

стального проката металлургических предприятий в условиях отсутствия поставок оригинальных импортных комплектующих.

Датчик является инновационной разработкой и не имеет аналогов в Республике Беларусь и странах СНГ. Прибор представляет собой дифференциальный зонд (сенсор) магнитного поля, состоящий из микрокатушек, изготовленных по разработанной прецизионной технологии, и позволяет оперативно в онлайн-режиме обнаружить трещины металлопроката.

При эксплуатации датчик имеет непосредственный контакт с поверхностью круглого стального проката, вокруг которого он вращается со скоростью до 1200 об/мин, при этом пруток металлопроката поступательно движется со скоростью до 2 м/сек. Таким образом, учитывая условия эксплуатации, это расходный элемент.

Данное устройство существенно превосходит зарубежные аналоги по таким параметрам, как надежность и долговечность. Лучшие значения этих показателей достигаются за счет ноу-хау, разработанных при его проектировании. Инновации касаются материалов, контактирующих с поверхностью круглого стального проката, и корпуса, а также особенностей крепления отдельных элементов корпуса, конструкции и технологии изготовления микрокатушек дифференциального зонда на основе многослойных печатных плат.

Датчик обладает повышенной устойчивостью к ударным нагрузкам при воздействии на него отдельных заусенцев, капель застывшего металла на поверх-

ности стального проката, способен пройти по ней в режиме трения порядка 10 тыс. км. Разработанная конструкция корпуса изделия обеспечивает устойчивость к истиранию (гарантированный ресурс) в течение не менее 4 месяцев непрерывной эксплуатации, в то время как зарубежные аналоги – 3 месяца, что создает дополнительные экономические выгоды потребителям.

Спроектирован и изготовлен специализированный стенд, формирующий неоднородное магнитное поле с частотой 10 кГц для имитации дефектов металлопроката, настройки датчика по соотношению «сигнал/шум» и проверки его работоспособности. Создание и внедрение данного устройства имеет важное практическое значение, так как в условиях санкционного давления решает задачу импортозамещения критически важных комплектующих для структурообразующих предприятий Республики Беларусь и Российской Федерации. Разработка вошла в топ-10 результатов деятельности ученых Национальной академии наук Беларуси по итогам 2022 г., а в 2024 г. стала победителем Республиканского конкурса творческих работ, посвященных Году качества, в номинации «Физика, математика и информатика – основа качественной обработки, передачи, хранения и защиты информации».

Датчики поставляются по договорам с ОАО «БМЗ» и АО «ОЭМК им. А.А. Угарова» (г. Старый Оскол), что вносит существенный вклад в экономическое развитие института. ■

Ю. Кернасовский,  
директор Минского НИИ радиоматериалов

## Высокие технологии – помощники в поиске лекарств против COVID-19

Вспышка коронавирусной инфекции, зарегистрированная в конце 2019 г. и вызванная вирусом SARS-CoV-2 (этиологическим агентом COVID-19), стала причиной серьезной обеспокоенности мирового сообщества, так как число инфициро-

ванных людей и летальных случаев постоянно увеличивалось со значительным географическим распространением. В связи с этим были предприняты многочисленные попытки разработать эффективную противовирусную вакцину и найти новые терапевтиче-

ские средства против COVID-19. Для решения нами были применены инновационные методы компьютерного конструирования лекарств, включающие технологии молекулярного моделирования и искусственного интеллекта, позволяющие значительно сокра-

тить сроки создания лекарственных препаратов и существенно уменьшить финансовые расходы.

Определение в 2020 г. пространственной структуры основной протеазы ( $M^{Pro}$ ) SARS-CoV-2 – фермента, играющего чрезвычайно важную роль в жизненном цикле вируса, создало предпосылки не только для понимания его функции и механизма действия, но и для разработки новых эффективных ингибиторов на основе прямых методов компьютерного конструирования лекарств, использующих данные о структуре молекулярной мишени. В частности, 25 марта 2020 г. в Банк данных белков была депонирована структура  $M^{Pro}$  SARS-CoV-2 в комплексе с молекулой X77 – мощным ингибитором как SARS-CoV, MERS-CoV, так и SARS-CoV-2. В связи с этим нами был осуществлен виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов фермента, направленный на идентификацию соединений с фармакофорными свойствами ингибитора X77, выполнена *in silico* оценка их потенциальной анти-SARS-CoV-2 активности и идентифицированы молекулы, перспективные для создания новых эффективных препаратов для терапии COVID-19. Проведенные изыскания включали следующие этапы:

