004;(1):156–9. (In Russ.)
 9. Martynov AM, Dargaeva TD. Phenolic compounds and water-soluble polysaccharides of Patren's violet. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2009;90(7):213–5. (In Russ.)
 10. Bubenchikova VN, Azarova AV. Composition and expectorant activity of water-soluble polysaccharide complexes of elecampane. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki. 2011;(9):189–91. (In Russ.)
 11. Glavač NK, Kosir IJ, Rode J, Kreft S. Optimization and use of a spectrophotometric method for determining polysaccharides in *Echinacea purpurea*. Cent Eur J Biol. 2012;7(1):126–31. doi: 10.2478/s11535-011-0091-z
 12. Fedoseeva LM, Kharlampovich TA. Study of some water-soluble compounds of sweet clover (*Melilotus officinalis* L.). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2013;(2):153–7. doi: 10.14258/jcprm.1302153. (In Russ.)
 13. Yang X, Zhao Y, Wang Q, Wang H, Mei Q. Analysis of the Monosaccharide Components in *Angelica* Polysaccharides by High Performance Liquid Chromatography. Anal Sci. 2005;21(10):1177–80. doi: 10.2116/analsci.21.1177
 14. Popova TS, Tereshina NS. Carbohydrates in blackcurrant buds and leaves. Farmatsiia. 2013;(8):10–3. (In Russ.)
 15. Rovkina KI, Krivoshechekov SV, Gur'ev AM, Iusubov MS, Bezverkhniia EA, Belousov MV. Development of a method for the quantitative determination of birch leaf polysaccharides. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2019;14(1):47–50. (In Russ.)
 16. Bokov DO, Khromchenkova EP, Sokurenko MS, Vasil'ev AV, Bessonov VV. Development of a method for determining inulin in natural soluble chicory after enzymatic hydrolysis using high-performance liquid chromatography. Voprosy pitaniia. 2017;86(5):50–5. (In Russ.)
 17. Bubenchikova VN, Bulatnikova ZhA. Study of the polysaccharide and mineral composition of blood-red geranium. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki. 2011;(9):200–2. (In Russ.)
 18. Adzhiakhmetova SL, Chervonnaia NM, Pozdnyakov DI, Oganessian ET. Study of the total content of antioxidants, polysaccharides, elemental composition and amino acids of black currant plant material. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2021;(3):265–74. doi: 10.14258/jcprm.2021037774. (In Russ.)
 19. Guliaev DK, Belonogova VD, Rudakova IP, Korotkov IV. Study of polysaccharides of common raspberry shoots and their sorption activity. Chelovek i ego zdorov'e. 2022;25(3):72–80. doi: 10.21626/vestnik/2022-3/08. (In Russ.)
 20. Trineeva OV, Slivkin AI. Study of the carbohydrate complex of sea buckthorn fruits by various methods. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiia, Biologiia. Farmatsiia. 2020;(2):91–8. (In Russ.)
 21. Trineeva OV. Comparative characteristics of the determination of sugars by various methods in stinging nettle leaves. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2020;9(2):91–7. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-91-97. (In Russ.)
 22. Galvão MAM, Ferreira MRA, Nunes BM, Santana ASC, Randau KP, Soares LAL. Validation of a spectrophotometric methodology for the quantification of polysaccharides from roots of *Operculina macrocarpa* (jalapa). Rev Bras Farmacogn. 2014;24(6):683–90. doi: 10.1016/j.bjp.2014.10.008
 23. Trineeva OV, Slivkin AI. Determination of simple sugars in medicinal plant materials by high-performance thin-layer chromatography (using sea buckthorn fruits and stinging nettle leaves as an example). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2020;(1):215–22. doi: 10.14258/jcprm.2020015122. (In Russ.)
 24. Trineeva OV, Safonova EF, Slivkin AI, Nazarova AA, izobretateli. Method for determining simple sugars in a thin layer of sorbent. Patent RU2642264, MPK G01N 30/90 (2006.01). 2018 Janv 24. 17 s. (In Russ.)
 25. Yan J, Shi S, Wang H, Liu R, Li N, Chen Y, et al. Neutral monosaccharide composition analysis

of plant-derived oligo- and polysaccharides by high performance liquid chromatography. Carbohydr Polym. 2016;136:1273–80. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.10.028. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26572471/> (date of access: 19.01.2026)

26. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus; Tsentrl ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

27. Institut farmakopei i standartizatsii v sfere obrashcheniia lekarstvennykh sredstv. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th edition. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (data obrashcheniia: 12.01.2026). (In Russ.)

28. D'iakova NA. Development and validation of a rapid method for the isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from burdock leaves (*Arctium lappa* L.). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2018;(4):81–7. doi: 10.14258/jcprm.2018042195. (In Russ.)

29. Msalli Kh, Tsibizova AA. Determination of polysaccharides in the grass and roots of *Althaea officinalis* L., growing in the Astrakhan region. V: Guliaev Glu, redactor. WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS: sb statei XII mezhdunar nauch-prakt konf, Penza, 30 avg 2017 g. Penza, RF: Nauka i Prosveshchenie; 2017. s. 338–40. (In Russ.)

30. Hromádková Z, Ebringerová A, Valachovic P. Comparison of classical and ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Salvia officinalis* L. Ultrason Sonochem. 1999;5(4):163–8. doi: 10.1016/S1350-4177(98)00046-7

31. D'iakova NA, Slivkin AI, Samylina IA, Gaponov SP, Myndra AA, Shushunova TG. Development and validation of a rapid method for the isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from the roots of dandelion (*Taraxacum officinale* Wigg.). Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2018;52(4):40–3. doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-4-40-43. (In Russ.)

32. D'iakova NA, Gaponov SP, Slivkin AI. Development and validation of a rapid method for the isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from the roots of Elecampane. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2021;(1):63–70. doi: 10.14258/jcprm.2021017363. (In Russ.)

33. D'iakova NA. Development and validation of a method for the isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from the roots of annual sunflower. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2022;(4):59–66. doi: 10.14258/jcprm.20220410906. (In Russ.)

34. Olennikov DN, Tankhaeva LM. Development of technology for obtaining dry plantain extract. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2006;(1):49–54. (In Russ.)

35. Olennikov DN, Tankhaeva LM. Method for quantitative determination of total polysaccharide content in flax seeds (*Linum usitatissimum* L.). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2007;(4):85–90. (In Russ.)

36. Gudkova AA, Shestakova Glu, Slivkin AI, Chistiakova AS, Agafonov VA, Chavro PV. Study of the carbohydrate composition of *Polemonium coeruleum* L. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2021;(3):107–14. doi: 10.14258/jcprm.2021038795. (In Russ.)

37. Gulina EI, Nikolaeva IuA, Zykova AV. Validation of methods for quantitative determination of polysaccharides of *Saussurea salicifolia* L. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiia, Biologiia. Farmatsiia. 2023;(4):11–7. (In Russ.)

38. Kuz'micheva NA. Phytochemical analysis of fenugreek seeds. Vestnik farmatsii. 2017;(2):23–31. (In Russ.)

39. Zhang HF, Niu LL, Yang XH, Li L. Analysis of water-soluble polysaccharides in an edible medicinal plant Epimedium: method development, validation, and application. J AOAC Int. 2014;97(3):784–90. doi: 10.5740/jaoacint.12-379

40. Korzh AP, Gur'ev AM, Belousov MV, Iusubov MS. Quantitative determination of polysaccharides in calamus rhizomes. Farmatsiia. 2011;(4):24–6. (In Russ.)

41. Olennikov DN, Tankhaeva LM. Method for quantitative determination of total polyfructan content in burdock roots (*Arctium* spp.). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2010;(1):115–20. (In Russ.)

42. Tankhaeva LM, Olennikov DN. Method for quantitative determination of total polyfructan content in dandelion roots (*Taraxacum officinale* Wigg.). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2010;(2):85–9. (In Russ.)

43. Mitrofanova Iu, Ianitskaia AV. Determination of the total content of polyfructans and the dynamics of their accumulation in the rhizomes and roots of elecampane (*Inula helenium* L.) growing in the Volgograd region. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2013;47(3):45–7. doi: 10.30906/0023-1134-2013-47-3-45-47. (In Russ.)

44. Tsetsemaa S, Battulga B, Badamtsetseg S, Ganchimeg G, Lkhaasuren R, Baianmunkh A, et al. Validation of a method for the quantitative determination of polysaccharides in Immunos tablets. V: Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Privalova EG, redactor. Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii. Materialy Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, posviashch 80-letiiu obrazovaniia farmatsevt fak-ta IGMU, Irkutsk, 10 iunია 2021 g. Irkutsk, RF:

Irkutskii gos med un-t; 2021. Vyp. 8. s. 139–43. (In Russ.)

45. Soedjak HS. Colorimetric determination of carageenans and other anionis hydrocolloids with methylene blue. *Anal Chem.* 1994;66(24):4514–8. doi: 10.1021/AC00096A018

46. Lee JM, Shin Z, Mavlonov GT, Abdurakhmonov IY, Yi TH. Solid-phase colorimetric method for the quantification of fucoidan. *Appl Biochem Biotechnol.* 2012;168(5):1019–24. doi: 10.1007/s12010-012-9837-y

47. Komova SI, Surbeeva ES. Approaches to the analysis and quality control of plant polysaccharides as potential drugs and dietary supplements. V: *Molodaia farmatsiia – potentsial budushchego: XIII Vseros nauch konf shkol'nikov, studentov i aspirantov s mezhdunar uchastiem : sb materialov konf, 1 marta – 11 apreliia 2023 g. Sankt-Peterburg, RF: Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi khimiko-farmatsevticheskii universitet; 2023. s. 213–219. (In Russ.)*

48. Kruglova Mlu, Kruglov DS, Khanina MA, Fursa NS. Polysaccharide and amino acid composition of the most common species of meadowsweet. *Meditcina i obrazovanie v Sibiri.* 2011;(5):14. (In Russ.)

49. Guo N, Bai Z, Jia W, Sun J, Wang W, Chen S, et al. Quantitative analysis of polysaccharide composition in *Polyporus umbellatus* by HPLC–

ESI–TOF–MS. *Molecules.* 2019;24(14). doi: 10.3390/molecules24142526. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/14/2526> (date of access: 16.01.2026)

50. Tolochilin NA, Kuraeva IuG, Onuchak LA, Kurkin VA. Determination of flavonoids in the aerial parts of lemon balm and catnip by capillary electrophoresis. *Izvestiia Saratovskogo universiteta. Novaia seriia. Serii: Khimii. Biologii. Ekologii.* 2025;25(3):264–72. doi: 10.18500/1816-9775-2025-25-3-264-272. (In Russ.)

51. Iakuba IuF, Markovskii MG. Determination of glucose, sucrose and fructose by capillary electrophoresis. *Voprosy pitaniia.* 2015;84(1):89–94. (In Russ.)

52. Chen J, Yang F, Guo H, Wu F, Wang X. Optimized hydrolysis and analysis of Radis Asparagi polysaccharide composition by capillary zone electrophoresis. *J Sep Sci.* 2015;38:2327–31. doi: 10.1002/jssc.201500120

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии и ботаники,
e-mail: gnozia20vgmu@mail.ru,
Осипова А. А.

Поступила 02.03.2026 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.35>

Е. А. Дикусар¹, Л. Н. Филиппович¹, Т. П. Ахламенок¹, Н. В. Богданова²,
Е. Н. Маргун¹, Н. А. Жуковская¹, С. Г. Стёпин³

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

² Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

³ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Перспективным методом поиска потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей серебра с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных серебряных солей хинальдиновой кислоты (2-хинолинкарбоновой), 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты. Дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также представлены физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Проведено квантово-химическое моделирование изученных соединений.

Ключевые слова: хинальдиновая кислота (2-хинолинкарбоновая), 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновая кислота, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновая кислота, соли серебра, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар, квантово-химическое моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

В нашем предыдущем сообщении были представлены методы синтеза и исследования антимикробной активности по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* медных и цинковых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) и 2-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислот [1].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных серебряных солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) кислоты 1, цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты) 2, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты 3, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты 4, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты 5, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты 6 (рисунок 1).

Соединения серебра обладают антимикробной активностью, обусловленной

ионами серебра (Ag^+), которые нарушают клеточные мембраны и внутренние процессы микроорганизмов, проявляя бактерицидное и бактериостатическое действия, эффективны против устойчивых к антибиотикам штаммов и используются в медицине для дезинфекции и покрытия имплантатов [2–8]. N-гетероциклические карбоновые кислоты действуют как хелатирующие лиганды, связываясь с ионом металла через более чем один атом (кислород карбоксильной группы и атом азота), к тому же они и сами обладают фармакофорными свойствами и способны к образованию МОФ-подобных структур (от английской аббревиатуры metal-organic frameworks, MOF) [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованные спектрометры для записи ИК-спектров (их марки и специфи-

кации), оборудование для проведения микроанализов и определения температуры плавления подробно описаны в работе [10]. Далее приведена общая методика синтеза хелатированных серебряных солей 7–12 хинальдиновой кислоты (2-хинолинкарбоновой) **1**, 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты **2**, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **3**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **4**, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты **5**, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновой кислоты **6** (рисунок 1). Дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также представлены физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

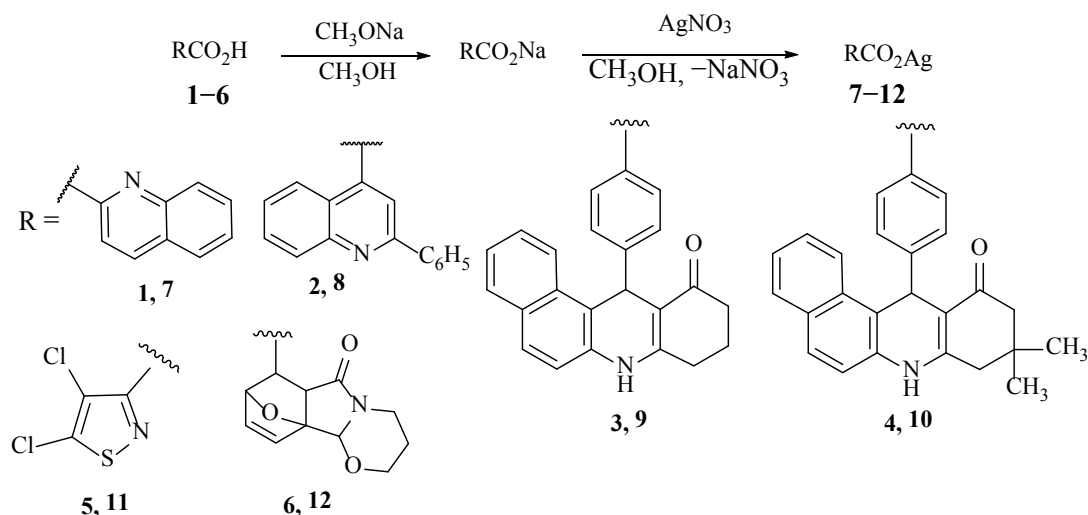


Рисунок 1. – Схема синтеза хелатированных солей серебра 7–12

Общая методика синтеза соединений 7–12. *Раствор А.* Растворяли 0,18 г (0,0074 моль) металлического натрия в 50 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием (0,0074 моль) кислоты **1–6** и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. *Раствор Б.* Растворяли 1,26 г (0,0074 моль) AgNO_3 в 30 мл метанола. *Операция В.* В трехгорлую круглодонную колбу помещали 50 мл метанола и при перемешивании через две капельные воронки в течение 1 ч одновременно прибавляли растворы А и Б. После этого смесь перемешивали еще 2 ч и оставляли на 12 ч при 5 °С.

Образовавшийся осадок светло-серого цвета отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой (3 x 100 мл) и сушили на воздухе в темноте. Соли чувствительны к свету, и их необходимо хранить в темноте во избежание разложения с образованием коллоидного серебра.

С целью исследования структурных и электронных характеристик как исходных карбоновых кислот **1–3**, так и хелатированных серебряных солей **4–15** было выполнено квантово-химическое моделирование исследуемых структур методом *ab initio* методом DFT с применением уровня

теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS и базового набора MIDI (более подробно описание этого метода приводится в работе [13]).

Квантово-химическое моделирование электронной структуры и строения исходных карбоновых кислот **1–6** и их хелатированных серебряных солей **7–12** (рисунок 2) показало, что соли **7** и **12** образуют внутримолекулярные хелатные комплексы, тогда

как соединения **8–11** в силу стерических факторов, способны образовывать только межмолекулярные хелатные комплексы **13–15**. Был вычислен выигрыш в полной энергии системы (кДж/моль) при процессе межмолекулярного хелатирования на примере димеров **13–15** по сравнению с мономерами **8, 9, 11** (формула 1):

$$\Delta E_f = [E_f(13, 14, 15) - 2 \cdot E_f(8, 9, 11)] \cdot 2625,5 \quad (1)$$

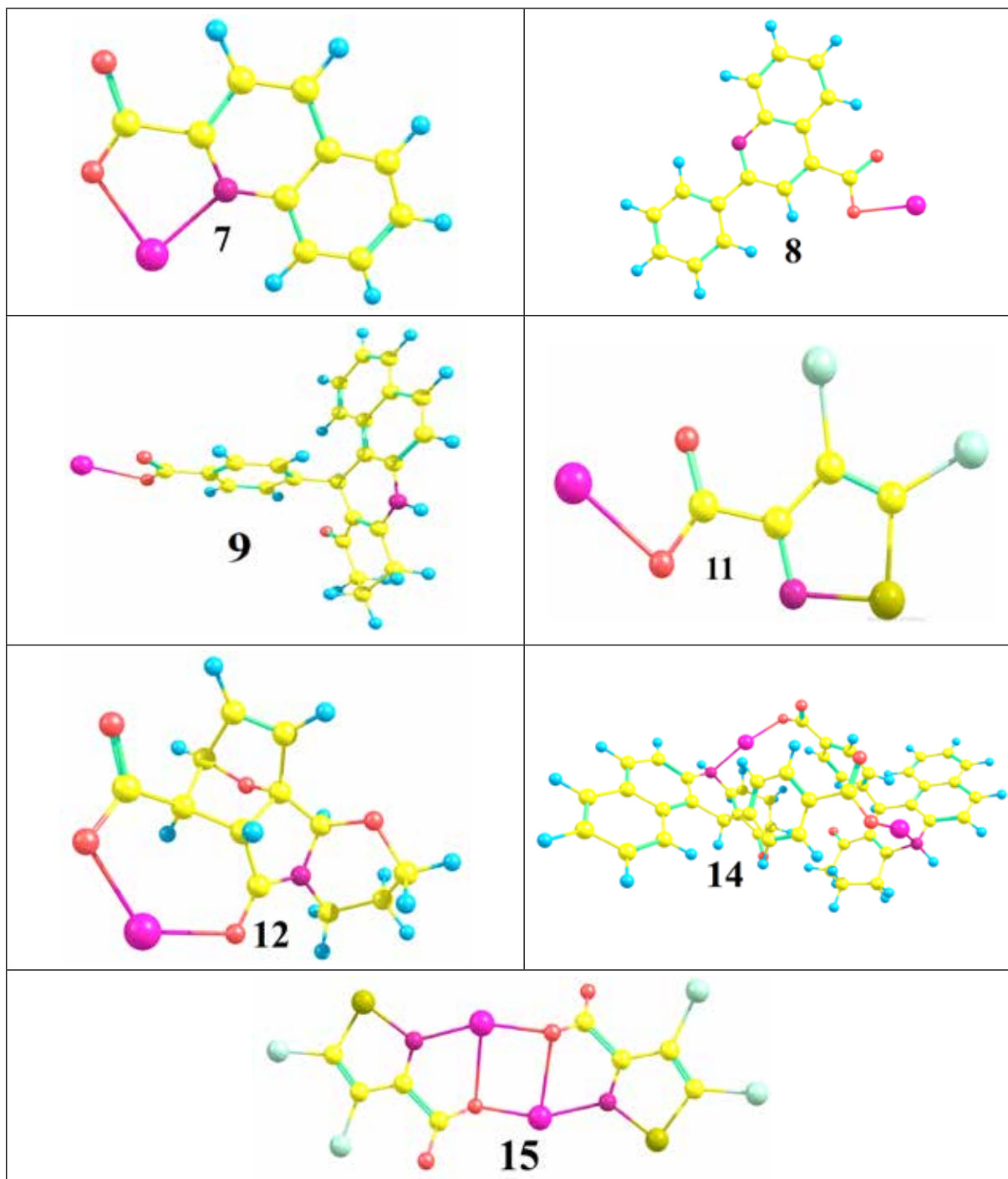


Рисунок 2. – Структура хелатированных солей серебра **7–9, 11–15**

Таблица 1. – Данные квантово-химических расчетов соединений 1–15

№	E_f , а.е.	$E_{ВЗМО}$, eV	$E_{НВМО}$, eV	ΔF , eV	D , Db	I
1	-587,03032	-7,002	-2,318	4,684	6,68	0,70
2	-816,73971	-6,231	-2,286	3,945	1,18	3,34
3	-1199,40120	-5,467	-1,020	4,447	7,18	0,62
4	-1277,57377	-5,448	-1,023	4,425	7,06	0,63
5	-1668,30100	-8,221	-2,313	5,908	1,50	3,94
6	-890,65609	-6,917	-0,321	6,596	6,44	1,02
7	-5769,10056	-5,233	-1,902	3,331	9,07	0,37
8	-5998,81650	-5,785	-0,542	5,243	7,24	0,72
9	-6381,47301	-5,187	-1,127	4,060	5,41	0,75
10	-6459,64560	-5,181	-0,087	5,094	5,52	0,92
11	-6850,38464	-6,534	-2,623	3,911	7,38	0,53
12	-6072,73821	-5,434	0,346	5,780	9,21	0,63
13	-11997,70680	-5,989	-1,429	4,560	0,03	152,00
14	-12762,98254	-5,192	-0,767	4,425	11,51	0,38
15	-13700,86685	-6,999	-0,601	6,398	0,01	639,80

Примечание: полные энергии системы (E_f , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{ВЗМО}$, eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{НВМО}$, eV), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF , eV), дипольные моменты (D , Db), индекс (I).

Для соединения **13** выигрыш в полной энергии системы составил -193,76 кДж/моль, что обусловлено образованием двух межмолекулярных донорно-акцепторных связей $Ag \cdots N$; для соединения **14** эта величина составила -95,88 кДж/моль, а для **15** – -256,17 кДж/моль.

Хинальдиновая кислота **1** и цинхофен **2** являются коммерчески доступными реактивами, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновую кислоту **5** получали по методике, описанной в работе [14], 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоновую кислоту **6** – [15], 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойную кислоту **3** и 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойную кислоту **4** синтезировали по методикам, полностью аналогичным описанным в работе [16].

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота 3. Масса продукта 2,7 г, выход 65%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3354 (NH), 1685 (C = O), 1597, 1579, 1519, 1493, 1467, 1380, 1281, 1236, 1192, 1174, 1122, 853, 818, 770, 745, 670, 625.

Спектр ЯМР ¹H, δ , DMSO-d₆, м.д.: 1,69–1,80 м (1H, H⁹ бензакридин), 1,87–1,96 м (1H, H⁹ бензакридин), 2,18–2,32 м (2H, H⁸ бензакридин), 2,58–2,65 м (2H, H¹⁰ бензакридин), 5,92 с (1H, H¹² бензакридин), 7,29 т (1H, ²J 7,4, H² бензакридин), 7,35 д

(1H, ³J 8,7, H⁶ бензакридин), 7,36 д (2H, ³J 8,2 Гц, H³ *n*-фенилен + H⁵ *n*-фенилен), 7,40 т (1H, ²J 7,6, H³ бензакридин), 7,75 д (2H, ³J 8,2 Гц, H² *n*-фенилен + H⁶ *n*-фенилен), 7,80 д (2H, ³J 8,9 Гц, H⁴ бензакридин + H⁵ бензакридин), 7,90 д (1H, ³J 8,5, H¹ бензакридин), 9,86 с (1H, NH), 12,72 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , DMSO-d₆, м.д.: 21,49 (C⁹H₂ бензакридин), 27,47 (C⁸H₂ бензакридин), 36,65 (C¹²H бензакридин), 37,32 (C¹⁰H₂ бензакридин), 108,53 (C^{11a} бензакридин), 116,34 (C^{12a} бензакридин), 117,69, 122,99, 124,30, 127,53 (4CH), 128,50 (2CH, C³H *n*-фенилен + C⁵H *n*-фенилен), 128,81 (C¹ *n*-фенилен), 128,91, 129,10 (2CH), 129,86 (2CH, C²H *n*-фенилен + C⁶H *n*-фенилен), 131,03 (C^{4a} бензакридин), 131,85 (C^{12b} бензакридин), 135,03 (C^{7a} бензакридин), 152,83 (C^{6a} бензакридин), 153,42 (C⁴ *n*-фенилен), 167,79 (COOH), 194,15 (C = O кетон). Найдено, %: C 78,37; H 5,33; N 3,45. C₂₄H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 78,03; H 5,18; N 3,79; M 369,42.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота 4. Масса продукта 2,8 г, выход 66%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3505, 3300, 3260 (OH, NH), 1686 (C = O), 1600, 1575, 1519, 1491, 1471, 1427, 1318, 1291, 1262, 1244, 1185, 1150, 1123, 1062, 1035, 881, 858, 82, 810, 743, 708, 617. Спектр ЯМР ¹H, δ , DMSO-d₆, м.д.: 0,82 с (3H, CH₃), 1,02 с (3H, CH₃), 2,02 д (1H, ³J 16,0 Гц, H⁸ бензакридин),

2,23 д (1Н, 3J 16,0 Гц, Н⁸ бензакридин), 2,40 д (1Н, 3J 16,6 Гц, Н¹⁰ бензакридин), 2,56 д (1Н, 3J 16,6 Гц, Н¹⁰ бензакридин), 5,88 с (1Н, Н¹² бензакридин), 7,29 дт (1Н, 2J 7,5, 4J 1,0, Н² бензакридин), 7,34 д (1Н, 3J 8,8, Н⁶ бензакридин), 7,37 д (2Н, 3J 8,4 Гц, Н³ *n*-фенилен + Н⁵ *n*-фенилен), 7,41 дт (1Н, 2J 7,7, 4J 1,2, Н³ бензакридин), 7,74 д (2Н, 3J 8,4 Гц, Н² *n*-фенилен + Н⁶ *n*-фенилен), 7,80 д (2Н, 3J 9,0 Гц, Н⁴ бензакридин + Н⁵ бензакридин), 7,92 д (1Н, 3J 8,5, Н¹ бензакридин), 9,81 с (1Н, NH), 12,73 с (1Н, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , DMSO- d_6 , м.д.: 26,84 (CH₃), 29,81 (CH₃), 32,78 (C⁹ бензакридин), 36,78 (C¹²H бензакридин), 40,76 (C⁸H₂ бензакридин), 50,87 (C¹⁰H₂ бензакридин), 107,22 (C^{11a} бензакридин), 116,43 (C^{12a} бензакридин), 117,73, 123,02, 124,34, 127,54 (4CH), 128,44 (2CH, C³H *n*-фенилен + C⁵H *n*-фенилен), 128,81 (C¹ *n*-фенилен), 128,95, 129,11 (2CH), 129,78 (2CH, C²H *n*-фенилен + C⁶H *n*-фенилен), 131,06 (C^{4a} бензакридин), 131,87 (C^{12b} бензакридин), 135,03 (C^{7a} бензакридин), 151,62 (C^{6a} бензакридин), 152,47 (C⁴ *n*-фенилен), 167,82 (COOH), 193,75 (C = O кетон). Найдено, %: С 78,89; Н 5,97; N 3,62. C₂₆H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 78,57; Н 5,83; N 3,52; М 397,47.

Хинолин-2-карбоксилат серебра (I) 7. Масса продукта 1,97 г, выход 95%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3049, 2923, 2853, 1609, 1553, 1504, 1459, 1428, 1373, 1214, 1169, 1147, 1114, 1020, 892, 848, 795, 769, 730, 626, 597, 520, 495. Найдено, %: С 43,10; Н 2,31; Ag 38,05; N 4,82. C₁₀H₆AgNO₂. Вычислено, %: С 42,89; Н 2,16; Ag 38,52; N 5,00. М 280,03.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат серебра (I) 8. Масса продукта 2,76 г, выход 97%. Т. пл. 305 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3540, 2924, 2854, 1601, 1570, 1547, 1494, 1446, 1381, 1320, 1232, 1155, 1086, 1029, 905, 804, 789, 771, 717, 701, 653, 526. Найдено, %: С 54,35; Н 3,01; Ag 29,97; N 3,70. C₁₆H₁₀AgNO₂. Вычислено, %: С 53,96; Н 2,83; Ag 30,29; N 3,93. М 356,13.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат серебра (I) 9. Масса продукта 0,89 г, выход 93%. Т. пл. 240 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3256, 3192, 3086, 2926, 1731 (C = O), 1588, 1547, 1519, 1491, 1467, 1429, 1388, 1282, 1238, 1191, 1140, 824, 750, 529. Найдено, %: С 60,77; Н 3,95; Ag 22,13; N 2,50. C₂₄H₁₈AgNO₃. Вычислено, %:

С 60,52; Н 3,81; Ag 22,65; N 2,94. М 476,28.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат серебра (I) 10. Масса продукта 0,98 г, выход 97%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3418, 3254, 3183, 3088, 2953, 2929, 2872, 1598, 1581, 1526, 1493, 1469, 1427, 1381, 1263, 1239, 1189, 1150, 1123, 1033, 1016, 828, 819, 743, 708, 580. Найдено, %: С 61,63; Н 4,60; Ag 20,96; N 2,54. C₂₆H₂₂AgNO₃. Вычислено, %: С 61,92; Н 4,40; Ag 21,39; N 2,78. М 504,33.

4,5-Дихлороизотиазол-3-карбоксилат серебра (I) 11. Масса продукта 2,43 г, выход 98%. Т. пл. 275 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440, 2923, 2854, 1622, 1584, 1404, 1355, 1346, 1308, 1297, 1084, 971, 860, 826, 798, 733, 628, 513, 452. Найдено, %: С 16,16; Ag 35,00; Cl 22,91; N 4,30; S 10,12. C₄AgCl₂NO₂S. Вычислено, %: С 15,76; Ag 35,38; Cl 23,26; N 4,59; S 10,52. М 304,88.

6-Оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН,8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3а]изоиндол-7-карбоксилат серебра (I) 12. Масса продукта 2,54 г, выход 96%. Т. пл. 250 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3127, 3090, 2989, 2967, 2953, 2905, 2845, 1686 (C = O), 1548, 1455, 1432, 1392, 1356, 1338, 1289, 1267, 1251, 1221, 1183, 1167, 1092, 1058, 1020, 973, 944, 920, 881, 858, 811, 773, 717, 706, 638, 621, 530, 494, 479, 428. Найдено, %: С 40,58; Н 3,49; Ag 29,86; N 3,59. C₁₂H₁₂AgNO₅. Вычислено, %: С 40,25; Н 3,38; Ag 30,12; N 3,91. М 358,10.

Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар. Методика оценки антимикробной активности некоторых представителей солей по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* описана в работе [1]. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с сульфаметоксазолом и триметопримом – SMX/TMP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений 7–12 установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Синтезированные соединения представляют собой устойчивые, негигроскопичные тугоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и спиртах, при нагревании растворимые в диметилсульфоксиде.

Выполнена оценка антимикробной активности 6 образцов соединений **7–12** в отношении референтных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* диско-диффузионным методом, детально изложенным в работе [1]. Антимикробная активность образца оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста – испытываемая культура не чувствительна к данной кон-

центрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 6 мм и сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антибактериальной активности, менее 10 мм – слабая активность, 11–15 мм – умеренно выраженная активность, свыше 16 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с *сульфаметоксазолом* и *триметопримом*. Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Антимикробная активность образцов **7–12** (мм)

Шифр образца (металл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
7	15 ± 2,0	12 ± 2,0
8	18 ± 2,0	11 ± 2,0
9	14 ± 2,0	12 ± 2,0
10	13 ± 2,0	12 ± 2,0
11	14 ± 2,0	12 ± 2,0
12	13 ± 2,0	11 ± 2,0
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные хелатированные серебряные соли азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот **7–12** проявили довольно высокую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и несколько меньшую – в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Полученные серебросодержащие соединения могут быть перспективными антисептиками при их нанесении на перевязочные материалы для наружного применения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25-008.

SUMMARY

E. A. Dikumar, L. N. Filippovich,
T. P. Akhlamionok, N. V. Bogdanova,
E. N. Margun, N. A. Zhukovskaya, S. G. Stepin
SYNTHESIS OF CHELATED SILVER
SALTS OF NITROGEN-CONTAINING
HETEROCYCLIC CARBOXYLIC
ACIDS, THEIR ANTIMICROBIAL
ACTIVITY AND QUANTUM-CHEMICAL
MODELING

A promising method for searching

for potentially bioactive agents is the synthesis of chelated salts of silver with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of chelated silver salts synthesis of quinaldic (2-quinolinecarboxylic), 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 4-(11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acid, 6-oxo-3,4,6,6a,7,8-hexahydro-2H, 10bH,8,10a-epoxy[1,3]oxazino[2,3a]isindole-7-carboxylic acid. Antimicrobial activity of some of these compounds is assessed using diffusion into agar, physicochemical characteristics and spectral data of the resulting compounds are presented as well. The composition and structure of the compounds obtained were determined based on the data of elemental analysis, IR spectroscopy, and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains. Quantum-chemical modeling of the studied compounds was carried out.

