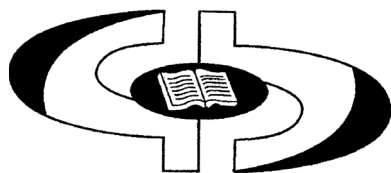


Научно-теоретический и информационно-методический журнал
Белорусского республиканского фонда
фундаментальных исследований

Издается с III квартала 1997 г.



№ 4 [74], 2015

Зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации
№ 426 от 29.05.2009

Учредители:

Национальная академия
наук Беларуси,
Белорусский
республиканский
фонд
фундаментальных
исследований

220072, г. Минск,
пр. Независимости, 66;
тел. 284-07-42,
284-25-08

Издатель:

РУП «Издательский дом
«Беларуская навука»

**ВЕСТНИК
ФОНДА
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор
С. В. Гапоненко

Заместитель главного редактора
А. П. Ласковнев
А. И. Лесникович

Ответственный секретарь
Н. Н. Костюкович

Члены редколлегии:

О. В. Алейникова	В. Ф. Логинов
П. И. Балтрукович	А. И. Локотко
А. В. Бильдюкевич	А. А. Лукашанец
А. Н. Витченко	А. А. Махнач
П. А. Витязь	А. Г. Мрочек
И. В. Гайшун	П. Г. Никитенко
А. Е. Дайнеко	В. А. Орлович
В. С. Камышников	В. И. Поткин
А. К. Карабанов	Л. М. Томильчик
А. В. Кильчевский	А. В. Тузиков
А. А. Коваленя	В. С. Улащик
Э. И. Коломиец	Ю. С. Харин
Н. П. Крутько	Л. В. Хотылева
Н. А. Ламан	С. Н. Черенкевич

Минск, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ

Меморандум о взаимопонимании между Национальным исследовательским фондом Республики Корея и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований	5
Приложение к Меморандуму о взаимопонимании между Национальным исследовательским фондом Республики Корея и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований для совместной программы исследований	7
Договор о научном сотрудничестве между Национальной академией наук Беларуси, Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Китайской академией общественных наук	10
Положение о проведении конкурсов совместных проектов в рамках Договора о научном сотрудничестве между Национальной академией наук Беларуси, Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Китайской академией общественных наук	14

КОНКУРСЫ БРФФИ: НОРМАТИВНАЯ БАЗА

Условия конкурса совместных научных проектов Национальной академии наук Беларуси и Китайской академии общественных наук «НАНБ(БРФФИ)–КАОН-2016»	17
---	----

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

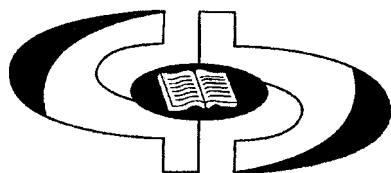
Пучкова Т. А., Гончарова И. А., Бисько Н. А. Образование биологически активных веществ грибом <i>Morchella conica</i> Pers	23
Рупасова Ж. А., Решетников В. Н., Василевская Т. И., Павловский Н. Б., Криницкая Н. Б., Павловская А. Г. Влияние генотипа и гидротермического режима сезона на трансформацию биохимического состава плодов <i>V. corymbosum</i> L. в процессе хранения при низких положительных температурах	32
Нестерович А. Н. Патогенетически обоснованные мероприятия по оказанию медицинской помощи больным шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации по данным исследования генетических и средовых детерминант	41

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Тарасевич В. А. Полигуанидины в биологически активных системах	61
Перечень материалов, опубликованных в журнале «Вестник Фонда фундаментальных исследований» в 2015 г.	75

**The scientific-theoretical and information-methodical journal
of the Belarusian Republican Foundation
for Fundamental Research**

Issued since the 3rd quarter of 1997



N 4 [74], 2015

Registered in
The Ministry of Information
of the Republic of Belarus,
Certificate
№ 426 of May 29, 2009

The founders:
The National Academy
of Sciences of Belarus,
The Belarusian
Republican
Foundation
for Fundamental
Research

220072, Minsk,
Independence Av., 66;
ph. 284-07-42,
284-25-08

The publisher:
RUE «Publishing House
«Belaruskaya navuka»

**VESTNIK
OF THE FOUNDATION
FOR FUNDAMENTAL
RESEARCH**

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief
S. V. Gaponenko

Deputy Editors-in-Chief

A. P. Laskaunev
A. I. Lesnikovich

Executive Secretary
N. N. Kostyukovich

Editorial board members:

O. V. Aleinikova	N. A. Laman
P. I. Baltrukovich	V. F. Loginov
A. V. Bilydukevich	A. I. Lokotko
S. N. Cherenkevich	A. A. Lukashanets
A. Ye. Daineko	A. A. Makhnach
I. V. Gaishun	A. G. Mrochek
V. S. Kamyshnikov	P. G. Nikitenko
A. K. Karabanov	V. A. Orlovich
Yu. S. Kharin	V. I. Potkin
L. V. Khotylyova	L. M. Tomilchik
A. V. Kilchevsky	A. V. Tuzikov
E. I. Kolomiets	V. S. Ulashchik
A. A. Kovalenya	A. N. Vitchenko
N. P. Krut'ko	P. A. Vityaz

Minsk, 2015

CONTENTS

INTERNATIONAL RELATIONS

Memorandum of Understanding between National Research Foundation of the Republic of Korea and Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research	5
Annex to the MOU between NRF of Korea and BRFFR of Belarus for Joint Research Program	7
Agreement on scientific cooperation between the National Academy of Sciences of Belarus, the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Chinese Academy of social sciences	10
Position on holding competitions of joint projects within the framework of the Agreement on scientific cooperation between the National Academy of Sciences of Belarus, the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Chinese Academy of Social Sciences	14

BRFFR COMPETITIONS: NORMATIVE BASE

Terms of joint scientific projects competition «NASB(BRFFR)–CASS-2016» of the National Academy of Sciences of Belarus and the Chinese Academy of Social Sciences	17
--	----

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Puchkova T. A., Goncharova I. A., Bisko N. A. Production of bioactive substances by the fungus <i>Morchella conica</i> Pers	23
Rupasova Zh. A., Reshetnikov V. N., Vasilevskaya T. I., Pavlovsky N. B., Krinitskaya N. B., Pavlovskaya A. G. Effect of genotype and hydrothermal regime of season on transformation biochemical composition <i>V. corymbosum</i> L. Fruit during storage at low positive temperatures ...	32
Nestsiarovich A. N. Pathogenetically grounded medical care arrangements for patients with schizophrenia and severe disorganization syndrome based on the genetic and environmental determinants	41

SCIENTIFIC REVIEWS

Tarasevich V. A. Polyguanidine in biological activity of the system	61
A list of materials published in the journal «Vestnik of the Foundation for Fundamental Research» in 2015	75

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ



MEMORANDUM OF UNDERSTANDING BETWEEN NATIONAL RESEARCH FOUNDATION OF THE REPUBLIC OF KOREA AND BELARUSIAN REPUBLICAN FOUNDATION FOR FUNDAMENTAL RESEARCH

Established between the following partners:

National Research Foundation of Korea (hereinafter referred to as “NRF”), located at 201 Gajeongro, Yuseong-Gu, Daejeon, Republic of Korea

Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (hereinafter referred to as “BRFFR”), located at 66, Nezavisimosti Ave., Minsk, 220072, Republic of Belarus referred to hereinafter jointly as “the Parties” and singularly as “Party”.

1. The purpose of this Memorandum of Understanding (MoU) is to enhance the cooperative relationships between the Parties. The principal object of the cooperation between the Parties is to provide additional opportunities to exchange ideas, information, skills and researchers, and to support cooperative activities in the field of research between the two countries.

2. The type of cooperative activities can be included:

Joint research (which includes joint seminars, conferences, workshops, and information and individual exchanges)

Other kind of cooperative activities as may be mutually agreed upon.

3. The areas of cooperative activities will cover the entire spectrum of science, engineering, social sciences and humanities. If the Parties agreed to implement one of the above-mentioned activities, the parties shall follow the general guidelines set out at Annex of this MoU. The Annex to this MoU will be considered as an integral part of the MoU.

4. To implement the cooperative activities indicated in Annex, NRF and BRFFR shall organize a Working Group which is comprised of program coordinators of each Party. This working group will hold a meeting normally every three years.

I. Joint Funding Scheme

1. The details of the joint funding scheme of every cooperative activity between the two Parties shall follow the general guidelines set out at Annex below.

2. Subject to the availability of appropriate funds, each party shall normally bear the costs of its own participation in cooperative activities.

II. Miscellaneous

1. Each party covers its own administration costs regarding its contribution to the call, unless otherwise jointly decided.

2. In participating in this MoU, each Party shall abide by the applicable laws and regulations of their respective countries.

3. This MoU is drawn up in English and all documents, notices and meetings pertaining to this MoU shall be in English.

4. The Parties shall maintain the highest ethical and legal standards in funding research under this MoU.

5. In respect of any discovery or invention derived from cooperative activities under this MoU, the collaborating researchers will consult and decide on the ownership of any intellectual property or the terms of its commercial exploitation. In their consultations, the collaborating researchers will, however, have regard to the relative contribution of each Participant to the research.

6. Every collaborating researcher shall hold confidential and shall not disclose to any third party confidential information received from his/her partner to the research without the latter's written consent.

7. This MoU is based on equality, reciprocity and mutual benefit.

III. Term of this Memorandum of Understanding

1. For each Party, the MoU will come into force on the date of signature by the Party's authorized representative and will remain in force for a period of three years.

2. This MoU may be amended or modified by mutual written agreement of the Parties or their substitutes shall be renewed for further three years unless one party gives written notice to the other at least six months prior to the termination of the MoU.

3. This MoU is a mutual statement of intent between the Parties, who agree to make every reasonable effort to fulfil the intentions expressed herein.

15th day of July , 2015

On behalf of Belarusian Republican
Foundation for Fundamental Research

S. Gaponenko
Chairman of the Scientific Council

7th day of July , 2015

On behalf of National Research
Foundation of Korea

Min K. Chung
President

ANNEX TO THE MOU BETWEEN NRF OF KOREA AND BRFFR OF BELARUS FOR JOINT RESEARCH PROGRAM

I. Areas of the Joint Research

The areas of this Joint Research will cover the following spectrum of science, engineering focusing on IT, BT, NT and Energy Technology.

If there is a will to decide a specific field of this Joint Research, the decision shall be made by the Working Group described in the Moll.

II. Application

1. NRF and BRFFR will open a call for proposals in accordance with their respective rules and conditions.

2. The frame, submission, eligibility rules and evaluation process of the projects shall be decided by mutual consent of the Working Group.

3. All applicants must fulfil national eligibility rules for their research grant application.

4. After the closure date of the call of each party, NRF and BRFFR shall exchange the result of application to each party by the official document.

5. The co-applicants will designate one national principal investigator for every proposal.

6. Each application shall include at least the following appendices (in English):

a. Joint research abstract (no more than one page in length)

b. Joint research plan (no more than thirty pages), which shall include:

- A description of the added value to be expected from the collaboration;

- A clear description of the planned research collaboration (distribution of work and methods of implementation);

- Responsibilities of both partners;

- Joint budget of the joint research project including separate budgets for both partners. A budget may include costs for salaries, researcher mobility, joint meetings, seminars, equipment and consumables, overhead, etc. Justification of costs shall be stated in the research plan as well as funding requested by each applicant;

- A description:

- of the expected outcome of the proposed project, as well as in terms of its relevance for the industry and society;

- of the project's significance to researcher training and to the development of the research environment;

- on the ongoing activities and specific advantages of the Korean and Belarusian groups respectively, which form the basis for the proposed joint project; and

- on how the project is expected to help strengthen research cooperation between BELARUS and Korea over the long term.

- A discussion on how the proposed joint project compares with other comparable activities worldwide; and

- A discussion on how the intellectual property and know how arising from the accomplishment of the joint research projects will be handled.

c. Curricula vitae of the principal investigators of both partners (basic information of education, past and present position, and membership of relevant organisations/associations. Each description should not be more than one page);

d. A list of five best papers and other publications of the principal investigators of both partners.

III. Evaluation for selecting project

1. BRFFR and NRF will implement evaluation of the proposals according to their own evaluation rules, and will rank the proposals based on quality and interest.

2. The evaluation criteria will be based on the following:

a. Relevance of the proposal to the call;

b. Quality of the proposal;

c. Quality of the project management and methodology;

d. Global impact of the proposal;

e. Quality of the consortium and good synergies between the partners;

f. Mobilization of resources;

g. Added value to be expected from the Korean - Belarusian research collaboration;

h. Balanced scientific and financial contributions.

3. Based on the evaluation, national ranking, and consensus reached through discussions, the Parties shall exchange of ranked result and consult to select the joint projects. Then parties shall agree on the joint projects to be funded. If a party does not agree to fund a project the project is rejected.

IV. Funding

1. Based on the evaluations of the joint research proposals and consensus discussion between the Parties (ranking of the projects), BRFFR will fund Belarusian researchers and NRF will fund Korean researchers according to the regulations of each party.

2. The funding decisions will be made independently, but based on the mutual agreement, according to the Parties' respective rules, regulations and practices.

3. Each project will be funded for a period of two years.

4. The funding grants should be decided based upon the conditions of both organizations.

V. Timetable and Announcement of Decision

1. The Parties agree to ensure that all decisions on proposals to be funded according to a common timetable. The common timetable of grant call will be decided by mutual written consent of the Parties.

2. NRF and BRFFR shall synchronise the communication on the selected projects.

VI. Intellectual Property

1. The Parties have no claims on the Intellectual Property rights arising from the selected projects, as the fund they provide constitute a grant in support of the research

activity alone. Intellectual property rights belong to the researcher and his/her employing institution. It is of the responsibility of each research partner to ensure the efficient protection and proper distribution of any intellectual property arising from the accomplishment of the joint research projects.

2. The principal investigators and their organizations shall enter into a Consortium Agreement in order to specify how intellectual property rights will be handled. A Consortium Agreement will need to be in place and reported to NRF and BRFFR before any grant notification will be made.

VII. Reporting

1. Each national principal investigator of the project participating team will submit reports to their own national Party according to its respective rules, regulations, practices and reporting forms.

2. The reports will be consisted of mid-term report and final report on the overall project. NRF and BRFFR will use these reports to check that project milestones and goals are met. If milestones are not met, NRF and BRFFR have the right to discontinue funding the project.

3. Due acknowledgement of support received from NRF and BRFFR should be made in the publication of any research resulting from this program.

VIII. Coordinator of Activities

1. Each Party shall designate an Activities Coordinator who will be in charge of following-up the cooperation of the present Annex between the Parties and informing the Parties of the results of the efforts.

2. The coordinators designated by the Parties are:

For BRFFR:

Dr. Elena TITOVA

Head of the International Affairs Department

Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR)

66, Nezavisimosti Ave, Minsk, 220072, Republic of Belarus

Tel. +375-17-294-92-17

For NRF:

Mr. Kil-su PARK

Division Director of Center for International Affairs

(Office of Global Networking Programs)

National Research Foundation of Korea (NRF)

25, Heolleungno, Seocho-Gu, Seoul, Republic of Korea

Tel. (82)2-3460-5509

7th day of July , 2015

Mr. Kil-su Park

Division Director of Center for International
Affairs

NRF

15th day of July , 2015

Dr. Elena Titova

Head of the Int'l Affairs Department

BRFFR

ДОГОВОР О НАУЧНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ МЕЖДУ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИЕЙ НАУК БЕЛАРУСИ, БЕЛОРУССКИМ РЕСПУБЛИКАНСКИМ ФОНДОМ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КИТАЙСКОЙ АКАДЕМИЕЙ ОБЩЕСТВЕННЫХ НАУК

Национальная академия наук Беларуси, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, с одной стороны, и Китайская академия общественных наук, с другой стороны, далее вместе именуемые Сторонами, основываясь на установках руководства Республики Беларусь и Китайской Народной Республики по укреплению и активизации стратегического партнерства между Китайской Народной Республикой и Республикой Беларусь, а также на положениях Соглашения между правительствами Китайской Народной Республики и Республики Беларусь о научно-техническом сотрудничестве от 24 апреля 1992 года, признавая важность научного сотрудничества в области гуманитарных наук для устойчивого социально-экономического развития двух государств, выражая стремление осуществлять кооперацию в области общественных наук на долгосрочной основе, договорились о нижеследующем:

Статья 1

1.1. Целями настоящего Договора являются усиление научно-технических потенциалов Сторон в области общественных наук, развитие и расширение отношений между научными учреждениями обеих Сторон, содействие научному сотрудничеству и внедрению совместных научных и методических разработок в областях, которые представляют взаимный интерес.

1.2. Основными задачами этого сотрудничества являются: создание благоприятных условий для организации совместных исследований и разработок, обмена идеями и информацией, совместного использования научной инфраструктуры обеих Сторон.

Статья 2

2.1. Сотрудничество между Сторонами, в рамках этого Договора, будет осуществляться путем:

- разработки и реализации совместных научных проектов;
- участия в совместных заявках на получение национальных и международных грантов;
- совместной организации, либо взаимного участия в научных мероприятиях Сторон по широкому спектру научных направлений социально-гуманитарного знания;

– осуществления безвалютного эквивалентного обмена учеными для обеспечения реализации совместных проектов;

– взаимного участия в научных мероприятиях, организуемых Сторонами;

– организации научных стажировок;

– подготовки публикаций о результатах совместных исследований в научных изданиях Сторон;

– обмена научной и другой информацией.

2.2. Реализация совместных проектов осуществляется посредством:

– организации совместных конкурсов научных проектов;

– участия научных организаций Сторон в конкурсах международных организаций и фондов.

2.3. Совместные конкурсы научных проектов осуществляются на ежегодной основе. Порядок реализации совместных конкурсов научных проектов определяется согласованным Сторонами Положением.

2.4. Для осуществления безвалютного эквивалентного обмена учеными в целях обеспечения реализации совместных проектов в рамках настоящего Соглашения устанавливается ежегодная квота в объеме 9 человеко-недель для каждой стороны для организации взаимных визитов. Направляющая сторона финансирует международные транспортные расходы. Расходы по пребыванию (проживание, суточные (или обеспечение питания), локальный транспорт) покрывает принимающая сторона.

Финансовые условия пребывания ученых сверх квоты оговариваются Сторонами в каждом случае отдельно.

Статья 3

Стороны будут содействовать развитию непосредственных контактов и сотрудничества между научно-исследовательскими институтами Сторон и отдельными учеными.

Статья 4

Научное сотрудничество в рамках настоящего Договора будет осуществляться в соответствии с законодательствами Сторон. Его реализация зависит от наличия финансовых средств и персонала.

Статья 5

В определенных случаях и с согласия Сторон научно-исследовательские центры, институты и отдельные ученые третьих стран могут привлекаться к участию (за их собственный счет) в научных проектах и программах, осуществляемых в рамках настоящего Договора, если не согласовано иное.

Статья 6

Научная информация, которая получена в результате совместных работ в рамках данного Договора и не является чьей-либо собственностью, кроме информации, которая не подлежит распространению по коммерческим или промышленным причинам, будет доступной, если не будет иной договоренности, для мирового научного сообщества. Это будет осуществляться по обычным каналам и в соответствии с нормальной практикой учреждений и органов, которые участвуют в сотрудничестве. В случае получения результатов совместных исследований, подлежащих правам собственности, каждая Сторона действует в соответствии с законодательством своей страны.

Статья 7

С целью создания оптимальных условий для реализации проектов и программ в рамках настоящего Договора каждая Сторона обязуется способствовать быстрому и эффективному доступу лиц другой Стороны к ее соответствующим географическим районам, учреждениям, данным, материалам, а также к отдельным ученым, специалистам и исследователям.

Статья 8

Направляющая Сторона обеспечивает медицинскую страховку командированым ученым до их выезда. В случае неожиданных болезней ученых или несчастного случая во время программы визита принимающая сторона организует медицинскую помощь. Наличие хронических болезней не является основанием для предоставления медицинской помощи, однако при их обострении принимающая сторона обязуется предоставить неотложную медицинскую помощь.

Статья 9

В случае возникновения разногласий между Сторонами относительно толкования или применения положений данного Договора Стороны будут разрешать их путем переговоров и консультаций.

Статья 10

10.1. Настоящий Договор вступает в силу со дня его подписания. Каждая из Сторон может в любое время за шесть месяцев письменно сообщить другой Стороне о своем намерении прекратить действие настоящего Договора.

10.2. Прекращение действия данного Договора не будет затрагивать выполнения научных работ по сотрудничеству, осуществляемых в соответствии с настоящим Договором и не завершенных к моменту окончания срока его действия.

10.3. Положения настоящего Договора могут быть изменены или дополнены по соглашению Сторон.

Настоящий Договор подписан 10 мая 2015 г. в Минске в двух экземплярах, каждый на русском и китайском языках, причем все тексты имеют одинаковую силу.

За НАН Беларуси
За БРФФИ

Председатель Президиума
НАН Беларуси
академик **В. Г. Гусаков**

За КАОН

Президент Китайской академии
общественных наук
Ван Вэйгуан

ПОЛОЖЕНИЕ О ПРОВЕДЕНИИ КОНКУРСОВ СОВМЕСТНЫХ ПРОЕКТОВ В РАМКАХ ДОГОВОРА О НАУЧНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ МЕЖДУ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИЕЙ НАУК БЕЛАРУСИ, БЕЛОРУССКИМ РЕСПУБЛИКАНСКИМ ФОНДОМ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КИТАЙСКОЙ АКАДЕМИЕЙ ОБЩЕСТВЕННЫХ НАУК

1. Общие положения

Национальная академия наук Беларуси, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований и Китайская академия общественных наук, именуемые в дальнейшем – Стороны, в соответствии с положениями статьи 2 Договора о научном сотрудничестве от 10 мая 2015 года настоящим Положением определяют условия, порядок финансирования и сроки проведения Сторонами конкурса, направленного на реализацию совместных проектов, выполняемых учеными Национальной академии наук Беларуси и Китайской академии общественных наук по широкому спектру проблем в области гуманитарных и общественных наук.

2. Условия конкурсов

2.1. Целью конкурсов является обеспечение условий для объединения усилий белорусских и китайских ученых в организации совместных научных исследований.

На совместный конкурс с каждой стороны принимаются заявки научных коллективов из Национальной академии наук Беларуси и Китайской академии общественных наук.

Стороны проводят конкурсы раз в два года, начиная с 2015 года, по всем научным направлениям гуманитарных и общественных наук.

К участию в конкурсе не допускаются проекты, представленные по истечении объявленного срока, проекты, уже финансируемые из государственных бюджетов Республики Беларусь и Китайской Народной Республики, а также получившие ранее поддержку фондов и организаций Республики Беларусь и Китайской Народной Республики или дублирующие плановую тематику научно-исследовательских работ.

Стороны обеспечивают проведение конкурса, независимой экспертизы заявок и финансирование поддержанных проектов, каждая в своей стране.

2.2. Соруководители с белорусской и китайской сторон заблаговременно согласовывают тему исследования, распределение обязанностей по проекту и совместный план-график работ.

Конечным результатом исследования должна стать совместная серия научных докладов, серия статей и монография. Заявки, поданные по одному проекту, должны иметь одинаковые названия проекта и соруководителей с белорусской и китайской стороны, основное содержание исследования, состав исполнителей, рабочий план и ожидаемые конечные результаты исследования.

Согласованные заявки подаются одновременно белорусскими соруководителями проекта в Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований на русском языке и китайскими соруководителями проекта – в Китайскую академию общественных наук на китайском языке. Заявки, поданные в Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований и в Китайскую академию общественных наук, должны быть подписаны соруководителями и с белорусской и с китайской стороны. Формы заявок устанавливаются каждой Стороной самостоятельно. Заявки, поданные только с одной стороны, не рассматриваются и снимаются с конкурса.