- построение модели фармакофора, описывающей совокупность структурно-функциональных свойств ингибитора X77, которые обеспечивают эффективность его взаимодействия с активным центром  $M^{Pro}$  SARS-CoV-2;
- фармакофорный анализ 213,5 млн малых молекул из библиотек веб-сервера Pharnit (<http://pharnit.csb.pitt.edu>), позволяющего прово-

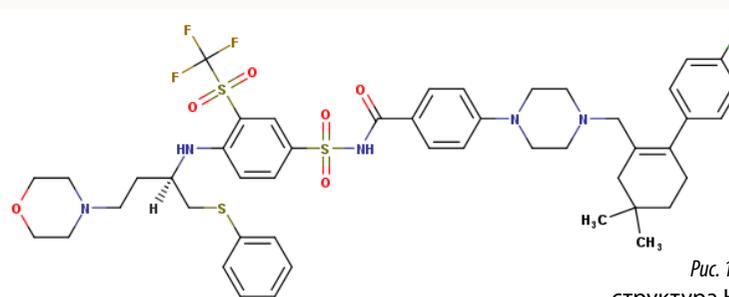


Рис. 1. Химическая структура Навитоклакса

дить интерактивное исследование химического пространства с целью поиска потенциальных лекарств на основе сходства фармакофорных моделей соединений с известными ингибиторами белковой мишени;

- молекулярный докинг и молекулярную динамику отобранных соединений с  $M^{Pro}$  SARS-CoV-2;
- расчет величин свободной энергии связывания с последующей идентификацией молекул, перспективных для разработки эффективных противовирусных препаратов.

В результате реализации этого комплексного вычислительного подхода нами были обнаружены 5 соединений, перспективных для синтеза и биомедицинского анализа. К сожалению, не было возможности провести их синтез и тестирование на анти-SARS-CoV-2 активность за относительно небольшой промежуток времени. В связи с этим было принято решение использовать стратегию перепрофилирования лекарств, под которой понимается процесс определения новых терапевтических показаний для зарегистрированных ранее препаратов. Для реализации этой стратегии была сформирована библиотека биологически активных молекул, которая включала 28 860 одобренных для применения в клинике препаратов и лекарственных веществ,

находящихся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Методами молекулярного моделирования проведен виртуальный скрининг созданной молекулярной библиотеки для обнаружения потенциальных ингибиторов консервативного домена HR1 белка S SARS-CoV-2, играющего ключевую роль в слиянии мембран вируса и клетки хозяина. В результате анализа *in silico* были обнаружены 9 молекул, способных, согласно расчетным данным, связываться с доменом HR1 SARS-CoV-2 и блокировать функциональную активность коронавируса. Биомедицинское тестирование этих молекул, проведенное в Университете Фудань (Шанхай, Китай), позволило выявить соединение-лидер – противоопухолевый препарат Навитоклакс (рис. 1), который проявляет высокую ингибиторную активность по отношению к различным штаммам SARS-CoV-2 и их вариантам, в том числе к штаммам Дельта и Омикрон, а также к родственным коронавирусам SARS-CoV и MERS-CoV. На моделях *in vitro* показано, что Навитоклакс селективно связывается с доменом HR1 белка S, блокируя проникновение вируса в клетки хозяина. Кроме того, известно, что этот противоопухолевый препарат имеет много уникальных достоинств, включая низкую стоимость, хорошую пероральную биодоступность, экономичную