Keywords: quinaldic acid (2-quinolinecarboxylic), 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 4-(11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-

hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acid, 6-oxo-3,4,6,6a,7,8-hexahydro-2H,10bH,8,10a-epoxy[1,3]oxazino[2,3a]isoindole-7-carboxylic acid, silver salts, infrared spectra, antimicrobial activity, diffusion into agar, quantum chemical modeling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез хелатированных медных и цинковых солей азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот и их антимикробная активность / Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок [и др.] // Вестник фармации. – 2025. – № 3. – С. 51–57. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.3.51.
2. Silver Ions Caused Faster Diffusive Dynamics of Histone-Like Nucleoid-Structuring Proteins in Live Bacteria / A. A. Sadoon, P. Khadka, J. Freeland [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2020. – Vol. 86, N 6. – P. 1–16. – DOI: 10.1128/AEM.02479-19.
3. Красочко, П. А. Антибактериальная активность комплексного соединения на основе серебра и йода / П. А. Красочко, М. А. Шиенок, М. А. Понаськов // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 61–64. – URL: <http://repo.vsavm.by/handle/123456789/12060>.
4. Логинова, Н. В. Биоактивные комплексы серебра с серосодержащими производными пирокатехина – новое направление для создания препаратов комбинированной терапии смешанных инфекций / Н. В. Логинова // Вестник Белорусского государственного университета. Сер. 2, Химия. Биология. География. – 2012. – № 3. – С. 3–15.
5. Анциферова, А. А. Взаимодействие различных форм серебра с биологическими объектами / А. А. Анциферова, П. К. Кашкаров, М. В. Ковальчук // Российские нанотехнологии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 173–184. – DOI: 10.56304/S1992722322020029.
6. Патрицкая, Е. Н. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра *in vitro* / Е. Н. Патрицкая, Д. А. Рогаткин, Е. Н. Русанова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 221–226. – DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226.
7. Фролова, А. В. Сравнительный анализ антимикробной активности наночастиц металлов / А. В. Фролова, И. И. Генералов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 53–58.
8. Довнар, Р. И. Применение серебра в медицине: исторические аспекты и современный взгляд на проблему / Р. И. Довнар, С. М. Смотриш // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 3. – С. 149–153. – URL: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/694>.
9. Изучение антибактериальных и химических свойств металл-органических координационных полимеров Sr-BDC ∞ / А. А. Водяшкин, П. Кезимана, М. Д. Мбарга [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 176–181. – DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491.
10. Производные изованилинового эфира изоникотиновой кислоты / Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Д. В. Казак [и др.] // Вестник фармации. – 2020. – № 3. – С. 55–64.
11. Neese, F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0 / F. Neese // Wiley interdisciplinary reviews. Computational molecular science. – 2022. – Vol. 12, N 5. – P. 1–15. – DOI: 10.1002/wcms.1606.
12. Guan, D. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models / D. Guan, R. Lui, S. T. Matthews // Current Research in Toxicology. – 2024. – Vol. 7. – Art. 100183. – DOI: 10.1016/j.crtox.2024.100183.
13. Противовирусная активность производных эпоксиизоиндолов по результатам квантово-химических расчетов / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, И. А. Колесник [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 5. – С. 384–391. – DOI: 10.29235/1561-8323-2025-695-5-384-391.
14. Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун, И. А. Колесник, Е. А. Акишина [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221. – DOI: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221.
15. Патент RU 2840352 C1, МПК C07D209/62 (2025.01). Способ получения производных 9-[гидрокси(пентафторфенил)метил]-1H-бензо[F]изоиндол-4-карбоновых кислот : заявлено 28.01.2025 : опубл. 21.05.2025 / Алексеева К. А., Федосеева М. А., Зубков Ф. И. – 8 с.
16. 4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксилаты и пиридинсодержащие производные бензоциклопентахинолинов и бензакридинов: синтез и квантово-химическое моделирование физико-химических свойств и зависимости «структура-биологическая активность» / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Ковальская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 206–217. – DOI: 10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217.

REFERENCES

1. Dikuser EA, Filippovich LN, Akhlamenok TP, Bogdanova NV, Margun EN, Zhukovskaia NA, i dr. Synthesis of chelated copper and zinc salts of nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids and their antimicrobial activity. *Vestnik farmatsii*. 2025;(3):51–7. doi: 10.52540/2074-9457.2025.3.51. (In Russ.)
2. Sadoon AA, Khadka P, Freeland J, Gundampati RK, Manso RH, Ruiz M, et al. Silver Ions Caused Faster Diffusive Dynamics of Histone-Like Nucleoid-Structuring Proteins in Live Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2020;86(6):1–16. doi: 10.1128/AEM.02479-19
3. Krasochko PA, Shienok MA, Ponas'kov MA. Antibacterial activity of a complex compound based on silver and iodine. *Uchenye zapiski uchrezhdeniia obrazovaniia «Vitebskaia ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaia akademiia veterinarnoi meditsiny»*. 2020;56(1):61–4. URL: <http://repo.vsavm.by/handle/123456789/12060>. (In Russ.)
4. Loginova NV. Bioactive silver complexes with sulfur-containing pyrocatechol derivatives are a new direction for the development of drugs for the combination therapy of mixed infections. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 2, Khimiia. Biologiia. Geografiia*. 2012;(3):3–15. (In Russ.)
5. Antsiferova AA, Kashkarov PK, Koval'chuk MV. Interaction of various forms of silver with biological objects. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2022;17(2):173–84. doi: 10.56304/S1992722322020029. (In Russ.)
6. Patriskaia EN, Rogatkin DA, Rusanova EN. Comparative characteristics of the antibacterial action of silver and nanosilver preparations in vitro. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2016;44(2):221–6. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226. (In Russ.)
7. Frolova AV, Generalov II. Comparative analysis of the antimicrobial activity of metal nanoparticles. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;11(4):53–8. (In Russ.)
8. Dovnar RI, Smotrin SM. The use of silver in medicine: historical aspects and a modern view of the problem. *Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2011;(3):149–53. URL: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/694>. (In Russ.)
9. Vodiashkin AA, Kezimana P, Mbarga MD, Putyrskaiia Mlu, Stanishevskii IaM. Study of antibacterial and chemical properties of metal-organic coordination polymers Sr-BDC ∞ . *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*. 2024;13(1):176–81. doi: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491. (In Russ.)
10. Dikuser EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potkin VI, Stepin SG. Derivatives of isonicotinic acid isovanillin ester. *Vestnik farmatsii*. 2020;(3):55–64. (In Russ.)
11. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2022;12(5):1–15. doi: 10.1002/wcms.1606
12. Guan D, Lui R, Matthews ST. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models. *Curr Res Toxicol*. 2024;7(Article 100183). doi: 10.1016/j.crtox.2024.100183
13. Dikuser EA, Akishina EA, Kolesnik IA, Margun EN, Alekseeva KA, Logvinenko NA, i dr. Antiviral activity of epoxyisoindole derivatives based on quantum chemical calculations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. 2025;69(5):384–91. doi: 10.29235/1561-8323-2025-695-5-384-391. (In Russ.)
14. Margun EN, Kolesnik IA, Akishina EA, Dikuser EA, Logvinenko NA, Volchikov NS, i dr. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk*. 2024;60(3):215–21. doi: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221. (In Russ.)
15. Alekseeva KA, Fedoseeva MA, Zubkov FI, izobretateli. Method for obtaining derivatives of 9-[hydroxy(pentafluorophenyl)methyl]-1H-benzo[F]isoindole-4-carboxylic acids. Patent RU 2840352 C1. 2025 Mai 21. 8 s. (In Russ.)
16. Dikuser EA, Akishina EA, Koval'skaia SS, Zhukovskaia NA, Potkin VI. 4,5-Dichloroisothiazole-3-carboxylates and pyridine-containing derivatives of benzocyclopentaquinolines and benzacridines: synthesis and quantum-chemical modeling of physicochemical properties and structure-biological activity relationships. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk*. 2025;61(3):206–17. doi: 10.29235/1561-8331-2025-61-3-206-217. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии

Национальной академии наук Беларуси»,

лаборатория химии гетероциклических соединений,

тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,

e-mail: diguser@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 16.03.2026 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.22:615.015.4

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.43>

Л. И. Покачайло

БИТЕНЗА И ПРЕСТАНС: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ

Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс»,
г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена экспериментальному доказательству биологической эквивалентности двух лекарственных препаратов, содержащих периндоприл и амлодипин – Битенза, капсулы 8 мг/10 мг, производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, и Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция. Испытание проведено в условиях однократного перорального приема здоровыми добровольцами натощак. В результате проведенного исследования установлена биологическая эквивалентность лекарственных препаратов – Битенза и Престанс. Для периндоприла, периндоприлата и амлодипина выполняются критерии сопоставимости показателей максимальной концентрации в сыворотке крови после приема препарата и площади под фармакокинетической кривой. 90% доверительные интервалы для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности 80,00–125,00%. Профиль безопасности обоих препаратов оценивается как сопоставимый и удовлетворительный.

Ключевые слова: Битенза, Престанс, амлодипин, периндоприл, периндоприлат, биоэквивалентность.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) относятся к числу наиболее распространенных и чаще других приводят к инвалидности и смерти, их справедливо называют эпидемией XXI века. Каждый год более 18 млн людей умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и их последствий. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности в различных государствах составляет от 45 до 60% [1].

В Республике Беларусь (РБ), как и во всем мире, в течение последних двадцати лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения БСК. Так, только с 2000 г. по 2020 г. заболеваемость БСК в РБ возросла почти в два раза [1]. Лидирующими заболеваниями являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни [1].

По данным Национального статистического комитета РБ смертность от БСК за 2024 год составила 791,5 на 100 тыс. населения [2].

Проблема лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным для здравоохранения нашей страны. Преждевременная смертность, заболеваемость и инвалидизация населения, связанные с неинфекционными заболеваниями, оказывают негативное воздействие на социально-экономическое развитие любого государства. Увеличиваются расходы на здравоохранение, социальную поддержку и обеспечение, связанное с временной нетрудоспособностью, что в результате приводит к снижению производительности труда и текучести кадров [2].

На фармацевтическом рынке РБ присутствует значительное количество лекарственных препаратов (ЛП) отечественного и зарубежного производства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание обращают на себя ЛП комбинированного действия, содержащие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл и блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин [3, 4].

Производственное республиканское

унитарное предприятие «Минскинтеркапс» разработало и одним из первых в Беларуси зарегистрировало комплексный препарат Битенза в твердых желатиновых капсулах, содержащий периндоприл (в виде периндоприла трет-бутиламиновой соли) и амлодипин (в виде амлодипина бисилата) в дозировках 4 мг/5 мг, 4 мг/10 мг, 8 мг/5 мг, 8 мг/10 мг соответственно [4].

Препарат показан для лечения пациентов старше 18 лет с эссенциальной гипертензией и/или стабильной ИБС, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения периндоприла и амлодипина в тех же дозах. Продолжительность действия ЛП Битенза более 24 часов обеспечивает стабильность артериального давления (АД) у пациентов в течение суток, позволяет рекомендовать прием ЛП 1 раз в сутки и, как следствие, повышать приверженность пациентов к лечению [3–5].

Важными особенностями комбинации периндоприла и амлодипина являются усиление гипотензивного эффекта при совместном присутствии за счет разного механизма действия компонентов, эффективное снижение не только периферического, но и центрального АД, нейтрализация ингибиторами АПФ возможной активации симпатoadренальной системы под действием БКК [5].

По результатам исследования EUROPA [6], при добавлении периндоприла к амлодипину общая смертность снижается на 46% ($p < 0,01$), частота первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и реанимации после внезапной коронарной смерти) – на 35% ($p < 0,05$). Полученные результаты доказывают наличие клинического синергизма между эффектами периндоприла и амлодипина по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС. Также в исследовании установлено, что комбинация периндоприла и амлодипина снижает сердечно-сосудистую смертность на 41%, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 54% и частоту инфаркта миокарда – на 28% [5, 6].

При совместном назначении иАПФ и БКК усиливается антигипертензивное действие и потенцируются многочисленные плеiotропные и органопротективные эффекты 2 групп ЛП [7].

Предприятием «Минскинтеркапс» проведено проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Битенза, капсулы 8 мг/10 мг, и ЛП Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция, у здоровых добровольцев с однократным приемом внутрь натощак.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности ЛП Битенза, капсулы 8 мг/10 мг), производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, и Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по Протоколу клинического испытания № BITENZA-MIC-2021, версия 1.0 от 25.05.2021 в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP), этическими требованиями и принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, Правилами Належащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [8, 9].

До начала исследования Протокол и сопроводительные документы были предоставлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) для прохождения экспертизы (в том числе экспертизы в Совете по этике МЗ РФ) с целью получения разрешения на проведение клинического исследования. Разрешение на проведение клинического исследования было получено.

Добровольцы. Всего было скринировано 60 человек, 50 субъектов было рандомизировано, 45 человек завершили исследование в соответствии с протоколом, 5 субъектов выбыли в ходе исследования (один до приема препарата в первом периоде); 10 человек были признаны скрининговыми неудачами. Таким образом, завершили исследование по протоколу 45 субъектов основного состава. Популяция для оценки безопасности составила 49 человек.

Средний возраст скринированных субъектов составил $26,33 \pm 7,57$ лет, рост $1,71 \pm 0,08$ м, масса тела $71,00 \pm 11,87$ кг, средний ИМТ $24,07 \pm 3,09$ кг/м².

Дизайн исследования. Проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Битенза и Престанс у здоровых добровольцев с однократным приемом внутрь натошак проводили в соответствие с утвержденным протоколом. Период отмывки – не менее 21 дня. Все добровольцы подвергались простой одномоментной рандомизации при помощи метода генерации случайных чисел. Рандомизационный номер присваивался субъектам в порядке их прибытия в клинический центр. Аналитическая группа не владела информацией о рандомизационном коде.

Каждый субъект был госпитализирован в клинический центр для проведения первого этапа исследования не позднее чем за 10 часов до момента приема одного из исследуемых ЛП. Госпитализация на первом этапе исследования длилась не более 35 часов, после чего, в случае отсутствия показаний для продления госпитализации, каждый субъект был отпущен домой. Визиты через 48 и 72 часа после приема препарата осуществлялись амбулаторно; после этого первый период исследования был завершен.

Процедуры второго периода исследования были идентичны первому периоду.

После проведения всех процедур второго периода исследования, каждому субъекту был проведен завершающий осмотр, после которого исследование для субъектов считалось завершенным.

Общая продолжительность исследования составила до 34 дней.

В каждом периоде отбиралось 24 пробы крови по 9 мл. График отбора: 0 мин (до приема препарата), 10 минут, 20 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 1 час 15 минут, 1 час 30 минут, 2 часа, 2 часа 30 минут, 3 часа, 3 часа 30 минут, 4 часа, 4 часа 30 минут, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 24 часа, 48 часов и 72 часа после приема ЛП. Получение плазмы крови выполнялось путем центрифугирования в гепаринизированных пробирках для ускоренного получения сыворотки не позднее чем через 15 минут после

получения крови. Плазма консервировалась в криокамере при температуре не выше минус 40 °С сразу же после получения.

Исследуемая доза. Битенза: одна капсула, содержащая 8,0 мг периндоприла трет-бутиламина, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

Престанс: одна таблетка, содержащая 6,790 мг периндоприла, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

ЛП Престанс является оригинальной комбинацией амлодипина и периндоприла в пероральной лекарственной форме, зарегистрирован в Евразийском экономическом союзе.

Исследуемый (тестируемый) ЛП, использующийся в этом исследовании, был изготовлен, упакован и маркирован в соответствии со стандартными операционными процедурами предприятия, правилами Надлежащей производственной практики (GMP) [10].

Биоаналитический метод. ООО «Центр коллективного пользования «Аналитическая спектрометрия», г. Санкт-Петербург разработан и валидирован чувствительный и высокоселективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для определения амлодипина, периндоприла и периндоприлата, амлодипина-d4, периндоприла-d4 и периндоприлата-d4 (в качестве внутренних стандартов, IS) в образцах плазмы крови человека.

Для извлечения аналитов периндоприла и амлодипина из плазмы крови использовали процедуру жидкость-жидкостной экстракции, для аналита периндоприлата – процедуру осаждения белков смесью ацетонитрила и метанола с предварительной очисткой плазмы смесью этилацетата и дихлорметана.

Разработанный метод удовлетворяет всем критериям приемлемости согласно требованиям для биоаналитических методов и может быть применен для анализа биообразцов в рамках клинического исследования [11, 12].

Валидированы следующие параметры методики: селективность, нижний предел

количественного определения, линейный диапазон, эффект переноса, прецизионность (коэффициент вариации, CV) и правильность определения аналита (периндоприлата) в рамках одной валидационной серии и между сериями со временем, степень извлечения аналита и внутреннего стандарта, матричный эффект, стабильность аналита и внутреннего стандарта в растворах хранения и в выбранных рабочих растворах, стабильность аналита и внутреннего стандарта в пробоподготовленных образцах, стабильность при замораживании-оттаивании образцов плазмы крови, краткосрочная и долгосрочная стабильность, стабильность в цельной крови, исследование возможности разбавления.

Линейный диапазон определяемых концентраций периндоприлата составил 1–100 нг/мл, амлодипина – 0,1–15 нг/мл, периндоприла – 0,5–120 нг/мл.

Статистические методы. Статистическую обработку и оформление результатов проводили с помощью пакетов программного обеспечения StatSoft STATISTICA v. 13, Microsoft Excel 2007 и статистического пакета R v. 4.0.3, модуль Bear v. 2.8.7 (Lee, Hsin-ya and Lee, Yung-jin (2014), bear: Data Analysis Tool for Average Bioequivalence and Bioavailability).

Статистическую значимость вклада в наблюдаемую вариабельность таких факторов, как различия между препаратами, различия между субъектами, последовательность приема препаратов, периоды исследования, оценивали с помощью дис-

персионного анализа.

Расчет фармакокинетических параметров и статистический анализ полученных данных выполнены в предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC и C_{max}. Полученную с помощью дисперсионного анализа оценку остаточной вариации использовали при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений соответствующего параметра.

Дополнительно проведено парное сравнение фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Критерии биоэквивалентности. Сравнение параметров AUC_{0-t} и C_{max} периндоприла, периндоприлата и амлодипина проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Препараты признаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-t} (f') и C_{max} (f'') периндоприла и амлодипина будут находиться в следующих диапазонах:

$$80,00 \leq f' (\%) \leq 125,00\%$$

$$80,00 \leq f'' (\%) \leq 125,00\%.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки фармакокинетики периндоприла, периндоприлата и амлодипина из ЛП Битенза и Престанс представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность периндоприла

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	97,07	94,73	99,46	ДА	6,88
AUC _{0-t}	97,08	94,72	99,50	ДА	6,96
C _{max}	106,16	98,49	114,43	ДА	21,41

Таблица 2. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность периндоприлата

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	101,07	95,54	106,92	ДА	15,98
AUC _{0-t}	100,55	94,79	106,65	ДА	16,75
C _{max}	103,00	96,57	109,86	ДА	18,33

Таблица 3. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность амлодипина

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	100,46	96,25	104,86	ДА	12,14
AUC _{0-t}	99,15	96,06	102,34	ДА	8,96
C _{max}	101,34	97,64	105,18	ДА	10,53

Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприла, периндоприлата и амлодипина в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого ЛП Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ и референтного препарата Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборауар Сервье, Франция, в линейных координатах после однократного приема тестируемого или референтного препаратов представлены на рисунках 1, 2, 3 соответственно.

Полученные данные доказывают высокую степень сходства показателей фармакокинетики периндоприла, периндоприлата и амлодипина в исследуемых ЛП.

Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых пе-

риндоприла, периндоприлата и амлодипина тестируемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. ЛП характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации периндоприла, периндоприлата и амлодипина. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} и C_{max} периндоприла, периндоприлата и амлодипина тестируемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам 80,00%–125,00%.

Таким образом, препараты Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ и Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборауар Сервье, Франция, являются биоэквивалентными.

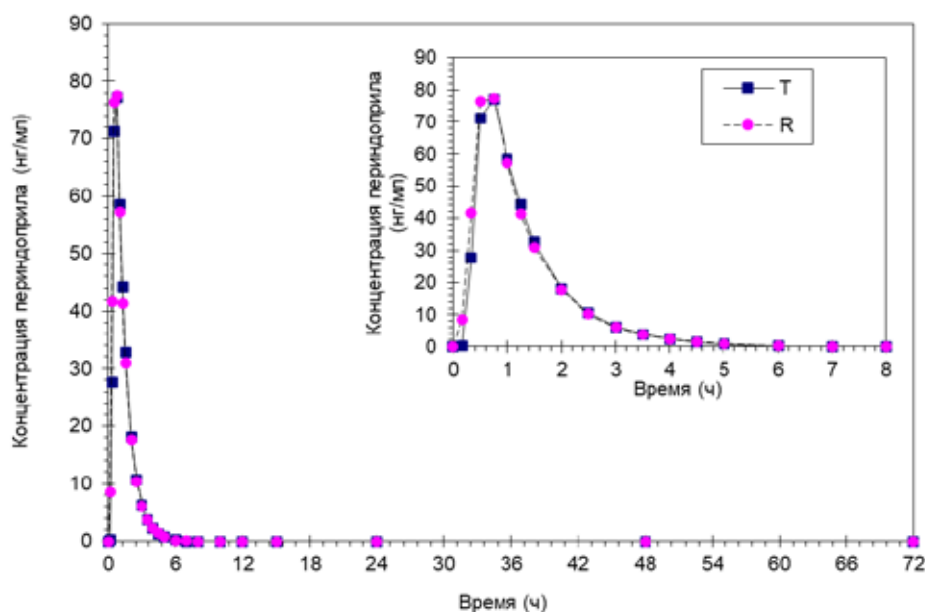


Рисунок 1. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприла в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

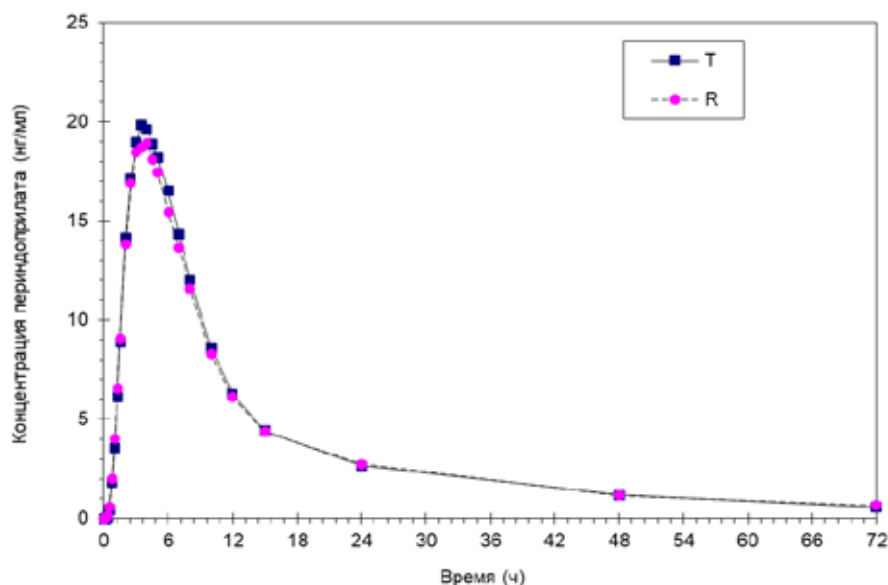


Рисунок 2. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприлата в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

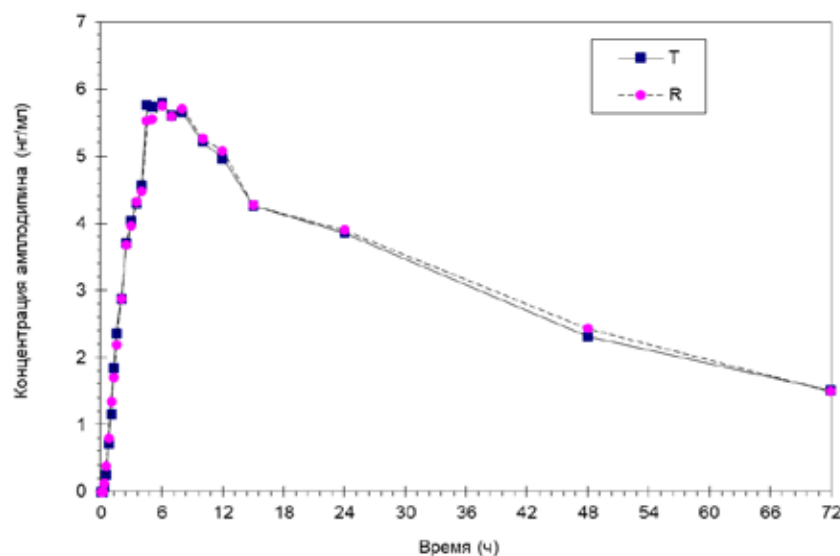


Рисунок 3. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации амлодипина в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена биологическая эквивалентность двух ЛП – Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ, и Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция.

90% доверительные интервалы, рассчитанные параметрическими методами для

ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и Стах, полностью входят в диапазон биоэквивалентности 80,00–125,00% для преобразованных данных. Это дает основания для заключения о биоэквивалентности тестового и референтного препаратов в отношении фармакокинетических параметров.

Профиль безопасности обоих ЛП – Битенза и Престанс – можно оценить как сопоставимый и удовлетворительный.

SUMMARY

L. I. Pokachailo
**BITENZA AND PRESTANCE:
 BIOEQUIVALENCE STUDY IN A SINGLE
 ORAL INTAKE**

The article is devoted to the experimental proof of biological equivalence of two drugs containing perindopril and amlodipine – Bitenza, 8/10 mg capsules manufactured by UE Minskintercaps, the Republic of Belarus, and Prestance, 10/10 mg tablets manufactured by Le Laboratoire Servier, France. The test was performed under conditions of a single oral intake by healthy volunteers on an empty stomach. As a result of the conducted research biological equivalence of medicinal products - Bitenza and Prestance – was established. For perindopril, perindoprilate and amlodipine, comparability criteria of maximum serum concentration after the drug intake and the area under the pharmacokinetic curve are followed. 90% confidence intervals for the expected mean values of the main pharmacokinetic parameters AUC and Cmax are fully within the bioequivalence range of 80.00–125.00%. The safety profile of both drugs is assessed as comparable and satisfactory.

Keywords: Bitenza, Prestance, amlodipine, perindopril, perindoprilate, bioequivalence.

ЛИТЕРАТУРА

1. 29 сентября – Всемирный День сердца. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/29-sentyabrya-vsemirnyy-den-serdtsa-/?ysclid=mpcxheaqvo350699296> (дата обращения: 16.03.2026).
2. Эпидемиология болезней сердца руководство к действию. – URL: <http://www.minzchie.by/menucatobrazlife/2017-10-24-17-46-18/4533-2021-10-07-06-44-19.html> (дата обращения: 16.03.2026).
3. Общая характеристика лекарственного препарата : [Престанс]. – URL: <https://www.rceth.by/NDfiles/pdfaeac/000575/OHLP.pdf> (дата обращения: 16.03.2026).
4. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Битенза. – URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register> (дата обращения: 16.03.2026).
5. Романова, И. С. Вопросы лекарственного взаимодействия в кардиологической практике. Акцент на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов / И. С. Романова // Рецепт. – 2025. – Т. 28, № 2. – С. 168–175. – DOI: 10.34883/PI.2025.28.2.007.
6. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study / M. E. Bertrand, R. Ferrari, W. J. Remme [et al.] // American heart journal. – 2010. – Vol. 159, N 5. – P. 795–802. – DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.042.
7. Леонова, М. В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина / М.В. Леонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 55–62.
8. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
9. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 79. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481ws-jaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
10. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 77. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/bd9/ga9qmu732f3sef7duto3zomhjfpxr0w1/cncd_21112016_77_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
11. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Приложение № 6. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
12. Guideline on Bioanalytical Method Validation / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf/ (date of access: 16.03.2026).

REFERENCES

1. September 29 is World Heart Day. URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-nasayte/29-sentyabrya-vsemirnyy-den-serdtsa-/?ysclid=mprcxeaqvo350699296> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
2. Epidemiology of heart disease: a guide to action. URL: <http://www.minzchie.by/menucator-brazli-fe/2017-10-24-17-46-18/4533-2021-10-07-06-44-19.html> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
3. General characteristics of the drug: [Pres-tans]. URL: <https://www.rceth.by/NDfiles/pd-feaec/000575/OHLP.pdf> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
4. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. Bitenza. URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
5. Romanova IS. Drug Interactions in Cardiology Practice: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers. Retsept. 2025;28(2):168–75. doi: 10.34883/PI.2025.28.2.007. (In Russ.)
6. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010;159(5):795–802. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.042
7. Leonova MV. Clinical pharmacology of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists: advantages of a combination of perindopril arginine and amlodipine. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010;9(8):55–62. (In Russ.)
8. On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
9. On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 79. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqyth-cojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
10. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 77. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/bd9/ga9qmu732f3sef7duto-3zomhjfpxr0w1/cncd_21112016_77_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
11. On Approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union. Appendix N 6. Requirements for the Validation of Bioanalytical Test Methods and Analysis of Biological Samples: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (date of access: 16.03.2026)

Адрес для корреспонденции:

220075, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Инженерная, 26,
УП «Минскинтеркапс»,
тел/факс: +375 (17) 230-16-82
e-mail: pokachailo@mic.by,
Покачайло Л. И.

Поступила 23.03.2026 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 614.2:615.1]:331.363

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.51>

Е. В. Игнатьева, Г. А. Хуткина, Т. А. Дорофеева

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА В ФАРМАЦИИ»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

С целью совершенствования образовательного процесса и повышения качества подготовки фармацевтических специалистов проведено исследование опыта организации переподготовки по специальности «Управление и экономика в фармации» в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Исследование выполнено путем анкетирования выпускников факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, освоивших образовательную программу переподготовки руководящих работников и специалистов, имеющих высшее образование, в 2023 и 2024 г. Результаты анкетирования первого выпуска учтены при разработке проекта нового образовательного стандарта и примерного учебного плана переподготовки по специальности «Управление и экономика в фармации». Показана удовлетворенность слушателей тематикой и объемом учебных часов по разделам обновленного учебного плана и полное его соответствие получаемой специальности.

Ключевые слова: переподготовка, управление и экономика в фармации, образовательный стандарт, фармацевтический специалист, анкетирование.

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 году в связи с принятием постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.05.2021 № 72 «О требованиях к занятию должностей служащих медицинских, фармацевтических работников» для занятия должности руководителя аптечной организации или его заместителя, кроме требований наличия диплома о высшем образовании по специальности «Фармация», сертификата о прохождении интернатуры (стажировки), стажа работы в должностях провизоров-специалистов не менее 5 лет, удостоверения о присвоении (подтверждении) первой или высшей квалификационной категории было установлено требование о наличии диплома о переподготовке на уровне высшего образования по специальности переподготовки «Управление и экономика в фармации» или наличии второго высшего образования или переподготовки по направлению образования «Экономика», группе специальностей «Экономика и управление» [1].

В связи с этим возникла потребность в организации проведения переподготовки по специальности «Управление и экономика в фармации». В лицензию на об-

разовательную деятельность учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ) включена соответствующая услуга по переподготовке руководящих работников и специалистов по специальности «Управление и экономика в фармации», что дает право университету проводить переподготовку по данной специальности. С целью удовлетворения заявок, поступающих от аптечных организаций, и личных заявлений провизоров в ВГМУ на кафедре фармации факультета повышения квалификации и переподготовки кадров (ФПК и ПК) была разработана учебно-программная документация для проведения переподготовки и организована реализация соответствующей образовательной программы переподготовки руководящих работников и специалистов, имеющих высшее образование. ВГМУ была успешно пройдена аккредитация переподготовки по специальности «Управление и экономика в фармации» и получено право выдачи дипломов о переподготовке по вышеназванной специальности.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке опыта организации и проведения переподготовки по специальности

«Управление и экономика в фармации» для последующего совершенствования образовательного процесса и повышения качества подготовки фармацевтических специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была разработана анкета, включающая 28 вопросов, целью которых было получить информацию о мотивации к прохождению переподготовки, об оценке содержания учебной программы переподготовки, качества проведения учебного процесса и условий предоставления образовательной услуги, самооценке результатов обучения.

Исследование проведено путем анкетирования 44 слушателей специальности переподготовки «Управление и экономика в фармации» после сдачи ими государственного экзамена.

В работе использованы теоретические методы исследования (анализ, синтез, сравнение, индукция) и эмпирические (анкетирование, наблюдение).