Правила участия в конкурсе ученых в качестве руководителей или исполнителей устанавливаются каждой Стороной самостоятельно.

2.3. Каждая Сторона проводит независимую экспертизу заявок согласно процедуре, принятой этой Стороной.

Итоговое решение принимается на основании совместного обсуждения результатов экспертизы. Количество научных проектов, поддерживаемых по результатам экспертизы ежегодно, после согласования сторонами будет определяться исходя из возможностей бюджета каждой Стороны.

2.4. Продолжительность выполнения каждого проекта – два года. Правила, формы и периодичность отчетности устанавливаются каждой Стороной независимо.

3. Сроки проведения конкурсов

3.1. Стороны принимают следующий график проведения первого конкурса (в 2015 году):

- объявление и начало приема заявок на новый конкурс – сентябрь 2015 г.;
- окончание приема заявок – 30 октября 2015 г.;
- согласование Сторонами списков поданных заявок и проведение независимой экспертизы заявок – ноябрь 2015 г.;
- обсуждение Сторонами результатов экспертизы и принятие совместного решения – в первой половине декабря 2015 г.;
- начало финансирования проектов – с 1 января 2016 г.

Последующие конкурсы проводятся каждые два года в сроки, согласованные Сторонами путем переписки.

4. Финансирование поддержанных проектов

4.1. Финансирование поддержанных проектов осуществляется по принципу: каждая Сторона финансирует в установленном порядке только участников своей страны.

Финансовая поддержка проектов будет осуществляться на безвозмездной и безвозвратной основе, вне зависимости от возраста, ученой степени, ученого звания и должности ученых – участников проекта.

Смета расходов на выполнение проекта и сроки финансирования устанавливаются каждой Стороной самостоятельно.

Стороны обязуются ежегодно выделять в полном объеме средства на финансирование проектов, предусмотренные на текущий год.

4.2. Условием предоставления финансовой поддержки является обязательство ученых опубликовать результаты исследований в национальных и международных изданиях с упоминанием о полученной поддержке от Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Китайской академии общественных наук с указанием номера гранта.

5. Заключительные положения

5.1. Вопросы, связанные с реализацией данного Положения, решаются путем переписки или на встречах представителей Сторон.

Условия настоящего Положения могут быть дополнены и изменены по взаимному согласию с обязательным составлением письменного документа.

Стороны оставляют за собой право на отмену действия настоящего Положения. При этом Стороны обязуются выполнить взятые до отмены действия Положения обязательства по финансированию проектов.

Дополнения, изменения или отмена действия Положения оформляются соответствующими протоколами, которые вступают в силу со дня их подписания.

5.2. Координацию действий по реализации данного Положения осуществляют:

– со стороны Национальной академии наук Беларуси – Управление международного сотрудничества аппарата НАН Беларуси;

– со стороны Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований – Отдел зарубежных связей и информационного обеспечения;

– со стороны Китайской академии общественных наук – Бюро международного сотрудничества.

Настоящее Положение подписано 4 сентября 2015 года, в шести экземплярах – по три на русском и китайском языках.

От НАН Беларуси

Первый заместитель
Председателя Президиума
академик **С. А. Чижик**

От БРФФИ

Председатель
Научного совета
академик **С. В. Гапоненко**

От КАОН

Вице-президент
Цай Фан

КОНКУРСЫ БРФФИ: НОРМАТИВНАЯ БАЗА

УТВЕРЖДЕНО

Постановление Бюро Президиума

Национальной академии наук Беларуси

17.09.2015 № 402

УСЛОВИЯ

конкурса совместных научных проектов Национальной академии наук Беларуси и Китайской академии общественных наук «НАНБ(БРФФИ)–КАОН-2016»

Общие положения

1. Национальная академия наук Беларуси (далее – НАН Беларуси) и Китайская академия общественных наук (далее – КАОН) в соответствии с Договором о научном сотрудничестве между Национальной академией наук Беларуси, Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Китайской академией общественных наук от 10 мая 2015 г. и Положением о проведении конкурсов совместных проектов в рамках Договора от 4 сентября 2015 г. объявляют конкурс совместных научных проектов «НАНБ(БРФФИ)–КАОН-2016» с целью консолидации усилий академий наук для финансирования научных исследований, выполняемых совместно учеными Республики Беларусь и Китайской Народной Республики по актуальным для обеих сторон научным направлениям в области гуманитарных и общественных наук, в частности, для белорусской стороны – соответствующим перечню, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы».

2. Конкурс проводится по всем научным направлениям гуманитарных и общественных наук.

3. Заявки на конкурс подаются творческими коллективами ученых НАН Беларуси и КАОН одновременно в обе организации в соответствии с установленными в них формами, при этом белорусскими учеными – в Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований (далее – БРФФИ), китайскими – в КАОН.

В БРФФИ принимаются заявки ученых, работающих в организациях НАН Беларуси. При этом одно и то же лицо может являться руководителем только одного проекта, поданного на данный конкурс. Ученый, являющийся руководителем

проекта, может одновременно участвовать в качестве исполнителя еще только в одном проекте этого конкурса.

Заявки представляются на русском или белорусском языке. Наименование проекта, ключевые слова, основные формулировки, организации-исполнители и научные руководители в обоих вариантах заявки должны быть идентичными, а план совместных работ – взаимно согласованным по срокам и содержанию. В плане работ должно быть четко отражено, какие задачи выполняет белорусская сторона, какие – китайская, а какие – совместно.

4. Конкурсный отбор проектов осуществляется БРФФИ в установленном порядке, исходя из эффективности применения ожидаемых результатов на практике в целях развития экономик Республики Беларусь и Китайской Народной Республики. Окончательное решение о выделении грантов белорусским исполнителям проектов принимает Комиссия по конкурсному отбору отдельных проектов фундаментальных и прикладных научных исследований, выполняемых организациями НАН Беларуси, утвержденная постановлением Президиума НАН Беларуси от 17 февраля 2011 г. № 15, по согласованию с КАОН.

По результатам конкурса осуществляется целевое финансирование проектов, прошедших отбор в обеих организациях, при этом каждая сторона финансирует свою часть проекта. Финансирование работ белорусских ученых осуществляется на основе договоров между БРФФИ и организациями – исполнителями проектов за счет средств республиканского бюджета.

Договор определяет стоимость научно-исследовательских работ (далее – НИР) и порядок расчетов, сроки выполнения проекта, основные планируемые результаты и перечень научной продукции, предъявляемой по окончании работ, права сторон на результаты исследований и условия их коммерциализации, порядок приемки законченной НИР и отдельных ее этапов.

Приветствуется доленое участие в финансировании работ организаций – исполнителей проектов, а также заказчиков, заинтересованных в проведении фундаментальных исследований по тематическим направлениям конкурса.

Условия финансирования китайских исполнителей проектов определяются правилами КАОН.

5. Необходимым условием предоставления грантов является обязательство ученых сделать результаты исследований общественным достоянием с опубликованием их в научных изданиях с указанием о поддержке НАН Беларуси, БРФФИ и КАОН. Публикации без таких ссылок не будут учитываться при приемке отчетов и оценке результатов исследований по проектам.

В итоговом и промежуточном отчетах по проекту, представляемых белорусскими исполнителями в БРФФИ, кратко должны быть отражены в отдельном разделе (главе, параграфе и т. п.) результаты, полученные учеными китайской стороны и (или) совместно.

6. Гранты, по которым исполнители не заключили без уважительных причин договоры в течение одного месяца со дня утверждения итогов конкурса, отменяются.

Требования к проектам, представляемым на конкурс в БРФФИ

7. На конкурс представляются проекты по приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований, способные внести существенный вклад в расширение и углубление научных знаний, отличающиеся новизной в постановке и методах проведения исследований и имеющие большую научную и практическую значимость.

8. При рассмотрении проектов оцениваются:

8.1. актуальность тематики;

8.2. соответствие целей, задач и тематики проектов приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований в соответствии с перечнем, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190, а также мировым тенденциям развития науки;

8.3. наличие четко сформулированной и обоснованной научной идеи (гипотезы) проекта, степень ее оригинальности;

8.4. научная значимость запланированных результатов и возможность их практической реализации в будущем:

при выполнении заданий государственных научно-технических программ или программ Союзного государства Беларуси и России;

в издании учебников и других учебных материалов в системе образования;

в патентах на изобретения, подтверждающих возможность их практической реализации;

в заключении контрактов с зарубежными организациями на выполнение разработок по результатам фундаментальных исследований и при выполнении международных проектов;

в использовании результатов НИР в материалах государственных органов Республики Беларусь;

8.5. соответствие программы исследования целям и задачам проекта, а также возможность достижения запланированных конечных результатов;

8.6. научная квалификация руководителя проекта и всего научного коллектива;

8.7. наличие необходимой материально-технической базы;

8.8. результативность предыдущих проектов БРФФИ, выполненных под руководством данного ученого.

Преимущество отдается проектам, направленным на решение актуальных научных проблем по приоритетным направлениям научно-технического и социально-экономического развития Республики Беларусь, а также проектам, в состав исполнителей которых входят представители региональных организаций и/или отраслевых НИИ и КБ.

Руководитель проекта должен иметь не менее трех статей в авторитетных научных журналах и/или патентов на изобретения или монографию по научному направлению проекта и/или в смежных областях, опубликованных в течение последних трех лет (2013–2015 годы).

9. Срок выполнения проекта не должен превышать двух лет.

Дублирование плановой тематики научно-исследовательских работ не допускается.

Если в процессе конкурса исполнители получили по заявленной теме финансирование из другого источника, то они обязаны в месячный срок поставить БРФФИ об этом в известность. В противном случае заявка будет снята с конкурса (в случае получения гранта он будет отменен), а исполнители – лишены права участвовать во всех конкурсах БРФФИ в течение 5 лет.

Проекты, участвовавшие в предыдущих конкурсах БРФФИ, а также получившие ранее поддержку других фондов и организаций Республики Беларусь, к участию в конкурсе «НАНБ (БРФФИ)–КАОН-2016» не допускаются.

10. Заявка на конкурс вносится по установленным формам в четырех отдельно скрепленных экземплярах. В обязательном порядке представляется также электронный вариант заявочных материалов, сформированных в соответствии с инструкцией по составлению электронного варианта заявки, а также сканированный вариант заявки в формате PDF. Заявитель несет ответственность, вплоть до снятия проекта с конкурса, за соответствие электронного варианта заявки заявке на бумажном носителе.

Материалы заявки должны включать:

титульный лист заявки (форма П1КАО/А);

аннотацию (форма П2КАО/А);

обоснование проекта (форма ПЗКАО/А), в котором обязательно приводится аргументация целесообразности проведения совместных исследований с указанием возможностей, которые могут быть предоставлены китайским партнером белорусской стороне (использование оборудования, реактивов, материалов, научной литературы, освоение методик и др.), а белорусским партнером – китайской стороне, также приводится план работы партнера;

научную биографию руководителя проекта с белорусской стороны. Руководитель проекта должен указать суммарный индекс цитирования всех своих научных статей и индекс Хирша отдельно по каждой из нижеприведенных баз данных, а также привести перечень научных статей (не более 10 по выбору автора), имеющих наибольший индекс цитирования. Для получения информации о научном рейтинге необходимо использовать следующие базы данных:

1. Scopus (изд-во Elsevier);
2. Web of Science на платформе ISI Web of Knowledge;
3. Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Доступ к первым двум базам данных предоставляется государственным учреждением «Центральная научная библиотека имени Якуба Коласа Национальной академии наук Беларуси» (г. Минск, ул. Сурганова, 15, отдел электронных ресурсов, тел. для справок: (+37517) 294-91-89). Доступ к РИНЦ предоставляется Научной электронной библиотекой <http://elibrary.ru> в системе Science Index (http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp) (форма П4КАО/А);

калькуляцию сметной стоимости проекта с белорусской стороны (форма П5КАО/А) с расшифровкой статей затрат. Затраты по статье «Научно-производ-

ственные командировки» не должны превышать 20 % от плановой стоимости проекта. Зарубежные командировки (кроме СНГ) планируются только в организацию, где работает зарубежный партнер. Приобретение оборудования не финансируется. Если в процессе выполнения проекта возникнет острая необходимость в приобретении научного оборудования, решение по данному вопросу принимается бюро Научного совета БРФФИ по ходатайству организации-исполнителя с подробным обоснованием такой необходимости. При этом расходы на эти цели осуществляются в рамках утвержденной стоимости проекта и не должны превышать 10 % от ее объема. При наличии организаций-соисполнителей с белорусской стороны представляется также лист согласования расходов;

перечень научных трудов руководителя проекта по научному направлению проекта и/или в смежных областях (до 10 наименований), опубликованных в течение последних трех лет (2013–2015 годы) (форма П6КАО/А).

При оформлении конкурсных материалов не допускаются изменения и дополнения в формах П1КАО/А–П6КАО/А. Все пояснения и сноски в формах должны быть сохранены, информация, где это необходимо, представляется в соответствии с указанными шаблонами.

При представлении заявок на исследования, требующие использования дорогостоящей инфраструктуры (сложных приборов коллективного пользования и др.) и дорогостоящих образцов, добытых в рамках других программ и проектов (образцов горных пород, биологических образцов и препаратов и др.), авторам необходимо приложить письменное согласие руководителей соответствующих организаций на доступ к такой инфраструктуре и образцам.

Авторам предоставляется право указывать нежелательных экспертов (но не организации) по своему проекту. Информация об этом приводится на отдельном листе, который прилагается к материалам заявки.

БРФФИ воздерживается от рекомендаций по изменению или дополнению формулировок в материалах заявок, представленных на конкурс, по существу их содержания. По принятым к финансированию проектам секции Научного совета БРФФИ имеют право вносить предложения по изменению названий проектов и уточнению отдельных их положений.

К материалам заявки прилагаются в двух экземплярах копии опубликованных научных трудов по тематике проекта и/или в смежных областях (до 5 наименований).

Сроки и условия участия в конкурсе

11. Заявки на конкурс в БРФФИ представляются по 30 октября 2015 г. Для иногородних дата определяется по штемпелю на почтовом отправлении.

К конкурсу не допускаются заявки, оформленные с отклонениями от правил или представленные после объявленного срока. Не допускаются последующие замены страниц и изменения в тексте поданного проекта.

Информация о поступлении в БРФФИ и регистрации заявок выдается авторам по их запросу.

12. БРФФИ сообщает только окончательные результаты конкурса, публикуя списки поддержанных проектов в журнале «Вестник Фонда фундаментальных исследований» и на веб-сайте БРФФИ.

Апелляции на решения Комиссии по конкурсному отбору отдельных проектов фундаментальных и прикладных научных исследований, выполняемых организациями НАН Беларуси, и решения рабочих органов БРФФИ не принимаются и не рассматриваются. Информация о ходе рассмотрения заявок, включая содержание рецензий на них, является конфиденциальной.

Представленные на конкурс материалы не возвращаются.

13. Материалы белорусских ученых на конкурс направляются в Исполнительную дирекцию БРФФИ по адресу: 220072, г. Минск, пр. Независимости, 66, к. 101. Телефоны для справок: 284-06-38 (общественные и гуманитарные науки), 294-92-17 (отдел зарубежных связей и информационного обеспечения), 294-93-35 (бухгалтерия). Факс: 284-08-97.

Условия конкурса и формы заявочных материалов могут быть скопированы на электронный носитель в Исполнительной дирекции БРФФИ или с веб-сайта БРФФИ <http://fond.bas-net.by> в разделе «Объявленные конкурсы».

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

УДК 579.22:582.28

Т. А. ПУЧКОВА¹, И. А. ГОНЧАРОВА¹, Н. А. БИСЬКО²

ОБРАЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ГРИБОМ *MORCHELLA CONICA* PERS

¹Институт микробиологии НАН Беларуси

²Институт ботаники им. Н. Г. Холодного НАН Украины

(Поступила в редакцию 21.08.2015)

Проведено изучение культурально-морфологических свойств гриба *Morchella conica* при выращивании на агаризованной среде. Показано, что гриб образует пигмент меланиновой природы. Подбор условий глубинного культивирования *M. conica* позволил увеличить выход биомассы в 2,2 раза, содержание полисахаридов – в 1,1 раза и сократить время культивирования с 7 до 5 сут. Исследованы образуемые *M. conica* полисахариды. Проведено сравнительное изучение химического состава глубинного мицелия и плодовых тел. Установлена высокая антиоксидантная активность (75–85 %) по отношению к антиоксиданту-иону водного и спиртовых экстрактов. Полученные данные открывают перспективу использования мицелия гриба *M. conica* в качестве источника получения функциональных продуктов питания и лечебно-профилактических препаратов.

Введение. Грибы рода *Morchella* (сморчки) встречаются в природе практически повсеместно в смешанных и хвойных лесах на влажных почвах, являются одними из первых весенних грибов, однако отличаются очень коротким и непродолжительным периодом плодоношения – с середины апреля по конец мая – начало июня. Сморчки являются сапрофитами, имеют крупные, варьирующие по форме плодовые тела часто в виде шляпки на ножке, пористой формы, коричневатой окраски. Наиболее известными представителями являются *M. esculenta* (сморчок съедобный) и *M. conica* (сморчок конический).

С пищевой точки зрения сморчки считаются деликатесными, имеют нежный аромат и отменный вкус. Пищевая ценность этих грибов определяется высоким содержанием в плодовых телах белка, углеводов, витаминов группы В, пантотеновой кислоты, биотина, незаменимых аминокислот [1–3].

Сморчки традиционно используются при лечении ревматизма, при заболеваниях крови, глаз, нарушениях деятельности желудочно-кишечного тракта [4].

По данным современных исследований, метаболиты сморчков, полученные в искусственной культуре, обладают противоопухолевой, антимикробной и антиоксидантной активностями [5–7]. Установлено, что биологическое действие грибов рода *Morchella* во многом определяют полисахариды и соединения фенольной природы [5; 8–10].

В настоящее время искусственное культивирование этих грибов пока не получило развития, что в значительной мере обусловлено недостаточной изученностью их биологических свойств. Перспективным способом получения биомассы и метаболитов грибов рода *Morchella*, которое позволит за короткое время получать стандартные продукты с заданными свойствами, может стать глубинное культивирование.

Цель работы – изучение влияния условий культивирования на рост гриба *M. conica* и образование полисахаридов, сравнительное исследование химического состава мицелия и плодовых тел, определение антиоксидантной активности экстрактов.

Материалы и методы исследования. Используемый в работе штамм гриба *M. conica* 1737 выделен в чистую культуру из плодового тела и хранится в коллекции культур Института ботаники им. Н. П. Холодного НАН Украины. Данный штамм отобран в результате скрининга по скорости роста на агаризованных и жидких питательных средах.

Культурально-морфологические свойства гриба *M. conica* изучали традиционными методами [11]. Для определения влияния температуры культивирования гриб выращивали на сусло-агаре (СА) при температурах 15, 20, 25 и 30 °С. Радиусы колоний измеряли один раз в сутки в трех направлениях, определяли их средние значения. По графикам зависимости радиуса колонии от времени культивирования в фазе линейного роста рассчитывали линейную скорость роста (Kr , мм/сут) по формуле

$$Kr = \frac{a - b}{n},$$

где a – радиус колонии в конце фазы линейного роста, мм; b – радиус колонии в начале фазы линейного роста, мм; n – длительность линейного роста, сут.

Для определения ростового коэффициента (РК) измеряли диаметр колоний, высоту и плотность воздушного мицелия. РК рассчитывали по формуле

$$PK = \frac{d h g}{t},$$

где d – диаметр колонии, мм; h – высота колонии, мм; g – плотность колонии (1 – редкая, 2 – средняя, 3 – плотная); t – возраст колонии, сут.

Глубинное культивирование гриба проводили в колбах Эрленмейера на качалке (120 об/мин) на жидких питательных средах: пивном сусле 8° Б или полусинтетической глюкозо-пептонной среде следующего состава, г/л: глюкоза – 20,

пептон – 3, K_2HPO_4 – 1, K_2HPO_4 – 1, MgSO_4 – 0,25, кукурузный экстракт – 2. Критериями эффективности культивирования грибов служили выход сухой биомассы, длительность процесса культивирования и содержание полисахаридов. В качестве посевного материала использовали культуру грибов, выращенных глубинно на пивном сусле (8° Б). Инокулят в среду вносили из расчета 10 % от объема среды. После выращивания гриба мицелий отделяли от культуральной жидкости фильтрованием через плотную ткань, промывали дистиллированной водой и использовали для проведения соответствующих анализов.

Концентрацию биомассы определяли весовым методом. Общий азот в мицелии определяли по Кьельдалю. На основании данных о концентрации азота в мицелии рассчитывали содержание сырого протеина ($\times 6,25$). Истинный белок в мицелии определяли по Барнштейну [12].

Липиды экстрагировали методом Фолча [13], жирнокислотный состав липидов анализировали в виде метиловых эфиров жирных кислот на газожидкостном хроматографе «Chrom-5» (Чехия). Идентификацию жирных кислот проводили по относительным удерживаемым объемам, а также в сопоставлении с показателями метиловых эфиров чистых жирных кислот [14; 15].

Общие углеводы определяли фенол-сернокислотным методом после предварительного гидролиза образца сухого мицелия 72 %-ной серной кислотой [16]. Определение эндополисахаридов проводили фенол-сернокислотным методом после экстракции образца 1 N NaOH [17]. Водорастворимую фракцию эндополисахаридов получали путем осаждения этиловым спиртом водного экстракта мицелия [18]. Экзопполисахариды осаждали из культуральной жидкости этиловым спиртом [19].

Для установления молекулярных масс полисахаридов проводили гельхроматографию на Toyopearl HW-65, колонка $1,2 \times 45$ см. В качестве элюента использовали фосфатный буфер, pH 7,2. Углеводный состав полисахаридов (после предварительного гидролиза 72 %-ной серной кислотой) определяли методом газожидкостной хроматографии в виде триметилсилильных производных сахаров. ТМС-производные углеводов и метчиков, которыми служили ксилоза, манноза, галактоза, глюкоза (Sigma, США), получали по [19]. Хроматографирование проводили на хроматографе Chrom 5 с пламенно-ионизационным детектором, используя колонку из нержавеющей стали длиной 2,8 м, заполненную хроматоном N-AW-HMDS с 5 % жидкой фазы SE-30, при температуре 190 °С.

Меланиновые пигменты идентифицировали при помощи качественных реакций с KMnO_4 , H_2O_2 , FeCl_3 по [21]. Общие фенольные соединения определяли с реактивом Фолина–Дениса [22].

Для изучения антиокислительной активности (АОА) готовили водный, спиртовые (20 % и 70 % этанола) и хлороформенно-спиртовой (в соотношении 2 : 1) экстракты мицелия *M. conica*, которые затем досуха выпаривали. Антиоксидантную активность образцов определяли по Накатани в модификации Капича [23; 24]. Об антиокислительных свойствах образцов судили по их способности тормозить

образование продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов). За 100 % принимали величину АОА ионола – известного антиоксиданта.

Порошок плодовых тел *M. conica* передан нам для исследований сотрудником Института ботаники им. Н. Г. Холодного НАН Украины.

Математическую обработку данных проводили с использованием статистических функций Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Исследованы культурально-морфологические свойства гриба *M. conica* при выращивании на СА. При температурах 15, 20, 25 и 30 °С значения линейных скоростей роста составили 5,7; 9,6; 12,2 и 10,2 мм/сут. соответственно. При оптимальной температуре 25 °С полное заращение чашки Петри наблюдалось на 5-е сутки инкубации. А. С. Бухало предложено условное деление штаммов грибов на группы по скорости роста на СА, в соответствии с которым к группе быстрорастущих относились штаммы с РК > 100 [11]. Исследуемый нами штамм *M. conica*, имевший при температуре 25 °С РК = 108, может быть отнесен к быстрорастущим.