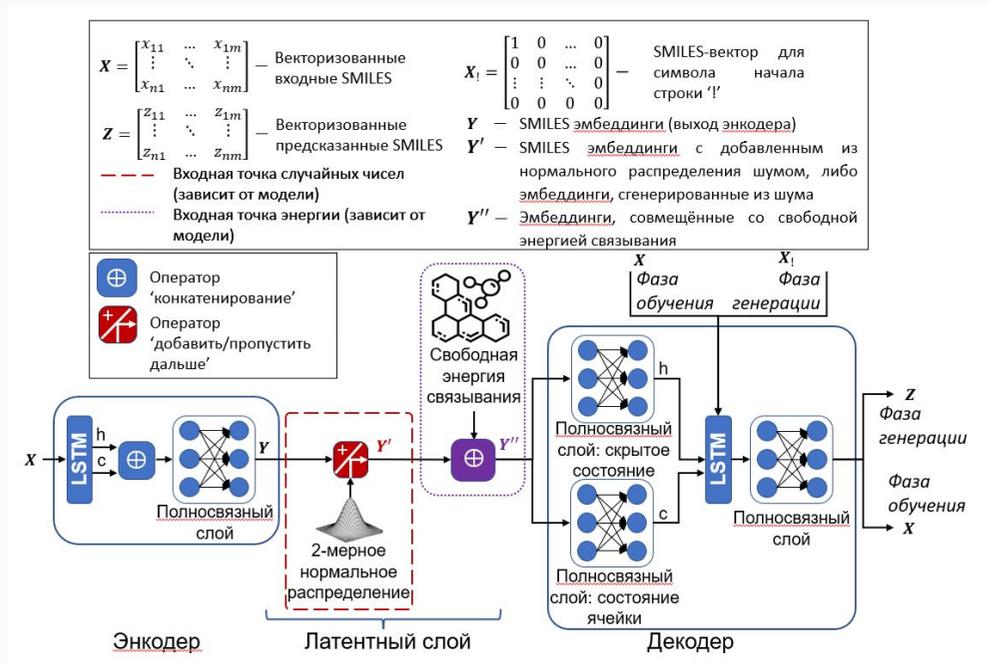


Рис. 2. Высокоуровневая архитектура разработанной нейронной сети

технологии производства и всесторонне охарактеризованную безопасность *in vivo*. Поэтому он может быть быстро перепрофилирован и использован в качестве эффективного препарата против SARS-CoV-2 и других известных коронавирусов человека для клинического применения в ближайшем будущем.

В другом исследовании с применением технологий искусственного интеллекта нами были разработаны две генеративные модели автоэнкодера для конструирования новых лекарственных веществ, способных ингибировать каталитическую активность M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2. Построена архитектура нейронной сети (рис. 2), сформирована виртуальная библиотека потенциальных ингибиторов фермента, выполнен виртуальный скрининг соединений из этой библиотеки и предсказаны значения свободной энергии связывания комплексов лиганд/M<sup>Pro</sup>. Обучение нейронной сети и ее тестирование показали, что созданные модели автоэнкодера позволяют генерировать малые молекулы с высокой противови-

русной активностью и приемлемыми фармакологическими свойствами. С помощью разработанной нейронной сети осуществлен *de novo* дизайн 95 775 потенциальных ингибиторов M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2 с последующей оценкой *in silico* их ингибиторной активности. В результате проведенных исследований отобраны 7 соединений, которые характеризуются низкими значениями свободной энергии связывания, близкими к величинам, полученным с помощью идентичного вычислительного протокола для двух мощных ингибиторов M<sup>Pro</sup>, задействованных в расчетах в качестве позитивного контроля. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования идентифицированных соединений в работах по созданию новых препаратов против COVID-19, терапевтическое действие которых основано на ингибировании ферментативной активности M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2.

Таким образом, в результате исследований, проведенных с помощью технологий молекуляр-

ного моделирования и глубокого обучения, нами обнаружен набор лекарственных веществ, способных ингибировать функционально важные консервативные области белков SARS-CoV-2 и блокировать репликационный цикл вируса. Среди этих соединений следует особо выделить противоопухольевый препарат Навитоклак, формирующий многообещающую базовую структуру для создания эффективного и безопасного перорального лекарственного средства широкого спектра действия против SARS-CoV-2 и других известных патогенных коронавирусов человека, а также их модификаций, которые могут появиться в будущем. ■

А. Андрианов,  
главный научный сотрудник  
ИБОХ НАН Беларуси, д.х.н.,

А. Тузиков,  
завлабораторией математической  
кибернетики ОИПИ НАН Беларуси,  
член-корреспондент,  
К. Фурс,  
м.н.с. ОИПИ НАН Беларуси