Статистическая обработка проведена с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый курс переподготовки состоялся с сентября по декабрь 2023 года. На этом курсе было обучено 26 слушателей, среди которых 3 занимали должности директора, 11 – заместителя директора, 3 – заведующего аптекой, 1 – заведующего ап-

течным складом, 1 – заместителя заведующего аптечным складом. Таким образом, в группе слушателей 53% уже занимали должности руководителей аптечной организации, 62% имели опыт работы более 20 лет (рисунки 1, 2). 57% слушателей имели стаж работы в занимаемой должности менее 5 лет (рисунок 3).

Важным аспектом для повышения эффективности обучения является мотивация слушателей на прохождение переподготовки. Как указали в анкетах сами респонденты, основными мотивами были возросшие требования к уровню профессиональной подготовки (17 человек, 65%), личная потребность в профессиональном развитии и повышении профессиональной компетенции (14 человек, 54%), требования законодательства (13 человек, 50%), перспективы карьерного роста (12 человек, 46%) (рисунок 4).

В 2023 году переподготовка проводилась в соответствии с образовательным стандартом переподготовки руководящих работников и специалистов по специальности 1-81 02 74 «Управление и экономика в фармации», утвержденным постановлением Министерства образования Республики Беларусь от 10.12.2020 № 299 [2], и типовым учебным планом переподготовки, утвержденным постановлением Министерства образования Республики Беларусь от 10.12.2020 № 300 [3], на основании которых в университете были разработаны учебный план, учебно-тематический план и учебные программы по дисциплинам переподготовки.

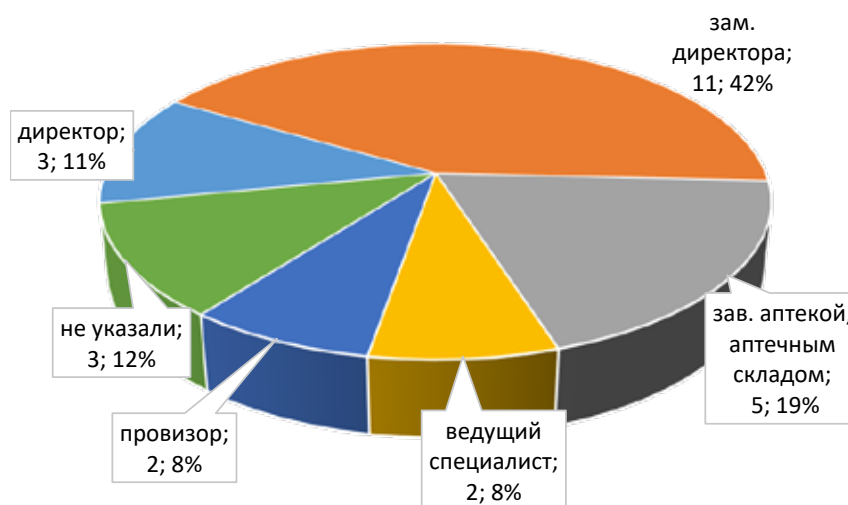


Рисунок 1. – Распределение респондентов (2023 г.) по занимаемой должности



Рисунок 2. – Распределение респондентов (2023 г.) по стажу работы после получения высшего фармацевтического образования

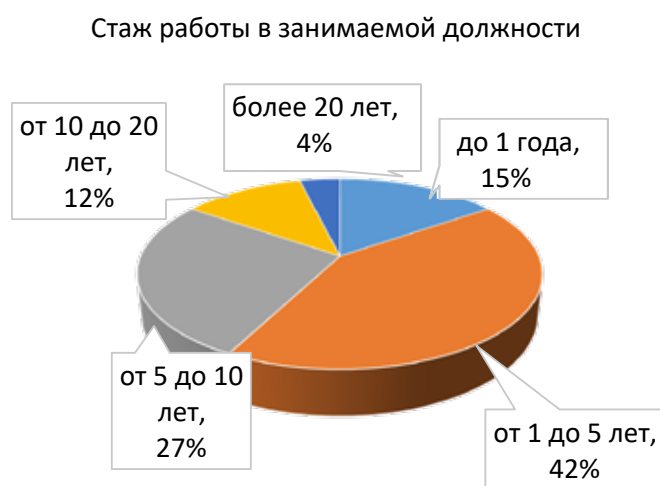


Рисунок 3. – Распределение респондентов (2023 г.) по стажу работы в занимаемой должности



Рисунок 4. – Распределение ответов респондентов (2023 г.) о мотивации к прохождению переподготовки

В соответствии с данными документами переподготовка проводилась в заочной форме, общая продолжительность составляла 4 месяца, всего 504 учебных часа, из которых 252 часа аудиторных занятий. Помимо 318 часов, отведенных на дисциплину «Управление, организация и экономика фармации», учебный план включал 124 часа по клинической фармакологии, 10 часов по основам идеологии белорусского государства, 24 часа по психологии и 28 часов по информационным технологиям в фармации.

По окончании обучения слушателям было предложено оценить соответствие содержания программы переподготовки получаемой специальности. Большинство слушателей (18, 69%) отметили, что содержание программы соответствует специальности, однако 6 респондентов отметили ее неполное соответствие, из них 5 человек (19%) посчитали лишним для подготовки к занятию должности руководителя аптечной организации изучение вопросов клинической фармакологии (рисунок 5).

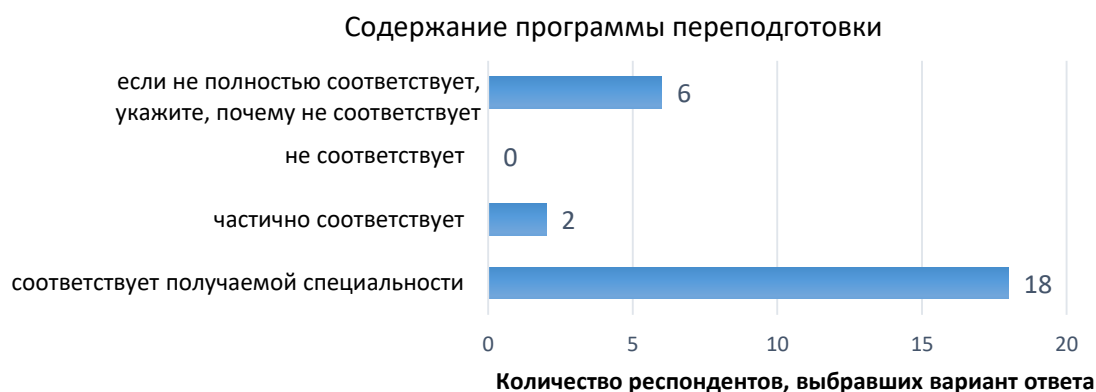


Рисунок 5. – Распределение ответов респондентов (2023 г.) о соответствии содержания программы переподготовки получаемой специальности

Также путем анкетирования мы хотели выяснить, изучение каких разделов учебной дисциплины «Управление, организация и экономика фармации» вызвало у слушателей наибольшие трудности. Как пока-

зал анализ анкет, у 15 респондентов (58%) возникли сложности с освоением раздела «Бухгалтерский учет и отчетность», у 10 (38%) – с вопросами финансового менеджмента (рисунок 6).



Рисунок 6. – Распределение ответов респондентов (2023 г.) о разделах дисциплины «Управление, организация и экономика фармации», вызвавших наибольшие трудности

Также анкета содержала вопросы, в которых респонденты могли высказаться, на изучение каких тем стоит выделить больше часов аудиторных занятий.

На предложенный вопрос «Что необходимо, на Ваш взгляд, изменить для повышения качества обучения на переподго-

товке?», 8 респондентов (31%) посчитали возможным увеличить объем аудиторных занятий за счет уменьшения объема самостоятельной работы, 3 (12%) – предложили проводить переподготовку в очной форме, 2 (8%) – увеличить сроки обучения (рисунок 7).

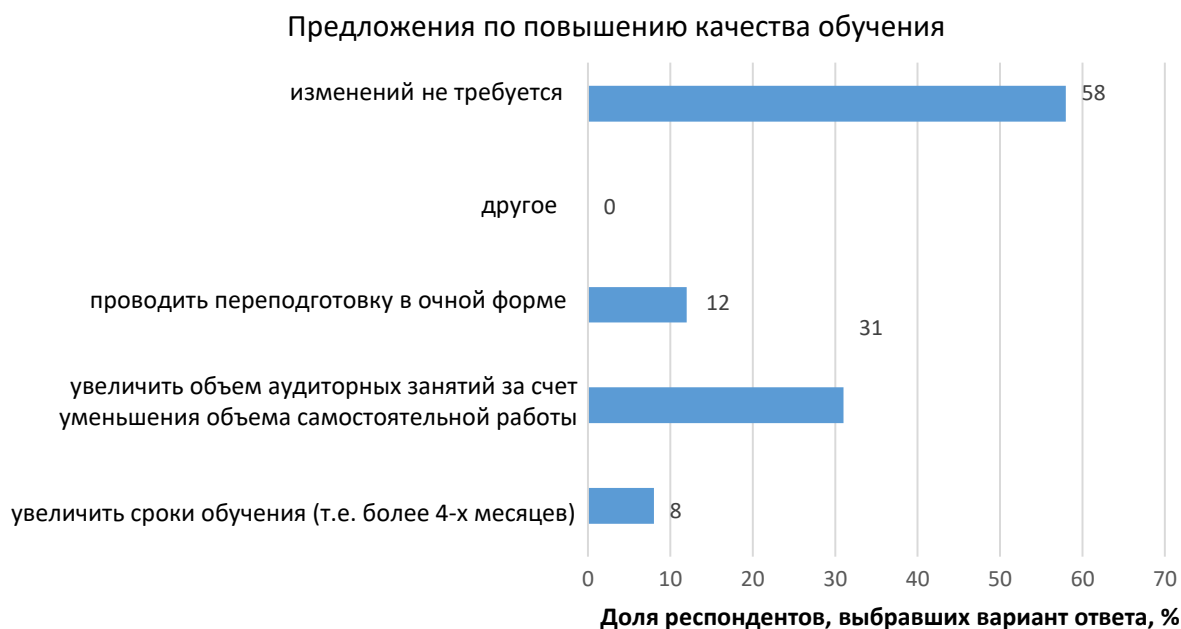


Рисунок 7. – Распределение предложений респондентов (2023 г.) по повышению качества обучения

При оценке общей удовлетворенности обучением из 26 респондентов 22 (85%)

оценили ее как «в целом вполне удовлетворен» (рисунок 8).

Общая удовлетворенность обучением на переподготовке

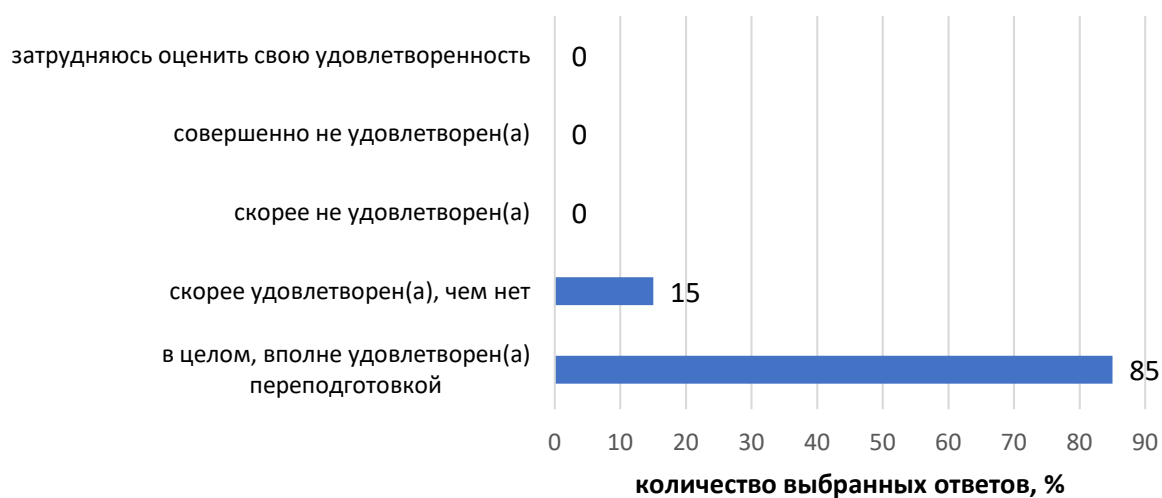


Рисунок 8. – Распределение ответов респондентов (2023 г.) об удовлетворенности обучением, %

54% респондентов отметили, что их квалификация после прохождения переподготовки существенно возросла, 42% – что их квалификация скорее повысилась, чем нет.

69% слушателей оценили уровень практической значимости содержания программы переподготовки для своей профессиональной деятельности как высокий, 31% – как средний.

Все предложения, высказанные слушателями переподготовки, были кафедрой проанализированы и учтены при подготовке проекта нового образовательного стандарта и примерного учебного плана переподготовки по специальности «Управление и экономика в фармации».

Новый образовательный стандарт переподготовки руководящих работников и специалистов, имеющих высшее образование, по специальности 9-09-0912-01 «Управление и экономика в фармации» был утвержден постановлением Министерства образования Республики Беларусь от 02.10.2023 № 157 [4], примерный учебный план по специальности утвержден первым заместителем Министра 06.10.2023 [5].

В соответствии с новой учебно-программной документацией сохранилась заочная форма переподготовки, продолжительность обучения – 4 месяца, количество учебных часов – 504, однако изменилось соотношение компонентов и учебных дисциплин. На государственный компонент,

включающий дисциплину «Идеология белорусского государства», модули «Правовое регулирование профессиональной деятельности» и «Охрана труда в профессиональной деятельности», отведено 54 часа. На компонент учреждения образования – 450 часов, включая 40 часов профессиональной психологии. Дисциплина «Управление, организация и экономика фармации», предусмотренная прежним учебным планом, была разделена на 2 дисциплины: фармацевтический менеджмент (144 часа) и организация и экономика фармации (266 часов). В новый учебный план не включены учебные дисциплины «Клиническая фармакология» и «Информационные технологии».

В сентябре–декабре 2024 года кафедрой фармации ФПК и ПК был проведен еще один курс переподготовки, на котором прошли обучение 18 специалистов. Из них 1 генеральный директор УП «Фармация», 5 директоров, 4 заместителя директора, 5 заведующих аптеками, 1 заведующий отделом и 1 заведующий областной контрольно-аналитической лабораторией. Таким образом, из 18 слушателей 10 (55%) на момент обучения уже занимали должности руководителей аптечной организации (рисунок 9), 78% слушателей имели стаж работы более 10 лет (рисунок 10), 61% слушателей работали в занимаемой на момент исследования должности менее 5 лет (рисунок 11).

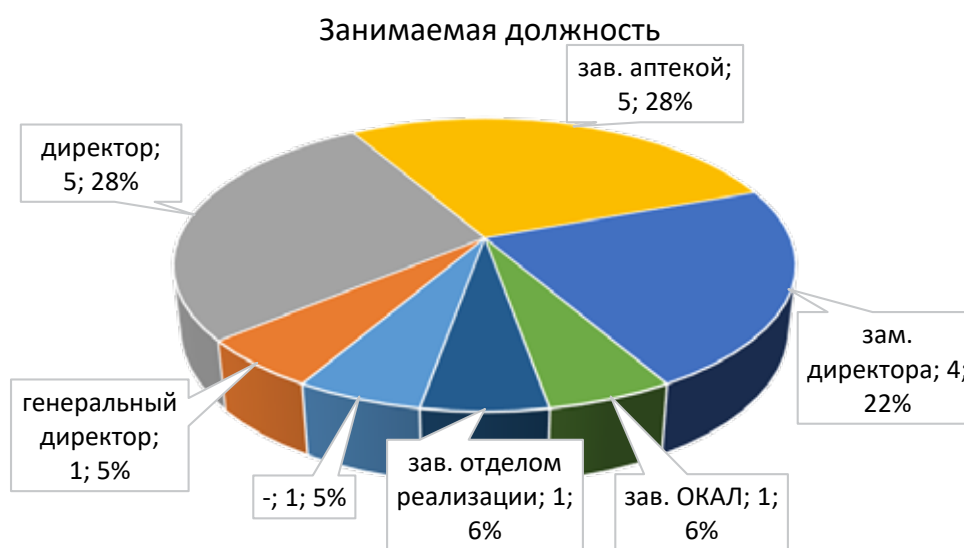


Рисунок 9. – Распределение респондентов (2024 г.) по занимаемой должности

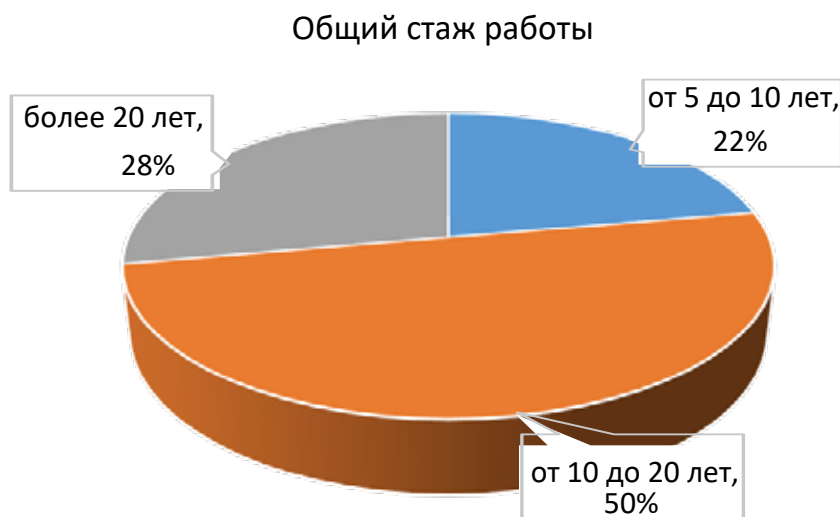


Рисунок 10. – Распределение респондентов (2024 г.) по стажу работы после получения высшего фармацевтического образования



Рисунок 11. – Распределение респондентов (2024 г.) по стажу работы в занимаемой должности

По сравнению с предыдущим курсом переподготовки было значительно меньше специалистов со стажем работы более 20 лет – 28% против 62% в 2023 году, и больше провизоров со стажем от 10 до 20 лет – 50% в 2024 году, 23% в 2023 году.

По стажу в занимаемой на момент прохождения переподготовки должности респонденты отличаются незначительно. Наибольшая доля пришлась на специалистов со стажем от 1 до 5 лет: в 2023 году – 42%, в 2024 – 39%, от 5 до 10 лет – 27% и 28% соответственно, значительно меньше доля лиц, занимавших данную должность

более 10 лет. Лица с небольшим стажем – до 1 года в должности – в 2023 году составляли 15% от обучавшихся, а в 2024 – 22%. Необходимость их переподготовки во многом обусловлена изменением законодательства и потребностью в получении новых знаний по занимаемой должности.

Сравнение слушателей двух курсов по занимаемым должностям показало, что в 2024 году больше проходило переподготовку директоров и генеральных директоров юридических лиц – 33% от количества обучающихся, а в предыдущем году только 11%. Увеличилась также доля заведующих

аптеками и аптечными складами с 19% в 2023 году до 28% в 2024 году. Доля провизоров-специалистов, проходивших переподготовку в 2023 году, составляла 8%, а в 2024 году слушатели, занимающие такие должности, на переподготовке не обучались, то есть все слушатели занимали должности либо руководителей юридических лиц (их заместителей), либо руководителей структурных подразделений.

Что касается мотивации прохождения переподготовки, то можно отметить изменение ее структуры среди слушателей

2024 года по сравнению со слушателями 2023 года. Среди ответов респондентов, проходивших переподготовку в 2024 году, отмечается значительный рост и преобладание таких мотивов, как личная потребность в профессиональном развитии, потребность в совершенствовании, и снижение доли респондентов, для которых стимулом к прохождению переподготовки явились возросшие требования к уровню профессиональной подготовки, нормы законодательства, перспективы карьерного роста (рисунок 12).

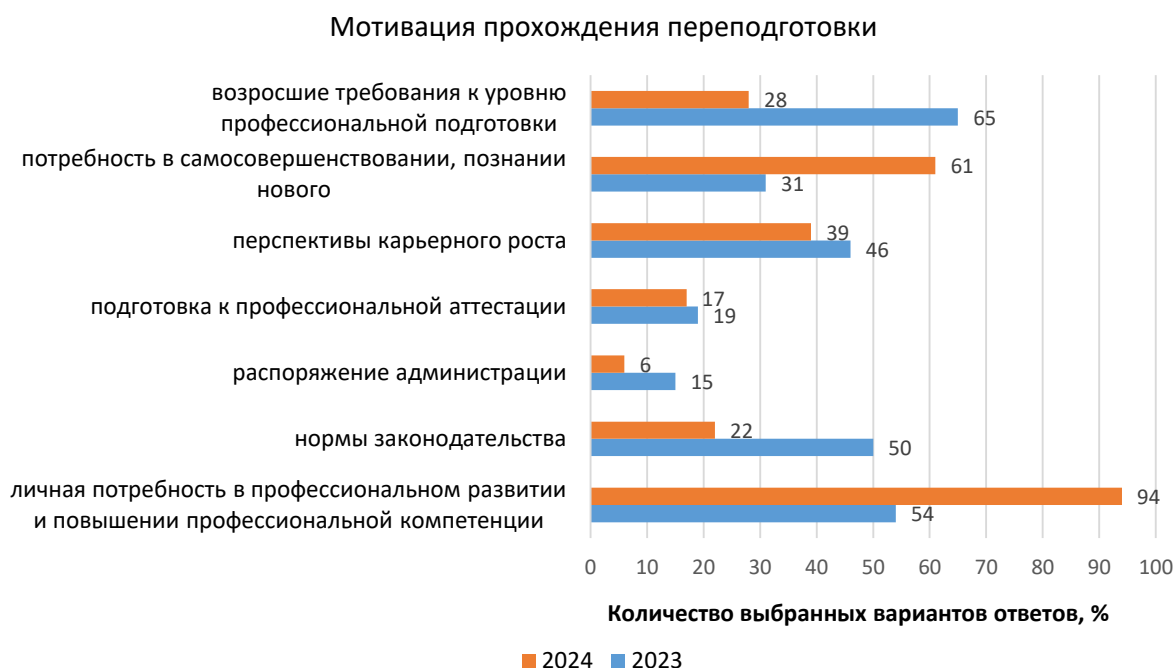


Рисунок 12. – Распределение ответов респондентов о мотивации к прохождению переподготовки

Изменилась оценка соответствия содержания программы переподготовки получаемой специальности: в 2024 году 100% слушателей отметили полное ее соответствие (рисунок 13).

Новым учебным планом переподготовки значительное количество часов предусмотрено на изучение дисциплины «Фармацевтический менеджмент». В результате ни один из слушателей 2024 года не указал в анкете, что у него возникли трудности с вопросами общего менеджмента, снизилась доля респондентов, имевших сложности с изучением финансового менеджмента. Однако в 2024 году увеличилась

до 72% доля слушателей, испытывавших трудности с разделом «Бухгалтерский учет и отчетность» (рисунок 14).

Из тем менеджмента, на которые требуется увеличить время аудиторных занятий, чаще всего респонденты выбирали стратегический менеджмент: 46% в 2023 году и 33% в 2024 году. Инновационный и антикризисный менеджмент в 2023 г. назвали 38% слушателей, а в 2024 г. только 17%. В целом с 19% в 2023 г. до 39% респондентов в 2024 г. увеличилось количество тех, кто считал, что изменения объема аудиторных занятий по фармацевтическому менеджменту не требуется (рисунок 15).

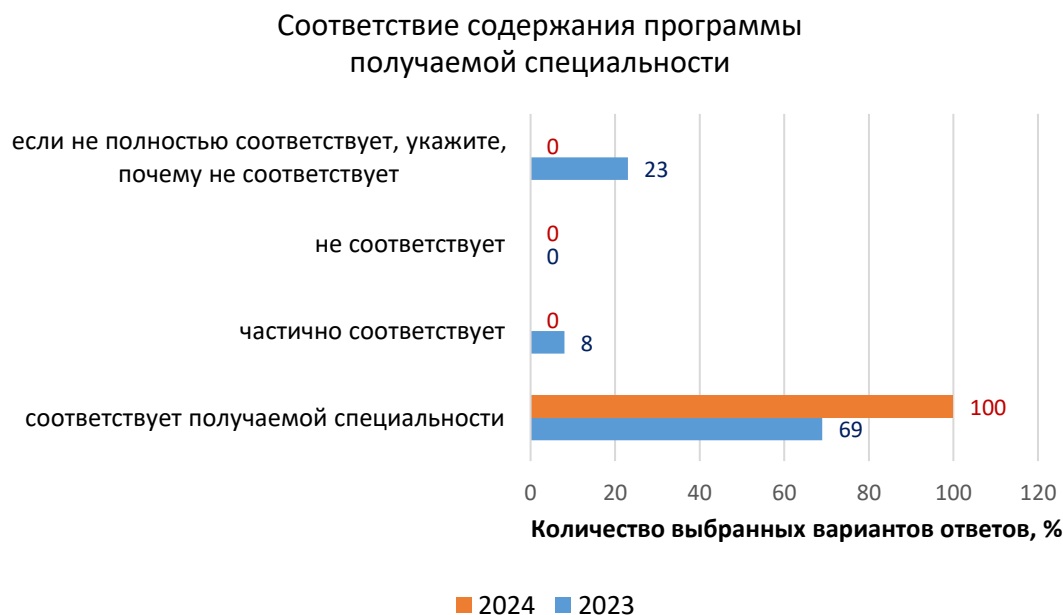


Рисунок 13. – Распределение ответов респондентов о соответствии содержания программы переподготовки получаемой специальности

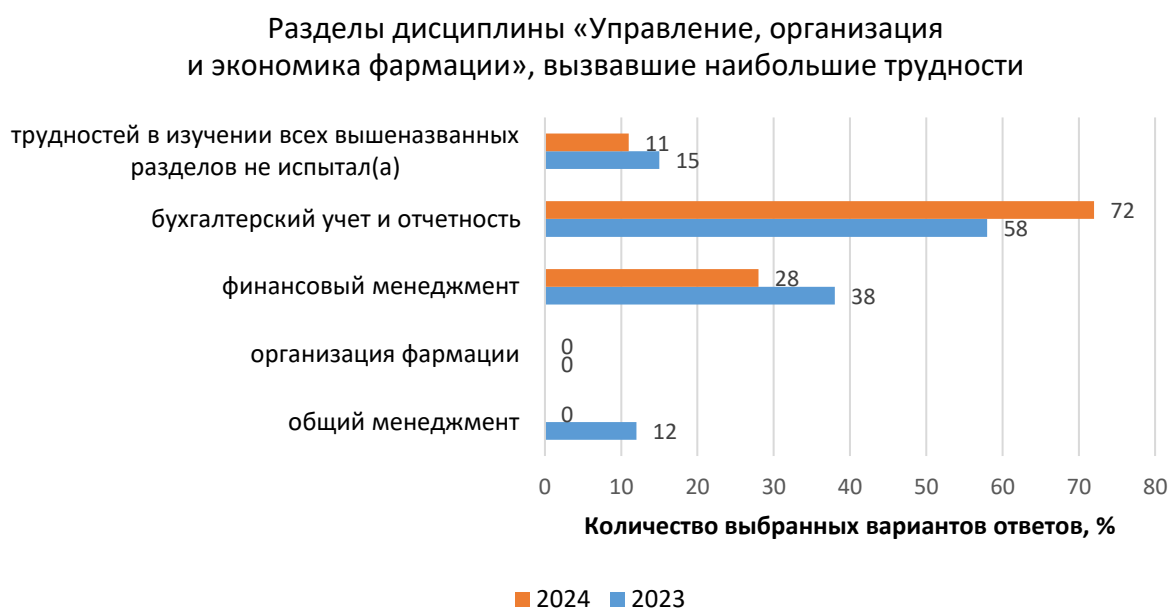


Рисунок 14. – Распределение ответов респондентов о разделах дисциплины «Управление, организация и экономика фармации», вызвавших наибольшие трудности

Около трети слушателей обоих курсов считали, что нет необходимости изменять объем аудиторных занятий по организации фармации. Однако значительная доля респондентов отметили целесообразность уделения большего внимания вопросам маркетинга (42% респондентов в 2023 г. и 28% в 2024 г.) и вопросам управления

субъектами хозяйствования (31% в 2023 г. и 28% в 2024 г.) (рисунок 16).

По темам блока «Государственное регулирование предпринимательской деятельности» количество слушателей, считающих что изменение объема учебных занятий не требуется, выросло с 35% в 2023 г. до 72% в 2024 г. (рисунок 17).

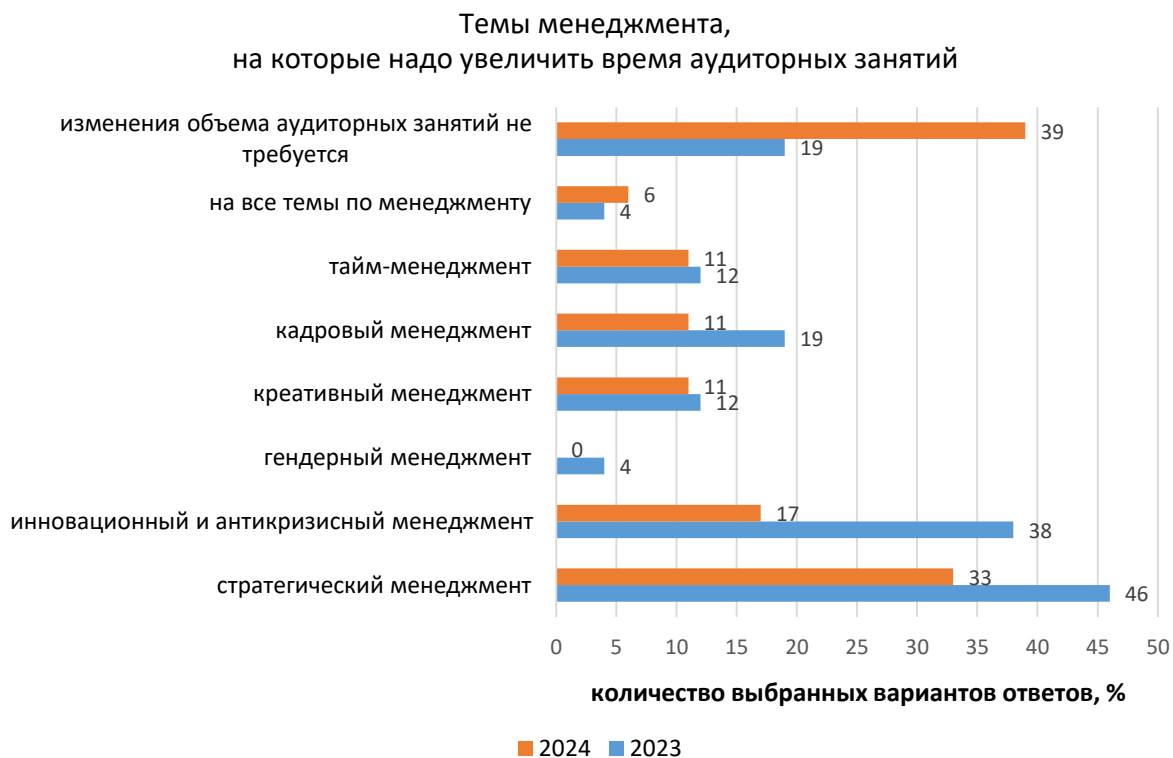


Рисунок 15. – Распределение ответов респондентов о разделах менеджмента, на которые надо увеличить время аудиторных занятий



Рисунок 16. – Распределение ответов респондентов о темах по организации фармации, на которые надо увеличить время аудиторных занятий



Рисунок 17. – Распределение ответов респондентов о темах по регулированию предпринимательской деятельности, на которые надо увеличить время аудиторных занятий

На вопрос «Что необходимо, на Ваш взгляд, изменить для повышения качества обучения?» в 2023 г. 31% слушателей предлагали увеличить объем аудиторных занятий за счет уменьшения объема самостоятельной

работы. В 2024 г. доля таких ответов снизилась до 11% (2 чел.). В 2023 г. 58% респондентов считали, что никаких изменений не требуется, в 2024 г. такой ответ выбрали 72% опрошенных (рисунок 18).



Рисунок 18. – Распределение предложений респондентов по повышению качества обучения

При оценке общей удовлетворенности обучением на переподготовке доля вполне удовлетворенных в 2023 г. составила 85%, в 2024 г. – 89% (рисунок 19).

На вопрос «Будут ли полученные на переподготовке знания полезны для Ва-

шей практической деятельности?» респонденты ответили так: да, несомненно – 65% в 2023 г. и 94% в 2024 г. Доля тех, кто считал, что полученные знания будут скорее полезны, чем нет, снизилась с 31% в 2023 г. до 6% в 2024 г. (рисунок 20).