M. conica в начале роста на СА образовывал паутинистые, белые мицелиальные колонии, которые затем становились плотными и приобретали светло-коричневый оттенок. На мицелии наблюдались многочисленные склероции. Край колоний ровный, прижатый к субстрату. Реверзум колоний темно-коричневый. При микроскопировании вегетативного мицелия наблюдались прядки и анастомозы.

Для подтверждения предположения, что образуемый грибом *M. conica* коричневый пигмент имел меланиновую природу, проведено выделение пигмента из мицелия общепринятыми для этих целей методами и изучение некоторых его свойств. Как и меланины других грибов [25], пигмент *M. conica* растворялся в типичных для этих пигментов растворителях (NaOH, концентрированной H₂SO₄ и HNO₃), обесцвечивался под воздействием H₂O₂, бромной воды, Na₂S₂O₄ и KMnO₄, взаимодействовал с FeCl₃, образуя хлопьевидный осадок.

Известно, что меланинам отводится роль универсальных протекторов при воздействии на клетку физико-химических факторов мутагенной и канцерогенной природы. Современные сведения о различных фармаколого-терапевтических эффектах меланина свидетельствуют о его полифункциональности и возможности использования при многих нарушениях функций организма. В отечественной медицине при лечении болезней желудочно-кишечного тракта, злокачественных новообразований, поражений кожи и слизистых применяются препараты на основе чаги (*Inonotus obliquus f. sterilis*), действующим компонентом которых является меланин [26].

При выращивании на стандартных жидких питательных средах гриб *M. conica* образовывал до 12,2 г/л биомассы, содержащей до 10,6 % эндополисахаридов. Накопление экзополисахаридов было относительно невысоким – до 1,5 г/л, что позволяло легко отделять биомассу от культуральной жидкости.

Исследование влияния компонентов питательной среды на рост роста *M. conica* и образование полисахаридов показало, что лучшими источниками углерода являлись глюкоза и крахмал, азота – дрожжевой экстракт и пептон (табл. 1). Количество биомассы составило 12,2–14,8 г/л, экзополисахаридов – 1,5–1,6 г/л. Содержание в биомассе эндополисахаридов – 12,6–12,8 %.

Т а б л и ц а 1. Влияние компонентов питательной среды на рост и образование полисахаридов *M. conica*

Компонент питательной среды	Биомасса, г/л	Экзополисахариды		Эндополисахариды, %
		г/л	г/г сухой биомассы	
<i>Источники углерода</i>				
Глюкоза	12,2 ± 0,4	1,5 ± 0,05	0,12 ± 0,006	12,6 ± 0,5
Ксилоза	10,2 ± 0,5	1,3 ± 0,04	0,13 ± 0,006	11,2 ± 0,6
Крахмал	10,4 ± 0,4	1,6 ± 0,05	0,15 ± 0,007	12,5 ± 0,7
Лактоза	9,6 ± 0,2	1,2 ± 0,03	0,13 ± 0,005	9,6 ± 0,4
Манноза	9,1 ± 0,4	1,2 ± 0,02	0,13 ± 0,005	9,6 ± 0,4
Мальтоза	8,5 ± 0,3	1,3 ± 0,03	0,15 ± 0,007	10,2 ± 0,5
Сахароза	9,5 ± 0,2	1,2 ± 0,02	0,13 ± 0,006	9,2 ± 0,4
<i>Источники азота</i>				
(NH ₄) ₂ SO ₄	8,0 ± 0,1	1,2 ± 0,03	0,15 ± 0,005	10,1 ± 0,4
(NH ₄) ₂ HPO ₄	8,7 ± 0,2	1,4 ± 0,04	0,16 ± 0,008	10,6 ± 0,4
NaNO ₃	9,2 ± 0,3	0,8 ± 0,01	0,09 ± 0,004	9,2 ± 0,3
Пептон	12,2 ± 0,4	1,5 ± 0,05	0,12 ± 0,006	12,6 ± 0,5
Дрожжевой экстракт	14,8 ± 0,5	1,6 ± 0,05	0,11 ± 0,005	12,8 ± 0,7

Изучено влияние параметров глубинного культивирования на рост *M. conica*. Наиболее благоприятной оказалась температура 23–25 °С. Гриб хорошо рос в диапазоне исходных значений рН от 3 до 7. Оптимальное исходное значение рН составило 5–6. В процессе роста гриба существенного подкисления питательной среды не происходило. Значения конечных рН устанавливались на уровне 5,4–6,7.

При разработке комплексных питательных сред для выращивания мицелия *M. conica* в качестве основы использовали ржаную, соевую муку, крахмал, мелассу, молочную сыворотку в количестве 20 г/л, а также дополнительный источник азота – дрожжевой экстракт в количестве 1 г/л. При выборе промышленных питательных сред особое внимание уделялось повышению выхода биомассы и скорости роста культуры. Более высокий выход биомассы и эндополисахаридов наблюдался на средах с соевой (16,9 г/л и 12,2 %) и ржаной мукой (9,2 г/л и 9,3 %).

Для выращивания глубинного мицелия гриба *M. conica* подобрана комплексная питательная среда следующего состава, г/л: соевая мука – 20,0, ржаная мука – 20,0, дрожжевой экстракт – 3,0. На данной среде при оптимальных условиях культивирования выход биомассы составил до 27 г/л, содержание эндополисахаридов – до 14,2 %. По сравнению с полусинтетической средой выход биомассы повысился в 2,2 раза, содержание полисахаридов – в 1,1 раза. Время культивирования *M. conica* сократилось с 7 до 5 сут. По сравнению с ранее изучавшимися

при культивировании на жидких питательных средах ксилотрофными базидиомицетами, гриб-аскомицет *M. conica* отличался высокими скоростью роста и выходом биомассы [27].

Сравнительное изучение химического состава мицелия *M. conica*, полученного на комплексной питательной среде, и плодовых тел показало, что по содержанию биологически активных веществ мицелий не уступает плодовым телам (табл. 2). В мицелии присутствовало больше истинного белка (на 20 %) и полисахаридов (на 17 %). В условиях глубинного культивирования в мицелии в 1,8 раз повышалось количество липидов. В составе липидов плодовых тел и мицелия преобладали ненасыщенные жирные кислоты (71,3–72,4 % от суммы жирных кислот). Характерной особенностью состава жирных кислот липидов явилось высокое содержание линолевой кислоты ($C_{18:2}$) – 50,2–51,3 % и олеиновой ($C_{18:1}$) – 19,4–20,3 %. Из насыщенных жирных кислот преобладала пальмитиновая ($C_{16:0}$) – 23,9 %. Коэффициент ненасыщенности липидов находился в пределах 1,22–1,25.

Т а б л и ц а 2. Химический состав плодовых тел и мицелия *M. conica*, в % от сухой биомассы

Гриб	Общий белок	Истинный белок	Общие углеводы	Полисахариды	Липиды	Общие фенольные соединения
Плодовые тела	28,3 ± 0,8	15,4 ± 0,6	42,2 ± 0,3	12,7 ± 0,6	3,3 ± 0,3	1,8 ± 0,06
Мицелий	30,0 ± 1,2	18,5 ± 0,4	44,8 ± 0,7	14,9 ± 0,3	6,0 ± 0,5	1,65 ± 0,06

Так как биологическое действие грибов рода *Morchella* во многом определяют полисахариды [8; 9], представляло интерес изучение этих веществ у исследуемого штамма. Методом гельхроматографии показано, что полисахариды мицелия (водорастворимой фракции) и культуральной жидкости представлены в основном высокомолекулярными фракциями с молекулярной массой 150–700 кДа (эндополисахариды) и 200–350 кДа (экзопполисахариды). Изучение углеводного состава показало, что в составе эндополисахаридов преобладала глюкоза (91 %), присутствовали галактоза (6 %) и манноза (3 %). В составе экзопполисахаридов моносахариды глюкоза, галактоза и манноза присутствовали в соотношении 1,2 : 1,3 : 1.

В настоящее время для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся усилением реакций свободнорадикального окисления, особое внимание уделяется поиску препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Высокий уровень антиоксидантной активности обнаружен у экстрактов некоторых дереворазрушающих базидиальных грибов, что связано в первую очередь с присутствием у них соединений фенольной природы [28]. У гриба-аскомицета *M. conica* обнаружено достаточно высокое количество общих фенольных соединений (1,65–1,8 %), содержание которых оказалось немного выше в плодовых телах, чем в мицелии (табл. 3).

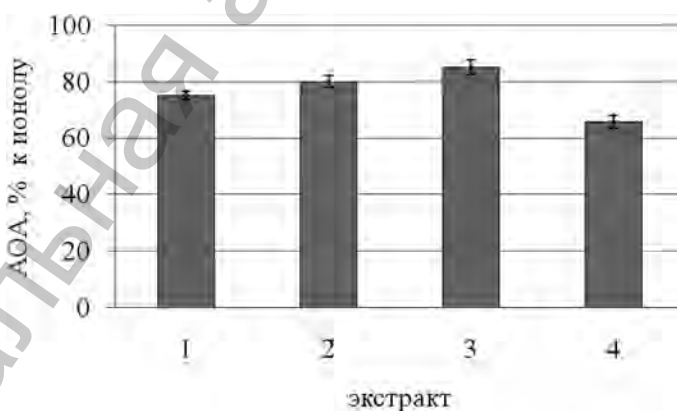
Одной из перспективных форм лечебно-профилактических препаратов являются экстракты, полученные из высушенного растительного сырья. Проведено изучение АОА водного, двух спиртовых (с концентрацией этанола 20 % и 70 %)

Т а б л и ц а 3. Жи́рно́кислотный состав липидов *M. conica*

Кислота, %	Мицелий	Плодовые тела
C _{14:0}	сл.	0,06
C _{15:0}	сл.	0,15
C _{16:0}	23,96	23,96
C _{16:1}	–	1,38
C _{17:0}	–	0,85
C _{18:0}	3,60	3,59
C _{18:1}	20,36	19,43
C _{18:2}	51,30	50,25
C _{18:3}	0,78	0,33
Итого	100,0	100,0
Сумма ненасыщенных жирных кислот (Σ_1)	72,44	71,39
Сумма насыщенных жирных кислот (Σ_2)	27,56	28,61
Отношение Σ_1/Σ_2	2,63	2,5
К ненасыщенности	1,25	1,22

и хлороформенно-спиртового (в соотношении 2 : 1) экстрактов *M. conica* (рисунок). Показано, АОА всех экстрактов была достаточно высокой (65–85 % по отношению к ионулу). Наибольшей АОА (85 % по отношению к ионулу) отличался экстракт, содержащий 70 % этанола. Интерес представляет достаточно высокая АОА водного экстракта (75 % по отношению к ионулу). По данным [29], антиокислительная активность грибов р. *Morchella* коррелировала с содержанием фенольных соединений.

Таким образом, проведено изучение культурально-морфологических свойств гриба *M. conica* и влияние условий культивирования на его рост и образование полисахаридов. На оптимизированной питательной среде гриб образовывал до 27 г/л биомассы, содержащей до 14,2 % полисахаридов и до 1,65 % общих фенольных соединений. Водный и спиртовые экстракты мицелия имели высокую



АОА экстрактов гриба *M. conica*:

1 – водный, 2 – 20 % этанола, 3 – 70 % этанола, 4 – хлороформенно-спиртовой (2 : 1)

АОА (75–85 %) по отношению к антиоксиданту-ионолу. Полученные данные открывают перспективу использования мицелия гриба *M. conica* в качестве источника получения функциональных продуктов питания и лечебно-профилактических препаратов.

Авторы выражают благодарность Белорусскому республиканскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку ранее выполненного проекта (Б09К-016).

Литература

1. *Vieira V., Fernandes Á., Barros L. et al.* // J. of the Science of Food and Agriculture. 2014. DOI: 10.1002/jsfa.7063.
2. *Мухайлова О. Б., Бухало А. С.* // Успехи медицинской микологии: материалы четвертого всероссийского конгресса по медицинской микологии, Москва, 29–31 марта 2006 г. / Национальная академия микологии; редкол.: Ю. В. Сергеев и др. М.: Национальная академия микологии, 2006. Т. 7. С. 290–293.
3. *Tsai S. Y., Weng C. C., Huang S. J. et al.* // Food Science and Technology. 2006. Vol. 39, N 10. P. 1066–1071.
4. Биологические свойства лекарственных макромицетов в культуре: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. чл.-корр. НАН Украины С. П. Вассера. Киев: Альтерпрес, 2011. Т. 1. – 212 с.
5. *Turcoglu A., Kivrak I., Mercan N. et al.* // African J. of Biotechnology. 2006. Vol. 5, N 11. P. 1146–1150.
6. *Nitha B., Meera C. R., Janardhanan K. K.* // Current Science. 2007. Vol. 92, N 2. P. 235–239.
7. *Nitha B., Janardhanan K. K.* // Food Chem. Toxicol. 2008. Vol. 46, N 9. P. 3193–3199.
8. *Gang J., Fang Y., Wang Z., Liu Y.* // African J. of Biotechnology. 2013. Vol. 12, N 11. P. 1239–1249.
9. *Huang M., Zhang S., Zhang M. et al.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2012. Vol. 94, N 3. P. 763–777.
10. *Jander-Shagug G., Masaphy S.* // Int. J. of Medicinal Mushrooms. 2010. Vol. 12, N 3. P. 299–307.
11. *Бухало А. С.* Высшие съедобные базидиомицеты в чистой культуре. Киев: Наук. думка, 1988. – 144 с.
12. *Петербургский А. В.* Практикум по агрохимии. М., 1963. – 456 с.
13. *Folch I., Lees M., Sloan-Staulet G. H. S.* // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, N 1. P. 491–509.
14. *Верещагин А. Г., Скворцов С. В., Исхаков Н. И.* // Биохимия. 1963. Т. 28, № 5. С. 868–878.
15. *Кейтс М.* Техника липидологии. М.: Мир, 1975. – 322 с.
16. *Гончарова И. А., Щерба В. В., Бабицкая В. Г.* // Прикл. биохим. и микробиол. 1996. Т. 32, № 4. С. 434–437.
17. *Tang Y. J., Zhong J. J.* // Enzyme and Microbial Technology. 2002. Vol. 31, N 1–2. P. 20–28.
18. *Chihara G., Hamuro J., Maeda Y.* // Cancer Res. 1970. Vol. 30. P. 2776–2781.
19. Методы исследования углеводов / под ред. А. Я. Хорлина. М.: Мир, 1975. – 445 с.
20. *Babitskaya V. G., Scherba V. V., Mitropolskaya N. Y., Bisko N. A.* // Int. J. of Medicinal Mushrooms. 2000. Vol. 2. P. 51–54.
21. *Лях С. П.* Микробный меланиногенез и его функции. М.: Наука, 1981. – 273 с.
22. *Запрометов М. Н.* Фенольные соединения растений: биосинтез, превращение, функции // Новые направления в физиологии растений. М.: Наука, 1985. С. 143–162.
23. *Nakatani N., Kikuzaki H.* // Agr. and Biol. Chemistry. 1987. Vol. 51. P. 2727–2732.
24. *Катиц А. Н., Леонтьев Ю. Н., Конопля Е. Ф., Войт С. П.* // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 1991. № 5. С. 58–62.
25. *Щерба В. В., Сенчук В. В., Курченко В. П., Бабицкая В. Г.* // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 1999. № 2. С. 49–53.
26. *Борщевская М. В., Васильева С. М.* // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45, № 1. С. 13–23.
27. *Бабицкая В. Г., Щерба В. В., Пучкова Т. А., Бисько Н. А.* Биологические свойства лекарственных макромицетов в культуре: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. чл.-корр. НАН Украины С. П. Вассера. Киев: Альтерпрес, 2012. Т. 2. – 459 с.

28. Бабицкая В. Г., Щерба В. В., Осадчая О. В. // Прикл. биохим. и микробиол. 1997. Т. 33, № 5. С. 559–563.
29. Jander-Shagug G., Masaphy S. // Int. J. of Medicinal Mushrooms. 2010. Vol. 12, N 3. P. 299–307.

T. A. PUCHKOVA, I. A. GONCHAROVA, N. A. BSKO

**PRODUCTION OF BIOACTIVE SUBSTANCES
BY THE FUNGUS MORCHELLA CONICA PERS**

Summary

Cultural-morphological properties of fungus *Morchella conica* grown on agar medium were examined. The fungus was shown to produce melanin pigment. Optimization of conditions for submerged fermentation of *M. conica* allowed to increase biomass yield by 2.2 times, polysaccharide content by 1.1 times and reduce cultivation time from 7 to 5 days. Polysaccharides synthesized by *M. conica* were characterized. Comparative study on chemical composition of submerged mycelium and fruit bodies was carried out. High antioxidant activity (75–85 %) toward iron in water and alcohol extracts was established. The obtained findings indicate attractive application prospects of *M. conica* mycelium as a source of functional nutrition and prophylactic-therapeutic products.

УДК 634.737(476):581.19:631.82

Ж. А. РУПАСОВА, В. Н. РЕШЕТНИКОВ, Т. И. ВАСИЛЕВСКАЯ,
Н. Б. ПАВЛОВСКИЙ, Н. Б. КРИНИЦКАЯ, А. Г. ПАВЛОВСКАЯ

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА И ГИДРОТЕРМИЧЕСКОГО РЕЖИМА СЕЗОНА НА ТРАНСФОРМАЦИЮ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЛОДОВ *V. CORYMBOSUM* L. В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ ПРИ НИЗКИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Центральный ботанический сад НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 24.08.2015)

*Выявлены особенности трансформации биохимического состава плодов 6 модельных сортов *V. corymbosum* разных сроков созревания по 14 показателям в процессе месячного хранения при низких положительных температурах в зависимости от генотипа растений и гидротермического режима сезона.*

Введение. В настоящее время особый научный и практический интерес при введении в промышленную культуру *V. corymbosum* обретают вопросы хранения ее плодов, кратковременность периода которого ограничивает возможности их реализации и поставок на внутренний и внешний рынки. За рубежом широкое распространение получил способ продления потребительских свойств плодов голубики путем замораживания с последующим хранением при низких отрицательных температурах, обеспечивающий, по мнению зарубежных и отечественных исследователей, относительную стабильность их основных физико-химических характеристик [1–5]. Однако неизбежная в этом случае потеря товарного вида плодов при последующем размораживании существенно актуализирует хранение ягод голубики в холодильных установках при низких положительных температурах. В последние годы заметно активизировались исследования в данном направлении [6–11]. Вместе с тем научная информация о происходящих при этом изменениях питательной и витаминной ценности плодов голубики в литературе представлена недостаточно [12].

Целью данной работы является установление основных закономерностей в трансформации биохимического состава плодов голубики в зависимости от генотипа растений и гидротермического режима сезона.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены в 2013 и 2014 гг. в рамках двух однотипных экспериментов при хранении на протяжении 1 мес. в холодильнике (температура +3...+4 °С) плодов шести модельных сортов

V. corymbosum разных сроков созревания из коллекции Центрального ботанического сада НАН Беларуси (Ганцевичская научно-экспериментальная база, Брестская обл.): в первый год – раннеспелого *Collins*, среднеспелого *Hardyblue* и позднеспелого *Denise Blue*, во второй год – раннеспелого *Bluetta*, среднеспелого *Bluecrop* и позднеспелого *Elizabeth*. Комплексное исследование биохимического состава плодов голубики осуществляли трижды за период хранения, с интервалом в 10 дней, условно разделив его на 3 этапа. Соответственно в конце 1-й, 2-й и 3-й десятидневок в свежих усредненных пробах плодов голубики определяли содержание: сухих веществ – по ГОСТ 28561–90 [13]; аскорбиновой кислоты (витамина С) – стандартным индофенольным методом [14]; титруемых кислот (общей кислотности) – объемным методом [14]. В высушенных при температуре 60 °С пробах растительного материала определяли содержание гидроксикоричных кислот (в пересчете на хлорогеновую) – спектрофотометрическим методом [15]; растворимых сахаров – ускоренным полумикрометодом [16]; пектиновых веществ – кальций-пектатным методом [14]; суммы антоциановых пигментов – по методу T. Swain, W. E. Hillis [17], с построением градуировочной кривой по кристаллическому цианидину, полученному из плодов аронии черноплодной и очищенному по методике Ю. Г. Скориковой и Э. А. Шафтан [18]; собственно антоцианов и суммы катехинов (с использованием ванилинового реактива) – фотоколориметрическим методом [14; 19]; суммы флавонолов (в пересчете на рутин) – спектрофотометрическим методом [14]; дубильных веществ – титриметрическим методом Левенталя [20]. Все аналитические определения выполнены в 3-кратной биологической повторности. Данные статистически обработаны с использованием программы Excel.

В характере погодных условий в период созревания плодов голубики были выявлены заметные межсезонные различия. Так, в 2013 г. созревание плодов ранне- и среднеспелого сортов во 2-й декаде июля происходило на близком к многолетней норме температурном фоне при недостатке влаги, тогда как период созревания плодов позднеспелого сорта в конце 3-й декады июля – 1-й декаде августа совпал с весьма жаркой и крайне засушливой погодой. Во втором сезоне созревание плодов раннеспелого сорта в 1-й декаде июля происходило при обычной для этого времени температуре воздуха, но на фоне обильного выпадения осадков, пришедшего на смену засухе в последней декаде июня. Созревание плодов среднеспелого сорта во 2-й декаде июля сопровождалось умеренным температурным фоном при достаточном количестве влаги. Весьма экстремальным по погодным условиям в 2014 г. оказался период созревания плодов позднеспелого сорта, пришедшийся на чрезвычайно жаркую и засушливую 3-ю декаду июля и отчасти на 1-ю декаду августа, характеризовавшуюся, напротив, обилием дождей. По многолетним наблюдениям Н. Б. Павловского [11], подобные перепады в количестве осадков в период созревания плодов голубики весьма негативно сказываются на их сохранности после уборки, тогда как теплая и сухая погода обеспечивает значительное продление сроков их хранения. Исходя из анализа приведенной

информации, логично предположить, что в сходных экспериментах по хранению плодов голубики урожая 2013 и 2014 гг. менее глубокая трансформация их биохимического состава под действием низких положительных температур в первом случае будет наблюдаться у позднеспелого сорта и более глубокая – у средне- и особенно раннеспелого сортов, тогда как во втором случае следовало ожидать противоположной закономерности.

Результаты и их обсуждение. По нашим оценкам, перед закладкой экспериментов плоды модельных сортов голубики заметно различались по содержанию в сухой массе большинства определявшихся соединений, варьирувавшемуся в следующих диапазонах значений: в 2013 г. – для свободных органических кислот – 3,18–5,70 %, аскорбиновой кислоты – 332,1–428,5 мг %, гидроксикоричных кислот – 970,2–1458,3 мг %, растворимых сахаров – 56–63 % при значениях сахарокислотного индекса 9,8–19,8, пектиновых веществ – 4,48–5,61 %, в том числе гидропектина – 1,35–1,77 %, протопектина – 3,04–4,09 %, биофлавоноидов – 7008,7–9760,5 мг %, в том числе антоциановых пигментов – 4682,0–6981,0 мг %, из них собственно антоцианов – 2030,0–3330,0 мг %, лейкоантоцианов – 2652,0–3987,0 мг %, катехинов – 559,0–663,0 мг %, флавонолов – 1408,3–2220,5 мг %, дубильных веществ – 1,87–2,29 % при содержании сухих веществ от 12,5 до 15,4 %. Аналогичные диапазоны для плодов модельных сортов голубики в 2014 г. составляли: для свободных органических кислот – 3,38–4,47 %, аскорбиновой кислоты – 192,7–312,7 мг %, гидроксикоричных кислот – 563,7–1915,1 мг %, растворимых сахаров – 54–60 % при значениях сахарокислотного индекса 13,3–16,1, пектиновых веществ – 11,6–16,5 %, биофлавоноидов – 11055,2–16755,7 мг %, в том числе антоциановых пигментов – 8762,0–12956,7 мг %, из них собственно антоцианов – 4930,0–9088,3 мг %, лейкоантоцианов – 3697,2–5256,7 мг %, катехинов – 767,0–1419,2 мг %, флавонолов – 1526,2–2379,8 мг %, дубильных веществ – 2,87–4,12 % при содержании сухих веществ от 13,3 до 18,9 %. Значительная ширина приведенных диапазонов свидетельствует о выраженных генотипических различиях питательной и витаминной ценности плодов исследуемых таксонов голубики.

На основании исследования в 2013 г. степени трансформации биохимического состава плодов голубики сортов *Collins*, *Hardyblue* и *Denise Blue* за период хранения в течение месяца при температуре +3...+4 °С установлено преимущественное их обеднение, относительно исходного уровня, свободными органическими и аскорбиновой кислотами (на 15–41 и 42–45 % соответственно), растворимыми сахарами (на 7–17 %), пектиновыми и дубильными веществами (на 18–20 и 7–17 % соответственно), антоциановыми пигментами и флавонолами (на 20–35 и 4–13 % соответственно) при увеличении содержания сухих веществ и сахарокислотного индекса (на 14–28 и 5–40 % соответственно), на фоне отсутствия заметных изменений в содержании катехинов и неоднозначных изменений в содержании гидроксикоричных кислот (табл. 1).

Сходные тенденции в трансформации биохимического состава плодов голубики установлены в однотипном эксперименте и в 2014 г. на примере сортов

Т а б л и ц а 1. Статистически достоверные относительные различия с исходным уровнем содержания действующих веществ в плодах сортов *V. corymbosum* L. на отдельных этапах хранения при низких положительных температурах, %

Показатель	<i>Collins</i>			<i>Hardyblue</i>			<i>Denise Blue</i>		
	1 этап	2 этап	3 этап	1 этап	2 этап	3 этап	1 этап	2 этап	3 этап
2013 г.									
Сухие вещества	–	–	+14,1	–	+16,9	+27,9	–	+4,8	+19,2
Свободные органические кислоты	–	–10,7	–15,4	–9,7	–20,8	–40,6	–	–14,5	–15,9
Аскорбиновая кислота	–	–31,3	–41,8	–	–22,7	–44,6	–9,3	–19,1	–42,0
Гидроксикоричные кислоты	–	–16,0	–9,1	+28,2	+10,8	–	+35,9	–	+17,0
Растворимые сахара	–	–4,1	–6,6	–5,9	–14,8	–17,0	–5,8	–7,0	–7,0
Сахарокислотный индекс	–	+14,3	+5,1	+19,2	–	+39,4	–	+10,0	–9,2
Пектиновые вещества	–9,8	–13,4	–18,5	–8,2	–19,4	–19,4	–10,7	–11,9	–17,6
Собственно антоцианы	–	–11,4	–16,0	–17,1	–29,7	–41,4	+3,0	+13,8	+24,1
Лейкоантоцианы	–8,2	–9,5	–21,8	–15,9	–19,9	–29,5	–7,7	–25,1	–16,6
Сумма антоциановых пигментов	–5,9	–10,2	–19,6	–16,5	–24,6	–35,2	–3,3	–8,2	–
Катехины	–	–	–	–4,7	–7,0	–8,1	–	–	–
Флавонолы	–3,7	–4,2	–4,2	–	–14,5	–13,0	+2,8	+5,9	+15,4
Сумма биофлавоноидов	–5,1	–8,7	–16,0	–11,2	–21,3	–28,6	–1,9	–4,8	+3,5
Дубильные вещества	–	–10,9	–16,6	–	–3,6	–7,3	–3,2	–	+13,4
2014 г.									
	<i>Bluetta</i>			<i>Bluecrop</i>			<i>Elizabeth</i>		
Сухие вещества	–	–	+9,8	–	–	–	+9,5	+11,1	+18,5
Свободные органические кислоты	–33,3	–43,8	–47,7	–26,3	–29,0	–30,5	–18,2	–44,8	–50,9
Аскорбиновая кислота	–	–26,0	–29,2	–43,4	–44,9	–62,4	–15,1	–34,1	–45,8
Гидроксикоричные кислоты	+10,2	+17,9	–10,2	+11,6	+22,6	+14,3	–47,8	–43,0	–48,2
Растворимые сахара	–	–5,6	–8,4	–	–3,7	–4,8	–	–4,6	–7,5
Сахарокислотный индекс	+48,1	+68,4	+74,4	+32,3	+38,5	+34,2	+20,9	+72,7	+89,2
Пектиновые вещества	–15,8	–30,9	–32,7	–10,3	–17,2	–21,6	–	–13,7	–23,0
Собственно антоцианы	+18,6	+17,1	–34,5	–18,3	–18,3	–30,6	–22,8	–12,4	–39,7
Лейкоантоцианы	–	–	–	–13,8	–23,3	+6,2	–37,0	–11,4	–37,9
Сумма антоциановых пигментов	+13,9	+12,9	–25,7	–16,3	–20,5	–14,5	–28,6	–12,0	–39,0
Катехины	+22,1	+17,7	–	+13,6	–5,9	–17,0	–26,7	–21,2	–35,3
Флавонолы	+22,7	+15,0	–7,7	+5,6	–6,4	+6,4	–31,7	–13,0	–25,5
Сумма биофлавоноидов	+15,4	+13,4	–22,3	–11,2	–17,5	–11,8	–28,9	–12,9	–36,8
Дубильные вещества	–3,1	+21,6	+5,9	+2,4	–6,2	–9,8	–24,3	–22,3	–46,6

Пр и м е ч а н и е. Прочерк означает отсутствие статистически значимых различий при $p < 0,05$.

Bluetta, *Bluecrop* и *Elizabeth*. Они проявились в преимущественном обеднении плодов, относительно исходного уровня, свободными органическими, аскорбиновой и гидроксикоричными кислотами (на 31–51, 29–62 и 10–48 % соответственно), растворимыми сахарами (на 5–9 %), пектиновыми и дубильными веществами (на 22–33 и 10–47 % соответственно), антоциановыми пигментами, катехинами и флавонолами (на 15–39, 7–35 и 8–26 % соответственно), при увеличении содержания сухих веществ и сахарокислотного индекса (на 10–19 и 34–89 % соответственно).

Выявленные потери большинства органических соединений, характеризующие снижение уровня питательной и витаминной ценности плодов голубики в процессе хранения, обусловлены расходом последних в качестве дыхательных субстратов, относительная величина которых определялась их химической природой, генотипом растений и погодными условиями сезона.

С целью выявления таксона голубики с наименьшим снижением содержания в плодах действующих веществ в процессе хранения, а также для установления его этапа, обеспечивающего наибольшую сохранность интегрального уровня их питательной и витаминной ценности, нами был использован собственный оригинальный методический прием, основанный на сопоставлении у тестируемых объектов на отдельных этапах хранения относительных размеров, амплитуд и соотношений статистически достоверных положительных и отрицательных отклонений от исходного уровня исследуемых характеристик биохимического состава плодов [21]. По величине суммарной амплитуды выявленных отклонений, независимо от их знака, можно было судить о выразительности различий тестируемых объектов с исходным уровнем всех исследуемых признаков на каждом этапе хранения, что позволяло провести их ранжирование в порядке снижения степени данных различий.

Соотношение же относительных размеров совокупностей положительных и отрицательных различий с исходными показателями содержания в плодах действующих веществ являлось оценочным критерием интегрального уровня питательной и витаминной ценности плодов каждого сорта на отдельных этапах хранения.

Представленные в табл. 2 данные, характеризующие направленность и степень выразительности сдвигов в биохимическом составе плодов тестируемых сортов голубики по совокупности всех анализируемых признаков (сухие вещества, органические кислоты, углеводы и фенольные соединения) на отдельных этапах хранения, относительно исходного уровня, показали наличие заметных генотипических и временных различий в направленности и величине вышеуказанных сдвигов, свидетельствующих о выраженной сортоспецифичности ответной реакции растений на разное по продолжительности воздействие низких положительных температур.

Так, в эксперименте 2013 г., на фоне последовательного нарастания в процессе хранения плодов степени различий с исходным уровнем содержания в них действующих веществ, ее наименьшими, причем сходными относительными величинами – от 54,0 до 241,7 % и от 102,3 до 243,2 %, характеризовались ранне- и среднеспелый сорта *Collins* и *Denise Blue*, тогда как наибольшей ее величиной – от 152,5 до 391,9 % был отмечен позднеспелый сорт *Hardiblu*, что свидетельствовало о наиболее выраженной трансформации биохимического состава его плодов в процессе хранения.

Вместе с тем, как было показано выше, наряду с расходом ряда соединений в качестве дыхательных субстратов, обусловившим снижение их содержания, по сравнению с исходным уровнем, имело место и их накопление, связанное

Т а б л и ц а 2. Относительные размеры, амплитуды и соотношения разноориентированных различий с исходным уровнем содержания действующих веществ в плодах сортов *V. corymbosum* L. на отдельных этапах хранения, %

Сорт голубики	Этап хранения	Относительные размеры сдвигов, %			
		положит.	отрицат.	амплитуда	положит/отрицат.
2013 г.					
<i>Collins</i>	1	1,0	53,0	54,0	0,02
	2	14,3	158,2	172,5	0,09
	3	19,2	222,5	241,7	0,09
<i>Hardyblue</i>	1	47,4	105,1	152,5	0,45
	2	27,7	235,3	263,0	0,12
	3	67,3	324,6	391,9	0,21
<i>Denise Blue</i>	1	41,7	60,6	102,3	0,69
	2	34,5	114,7	149,2	0,30
	3	92,6	150,6	243,2	0,62
2014 г.					
<i>Bluetta</i>	1	151,0	52,2	203,2	2,89
	2	184,0	62,5	246,5	2,94
	3	90,1	218,4	308,5	0,41
<i>Bluecrop</i>	1	65,5	139,6	205,1	0,47
	2	61,1	192,9	254,0	0,32
	3	61,1	203,0	264,1	0,30
<i>Elizabeth</i>	1	30,4	281,1	311,5	0,11
	2	83,8	245,4	329,2	0,34
	3	107,7	436,2	543,9	0,25

с взаимопревращениями органических соединений, совокупный относительный эффект от которого на разных этапах хранения составлял от 1,0 до 19,2 % у сорта *Collins*, от 27,7 до 67,3 % у сорта *Hardyblue* и от 34,5 до 92,6 % у сорта *Denise Blue*, причем у двух последних таксонов минимальные значения данного показателя отмечены на втором этапе хранения, тогда как максимальные, как и у сорта *Collins*, – на третьем.

В эксперименте 2014 г., как и годом ранее, наименьшей, причем сходной относительной величиной различий в содержании исследуемых веществ с исходным уровнем – в пределах 203,2–308,5 и 205,1–264,1 %, характеризовались ранне- и среднеспелый сорта голубики *Bluetta* и *Bluecrop*, тогда как наибольшей – от 311,5 до 543,9 % был отмечен позднеспелый сорт *Elizabeth*, что свидетельствовало о наиболее выраженной трансформации биохимического состава его плодов в процессе хранения. При этом относительные размеры увеличения содержания в плодах ряда веществ на разных этапах хранения варьировались в интервалах 90,1–184,0 % у сорта *Bluetta*, 61,1–65,5 % у сорта *Bluecrop* и 30,4–107,7 % у сорта *Elizabeth*.

Наиболее объективное представление о степени трансформации биохимического состава плодов голубики в процессе хранения может дать кратный размер

соотношения относительных величин сумм положительных и отрицательных отклонений от исходной величины совокупности анализируемых признаков. При этом оказалось, что в эксперименте 2013 г. у всех опытных объектов на всех этапах хранения он существенно уступал 1,0, что свидетельствовало о преобладании негативных, нежели позитивных, изменений в качестве плодов голубики. Вместе с тем на всех этапах их хранения минимальной величиной данного соотношения был отмечен сорт *Collins*, тогда как максимальной – сорт *Denise Blue* при промежуточном положении сорта *Hardibluе*. Это указывает на то, что наиболее значительным превышением потерь полезных веществ над их накоплением в процессе хранения характеризовался раннеспелый сорт, наименьшим – позднеспелый, при максимальном проявлении данного эффекта у сортов *Hardibluе* и *Denise Blue* в конце второго этапа хранения и его заметном ослаблении в конце эксперимента, особенно у последнего объекта.

На основании сопоставления величины рассматриваемого соотношения в пределах таксономического ряда была дана количественная оценка степени снижения интегрального уровня питательной и витаминной ценности плодов, а следовательно, ухудшения их потребительских свойств за месячный период хранения. Наибольшей она оказалась у сорта *Collins*, тогда как у сортов *Hardibluе* и *Denise Blue* соответственно в 2,3 и 6,9 раза ниже.

В эксперименте 2014 г. размер соотношения относительных величин совокупностей положительных и отрицательных отклонений от исходных значений содержания исследуемых веществ в плодах средне- и особенно позднеспелого сортов голубики на всех этапах хранения в 2–9 раз уступал 1,0, что свидетельствовало о преобладании, как и в эксперименте 2013 г., негативных изменений в биохимическом составе плодов голубики. В отличие от данных таксонов, для раннеспелого сорта *Bluetta* на протяжении двух первых этапов хранения плодов продолжительностью 20 дней, напротив, наблюдалось улучшение их качественных характеристик, по сравнению с исходным уровнем, что подтверждалось почти трехкратным превышением суммы позитивных изменений в их биохимическом составе относительно таковой негативных, и лишь на заключительном этапе хранения отмечено 7-кратное снижение интегрального уровня качества плодов данного сорта относительно его исходного уровня. Заметим, что в аналогичном эксперименте 2013 г. с другими сортами голубики наблюдалась противоположная этой картина – наибольшее превышение потерь определявшихся соединений над их накоплением на всех этапах хранения плодов было показано для раннеспелого сорта, тогда как наименьшее – для позднеспелого. На наш взгляд, это может свидетельствовать о большей зависимости выявленных эффектов в трансформации биохимического состава плодов голубики в процессе хранения при низких положительных температурах от гидротермического режима сезона, нежели от генотипа растений и сроков созревания плодов.

На основании сопоставления величины рассматриваемого соотношения в таксономическом ряду голубики была дана количественная оценка степени снижения

интегрального уровня питательной и витаминной ценности плодов, а следовательно, ухудшения их потребительских свойств за месячный период хранения. Наибольшей она оказалась у сорта *Elizabeth*, тогда как у сортов *Bluetta* и *Bluecrop* соответственно в 1,6 и 1,2 раза ниже. Это свидетельствует об увеличении сохранности качества плодов голубики урожая 2014 г. при низких положительных температурах в ряду от позднеспелого сорта к раннеспелому, тогда как в эксперименте 2013 г. наблюдалась противоположная этой картина [22; 23].

Заключение. На основании поэтапного исследования в двух однотипных экспериментах степени трансформации биохимического состава плодов урожая 2013 и 2014 гг. 6 модельных сортов *V. corymbosum* разных сроков созревания в процессе хранения в течение месяца при температуре +3...+4 °С установлено постепенное снижение их питательной и витаминной ценности, обусловленное преимущественным обеднением, по сравнению с исходным уровнем, свободными органическими, аскорбиновой и фенолкарбоновыми кислотами, растворимыми сахарами, пектиновыми и дубильными веществами, антоциановыми пигментами, катехинами и флавонолами, при увеличении содержания сухих веществ и улучшении органолептических свойств. Показано, что относительные размеры данных изменений в биохимическом составе плодов определялись химической природой органических соединений, генотипом растений и погодными условиями сезона.

Выявлены генотипические и временные различия в направленности и величине сдвигов в биохимическом составе плодов голубики, свидетельствующие о сортоспецифичности их ответной реакции на разное по продолжительности воздействие низких положительных температур при наибольшей степени снижения интегрального уровня питательной и витаминной ценности и ухудшения потребительских свойств у плодов, во время созревания которых происходила резкая смена дефицита влаги обилием атмосферных осадков.

На основании сопоставления результатов исследований 2013 и 2014 гг. показана более выраженная зависимость выявленных эффектов в трансформации биохимического состава плодов голубики в процессе хранения от гидротермического режима сезона, нежели от сроков их созревания.

Литература

1. Масанский С. Л., Пинчукова Ю. М. // Вестн. Могилевского государственного ун-та продовольствия. 2008. № 2. С. 19–23.
2. Lohachootpol V., Srzednicki G., Craske J. // J. of Biomedicine and Biotechnology. 2004. Vol. 5. P. 248–252.
3. Moggia C., Lobos G. A., Retamales J. B. // Acta Hort. 2014. Vol. 1, N 1017. P. 153–158.
4. Scibisz I., Mitek M. // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 2007. Vol. 6, N 4. P. 75–82.
5. Skupien K. // Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus. 2006. Vol. 5, N 1. P. 19–25.
6. Павловский Н. Б. // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. Біял. навук. 2011. № 4. С. 15–19.
7. Павловский Н. Б., Павловская А. Г. // Перспективы развития технологий хранения и переработки плодов и ягод в современных экономических условиях. 2012. С. 25–31.

8. Павловский Н. Б. // Плодоводство. 2012. № 23. С. 328–340.
9. Павловский Н. Б. // Голубиководство в Беларуси: итоги и перспективы. 2012. С. 40–45.
10. Gustavo L., Lobos G. A., Moggia C. et al. // Acta Hort. 2014. Vol. 1, N 1017. P. 141–145.
11. Pavlovski N. // International J. of Fruit Science. 2014. Vol. 1, N 14. P. 58–68.
12. Retamales J. B., Godoy R., Moggia C. et al. // Acta Hort. 2014. Vol. 1, N 1017. P. 189–193.
13. Методы определения сухих веществ: ГОСТ 8756.2–82. Изд-во стандартов, 1982. – 5 с.
14. Методы биохимического исследования растений. Ленинград, 1987. – 430 с.
15. Марсов Н. Г. Фотохимическое изучение и биологическая активность брусники, клюквы и черники: дисс. ... канд. фармацевт. наук. Пермь, 2006. С. 99–101.
16. Пleshков Б. П. Практикум по биохимии растений. М.: Колос, 1985. С. 110–112.
17. Swain T., Hillis W. // J. Sci. Food Agric. 1959. Vol. 10, N 1. P. 63–68.
18. Скорикова Ю. Г., Шафтан Э. А. // Тр. 3 Всесоюз. семинара по биологически активным (лечебным) веществам плодов и ягод. Свердловск, 1968. С. 451–461.
19. Андреев В. Ю., Калинкина Г. И., Коломиец Н. Э., Исайкина Н. В. // Фармация. 2013. № 3. С. 19–21.
20. Государственная фармакопея СССР. 1987. Вып. 1. С. 286–287.
21. Рупасова Ж. А., Решетников В. Н., Яковлев А. П. Способ ранжирования таксонов растения. Патент на изобретение № 17648 от 08.07.2013.
22. Рупасова Ж. А., Решетников В. Н., Василевская Т. И. и др. // Плодоводство. 2014. Т. 26. С. 413–426.
23. Рупасова Ж. А., Гаранович И. М., Шпитальная Т. В. и др. Биохимический состав плодов малораспространенных культур садоводства в Беларуси. Минск, 2014. С. 272–288.

*Zh. A. RUPASOVA, V. N. RESHETNIKOV, T. I. VASILEVSKAYA,
N. B. PAVLOVSKY, N. B. KRINITSKAYA, A. G. PAVLOVSKAYA*

**EFFECT OF GENOTYPE AND HYDROTHERMAL REGIME
OF SEASON ON TRANSFORMATION BIOCHEMICAL COMPOSITION
V. CORYMBOSUM L. FRUIT DURING STORAGE
AT LOW POSITIVE TEMPERATURES**

Summary

The features of the transformation of the biochemical composition of the fruit varieties of model 6 *V. corymbosum* different ripening 14 indicators in the month of storage at low positive temperatures, depending on the genotype of plants and hydrothermal regime of the season are presented.

УДК 616.895.8-092:579.252.59]-08

А. Н. НЕСТЕРОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ
ШИЗОФРЕНИЕЙ С ВЫРАЖЕННЫМ СИНДРОМОМ
ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ДЕТЕРМИНАНТ**

*Республиканский научно-практический центр психического здоровья**(Поступила в редакцию 18.11.2015)*

В статье приводятся результаты исследования генетических и средовых факторов, ассоциированных с выраженными нарушениями мышления и поведения при шизофрении. На основании обнаруженных взаимосвязей анализируются патогенетические механизмы, лежащие в основе синдрома дезорганизации, и предлагаются конкретные рекомендации по дифференцированному лечению и профилактике клинически неблагоприятных вариантов заболевания, манифестирующих выраженными расстройствами поведения и мышления. Среди рекомендуемых принципов фармакотерапии – предпочтение препаратов, обладающих способностью снижать экспрессию генов, аугментация стандартной схемы антипсихотической терапии препаратами фолиевой кислоты. Среди предлагаемых профилактических мероприятий – выделение целевых групп для проведения психообразовательной работы, психотерапии и тренинга когнитивных функций.

Введение. Синдром дезорганизации представляет собой достаточно яркий, своеобразный и патогномичный для шизофрении феномен, который, согласно представлениям основоположников современной психиатрии (Е. Краепелин, Е. Bleuler, Е. Minkowski, Е. Stransky), отражает особый тип базисного дефекта, лежащего в основе заболевания, – так называемый фершробен (*нем.* verschrobene), отличающегося «патологической аутистической активностью» пациентов. Речь идет о гротескном заострении черт характера, нелепом и неестественном поведении, чудаковатости, манерности, парадоксальности поступков, вычурности используемых выражений и разорванности речи.

Выделение синдрома дезорганизации в качестве независимого симптоматического паттерна в клинической структуре заболевания произошло в рамках дименсиональной модели шизофрении, основанной на методах математического

моделирования и констатирующей патогенетическую автономность трех психопатологических размерностей («дименсий») – позитивных, негативных симптомов и дезорганизации. Согласно представлениям основоположника дименсиональной модели шизофрении N. Andreasen [1], синдром дезорганизации включает в себя нарушенное (странное, агрессивное) поведение и так называемые позитивные формальные расстройства мышления, т. е. искажение формы мыслительного процесса (последовательности, логичности, целенаправленности, темпа и пр.). Подобные нарушения противопоставлялись «негативным формальным расстройствам мышления» (алогия), для которых характерны бедность речевой продукции по объему, общая адинамичность, ограниченность словесных выражений, задержка ответов [2].

Странное поведение пациента может выражаться в асоциальном образе жизни, нелепых поступках, немотивированных деликтах и социально и культурально неприемлемых формах общения и реагирования, чудаковатых увлечениях, пристрастиях и привычках. Контакт с дезорганизованными пациентами зачастую затруднен вследствие выраженных расстройств мышления: отдельные фразы и предложения утрачивают смысловую связь и последовательность, речь становится разорванной, ответы не соответствуют задаваемым вопросам, отмечается употребление случайных слов, в рассуждениях отсутствует логическая связь, часто отмечаются обстоятельность, речевой напор, отвлекаемость и ассоциации по созвучию, при которых пациент выбирает слова, основываясь в большей степени на их звучании, чем на семантической необходимости (например, рифмует фразы, использует устойчивые обороты и слова из песен, каламбуры и т. д.) [3].

Дезорганизация остается наименее изученной из трех психопатологических размерностей шизофрении: результаты клинко-биологических и единичных генетических исследований отличаются низкой воспроизводимостью, роль неблагоприятных средовых факторов в развитии данного специфического синдрома фактически не изучалась [4]. Как следствие этого, до сих пор не разработаны стратегии дифференцированной патогенетически обоснованной терапии и профилактики для лиц с выраженными расстройствами мышления и поведения. Вместе с тем, мы полагаем, что существующие методы оказания медицинской помощи больным шизофренией, ориентированные в большей степени на феноменологию продуктивной психотической симптоматики, могут быть усовершенствованы с учетом знаний о патогенетических механизмах синдрома дезорганизации, что позволит приблизиться к модели индивидуализированной медицины и улучшить показатели эффективности оказания психиатрической помощи населению в целом.