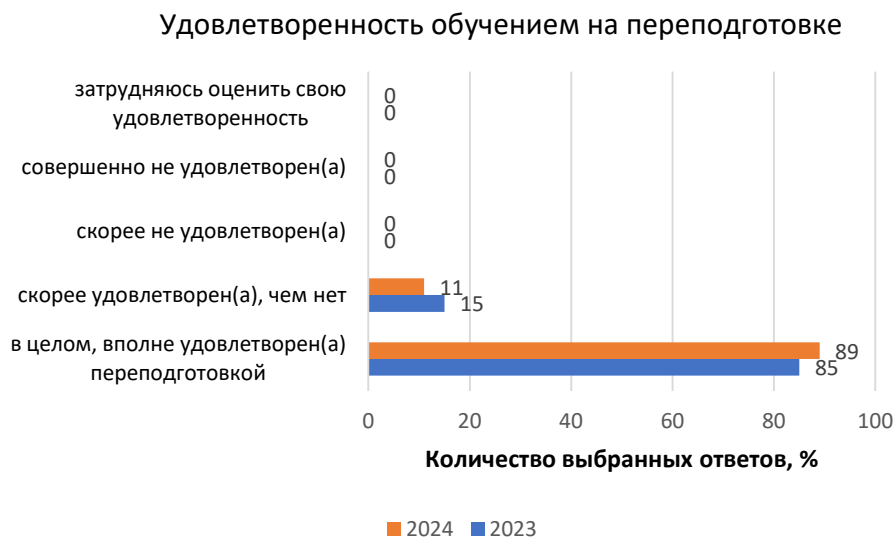


Рисунок 19. – Распределение ответов респондентов об удовлетворенности обучением

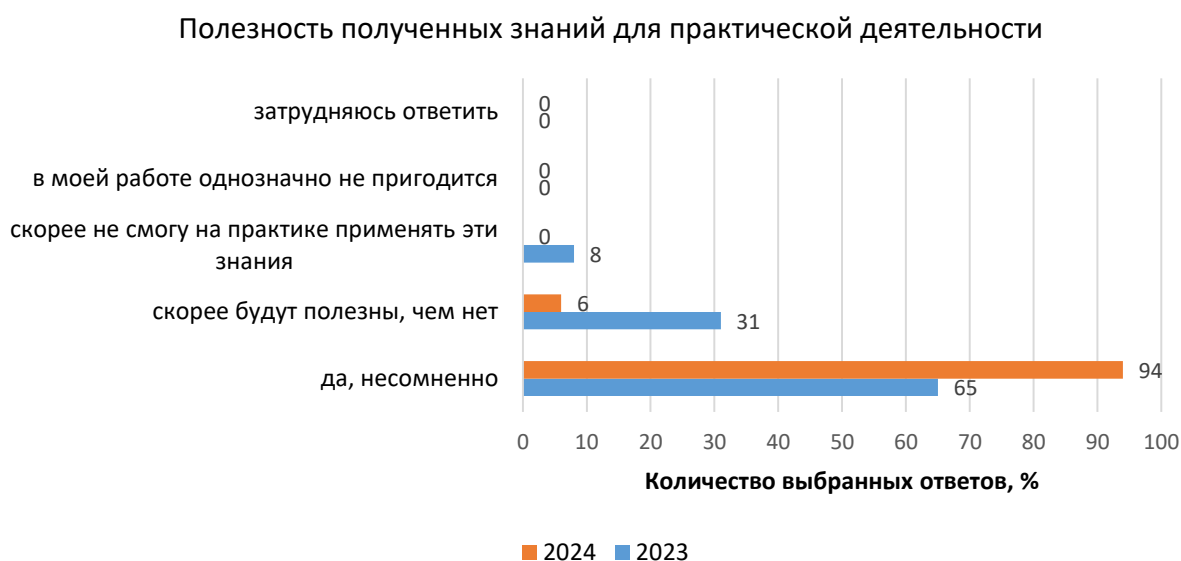


Рисунок 20. – Распределение ответов респондентов о полезности полученных знаний для практической деятельности

Уровень практической значимости содержания программы переподготовки для профессиональной деятельности оценили как высокий 69% респондентов в 2023 г. и 72% в 2024 г. (рисунок 21).

В соответствии с учебным планом по специальности переподготовки «Управление и экономика в фармации» итоговой аттестацией является государственный экзамен по дисциплинам «Фармацевтический

менеджмент» и «Организация и экономика фармации». Слушатели обоих курсов успешно выдержали госэкзамен, проде-

монстрировали высокий уровень знаний и получили диплом о переподготовке на уровне высшего образования.

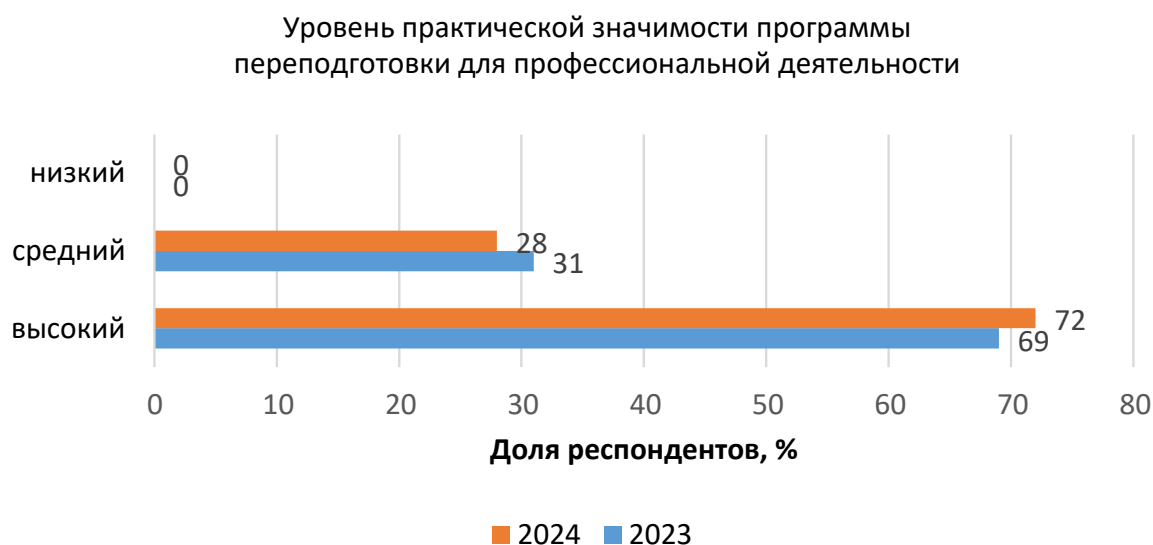


Рисунок 21. – Распределение ответов респондентов об уровне практической значимости программы переподготовки для профессиональной деятельности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анкетирования выпускников факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, освоивших образовательную программу переподготовки руководящих работников и специалистов, имеющих высшее образование, в 2023 и 2024 г., прослеживается большая удовлетворенность слушателей тематикой и объемом учебных часов по разделам обновленного учебного плана. Провизоры, обучавшиеся по новой программе переподготовки, отметили ее полное соответствие получаемой специальности.

В дальнейшем при необходимости проведения переподготовки кафедрой будут учтены пожелания слушателей по распределению часов по темам дисциплин «Фармацевтический менеджмент» и «Организация и экономика фармации», а именно больше аудиторных часов будет выделено на изучение разделов «Бухгалтерский учет и отчетность», «Стратегический менеджмент», «Маркетинг в фармации».

SUMMARY

A. V. Ihnatsyeva,
G. A. Hutkina, T. A. Dorofeeva
EXPERIENCE IN ORGANIZING
AND CONDUCTING RETRAINING
IN THE SPECIALTY "MANAGEMENT
AND ECONOMICS IN PHARMACY"

In order to improve the educational process and enhance the quality of training for pharmaceutical specialists a study was conducted on the experience of organizing retraining in the specialty "Management and Economics in Pharmacy" at Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. The study was conducted by making a questionnaire among the graduates of the Advanced Training and Retraining Faculty who completed the educational program for executives and specialists, having higher education, in 2023 and 2024. The results of the questionnaire for the first graduates were taken into account when developing a new educational standard and an approximate curriculum for retraining in the specialty "Management and Economics in Pharmacy." The learners' satisfaction with the subject mat-

ter and the amount of academic hours in the sections of the updated curriculum and its full compliance with the specialty being studied is demonstrated.

Keywords: retraining, management and economics in pharmacy, educational standard, pharmaceutical specialist, questionnaire.

ЛИТЕРАТУРА

1. О требованиях к занятию должностей служащих медицинских, фармацевтических работников : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31 мая 2021 г. № 72 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136859> (дата обращения: 01.12.2025)

2. Об утверждении образовательных стандартов переподготовки руководящих работников и специалистов по специальностям переподготовки : постановление М-ва образования Респ. Беларусь от 10 дек. 2020 г. 299 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136289p&p1=1> (дата обращения: 01.12.2025)

3. Об утверждении типовых учебных планов по специальностям переподготовки : постановление М-ва образования Респ. Беларусь от 10 дек. 2020 г. № 300 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136246p&p1=1> (дата обращения: 01.12.2025)

4. Об утверждении образовательных стандартов переподготовки руководящих работников и специалистов по специальностям переподготовки : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 2 окт. 2023 г. № 157 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_157.pdf (дата обращения: 01.12.2025)

5. Примерный учебный план по специальности переподготовки 9-09-00-12-01 «Управление и экономика в фармации». – URL: https://nihe.by/images/9-09-0912-01_%D0%A3%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B8_%D1%8D%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B0_%D0%B2_%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf (дата обращения: 01.12.2025)

REFERENCES

1. On the requirements for filling positions of medical and pharmaceutical workers: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 31 maia 2021 g № 72. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136859> (data obrashcheniia: 01.12.2025). (In Russ.)

2. On approval of educational standards for retraining of executives and specialists in retraining specialties: postanovlenie M-va obrazovaniia Resp Belarus' ot 10 dek 2020 g 299. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136289p&p1=1> (data obrashcheniia: 01.12.2025). (In Russ.)

3. On approval of standard curricula for retraining specialties: postanovlenie M-va obrazovaniia Resp Belarus' ot 10 dek 2020 g № 300. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136246p&p1=1> (data obrashcheniia: 01.12.2025). (In Russ.)

4. On approval of educational standards for retraining of executives and specialists in retraining specialties: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 2 okt 2023 g № 157. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_157.pdf (data obrashcheniia: 01.12.2025). (In Russ.)

5. Sample curriculum for the retraining specialty 9-09-00-12-01 “Management and Economics in Pharmacy”. URL: https://nihe.by/images/9-09-0912-01_%D0%A3%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B8_%D1%8D%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B0_%D0%B2_%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf (data obrashcheniia: 01.12.2025). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»,
кафедра фармации ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
e-mail: kafedra.farmacii.fpkipk@gmail.com,
Хуткина Г. А.

Поступила 16.02.2026 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 372.881.1:615.1]:159.9

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.65>**В. В. Царенкова, С. И. Шпановская**

ФОРМИРОВАНИЕ ИНОЯЗЫЧНОЙ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ У СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ОСНОВЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТНОГО ПОДХОДА

**Белорусский государственный технологический университет,
г. Минск, Республика Беларусь**

В статье рассматриваются особенности применения деятельностно-коммуникативного подхода в методике преподавания иностранного языка в условиях современного образовательного пространства. Актуальность темы обусловлена смещением целей языкового образования в сторону формирования способности обучающихся использовать иностранный язык как средство реального общения, а не только как объект усвоения языковых правил. В работе обобщены основные теоретические положения деятельностно-коммуникативного подхода и проанализированы практические аспекты его реализации в учебном процессе. Особое внимание уделяется характеристике коммуникативно-ориентированных заданий, использованию аутентичных материалов и организации речевого взаимодействия обучающихся. В качестве показателей эффективности рассматриваются уровень речевой активности, степень вовлеченности в учебную деятельность, способность к спонтанному высказыванию и мотивация к изучению иностранного языка.

Показано, что применение деятельностно-коммуникативного подхода способствует повышению практической направленности обучения и созданию условий для формирования коммуникативной компетенции обучающихся. Материалы статьи могут быть использованы в практике преподавания иностранных языков, а также при разработке учебно-методических материалов. В статье подчеркивается важность создания поддерживающей и стимулирующей образовательной среды, способствующей снижению языкового барьера, и развитию уверенности в использовании иностранного языка.

Ключевые слова: методика преподавания, иностранный язык, деятельностно-коммуникативный подход, речевая деятельность, обучение.

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе владение иностранным языком приобретает все большее практическое значение и выходит за рамки сугубо учебной дисциплины. Иностранный язык используется как средство общения в профессиональной, образовательной и социальной сферах, что определяет новые требования к процессу обучения. В связи с этим система образования ориентируется не только на усвоение языкового материала, но и на формирование у обучающихся способности применять язык в реальных коммуникативных ситуациях [1].

В работах отечественных и зарубежных авторов подчеркивается, что одним из наиболее распространенных подходов

в обучении иностранным языкам является деятельностно-коммуникативный подход. Данный подход ориентирован на формирование у обучающихся способности использовать иностранный язык в процессе общения и рассматривает язык прежде всего как средство взаимодействия между участниками образовательного процесса. Это определяет выбор методов обучения, направленных на активное включение обучающихся в речевую деятельность и создание условий для практического использования изучаемого языка. В научной литературе деятельностно-коммуникативный подход рассматривается как средство повышения речевой активности обучающихся, развития навыков устного общения и усиления мотивации к изучению языка [2, 3]. Вместе с тем анализ публикаций по-

казывает, что, несмотря на широкое распространение данного подхода, ряд вопросов остается недостаточно разработанным. В частности, в научных источниках не всегда четко определены показатели его эффективности в условиях массового обучения, а также способы адаптации коммуникативно-ориентированных заданий к различному уровню подготовки обучающихся [4].

Актуальность рассматриваемой проблемы усиливается в связи с изменениями, происходящими в образовательной практике. Обновление образовательных стандартов, внедрение цифровых технологий и рост требований к результатам обучения иностранным языкам требуют пересмотра традиционных методов преподавания. В этих условиях возрастает потребность в анализе современных подходов, ориентированных на практическое использование языка и активное включение обучающихся в процесс общения [5, 6].

Цель данной статьи – проанализировать возможности деятельностно-коммуникативного подхода в обучении иностранному языку применительно к подготовке специалистов фармацевтической отрасли. В работе рассматривается, как использование коммуникативных методик позволяет моделировать профессиональные ситуации (фармацевтическое консультирование, работа с англоязычной документацией и протоколами), а также оценивается эффективность данных методов для формирования иноязычной профессиональной компетенции провизора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологической основой статьи послужили положения деятельностно-коммуникативного подхода к обучению иностранным языкам, представленные в трудах отечественных и зарубежных авторов.

Материалом для анализа стали современные учебно-методические комплексы по иностранному языку, применяемые в учреждениях высшего образования, а также практические примеры использования коммуникативно-ориентированных заданий в учебном процессе. В качестве учебных материалов рассматривались тексты, диалоги, аудио- и видеоматериалы, презентации конференций и симпозиумов, медицинские журналы и публикации на

изучаемом языке, что создавало реальную языковую среду и способствовало студентам адаптироваться к специфике медицинской терминологии и стиля изложения. Отдельное внимание уделялось заданиям, предполагающим взаимодействие обучающихся друг с другом, работу в парах и малых группах, а также обсуждение предложенных ситуаций.

В ходе работы использовались общенаучные и специальные методы. К общенаучным методам отнесены анализ и обобщение педагогической и методической литературы, а также сравнение различных подходов к обучению иностранному языку. Эти методы позволили определить особенности коммуникативного подхода и выявить его отличия от традиционных форм обучения.

К специальным методам относятся наблюдение за учебным процессом, анализ содержания и структуры учебных заданий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ практической реализации деятельностно-коммуникативного подхода в процессе преподавания иностранного языка позволил выявить ряд устойчивых изменений, отражающих как трансформацию организации учебной деятельности, так и повышение уровня сформированности речевых умений обучающихся. В ходе применения коммуникативно-ориентированных методов было зафиксировано увеличение доли устных высказываний, снижение количества репродуктивных ответов и рост инициативных реплик в диалогах, что свидетельствует об активизации речевого взаимодействия на занятии.

Методические основания выявленных изменений соотносятся с положениями, представленными в работах Е. Е. Герасименко, которая выделяет следующие принципы, лежащие в основе деятельностно-коммуникативной методики: открытость речевой деятельности обучающихся, наличие обратной связи, акцент на содержании высказывания, а не на форме, и минимальное вмешательство со стороны преподавателя [1]. Реализация данных принципов способствует смещению акцента с формального заучивания профессиональной лексики на ее функциональное использование в реальной аптечной практике. Студенты-фармацевты решают

ситуационные задачи, имитирующие профессиональную деятельность (например, фармацевтическое консультирование при выборе безрецептурных препаратов, работа с рецептурой, разъяснение правил приёма лекарственных средств), что развивает умение применять полученные знания в нестандартных ситуациях и стимулирует критическое мышление.

По мнению профессора медицины Университета Джона Хопкинса Дэвида Блумберга, обучение медицинским специальностям должно включать активные формы взаимодействия студентов с врачами-практиками и пациентами. Такой подход развивает практические навыки, критическое мышление и способность решать реальные медицинские задачи. Именно поэтому деятельностно-коммуникативные методы становятся неотъемлемой частью учебного процесса [6].

К числу ключевых практических показателей эффективности коммуникативного подхода относится изменение структуры учебного времени. При его применении увеличивается доля речевой практики за счет сокращения изолированного объяснения языкового материала. Формирование командных проектов, связанных с исследованием научных статей, презентациями докладов, написанием тезисов на международных медицинских форумах, способствует профессиональному общению на международном уровне и развитию критического мышления. Наблюдения показывают, что при включении парной и групповой работы обучающиеся используют иностранный язык в среднем в полтора-два раза чаще по сравнению с традиционным форматом занятия, где преобладают фронтальные формы взаимодействия. Это обеспечивает более равномерное распределение речевой активности между участниками образовательного процесса и создает условия для вовлечения каждого обучающегося в коммуникацию.

Важную роль в развитии речевых умений играет использование аутентичных материалов. Как отмечают Г. А. Касумова и А. А. Васильева, «включение аутентичных документов (в частности аудиовизуального материала) в преподавание иностранного языка является способом сформировать и развить навыки, связанные с устной речью» [4]. Работа с такими материалами способствует развитию навыков

восприятия и понимания устной речи, а также повышает готовность обучающихся к участию в спонтанном речевом взаимодействии.

Практическое применение коммуникативно-ориентированных заданий на занятиях иностранного языка позволило выделить ряд показателей, используемых для оценки их результативности. К ним относятся уровень понимания устной речи на слух, способность поддерживать диалог без опоры на заученные речевые образцы, адекватность использования лексических единиц в контексте и готовность к импровизации. Анализ выполнения ролевых игр и ситуативных упражнений показал, что обучающиеся быстрее адаптируются к изменяющимся условиям общения и реже прибегают к родному языку при возникновении затруднений [7, 8].

Особое значение имеют результаты, связанные с мотивационной сферой. Использование заданий, моделирующих реальные жизненные ситуации, способствует формированию устойчивого интереса к изучению иностранного языка. Регулярное проведение дебатов, ролевых игр, моделирования клинических ситуаций способствует развитию умения вести переговоры, обсуждать диагнозы и назначения лечения, аргументированно представлять свою позицию коллегам и пациентам. Организация индивидуальных заданий по работе с медицинскими порталами, электронными библиотеками, специализированными базами данных стимулирует осознанное изучение новой лексики и грамматических конструкций, формируя способности к саморазвитию и самосовершенствованию. Это проявляется в снижении пассивности на занятиях, увеличении количества добровольных ответов и росте готовности к участию в дискуссиях и проектной деятельности. Подобные изменения рассматриваются как важный показатель внутренней учебной мотивации [9, 10]. В отличие от традиционных лексико-грамматических упражнений, данные задания воссоздавали контекст работы в аптеке или фармацевтической компании (например, консультирование пациента, разбор рекламаций по качеству лекарственных средств, обсуждение взаимодействия препаратов), где языковая форма подчинялась решению конкретной профессиональной задачи.

Важнейшим условием реализации деятельностно-коммуникативного подхода стало систематическое использование аутентичных материалов фармацевтической направленности (оригинальных инструкций к препаратам (Patient Information Leaflets), подкастов практикующих фармацевтов, видеозаписей симуляций «провизор – клиент», статей из международных профильных журналов). Они выступали не просто источником информации, но и стимулом для живого обсуждения, погружая обучающихся в естественную языковую среду их будущей профессии.

Организация речевого взаимодействия выстраивалась на основе парной и групповой работы («interactive learning»), воспроизводящей командную работу в аптеке или исследовательском отделе. Это позволило сместить фокус внимания с фигуры преподавателя на активное сотрудничество самих студентов, создавало безопасную атмосферу для преодоления языкового барьера при обсуждении сложных медицинских и химических тем.

Для оценки методической результативности предложенного комплекса профессионально ориентированных заданий были выделены следующие показатели эффективности:

- уровень речевой активности в профессиональном контексте: фиксировалось количественное и качественное увеличение реплик студентов на занятии при обсуждении фармацевтических кейсов, а также снижение времени, затрачиваемого на подготовку ответа (например, при формулировании рекомендаций по приему лекарственных препаратов);

- степень вовлеченности в квазипрофессиональную деятельность: оценивалась через инициативность студентов при выполнении групповых проектов (например, разработка и презентация буклета о безопасном хранении антибиотиков) и готовность включаться в решение коммуникативных задач «аптека – пациент»;

- способность к спонтанному профессиональному высказыванию: проверялась в ситуациях, требующих незамедлительной языковой реакции без предварительной опоры на текст (например, спонтанный ответ на «жалобу» или нестандартный вопрос сложного клиента в симуляционной игре);

- профессиональная мотивация к изучению иностранного языка: демонстрировала положительную динамику, выраженную в росте понимания ценности языка для будущей карьеры (чтение зарубежных формуляров, участие в международных конференциях) и снижении страха сделать ошибку перед «пациентом».

Анализ применения деятельностно-коммуникативного подхода в практике преподавания иностранного языка показывает, что данный подход обеспечивает более тесную связь между усвоением языковых знаний и их практическим применением. Наибольшую эффективность демонстрируют комбинированные модели занятий, в которых коммуникативные задания сочетаются с целенаправленной работой над языковой формой. Такой формат позволяет сохранить системность обучения и одновременно развивать навыки спонтанного речевого взаимодействия.

Вместе с тем реализация деятельностно-коммуникативного подхода сталкивается с рядом трудностей организационного характера. Прежде всего, речь идет о недостаточной инфраструктурной поддержке образовательных учреждений и ограниченных возможностях вовлечения практикующих специалистов в образовательный процесс. Эти факторы создают препятствия для полноценного освоения студентами необходимого объема информации и навыков.

Кроме того, внедрение новых технологий и методик требует постоянного обновления учебной программы, изменения подходов к аттестации и оценки результатов обучения. Особое значение приобретает проблема психологической готовности самих обучающихся к активному участию в образовательном процессе. Студенты сталкиваются с необходимостью самостоятельно усваивать большой объем материала, разрабатывать собственные стратегии поведения в сложных ситуациях и преодолевать стрессовые состояния, возникающие в условиях реальной клинической практики [11, 12].

Таким образом анализ научно-педагогических исследований показывает, что деятельностно-коммуникативный подход способствует повышению качества обучения иностранному языку за счет развития реальных речевых умений, роста учебной мотивации и активного включе-

ния обучающихся в процесс общения [12]. Это подтверждает целесообразность его системного применения в современной образовательной практике и создает основу для дальнейшего методического совершенствования процесса преподавания иностранных языков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной статьи было рассмотрено применение деятельностно-коммуникативного подхода в методике преподавания иностранного языка с позиций его теоретических оснований и практической реализации в современном образовательном пространстве.

Проведенный анализ позволил выявить, что данный подход ориентирован прежде всего на формирование способности использовать иностранный язык как средство реального общения, что способствует эффективному овладению студентами иностранным языком как средством профессионального общения и академической мобильности.

Показано, что деятельностно-коммуникативный подход основывается на включении студентов в активную речевую деятельность, моделировании аутентичных коммуникативных ситуаций и использовании заданий, предполагающих взаимодействие и совместное решение учебных задач. Такая организация учебного процесса способствует развитию речевой инициативы, повышению мотивации и формированию устойчивых навыков устного и письменного общения на иностранном языке.

Деятельностно-коммуникативный подход обладает значительным потенциалом для повышения практической направленности обучения иностранному языку. Его системное применение позволяет обеспечить более тесную связь между усвоением языкового материала и его использованием в реальных коммуникативных ситуациях. Представленные в статье результаты и обобщения могут быть использованы в практике преподавания иностранных языков, а также при разработке и корректировке учебно-методических материалов, ориентированных на развитие коммуникативной компетенции обучающихся.

SUMMARY

V. V. Tsarenkova, S. I. Shpanovskaya
FACILITIES FOR USING
COMMUNICATIVE LANGUAGE
TEACHING APPROACH FOR
THE STUDENTS OF THE
PHARMACEUTICAL FACULTY

This article examines specifics of application of the performance-communicative approach in modern foreign language teaching methodology. The relevance of this topic is determined by a shift in the language educational goals for the students to form skills in using a foreign language as a means of real communication rather than a subject of acquiring foreign language rules. The paper outlines the main theoretical foundations of the performance-communicative approach and evaluates practical aspects of its application in the educational process. Special attention is given to the characteristics of communicative-oriented tasks, integration of authentic materials and organization of student communicative interaction. Effectiveness indicators are measured by students' speech activity, engagement levels in educational activity, spontaneity in expression and motivation for learning a foreign language.

It is stated that application of the performance-communicative approach enhances the practical focus of education and fosters proper conditions to form students' communicative competence. These findings offer valuable insights in the practice of teaching foreign languages as well as developing teaching materials. Furthermore, the article highlights the necessity of creating supportive and stimulating environment contributing to reduction in a language barrier and building confidence while using a foreign language.

Keywords: foreign language teaching methodology, foreign language, performance-communicative approach, speech activity, education.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко, Е. Е. Особенности коммуникативной методики преподавания иностранных языков / Е. Е. Герасименко // Вестник Шадринского государственного педагогического университета. – 2021. – № 1. – С. 35–37. – DOI: 10.52772/25420291_2021_1_35.

2. Гарипова, А. Н. Коммуникативный подход как эффективное средство формирования

межкультурной компетенции студентов спортивного профиля / А. Н. Гарипова, З. И. Павицкая // Наука и спорт: современные тенденции. – 2024. – Т. 12, № S2. – С. 194–199. – DOI: 10.36028/2308-8826-2024-12-S2-194-199.

3. Al-Amri, H. M. Digital storytelling as a communicative language teaching based method in EFL classrooms / H. M. Al-Amri // Arab World English Journal. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 270–281. – DOI: 10.24093/awej/vol11no1.20.

4. Касумова, Г. А. Аутентичный аудиовизуальный материал как инструмент развития коммуникативных навыков у студентов неязыковых вузов / Г. А. Касумова, А. А. Васильева // Педагогическое образование в России. – 2023. – № 5. – С. 117–125.

5. Скачинская, И. А. Роль и значение коммуникативных ситуаций в обучении говорению на иностранном языке в неязыковом вузе / И. А. Скачинская. – Минск : Белорус. гос. мед. ун-т, 2025. – URL: https://www.bsmu.by/upload/docs/kafedri/k_inostr_yaz/2025-2/%D0%A1%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%98%D0%90_%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F.pdf (дата обращения: 10.12.2025).

6. An evaluative study for communicative language teaching (CLT) on online teaching and learning in higher education: Indonesian and Malaysian university context / M. Taridi, Risnita, M. F. M. Yaakob, M. Khairani // Education and information technologies. – 2024. – Vol. 29, N 9. – P. 10611–10647. – DOI: 10.1007/s10639-023-12221-6.

7. Перевышко, А. И. Коммуникативный подход в обучении иностранному языку / А. И. Перевышко, Е. В. Юшкевич // Преподавание иностранных языков в поликультурном мире: традиции, инновации, перспективы : сб. ст. III Междунар. науч.-практ. конф., г. Минск, 25 марта 2021 г. – Минск : Белорус. гос. пед. ун-т им. М. Танка, 2021. – С. 175–178. – URL: https://libeloc.bsuir.by/bitstream/123456789/44929/1/Perevyshko_Kommunikativnyy1.pdf (дата обращения: 10.12.2025).

8. Teng, M. F. Communicative and task-based language teaching: where are we now? / M. F. Teng, E. Z. Wen, D. Li // The Language Learning Journal. – 2025. – Vol. 53, N 6. – P. 1–9. – DOI: 10.1080/09571736.2025.2572673.

9. Qasserras, L. Systematic review of communicative language teaching (CLT) in language education: a balanced perspective / L. Qasserras // European journal of education and pedagogy. – 2023. – Vol. 4, N 6. – P. 17–23. – DOI: 10.24018/ejedu.2023.4.6.763.

10. Zhou, D. The role of teacher–student developmental relationships in linking communicative language teaching and communicative competence / D. Zhou, Q. Li // Frontiers in psychol-

ogy. – 2025. – Vol. 16. – Art. 16354280. – DOI: 10.3389/fpsyg.2025.1635428.

11. Зимняя, И. А. Педагогическая психология : учеб. для вузов / И. А. Зимняя. – 2-е изд., доп., испр. и перераб. – Москва : Логос, 2005. – 384 с.

12. Пассов, Е. И. Коммуникативный метод обучения иноязычному говорению / Е. И. Пассов. – 2-е изд. – Москва : Просвещение, 1991. – 223 с.

REFERENCES

1. Gerasimenko EE. Features of the communicative methodology of teaching foreign languages. Vestnik Shadrinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2021;(1):35–7. doi: 10.52772/25420291_2021_1_35. (In Russ.)

2. Garipova AN, Pavitskaia ZI. Communicative approach as an effective means of developing intercultural competence in sports students. Nauka i sport: sovremennye tendentsii. 2024;12(S2):194–9. doi: 10.36028/2308-8826-2024-12-S2-194-199. (In Russ.)

3. Al-Amri HM. Digital storytelling as a communicative language teaching based method in EFL classrooms. Arab World English Journal. 2020;11(1):270–81. doi: 10.24093/awej/vol-11no1.20

4. Kasumova GA, Vasil'eva AA. Authentic audiovisual material as a tool for developing communication skills in students of non-linguistic universities. Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii. 2023;(5):117–25. (In Russ.)

5. Skachinskaia IA. The role and importance of communicative situations in teaching speaking in a foreign language at a non-linguistic university. Minsk, RB: Belarus. gos. med. un-t; 2025. URL: https://www.bsmu.by/upload/docs/kafedri/k_inostr_yaz/2025-2/%D0%A1%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%98%D0%90_%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F.pdf (data ob-rashcheniia: 10.12.2025). (In Russ.)

6. An evaluative study for communicative language teaching (CLT) on online teaching and learning in higher education: Indonesian and Malaysian university context / M. Taridi, Risnita, M. F. M. Yaakob, M. Khairani // Education and information technologies. – 2024. – Vol. 29, N 9. – P. 10611–10647. – DOI: 10.1007/s10639-023-12221-6.

7. Perevyshko AI, Iushkevich EV. Communicative approach in teaching foreign languages. V: Prepodavanie inostrannykh iazykov v polikul'turnom mire: traditsii, innovatsii, perspektivy: sb st III Mezhdunar nauch-prakt konf, Minsk, 25 marta 2021 g. Minsk, RB: Belarus gos pedun-tim. M. Tanka; 2021. s. 175–8. URL: <https://libeloc.bsuir.by/bitstream/123456789/44929/1/>

Perevyshko_Kommunikativnyy1.pdf (data obrashcheniia: 10.12.2025). (In Russ.)

8. Teng MF, Wen EZ, Li D. Communicative and task-based language teaching: where are we now? *The Language Learning Journal*. 2025;53(6):1–9. doi: 10.1080/09571736.2025.2572673

9. Qasserras L. Systematic review of communicative language teaching (CLT) in language education: a balanced perspective. *European Journal of Education and Pedagogy*. 2023;4(6):17–23. doi: 10.24018/ejedu.2023.4.6.763

10. Zhou D, Li Q. The role of teacher–student developmental relationships in linking communicative language teaching and communicative competence. *Front Psychol*. 2025;16(Art 1635428). doi: 10.3389/fpsyg.2025.1635428

11. Zimniaia IA. *Educational psychology: ucheb dlia vuzov*. 2-e izd, dop, ispr i pererab. Moskva, RF: Logos; 2005. 384 s. (In Russ.)

12. Passov EI. *Communicative method of teaching foreign language speaking*. 2-e izd. Moskva, RF: Prosveshchenie; 1991. 223 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220006, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Свердлова, 13а,
Белорусский государственный
технологический университет,
тел. (+375 17) 226 10 82,
alexej0779@yandex.ru, vvalery@inbox.ru,
Царенкова В. В.

Поступила 10.02.2026 г.