Цель исследования – на основании анализа роли средовых и генетических факторов в формировании синдрома дезорганизации при шизофрении предложить патогенетически обоснованные мероприятия по оказанию медицинской помощи лицам с выраженными расстройствами мышления и поведения.

Материалы и методы исследования. Исследовательская выборка включала 336 пациентов (174 женщины и 162 мужчины) с верифицированным диагнозом «шизофрения», установленным в соответствии с критериями МКБ-10, достигших этапа клинического исхода заболевания, проходивших курс лечения в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья. Пациенты обследовались в период очередного манифестного эпизода шизофрении (рецидива). Психотическая продукция (бред, галлюцинации) и расстройства мышления оценивались в «худшем» состоянии пациента, т. е. по максимальным проявлениям на момент поступления в клинику, негативные симптомы оценивались в «лучшем» состоянии пациента после относительной редукции симптоматики, препятствующей продуктивному контакту с ним/ней (интенсивные галлюцинации, психомоторное возбуждение). Такой подход к отдельной оценке симптомов шизофрении использовался другими авторами при проведении клинических исследований [5]. Симптомы «апатия-абулия», «ангедония-асоциальность», странное и агрессивное поведение оценивались с учетом анамнестических данных (ретроспективно) – со слов пациента и его родственников, из медицинской документации.

Дизайн исследования – обсервационно-аналитическое, поперечное; случай-контроль; при сборе анамнестических сведений использовался клиничко-анамнестический метод. Критериями включения пациентов в исследовательскую выборку являлись диагноз «шизофрения» в соответствии с МКБ-10, возраст 18–65 лет, длительность заболевания (с момента первичной манифестации психотических симптомов) 12 лет и более, медикаментозный нонкомплаенс (отсутствие приема нейролептиков в течение трех недель, предшествующих госпитализации), наличие проявлений синдрома дезорганизации (баллы по шкале SAPS 1–5). Критериями исключения пациентов из выборки являлись наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, препятствующих проведению исследования, наличие неврологических расстройств, в том числе выраженной экстрапирамидной симптоматики на момент обследования (суммарный балл шкалы ESRS >11), коморбидность с другими психическими заболеваниями (в том числе наличие расстройств аутистического спектра в детстве), беременность, недееспособность пациента.

Использовались Шкала для оценки негативных симптомов (SANS, the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и Шкала для оценки позитивных симптомов (SAPS, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (Andreasen N. и соавт., 1982). Шкала SANS включает 5 симптомов (аффективное уплощение, абулия-апатия, ангедония-асоциальность, алогия, нарушения внимания), оцениваемых по 20 признакам. В настоящей работе нарушения внимания оценивались отдельно с помощью нейропсихологических тестов, следовательно, оценка симптома «нарушения внимания» не учитывалась при статистических расчетах и из 20 признаков шкалы SANS анализировались 18. Шкала SAPS включает 4 симптома (бред, галлюцинации, позитивные формальные расстройства мышления, странное поведение), оцениваемые по 30 признакам. Каждый из 48 признаков

заболевания оценивался по 6-балльной шкале (от 0 до 5 баллов). Выраженность каждого из 8 симптомов шизофрении оценивалась с помощью суммарного балла (сумма оценок всех входящих в симптом признаков) и глобального балла от 0 до 5 (на основании общего клинического впечатления). Значения глобального балла, как правило, отражали степень выраженности наиболее яркого признака шизофрении, среди прочих, соответствующих конкретному симптому. Каждая дименсия шизофрении оценивалась с помощью суммарного балла, рассчитываемого как сумма глобальных баллов входящих в нее симптомов. Именно сумма глобальных баллов является, по мнению разработчиков шкал SAPS/SANS, наиболее надежным и валидным показателем выраженности дименсии в целом [2]. Данный показатель, применительно к дименсии дезорганизации, мог быть оценен с соответствии с используемыми инструментами от 0 (минимум) до 10 (максимум) баллов. Все возможные значения показателя разбиты на 4 квартиля: 0–2,5 / 2,5–5 / 5–7,5 / 7,5–10. Значения суммарного балла дименсии дезорганизации, превышающие верхнюю границу третьего квартиля (7,5), у конкретного пациента приняты в качестве критерия отнесения его к группе лиц с выраженным синдромом дезорганизации. Остальные пациенты, суммарный балл дименсии дезорганизации которых был ниже 7,5, относились к группе лиц без выраженного синдрома дезорганизации. В зависимости от количественной оценки каждого из признаков синдрома дезорганизации шкалы SAPS, все пациенты были разделены на две группы – с невыраженным признаком (1–2 балла) и с выраженным признаком (3–5 баллов).

Среди средовых факторов, потенциально способных детерминировать выраженность синдрома дезорганизации, оценивались социальный статус родителей ($N = 188$), воспитание в полной/неполной семье ($N = 204$), значительные психотравмирующие жизненные ситуации в детстве и юношеском возрасте (смерть близкого, тяжелые болезни и травмы, развод родителей, эпизоды физического\сексуального\эмоционального насилия, травля в школе и другие субъективно значимые для пациента события) ($N = 204$), уровень урбанизации в местности, в которой большую часть времени проживал пациент (оценивался как высокий ($\geq 1,5$ млн жителей), средний (6000–1,5 млн жителей), низкий (< 6000 жителей)) ($N = 326$), длительное (в течение 10 лет и более) систематическое употребление никотина ($N = 231$), уровень образования ($N = 327$).

Среди генетических факторов оценивались общая наследственная отягощенность психозами, а также полиморфизм нескольких функционально различных групп генов – нейротрансмиссии, воспалительного ответа, клеточной детоксификации и метилирования ДНК. Среди генов системы нейротрансмиссии изучались ген *COMT* (rs4690), кодирующий одноименный фермент деградации дофамина в префронтальной коре, ген переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR), ген рецептора дофамина второго типа *DRD2* (rs1800497). Среди генов системы воспалительного ответа организма выбраны ген *IL6* (rs 1800795), кодирующий синтез провоспалительного медиатора интерлейкина-6, а также *TNF* (-308G/A),

кодирующий фактор некроза опухолей α . Исследован полиморфизм генов клеточной детоксификации *GSTM1*, *GSTT1* (делеция гена), участвующих в защите нейронов головного мозга от окислительного стресса, а также гены системы метилирования ДНК, кодирующие метилирующие ферменты DNMT3b, DNMT1 и фермент синтеза метионина MTHFR. Дополнительно анализировались сочетания аллелей изучаемых генов, комбинируемые на основании общего для них ожидаемого эпигенетического эффекта: так, сочетание аллеля С гена *MTHFR* (высокая активность синтеза метионина в однокарбовом цикле), аллеля Т гена *DNMT3b* (высокая активность метилтрансферазы) и генотипа АА гена *DNMT1* (высокая активность метилтрансферазы) предрасполагают к гиперметилованию генома; сочетание аллеля Т гена *MTHFR* (низкая активность синтеза метионина в однокарбовом цикле) и аллеля С гена *DNMT3b* (относительно низкая активность метилтрансферазы) предрасполагают к гипометилованию. В последнем случае (гипометилирование) наличие генотипа АG по гену *DNMT1* (низкая активность метилтрансферазы) не учитывалось из-за малого количества соответствующих случаев (всего 14 гетерозигот). Генотипирование проводилось в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси путем полимеразной цепной реакции с определением длины рестрикционных фрагментов ДНК. Для обработки данных использовался статистический пакет SPSS 13.0.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов в выборке составил 43 ($\pm 10,5$) года, средний возраст дебюта шизофрении – 24 ($\pm 7,6$) года, в среднем пациенты болели на протяжении 19,2 (± 8) лет. Результаты генотипирования пациентов по всем изучаемым генам представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение генотипов изучаемых генов в исследуемой выборке (%)

Ген	COMT		DRD2		HTTL		IL		TNF	
Генотипы, %	Val/Val	24,8	AA	57	ll	39,8	gg	31,8	GG	74,5
	Val/Met	45,9	Aa	40,1	sl	48,5	gc	47,1	GA	22,4
	Met/Met	29,3	aa	2,8	ss	11,7	cc	21,2	AA	3,0
N	290		142		103		170		165	
Ген	GSTM		GSTT		DNMT3b		DNMT1		MTHFR	
Генотипы, %	норма	47,3	норма	83,6	CC	30,3	AA	90,7	CC	47,2
	0/0	52,7	0/0	16,4	CT	49,1	AG	9,3	CT	43,4
	–	–	–	–	TT	20,5	GG	0	TT	9,4
N	165		165		234		151		286	

Семейная отягощенность психозами отмечалась в трети случаев (34,4 %), в том числе среди родственников первой линии родства у 19,3 % пациентов. Семейная отягощенность психическими расстройствами непсихотического спектра составила 12,2 % в исследуемой выборке.

Более половины обследуемых (60,4 %) проживали в крупном городе (Минске). Около трети воспитывались в неполной семье (28,4 %) и около половины (48 %)

сообщали о значимых психотравмирующих ситуациях в детстве и юношеском возрасте, произошедших до дебюта шизофрении. Чаще всего сообщалось о тяжелом разводе родителей, конфликтах в семье и физическом насилии. Около трети обследуемых лиц описывали социальный статус родителей как низкий (27,1 %), высокий статус родителей отмечали 34,6 % пациентов. Более половины участников исследования (55,4 %) систематически и длительно курили. Высшее образование получили 27,4 % опрошенных.

Всего к категории пациентов с выраженным синдромом дезорганизации отнесены 73 пациента, средний возраст которых составил 39,6 ($\pm 9,9$) лет, а возраст дебюта шизофрении – 22,2 ($\pm 6,7$) года. Низкий уровень образования отмечался у 30 (41,1 %) дезорганизованных пациентов, не были трудоустроены 59 человек (88,1 %), никогда не состояли в браке 49 человек (69,0 %).

Распределение средовых и генетических факторов в исследуемой выборке анализировалось на двух уровнях: на уровне синдрома дезорганизации в целом и на уровне 12 признаков синдрома дезорганизации шкалы SAPS.

Анализ, проведенный на уровне синдрома дезорганизации в целом, показал, что среди генетических факторов статистически достоверную ассоциацию с изучаемой дименсией проявил лишь аллель Т гена *MTHFR* (ТТ + СТ) ($\chi^2 = 4,89$, Коуэна $d = 0,131$, ОШ = 1,91, 95 % ДИ 1,53–2,40, $p = 0,019$). Соответствующие абсолютные и относительные значения в основной группе и группе сравнения составили 41 (65,1 %) и 110 (49,3 %). Интерпретируя соответствующий показатель отношения шансов, можно заключить, что вероятность обладания аллелем Т гена *MTHFR* (С677Т) возрастает почти в 2 раза при клинических вариантах шизофрении, манифестирующих выраженными расстройствами мышления и поведения. Среди изучаемых средовых факторов статистически достоверная ассоциация с выраженным синдромом дезорганизации обнаружена лишь для фактора высокий уровень урбанизации ($\chi^2 = 15,294$, Коуэна $d = 0,215$, ОШ = 3,38, 95 % ДИ 2,88–3,96, $p = 0,000$). Соответствующие абсолютные и относительные значения в основной группе и группе сравнения составили 57 (80,3 %) и 141 (54,7 %).

Результаты анализа распределения генетических факторов на уровне всех 12 признаков дезорганизации шкалы SAPS приведены в табл. 2.

Проведенный анализ распределения генетических факторов на уровне отдельных признаков шкалы SAPS подтверждает ассоциацию синдрома дезорганизации с аллелем Т гена *MTHFR*, а также указывает на его взаимосвязь с гипометилированием и гиперметилированием ДНК, наследственной отягощенностью психозами.

Результаты анализа распределения средовых факторов на уровне всех 12 признаков дезорганизации шкалы SAPS приведены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, помимо высокого уровня урбанизации, связь с синдромом дезорганизации проявили такие средовые факторы, как низкий уровень образования и психотравмирующие события раннего возраста.

Таблица 2. Распределение генетических факторов в группах лиц с выраженными (≥ 3 баллов SAPS) и невыраженными (< 3 баллов SAPS) признаками дезорганизации

Признак дезорганизации SAPS	Аллель T гена MTHFR		Гиперметилирование		Гипометилирование		Отягощенность психозами	
	выражены	не выражены	0 (0,0 %)	$P = 0,000$	6 (54,5 %)	$P = 0,243$	6 (46,2 %)	$P = 0,333$
Странные одежда и внешний вид	8 (66,7 %)	104 (50,5 %)	45 (29,8 %)		79 (39,3 %)		83 (36,4 %)	
	76 (55,9 %)		25 (28,1 %)		57 (43,5 %)		62 (41,6 %)	$\chi^2 = 4,984$ $P = 0,017^*$
Необычное социальное/сексуальное поведение	44 (46,8 %)		20 (32,3 %)	$P = 0,354$	33 (35,9 %)	$P = 0,157$	30 (28 %)	$d = 0,140$ ОШ = 1,83 95 % ДИ (1,49–2,24)
Агрессивное поведение	47 (57,3 %)		14 (33 %)	$P = 0,345$	35 (44,9 %)	$P = 0,199$	37 (41,6 %)	$P = 0,109$
	72 (49,7 %)		31 (28,4 %)		54 (38 %)		54 (32,9 %)	
Повторяющееся или стереотипное поведение	10 (76,9 %)		0 (0,0 %)		8 (67,7 %)	$P = 0,054$	5 (25 %)	$P = 0,190$
	103 (49,8 %)		45 (29,8 %)		78 (38,6 %)		84 (37,7 %)	
Смысловые соскальзывания	48 (64,9 %)		12 (22,2 %)		36 (49,3 %)	$\chi^2 = 3,996$ $P = 0,032^*$	31 (38,3 %)	
	66 (44,9 %)		33 (34 %)	$P = 0,090$	50 (35,2 %)	$d = 0,136$ ОШ = 1,79 95 % ДИ (1,24–2,59)	58 (35,2 %)	$P = 0,366$
Ответы по касательной	38 (66,7 %)		7 (17,5 %)	$\chi^2 = 3,936$ $P = 0,034^*$	28 (50 %)		22 (32,8 %)	
	76 (46,6 %)		38 (34,2 %)	$d = 0,161$ ОШ = 0,41 95 % ДИ (0,19–0,85)	58 (36,7 %)	$P = 0,057$	67 (37,6 %)	$P = 0,293$
Разорванность мышления	31 (63,3 %)		6 (19,4 %)	$P = 0,102$	24 (49 %)	$P = 0,109$	19 (33,9 %)	$P = 0,350$
	83 (48,8 %)		39 (33,1 %)		62 (37,8 %)		71 (38 %)	

Окончание табл. 2

Признак дезорганизации SAPS	Аллель T гена MTHFR		Гиперметилирование		Гипометилирование		Отягощенность психозами	
	выражена	не выражена	χ^2	P	χ^2	P	44 (37,6 %)	
Паралогичность	66 (60,6 %)	51 (44,3 %)	$\chi^2 = 5,888$ $P = 0,011^*$ $d = 0,162$	$\chi^2 = 4,480$ $P = 0,026$ $d = 0,172$	50 (47,2 %)	$\chi^2 = 3,763$ $P = 0,036^*$ $d = 0,132$	44 (37,6 %)	$P = 0,405$
	31 (73,8 %)	81 (46 %)	ОШ = 1,93 95 % ДИ (1,45–2,55)	ОШ = 0,47 95 % ДИ (0,31–0,70)	38 (34,2 %)	ОШ = 1,72 95 % ДИ (1,31–2,24)	47 (35,3 %)	
Обстоятельность	31 (73,8 %)	81 (46 %)	$\chi^2 = 10,480$ $P = 0,001^*$ $d = 0,219$	$P = 0,090$	25 (59,5 %)	$\chi^2 = 8,671$ $P = 0,003^*$ $d = 0,202$	19 (38 %)	$P = 0,482$
	29 (72,5 %)	85 (46,4 %)	ОШ = 3,31 95 % ДИ (1,75–6,23)	$P = 0,167$	59 (34,7 %)	ОШ = 2,77 95 % ДИ (1,59–4,80)	70 (36,5 %)	
Речевой напор (логорея)	29 (72,5 %)	85 (46,4 %)	$\chi^2 = 8,916$ $P = 0,002^*$ $d = 0,2$	$P = 0,167$	22 (56,4 %)	$\chi^2 = 5,595$ $P = 0,015^*$ $d = 0,161$	15 (36,6 %)	$P = 0,549$
	23 (63,9 %)	89 (48,9 %)	ОШ = 3,04 95 % ДИ (1,60–5,78)	$P = 0,095$	64 (36 %)	ОШ = 2,31 95 % ДИ (1,30–4,08)	75 (36,2 %)	
Отвлекаемость	23 (63,9 %)	89 (48,9 %)	$P = 0,071$	$P = 0,095$	20 (55,6 %)	$\chi^2 = 4,316$ $P = 0,030^*$ $d = 0,143$	14 (35 %)	$P = 0,489$
	2 (100 %)	109 (50,7 %)	$P = 0,260$	$P = 0,095$	65 (36,9 %)	ОШ = 2,13 95 % ДИ (1,17–3,88)	74 (36,8 %)	
Ассоциации по созвучию	2 (100 %)	109 (50,7 %)	$P = 0,260$	$P = 0,095$	2 (100 %)	$P = 0,157$	1 (33,1 %)	$P = 0,696$
	109 (50,7 %)				82 (39,2 %)		87 (36,7 %)	

Примечание: отобразены факторы, проявившие связь хотя бы с одним из двенадцати признаков синдрома дезорганизации шкалы SAPS. Приведены абсолютные и относительные (%) значения переменных, а также хи-квадрат (χ^2), отношения шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и коэффициент Коуэна d (размер эффекта) для случаев статистически значимых отличий (отмечены знаком *).

Таблица 3. Распределение средних факторов в группах лиц с выраженными (≥ 3 баллов SAPS) и невыраженными (< 3 баллов SAPS) признаками дезорганизации

Признак дезорганизации SAPS	Высокий уровень урбанизации		Низкий уровень образования		Психотравмирующие ситуации в раннем возрасте	
	выражены	не выражены	8 (53,3 %)	82 (34,5 %)	3 (50 %)	71 (42,5 %)
Странные одежды и внешний вид	8 (53,3 %)	121 (51,3 %)	$P = 0,545$		$P = 0,116$	$P = 0,514$
	87 (56,1 %)	56 (50,5 %)	$P = 0,214$		$P = 0,055$	$P = 0,067$
Необычное социальное/сексуальное поведение	58 (61,7 %)	58 (61,7 %)	$\chi^2 = 3,850$ $P = 0,033^*$ $d = 0,121$		$\chi^2 = 16,309$ $P = 0,000^*$ $d = 0,248$	$\chi^2 = 4,491$ $P = 0,025^*$ $d = 0,159$
	83 (49,1 %)	95 % ДИ (1,19–2,34)	ОШ = 1,67 95 % ДИ (1,19–2,34)		ОШ = 2,92 95 % ДИ (2,13–4,01)	ОШ = 1,96 95 % ДИ (1,31–2,93)
Агрессивное поведение и возбуждение	17 (77,3 %)	17 (77,3 %)	$\chi^2 = 5,897$ $P = 0,012^*$ $d = 0,153$			
	116 (50,2 %)	95 % ДИ (1,28–8,86)	ОШ = 3,37 95 % ДИ (1,28–8,86)		$P = 0,196$	$P = 0,128$
Повторяющееся или стереотипное поведение	41 (51,3 %)	94 (53,4 %)	$P = 0,426$			
	34 (51,5 %)	31 (44,3 %)			$\chi^2 = 3,630$ $P = 0,040^*$ $d = 0,119$	$P = 0,272$
Смысловые соскальзывания	100 (52,9 %)	59 (31,6 %)	$P = 0,479$		ОШ = 1,72 95 % ДИ (1,16–2,56)	$P = 0,340$
	34 (61,8 %)	63 (32,6 %)	$P = 0,102$			
Разорванность мышления	101 (51,0 %)	48 (39,0 %)				
	66 (55,5 %)	44 (31,7 %)	$P = 0,280$		$P = 0,132$	$P = 0,553$
Паралогичность	72 (51,1 %)	39 (43,8 %)				
	17 (48,6 %)	58 (42,0 %)				

Окончание табл. 3

Признак дезорганизации SAPS	Высокий уровень урбанизации		Низкий уровень образования		Психотравмирующие ситуации в раннем возрасте	
	выражена не выражена	22 (43,1 %) 109 (54,2 %)	18 (34,0 %) 71 (35,3 %)	$P = 0,495$	12 (35,35) 64 (45,3 %)	$P = 0,192$
Речевой напор (логорея)	выражен не выражен	20 (50,0 %) 116 (53,2 %)	11 (26,2 %) 79 (36,2 %)	$P = 0,140$	12 (40 %) 65 (44,5 %)	$P = 0,403$
	выражена	22 (55,0 %)	21 (50,0 %)	$\chi^2 = 4,852$ $P = 0,023^*$	10 (33,3 %)	
Отвлекаемость	не выражена	109 (51,7 %)	68 (32,2 %)	$d = 0,138$ ОШ = 2,10 95 % ДИ (1,22–3,63)	65 (45,1 %)	$P = 0,162$
	выражены не выражены	3 (100 %) 127 (51,4 %)	2 (66,7 %) 86 (34,5 %)	$P = 0,280$	1 (100 %) 75 (43,1 %)	$P = 0,434$

Примечания: отобразены факторы, проявившие связь хотя бы с одним из двенадцати признаков синдрома дезорганизации шкалы SAPS. Приведены абсолютные и относительные (%) значения переменных, а также хи-квадрат (χ^2), отношения шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и коэффициент Коуэна d (размер эффекта) для случаев статистически значимых отличий (отмечены знаком *).

Обнаруженные генетические детерминанты выраженного синдрома дезорганизации при шизофрении относятся к системе метилирования ДНК и ассоциированы с рядом неблагоприятных биохимических и патофизиологических последствий, которые следует учитывать при планировании фармакотерапевтических стратегий.

Первый из факторов, достоверно ассоциированных с выраженным синдромом дезорганизации, – генетически детерминированное гипометилирование ДНК, связанное с низкой активностью метилирующего фермента DNMT3b и фермента синтеза метионина MTHFR. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца с помощью метилтрансфераз, что обеспечивает подавление экспрессии гена за счет «блокировки» доступа нити ДНК к факторам транскрипции [6]. Важнейшими функциями метилирующих ферментов в головном мозге являются поддержание естественной выживаемости клетки, ее нормальной пролиферации и дифференцировки, обеспечение синаптической пластичности ЦНС, нейронального прунинга¹, электрической активности нейрона, таламокортикальной долговременной потенциации, процессов обучения и запоминания [7]. Аномалии метилирования ДНК при шизофрении хорошо известны: к ним относят гиперметилирование промоторов генов нейротрофического фактора рилина и фермента синтеза ГАМК (γ -аминомасляной кислоты) из глутамата GAD67 (англ. glutamic acid decarboxylase) в нейронах коры, гиппокампа и базальных ганглиев [8], а также промоторов генов NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторов глутамата в головном мозге [9], гипометилирование мембраносвязанной формы MB-COMT (Catechol-O-methyltransferase), снижение метилирования ДНК в целом на уровне генома [10], тысячи сайтов измененного метилирования ДНК [11; 12].

Недостаток метилирования означает несостоятельность системы эпигенетического контроля над ДНК, в том числе над транскрипционным шумом² и геномную нестабильность. Учитывая тот факт, что уровень метилированного цитозина изначально выше в головном мозге, по сравнению с остальными органами и тканями [13; 14], можно заключить, что последствия глобального гипометилирования особенно заметны в центральной нервной системе и приводят к неконтролируемому повышению экспрессии генов, эволюционно призванных быть «молчащими». Снижение активности *de novo* метилтрансферазы DNMT3b в условиях недостатка метионина и SAM приводит к неэффективному установлению репрессивных эпигенетических модификаций («меток» метилирования) в период раннего эмбриогенеза, и в первую очередь это касается повторяющихся последовательностей ДНК в ядрах нейронов и олигодендроцитов [15; 16]. «Растормживание» паттернов генной экспрессии клеток головного мозга лежит в основе

¹ Нейрональный прунинг – процесс избирательной элиминации синапсов/нейронов на ранних стадиях развития головного мозга.

² Транскрипционный шум – суммарный эффект от случайных колебаний транскрипционной активности ДНК.

десинхронизации активности нейронных сетей при шизофрении и приводит к невозможности координировать работу структур, задействованных в механизмах перцептуальной организации, последовательной обработки информации, генерации осмысленной речи и сложных поведенческих актов [17].

Второй из факторов, достоверно ассоциированных с выраженным синдромом дезорганизации – генетически детерминированное снижение активности метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – ключевого фермента синтеза метионина в однокарбоновом цикле (рисунок).

Снижение активности MTHFR имеет несколько неблагоприятных последствий для организма. Во-первых, недостаток синтеза метионина и геномное гипометилирование [18], во-вторых, недостаток S-adenosin-methionine (SAM) [19; 20] – основного донора метильных групп для синтеза нейротрансмиттеров и белков, обеспечивающих структурную целостность головного мозга [21; 22], в третьих, накопление в организме тетрагидрофолата и гомоцистеина [23]. Гомоцистеин известен токсичным эффектом на клетки: его повреждающее действие в отношении эндотелия сосудов объясняют способностью генерировать свободные кислородные радикалы [24], а в отношении нейронов коры и гранулярных клеток мозжечка – активировать NMDA рецепторы глутамата [25; 26]. Важно отметить, что в отличие от других органов и тканей, в головном мозге практически отсутствуют



Однокарбоновый цикл (B6-зависимая серин-гидроксиметилтрансфераза (SHMT) катализирует превращение серина в глицин. При этом тетрагидрофолат (THF) превращается в 5,10-метилтетрагидрофолат (5,10-MTHF). Последний с помощью B2-зависимой метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) превращается в 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF) – донор метильной группы для реметилирования гомоцистеина в метионин. Метионин посредством метионин-аденозинтрансферазы превращается в SAM – основной донор метильных групп для процессов метилирования ДНК. Освободившись от метильной группы, SAM превращается в SAH (S-adenosylhomocysteine), который гидролизуется в гомоцистеин и аденозин (реакция обратима). Гомоцистеин вновь подвергается процессу метилирования с участием фермента MS (B12-зависимой метионин-синтазы))

альтернативные пути распада гомоцистеина и его реметилирования в метионин, а потому накопление данного серосодержащего метаболита в ЦНС особенно опасно [27]. Вклад гиперактивации NMDA рецепторов в патогенез синдрома дезорганизации подкрепляется и данными других исследований. Результаты экспериментальных работ на мышах показали, что корково-стриатная глутаматергическая система головного мозга опосредует спонтанное повторяющееся поведение у испытуемых [28; 29]. Морозова М. и соавт. показали, что антагонисты NMDA рецепторов (мемантин) эффективны в лечении шизофрении с нарушением поведения и субкататоническими чертами [30]. Можно полагать, что использование антагонистов NMDA рецепторов (мемантин), нормализующих баланс возбуждающих и ингибиторных систем нейротрансмиссии в ЦНС, является патогенетически обоснованным для терапии и вторичной профилактики выраженного синдрома дезорганизации при шизофрении.

В соответствии с предлагаемой теоретической моделью патогенеза синдрома дезорганизации, можно заключить, что пациентам, страдающим шизофренией с выраженными нарушениями мышления и поведения, целесообразно проводить генотипирование по генам системы метилирования ДНК – *MTHFR* (C677T) и *DNMT3b* (rs2424913). В случае установления низкоактивного аллеля Т гена *MTHFR*, а также сочетания аллелей генов, связанных с гипометилированием генома, целесообразно использовать дифференцированный подход к оказанию медицинской помощи данной категории пациентов, основанный на коррекции вышеописанных эпигенетических и патохимических механизмов.

Среди предлагаемых принципов индивидуализированной терапии и вторичной профилактики шизофрении с выраженным синдромом дезорганизации – предпочтение на этапах купирующей и поддерживающей терапии лекарственных средств, обладающих свойством снижать экспрессию генов, т. е. повышать уровень метилирования ДНК. Способность препаратов, используемых в рутинной практике врача, изменять уровень метилирования ДНК стала изучаться относительно недавно – в 2000-х годах. Несмотря на то что лекарственно индуцированные изменения метилирования могут существенно различаться в зависимости от изучаемого органа [31], региона головного мозга [32], группы анализируемых генов [33], длительности терапии и пола обследуемых пациентов [11], рассмотрение эпигенетических механизмов действия лекарственных средств в литературе осуществляется в формате противопоставления деметилирующих и метилирующих агентов. К первой группе препаратов относят ингибиторы каталитической активности метилтрансфераз (аналоги цитозина, доксорубин, прокаинамид [34]), вещества, снижающие экспрессию метилирующих ферментов (гидралазин и агонисты никотиновых рецепторов) [35], ингибиторы деацетилаз гистоновых белков (клозапин, препараты вальпроевой кислоты), активаторы внутриклеточных деметилирующих энзимов (клозапин, сульпирид [36; 37], вальпроевая кислота [36; 38]). К группе метилирующих агентов относят антипсихотики галоперидол [39] и оланзапин [40]. Так, в работе Melas P. и соавт. (2012)

галоперидол повышал уровень глобального метилирования ДНК в лейкоцитах больных шизофренией, в отличие от целого ряда других антипсихотиков (risperidone, perphenazine, clozapine, olanzapine, zuclopenthixol, aripiprazole) [41]. В работе Faremi S. и соавт. галоперидол снижал экспрессию большинства (321) анализируемых генов в префронтальной коре крыс [42]. В исследовании Narayan S. и соавт. (2007) 30-дневное введение галоперидола мышам, в отличие от клозапина, вызывало снижение экспрессии генов, ответственных за миелинизацию белого вещества и функционирование олигодендроцитов [43]. Длительное применение оланзапина в работе Melka G. и соавт. (2014) вызывало гиперметилирование большинства генов белков-кадхеринов в гиппокампе и мозжечке (1140 и 1294 соответственно), относящихся к дофаминергической трансмиссии, молекулярному транспорту и нейрональному развитию [40].

Таким образом, при выборе тактики фармакотерапии пациентов, страдающих шизофренией с выраженными расстройствами мышления и поведения, целесообразным представляется предпочтение галоперидола и оланзапина другим нейролептикам в рамках стандартной схемы антипсихотической терапии в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами [44]. Оба препарата характеризуются самой высокой антипсихотической эффективностью, их хлорпромазиновый эквивалент равен двум [45]. Оланзапин относится к нейролептикам второго поколения и позволяет избежать нежелательных экстрапирамидных нарушений, однако повышает риск метаболических расстройств (дислипидемия, ожирение), поэтому окончательный выбор антипсихотического препарата определяется возрастом, соматическим статусом пациента и другими особенностями в соответствии с вышеуказанным клиническим протоколом [44].

Следующим предлагаемым принципом индивидуализированной терапии и профилактики форм шизофрении с выраженным синдромом дезорганизации является использование препаратов фолиевой кислоты для коррекции превращения гомоцистеина в метионин в однокарбоновом цикле.

Известно, что алиментарный дефицит фолиевой кислоты является фактором, усугубляющим недостаток синтеза метионина в однокарбоновом цикле [27]. Показано, что уровень фолата в сыворотке крови больных шизофренией достоверно ниже, по сравнению с таковым у здоровых лиц [46; 47]. Такой недостаток может возникнуть еще во внутриутробном периоде развития в случае несбалансированного питания матери во время беременности [48]. Полагают, что низкое содержание фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в рационе матери изменяет экспрессию ферментов однокарбонового цикла плода [49]. Обнаружена ассоциация между низким содержанием фолиевой кислоты и высоким содержанием гомоцистеина и кортизола в крови пациентов, страдающих шизофренией (плазма, эритроциты) [50]. Таким образом, генетически детерминированные аномалии однокарбонового цикла могут усугубляться погрешностями в диете, но при этом могут быть скорректированы приемом дополнительных нутриентов.

Аугментацию фолиевой кислотой целесообразно производить в рамках стандартной схемы антипсихотической терапии в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. В предыдущих исследованиях показано, что добавление 15 мг/день метилфолата к стандартной антипсихотической терапии улучшало клинический и социальный параметры выздоровления у лиц с обострением шизофрении, по сравнению с плацебо [51; 52]. В работе Levine J. и соавт. показано, что обогащение диеты фолиевой кислотой, витаминами B_{12} и B_6 у пациентов с гипергомоцистеинемией (более 15 ммоль/л в плазме крови) приводит к существенному снижению выраженности симптомов шизофрении через 3 месяца [53]. Результаты других исследований шизофрении не подтвердили терапевтическую пользу дополнительной витаминизации [54], однако отсутствие результата может объясняться клинической гетерогенностью обследуемой выборки и отсутствием субтипирования, основанного на выраженности симптомов различных психопатологических дименсий, в том числе синдрома дезорганизации.

Согласно литературным данным, многие жители стран Европы не получают рекомендованных доз витамина B_{12} , фолата (природной биологически активной формы витамина B_9) и фолиевой кислоты (предшественника фолата, ингредиента синтетических витаминных препаратов) [55]. Особенно актуален дефицит алиментарной фолиевой кислоты у беременных женщин, поскольку в этот период потребность организма в питательных веществах и витаминах возрастает, при этом нехватка данного нутриента может привести к аномалиям нейронального развития, а также, как показывают результаты приведенного исследования, к неблагоприятным формам шизофрении, манифестирующим выраженным синдромом дезорганизации. Это свидетельствует о важности добавления фолиевой кислоты в диету беременных в профилактических целях, особенно у женщин, имеющих наследственную отягощенность психотическими расстройствами. Добавление препаратов фолиевой кислоты в схемы профилактики и лечения шизофрении достаточно безопасно, поскольку даже длительный прием витамина B_9 в высоких дозах показал низкую токсичность вещества [56]. Аналогично, витамины B_{12} и B_6 считаются достаточно безопасными: побочные реакции в клинической практике исключительно редки и наступают только после превышения верхнего порога допустимых доз – более 900 мг/с (акне) и 25 мг/с (парестезии) соответственно [27].

Обратимся к другим факторам, статистически достоверно ассоциированным с выраженным синдромом дезорганизации. Согласно полученным данным, вероятность наследственной отягощенности психотическими расстройствами почти в 2 раза выше в случае выраженного странного социального/сексуального поведения в клинической картине шизофрении. Это говорит о том, что врожденные конституциональные особенности, передающиеся по наследству, способны predispose к манифестации грубых, инстинктивных форм поведения при шизофрении, направленных на удовлетворение базовых биологических потребностей

организма без учета ситуационного контекста и возможных последствий. В связи с этим, мы полагаем, что лица, попавшие в поле зрения специалистов психиатрической помощи в связи с впервые установленным диагнозом «шизофрения», имеющие родственников, страдающих/страдавших психотическими расстройствами, должны рассматриваться как целевая группа для проведения профилактических мероприятий в отношении развития выраженного синдрома дезорганизации.

Вероятность развития выраженного синдрома дезорганизации повышают три средовых фактора: высокий уровень урбанизации, психотравмирующие ситуации в раннем возрасте и низкий уровень образования. Остановимся подробнее на каждом из них.

Вероятность проживания в крупном густонаселенном городе более чем в 1,5 раза выше у лиц с выраженным агрессивным поведением и более чем в 3 раза выше у лиц с повторяющимся поведением в клинической картине шизофрении. Фактор высокой урбанизации представляется целесообразным рассматривать как неспецифический стрессор, отличающийся особенно большой продолжительностью воздействия, поскольку он задает неблагоприятные характеристики среды, в которой протекает ежедневная жизнь индивида. Высокий уровень шума, узкие границы личного пространства, обилие межличностных контактов, часто оказывающихся враждебными и эмоционально напряженными, высокий темп жизни, деятельность, протекающая в условиях нехватки времени, ситуации, предъявляющие высокие требования к индивиду для успешного решения бытовых и профессиональных задач, динамичность изменений, к которым необходимо постоянно адаптироваться, – все это создает существенную психофизиологическую «нагрузку» и требует мобилизации ресурсов психики. Мы полагаем, что хронический неспецифический стресс, связанный с высокой плотностью населения в высокоурбанизированном населенном пункте, выступает в качестве модифицирующего фактора, «направляющего» патогенез шизофрении в сторону развития выраженного синдрома дезорганизации.

Вероятность наличия лишь базового (среднего) образования, либо отсутствие образования вообще почти в 2 раза выше у категории пациентов, страдающих шизофренией и отличающихся выраженными расстройствами мышления (ответы по касательной, отвлекаемость) и почти в 3 раза выше у пациентов с выраженной агрессией. Данные наблюдения удобнее всего интерпретируются с позиций социально ориентированного подхода как следствие низкого опыта социализации, обычно приобретаемого субъектом в коллективе. Подобный опыт предполагает развитие социального интеллекта и ряда адаптационных навыков, включая контроль над биологическими импульсами, преодоление фрустрации, обусловленной межличностными конфликтами и ограничениями образа жизни, научение адаптивным способам реагирования и поведения, развитие эмпатии и модели психического состояния человека. Важное значение имеет и развитие в процессе обучения познавательных способностей, усложнение структуры связей в нейронных сетях между различными отделами головного мозга. Мы полагаем,

гаем, что низкий уровень образования, сопряженный с недостатком формальной социализации подростка в коллективе, оказывает «пермиссивный» эффект в отношении развертывающихся патофизиологических событий, приводящих к развитию неблагоприятных форм шизофрении с выраженным синдромом дезорганизации, не только вследствие отсутствия необходимой когнитивной нагрузки, но и вследствие недостатка внешних ограничительных мер, обеспечивающих «научение» индивида адаптивным способам поведения и реагирования в социуме.

Вероятность наличия психотравмирующих ситуаций в раннем возрасте практически в 2 раза выше у категории лиц, страдающих шизофренией, отличающихся выраженным агрессивным поведением/возбуждением. Можно предполагать, что, как и высокий уровень урбанизации, представляющий собой хронический неспецифический стресс, психотравмирующие ситуации в раннем возрасте создают неблагоприятную обстановочную афферентацию, которая приводит к стойким дезадаптивным эпигенетическим абберациям генома, т. е. измененным паттернам метилирования ДНК. Способность событий эмбрионального и раннего постнатального периодов оказывать долговременный эффект на эпигенетические модификации ДНК и тем самым определять процессы, протекающие в организме взрослого индивида, является ключевым положением так называемой теории программированного развития [57] и подтверждено результатами эмпирических исследований [58; 59].

Указанные средовые факторы, обнаружившие достоверный вклад в формирование выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, следует учитывать при формировании целевых групп для избирательного применения профилактических психосоциальных интервенций у лиц с впервые установленным диагнозом «шизофрения», имеющих цель снижение вероятности развития клинически неблагоприятных форм заболевания с выраженными расстройствами мышления и поведения. К целевым группам целесообразно относить подростков/молодых людей, проживающих в крупном городе (>1,5 млн жителей), имеющих родственников с психотическими расстройствами, без установок на продолжение обучения после 9 класса, либо не получивших среднего образования, перенесших тяжелые субъективно значимые психотравмирующие ситуации. Таким лицам целесообразно обеспечить усиление профессиональной психологической поддержки по месту обучения, либо прохождение диагностического обследования и лечения в медицинских учреждениях психиатрического профиля: проводить психообразовательную работу с семьями, использовать психотерапевтические методики, направленные на развитие копинг механизмов и проработку негативного опыта, полученного в ситуациях стресса, проводить когнитивный тренинг с упором на развитие эмпатии, социального интеллекта и вербальных способностей. Подобные мероприятия будут способствовать снижению вероятности развития неблагоприятных форм шизофрении в будущем и позволят предотвратить сопутствующие негативные социальные и экономические последствия.

Выводы

1. Варианты шизофрении, манифестирующие на этапе клинического исхода выраженным синдромом дезорганизации, требуют дифференцированного подхода к терапии и профилактике, основанного на знании эпигенетических механизмов патогенеза, специфических средовых и генетических детерминант.

2. Оказание дифференцированной фармакотерапевтической помощи пациентам, страдающим шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации, должно базироваться на результатах генотипирования генов системы метилирования ДНК (*MTHFR*, *DNMT3b*).

3. На этапах купирующей и поддерживающей терапии лиц, страдающих шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации, целесообразно отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим свойством снижать экспрессию генов, т. е. повышать уровень метилирования ДНК (галоперидол, оланзапин).

4. Патогенетически обоснованным мероприятием для лечения и вторичной профилактики неблагоприятных форм шизофрении, манифестирующих выраженными расстройствами поведения и мышления, является аугментация стандартной схемы антипсихотической терапии препаратами фолиевой кислоты для коррекции превращений гомоцистеина в метионин в однокарбоновом цикле.

5. Использование антагонистов NMDA рецепторов (мемантин) для нормализации баланса возбуждающих и ингибиторных систем нейротрансмиссии в ЦНС патогенетически обосновано в случае выраженных расстройств мышления и поведения в клинической картине шизофрении.

6. К целевым группам для избирательных профилактических интервенций, направленных на снижение вероятности развития выраженного синдрома дезорганизации у лиц с впервые установленным диагнозом «шизофрения», целесообразно относить молодых людей, проживающих в крупном городе (>1,5 млн жителей), имеющих родственников с психотическими расстройствами, без установок на продолжение обучения после 9 класса, либо не получивших среднего образования, перенесших тяжелые субъективно значимые психотравмирующие ситуации. Таким лицам целесообразно обеспечить усиление профессиональной психологической поддержки по месту обучения либо прохождения диагностического обследования и лечения в медицинских учреждениях психиатрического профиля, включая психообразование, психотерапию, когнитивный тренинг.

Литература

1. Andreasen N. // The American J. of Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 441–449.
2. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. Москва, 2001. С. 51.
3. Скугаревская М. М., Фролова Ю. Г. // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2013. Т. 2, № 12. С. 78–88.

4. Oher F. J. et al. // Psychological Medicine. 2014. Vol. 44. P. 2419–2430.
5. Ohaeri J. U., Otote D. I. // Psychopathology. 2003. Vol. 36. P. 181–189.
6. Sharma R. P. et al. // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 2009–2020.
7. Нестерович А. Н. // Вестн. ФФИ. 2014. № 1. С. 57–70.
8. Hashimoto T. et al. // Molecular Psychiatry. 2008. Vol. 13. P. 147–161.
9. Peedicayil J. // Medical Hypotheses. 2002. Vol. 58, N. 2. P. 164–166.
10. Sargent III. T. et al. // Biological Psychiatry. 1992. Vol. 32, N 12. P. 1078–1090.
11. Shimabukuro M. et al. // J. Psychiatr. Res. 2007. Vol. 41. P. 1042–1046.
12. Nishioka M. et al. // J. Hum. Genet. 2013. Vol. 58. P. 91–97.
13. Ono T. et al. // Age Ageing. 1993. Vol. 22. P. S34–S43.
14. Tawa R. et al. // Differentiation. 1990. Vol. 45. P. 44–48.
15. Veldic M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2004. Vol. 101. P. 348–353.
16. Feng J. et al. // J. Neurosci Res. 2005. Vol. 79. P. 734–746.
17. Нестерович А. Н. // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2015. Т. 21, № 3. С. 13–26.
18. Applebaum J. // J. Psych. res. 2004. Vol. 38. P. 413–416.
19. Joober R. et al. // Molecular Psychiatry. 2000. Vol. 5, N 3. P. 323–326.
20. Lewis S. J. et al. // American J. of medical genetics (Neuropsychiatric genetics). 2005. Vol. 135, N 1. P. 2–4.
21. Smulders Y. M. et al. // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 132, N 5. P. 623–629.
22. Surtees R., Leonard J., Austin S. // Lancet. 1991. Vol. 338. P. 1550–1554.
23. Jacques P. F. et al. // Circulation. 1996. Vol. 93, N 1. P. 7–9.
24. Jacobsen D. W. // Arterios. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 1182.
25. Kim W. K., Pae Y. S. // Neurosci. Lett. 1996. Vol. 216. P. 117–120.
26. Poddar R., Paul S. // J. of Neurochemistry. 2009. Vol. 110. P. 1095–1106.
27. Stanger O. et al. // Expert Rev. Neurother. 2009. Vol. 9, N 9. P. 1393–1412.
28. Presti M. F. et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2004. Vol. 77, N 3. P. 501–507.
29. Tanimura Y., Vaziri S., Lewis M. H. // Behav. Brain. Res. 2010. Vol. 210, N 1. P. 116–122.
30. Морозова М. А. и др. // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2014. № 1. С. 35–41.
31. Shimabukuro M. et al. // Behavioral and Brain Functions. 2006. Vol. 2. P. 37.
32. De Bartolomeis A. et al. // European Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 23. P. 1516–1529.
33. Feher L. Z. et al. // Neurochemistry International. 2005. Vol. 47. P. 271–280.
34. Costa E. et al. // Epigenetics. 2007. Vol. 2. P. 29–36.
35. Satta R. et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2008. Vol. 105, N 42. P. 16356–16361.
36. Dong E. et al. // Proceedings of the National Academy of Science USA. 2008. Vol. 105, N 36. P. 13614–13619.
37. Sharma R. P. et al. // Schizophrenia Research. 2006. Vol. 88. P. 227–231.
38. Tremolizzo L. et al. // Biological Psychiatry. 2005. Vol. 57, N 5. P. 500–509.
39. Kordi-Tamandani D. M., Dahmardeh N., Torkamanzehi A. // Gene. 2013. Vol. 515. P. 163–166.
40. Melka M. G. et al. // BMC Neuroscience. 2014. Vol. 15. P. 112.
41. Melas P. A. et al. // FASEB J. 2012. Vol. 26. P. 2712–2718.
42. Fatemi S. H. et al. // Schizophrenia Research. 2012. Vol. 134. P. 211–218.
43. Narayan S., Kass K. E., Thomas E. A. // J. of Neuroscience Research. 2007. Vol. 85, N 4. P. 757–765.
44. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам, страдающим психическими и поведенческими расстройствами / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, 2011. ИЧУП «Профессиональные издания». Приложение к приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь 31 декабря 2010 г. № 1387.

45. Arana G., Rosenbaum J. Handbook of psychiatric drug therapy. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 30 p.
46. Goff D. C. et al. // Am. J. of Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 1705–1708.
47. Muskiet F. A., Kemperman R. F. // The J. of Nutritional Biochemistry. 2006. Vol. 17, N 11. P. 717–727.
48. Brown A. S., Susser E. S. // Schizophrenia Bulletin. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1054–1063.
49. Khot V. et al. // Bio. Med. Research International. 2014. Vol. 2014. P. 613078.
50. Kale A. et al. // Psychiatry Research. 2010. Vol. 175. P. 47–53.
51. Godfrey P. S. et al. // Lancet. 1990. Vol. 336. P. 392–395.
52. Procter A. et al. // Br. J. Psychiatry. 1991. Vol. 159. P. 271–272.
53. Levine J. et al. // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60, N 3. P. 265–269.
54. Miodownik C. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2007. Vol. 30, N 1. P. 13–17.
55. Eichholzer M. et al. // Lancet. 2006. Vol. 367, N 9519. P. 1352–1361.
56. Butterworth C. E. Jr., Tamura T. // Am. J. Clin. Nutr. 1989. Vol. 50, N 2. P. 353–358.
57. Карпу Н. Эпигенетика. Ростов-на Дону: Феникс, 2012. – 349 с.
58. Weaver I. C. et al. // Nature Neuroscience. 2004. Vol. 7. P. 847–854.
59. Lee R. et al. // Am. J. Psych. 2005. Vol. 162. P. 995–997.