ОБЗОРЫ

УДК: 004.8:615.012

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.72>А. С. Максимов¹, Ж. М. Дергачёва²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В РАННЕЙ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

¹ООО «Искамед», г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

В статье представлен систематический обзор применения методов машинного обучения на раннем этапе разработки лекарственных средств. Рассмотрены три ключевые стадии: поиск соединений-хитов, установление механизма действия и трансляционные исследования. Показано, что графовые нейронные сети (D-MPNN) и гибридные подходы (Deer Docking) позволяют значительно повысить эффективность виртуального скрининга, а генеративные модели – вариационные автоэнкодеры, нормализующие потоки, диффузионные модели и трансформеры – обеспечивают целенаправленный дизайн новых молекул с заданными свойствами, выходя за пределы существующих химических библиотек. В области предсказания структуры белков проанализирована эволюция от AlphaFold2 и RoseTTAFold к языковым моделям белка (OmegaFold, ESMFold), которые позволяют преодолевать ограничения, связанные с отсутствием эволюционной информации. Рассмотрены диффузионные подходы к молекулярному докингу (DiffDock) и дизайну белков (RFdiffusion), демонстрирующие переход от эвристических методов к непрерывному генеративному моделированию. Отдельное внимание уделено трансферному обучению на примере Geneformer для анализа одноклеточных транскриптомов, а также интеграции прогностических моделей ADMET (ADMET-AI) для многопараметрической оптимизации кандидатов. Сформулированы ключевые вызовы: интерпретируемость моделей, экспериментальная валидация *in silico* предсказаний, регуляторное признание вычислительных подходов и необходимость развития открытых репозиторий данных высокого качества. Сделан вывод, что методы машинного обучения не заменяют, а дополняют традиционные экспериментальные подходы, формируя основу для нового междисциплинарного направления на стыке химической биологии и data science.

Ключевые слова: машинное обучение, ранняя разработка лекарственных средств, виртуальный скрининг, генеративные модели, графовые нейронные сети, предсказание структуры белков, AlphaFold, языковые модели белка, молекулярный докинг, диффузионные модели, ADMET-прогнозирование, токсичность, трансферное обучение, интерпретируемость моделей.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс вывода нового лекарственного препарата (ЛП) на рынок сопряжен с высокими временными и финансовыми затратами: от оригинальной идеи до регистрации проходит, по различным оценкам, порядка десятилетия, а совокупные инвестиции в разработку одного успешно зарегистрированного препарата, по доступным оценкам, исчисляются миллиардами долларов США. При этом значительная доля кандидатов отсеивается на различных эта-

пах, что делает эту область одной из самых рискованных в сфере биомедицинских исследований [1].

Машинное обучение (МО) позволяет оптимизировать процесс открытия ЛП. Благодаря растущему числу общедоступных и частных крупномасштабных биологических и химических наборов данных методы МО становятся полезным инструментом, способным дополнить традиционный процесс разработки лекарственного средства (ЛС). В этой статье мы обсуждаем интеграцию МО в раннюю

разработку ЛС. В частности, рассматриваем ряд подходов, направленных на ускорение первоначального обнаружения соединений-хитов, выяснение механизма действия (МД) и оптимизацию химических свойств.

Традиционный экспериментальный конвейер в ранней разработке включает несколько последовательных этапов [2, 3]. После идентификации и валидации биологической мишени активные вещества обнаруживают, как правило, с помощью высокопроизводительного скрининга (high-throughput screening, HTS) библиотек соединений. Соединения-хиты, выявленные в ходе такого скрининга, в дальнейшем исследуют для установления МД, изучения зависимости «структура-активность» и оценки эффективности *in vivo*. Однако этот традиционный подход характеризуется высоким уровнем неудач: примерно 90% соединений-кандидатов отсеиваются на пути от I фазы клинической разработки до регистрации, причем этот показатель еще выше, если учитывать доклиническую разработку [4].

Анализ результатов клинической разработки позволяет предположить, что высокий процент неудач даже на поздних фазах обусловлен отсутствием коммерческой потребности и просчетами в стратегическом планировании, неудовлетворительными лекарственноподобными свойствами, неприемлемой токсичностью и отсутствием клинической эффективности [5, 6]. Таким образом, существует острая потребность в повышении эффективности и снижении стоимости процессов изыскания и разработки ЛС.

За последние два десятилетия произошло значительное распространение методов искусственного интеллекта (ИИ) для решения актуальных практических задач [7, 8]. Это стало возможным благодаря появлению и развитию широкого спектра технологий МО, адаптируемых для работы с различными типами данных. Ключевая особенность этих технологий – использование математических методов, позволяющих алгоритмам самостоятельно выявлять закономерности в обучающих выборках и применять их для анализа новых данных без необходимости жесткого программирования логики. Результативность таких подходов закономерно повышается с ростом качества и объема обучающих дан-

ных. Следовательно, методы и инструменты МО идеально подходят для решения задач, связанных с большими наборами данных, в которых множество переменных связаны неочевидными и сложными взаимосвязями. Это типично для процессов изыскания и разработки ЛС.

Благодаря накоплению сложных химических [9–11] и биологических [12–14] наборов данных методы и инструменты МО получают уникальную возможность максимально использовать эти массивы для более полной автоматизации процессов изыскания и разработки ЛС. Особенно это актуально в ранней разработке, где на данный момент обучающих данных в открытом доступе больше всего. Научные учреждения и фармацевтические компании все чаще внедряют технологии МО, которые применяются на различных этапах разработки ЛС [15–18]. Эти организации также вложили значительные ресурсы в создание наборов данных, поддерживающих подходы к разработке ЛС, интегрированные с МО [19].

В этой статье мы рассматриваем применение различных технологий МО в ранней разработке низкомолекулярных лекарственных веществ. Для удобства и систематичности изложения выделены три стадии:

- стадия 1: поиск соединений-хитов;
- стадия 2: определение механизма действия;
- стадия 3: трансляционные исследования.

Цель работы – продемонстрировать возрастающую роль МО в разработке ЛС.

Сравнение с существующими обзорами. В англоязычной литературе опубликован ряд обзоров, посвященных применению методов МО в разработке ЛС. Настоящий обзор отличается от ранее опубликованных работ тем, что предлагает русскоязычный систематический анализ всего конвейера ранней разработки ЛС – от поиска соединений-хитов до трансляционных исследований – с акцентом на сравнительный анализ ключевых архитектур и оценку их экспериментальной валидации *in vitro/in vivo*. Кроме того, в отличие от большинства существующих обзоров, наша работа включает критический анализ ограничений рассматриваемых методов и конкретные рекомендации по их интерпретируемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет собой систематический обзор, целью которого является анализ и обобщение современных подходов к применению методов МО в ранней разработке ЛС.

Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за период с 2015 по 2024 год. Использовались следующие поисковые запросы и их комбинации: «machine learning», «deep learning», «drug discovery», «preclinical», «virtual screening», «generative models», «protein structure prediction», «AlphaFold», «molecular docking», «ADMET prediction», «toxicity prediction», «transfer learning», «single-cell transcriptomics».

Отобранные публикации классифицировались по трем ключевым стадиям ранней разработки (изыскания) лекарственных веществ:

1. Поиск соединений-хитов – включал работы по виртуальному скринингу, генеративному дизайну молекул и представлению молекул в виде признаков.

2. Установление МД – включал работы по предсказанию структуры белков, молекулярному докингу, дизайну белков и анализу транскриптомных данных.

3. Трансляционные исследования – включал работы по прогнозированию ADMET-свойств, растворимости, токсичности и клинической безопасности.

Критерии включения и исключения. В работу включались оригинальные исследовательские статьи и обзоры, опубликованные на английском или русском языке в период с 2015 по 2024 год, в которых описывалось применение методов машинного или глубокого обучения на любой из трех стадий ранней разработки ЛС. Критериями исключения служили: статьи, не содержащие экспериментальной валидации *in silico* предсказаний (для работ по виртуальному скринингу и генерации молекул), публикации только в виде препринтов (bioRxiv, ChemRxiv, arXiv) без последующего рецензирования, а также статьи, в которых МО применялось исключительно на поздних стадиях клинических испытаний.

Процедура отбора. Первичный поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar по указанным поисковым запросам выявил 1 247 публика-

ций. После удаления дубликатов ($n = 312$) осталось 935 статей. Скрининг по заголовкам и аннотациям позволил исключить 712 публикаций, не соответствующих тематике обзора. Полнотекстовый анализ оставшихся 223 статей привел к исключению еще 106 работ по критериям, указанным выше. В итоговый обзор включено 117 публикаций.

Оценка риска систематических ошибок. В настоящем обзоре систематическая оценка риска предвзятости для каждой включенной публикации не проводилась, поскольку данная процедура стандартно применяется для мета-анализов количественных данных, тогда как наш обзор носит описательный характер. Однако, для минимизации риска публикационной предвзятости, поиск не ограничивался только журналами с высоким импакт-фактором, а также включался анализ литературы на русском языке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стадия 1. Поиск соединений-хитов Виртуальный скрининг

HTS, в ходе которого тестируются большие наборы соединений на белках-мишенях или культурах клеток, является одним из ключевых направлений в изыскании ЛС. Однако он требует значительных финансовых и временных затрат, зачастую занимая недели или месяцы для скрининга 10^5 – 10^6 соединений, при этом лишь немногие из них обладают терапевтическим потенциалом.

Виртуальный скрининг с применением технологий МО предлагает многообещающую альтернативу, используя модели МО для быстрой оценки соединений *in silico*. Это позволяет эффективно исследовать химические библиотеки, на несколько порядков превышающие по объему массивы, доступные для HTS.

Представление молекул в виде признаков. Появление моделей количественного анализа взаимосвязи «структура-активность» (QSAR), использующих методы глубокого обучения (ГО), позволило усовершенствовать виртуальный скрининг крупных химических библиотек. ГО оказало существенное влияние на формирование признакового описания молекул [16].

Традиционно молекулы подавались на вход алгоритмам МО в виде фиксиро-

ванных представлений, таких как векторы отпечатков (fingerprint vectors), которые указывают на наличие или отсутствие молекулярных субструктур [16, 20, 21]. Однако такие представления зачастую не способны уловить контекстуальные детали молекулярных связей и не могут быть адаптированы в процессе обучения модели для более точного решения конкретной прогностической задачи.

Графовые нейронные сети. Для получения контекстно- и задача-ориентированных молекулярных эмбедингов в ряде работ была применена направленная графовая нейронная сеть с передачей сообщений (directed message passing neural network, D-MPNN) для поиска новых антибиотиков против *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii* [16, 22].

Работа D-MPNN состоит из двух этапов: инициализации, в ходе которой каждому атому и каждой связи ставится в соответствие исходный вектор признаков, и передачи сообщений, при которой обновляются только векторы связей (ребер). Каждое обновление вектора направленной связи происходит на основе векторов других связей, входящих в тот же атом-источник. Серия таких итераций позволяет информации распространяться по графу, минуя прямое обновление состояний атомов [16, 22, 23]. Ключевое отличие D-MPNN от классической MPNN – использование направленных реберных сообщений: сообщение по ребру обновляется без учета обратного ребра, что подавляет циклический возврат информации в исходный атом и снижает избыточность передачи сообщений. Стереохимические и иные структурно-чувствительные особенности учитываются за счет расширенного набора атомных и реберных дескрипторов, подаваемых модели на вход. Такая схема снижает риск переобучения и повышает чувствительность модели к тонким структурным различиям – в частности, к изомерии и стереохимической конфигурации, что имеет первостепенное значение при работе с потенциальными лекарственными веществами.

В исследованиях [16, 22] модели обучались на бинаризованных данных по ингибированию роста целевых патогенов. Затем обученные модели использовались для прогнозирования на основе библиотеки Drug Repurposing Hub [24], содержащей

соединения с благоприятными профилями токсичности и фармакокинетики. Это привело к открытию галицина (halicin), активного против широкого спектра граммотрицательных и грамположительных патогенов с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) на тестовых штаммах в диапазоне единиц мкг/мл [16], и абауцина (abaucin) – соединения с выраженно узким спектром действия преимущественно в отношении *A. baumannii*, также с МПК порядка единиц мкг/мл [22]. Оба исследования демонстрируют, что приоритизация молекул с наивысшими прогностическими оценками может значительно повысить частоту обнаружения активных соединений *in vitro* по сравнению с традиционными подходами HTS.

В недавней работе архитектура D-MPNN также была использована для изыскания новых антибактериальных молекул с применением алгоритма поиска по дереву для идентификации рационалов (rationales) – ключевых субструктур, определяющих прогнозируемую антибактериальную активность. Под рационалом здесь понимается минимальная субструктура молекулы, достаточная для того, чтобы обученная модель классифицировала соединение как активное. Два соединения, содержащие общую субструктуру, проявляли активность в отношении *Staphylococcus aureus*. Однако использование модели, обученной предсказывать активность целых молекул, для идентификации субструктур может приводить к неточностям при выявлении более мелких фрагментов. В данном исследовании идентифицированные рационалы составляют практически всю молекулу [25]. Кроме того, вопрос о том, можно ли считать такой подход интерпретируемым, остается дискуссионным. Несмотря на то что он дает некоторое понимание предсказаний модели, по-прежнему неясно, почему D-MPNN идентифицирует именно тот или иной структурный рационал.

Таким образом, применение графовых нейросетей позволяет перейти от пассивного скрининга существующих библиотек к более целенаправленному анализу. Ключевым вызовом остается баланс между интерпретируемостью таких моделей и их способностью выявлять нетривиальные структурные мотивы, которые могут быть неочевидны для исследователя.

Виртуальный скрининг на основе структуры

В отличие от подходов, опирающихся на данные фенотипического скрининга в качестве обучающей выборки, молекулярный докинг позволяет проводить виртуальный скрининг соединений на основе их прогнозируемой аффинности к белку-мишени. Однако при работе со сверхбольшими химическими библиотеками использование алгоритмов докинга, предполагающих стыковку каждой молекулы с интересующей мишенью, требует колоссальных вычислительных затрат и значительных аппаратных ресурсов (использования множества ядер центральных процессоров (CPU) и графических ускорителей (GPU)).

В связи с этим был разработан метод Deep Docking, позволяющий повысить эффективность виртуального скрининга на основе докинга для химических библиотек, насчитывающих более миллиарда молекул. Данный подход интегрирует традиционные методы докинга с технологиями ГО, что значительно ускоряет процесс виртуального скрининга. На первом этапе отбирается небольшая подвыборка молекул из виртуальной библиотеки (приблизительно 1%) и проводится их докинг с использованием обычных методов. Полученные в результате оценки докинга используются для обучения нейронной сети прямого распространения (feedforward neural network, FFNN), которая в дальнейшем позволяет быстро прогнозировать оценки для остальных 99% соединений [26–30].

Показательным примером служит применение Deep Docking для скрининга 1,3 миллиарда соединений из базы данных ZINC15 в отношении главной протеазы (Mpro) коронавируса SARS-CoV-2. Последующая экспериментальная валидация позволила идентифицировать новый класс соединений, активных в отношении Mpro [28–32]. Ограничением подхода является то, что метки, применяемые для обучения модели, генерируются с помощью алгоритмов *in silico* докинга, которые характеризуются вариабельностью в точности в зависимости от структуры лиганда и белка, а также от параметризации программного обеспечения [27, 28]. Отсутствие истинных меток (ground truth) закономерно вносит погрешность в последующие прогнозы, формируемые обученной моделью.

Генерация молекул

Помимо виртуального скрининга химических библиотек *in silico*, область поиска лекарственных веществ может быть значительно расширена за счет применения генеративных подходов на основе ГО. Верхняя граница объема химических библиотек, поддающихся разумному виртуальному скринингу, достигает порядка миллиардов соединений (10^9), однако это число ничтожно по сравнению с химическим пространством лекарственноподобных молекул, верхние оценки которого достигают порядка 10^{60} , тогда как более консервативные, основанные на ограничениях по числу тяжелых атомов и синтетической доступности, дают существенно меньшие, но все еще астрономические значения [33]. Таким образом, генеративные модели открывают доступ к неизведанным областям химического пространства, пока не охваченным существующими химическими библиотеками с открытым доступом.

Вариационные автоэнкодеры

Вариационные автоэнкодеры (ВА) широко применяются в задачах молекулярного дизайна, начиная с публикации основополагающего исследования 2018 года [34]. Архитектура ВА включает две нейронные сети: энкодер и декодер. В ходе обучения энкодер преобразует молекулу в параметры (среднее и дисперсию) апостериорного вероятностного распределения в непрерывном латентном пространстве. Для обеспечения гладкости пространства и возможности управляемой генерации в процессе обучения используется регуляризация, приближающая это распределение к стандартному нормальному. На этапе генерации из латентного пространства (часто из стандартного нормального распределения) семплируется вектор, который декодер преобразует в новую молекулу [35]. Критически важное свойство ВА – возможность управления генерацией: выбирая латентные векторы, соответствующие определенным областям пространства, можно систематически повышать вероятность создания новых молекул с заданными свойствами [34].

Ранние работы с применением ВА фокусировались на декодировании молекул в формате строк SMILES (simplified molecular-input line-entry system). В 2018 году модель JT-VAE (junction tree VAE) усовершенствовала существующие под-

ходы, перейдя к работе непосредственно с графами молекулярных структур. Авторы метода обосновали это тем, что оперирование графовыми структурами напрямую улучшает способность модели выявлять структурные взаимосвязи как внутри одной молекулы, так и между различными молекулами. Для представления молекул исходные графы были преобразованы в деревья соединений – иерархические структуры, ветви которых объединяют отдельные структурные блоки (например, связи и циклы). Сформированные таким образом деревья параллельно с исходными графами подвергались процедурам кодирования и декодирования. Предложенный подход обеспечил 100%-ную химическую валидность генерируемых молекулярных структур – закономерное следствие сборки молекулы из заранее извлеченного словаря валидных фрагментов – и превзошел предшествующие ВА-модели как в задачах неограниченной, так и ограниченной молекулярной оптимизации [36].

Модель JAEGER, построенная на архитектуре JT-VAE, была использована для изыскания новых противомаларийных соединений. Разработчики интегрировали в JAEGER блок предсказания свойств, что позволило осуществлять совместное обучение как задачам кодирования/декодирования молекул, так и оптимизации противомаларийной активности (отрицательный десятичный логарифм полумаксимальной ингибирующей концентрации, pIC_{50} , в тесте на пролиферацию малярийного плазмодия). В ходе семплирования модель итеративно исследовала латентное пространство в поиске новых молекул, отбирая только те соединения, которые превышали установленный порог прогнозируемой активности. В результате были идентифицированы две молекулы, проявляющие наномолярную активность в отношении штамма *Plasmodium falciparum* 3D7 и характеризующиеся низкой гепатоцеллюлярной цитотоксичностью [37].

В другом исследовании генеративный подход на основе ВА позволил предложить ингибиторы рецептора дискоидинового домена 1 (DDR1) (перспективной мишени для противоопухолевой терапии) с наномолярной активностью *in vitro*. Вместе с тем в литературе указывалось, что наиболее активный хит по структурным и фармакологическим характеристикам бли-

зок к уже известному ингибитору киназ; это стало поводом для содержательной дискуссии о том, насколько такие генеративные модели действительно способны предлагать структурно новые соединения, а не варианты в окрестности уже известных структур [38].

Модели нормализующих потоков и диффузионные модели

Применение моделей нормализующих потоков (normalizing flows) и диффузионных моделей (diffusion models) в разработке ЛС приобретает все большее распространение, что обусловлено их успехами в смежных областях, включая генерацию изображений и текста.

Подобно ВА, модели нормализующих потоков осуществляют преобразование сложного распределения (то есть распределения наблюдаемых молекул) в более простые и обратно [35, 39]. Ключевое различие заключается в том, что они используют обратимые преобразования между простым (латентное пространство) и сложным (пространство наблюдений) распределениями, что позволяет точно вычислять правдоподобие сгенерированных образцов для оценки их качества, то есть количественно оценивать, насколько вероятно, что сгенерированная молекула соответствует «правилам» химической валидности и распределению свойств, характерному для обучающей выборки [39, 40]. Напротив, ВА оперируют приближенным правдоподобием, что может приводить к генерации химически некорректных структур [41].

В качестве примера можно привести модель GraphAF – генеративную архитектуру на основе нормализующих потоков, которая создает новые молекулы авторегрессионным способом: на каждом временном шаге она добавляет новые узлы и соединяет их ребрами, опираясь на структуру текущего подграфа. GraphAF также интегрирует обучение с подкреплением в авторегрессионный процесс, назначая «вознаграждение» за каждый шаг в зависимости от заданных целевых свойств – например, коэффициента распределения октанол/вода ($\log P$) и количественной оценки лекарственноподобности (QED). По способности генерировать уникальные и валидные молекулы GraphAF демонстрирует результаты, сопоставимые с JT-VAE, SMILES-ориентированным генера-

тором на рекуррентных нейронных сетях (RNN), а также графовыми методами обучения с подкреплением; при этом GraphAF превосходит перечисленные модели в оптимизации logP и QED [42].

Диффузионные модели работают иначе. На первом этапе – прямом процессе диффузии (forward diffusion) – к образцу итеративно добавляется гауссов шум фиксированным, необучаемым образом. Затем модель обучается пошагово удалять шум (обратный процесс диффузии, reverse diffusion), последовательно восстанавливая исходную структуру [39]. Такой итеративный характер удаления шума дает диффузионным моделям преимущество перед ВА и генеративно-состязательными сетями (GAN), которые преобразуют латентное пространство в выходной образец за один шаг. Благодаря этому диффузионные модели способны избегать грубых ошибок и постепенно уточнять молекулярную структуру, что особенно важно при работе с трехмерными координатами атомов.

В 2022 году была предложена эквивалентная диффузионная модель (модель, предсказания которой согласованы с поворотами и сдвигами молекул в трехмерном пространстве) для генерации молекул в 3D пространстве. В этой работе молекулы описывались набором характеристик атомов и их координат. В процессе диффузии шум последовательно добавлялся, а затем удалялся: сначала молекула подвергалась «разрушению» (зашумлению), после чего восстанавливалась до исходной структуры. Критически важной особенностью является возможность генерации с учетом целевых свойств в процессе обратной диффузии, что позволяет оптимизировать генерируемые молекулы по заданным показателям. Авторы подчеркивают, что модель способна учитывать информацию о физико-химических свойствах при создании 3D-структур молекул, удовлетворяющих целевым значениям, таким как поляризуемость. Предложенная модель превосходит предшествующие ВА- и flow-архитектуры по доле как валидных, так и уникальных сгенерированных молекул. Вместе с тем при тестировании на выборке более крупных, лекарственноподобных соединений модель демонстрирует трудности в генерации стабильных молекул, что свидетельствует об ограничении ее применения в задачах изыскания новых ЛС [43].

Таким образом, эволюция методов генерации молекул идет по пути увеличения структурной валидности (от SMILES к графам и 3D-координатам) и внедрения механизмов управления свойствами, что постепенно превращает эти инструменты из «генераторов случайных структур» в полноценные платформы для целенаправленного дизайна. Диффузионные модели, несмотря на вычислительную сложность, открывают новые горизонты в создании трехмерных структур с заданными физико-химическими характеристиками.

Модели химического языка

Текстовые представления молекул, такие как SMILES, открыли возможности применения моделей химического языка (chemical language models, CLM) для генеративного дизайна молекул *de novo* [44]. Как правило, CLM используют рекуррентные нейронные сети (RNN), которые обрабатывают последовательности поэлементно, предсказывая следующий элемент на основе предыдущих.

Обучение CLM проводится самообучаемым способом (self-supervised learning): модель обучается предсказывать следующий токен в SMILES-строке на основе предыдущих, что не требует ручной разметки данных – сами последовательности служат и входом, и эталоном [45]. Цель обучения – выявить и усвоить общие паттерны токенов, характерные для обучающих выборок. После завершения обучения модель способна авторегрессионно генерировать новые соединения, распределение физико-химических свойств которых близко к наблюдаемому в обучающем наборе [46, 47].

Традиционным ограничением CLM являлась необходимость в больших обучающих выборках – от сотен тысяч до миллионов соединений – для надежного освоения синтаксиса представления молекулярных структур и соответствующих физико-химических свойств. Учитывая ограниченность данных по многим терапевтическим направлениям, это существенно сужало область применения CLM в изыскании ЛС. Для преодоления данного ограничения в задаче изыскания новых лекарственных веществ было применено трансферное обучение (transfer learning) – подход, при котором знания, полученные моделью при решении одной задачи, используются для повышения эффективности на другой, родственной задаче, осо-

бенно при дефиците данных. В этом подходе модель предварительно обучается на родственной задаче, для которой доступны большие объемы данных (например, библиотеки лекарственноподобных соединений). Затем последние слои дообучаются (fine-tuning) на данных, специфичных для конкретной задачи, с сохранением («замораживанием») ранних слоёв или с использованием низкой скорости обучения, что позволяет сохранить общие представления и адаптировать модель под специфику целевых соединений [48–52].

Данный подход был применен для генерации новых лигандов PI3Kγ – мишени для потенциальных противоопухолевых, противовоспалительных и иммуномодулирующих соединений. Авторы использовали нейронную сеть с долгой краткосрочной памятью (LSTM), разновидность RNN, обучив ее на приблизительно 850 000 строках SMILES-соединений из базы данных патентов США, после чего дообучили на 46 известных ингибиторах PI3Kγ. Сгенерировав более 1 миллиона новых SMILES-строк, исследователи применили классификатор для ранжирования синтезируемых соединений по приоритету. Из всего пула для синтеза были отобраны два соединения, предсказанные классификатором с высокой достоверностью, а также четыре их структурных аналога. Все шесть соединений продемонстрировали наномольную активность в отношении PI3Kγ *in vitro* [50].

Значительный прогресс в области обработки естественного языка наступил после появления архитектуры трансформер (transformer). Трансформерные модели обладают рядом преимуществ перед RNN-архитектурами: они допускают параллельную обработку данных, что ускоряет обучение; способны улавливать долгосрочные зависимости в последовательностях; а также обеспечивают определенную степень интерпретируемости благодаря механизмам внимания (attention layers) [53].

Модель MolGPT, основанная на архитектуре генеративного предобученного трансформера (GPT), стала первой, использующей этот тип моделей в задачах моделирования последовательностей [54]. В сравнении с другими генеративными моделями MolGPT демонстрирует конкурентоспособные результаты по ряду стандартных метрик – уникальности, валид-

ности и новизне генерируемых структур [54–56]. Более того, для генерации молекул MolGPT принимает на вход вектор условий – например, желаемое значение clogP или описание структурного каркаса (scaffold), наряду с начальным токеном (start token). Этот вектор встраивается в последовательность и направляет модель, заставляя ее генерировать SMILES, удовлетворяющие заданным критериям [53]. Благодаря этому MolGPT успешно решает задачи одно- и многопараметрической оптимизации, а также генерации с фиксированным каркасом. Важно отметить, что MolGPT обеспечивает интерпретируемость, свойственную трансформерам, посредством построения карт значимости (saliency maps). Карты значимости вычисляются как градиенты предсказательной функции модели по входным эмбедингам токенов SMILES: более высокое абсолютное значение градиента указывает на большую важность соответствующего токена для предсказания [54]. Такие карты позволяют исследователям проверять, опирается ли модель на химически осмысленные фрагменты, а не на артефакты данных. Данная интерпретируемость является критически важной для формирования доверия к способности модели выделять химически и биологически релевантные признаки.

Большие языковые модели (large language models, LLM) на основе трансформеров также находят все более широкое применение в генеративной химии [57, 58]. Так, было продемонстрировано, что LLM на основе GPT-3 способна с помощью простых текстовых запросов, содержащих требование сгенерировать соединение с определенным свойством, создавать структурно новые молекулы, удовлетворяющие этому свойству [58]. Ряд последующих работ подтвердил потенциал трансформеров и LLM в данной области. Тем не менее применение этих методов находится на ранней стадии, и на сегодняшний день отсутствуют исследования, которые привели бы к формированию конкретных кандидатов с экспериментальным подтверждением *in vitro/in vivo* [59–61].

Таким образом, переход от рекуррентных архитектур к трансформерам и LLM знаменует сдвиг от простой генерации валидных SMILES-строк к семантически управляемому дизайну молекул. Однако

ключевым ограничением остается отсутствие экспериментальной валидации для молекул, предложенных современными LLM, что подчеркивает разрыв между вычислительными возможностями и их практической реализацией в лаборатории.

Несмотря на впечатляющие возможности LLM (GPT-3 и аналоги) в задаче генерации молекул по текстовому описанию, их применение сопряжено с рядом специфических рисков.

Галлюцинации структур. LLM могут генерировать химически невалидные молекулы – структуры, нарушающие правила валентности, содержащие нестабильные фрагменты или не существующие в реальности.

Проблемы воспроизводимости. Генерация молекул LLM чувствительна к начальному seed-значению и параметрам семплирования. Разные запуски одной и той же модели могут давать совершенно разные наборы соединений, что затрудняет воспроизводимость результатов и создает сложности для регуляторного признания.

Трудности синтеза. LLM, обученные главным образом на SMILES-строках из патентов и научных статей, не учитывают синтезируемость генерируемых молекул. Многие соединения, предсказанные LLM, могут быть чрезвычайно сложны или даже невозможны для синтеза в лабораторных условиях.

Сравнение с компактными моделями в условиях малых данных. Вопреки распространенному мнению, в условиях ограниченного количества данных (например, менее 100 активных соединений) компактные модели, такие как CharRNN или JT-VAE, могут демонстрировать сопоставимую или даже более высокую эффективность, чем LLM, при меньших вычислительных затратах. Исследования показывают, что в low-data regime ключевую роль играет не архитектура модели, а качество и объем обучающих данных, а также методы аугментации (например, использование неканонических SMILES-строк) [58].

Стадия 2. Установление механизма действия

После идентификации соединений-хитов необходимо детальное понимание их биологической функции. Установление МД требует комплексного применения независимых (ортогональных) методов, включая генетические подходы (например,

химико-генетический скрининг в масштабе всего генома) и прямые биохимические методы [2]. Подобные лабораторные методы, как правило, отличаются низкой пропускной способностью и высокой ресурсоемкостью.

В качестве альтернативы интегрирование методов ГО с существующими масштабными базами данных, такими как Банк данных белковых структур (Protein Data Bank, PDB), может способствовать определению функций новых биологически активных молекул. Такой подход позволит оптимизировать процесс установления МД и повысить эффективность молекулярной оптимизации, основанной на структуре соединения.

Предсказание пространственной структуры белка

AlphaFold2. AlphaFold2 (AF2) ознаменовал прорыв в предсказании трехмерных структур белков по их первичным аминокислотным последовательностям. В рамках 14-го конкурса Critical Assessment of Structure Prediction (CASP) модель AF2 от DeepMind продемонстрировала наивысшую точность предсказания. Хотя и классическое гомологическое моделирование, и AF2 используют множественное выравнивание последовательностей (multiple sequence alignment, MSA), AF2 уникальным образом использует информацию о корреляции остатков (парных замен) в эволюционном ряду из последовательностей, гомологичных целевому белку.

Архитектура AF2 включает несколько ключевых компонентов. На вход подается аминокислотная последовательность целевого белка. Модель генерирует MSA и парные представления (pair representations) – матрицу попарных расстояний между аминокислотными остатками в известных 3D-структурах гомологов. Эти представления поступают на вход Evoformer – двухканальной нейронной сети архитектуры трансформера, которая совместно обрабатывает пространственные и эволюционные взаимосвязи между остатками [62]. Структурный модуль (structure module) генерирует предсказанную 3D-структуру, используя системы координат остова (backbone frames), а также обновленные MSA- и парные представления.

Надежность AF2 подтверждается его способностью строить точные 3D-модели даже для примеров, недостаточно пред-

ставленных в обучающей выборке, например, белков, которые избирательно сворачиваются в присутствии неизвестной молекулы, и белков со сложной топологией (переплетенные гомомеры). Ограничением модели является то, что она плохо справляется с предсказанием структур белков, имеющих мало гомотипических или внутрицепочечных контактов по сравнению с количеством гетеротипических взаимодействий. Как правило, это происходит в крупных белковых комплексах с мостиковыми доменами, форма которых определяется взаимодействиями с другими цепями в комплексе.

AF2 уже продемонстрировал свою пользу для сообщества структурных биологов [63, 64] и в разработке ЛС [65–67]. Например, в работе с использованием PandaOmics – модели ГО на основе омических данных – был сформирован короткий список соединений-кандидатов для терапии рака печени, структуры мишеней для которых могли быть предсказаны с помощью AF2. На основе предсказанных AF2 структур с помощью платформы Chemistry42 были сгенерированы низкомолекулярные соединения для экспериментальной проверки [68]. Этот подход позволил идентифицировать соединение-хит с афинностью к циклинзависимой киназе 20 (CDK20), часто гиперэкспрессируемой во многих типах опухолей, на уровне K_d $8,9 \pm 1,6$ мкМ, что рассматривается авторами как первичное подтверждение концепции, после которого проводится дальнейшая структурная оптимизация [65]. Данная работа подтверждает потенциальную пользу AF2, что оправдывает дальнейшее изучение его применения для дизайна ЛС. Однако, учитывая известные ограничения, существуют случаи, когда модели AF2 будут недостаточно точными для использования в разработке ЛС.

RoseTTAFold. Вскоре после выхода AF2 была представлена модель RoseTTAFold [69], целью которой было повышение точности предсказания белковых структур. Эта модель расширяет архитектуру двухканальной нейронной сети [62], добавляя третий канал, который учитывает трехмерные координаты атомов C α , C и N каждого остатка с помощью SE(3)-трансформера. Иными словами, RoseTTAFold одновременно обрабатывает информацию из одномерных

(аминокислотная последовательность), двумерных (матрицы расстояний между остатками) и трехмерных (системы координат остова) представлений для генерации предсказаний структуры [69]. Модель была обучена на более чем 200 000 белках с известной структурой из базы данных PDB [70].

Чтобы проверить возможность модели давать представление о функции белков человека при патологических состояниях, исследователи предсказали структуру белков семейства ADAM, которые опосредуют клеточно-клеточные и клеточно-матриксные взаимодействия. Эти белки вовлечены в широкий спектр заболеваний человека, таких как неврологические расстройства и метастазирование рака. RoseTTAFold успешно предсказал структуру продомена ADAM33, которая ранее была неизвестна и не имела гомологов с определенной структурой. Согласно этому предсказанию, продомен обладает липокаллиноподобным β -бочкообразным фолдом, за которым следует экстензионный участок, содержащий цистеин, что согласуется с экспериментальными данными, указывающими на то, что продомен ADAM ингибирует активность металлопротеиназы посредством механизма «цистеинового переключателя» [71].

Языковые модели белка

AlphaFold2 и RoseTTAFold используют обширные эволюционные данные, получаемые из MSA – ресурса, который недоступен для некоторых белков, например, быстро эволюционирующих или так называемых орфанных белков [72]. MSA для быстро эволюционирующих белков, включая комплементарно-определяющие участки (CDR) антител, как правило, содержат шум [73]. Орфанные белки, напротив, не имеют достаточной гомологии (как на уровне последовательности, так и на уровне структуры) для надежного предсказания на основе MSA [72].

Языковые модели белка (protein language models, PLM) могут преодолеть это ограничение за счет предварительного обучения моделей на основе архитектуры трансформера на белковых последовательностях. PLM, обученные на миллионах последовательностей, внутренне выучивают «грамматику» белкового пространства – те самые корреляции, которые AF2 извлекает из явного выравнивания, просто они «сжа-

ты» в весах нейросети. В отличие от AF2, такие модели не требуют MSA на этапе инференса: эволюционная информация уже имплицитно закодирована в параметрах предобученной сети, что позволяет им выявлять закономерности, отражающие эволюцию, и одновременно захватывать информацию о вторичной и третичной структурах [72, 74, 75].

Модель OmegaFold использует Omega PLM – PLM на основе трансформера, предварительно обученную на наборе данных UniRef50 для формирования представлений отдельных остатков и пар остатков (матрица попарных взаимодействий остатков размера $L \times L$, где L – длина аминокислотной последовательности). Эти представления подаются на вход GeoFormer – трансформера, основанного на геометрических принципах, – который выявляет согласованные структурные и физические взаимосвязи между аминокислотными остатками при проецировании в трехмерное пространство. Качество предсказаний модели оценивали по ее способности предсказывать структуры недавно опубликованных в PDB антител и орфанных белков. Как для орфанных белков, так и для CDR-участков антител OmegaFold продемонстрировала значительно более высокую точность предсказания, чем AF2 [73].

Аналогичным образом, ESMFold [76] использует ESM-2 – языковую модель белков на основе трансформера-кодировщика, обученную приблизительно на 65 миллионах последовательностей из UniRef90 с семплированием по кластерам UniRef50 [77]. Эмбединги отдельных остатков (полученные при маскировании случайных позиций в последовательности, аналогично BERT) и пар остатков (матрица попарных расстояний между аминокислотами), генерируемые ESM-2, служат входными данными для фолдинг-блока [76]. Этот блок представляет собой упрощенную адаптацию Evoformer [62], в которой устранена зависимость от MSA для получения обновленных представлений, подаваемых в финальный структурный модуль, предсказывающий трехмерную структуру белка. Хотя ESMFold не достигает точности AF2, модель способна генерировать точные предсказания структур для орфанных белков и работает более чем на порядок быстрее.

Таким образом, эволюция методов предсказания структуры белка идет по пути снижения зависимости от вычислительно затратных MSA: от AF2, требующего глубокого эволюционного анализа, к PLM, которые «сжимают» эволюционную информацию в веса предобученных моделей. Это открывает возможности для быстрого скрининга мишеней, для которых традиционные эволюционные подходы неприменимы (орфанные белки, гипервариабельные участки антител (например, CDR-петли антител), для которых невозможно построить качественное множественное выравнивание последовательностей (MSA)).

Белковый докинг и компьютерный дизайн

DiffDock. DiffDock – это диффузионная генеративная модель (diffusion generative model, DGM), которая рассматривает задачу молекулярного докинга как проблему генеративного моделирования. В DiffDock процесс диффузии применяется к трансляциям лиганда, его вращениям и изменениям торсионных углов.

DiffDock построен на двух специализированных нейросетевых компонентах. Первый (score model) в ходе итеративного процесса обратной диффузии последовательно уточняет положение лиганда, предсказывая градиент логарифмической плотности распределения в пространстве трансляций, вращений и торсионных углов. Второй (confidence model) оценивает достоверность каждой сгенерированной позы, позволяя ранжировать их и отбирать наиболее вероятные. Обе модели основаны на SE(3)-эквивариантных сверточных нейронных сетях, обрабатывающих точечные облака для представления координат.

Авторы обучили модель на более чем 17 000 комплексах «белок–лиганд» из базы данных PDBbind. На тестовой выборке PDBbind DiffDock семплирует для каждого комплекса ансамбль из 40 поз-кандидатов, после чего ранжирующая сеть выбирает одну top-1 позу; по доле комплексов, для которых эта top-1 поза имеет $\text{RMSD} < 2$. А относительно эталонной структуры, DiffDock превзошел современные поисковые, коммерческие программные пакеты, а также методы, основанные на ГО. Для приложений в области изыскания ЛС, таких как виртуальный скрининг или обратный скрининг белковых мишеней.

ней, критически важны высокая скорость и точность работы. Экспериментальные данные, полученные с помощью распространенных подходов к установлению МД (например, скрининг на устойчивость и аффинная хроматография), которые указывают на потенциальную белковую мишень, могут быть дополнительно подтверждены или оспорены с помощью компьютерного моделирования на основе DiffDock [78].

RFdiffusion. Диффузионные модели также недавно были адаптированы для задач дизайна белков (protein design). Развивая подход на основе диффузионных моделей и используя архитектуру RoseTTAFold, модель RoseTTAFold diffusion (RFdiffusion) [79] представляет собой генеративную модель, способную создавать функциональные белки в соответствии с заданными спецификациями. В этой модели предсказание структуры из RoseTTAFold [69] было дообучено (fine-tuned) для работы в качестве сети удаления шума (denoising network) в диффузионной модели. Если RoseTTAFold требует на вход аминокислотную последовательность, то RFdiffusion принимает на вход диффундированные координаты остова (backbone frames) [79].

Для генерации белков, удовлетворяющих определенным условиям (симметрия, мишени связывания, функциональные мотивы или симметричные функциональные мотивы), модель получает управляющую информацию (conditioning information). На основе этих входных данных модель удаляет шум из координат остова и предсказывает экспериментально реализуемую структуру белка [70]. Авторы обучили RFdiffusion на разнообразных наборах данных, включая структуры из PDB и модели, предсказанные AF2. Что наиболее важно, RFdiffusion является экспериментально подтвержденной генеративной моделью, способной создавать широкий спектр белков, удовлетворяющих различным свойствам. Экспериментальная валидация показала, что RFdiffusion может генерировать растворимые белки со сложной архитектурой высшего порядка и любой желаемой симметрией [79].

Таким образом, диффузионные подходы к докингу и дизайну белков (DiffDock, RFdiffusion) знаменуют переход от дискретных, эвристических методов к непрерывному, управляемому генеративному

моделированию. Экспериментальная подтвержденность RFdiffusion особенно важна: она показывает, что *in silico* дизайн может выходить за рамки теоретической демонстрации и приводить к физически реализуемым структурам.

Трансферное обучение в биологии: анализ транскриптомных данных

Как обсуждалось ранее, трансферное обучение является мощным методом решения задач с ограниченными данными, таких как моделирование омиксных сетей. Для точного описания реакции клеток в различных условиях (например, при патологии или в ответ на химическое воздействие) требуются обширные данные. Нехватка таких наборов данных была частично компенсирована развитием технологий, таких как массовое (bulk) и одноклеточное секвенирование РНК (scRNA-seq). Однако взаимосвязи в биологических регуляторных сетях сильно зависят от контекста, что делает трансферное обучение идеальным подходом для моделирования биологических процессов при ограниченном размере выборки (например, при малом количестве клинических образцов от пациентов).

Geneformer – это модель на основе механизма внимания (attention), состоящая из шести блоков-энкодеров трансформера, которая использует трансферное обучение для получения контекстно-зависимых предсказаний (например, чувствительность к дозе гена) на основе тканеспецифичных одноклеточных транскриптомов [80]. Модель прошла предварительное обучение (pretraining) на базе данных Genecorpus-30M, содержащей около 29,9 миллиона одноклеточных транскриптомов из широкого спектра тканей, организованных в виде таблицы со строками (признаки) и столбцами (клетки) [80]. Атрибуты признаков включают аннотации Ensembl: идентификатор гена, его название и тип (например, микроРНК, митохондриальный ген или ген, кодирующий белок). Атрибуты клеток включают уникальный идентификатор Genecorpus-30M, основной орган, конкретный орган(ы), а также рассчитанные для каждой клетки метрики (например, общее количество прочтений и доля митохондриальных прочтений).

В процессе предварительного обучения каждый одноклеточный транскриптом кодируется с помощью рангового преобразования (rank value encoding), где гены

ранжируются по уровню их экспрессии в клетке и нормализуются по их экспрессии в Genecorpus-30M. Этот метод понижает приоритет генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes) с конститутивно высокой экспрессией (они нормализуются к более низкому рангу), тогда как гены, оказывающие более сильное влияние на состояние клетки (например, факторы транскрипции, которые могут экспрессироваться на относительно низком уровне), получают более высокий ранг. После этого модель дообучается (fine-tuned) для решения конкретной задачи.

Авторы применили Geneformer для предсказания динамики хроматина, дозы гена и иерархии в генных сетях с целью идентификации потенциальных терапевтических мишеней. В одном из случаев для дообучения Geneformer использовали ограниченное число одноклеточных транскриптомных образцов, полученных от пациентов без сердечной недостаточности или с гипертрофической/дилатационной кардиомиопатией [81]. Для валидации работы модели авторы ингибировали мишени, предсказанные Geneformer, в модели кардиомиопатии *in vitro*, что привело к улучшению состояния сердечной ткани. В контексте установления МД Geneformer может быть эффективным инструментом для предсказания мишеней ЛС на основе одноклеточных транскриптомов, полученных в норме и при патологии.

Таким образом, применение трансформеров к одноклеточным транскриптомным данным (Geneformer) демонстрирует, что принципы, разработанные в области обработки естественного языка, успешно переносятся на биологические регуляторные сети. Ранговое кодирование экспрессии позволяет модели фокусироваться на биологически значимых изменениях, игнорируя «шум» конститутивно экспрессируемых генов.

Стадия 3. Трансляционные исследования

На поздних стадиях доклинической разработки ключевой задачей является оптимизация перспективных лекарственных веществ в более жизнеспособные кандидаты ЛС [82]. Традиционно оптимизация по схеме «хит-лид» (hit-to-lead) включает детальное изучение взаимосвязи «структура–активность», в ходе которого модифицируют ключевые фрагменты молекулы

и оценивают влияние на активность [83]. Такие структурные модификации позволяют оптимизировать свойства, включая растворимость, ADMEТ-профиль (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция и токсичность), активность и селективность действия на молекулярную мишень [82]. Эти характеристики учитываются не только на начальном этапе оптимизации хитов, но и тщательно контролируются на протяжении всей доклинической разработки [83].

Технологии МО могут быть применены для прогнозирования лекарственноподобных свойств и токсичности молекул, что позволяет в ходе доклинических исследований лучше оценивать перспективы успеха кандидатных ЛП в клинических испытаниях [84–86]. Стратегия комплексной оптимизации свойств с применением МО может стать рациональным подходом, позволяющим учитывать клинически значимые параметры уже на ранних этапах разработки, а не использовать его лишь как инструмент для доработки кандидата, выбранного исключительно по критерию фармакологической активности [84]. Применение набора моделей МО для получения согласованных прогнозов в отношении желаемой фармакологической активности, токсичности и других свойств может позволить исследователям отдавать приоритет благоприятным клиническим характеристикам уже на этапе отбора хитов, даже если соответствующие соединения не обладают максимальной активностью в отношении целевой мишени.

Прогнозирование растворимости

В период с 1990-х по 2017 год доля кандидатов, потерпевших неудачу в клинических испытаниях из-за неудовлетворительных лекарственноподобных свойств, снизилась с 30–40% до 10–15% [87, 88]. Это улучшение можно связать с выявлением химических свойств, коррелирующих с благоприятным фармакокинетическим профилем, а именно с правилом Липински (правилом пяти) [87, 89].

Одно из правил Липински касается липофильности, которую можно количественно описать с помощью коэффициента $\log P$. $\log P$ является важным детерминантом мембранной проницаемости, растворимости, биодоступности и метаболической стабильности [89]. Экспериментальные методы его измерения (метод «взбал-

тивания в колбе» и метод медленного перемешивания) трудоемки и требуют много времени [90]. ClogP – это вычислительный метод оценки logP, при котором суммируются заданные константы для молекулярных фрагментов с введением поправок на межмолекулярные взаимодействия [91]. С 1980-х годов clogP остается наиболее часто используемым методом оценки липофильности; однако он имеет ограничения для соединений с определенными структурными особенностями и характеризуется наличием систематических ошибок для схожих молекул [92]. В контексте разработки ЛС даже небольшие систематические ошибки могут определить судьбу соединения, что подчеркивает важность точного расчета logP.

Для преодоления этих ограничений стали применяться методы МО. В исследовании [93] были обучены три архитектуры машинного обучения (SVM, MLP, XGBoost) для прогнозирования значений logP и коэффициента распределения logD молекул на основе молекулярных дескрипторов и времени удерживания при жидкостной хроматографии, которое коррелирует с logP и logD. Модели обучали на данных по 2070 соединениям из базы данных METLIN, для которых значения logP были доступны из ChEMBL [93–95]. Молекулы были представлены в виде 125-признаковых векторов RDKit, при этом время удерживания добавлено в качестве дополнительного признака. Модель MLP показала наилучшую производительность по метрике средней абсолютной ошибки (mean absolute error) [93]. При сравнении с существующими моделями прогнозирования logP, не использующими время удерживания, MLP снизила уровень ошибок на 20–30% [93, 96, 97]. Однако использование этого признака может иметь ограниченную применимость, поскольку требует получения экспериментальных данных [93].

Прогнозирование токсичности

Токсичность является причиной неудачи в клинических испытаниях для 30% кандидатных ЛП, причем в большинстве случаев это связано со связыванием с белком hERG (human ether-à-go-go-related gene) и вызванной этим сердечно-сосудистой токсичностью [85, 87, 98].

В статье 2023 года исследователи обучили ряд моделей МО для прогнозирования кардиотоксичности, опосредованной

hERG. Авторы собрали набор данных для 4556 соединений со значениями IC₅₀ для блокады канала hERG, определенные с помощью метода патч-кламп (фиксации потенциала). Данные были бинаризованы с использованием двух порогов: соединения с IC₅₀ ниже 1 мкМ считались блокаторами hERG, а соединения с IC₅₀ выше 10 мкМ – неблокирующими. Алгоритм k-ближайших соседей (k-NN), метод опорных векторов (SVM), случайного леса (RF) и многослойный перцептрон (MLP) были обучены на четырех различных молекулярных представлениях: отпечатках Моргана, отпечатках пар атомов, ключах MACCS и отпечатках Torsion. Авторы также обучили графовую сверточную нейронную сеть, в которой признаки формируются в процессе обучения непосредственно из графового представления каждой молекулы [85]. Графовая сверточная сеть показала наилучшую производительность согласно метрике AUC-ROC [99]. Хотя такие модели могут быть полезны для оценки риска блокады hERG на ранних этапах разработки ЛС, авторы не провели экспериментальной валидации на новых соединениях [85], что оставляет открытым вопрос об их обобщающей способности.

ADMET-AI. В 2023 году была представлена платформа ADMET-AI – интерактивная платформа МО, в основе которой лежат многозадачные модели, построенные на базе библиотеки Chemprop (графовые нейронные сети с использованием дескрипторов RDKit) [100]. Авторы обучили две такие модели на 41 наборе данных ADMET из Therapeutics Data Commons (TDC): одну регрессионную модель на 10 наборах и одну классификационную на 31 наборе. ADMET-AI реализована в виде веб-интерфейса, где пользователи могут вводить SMILES-строки и получать прогнозы по растворимости, пероральной биодоступности, токсичности и безопасности в отношении hERG, среди других параметров.

ADMET-AI также сравнивает введенные молекулы с референсными препаратами из базы данных DrugBank, показывая, какой процентиль в распределении значений каждого свойства среди препаратов DrugBank занимает тестируемое соединение. Это помогает пользователям интерпретировать прогнозы модели. Такой доступный веб-интерфейс позволяет исследовать

дователям без вычислительного бэкграунда легко применять методы МО [100]. Важно отметить, что ADMET-AI представляет собой одну из наиболее доступных и эффективных многозадачных платформ для прогнозирования ADMET-свойств. Согласно лидерборду Therapeutics Data Commons (TDC), она показывает высокие результаты на широком спектре задач; однако для узкоспециализированных эндпоинтов (например, hERG, CYP-ингибирование) существуют модели (например, графовые сверточные сети), демонстрирующие более высокие метрики [100].

ADMET-AI обладает уникальными возможностями для быстрого расчета обширного набора ADMET-свойств, что необходимо для ранжирования соединений с учетом множества параметров. Однако для более целенаправленного анализа, сфокусированного на отдельных ADMET-характеристиках, целесообразно провести углубленный обзор существующих моделей, представленных в рейтинге TDC. Некоторые из этих моделей демонстрируют более высокую производительность, чем ADMET-AI, при оценке по отдельным задачам.

Прогнозирование клинической токсичности

Поскольку этические ограничения не позволяют массово собирать данные о клинической токсичности, серьезной проблемой в ее прогнозировании остается моделирование сложной взаимосвязи между данными о токсичности, полученными *in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях. В недавней работе эта проблема была решена путем обучения полносвязных нейронных сетей (FFNN) на объединенных данных всех трех типов [86]. Авторы использовали данные *in vitro* из базы Tox21Challenge, данные *in vivo* из Реестра токсических эффектов химических веществ и данные клинической токсичности из набора ClinTox проекта MoleculeNet [86, 101, 102]. Молекулы представлялись в виде отпечатков Моргана или предобученных SMILES-векторных представлений, извлеченных из GRU-автоэнкодера, обученного переводить неканонические SMILES-строки в канонические. Используя в качестве входных данных эти латентные представления, авторы обеспечили фиксацию наиболее значимых признаков каждой молекулы.

Многозадачные прямые нейронные сети, обученные на SMILES-представлениях, показали более высокую точность по сравнению с однозадачными моделями и существующими моделями из MoleculeNet. Исследователи применили метод контрастивного объяснения (contrastive explainability) для выявления токсикофоров – наименьших структурных единиц, влияющих на классификацию, – в обучающей выборке. Многие выявленные субструктуры соответствовали известным токсикофорам, что указывает на способность модели к обучению релевантным признакам. Однако некоторые идентифицированные элементы представляли собой отдельные атомы (например, углерод или кислород), которые сами по себе нетоксичны [86].

Таким образом, интеграция прогнозных моделей ADMET на ранних этапах разработки позволяет сместить фокус от максимизации биологической активности к многопараметрической оптимизации, что исторически снизило долю неудач, связанных с неудовлетворительными лекарственноподобными свойствами. Однако прогнозирование клинической токсичности остается наиболее сложной задачей, требующей не только объединения разнородных данных, но и интерпретируемых методов, способных идентифицировать истинные токсикофоры.

Перспективы

МО – не панацея. Однако при грамотном применении эти методы способны расширить возможности по поиску, изучению и применению новых ЛС. Современные исследования в области разработки ЛС привели к накоплению огромных массивов данных [70, 103, 104], созданию мощной вычислительной инфраструктуры [105], а также формированию открытых и закрытых партнерств для разработки открытых наборов данных по химической биологии [19] и созданию доступных методов тестирования новых соединений [106]. Поскольку методы МО применимы к широкому спектру типов данных, химических пространств и биологических систем, подход к разработке ЛС с использованием МО может усилить способность ученых решать сложные задачи на стыке химии, биологии и медицины [19, 107–110].

Помимо рассмотренного в этой статье применения МО в разработке ЛС на осно-

ве малых молекул, эти модели также используются для создания биологических ЛП [111, 112] и исследования природных соединений [113].

Необходимость развития инфраструктуры

Для повсеместного внедрения подходов на основе МО необходимо продолжать развивать и поддерживать централизованные репозитории данных с контролем качества, на которых можно обучать и валидировать робастные модели [114]. Эти репозитории должны учитывать вариативность, независимость, стабильность и динамичность, присущую данным из различных источников и экспериментальных систем, а также решать задачи, порождаемые наборами данных, охватывающими уникальные химические пространства. Для повышения способности моделей к генерализации на различных независимых наборах данных необходимы совместные усилия по созданию экспериментально прозрачных, открытых и в определенной степени химически сопоставимых ресурсов данных.

Интерпретируемость и регуляторные требования

Повышение интерпретируемости моделей крайне важно для понимания их прогностических механизмов и подтверждения их способности выявлять химически и биологически значимые признаки, а не опираться на ложные корреляции в данных. С регуляторной точки зрения потребность в интерпретируемости возрастает, поскольку новые нормативные требования предполагают наличие четкого обоснования для выводов, сделанных моделями МО, особенно в контексте клинических исследований [115].

Использование исключительно *in silico* критериев (clogP, QED, уникальность, валидность) для оценки соединений, предсказанных с помощью МО, имеет серьезные ограничения, что подчеркивает критическую важность лабораторной экспериментальной проверки полученных соединений [47]. Крайне необходимо поощрять сотрудничество между специалистами по данным (для разработки моделей) и экспериментаторами (для тестирования молекул в лаборатории). Такое сотрудничество не только позволяет совершенствовать существующие модели с помощью дополнительных данных (активное обучение), но

и создает разнообразный набор надежных моделей, применимых в различных областях.

Существующие инициативы

Такие инициативы уже появляются. В частности, конкурс «Критическая оценка вычислительных экспериментов по поиску соединений-хитов» (Critical Assessment of Computational Hit-finding Experiments, CACHE) предлагает специалистам находить новые лиганды для ряда биологически релевантных мишеней [99, 116]. Впоследствии предполагаемые хиты проходят тщательную валидацию *in vitro*, а все соответствующие данные публикуются в открытом доступе, способствуя развитию дальнейших работ по моделированию [99]. Существует множество библиотек МО с открытым исходным кодом (например, Chemprop [117]), которые снижают барьеры для входа специалистов, не являющихся экспертами в МО, и позволяют им начать использовать эти методы.

Междисциплинарное взаимодействие

Успешное внедрение МО в разработку ЛС требует не просто совместной работы, а формирования исследователей нового типа – специалистов, владеющих одновременно концептуальным аппаратом химической биологии и инструментарием data science. Для химических биологов это означает освоение принципов построения и валидации прогностических моделей; для специалистов по данным – углубление в биологическую интерпретируемость предсказаний. Такой двусторонний трансфер знаний способен кардинально снизить барьеры между дисциплинами и ускорить трансляцию вычислительных подходов в реальную лабораторную практику.

Ниже представлена сравнительная характеристика ключевых моделей и платформ, рассмотренных в настоящем обзоре. Систематизация по типу задачи, ключевым особенностям и наличию экспериментальной валидации позволяет оценить текущий уровень зрелости различных подходов (таблица 1).

На основе литературного обзора авторами статьи сделана инфографика, представленная на рисунках 1 и 2. На инфографике (рисунок 1) отражены три стадии, на каждой – ключевые методы МО, их входные данные и результат; внизу – общие вы-

зовы (интерпретируемость, экспериментальная валидация и развитие открытых баз данных). На инфографике (рисунок 2)

все аналогии являются лишь упрощениями и не претендуют на математическую строгость.

Таблица 1. – Сравнительная таблица моделей машинного обучения в ранней разработке лекарственных средств

Категория	Модель/ Платформа	Тип задачи	Ключевая особенность	Экспериментальная валидация (пример)
Поиск хитов	D-MPNN	Виртуальный скрининг	Направленная передача сообщений по ребрам, учет стереохимии	+ (галицин, абауцин)
	Deep Docking	Виртуальный скрининг	Гибридный подход: докинг + нейросеть, скрининг миллиардных библиотек	+ (ингибиторы Mpro SARS-CoV-2)
	JT-VAE/ JAEGER	Генерация молекул	Декомпозиция на деревья соединений	+ (противомаларийные агенты)
	MolGPT	Генерация молекул	Трансформер (GPT), управляемая генерация по условию, интерпретируемость через saliency maps	–
Установ- ление МД	AlphaFold2	Предсказание структуры белка	MSA + Evoformer + структурный модуль, высокая точность	+ (CDK20)
	ESMFold	Предсказание структуры белка	Языковая модель (без MSA на инференсе), высокая скорость	– (нет прямого примера в статье, но модель валидирована на орфанных белках)
	RFdiffusion	Дизайн белков	Диффузия + RoseTTAFold, управляемая генерация по условиям	+ (дизайн растворимых симметричных белков, экспериментальное подтверждение <i>in vitro</i>)
	Geneformer	Анализ транскриптомов	Трансформер, ранговое кодирование экспрессии, трансферное обучение	+ (кардиомиопатия)
	DiffDock	Молекулярный докинг	Диффузионная генеративная модель, SE(3)-эквивариантность, совместное предсказание поз и оценка достоверности	– (валидация на ретроспективных данных PDBbind, проспективные эксперименты не проводилась)
Трансля- ционные исследо- вания	ADMET-AI	Прогнозирование ADMET	Многозадачная модель (Chemprop-RDKit), веб-интерфейс, сравнение с DrugBank	– (только <i>in silico</i>)*
	FFNN (токсич- ность)	Прогнозирование токсичности	Многозадачное обучение (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , клинические данные)	+ (выявление известных токсикофоров в обучающей выборке; новые молекулы не синтезировались)

Примечания: «+» в колонке «Экспериментальная валидация» означает наличие подтверждения *in vitro* или *in vivo* для хотя бы одного соединения, предсказанного моделью. «–» означает отсутствие экспериментальной валидации в рамках опубликованного исследования. *Для ADMET-AI модель обучалась на проверенных наборах данных Therapeutics Data Commons, но валидации на новых синтезированных соединениях не проводилось.

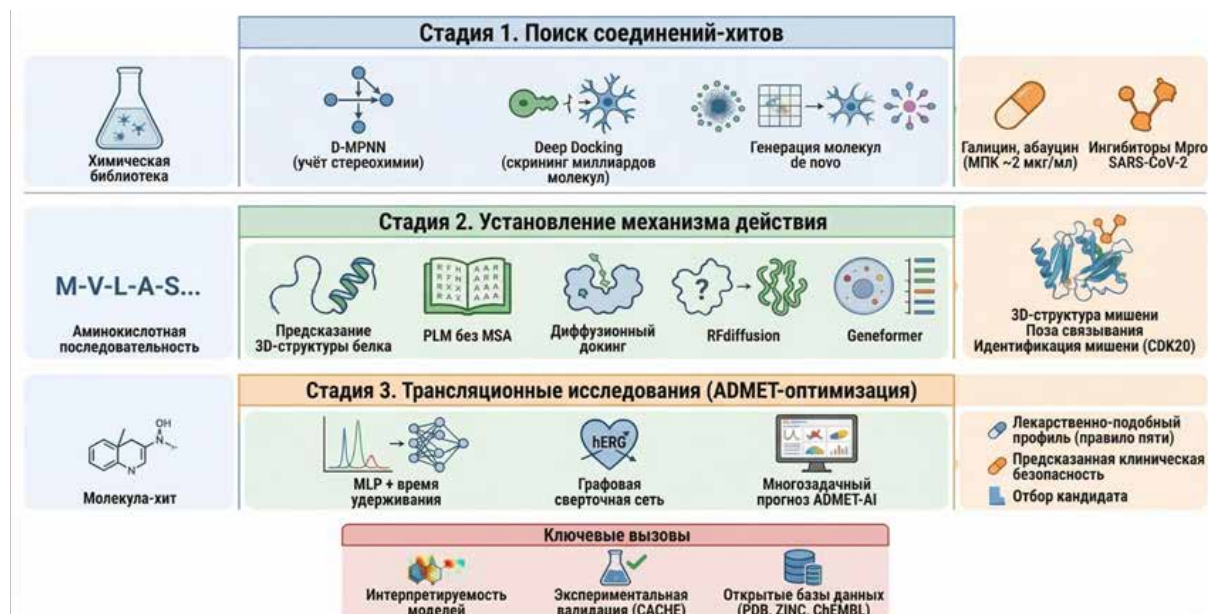


Рисунок 1. – Инфографика, отражающая сквозной конвейер: от поиска «хита» до трансляционных исследований



Рисунок 2. – Инфографика, отражающая упрощенное объяснение на основе аналогий работы основных архитектур, упоминающихся в статье

Глоссарий

Термин	Определение
D-MPNN (Directed Message Passing Neural Network)	Графовая нейронная сеть, в которой информация передается по направленным ребрам (связям) между атомами. Это позволяет более эффективно учитывать стереохимическую информацию и избегать повторной обработки информации.
Deep Docking	Гибридный метод виртуального скрининга, объединяющий физико-химический докинг (расчет энергии связывания с помощью молекулярного докинга) с нейросетевым прогнозированием. Сначала выполняется докинг для 1% молекул, затем обученная нейросеть предсказывает оценки для остальных 99%, что ускоряет скрининг миллиардных библиотек.
Вариационный автоэнкодер (VAE)	Генеративная модель, состоящая из энкодера (сжимает молекулу в непрерывное латентное пространство) и декодера (восстанавливает молекулу из латентного вектора). После обучения декодер может генерировать новые молекулы, семплируя из латентного пространства.

Нормализующие потоки (Normalizing Flows)	Генеративные модели, использующие обратимые преобразования между простым (латентным) и сложным (наблюдаемым) распределениями. Позволяют точно вычислять вероятность сгенерированных образцов.
Диффузионные модели (Diffusion Models)	Генеративные модели, которые сначала итеративно добавляют шум к данным (прямая диффузия), а затем обучаются восстанавливать исходные данные, удаляя шум шаг за шагом (обратная диффузия). Применяются для генерации молекул в 3D и докинга.
Трансформер (Transformer)	Архитектура нейронной сети, основанная на механизме внимания. Позволяет обрабатывать последовательности (например, аминокислотные последовательности или SMILES-строки) параллельно, улавливать долгосрочные зависимости и обеспечивать интерпретируемость через карты внимания.
MSA (Multiple Sequence Alignment)	Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей, используемое для поиска эволюционно консервативных участков и предсказания структуры белков.
Языковые модели белка (PLM)	Модели на основе трансформера, предварительно обученные на миллионах белковых последовательностей. Они «выучивают» эволюционные закономерности и не требуют MSA на этапе инференса. Примеры: ESMFold, OmegaFold.
DiffDock	Диффузионная модель для молекулярного докинга, которая рассматривает стыковку лиганда в белок как задачу генеративного моделирования. Обратный процесс диффузии применяется к трансляциям, вращениям и торсионным углам лиганда.
RFdiffusion	Диффузионная модель для дизайна белков, построенная на архитектуре RoseTTAFold. Генерирует координаты остова (backbone) белков с заданными свойствами (симметрия, связывание с мишенью) и позволяет затем подбирать аминокислотные последовательности, сворачивающиеся в эти структуры. Прошла экспериментальную валидацию (например, дизайн растворимых симметричных белков).
Geneformer	Трансформерная модель для анализа одноклеточных транскриптомов. Использует ранговое кодирование экспрессии генов и трансферное обучение для предсказания функций генов и идентификации терапевтических мишеней.
ADMET-AI	Веб-платформа на основе многозадачных нейросетей (Chemprop-RDKit) для прогнозирования абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции и токсичности (ADMET) молекул. Позволяет сравнивать свойства соединений с зарегистрированными ЛП.
logP / clogP	Коэффициент распределения октанол-вода, характеризующий липофильность молекулы. clogP – расчетное значение, получаемое суммированием фрагментарных констант (по методу Leo-Hansch). Важный параметр для прогнозирования мембранной проницаемости и биодоступности.
hERG	Белок, кодируемый геном human ether-à-go-go-related gene, формирующий калиевый канал. Блокада этого канала некоторыми ЛС может вызывать сердечную аритмию (удлинение интервала QT). Прогнозирование hERG-токсичности – критический этап ранней разработки.
QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)	Количественный анализ взаимосвязи «структура–активность». Методы, позволяющие прогнозировать биологическую активность молекул на основе их химической структуры. В статье обсуждаются подходы с использованием ГО (deep QSAR).
CACHE (Critical Assessment of Computational Hit-finding Experiments)	Международный конкурс, в рамках которого специалисты по вычислительным методам предсказывают активные соединения для заданных мишеней, а затем полученные хиты проходят экспериментальную валидацию <i>in vitro</i> .
Модели химического языка (Chemical Language Models, CLM)	Модели, которые используют, как правило, рекуррентные нейронные сети (RNN) и обучаются в самоконтролируемом режиме (self-supervised learning) на больших наборах SMILES-строк, предсказывая следующий токен. Это позволяет им выучивать синтаксис и распределение свойств без ручной разметки.