A. N. NESTSIAROVICH

**PATHOGENETICALLY GROUNDED MEDICAL CARE ARRANGEMENTS
FOR PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SEVERE DISORGANIZATION SYNDROME
BASED ON THE GENETIC AND ENVIRONMENTAL DETERMINANTS**

Summary

The article provides the results of the study of genetic and environmental factors, associated with severe behavior and thought disturbances in schizophrenia. Based on the linkage revealed the pathogenetic mechanisms underlying disorganization syndrome are analyzed and certain recommendations are offered regarding the differentiated treatment and prophylactic of clinically unfavorable schizophrenia variants with severe behavior and thought disturbances. Among the recommended principles of pharmacotherapy – the preference of drugs able to reduce the gene expression level, augmentation of the standard antipsychotic schema with folic acid. Among the recommended prophylactic arrangements – assignment of the target group for psychoeducation, psychotherapy and neurocognitive training.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 547.1-304.2

В. А. ТАРАСЕВИЧ

ПОЛИГУАНИДИНЫ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИСТЕМАХ

Институт химии новых материалов НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 25.08.2015)

В обзоре систематизированы имеющиеся в литературе сведения по методам синтеза производных полиалкиленгуанидинов, их структурированных аналогов и комплексных соединений с ионами металлов. Приведены данные по биологической активности и практическим приложениям указанных соединений.

Введение. Как известно, при применении биологически активных веществ (БАВ), подвергающихся вымыванию, улетучиванию, биодegradации, для достижения положительного эффекта требуется использование завышенных доз препарата или его многократное введение, что значительно удорожает их практическое применение [1]. Эти недостатки могут быть устранены или их роль значительно снижена при использовании БАВ в виде химических соединений с носителями или модификаторами, в качестве которых чаще всего используют различные полимеры. Такое химическое соединение фактически является новым биологически активным полимером, отличающимся химическим строением от исходного полимера-носителя. Другую группу биологически активных полимеров составляют высокомолекулярные соединения, активность которых определяется их макромолекулярной природой. Способность водорастворимых полимеров различного строения, не содержащих специально связанного БАВ, влиять на жизнедеятельность живых организмов показана во многих работах [2]. На основе таких полимеров получены практически полезные лекарственные и биоцидные препараты.

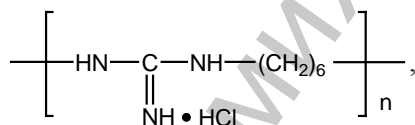
Можно выделить две основные группы указанных полимеров: неионогенные водорастворимые полимеры и ионогенные водорастворимые полимеры (полиэлектролиты). У водорастворимых полиэлектролитов проявляются различные типы биологической активности. В частности, они могут оказывать биоцидное действие на микроорганизмы, моделируя действие некоторых природных полимеров.

Различной биоцидной активностью обладают и многие синтетические полиэлектролиты. В частности, микробицидная активность отмечена у катионных полиэлектролитов. Главным образом это азотсодержащие полимеры, преимущественно содержащие боковые или включенные в основную цепь первичные, вторичные и третичные аммонийные группы. Среди них полиэтиленимин, гомополимеры и сополимеры со звеньями виниламина и поливинилпиридиновых солей, ионены – полимеры, содержащие четвертичные аммонийные группы в основной цепи. Перспективными биоцидными препаратами являются полигуанидины – синтетические высокомолекулярные производные азотистого основания – гуанидина.

В данном обзоре приведены сведения по методам синтеза полиалкиленгуанидинов, комплексных соединений с биоактивными ионами металлов, содержащих в качестве лигандов полигуанидины, и данные по их биологической активности.

Синтез полиалкиленгуанидинов. Полиалкиленгуанидины по своей химической природе относятся к высокомолекулярным катионным ПАВ [3].

Основным представителем класса полигуанидинов и исходным соединением для синтеза многих его производных является полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ · ГХ):

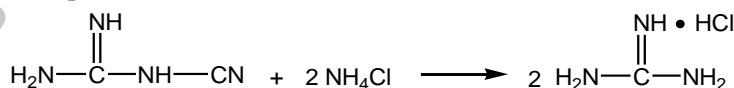


где $n = 30-90$.

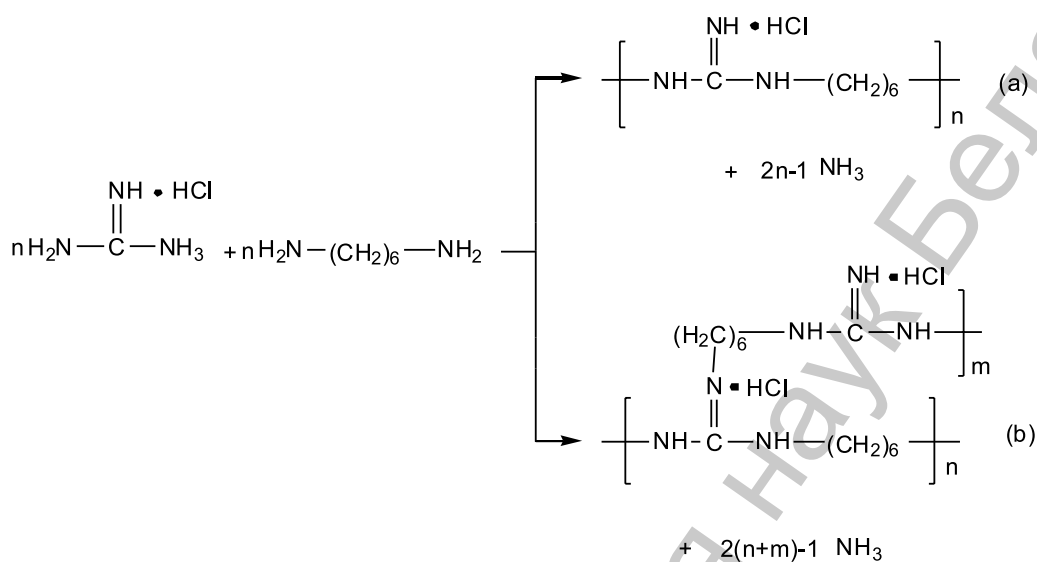
Впервые полигексаметиленгуанидин был синтезирован в 1943 г. американскими химиками Болтоном и Коффманом [4]. В дальнейшем работы в области синтеза полигексаметиленгуанидина были приостановлены. Однако в конце 1960-х годов в Институте нефтехимического синтеза АН СССР путем поликонденсации гексаметилендиамина (ГМДА) с гуанидингидрохлоридом (ГХ) был синтезирован ПГМГ · ГХ [5]. Это послужило толчком к возобновлению исследований в области синтеза полигуанидинов.

В отличие от основания гуанидина, использованного в работе [4], ГХ стабилен при высоких температурах, необходимых для синтеза ПГМГ · ГХ. Кроме того, ГХ имеет слабощелочную реакцию, что приводит к получению высокомолекулярного полимера, так как способствует развитию линейной поликонденсации. Появление достаточно простого и безопасного способа получения биоцидного полимера способствовало широкому его использованию в препаратах для борьбы с различного рода микроорганизмами.

Используемый в синтезе полимера ГХ обычно получают сплавлением дициандиамида с хлористым аммонием:



Синтезированный таким образом ГХ далее взаимодействует с ГМДА с получением ПГМГ · ГХ [6–10]:



Структуру и молекулярную массу ПГМГ · ГХ можно контролировать изменяя мольное соотношение ГМДА : ГГХ, температуру и время реакции.

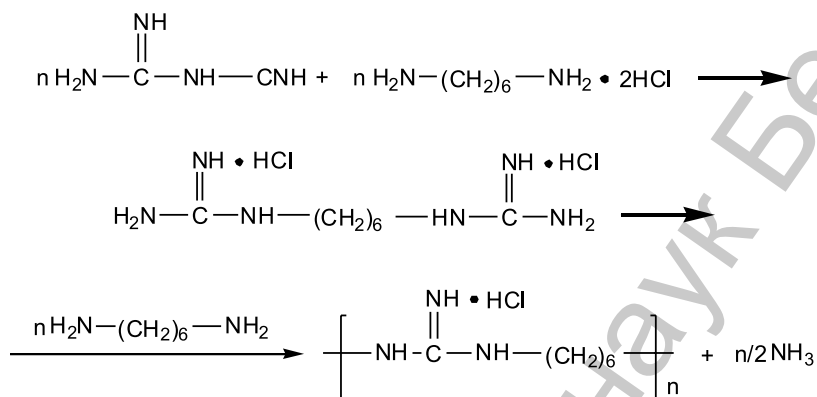
При мольном соотношении ГМДА : ГГХ = 1 : 1 образуется полимер линейной структуры, растворимый в воде и спирте (уравнение а). Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) такого продукта относительно синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) – 156 мкг/мл, среднесмертельная доза [LD₅₀] – 300 мг/кг [3].

При небольшом мольном избытке ГМДА в реакционной смеси (ГМДА : ГГХ = 1 : 0,85–0,95) образуется растворимый в воде и спирте полимер разветвленной структуры (уравнение б) со среднемассовой молекулярной массой (M_w) 2000–30000 (n = 11–70); МИК (*P. aeruginosa*) – 78 мкг/мл, LD₅₀ – 1000 мг/кг [11]. При большем мольном избытке ГМДА в реакционной смеси (ГМДА : ГГХ = 1,2–1,5 : 1) образуется нерастворимый трехмерный полимер.

В работе [12] с использованием высокоэффективной хроматомасс-спектрометрии исследованы структура и состав синтезированного ПГМГ · ГХ. Установлено семь типов структур, отличающихся для линейных олигомеров строением концевых групп и структурой самого скелета (разветвленные и циклические олигомеры). В составе исследуемого полимера присутствуют также относительно низкомолекулярные «дендритные» структуры, узлом ветвления которых является гуанидиновый фрагмент. Наиболее выраженное ингибирующее действие на тест-бактерии *P. fluorescens* В22 проявляют образцы ПГМГ · ГХ, содержащие относительно более высокие концентрации циклических олигомеров.

Принципиально новый подход к синтезу ПГМГ · ГХ был предложен в [13]. Исходными мономерами являются дициандиаמיד, ГМДА и дигидрохлорид ГМДА. Полимер, синтезированный таким образом, не содержит ГГХ, а также побочных продуктов, сопутствующих его образованию. В качестве промежуточного продукта образуется 1,3-дигуанидингексан, при взаимодействии которого

с ГМДА образуется в 2 раза меньше аммиака и не требуется нагревания до высокой температуры:



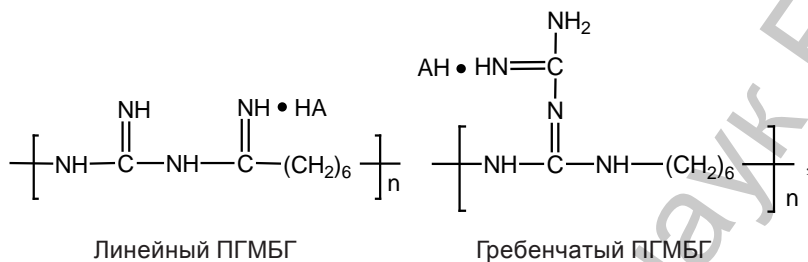
Модификация гидрохлорида ПГМГ на стадии поликонденсации. Изменение длины и структуры углеводородной цепи. Мономерное звено гидрохлорида ПГМГ состоит из гуанидиновой группы, имеющей три равноценные активные аминогруппы, углеводородной цепи и анионной части, что позволяет модифицировать полимер как на стадии получения, так и готовый продукт. На стадии поликонденсации возможно изменение структуры углеводородной цепи и количества гуанидиновых групп полимера.

Антибактериальная активность полимерных химических соединений определяется сочетанием двух факторов: наличием в молекуле физиологически активных функциональных группировок и гидрофильно-гидрофобным балансом молекулы.

Одним из способов регулирования гидрофильно-гидрофобного баланса молекулы полигуанидина является поликонденсация ГГХ с различными α, ω -алкилендиаминами и их смесями [14]. Оптимальным является сополимер, содержащий 70 % ГМДА и 30 % 1,12-додекаметилендиамина. Полученный продукт хорошо растворим в воде и имеет оптимальный гидрофильно-гидрофобный баланс. Водный раствор сополимера (0,5 масс. %) в течение 10–20 мин подавляет микробактерии туберкулеза, при этом он активен и в отношении других бактерий.

В других работах [15; 16] для усиления гидрофобных свойств макромолекулы ПГМГ · ГХ при поликонденсации в реакционную смесь добавляют высший моноамин, например, октадециламин или бензиламин, которые при взаимодействии с ГГХ «встраиваются» в молекулу в виде концевых групп. Оптимальное соотношение ГМДА к высшему амину составляет (10–20) : 1. Модифицированный таким образом полимер полностью инактивирует микобактерии туберкулеза после 10–15-минутного воздействия 0,5 %-ного водного раствора. Однако активность октадецил-ПГМГ · ГХ и бензил-ПГМГ · ГХ в отношении прочих бактерий, не имеющих гидрофобной оболочки, несколько понижена.

Увеличение числа гуанидиновых групп олигомеров. Гуанидиновые группы в макромолекуле ПГМГ · ГХ обеспечивают биоцидные свойства и гидрофильность полимера. Были получены производные полигексаметиленбигуанидинов (ПГМБГ) различного строения с увеличенным числом гуанидиновых групп: линейного и гребенчатого ПГМБГ [17]:

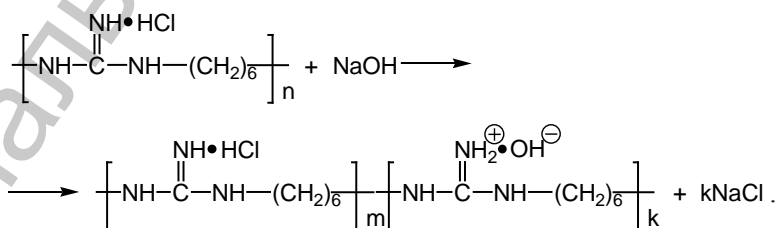


где $n = 2-50$; $A = \text{Cl}^-, \text{H}_2\text{PO}_4^{2-}, \text{HCOO}^-, \text{CH}_3\text{COO}^-, \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$.

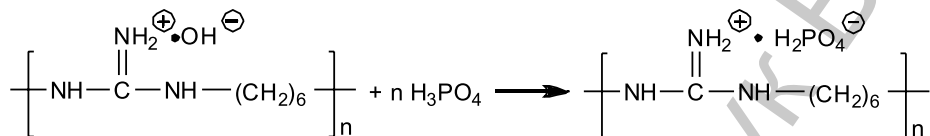
Линейный ПГМБГ был получен поликонденсацией ГМДА с хлоридом бигуанидина в одну стадию. Последний синтезирован сплавлением дициандиамида с хлористым аммонием, взятых в эквимольном соотношении. ПГМБГ гребенчатого строения получали конденсацией эквимольной смеси ГГХ с ГМДА, а затем для удвоения гуанидиновых групп в расплав вводили дополнительное количество дициандиамида. Полибигуанидины имеют примерно такую же биоцидную активность, как и соответствующие полигуанидины, но отличаются повышенной фунгистатической активностью и способностью к комплексообразованию с металлами.

Для готового ПГМГ характерны два типа химических превращений: полимераналогичные реакции (нейтрализация кислотами полимерного основания, обменное разложение солей, алкилирование, оксиэтилирование, фосфометилирование, дитиолирование, комплексообразование с солями металлов) и макромолекулярные реакции (структурирование, образование интерполимерных комплексов с полимерными кислотами и интерполимеров с эластомерами).

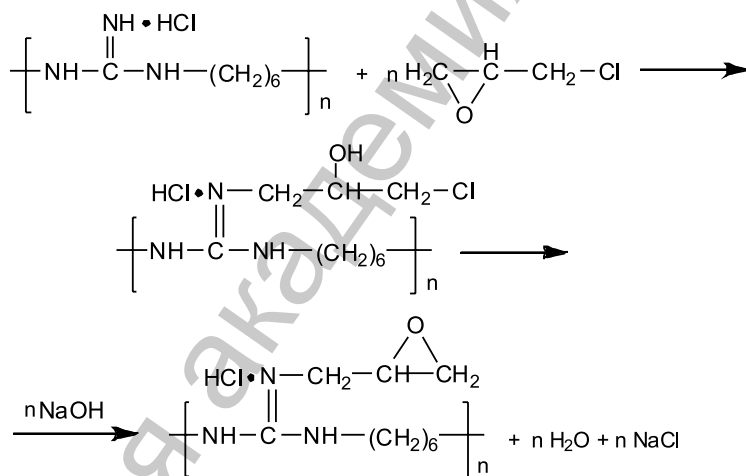
Синтез солей ПГМГ. Поликонденсацией солей гуанидина и ГМДА можно синтезировать только гидрохлорид и карбонат ПГМГ. Другие соли ПГМГ обычно получают нейтрализацией основания ПГМГ соответствующей кислотой и обменным разложением солей. Основание ПГМГ получают щелочным дегидрохлорированием ПГМГ · ГХ:



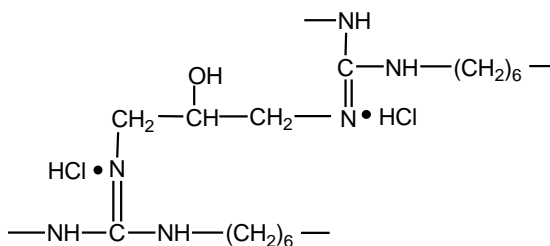
Взаимодействием основания ПГМГ с различными кислотами (фосфорной, серной, азотной, уксусной, стеариновой, олеиновой, себациновой и др.) были получены соответствующие соли [18–21]. Таким образом, замещая ионы хлора на анионы различных физиологически активных кислот, можно влиять на токсичность и биоцидные свойства ПГМГ. Примером синтеза солей ПГМГ может служить получение фосфатов ПГМГ:

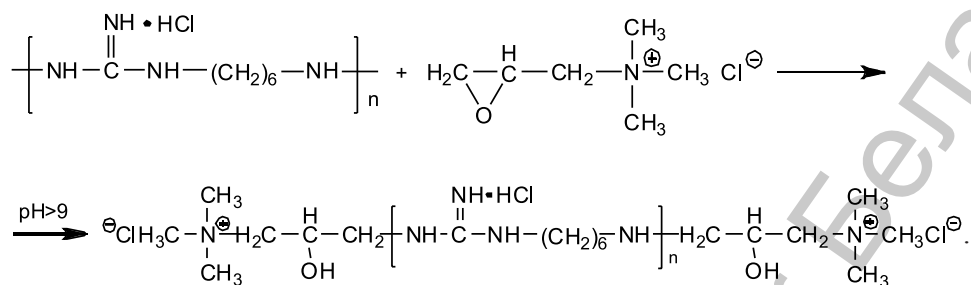


Синтез структурированных ПГМГ · ГХ Для получения структурированного полимера к ПГМГ · ГХ при температуре 40–60 °С добавляют эпихлоргидрин (ЭХГ), а затем щелочь. Первая стадия протекает в нейтральной среде и заключается в оксиалкилировании гуанидиновых групп с раскрытием эпоксидного кольца ЭХГ. При повышении pH среды происходит циклизация бокового хлоризопропанольного фрагмента в пропиленоксидный [22]:

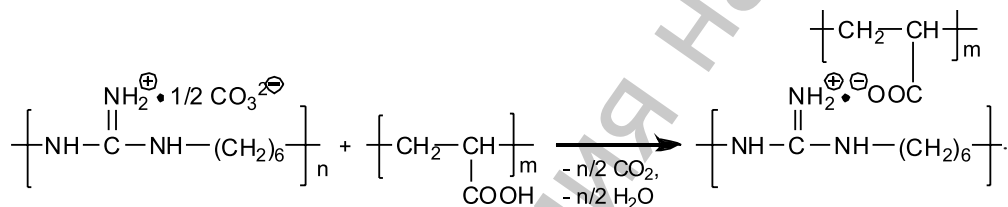


Добавлением к полученному продукту немодифицированного ПГМГ · ГХ получают полимер пространственной структуры, образованный цепями ПГМГ · ГХ, поперечно сшитыми изопропильными мостиками:





Интерполимерные реакции ПГМГ · ГХ. Обратимые интерполимерные реакции солей ПГМГ (хлорид, карбонат) с полиакриловой кислотой или ее солями протекают в разбавленном водном растворе и приводят к образованию растворимых или нерастворимых полиэлектролитных комплексов (ПЭК) [25]:



Растворимые ПЭК получают взаимодействием разбавленных растворов основания ПГМГ и полиакриловой кислоты. Такие ПЭК используются для закрепления пылящей поверхности, структурирования почвы, осаждения дисперсных пород и т. д. [3].

Нерастворимые ПЭК получают добавлением в расплав карбоната ПГМГ 2 %-ного раствора полиакриловой кислоты. Такие ПЭК являются эффективными дезинфицирующими средствами в медицине, ветеринарии и в процессах очистки сточных вод.

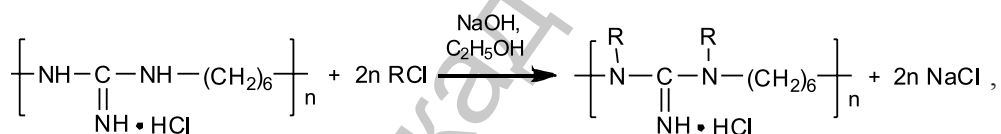
Для получения водостойких биоцидных покрытий с хорошими деформационно-прочностными характеристиками была использована способность основания ПГМГ вступать в необратимые интерполимерные реакции с эластомерами, содержащими в повторяющихся звеньях макромолекулы подвижные атомы хлора или эпоксигруппы [26]. В качестве хлорсодержащих полимеров в интерполимерных реакциях с основанием ПГМГ использовали 1,1,2-политрихлорбутadiен (ПТХБ) или хлорсульфированный полиэтилен (ХСПЭ). Из-за наличия системы полисопряжения биоцидная пленка интерполимера окрашена в черный цвет и обладает электропроводностью (электрическое сопротивление $\rho_v \approx 10^8-10^9 \text{ Ом} \cdot \text{см}$).

Для практического использования в качестве биоцидного лака более всего подходит продукт интерполимерной реакции между основанием ПГМГ и ХСПЭ. При взаимодействии основания ПГМГ и ХСПЭ в реакцию вступает около 3 % функциональных групп каждого из полимеров. Остальные примерно 97 % функциональных групп каждого из гомополимеров входят в состав интерполимера в неизменном виде и обеспечивают комплекс его эксплуатационных свойств.

При получении биоцидных эпоксидных интерполимеров использовали органически растворимые диановые эпоксидные олигомеры, например, водорастворимые алифатические эпоксидные олигомеры на основе этиленгликоля или 1,4-диглицидил-1,2,4-триазолоно-5, а также водно-дисперсионные эпоксидные диановые смолы [27; 28]. Интерполимерные реакции между гидрохлоридом ПГМГ и эпоксидными олигомерами протекают по механизму оксиалкилирования, аналогичному реакции с ЭХГ.

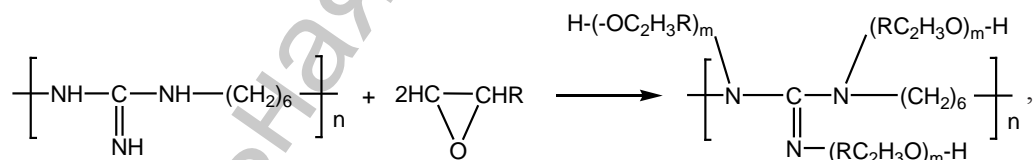
Принципы «организации» интерполимеров могут быть применены для химического конструирования биоцидных систем широкого спектра действия, содержащих в своем составе активные агенты минеральной и органической природы. Использование в качестве матрицы для закрепления биоцидной компоненты (ПГМГ), полифосфорных и гетерополикислот, олигомерных алюмофосфатов, дает возможность получать «гибридные» биоцидные системы, пригодные для длительной защиты материалов от биокоррозии. Такие биоциды обладают удовлетворительным сродством к матрицам как минерального, так и органического происхождения и могут быть использованы в качестве ингибирующих добавок для защиты различных материалов от биоповреждений [29; 30].