SE(3)-трансформер	Нейросетевая архитектура на механизме внимания, специально разработанная для работы с трехмерными данными (координатами атомов). Ее ключевое свойство – эквивариантность относительно вращений и переносов: если повернуть или сдвинуть входные данные, предсказания модели преобразуются согласованным образом. Это позволяет модели корректно обрабатывать пространственную структуру молекул и белков без необходимости дополнительного обучения на всех возможных ориентациях.
Эквивариантность	Свойство модели, при котором применение преобразования (например, поворота) к входным данным вызывает такое же предсказуемое преобразование выходных данных. Пример: если на вход поданы координаты атомов лиганда, а модель предсказывает координаты связывания (аффинное смещение), то при повороте лиганда выходные координаты поворачиваются так же.

Ограничения обзора

Авторы признают ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов настоящего обзора.

Языковое ограничение. Поиск литературы проводился только на английском и русском языках, что могло привести к исключению релевантных публикаций на других языках.

Публикационная предвзятость. В обзор включались главным образом статьи из рецензируемых журналов, что потенциально смещает выборку в сторону положительных результатов, поскольку исследования с негативными или нулевыми результатами публикуются реже и преимущественно в специализированных журналах с низким импакт-фактором.

Неполнота охвата препринтов. В обзор не включались публикации только в виде препринтов (bioRxiv, ChemRxiv, arXiv) без последующего рецензирования, что могло привести к задержке в освещении наиболее актуальных, но ещё не прошедших рецензирование результатов.

Хронологические ограничения. Временные рамки поиска (2015–2024 гг.) были выбраны для охвата наиболее активного периода развития методов ГО в медицинской химии. Отметим, что некоторые ключевые исторические работы, опубликованные до 2015 года, QSAR-модели и первые применения нейронных сетей в медицинской химии не вошли в обзор, что может ограничить полноту исторического контекста.

Отсутствие количественного мета-анализа. Ввиду гетерогенности рассматриваемых задач (разные типы данных, метрики оценки, наборы данных) проведение формального мета-анализа не представлялось возможным; обзор носит описательный характер.

При оценке моделей МО в задачах ранней разработки ЛС необходимо учиты-

вать ряд систематических ограничений. К ним относятся: утечка информации между обучающей и тестовой выборками при случайном разбиении (random split) – для химических данных предпочтительны разбиения по молекулярным каркасам (scaffold split) либо по времени (time split); смещение публикационных датасетов в сторону активных соединений и недостаточное представительство истинно неактивных молекул; ограниченная переносимость моделей между химическими сериями и между лабораториями вследствие различий в протоколах испытаний. Игнорирование этих факторов систематически завышает заявляемые метрики качества и затрудняет независимую воспроизводимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методы МО становятся неотъемлемым инструментом на всех этапах ранней разработки ЛС – от поиска соединений-хитов (графовые нейросети, генеративные модели) до оптимизации ADMET-профиля и прогнозирования токсичности (ADMET-AI, мультимодальные подходы).

2. Генеративные модели (вариационные автоэнкодеры, нормализующие потоки, диффузионные модели, модели химического языка, трансформеры) позволяют эффективно исследовать химическое пространство, создавая новые молекулы с заданными свойствами и значительно расширяя границы доступных химических библиотек. Эволюция этих методов идет по пути увеличения структурной валидности (от SMILES к графам и 3D-координатам) и внедрения механизмов управления свойствами.

3. Модели предсказания структуры белков (AlphaFold2, RoseTTAFold, языковые модели белка) и докинга (DiffDock, RFDiffusion) открывают новые возможно-

сти для установления МД и структурно-ориентированного дизайна ЛП, особенно для мишеней, структурная информация о которых ранее отсутствовала. Переход от MSA-зависимых подходов к языковым моделям белка позволяет обрабатывать сиротские белки и гипервариабельные участки.

4. Трансферное обучение и модели на основе одноклеточных транскриптомов (Geneformer) позволяют преодолевать ограниченность данных в биологических и клинических исследованиях, обеспечивая контекстно-зависимые предсказания терапевтических мишеней. Ранговое кодирование экспрессии смещает фокус с конститутивных генов на регуляторно значимые.

5. Для успешного внедрения МО в практику разработки ЛС необходимы: развитие открытых репозиторий данных высокого качества; повышение интерпретируемости моделей (карты значимости, выявление рационалов и токсикофоров); экспериментальная валидация *in silico* предсказаний (инициативы типа CACHE); активное междисциплинарное сотрудничество между специалистами по данным и химическими биологами. Сравнительный анализ рассмотренных моделей представлен в таблице 1.

6. Несмотря на впечатляющие успехи, методы МО не заменяют, а дополняют традиционные экспериментальные подходы. Ключевые вызовы остаются: точное прогнозирование клинической токсичности, генерация стабильных крупных молекул, интерпретируемость «черных ящиков» и регуляторное признание вычислительных моделей.

SUMMARY

A. S. Maksimov, Zh. M. Dergacheva
APPLICATION OF MACHINE
LEARNING METHODS IN EARLY DRUG
DEVELOPMENT

This article presents a systematic review of machine learning (ML) methods application at an early drug development. Three key phases are considered: top-connections search, mechanism of action elucidation, and translational research. Graph neural networks (D-MPNN) and hybrid approaches (Deep Docking) are shown to substantially enhance virtual screening efficiency, while generative models—variational autoencoders normalizing flows, diffusion models

and transformers—enable targeted de novo design of molecules with the defined properties leaving beyond existing chemical libraries. In the field of protein structure prediction, the evolution from AlphaFold2 and RoseTTAFold to protein language models (OmegaFold, ESMFold) highlighting their ability to overcome limitations associated with the lack of evolutionary information is analyzed. Diffusion-based approaches to molecular docking (DiffDock) and protein design (RFDiffusion) demonstrating the transition from heuristic methods to continuous generative modeling are discussed. Special attention is given to transfer learning exemplified by Geneformer for single-cell transcriptome analysis, as well as to the integration of ADMET predictive models (ADMET-AI) for multi-parameter optimization of drug candidates. Key challenges are identified: model interpretability, experimental validation of *in silico* predictions, regulatory acceptance of computational approaches, and the need for high-quality open data repositories. It is concluded that ML methods complement rather than replace traditional experimental approaches, forming the basis for a new interdisciplinary field at the intersection of chemical biology and data science.

Keywords: machine learning, early drug development, virtual screening, generative models, graph neural networks, protein structure prediction, AlphaFold, protein language models, molecular docking, diffusion models, ADMET prediction, toxicity, transfer learning, model interpretability.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wouters, O. J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018 / O. J. Wouters, M. McKee, J. Luyten // JAMA. – 2020. – Vol. 323, N 9. – P. 844–853. – DOI: 10.1001/jama.2020.1166.
2. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery / M. Schenone, V. Dančik, B. K. Wagner, P. A. Clemmons // Nature chemical biology. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 232–240. – DOI: 10.1038/nchembio.1199.
3. Ashenden, S. K. The Era of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Data Science in the Pharmaceutical Industry / S. K. Ashenden. – Cambridge : Academic Press, 2021. – 264 p. – Chap. 6.
4. Smietana, K. Trends in clinical success rates / K. Smietana, M. Siatkowski, M. Møller //

- Nature reviews. Drug discovery. – 2016. – Vol. 15, N 6. – P. 379–380. – DOI: 10.1038/nrd.2016.85.
5. Harrison, R. K. Phase II and phase III failures: 2013–2015 / R. K. Harrison // Nature reviews. Drug discovery. – 2016. – Vol. 15, N 12. – P. 817–818. – DOI: 10.1038/nrd.2016.184.
 6. Dowden, H. Trends in clinical success rates and therapeutic focus / H. Dowden, J. Munro // Nature reviews. Drug discovery. – 2019. – Vol. 18, N 7. – P. 495–496. – DOI: 10.1038/d41573-019-00074-z.
 7. Computer vision for autonomous vehicles: problems, datasets and state of the art / J. Janai, F. Güney, A. Behl, A. Geiger // Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision. – 2020. – Vol. 12, N 1–3. – P. 1–308. – DOI: 10.1561/06000000079.
 8. Machine learning and natural language processing in psychotherapy research: alliance as example use case / S. B. Goldberg, N. Flemtomos, V. R. Martinez [et al.] // Journal of counseling psychology. – 2020. – Vol. 67, N 4. – P. 438–448. – DOI: 10.1037/cou0000382.
 9. Peterson, A. A. Small-molecule discovery through DNA-encoded libraries / A. A. Peterson, D. R. Liu // Nature reviews. Drug discovery. – 2023. – Vol. 22, N 9. – P. 699–722. – DOI: 10.1038/s41573-023-00713-6.
 10. Machine learning on DNA-encoded library count data using an uncertainty-aware probabilistic loss function / K. S. Lim, A. G. Reidenbach, B. K. Hua [et al.] // Journal of chemical information and modeling. – 2022. – Vol. 62, N 10. – P. 2316–2331. – DOI: 10.1021/acs.jcim.2c00041.
 11. Machine-learning-based data analysis method for cell-based selection of DNA-encoded libraries / R. Hou, C. Xie, Y. Gui [et al.] // ACS omega. – 2023. – Vol. 8, N 21. – P. 19057–19071. – DOI: 10.1021/acsomega.3c02152.
 12. Applications of single-cell RNA sequencing in drug discovery and development / B. Van de Sande, J. S. Lee, E. Mutasa-Gottgens [et al.] // Nature reviews. Drug discovery. – 2023. – Vol. 22, N 6. – P. 496–520. – DOI: 10.1038/s41573-023-00688-4.
 13. scBERT as a large-scale pretrained deep language model for cell type annotation of single-cell RNA-seq data / F. Yang, W. Wang, F. Wang [et al.] // Nature machine intelligence. – 2022. – Vol. 4, N 10. – P. 852–866. – DOI: 10.1038/s42256-022-00534-z.
 14. Deep transfer learning of cancer drug responses by integrating bulk and single-cell RNA-seq data / J. Chen, X. Wang, A. Ma [et al.] // Nature communications. – 2022. – Vol. 13, N 1. – Art. 6494. – DOI: 10.1038/s41467-022-34277-7.
 15. A multi-scale convolutional neural network for phenotyping high-content cellular images / W. J. Godinez, I. Hossain, S. E. Lazic [et al.] // Bioinformatics. – 2017. – Vol. 33, N 13. – P. 2010–2019. – DOI: 10.1093/bioinformatics/btx069.
 16. 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. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021.
 17. Convolutional embedding of attributed molecular graphs for physical property prediction / C. W. Coley, R. Barzilay, W. H. Green [et al.] // Journal of chemical information and modeling. – 2017. – Vol. 57, N 8. – P. 1757–1772. – DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00601.
 18. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19 / W. Jin, J. M. Stokes, R. T. Eastman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2021. – Vol. 118, N 39. – Art. e2105070118. – DOI: 10.1073/pnas.2105070118.
 19. Applications of machine learning in drug discovery and development / J. Vamathevan, D. Clark, P. Czodrowski [et al.] // Nature reviews. Drug discovery. – 2019. – Vol. 18, N 6. – P. 463–477. – DOI: 10.1038/s41573-019-0024-5.
 20. Rogers, D. Extended-connectivity fingerprints / D. Rogers, M. Hahn // Journal of chemical information and modeling. – 2010. – Vol. 50, N 5. – P. 742–754. – DOI: 10.1021/ci100050t.
 21. Database fingerprint (DFP): an approach to represent molecular databases / E. Fernández-De Gortari, C. R. García-Jacas, K. Martínez-Mayorga, J. L. Medina-Franco // Journal of cheminformatics. – 2017. – Vol. 9, N 1. – Art. 9. – DOI: 10.1186/s13321-017-0195-1.
 22. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii* / G. Liu, D. B. Catacutan, K. Rathod [et al.] // Nature chemical biology. – 2023. – Vol. 19, N 11. – P. 1342–1350. – DOI: 10.1038/s41589-023-01349-8.
 23. Analyzing learned molecular representations for property prediction / K. Yang, K. Swanson, W. Jin [et al.] // Journal of chemical information and modeling. – 2019. – Vol. 59, N 8. – P. 3370–3388. – DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00237.
 24. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource / S. M. Corsello, J. A. Bittker, Z. Liu [et al.] // Nature medicine. – 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 405–408. – DOI: 10.1038/nm.4306.
 25. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning / F. Wong, E. J. Zheng, J. A. Valeri [et al.] // Nature. – 2024. – Vol. 626, N 7997. – P. 177–185. – DOI: 10.1038/s41586-023-06887-8.
 26. A practical guide to large-scale docking / B. J. Bender, S. Gahbauer, A. Lutten [et al.] // Nature protocols. – 2021. – Vol. 16, N 10. – P. 4799–4832. – DOI: 10.1038/s41596-021-00597-z.
 27. Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking / F. Gentile, J. C. Yaacoub, J. Gleave [et al.] // Nature protocols. – 2022. – Vol. 17,

N 3. – P. 672–697. – DOI: 10.1038/s41596-021-00659-2.

28. Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR / A. Tropsha, O. Isayev, A. Varnek [et al.] // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2024. – Vol. 23, N 2. – P. 141–155. – DOI: 10.1038/s41573-023-00832-0.

29. Supercomputer-based ensemble docking drug discovery pipeline with application to Covid-19 / A. Acharya, R. Agarwal, M. B. Baker [et al.] // *Journal of chemical information and modeling*. – 2020. – Vol. 60, N 12. – P. 5832–5852. – DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01010.

30. A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery / E. N. Muratov, R. Amaro, C. H. Andrade [et al.] // *Chemical Society reviews*. – 2021. – Vol. 50, N 16. – P. 9121–9151. – DOI: 10.1039/d0cs01065k.

31. Sterling, T. ZINC 15 – ligand discovery for everyone / T. Sterling, J. J. Irwin // *Journal of chemical information and modeling*. – 2015. – Vol. 55, N 11. – P. 2324–2337. – DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00559.

32. Non-covalent SARS-CoV-2 Mpro inhibitors developed from in silico screen hits / G. G. Rossetti, M. A. Ossorio, S. Rempel [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – Art. 2505. – DOI: 10.1038/s41598-022-06306-4.

33. Raymond, J. L. The chemical space project / J. L. Raymond // *Accounts of chemical research*. – 2015. – Vol. 48, N 3. – P. 722–730. – DOI: 10.1021/ar500432k.

34. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules / R. Gómez-Bombarelli, J. N. Wei, D. Duvenaud [et al.] // *ACS central science*. – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 268–276. – DOI: 10.1021/acscentsci.7b00572.

35. Anstine, D. M. Generative models as an emerging paradigm in the chemical sciences / D. M. Anstine, O. Isayev // *Journal of the American Chemical Society*. – 2023. – Vol. 145, N 16. – P. 8736–8750. – DOI: 10.1021/jacs.2c13467.

36. Jin, W. Junction tree variational autoencoder for molecular graph generation / W. Jin, R. Barzilay, T. Jaakkola // *arXiv*. – 2018. – 18 Feb. – URL: <https://arxiv.org/abs/1802.04364> (date of access: 16.03.2026).

37. Design of potent antimalarials with generative chemistry / W. J. Godinez, E. J. Ma, A. T. Chao [et al.] // *Nature machine intelligence*. – 2022. – Vol. 4, N 2. – P. 180–186. – DOI: 10.1038/s42256-022-00448-w.

38. Walters, W. P. Assessing the impact of generative AI on medicinal chemistry / W. P. Walters, M. Murcko // *Nature biotechnology*. – 2020. – Vol. 38, N 2. – P. 143–145. – DOI: 10.1038/s41587-020-0418-2.

39. Deep learning tools to accelerate antibiotic discovery / A. Cesaro, M. Bagheri,

M. Torres [et al.] // *Expert opinion on drug discovery*. – 2023. – Vol. 18, N 11. – P. 1245–1257. – DOI: 10.1080/17460441.2023.2250721.

40. Rezende, D. J. Variational inference with normalizing flows / D. J. Rezende, S. Mohamed // *International Conference on Machine Learning : proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning* / ed.: F. Bach, D. Blei. – 2015. – Vol. 37. – P. 1530–1538.

41. Shekhovtsov, A. VAE approximation error: ELBO and exponential families / A. Shekhovtsov, D. Schlesinger, B. Flach // *arXiv*. – 2021. – 18 Feb. – URL: <https://arxiv.org/abs/2102.09310> (date of access: 16.03.2026).

42. GraphAF: a flow-based autoregressive model for molecular graph generation / C. Shi, M. Xu, Z. Zhu [et al.] // *arXiv*. – 2020. – 27 Jan. – URL: <https://arxiv.org/abs/2001.09382> (date of access: 16.03.2026).

43. Equivariant diffusion for molecule generation in 3D / E. Hoogetboom, V. G. Satorras, C. Vignac, M. Welling // *International Conference on Machine Learning : proceedings of the 39th International Conference on Machine Learning*. – 2022. – Vol. 162. – P. 8867–8887.

44. 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. – DOI: 10.1021/ci00057a005.

45. Grisoni, F. Chemical language models for de novo drug design: challenges and opportunities / F. Grisoni // *Current opinion in structural biology*. – 2023. – Vol. 79. – Art. 102527. – DOI: 10.1016/j.sbi.2023.102527.

46. Flam-Shepherd, D. Language models can learn complex molecular distributions / D. Flam-Shepherd, K. Zhu, A. Aspuru-Guzik // *Nature communications*. – 2022. – Vol. 13, N 1. – Art. 3293. – DOI: 10.1038/s41467-022-30839-x.

47. Chemical language models enable navigation in sparsely populated chemical space / M. A. Skinnider, R. Greg Stacey, D. S. Wishart, L. J. Foster // *Nature machine intelligence*. – 2021. – Vol. 3, N 9. – P. 759–770. – DOI: 10.1038/s42256-021-00368-1.

48. Generative molecular design in low data regimes / M. Moret, L. Friedrich, F. Grisoni [et al.] // *Nature machine intelligence*. – 2020. – Vol. 2, N 3. – P. 171–180. – DOI: 10.1038/s42256-020-0160-y.

49. De novo design of Nurrl agonists via fragment-augmented generative deep learning in low-data regime / M. Ballarotto, S. Willems, T. Stiller [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2023. – Vol. 66, N 12. – P. 8170–8177. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00485.

50. Leveraging molecular structure and bioactivity with chemical language models for de novo drug design / M. Moret, I. P. Angona,

- L. Cotos [et al.] // *Nature communications*. – 2023. – Vol. 14, N 1. – Art. 114. – DOI: 10.1038/s41467-022-35692-6.
51. Combining generative artificial intelligence and on-chip synthesis for de novo drug design / F. Grisoni, B. J. H. Huisman, A. L. Button [et al.] // *Science advances*. – 2021. – Vol. 7, N 24. – Art. eabg3338. – DOI: 10.1126/sciadv.abg3338.
52. De novo design of bioactive small molecules by artificial intelligence / D. Merk, L. Friedrich, F. Grisoni, G. Schneider // *Molecular informatics*. – 2018. – Vol. 37, N 1/2. – Art. 1700153. – DOI: 10.1002/minf.201700153.
53. Attention is all you need / A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar [et al.] // *arXiv*. – 2017. – 12 June. – URL: <https://arxiv.org/abs/1706.03762> (date of access: 16.03.2026).
54. MolGPT: molecular generation using a transformer-decoder model / V. Bagal, R. Aggarwal, P. K. Vinod, U. D. Priyakumar // *Journal of chemical information and modeling*. – 2021. – Vol. 62, N 9. – P. 2064–2076. – DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00600.
55. GuacaMol: benchmarking models for de novo molecular design / N. Brown, M. Fiscato, M. H. S. Segler, A. C. Vaucher // *Journal of chemical information and modeling*. – 2019. – Vol. 59, N 3. – P. 1096–1108. – DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00839.
56. Molecular sets (MOSES): a benchmarking platform for molecular generation models / D. Polykovskiy, A. Zhebrak, B. Sanchez-Lengeling [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 565644. – DOI: 10.3389/fphar.2020.565644.
57. Autonomous chemical research with large language models / D. A. Boiko, R. MacKnight, B. Kline, G. Gomes // *Nature*. – 2023. – Vol. 624. – P. 570–578. – DOI: 10.1038/s41586-023-06792-0.
58. Leveraging large language models for predictive chemistry / K. M. Jablonka, P. Schwaller, A. Ortega-Guerrero, B. Smit // *Nature machine intelligence*. – 2024. – Vol. 6, N 2. – P. 161–169. – DOI: 10.1038/s42256-023-00788-1.
59. Born, J. Regression Transformer enables concurrent sequence regression and generation for molecular language modelling / J. Born, M. Manica // *Nature machine intelligence*. – 2023. – Vol. 5, N 4. – P. 432–444. – DOI: 10.1038/s42256-023-00639-z.
60. Neural scaling of deep chemical models / N. C. Frey, R. Soklaski, S. Axelrod [et al.] // *Nature machine intelligence*. – 2023. – Vol. 5, N 11. – P. 1297–1305. – DOI: 10.1038/s42256-023-00740-3.
61. Grechishnikova, D. Transformer neural network for protein-specific de novo drug generation as a machine translation problem / D. Grechishnikova // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 321. – DOI: 10.1038/s41598-020-79682-4.
62. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold / J. Jumper, R. Evans, A. Pritzel [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 596, N 7873. – P. 583–589. – DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
63. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH / A. Stsiapanava, C. Xu, S. Nishio [et al.] // *Nature structural & molecular biology*. – 2022. – Vol. 29, N 3. – P. 190–193. – DOI: 10.1038/s41594-022-00729-3.
64. Cryo-EM structures of human hepatitis B and woodchuck hepatitis virus small spherical subviral particles / H. Liu, X. Hong, J. Xi [et al.] // *Science advances*. – 2022. – Vol. 8, N 31. – Art. eabo4184. – DOI: 10.1126/sciadv.abo4184.
65. AlphaFold accelerates artificial intelligence powered drug discovery: efficient discovery of a novel CDK20 small molecule inhibitor / F. Ren, X. Ding, M. Zheng [et al.] // *Chemical science*. – 2023. – Vol. 14, N 6. – P. 1443–1452. – DOI: 10.48550/arXiv.2201.09647.
66. Structural comparison and drug screening of spike proteins of ten SARS-CoV-2 variants / Q. Yang, X. Lian, A. A. S. Syed [et al.] // *Research (Washington, D.C.)*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 9781758. – DOI: 10.34133/2022/9781758.
67. Highly accurate protein structure prediction and drug screen of monkeypox virus proteome / Q. Yang, D. Xia, A. A. S. Syed [et al.] // *The Journal of infection*. – 2023. – Vol. 86, N 1. – P. 66–117. – DOI: 10.1016/j.jinf.2022.08.006.
68. Chemistry42: an AI-driven platform for molecular design and optimization / Y. A. Ivanenkov, D. Polykovskiy, D. Bezrukov [et al.] // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2023. – Vol. 63, N 3. – P. 695–701. – DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01191.
69. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network / M. Baek, F. DiMaio, I. Anishchenko [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 373, N 6557. – P. 871–876. – DOI: 10.1126/science.abj8754.
70. The Protein Data Bank / H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2000. – Vol. 28, N 1. – P. 235–242. – DOI: 10.1093/nar/28.1.235.
71. Van Wart, H. E. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family / H. E. Van Wart, H. Birkedal-Hansen // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – Vol. 87, N 14. – P. 5578–5582. – DOI: 10.1073/pnas.87.14.5578.
72. Michaud, J. M. A language model beats AlphaFold2 on orphans / J. M. Michaud, A. Madani, J. S. Fraser // *Nature biotechnology*. – 2022. – Vol. 40, N 11. – P. 1576–1577. – DOI:

10.1038/s41587-022-01466-0.

73. High-resolution de novo structure prediction from primary sequence / R. Wu, F. Ding, R. Wang [et al.] // *bioRxiv*. – 2022. – 21 July. – DOI: 10.1101/2022.07.21.500999.

74. A method for multiple-sequence-alignment-free protein structure prediction using a protein language model / X. Fang, F. Wang, L. Liu [et al.] // *Nature machine intelligence*. – 2023. – Vol. 5, N 10. – P. 1087–1096. – DOI: 10.1038/s42256-023-00721-6.

75. Large language models generate functional protein sequences across diverse families / A. Madani, B. Krause, E. R. Greene [et al.] // *Nature biotechnology*. – 2023. – Vol. 41, N 8. – P. 1099–1106. – DOI: 10.1038/s41587-022-01618-2.

76. Evolutionary-scale prediction of atomic-level protein structure with a language model / Z. Lin, H. Akin, R. Rao [et al.] // *Science*. – 2023. – Vol. 379, N 6637. – P. 1123–1130. – DOI: 10.1126/science.ade2574.

77. UniRef clusters: a comprehensive and scalable alternative for improving sequence similarity searches / B. E. Suzek, Y. Wang, H. Huang [et al.] // *Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 31, N 6. – P. 926–932. – DOI: 10.1093/bioinformatics/btu739.

78. DiffDock: diffusion steps, twists, and turns for molecular docking / G. Corso, H. Stärk, B. Ling [et al.] // *arXiv*. – 2022. – 4 Oct. – URL: <https://arxiv.org/abs/2210.01776> (date of access: 16.03.2026).

79. De novo design of protein structure and function with RFdiffusion / J. L. Watson, D. Jurgens, N. R. Bennett [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 620, N 7976. – P. 1089–1100. – DOI: 10.1038/s41586-023-06415-8.

80. Transfer learning enables predictions in network biology / C. V. Theodoris, L. Xiao, A. Chopra [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 618, N 7965. – P. 616–624. – DOI: 10.1038/s41586-023-06139-9.

81. Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy / M. Chaffin, I. Papangelis, B. Simonson [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 608, N 7921. – P. 174–180. – DOI: 10.1038/s41586-022-04817-8.

82. Principles of early drug discovery / J. P. Hughes, S. S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott // *British journal of pharmacology*. – 2011. – Vol. 162, N 6. – P. 1239–1249. – DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.

83. Goodnow, R. A. Hit and lead identification: integrated technology-based approaches / R. A. Goodnow // *Drug discovery today. Technologies*. – 2006. – Vol. 3, N 4. – P. 367–375. – DOI: 10.1016/j.ddtec.2006.12.009.

84. Transformer-based deep learning method for optimizing ADMET properties of lead compounds / L. Yang, C. Jin, G. Yang [et al.] //

Physical chemistry chemical physics. – 2023. – Vol. 25, N 3. – P. 2377–2385. – DOI: 10.1039/d2cp05332b.

85. In silico prediction of hERG blockers using machine learning and deep learning approaches / Y. Chen, X. Yu, W. Li [et al.] // *Journal of applied toxicology*. – 2023. – Vol. 43, N 10. – P. 1462–1475. – DOI: 10.1002/jat.4477.

86. Accurate clinical toxicity prediction using multi-task deep neural nets and contrastive molecular explanations / B. Sharma, V. Chenthamarakshan, A. Dhurandhar [et al.] // *Scientific reports*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – Art. 4908. – DOI: 10.1038/s41598-023-31169-8.

87. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? / D. Sun, W. Gao, H. Hu, S. Zhou // *Acta Pharm Sin B*. – 2022. – Vol. 12, N 7. – P. 3049–3062. – DOI: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.

88. Kola, I. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? / I. Kola, J. Landis // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2004. – Vol. 3, N 8. – P. 711–716. – DOI: 10.1038/nrd1470.

89. Lipinski, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / C. A. Lipinski // *Drug discovery today. Technologies*. – 2004. – Vol. 1, N 4. – P. 337–341. – DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.

90. A robust, viable, and resource sparing HPLC-based log P method applied to common drugs / A. L. Coutinho, R. Gristofletti, F. Wu [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 644. – Art. 123325. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123325.

91. Faller, B. Computational approaches to determine drug solubility / B. Faller, P. Ertl // *Advanced drug delivery reviews*. – 2007. – Vol. 59, N 7. – P. 533–545. – DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.005.

92. Comparison of log P and log D correction models trained with public and proprietary data sets / I. Aliagas, A. Gobbi, M. L. Lee, B. D. Sellers // *Journal of computer-aided molecular design*. – 2022. – Vol. 36, N 4. – P. 253–262. – DOI: 10.1007/s10822-022-00450-9.

93. Win, Z. M. Using machine learning to predict partition coefficient (log P) and distribution coefficient (log D) with molecular descriptors and liquid chromatography retention time / Z. M. Win, A. M. Y. Cheong, W. S. Hopkins // *Journal of chemical information and modeling*. – 2023. – Vol. 63, N 7. – P. 1906–1913. – DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01373.

94. The METLIN small molecule dataset for machine learning-based retention time prediction / X. Domingo-Almenara, C. Guigas, E. Billings [et al.] // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10, N 1. – Art. 5811. – DOI: 10.1038/s41467-019-13680-7.

95. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery / A. Gaulton, L. J. Bellis,

- A. P. Bento [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2012. – Vol. 40, N Database issue. – P. D1100–D1107. – DOI: 10.1093/nar/gkr777.
96. Datta, R. Efficient lipophilicity prediction of molecules employing deep-learning models / R. Datta, D. Das, S. Das // *Chemometrics and intelligent laboratory systems*. – 2021. – Vol. 213. – Art. 104309. – DOI: 10.1016/j.chemolab.2021.104309.
97. Prasad, S. A deep learning approach for the blind log P prediction in SAMPL6 challenge / S. Prasad, B. R. Brooks // *Journal of computer-aided molecular design*. – 2020. – Vol. 34, N 5. – P. 535–542. – DOI: 10.1007/s10822-020-00292-3.
98. Cardiac safety assays / J. Heijman, N. Voigt, L. G. Carlsson, D. Dobrev // *Current opinion in pharmacology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 16–21. – DOI: 10.1016/j.coph.2013.11.004.
99. CACHE (Critical Assessment of Computational Hit-finding Experiments): a public-private partnership benchmarking initiative to enable the development of computational methods for hit-finding / S. Ackloo, R. Al-Awar, R. E. Amaro [et al.] // *Nature reviews. Chemistry*. – 2022. – Vol. 6, N 4. – P. 287–295. – DOI: 10.1038/s41570-022-00363-z.
100. ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries / K. Swanson, P. Walther, J. Leitz [et al.] // *Zenodo*. – 2023. – 9 Dec. – DOI: 10.5281/zenodo.10372930.
101. MoleculeNet: a benchmark for molecular machine learning / Z. Wu, B. Ramsundar, E. N. Feinberg [et al.] // *Chemical science*. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 513–530. – DOI: 10.1039/c7sc02664a.
102. Tox21Challenge to build predictive models of nuclear receptor and stress response pathways as mediated by exposure to environmental chemicals and drugs / R. Huang, M. Xia, D. T. Nguyen [et al.] // *Frontiers in environmental science*. – 2016. – Vol. 3. – Art. 85. – DOI: 10.3389/fenvs.2015.00085.
103. ZINC-22 – a free multi-billion-scale database of tangible compounds for ligand discovery / B. I. Tingle, K. G. Tang, M. Castanon [et al.] // *Journal of chemical information and modeling*. – 2023. – Vol. 63, N 4. – P. 1166–1176. – DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01253.
104. Quantum chemistry structures and properties of 134 kilo molecules / R. Ramakrishnan, P. O. Dral, M. Rupp, O. A. von Lilienfeld // *Scientific data*. – 2014. – Vol. 1. – Art. 140022. – DOI: 10.1038/sdata.2014.22.
105. From computer-aided drug discovery to computer-driven drug discovery / L. Frye, S. Bhat, K. Akinsanya, R. Abel // *Drug discovery today. Technologies*. – 2021. – Vol. 39. – P. 111–117. – DOI: 10.1016/j.ddtec.2021.08.001.
106. High-throughput screening technology in industrial biotechnology / W. Zeng, L. Guo, S. Xu [et al.] // *Trends in biotechnology*. – 2020. – Vol. 38, N 8. – P. 888–906. – DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.01.001.
107. Sarkar, N. Practical applications of machine learning for anti-infective drug discovery / N. Sarkar, J. M. Stokes // *Medicinal Chemistry Reviews* / ed.: J. Rudolph, J. J. Bronson. – Washington : ACS, 2023. – Vol. 58. – P. 345–375.
108. Applications of machine learning in microbial natural product drug discovery / A. Arnold, J. Alexander, G. Liu, J. M. Stokes // *Expert opinion on drug discovery*. – 2023. – Vol. 18, N 11. – P. 1259–1272. – DOI: 10.1080/17460441.2023.2251400.
109. Artificial intelligence for natural product drug discovery / M. W. Mullowney, K. R. Duncan, S. S. Elsayed [et al.] // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2023. – Vol. 22, N 11. – P. 895–916. – DOI: 10.1038/s41573-023-00774-7.
110. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development / S. Ekins, A. C. Puhl, K. M. Zorn [et al.] // *Nature materials*. – 2019. – Vol. 18, N 5. – P. 435–441. – DOI: 10.1038/s41563-019-0338-z.
111. Designing anticancer peptides by constructive machine learning / F. Grisoni, C. S. Neuhaus, G. Gabernet [et al.] // *ChemMedChem*. – 2018. – Vol. 13, N 13. – P. 1300–1302. – DOI: 10.1002/cmdc.201800204.
112. Chen, J. xDeep-AcPEP: deep learning method for anticancer peptide activity prediction based on convolutional neural network and multi-task learning / J. Chen, H. H. Cheong, S. W. I. Siu // *Journal of chemical information and modeling*. – 2021. – Vol. 61, N 8. – P. 3789–3803. – DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00181.
113. Walker, A. S. A machine learning bio-informatics method to predict biological activity from biosynthetic gene clusters / A. S. Walker, J. Clardy // *Journal of chemical information and modeling*. – 2021. – Vol. 61, N 6. – P. 2560–2571. – DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01304.
114. MELLODDY: cross-pharma federated learning at unprecedented scale unlocks benefits in QSAR without compromising proprietary information / W. Heyndrickx, L. Mervin, T. Morawietz [et al.] // *Journal of chemical information and modeling*. – 2024. – Vol. 64, N 7. – P. 2331–2344. – DOI: 10.1021/acs.jcim.3c00799.
115. A perspective on explanations of molecular prediction models / G. P. Wellawatte, H. A. Gandhi, A. Seshadri, A. D. White // *Journal of chemical theory and computation*. – 2023. – Vol. 19, N 8. – P. 2149–2160. – DOI: 10.1021/acs.jctc.2c01235.
116. Crowdsourced mapping of unexplored target space of kinase inhibitors / A. Cichońska, B. Ravikumar, R. J. Allaway [et al.] // *Nature communications*. – 2021. – Vol. 12, N 1. – Art. 3307. – DOI: 10.1101/2019.12.31.891812.
117. Ketkar, N. Deep Learning with

Python / N. Ketkar. – Berkeley, CA : Apress, 2017. – P. 97–111.

REFERENCES

1. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA*. 2020;323(9):844–53. doi: 10.1001/jama.2020.1166
2. Schenone M, Dančik V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol*. 2013;9(4):232–40. doi: 10.1038/nchembio.1199
3. Ashenden SK. The Era of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Data Science in the Pharmaceutical Industry, Cambridge, UK: Academic Press; 2021. 264 p. Chapter 6
4. Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(6):379–80. doi: 10.1038/nrd.2016.85
5. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013–2015. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(12):817–8. doi: 10.1038/nrd.2016.184
6. Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(7):495–6. doi: 10.1038/d41573-019-00074-z
7. Janai J, Güney F, Behl A, Geiger A. Computer vision for autonomous vehicles: problems, datasets and state of the art. *Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision*. 2020;12(1–3):1–308. doi: 10.1561/06000000079
8. Goldberg B, Flemotomos N, Martinez VR, Tanana MJ, Kuo PB, Pace BT, et al. Machine learning and natural language processing in psychotherapy research: alliance as example use case. *J Couns Psychol*. 2020;67(4):438–48. doi: 10.1037/cou0000382
9. Peterson AA, Liu DR. Small-molecule discovery through DNA-encoded libraries. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(9):699–722. doi: 10.1038/s41573-023-00713-6
10. Lim KS, Reidenbach AG, Hua BK, Mason JW, Gerry CJ, Clemans PA, et al. Machine learning on DNA-encoded library count data using an uncertainty-aware probabilistic loss function. *J Chem Inf Model*. 2022;62(10):2316–31. doi: 10.1021/acs.jcim.2c00041
11. Hou R, Xie C, Gui Y, Li G, Li X. Machine-learning-based data analysis method for cell-based selection of DNA-encoded libraries. *ACS Omega*. 2023;8(21):19057–71. doi: 10.1021/acsomega.3c02152
12. Van de Sande B, Lee JS, Mutasa-Gottgens E, Naughton B, Bacon W, Manning J, et al. Applications of single-cell RNA sequencing in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(6):496–520. doi: 10.1038/s41573-023-00688-4
13. Yang F, Wang W, Wang F, Fang Y, Tang D, Huang J, et al. scBERT as a large-scale pretrained deep language model for cell type annotation of single-cell RNA-seq data. *Nat Mach Intell*. 2022;4(10):852–66. doi: 10.1038/s42256-022-00534-z
14. Chen J, Wang X, Ma A, Wang QE, Liu B, Li L, et al. Deep transfer learning of cancer drug responses by integrating bulk and single-cell RNA-seq data. *Nat Commun*. 2022;13(1 Art 6494). doi: 10.1038/s41467-022-34277-7
15. Godinez WJ, Hossain I, Lazic SE, Davies JW, Zhang X. A multi-scale convolutional neural network for phenotyping high-content cellular images. *Bioinformatics*. 2017;33(13):2010–9. doi: 10.1093/bioinformatics/btx069
16. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*. 2020;180(4):688–702. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.021
17. Coley CW, Barzilay R, Green WH, Jaakkola TS, Jensen KF. Convolutional embedding of attributed molecular graphs for physical property prediction. *J Chem Inf Model*. 2017;57(8):1757–72. doi: 10.1021/acs.jcim.6b00601
18. Jin W, Stokes JM, Eastman RT, Itkin Z, Zakharov AV, Collins JJ, et al. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(39 Art e2105070118). doi: 10.1073/pnas.2105070118
19. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(6):463–77. doi: 10.1038/s41573-019-0024-5
20. Rogers D, Hahn M. Extended-connectivity fingerprints. *J Chem Inf Model*. 2010;50(5):742–54. doi: 10.1021/ci100050t
21. Fernández-De Gortari E, García-Jacas CR, Martínez-Mayorga K, Medina-Franco JL. Database fingerprint (DFP): an approach to represent molecular databases. *J Cheminform*. 2017;9(1 Art 9). doi: 10.1186/s13321-017-0195-1
22. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. 2023;19(11):1342–50. doi: 10.1038/s41589-023-01349-8
23. Yang K, Swanson K, Jin W, Coley C, Eiden P, Gao H, et al. Analyzing learned molecular representations for property prediction. *J Chem Inf Model*. 2019;59(8):3370–88. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00237
24. Corsello SM, Bittker JA, Liu Z, Gould J, McCarren P, Hirschman JE, et al. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and

- information resource. *Nat Med.* 2017;23(4):405–8. doi: 10.1038/nm.4306
25. Wong F, Zheng EJ, Valeri JA, Donghia NM, Anahtar MN, Omori S, et al. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature.* 2024;626(7997):177–85. doi: 10.1038/s41586-023-06887-8
26. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, et al. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc.* 2021;16(10):4799–832. doi: 10.1038/s41596-021-00597-z
27. Gentile F, Yaacoub JC, Gleave J, Fernandez M, Ton AT, Ban F, et al. Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking. *Nat Protoc.* 2022;17(3):672–97. doi: 10.1038/s41596-021-00659-2
28. Tropsha A, Isayev O, Varnek A, Schneider G, Cherkasov A. Integrating QSAR modeling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(2):141–55. doi: 10.1038/s41573-023-00832-0
29. Acharya A, Agarwal R, Baker MB, Baudry J, Bhowmik D, Boehm S, et al. Super-computer-based ensemble docking drug discovery pipeline with application to Covid-19. *J Chem Inf Model.* 2020;60(12):5832–52. doi: 10.1021/acs.jcim.0c01010
30. Muratov EN, Amaro R, Andrade CH, Brown N, Ekins S, Fourches D, et al. A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chem Soc Rev.* 2021;50(16):9121–51. doi: 10.1039/d0cs01065k
31. Sterling T, Irwin JJ. ZINC 15 – ligand discovery for everyone. *J Chem Inf Model.* 2015;55(11):2324–37. doi: 10.1021/acs.jcim.5b00559
32. Rossetti GG, Ossorio MA, Rempel S, Kratzel A, Dionellis VS, Barriot S, et al. Non-covalent SARS-CoV-2 Mpro inhibitors developed from in silico screen hits. *Sci Rep.* 2022;12(1 Art 2505). doi: 10.1038/s41598-022-06306-4
33. Raymond JL. The chemical space project. *Acc Chem Res.* 2015;48(3):722–30. doi: 10.1021/ar500432k
34. Gómez-Bombarelli R, Wei JN, Duvenaud D, Hernandez-Lobato JM, Sanchez-Lengeling B, Sheberla D, et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent Sci.* 2018;4(2):268–76. doi: 10.1021/acscentsci.7b00572
35. Anstine DM, Isayev O. Generative models as an emerging paradigm in the chemical sciences. *J Am Chem Soc.* 2023;145(16):8736–50. doi: 10.1021/jacs.2c13467
36. Jin W, Barzilay R, Jaakkola T. Junction tree variational autoencoder for molecular graph generation. *arXiv.* 2018 Feb 18. URL: <https://arxiv.org/abs/1802.04364> (date of access: 16.03.2026)
37. Godinez WJ, Ma EJ, Chao AT, Pei L, Skewes-Cox P, Canham SM, et al. Design of potent antimalarials with generative chemistry. *Nat Mach Intell.* 2022;4(2):180–6. doi: 10.1038/s42256-022-00448-w
38. Walters WP, Murcko M. Assessing the impact of generative AI on medicinal chemistry. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):143–5. doi: 10.1038/s41587-020-0418-2
39. Cesaro A, Bagheri M, Torres M, Wan F, de la Fuente-Nunez C. Deep learning tools to accelerate antibiotic discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2023;18(11):1245–57. doi: 10.1080/17460441.2023.2250721
40. Rezende DJ, Mohamed S. Variational inference with normalizing flows. In: Bach F, Blei D, editors. *International Conference on Machine Learning: proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning.* 2015. vol. 37. p. 1530–8
41. Shekhovtsov A, Schlesinger D, Flach B. VAE approximation error: ELBO and exponential families. *arXiv.* 2021 Feb 18. URL: <https://arxiv.org/abs/2102.09310> (date of access: 16.03.2026)
42. Shi C, Xu M, Zhu Z, Zhang W, Zhang M, Tang J. GraphAF: a flow-based autoregressive model for molecular graph generation. *arXiv.* 2020 Jan 27. URL: <https://arxiv.org/abs/2001.09382> (date of access: 16.03.2026)
43. Hoogeboom E, Satorras VG, Vignac C, Welling M. Equivariant diffusion for molecule generation in 3D. In: *International Conference on Machine Learning: proceedings of the 39th International Conference on Machine Learning.* 2022. vol. 162. p. 8867–87
44. Weininger D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. *J Chem Inf Comput Sci.* 1988;28(1):31–6. doi: 10.1021/ci00057a005
45. Grisoni F. Chemical language models for de novo drug design: challenges and opportunities. *Curr Opin Struct Biol.* 2023;79(Art 102527). doi: 10.1016/j.sbi.2023.102527
46. Flam-Shepherd D, Zhu K, Aspuru-Guzik A. Language models can learn complex molecular distributions. *Nat Commun.* 2022;13(1 Art 3293). doi: 10.1038/s41467-022-30839-x
47. Skinnider MA, Greg Stacey R, Wishart DS, Foster LJ. Chemical language models enable navigation in sparsely populated chemical space. *Nat Mach Intell.* 2021;3(9):759–70. doi: 10.1038/s42256-021-00368-1
48. Moret M, Friedrich L, Grisoni F, Merk D, Schneider G. Generative molecular design in low data regimes. *Nat Mach Intell.* 2020;2(3):171–80. doi: 10.1038/s42256-020-0160-y
49. Ballarotto M, Willems S, Stiller T, Nawa F, Marschner JA, Grisoni F, et al. De novo design of Nurrl agonists via fragment-augmented gen-

- erative deep learning in low-data regime. *J Med Chem.* 2023;66(12):8170–7. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00485
50. Moret M, Angona IP, Cotos L, Yan S, Atz K, Brunner C, et al. Leveraging molecular structure and bioactivity with chemical language models for de novo drug design. *Nat Commun.* 2023;14(1 Art 114). doi: 10.1038/s41467-022-35692-6
51. Grisoni F, Huisman BJH, Button AL, Moret M, Atz K, Merk D, et al. Combining generative artificial intelligence and on-chip synthesis for de novo drug design. *Sci Adv.* 2021;7(24 Art eabg3338). doi: 10.1126/sciadv.abg3338
52. Merk D, Friedrich L, Grisoni F, Schneider G. De novo design of bioactive small molecules by artificial intelligence. *Mol Inform.* 2018;37(1-2 Art 1700153). doi: 10.1002/minf.201700153
53. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, Uszkoreit J, Jones L, Gomez AN, et al. Attention is all you need. *arXiv.* 2017 June 12. URL: <https://arxiv.org/abs/1706.03762> (date of access: 16.03.2026)
54. Bagal V, Aggarwal R, Vinod PK, Priyakumar UD. MolGPT: molecular generation using a transformer-decoder model. *J Chem Inf Model.* 2021;62(9):2064–76. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00600
55. Brown N, Fiscato M, Segler MHS, Vaucher AC. GuacaMol: benchmarking models for de novo molecular design. *J Chem Inf Model.* 2019;59(3):1096–108. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00839
56. Polykovskiy D, Zhebrak A, Sanchez-Lengeling B, Golovanov S, Tatanov O, Belyaev S, et al. Molecular sets (MOSES): a benchmarking platform for molecular generation models. *Front Pharmacol.* 2020;11(Art 565644). doi: 10.3389/fphar.2020.565644
57. Boiko DA, MacKnight R, Kline B, Gomes G. Autonomous chemical research with large language models. *Nature.* 2023;624:570–8. doi: 10.1038/s41586-023-06792-0
58. Jablonka KM, Schwaller P, Ortega-Guerrero A, Smit B. Leveraging large language models for predictive chemistry. *Nat Mach Intell.* 2024;6(2):161–9. doi: 10.1038/s42256-023-00788-1
59. Born J, Manica M. Regression Transformer enables concurrent sequence regression and generation for molecular language modeling. *Nat Mach Intell.* 2023;5(4):432–44. doi: 10.1038/s42256-023-00639-z
60. Frey NC, Soklaski R, Axelrod S, Samsi S, G'omez-Bombarelli R, Coley CW, et al. Neural scaling of deep chemical models. *Nat Mach Intell.* 2023;5(11):1297–305. doi: 10.1038/s42256-023-00740-3
61. Grechishnikova D. Transformer neural network for protein-specific de novo drug generation as a machine translation problem. *Sci Rep.* 2021;11(1 Art 321). doi: 10.1038/s41598-020-79682-4
62. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature.* 2021;596(7873):583–9. doi: 10.1038/s41586-021-03819-2
63. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, Han L, Yamakawa N, Carroni M, et al. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat Struct Mol Biol.* 2022;29(3):190–3. doi: 10.1038/s41594-022-00729-3
64. Liu H, Hong X, Xi J, Menne S, Hu J, Wang JC. Cryo-EM structures of human hepatitis B and woodchuck hepatitis virus small spherical subviral particles. *Sci Adv.* 2022;8(31 Art eabo4184). doi: 10.1126/sciadv.abo4184
65. Ren F, Ding X, Zheng M, Korzinkin M, Cai X, Zhu W, et al. AlphaFold accelerates artificial intelligence powered drug discovery: efficient discovery of a novel CDK20 small molecule inhibitor. *Chem Sci.* 2023;14(6):1443–52. doi: 10.48550/arXiv.2201.09647
66. Yang Q, Lian X, Syed AAS, Fahira A, Zheng C, Zhu Z, et al. Structural comparison and drug screening of spike proteins of ten SARS-CoV-2 variants. *Research (Wash D C).* 2022;2022(Art 9781758). doi: 10.34133/2022/9781758
67. Yang Q, Xia D, Syed AAS, Wang Z, Shi Y. Highly accurate protein structure prediction and drug screen of monkeypox virus proteome. *J Infect.* 2023;86(1):66–117. doi: 10.1016/j.jinf.2022.08.006
68. Ivanenkov YA, Polykovskiy D, Bezrukov D, Zagribelnyy B, Aladinskiy V, Kamya P, et al. Chemistry42: an AI-driven platform for molecular design and optimization. *J Chem Inf Model.* 2023;63(3):695–701. doi: 10.1021/acs.jcim.2c01191
69. Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, Dauparas J, Ovchinnikov S, Lee GR, et al. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science.* 2021;373(6557):871–6. doi: 10.1126/science.abj8754
70. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TM, Weissig H, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):235–42. doi: 10.1093/nar/28.1.235
71. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(14):5578–82. doi: 10.1073/pnas.87.14.5578
72. Michaud JM, Madani A, Fraser JS. A language model beats AlphaFold2 on orphans. *Nat Biotechnol.* 2022;40(11):1576–7. doi: 10.1038/s41587-022-01466-0

73. Wu R, Ding F, Wang R, Shen R, Zhang X, Luo S, et al. High-resolution de novo structure prediction from primary sequence. *bioRxiv*. 2022 July 21. doi:10.1101/2022.07.21.500999
74. Fang X, Wang F, Liu L, He J, Lin D, Xiang Y, et al. A method for multiple-sequence-alignment-free protein structure prediction using a protein language model. *Nat Mach Intell*. 2023;5(10):1087–96. doi: 10.1038/s42256-023-00721-6
75. Madani A, Krause B, Greene ER, Subramanian S, Mohr BP, Holton JM, et al. Large language models generate functional protein sequences across diverse families. *Nat Biotechnol*. 2023;41(8):1099–106. doi: 10.1038/s41587-022-01618-2
76. Lin Z, Akin H, Rao R, Hie B, Zhu Z, Lu W, et al. Evolutionary-scale prediction of atomic-level protein structure with a language model. *Science*. 2023;379(6637):1123–30. doi: 10.1126/science.ade2574
77. Suzek BE, Wang Y, Huang H, McGarvey PB, Wu CH. UniRef clusters: a comprehensive and scalable alternative for improving sequence similarity searches. *Bioinformatics*. 2015;31(6):926–32. doi: 10.1093/bioinformatics/btu739
78. Corso G, Stärk H, Ling B, Barzilay R, Jaakkola T. DiffDock: diffusion steps, twists, and turns for molecular docking. *arXiv*. 2022 Oct 4. URL: <https://arxiv.org/abs/2210.01776> (date of access: 16.03.2026)
79. Watson JL, Juergens D, Bennett NR, Trippe BL, Yit J, Eisenach HE, et al. De novo design of protein structure and function with RF-diffusion. *Nature*. 2023;620(7976):1089–100. doi: 10.1038/s41586-023-06415-8
80. Theodoris CV, Xiao L, Chopra A, Chaffin MD, Al Sayed ZR, Hill MC, et al. Transfer learning enables predictions in network biology. *Nature*. 2023;618(7965):616–24. doi: 10.1038/s41586-023-06139-9
81. Chaffin M, Papangelis I, Simonson B, Akkad AD, Hill MC, Arduini A, et al. Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Nature*. 2022;608(7921):174–80. doi: 10.1038/s41586-022-04817-8
82. Hughes JP, Rees SS, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239–49. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
83. Goodnow RA. Hit and lead identification: integrated technology-based approaches. *Drug Discov Today Technol*. 2006;3(4):367–75. doi: 10.1016/j.ddtec.2006.12.009
84. Yang L, Jin C, Yang G, Bing Z, Huang L, Niu Y, et al. Transformer-based deep learning method for optimizing ADMET properties of lead compounds. *Phys Chem Chem Phys*. 2023;25(3):2377–85. doi: 10.1039/d2cp05332b
85. Chen Y, Yu X, Li W, Tang Y, Liu G. In silico prediction of hERG blockers using machine learning and deep learning approaches. *J Appl Toxicol*. 2023;43(10):1462–75. doi: 10.1002/jat.4477
86. Sharma B, Chenthamarakshan V, Dhurandhar A, Pereira S, Hendler JA, Dordick JS, et al. Accurate clinical toxicity prediction using multi-task deep neural nets and contrastive molecular explanations. *Sci Rep*. 2023;13(1 Art 4908). doi: 10.1038/s41598-023-31169-8
87. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(7):3049–62. doi: 10.1016/j.apsb.2022.02.002
88. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8):711–6. doi: 10.1038/nrd1470
89. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol*. 2004;1(4):337–41. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
90. Coutinho AL, Gristofletti R, Wu F, Shoyaib AA, Dressman J, Polli JE. A robust, viable, and resource sparing HPLC-based log P method applied to common drugs. *Int J Pharm*. 2023;644(Art 123325). doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123325
91. Faller B, Ertl P. Computational approaches to determine drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(7):533–45. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.005
92. Aliagas I, Gobbi A, Lee ML, Sellers BD. Comparison of log P and log D correction models trained with public and proprietary data sets. *J Comput Aided Mol Des*. 2022;36(4):253–62. doi: 10.1007/s10822-022-00450-9
93. Win ZM, Cheong AMY, Hopkins WS. Using machine learning to predict partition coefficient (log P) and distribution coefficient (log D) with molecular descriptors and liquid chromatography retention time. *J Chem Inf Model*. 2023;63(7):1906–13. doi: 10.1021/acs.jcim.2c01373
94. Domingo-Almenara X, Guijas C, Billings E, Montenegro-Burke JR, Uritboonthai W, Aisporna AE, et al. The METLIN small molecule dataset for machine learning-based retention time prediction. *Nat Commun*. 2019;10(1 Art 5811). doi: 10.1038/s41467-019-13680-7
95. Gaulton A, Bellis LJ, Bento AP, Gambers J, Davies M, Hersey A, et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Database issue):D1100–7. doi: 10.1093/nar/gkr777
96. Datta R, Das D, Das S. Efficient lipophilicity prediction of molecules employing deep-learning models. *Chemometr Intell Lab Syst*. 2021;213(Art 104309). doi: 10.1016/j.chemolab.2021.104309
97. Prasad S, Brooks BR. A deep learning approach for the blind log P prediction in SAMPL6 challenge. *J Comput Aided Mol Des*.

- 2020;34(5):535–42. doi: 10.1007/s10822-020-00292-3
98. Heijman J, Voigt N, Carlsson LG, Dobrev D. Cardiac safety assays. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;15:16–21. doi: 10.1016/j.coph.2013.11.004
99. Ackloo S, Al-Awar R, Amaro RE, Arrow-smith CH, Azevedo H, Batey RA, et al. CACHE (Critical Assessment of Computational Hit-finding Experiments): a public-private partnership benchmarking initiative to enable the development of computational methods for hit-finding. *Nat Rev Chem*. 2022;6(4):287–95. doi: 10.1038/s41570-022-00363-z
100. Swanson K, Walther P, Leitz J, Mukherjee S, Wu JC, Shivnaraine RV, et al. ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. *Zenodo*. 2023 Dec 9. doi: 10.5281/zenodo.10372930
101. Wu Z, Ramsundar B, Feinberg EN, Gomes J, Geniesse C, Pappu AS, et al. MoleculeNet: a benchmark for molecular machine learning. *Chem Sci*. 2017;9(2):513–30. doi: 10.1039/c7sc02664a
102. Huang R, Xia M, Nguyen DT, Zhao T, Sakamuru S, Zhao J, et al. Tox21 Challenge to build predictive models of nuclear receptor and stress response pathways as mediated by exposure to environmental chemicals and drugs. *Front Environ Sci*. 2016;3(Art 85). doi: 10.3389/fenvs.2015.00085
103. Tingle BI, Tang KG, Castanon M, Gutierrez JJ, Khurelbaatar M, Dandarchuluun C, et al. ZINC-22 – a free multi-billion-scale database of tangible compounds for ligand discovery. *J Chem Inf Model*. 2023;63(4):1166–76. doi: 10.1021/acs.jcim.2c01253
104. Ramakrishnan R, Dral PO, Rupp M, von Lilienfeld OA. Quantum chemistry structures and properties of 134 kilo molecules. *Sci Data*. 2014;1(Art 140022). doi: 10.1038/sdata.2014.22
105. Frye L, Bhat S, Akinsanya K, Abel R. From computer-aided drug discovery to computer-driven drug discovery. *Drug Discov Today Technol*. 2021;39:111–7. doi: 10.1016/j.ddtec.2021.08.001
106. Zeng W, Guo L, Xu S, Chen J, Zhou J. High-throughput screening technology in industrial biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2020;38(8):888–906. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.01.001
107. Sarkar N, Stokes JM. Practical applications of machine learning for anti-infective drug discovery. In: Rudolph J, Bronson JJ, editors. *Medicinal Chemistry Reviews*. Washington, USA: ACS; 2023. vol. 58. p. 345–75
108. Arnold A, Alexander J, Liu G, Stokes JM. Applications of machine learning in microbial natural product drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2023;18(11):1259–72. doi: 10.1080/17460441.2023.2251400
109. Mullooney MW, Duncan KR, Elsayed SS, Garg N, van der Hoof JJJ, Martin NI, et al. Artificial intelligence for natural product drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(11):895–916. doi: 10.1038/s41573-023-00774-7
110. Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, Lane TR, Russo DP, Klein JJ, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater*. 2019;18(5):435–41. doi: 10.1038/s41563-019-0338-z
111. Grisoni F, Neuhaus CS, Gabernet G, Muller AT, Hiss JA, Schneider G. Designing anticancer peptides by constructive machine learning. *ChemMedChem*. 2018;13(13):1300–2. doi: 10.1002/cmdc.201800204
112. Chen J, Cheong HH, S. Siu SWI. xDeepAcPEP: deep learning method for anticancer peptide activity prediction based on convolutional neural network and multitask learning. *J Chem Inf Model*. 2021;61(8):3789–803. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00181
113. Walker AS, Clardy J. A machine learning bioinformatics method to predict biological activity from biosynthetic gene clusters. *J Chem Inf Model*. 2021;61(6):2560–71. doi: 10.1021/acs.jcim.0c01304
114. Heyndrickx W, Mervin L, Morawietz T, Sturm N, Friedrich L, Zalewski A, et al. MEL-LODDY: cross-pharma federated learning at unprecedented scale unlocks benefits in QSAR without compromising proprietary information. *J Chem Inf Model*. 2024;64(7):2331–44. doi: 10.1021/acs.jcim.3c00799
115. Wellawatte GP, Gandhi HA, Seshadri A, White AD. A perspective on explanations of molecular prediction models. *J Chem Theory Comput*. 2023;19(8):2149–60. doi: 10.1021/acs.jctc.2c01235
116. Cichońska A, Ravikumar B, Allaway RJ, Wan F, Park S, Isayev O, et al. Crowdsourced mapping of unexplored target space of kinase inhibitors. *Nat Commun*. 2021;12(1 Art 3307). doi: 10.1101/2019.12.31.891812
117. Ketkar N. *Deep Learning with Python*. Berkeley, CA: Apress; 2017. p. 97–111

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармацевтической и
токсикологической химии,
тем. моб.: +375 29 711 50 83,
chemistryandron@mail.ru
Дергачёва Ж. М.

Поступила 23.03.2026 г.

НЕКРОЛОГ

УДК 615.1(092)

КУГАЧ ВАЛЕНТИНА ВАСИЛЬЕВНА

25.02.1958 – 28.03.2026



28 марта 2026 года ушла из жизни декан фармацевтического факультета, кандидат фармацевтических наук, доцент, провизор высшей квалификационной категории Кугач Валентина Васильевна.

Валентина Васильевна родилась 25 февраля 1958 г. в деревне Пацы, Дрогичинского района, Брестской области. В 1975 г. после окончания с золотой медалью средней школы Валентина Васильевна поступила на фармацевтический факультет Витебского медицинского института, в 1980 г. окончила его с отличием и решением Совета вуза была направлена в аспирантуру на кафедру технологии лекарств ВГМИ. С тех пор вся трудовая деятельность Валентины Васильевны связана с *Alma mater* – Витебским государственным ордена Дружбы народов медицинским университетом: аспирант на кафедре технологии лекарственных форм ВГМИ (1980–1983), ассистент, старший преподаватель (1984–1993), доцент (1994–2001) кафедры технологии лекарственных форм, заведующий кафедрой практической фармации (2001–2003), организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК (2003–2011), декан за-

очного отделения фармацевтического факультета (1996), заместитель декана фармацевтического факультета (1997–2011), проректор по фармацевтической работе (2004–2005), декан фармацевтического факультета (2011–2018), с 2018 года – начальник учебно-научно-производственного центра «Фармация», с 2024 года – декан фармацевтического факультета.

Активно занимаясь исследованиями в актуальных научных направлениях фармации – технология лекарств, организация фармацевтического дела – Валентина Васильевна в 1988 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию, впоследствии подготовила 4 кандидатов фармацевтических наук, являлась автором более 400 научных работ, 4 патентов, 6 утвержденных Министерством здравоохранения инструкций по применению. Являлась членом совета К 03.16.01 по защите диссертаций, научно-технического совета, проблемной комиссии «Фармакология, фармация и биотехнологии». Принимала участие в разработке 2 приказов и 6 постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Много внимания Валентина Васильевна уделяла качеству подготовки специалистов-провизоров и студентов, на высоком уровне читала лекции и проводила занятия со студентами и слушателями ФПК и ПК. Осуществляла большую методическую работу: принимала участие в разработке 3 учебных планов переподготовки провизоров, утвержденных Министерством образования Республики Беларусь, 2 образовательных стандартов по специальности «Фармация», 3 учебных программ для студентов и многих учебных программ для слушателей ФПК и ПК. Валентина Васильевна была большим эрудитом и обладала неиссякаемым стремлением к постижению новых знаний, внедрению инновационных педагогических технологий с целью повышения уровня преподавания.

Валентина Васильевна Кугач проводила огромную общественную и фармацевти-

ческую работу: на протяжении 14 лет являлась членом Комиссии по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь, принимала участие в инспектировании и аудите ряда зарубежных фармацевтических производств на предмет их соответствия требованиям Надлежащей производственной практики Республики Беларусь. Была членом совета по технологиям химических, фармацевтических и микробиологических производств, Научно-технического совета по подпрограмме «Аминокислоты», членом Президиума учебно-методического объединения по медицинскому образованию, председателем Научно-методического совета по фармации, заместителем председателя совета РОФР «ФАРМАБЕЛ», членом редакционной коллегии журнала «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» (Российская Федерация).

На протяжении многих лет Валентина Васильевна Кугач являлась главным редактором ежеквартального научно-практического журнала «Вестник фармации», вкладывая много сил и души в его развитие.

В.В. Кугач неоднократно выступала организатором проведения на базе университета республиканских и международных научно-практических конференций, съездов фармацевтических работников. Была одним из инициаторов создания в 2023

году научно-образовательного кластера «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты», руководила его исполнительным органом.

За многолетнюю плодотворную педагогическую, научную, общественную деятельность Валентина Васильевна Кугач отмечена многочисленными наградами: нагрудным знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», нагрудным знаком «Отличник образования Республики Беларусь», Почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства образования Республики Беларусь, Благодарностью Министра здравоохранения Республики Беларусь, грамотами Витебского областного исполнительного комитета, Витебского городского исполнительного комитета, Витебского областного и Витебского городского Советов депутатов, Президиума областного комитета Витебской организации Белорусского профсоюза работников здравоохранения, ВГМУ, Витебского РУП «Фармация» и др.

Валентина Васильевна, являясь талантливым педагогом, успешным руководителем, прекрасным организатором, проявляла душевную щедрость, доброжелательность и чуткость к своим подчиненным и студентам, наполняла все вокруг жизненной энергией, вдохновляла на новые свершения.

Ректорат, коллектив сотрудников и студентов ВГМУ, редакционная коллегия и редакционный совет научно-практического журнала «Вестник фармации» глубоко скорбят в связи с кончиной Валентины Васильевны Кугач.

Светлая память о ней навсегда сохранится в наших сердцах.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской (фармакология, клиническая фармакология) и фармацевтической отраслям науки (утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 01.04.2014 № 94 <https://vak.gov.by/node/6384>).

Журнал «Вестник фармации» включен в базу данных Российского индекса научного цитирования и индексируется в информационно-аналитической системе SCIENCE INDEX, поисковой системе Академия Google (Google Scholar), научной электронной библиотеке Cyberleninka. Статьям присваивается цифровой идентификатор объекта DOI. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции, практические рекомендации.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.VУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85%, для обзоров – не менее 75%.

Рукописи статей рецензируются по принципу «двойное слепое рецензирование» независимыми экспертами, назначаемыми редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (**150–200 слов**), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*, позволяющие индексировать статью.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, название учреждения, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать в статье в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:

1. Рукопись статьи направляется в редакцию обычной или электронной почтой вместе с направлением и сопроводительным письмом (образцы см. на сайте). Материалы представляются на бумажном носителе в 1 экземпляре и в электронном виде. При направлении материалов по электронной почте все сопроводительные документы могут быть присланы в отсканированном виде.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Текст должен быть набран в Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12 пт. Одинарный межстрочный интервал. Страницы не нумеруются.

3. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

4. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются **согласно порядку цитирования в тексте**. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

5. Статья оформляется следующим образом:

- индекс УДК, выравнивание по левому краю;
- инициалы, фамилии авторов – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- название статьи – полужирный шрифт, прописными буквами, по центру страницы;
- учреждение – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- названия разделов статьи – прописными буквами, шрифт полужирный курсив, выравнивание по центру страницы;
- текст статьи – абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по ширине; интервалы между абзацами не допускаются.

6. Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей

Примечание: * –

7. Пример оформления рисунка:



Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-З «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 1 (111), 2026

Регистрационный номер: 112

Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

**Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08**

admin@vsmu.by

ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева

Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова

Корректоры И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)

Подписано в печать: 29.04.2026. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 13,63

Уч.-изд. л. 12,67. Тираж 100. Заказ № 287.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала
ссылка на «Вестник фармации» обязательна