Алкилирование, оксиалкилирование, фосфометилирование и дитиолирование ПГМГ. Для повышения гидрофобных свойств готового полимера используют реакцию частичного алкилирования ПГМГ · ГХ алкилгалогенидами (бромистый бутил, хлористый этил, хлористый додецил). Реакция легко протекает в этиловом спирте в присутствии щелочи при комнатной температуре [31]:



где R = C₁₂H₂₅-, C₂H₅-, C₄H₉-.

Оксиалкилирование основания или соли ПГМГ этилен- или пропиленоксидом приводит к усилению поверхностно-активных свойств полимера [32]:

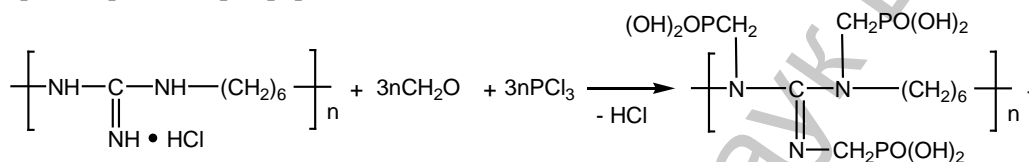


где R = H, CH₃, m = 2–10, n = 4–280.

Производное ПГМГ нагревают в среде оксида под небольшим давлением в течение нескольких часов. В этих условиях макромолекула ПГМГ присоединяет 10–15 молей оксиаликиленов на каждое элементарное звено полимера, образуя гребневидные оксиалкилаты ПГМГ, содержащие боковые полиалкиленоксидные ветви разной длины.

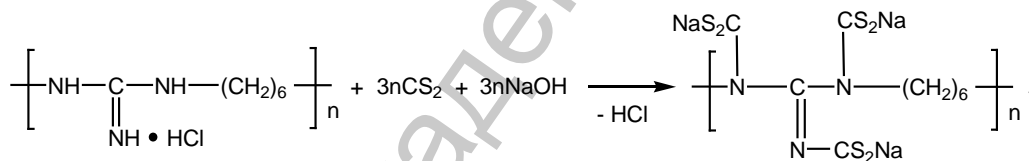
Благодаря превосходной водорастворимости полимеров и возможности регулирования состава и свойств, в том числе поверхностной активности, сфера их практического применения чрезвычайно широка: от текстильно-вспомогательных веществ до деэмульгирования водонефтяных смесей [33].

Фосфометилирование ПГМГ · ГХ осуществляют при кипячении водного раствора полимера с параформом и постепенном добавлении в реакционную смесь треххлористого фосфора:



При этом часть атомов водорода в гуанидиновом фрагменте ПГМГ замещается на остаток метиленфосфоновой кислоты [34]. Если сначала провести структурирование ПГМГ эпихлоргидрином, а затем полученный полимер фосфометилировать, то образуется эффективный флокулянт, биоцид и ингибитор отложения солей, способный удерживать в воде соли кальция.

Дитиолирование ПГМГ · ГХ протекает взаимодействием полимера с сероуглеродом и щелочью в водной среде и приводит к получению соответствующих дитиокарбаматов [35]:



В эту реакцию может быть вовлечено любое число аминогрупп гуанидинового фрагмента; предельная степень дитиолирования пространственно сшитого ПГМГ составляет около 77 %; полимер представляет собой трехмерный хелатообразующий сорбент.

Координационные соединения полигуанидинов. К настоящему времени известно небольшое число работ по использованию производных ПГМГ в качестве высокомолекулярных лигандов. В них исследована способность полигуанидинов извлекать из сточных вод и организма теплокровных животных ионы тяжелых металлов, образуя при этом комплексные соединения [35–38]. Молекулы ПГМГ выступают в этом случае как самостоятельные лиганды или содержатся в составе полимерных матриц.

В работах [37; 38] исследована сорбция ионов золота (I) и меди (II) на полимерной матрице, модифицированной гуанидиновыми группами. В качестве матриц использовались сополимеры хлорида винилбензола и дивинилбензола. Их модифицировали полимеризацией в диоксане с этилендиамином. Полученный таким образом этилендиаминовый сополимер реагировал с N-замещенными

цианамидами, что приводило к образованию гуанидинсодержащих ионообменников (АЕГ). Структуру полученных гуанидиновых сополимеров исследовали методами ИК- и ЭПР-спектроскопии. В ИК-спектре наблюдались полосы поглощения, характерные для полимерных гуанидинов: $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ от 1689–1650 см^{-1} , δ_{NH} 1640 см^{-1} , $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ приблизительно 1300 см^{-1} . Свободные гуанидиновые группы и алкилзамещенные гуанидины характеризовались различным разрешением и интенсивностью отдельных пиков. Например, широкая полоса в области 1640–1655 см^{-1} образца II (АЕГ со свободными гуанидиновыми группами) образуется в результате наложения валентных и ножничных колебаний NH группы.

ЭПР-спектры медных комплексов АЕГ со свободными гуанидиновыми группами характеризуются наличием сверхтонкой структуры, которая может рассматриваться как признак того, что ионы Cu (II) однородно распределены и расположены на относительно большом расстоянии друг от друга. Установлено, что комплексы АЕГ со свободными гуанидиновыми группами образуют координационную структуру N_2O_2 за счет двух иминных азотов гуанидиновой группы и атомов кислорода двух молекул воды. Координация двух гуанидиновых групп приводит к значительному увеличению стабильности координационного узла и улучшает сорбционные свойства.

ЭПР-спектры анионных сополимеров, содержащих алкилзамещенные гуанидиновые группы, значительно отличаются от спектров ЭПР, описанных выше, для незамещенных гуанидиновых групп. Спектры схожи со спектрами комплексов Cu (II) с этилендиаминовыми группами: структуры N_2O_2 и N_4 находятся в состоянии равновесия. На равновесие двух типов комплексов значительное влияние оказывает концентрация гуанидиновых групп и pH среды. Установлено, что увеличение сорбции ионов Cu (II) связано с образованием стабильных комплексов структуры CuL_2 . Следует отметить, что изменение параметров ЭПР-спектров (увеличение A_{\parallel} и уменьшение g_{\parallel}) определяет меньшую устойчивость N_2O_2 и N_4 комплексов с замещенными гуанидинами, по сравнению со свободными гуанидиновыми группами.

В работах [39–41] исследовалось комплексообразование гидрохлорида и фосфата ПГМГ с ионами металлов Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} в водной среде. Было установлено, что координационная связь образуется через иминную группу полимера с вытеснением протона. Комплексообразующая способность ПГМГ зависит от природы металла и концентрации полимера в растворе. Связывание ионов металлов происходит внутри статических макромолекулярных клубков полимера. Наиболее полное взаимодействие протекает в разбавленных растворах при концентрации ПГМГ до 3 масс. %. Вследствие полиэлектролитного эффекта в этой области концентраций макромолекулярные клубки полимера максимально разворачиваются, что облегчает комплексообразование. В образующихся комплексах на один ион металла приходится 10–16 элементарных звеньев полимерной цепи. Процесс комплексообразования солей ПГМГ с ионами тяжелых металлов происходит ступенчато. В зависимости от концен-

трации и значения pH раствора комплексы, образующиеся на разных стадиях взаимодействия, могут выпадать в осадок, образовывать микрогетерогенную систему или сохранять растворимость.

В работе [42] изучены комплексы гидрохлорида полигексаметиленгуанидина с ионами Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , включенными в качестве структурного звена в состав олигомерной матрицы. Полученные данные свидетельствуют об участии аминогрупп гуанидинового лиганда в образовании ковалентных связей с ионами металлов в комплексе по донорно-акцепторному механизму. Образование гидроксильного окружения возможно в процессе диссоциации координированной воды в комплексах d-элементов при наличии группы, акцептирующей протон. Исследование вязкости растворов комплексов ПГМГ · ГХ с Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} показывает, что образование комплексов меди приводит к увеличению характеристической вязкости раствора от 0,052 дл/г (лиганд) до 0,064 дл/г (комплекс меди), а образование комплексов ПГМГ · ГХ с Zn^{2+} и Ni^{2+} сопровождается уменьшением вязкости до 0,021 и 0,022 дл/г соответственно. Сделано предположение, что повышение характеристической вязкости для комплексов меди вызвано «сшивкой» молекул лиганда через ион металла. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение ионов металлов в состав ПГМГ · ГХ по обсуждаемому механизму обеспечивает значительно более выраженное подавление метаболической активности тестовых микроорганизмов по сравнению с действием самого ПГМГ · ГХ, что особенно заметно на примере медьсодержащих систем.

Заключение. Анализ имеющихся в литературе данных свидетельствует о высокой востребованности класса гуанидиновых соединений, и в особенности, полимерных гуанидинов. Их использование в качестве высокоэффективных средств защиты растений, биозащиты различного рода материалов и оборудования, очистки и обеззараживания воды имеют большое практическое значение. Полигуанидины удовлетворяют многим требованиям, предъявляемым к современным биоцидам. Они малотоксичны по отношению к теплокровным, не летучи, хорошо растворимы в воде, не имеют запаха, устойчивы при хранении и обладают высокой активностью по отношению к различного рода микроорганизмам: дрожжам, бактериям, водорослям и др. Однако высокая резистентность микроорганизмов-деградантов вызывает необходимость постоянного поиска новых химических структур биоцидов и технологий их производства, позволяющих при необходимости легко модифицировать их с сохранением конкретного биоцидного эффекта. Учитывая вышесказанное и особенности строения полимерных гуанидинов, актуальным представляется получение новых биологически активных структур на основе производных ПГМГ и изучение их свойств.

С синтетической точки зрения эти соединения интересны тем, что позволяют варьировать состав и свойства путем изменения строения и степени полимеризации катионной гуанидиновой части макромолекулы, с одной стороны, и природы аниона – с другой. Изменением химической природы аниона могут быть получены водо- и маслорастворимые соединения, эмульсии и суспензии на их основе,

а также привитые на минеральных носителях образования. Новым направлением является синтез и исследование свойств «гибридных» биоцидов на основе ПГМГ, содержащих органические и неорганические олигомеры.

Способность полигуанидиновых соединений к комплексообразованию дает возможность получать сложные по составу продукты, содержащие как свободные гуанидиновые группы, так и координационно связанные ионы биологически активных металлов. Синтез металлокомплексов на основе полигуанидинов и солей переходных металлов может способствовать расширению спектра антимикробной активности, повышению ее уровня и снижению токсического действия исходных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х14МН-005).

Литература

1. Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф. Антимикробные полимеры. Гиппократ. СПб., 1993. – 264 с.
2. Штильман М. И., Tzatzarakis M., Лоттер М. М. и др. // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 1999. Т. 41, № 8. С. 1363–1376.
3. Воинцева И. И., Гембицкий П. Л. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: ЛКМ-пресс, 2009. – 304 с.
4. Bolton E., Coffman D. Pat. US 2325586. 21.03.43.
5. Гембицкий П. А., Корявов Я. И., Ерусалимский Н. М. и др. // Журн. прикладной химии. 1975. № 8. С. 1833–1839.
6. Поповкин В. В., Антонов М. И., Глухов И. С. Пат. Россия 2489452. 10.08.2013.
7. Wei D., Ma Q., Guan Y. et al. // Materials Science & Engineering. 2009. Vol. 29, N 6. P. 1776–1781.
8. Jin X., Li J., Lu K. et al. // Applied Chemical Industry. 2014. Vol. 1. P. 192–194.
9. Huining Xiao, Yong Guan. Pat. US 20130066013. 14.03.2013.
10. Gao X., Sunbao G., Wang Ch. et al. // Hebei Medical J. 2014. Vol. 17. P. 2588–2590.
11. Сафонов Г. А., Гембицкий П. А., Кузнецов О. Ю. А.С. СССР 1616898. 30.12.1990 // Открытия. Изобрет. 1990. № 48.
12. Добыш В. А., Курман П. В., Шабуня П. С. и др. // Журн. общей химии. 2012. Т. 82, № 11. С. 1772–1777.
13. Гембицкий П. А., Снежко А. Г., Кузнецова Л. С. Пат. Россия 2122866. 10.12.1998.
14. Гембицкий П. А., Воинцева И. И., Ефимов К. М. Пат. Россия 2324478. 20.05.2008.
15. Гембицкий П. А. Пат. Россия 2144929 RU, 27.01.2000.
16. Гембицкий П. А., Федорова Л. С., Ефимов К. М. Пат. Россия 2176523. 10.12.2001.
17. Zhang Y. et al. // Polymer. 1999. Vol. 40. P. 6189–6198.
18. Гембицкий П. А., Кузнецов О. Ю., Прохорович Ю. В. и др. Пат. Россия 2052453. 20.01.1996.
19. Агабеков В. Е., Карпинчик Е. В., Тарасевич В. А. Пат. РБ 13600. 23.06.2010.
20. Агабеков В. Е., Лысенков В. И., Карпинчик Е. В. и др. Пат. РБ 12656. 08.09.2009.
21. Агабеков В. Е., Карпинчик Е. В., Тарасевич В. А. Пат. РБ 16039 28.03.2012
22. Гембицкий П. А., Ефремов К. М., Мартыненко С. В. Пат. Россия 2003116989. 10.12.2004.
23. Qian L., Guan Y., He B. et al. // Polymer. 2008. Vol. 49. P. 2471–2475.
24. Pan Y., Xiao H., Zhao G. et al. // Polymer Bulletin. 2008. Vol. 61. P. 541–551.
25. Гембицкий П. А., Кузнецов О. Ю., Юревич В. П. и др. Пат. Россия 2039735. 20.07.1995.
26. Воинцева И. И., Аскадский А. А., Гильман Л. М. и др. Пат. Россия 93016253. 10.03.1996.
27. Воинцева И. И., Казенов И. В., Скороходова О. Н. и др. Пат. Россия 2190648. 10.10.2002.
28. Казенов И. В. // ЛКМ и их применение. 2002. № 2–3. С. 84.

29. Тарасевич В. А. // Докл. НАН Беларуси. 2014. Т. 58, № 2. С. 59–62.
30. Ivanets A. I., Rai'ko A. I., Azarova T. A. et al. // *Ceramics International*. 2014. Vol. 40. P. 12343–12351.
31. Гембицкий П. А. Пат. Россия 2142452. 10.12.1999.
32. Кузнецов О. Ю., Гельфер Ц. М., Канор М. А. и др. А.С. СССР 1816769. 23.05.1993. // Открытия. Изобрет. 1993. №19.
33. Капранов А. И., Садова С. Ф., Зайцева Г. А. и др. // Межвузовский сборник научных трудов «Модифицирование волокон и волокнистые материалы со специальными свойствами». М.: МГТ, 1992. С. 37.
34. Гембицкий П. А., Кузнецов О. Ю., Данилова Е. Ю. и др. А.С. СССР. 1707021. 23.01.1992 // Открытия. Изобрет. 1992. №3.
35. Малофеева Г. И., Петрухин О. М. // Журн. аналит. химии. 1992. Т. 47. С. 456–461.
36. Нижник В. В., Нижник Т. Ю. // Вопр. химии и химической технологии. 2006. № 6. С. 120–124.
37. Kolarz B. N., Jermakowicz-Bartkowiaka D., Jezierska J. // *Reactive & Functional Polymers*. 2001. Vol. 48. P. 169–179.
38. Owsik I. A., Kolarz B. N., Jermakowicz-Bartkowiaka D. et al. // *Polymer*. 2003. Vol. 44. P. 5547–5558.
39. Лизарев А. В., Бенеманский В. В. Пат. Россия 2234923. 27.04.2004.
40. Misaelides P., Zamboulis D., Sarridis P. et al. // *Microporous and mesoporous materials*. 2008. Vol. 108. N 1–3. P. 162–167.
41. Янушевская Е. И., Супрунчук В. И., Букет А. И. и др. // Праці Одеського політехнічного університету. 2013. Вип. 3(42). С. 205–208.
42. Dobysh V. A., Koktysh H. V., Tarasevich V. A. et al. // *Russian J. of General Chemistry*. 2012. Vol. 82. Iss. 11. P. 1764–1769.

V. A. TARASEVICH

POLYGUANIDINE IN BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE SYSTEM

Summary

The available literature data on the methods of synthesis of polialkylenguanidines, their structured analogues and complex compounds with metal ions are summarized in the review. The data on biological activity and practical applications of mentioned compounds is provided.

**ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«ВЕСТНИК ФОНДА ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ»
в 2015 году**

№ Стр.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ

Состав редакционной коллегии журнала «Вестник Фонда фундаментальных исследований»	1	5
Приоритетные направления научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы	2	9
Приоритетные направления научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы	2	11

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ

Меморандум о взаимопонимании между Национальным исследовательским фондом Республики Корея и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований	4	5
Приложение к Меморандуму о взаимопонимании между Национальным исследовательским фондом Республики Корея и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований для совместной программы исследований	4	7
Договор о научном сотрудничестве между Национальной академией наук Беларуси, Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Китайской академией общественных наук	4	10
Положение о проведении конкурсов совместных проектов в рамках Договора о научном сотрудничестве между Национальной академией наук Беларуси, Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Китайской академией общественных наук	4	14

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФОНДА

Костюкович Н. Н., Половинко Н. Н. Основные итоги деятельности Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в 2014 году	1	9
---	---	---

ИТОГИ КОНКУРСОВ

Перечень научных трудов, изданных при финансовой поддержке БРФФИ в 2014 г. ...	1	31
Конференции и семинары, поддержанные БРФФИ в 2014 г.	1	32
Республиканский тематический конкурс проектов фундаментальных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука-2015»	2	12
Конкурс на соискание грантов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований для молодых ученых «Наука М-2015»	2	21
Конкурс выполняемых в контакте с зарубежными учеными проектов фундаментальных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука МС-2015»	2	32

Конкурс Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на соискание грантов развития «Ученый-2015»	2	37
Совместный конкурс Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского фонда фундаментальных исследований для молодых ученых «БРФФИ–РФФИ М-2015»	2	38
Конкурс совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского гуманитарного научного фонда «БРФФИ–РГНФ-2015»	2	44
Совместный двусторонний межрегиональный конкурс в приграничных Витебской, Могилевской, Псковской и Смоленской областях на проведение фундаментальных исследований по приоритетным для Российской Федерации и Республики Беларусь научным проблемам общественно-гуманитарного и экономического профиля «БРФФИ–РГНФ (ПР)-2015»	2	50
Совместный тематический конкурс исследовательских проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Объединенного института ядерных исследований «БРФФИ–ОИЯИ-2015»	2	51
Конкурс совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Вьетнамской академии наук и технологий «БРФФИ–ВАНТ-2015»	2	53
Конкурс совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Национального исследовательского фонда Кореи «БРФФИ–НИФК-2015»	2	55
Конкурс совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Научно-технологического фонда Монголии «БРФФИ–НТФМ-2015»	2	56
Перечень международных научно-технических проектов «ГКНТ–Литва»	2	58
Перечень международных научно-технических проектов «ГКНТ–Индия»	2	62
Совместный тематический конкурс проектов фундаментальных и прикладных научных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Витебского областного исполнительного комитета «БРФФИ–Витебск-2015»	3	5
Конкурс совместных проектов фундаментальных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Молдовы «БРФФИ–АНМ-2015»	3	7
Совместный конкурс проектов фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси и Сибирского отделения Российской академии наук «НАНБ (БРФФИ)–СО РАН–2015»	3	10
Совместный конкурс исследовательских проектов Национальной академии наук Беларуси и Национальной академии наук Украины «НАНБ (БРФФИ)– НАНУ-2015» ...	3	18
Конкурс совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Национального центра научных исследований Франции «БРФФИ–НЦНИ-2015»	3	21

КОНКУРСЫ БРФФИ: НОРМАТИВНАЯ БАЗА

Условия совместного конкурса проектов фундаментальных научных исследований Национальной академии наук Беларуси и Сибирского отделения Российской академии наук «НАНБ (БРФФИ)–СО РАН-2015»	1	33
Условия совместного конкурса проектов фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси и Совета по научно-технологическим исследованиям Турции «НАНБ (БРФФИ)–ТЮБИТАК-2015»	1	39

Условия совместного тематического конкурса проектов фундаментальных и прикладных научных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Витебского областного исполнительного комитета «БРФФИ–Витебск-2015»	1	45
Положение о конкурсах Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на 2015–2016 годы	2	65
Условия республиканского конкурса проектов фундаментальных научных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука-2016»	2	72
Условия конкурса на соискание грантов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований для молодых ученых «Наука М-2016»	2	77
Условия конкурса выполняемых в контакте с зарубежными учеными проектов фундаментальных научных исследований Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука МС-2016»	2	82
Условия конкурса Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на соискание грантов развития «Ученый-2016»	2	87
Условия конкурса совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского фонда фундаментальных исследований «БРФФИ–РФФИ-2016»	2	93
Условия конкурса совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского гуманитарного научного фонда «БРФФИ–РГНФ-2016»	2	98
Условия совместного конкурса Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского гуманитарного научного фонда на соискание грантов для молодых ученых «БРФФИ–РГНФ М-2016»	2	104
Условия совместного двустороннего межрегионального конкурса в приграничных Витебской, Могилевской, Псковской и Смоленской областях на проведение фундаментальных научных исследований по приоритетным для Российской Федерации и Республики Беларусь научным проблемам общественно-гуманитарного и экономического профиля «БРФФИ–РГНФ (ПР)-2016»	2	110
Условия совместного тематического конкурса исследовательских проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Объединенного института ядерных исследований «БРФФИ–ОИЯИ-2016»	2	115
Условия конкурса совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Научно-технологического фонда Монголии «БРФФИ–НТФМ-2016»	2	121
Условия конкурса совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Румынской академии «БРФФИ–РА-2016»	2	127
Условия совместного конкурса исследовательских проектов Национальной академии наук Беларуси и Национальной академии наук Украины «НАНБ (БРФФИ)–НАНУ-2015»	2	132
Условия конкурса совместных научных проектов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Вьетнамской академии наук и технологий «БРФФИ–ВАНТ(2)-2015»	2	138
Условия конкурса Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на соискание грантов финансовой поддержки ученых – авторов монографий для их издания на 2015–2016 годы	2	144
Условия конкурса Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на соискание грантов финансовой поддержки участия ученых в зарубежных научных мероприятиях на 2015–2016 годы	2	146

Условия конкурса Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на соискание грантов финансовой поддержки республиканских и международных научных мероприятий на 2015–2016 годы	2	148
Условия конкурса совместных научных проектов Национальной академии наук Беларуси и Китайской академии общественных наук «НАНБ(БРФФИ)–КАОН-2016» ...	4	17

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

Насибов В. Х. Определение электроэнергетической безопасности Азербайджана для среднесрочных периодов на основе нечеткого логического вывода	1	51
Андрянов В. М., Анищенко И. В. Выявление связи «структура–биологическая активность» в брассиностероидах методами квантовой химии и молекулярной динамики	1	68
Иванец А. И., Азарова Т. А., Шемченко С. В., Батсүрэн Д., Тунсаг Ж., Оюунцэцэг Ж., Тарасевич В. А., Агабеков В. Е. Получение и свойства пористой керамики на основе кварцевых песков Монголии	1	78
Мазуренко Е. В., Пономарев В. В., Сакович Р. А. Возможности новых методов нейровизуализации при оценке функционального состояния nigrostriарной системы у пациентов с болезнью Паркинсона	1	86
Домаш В. И., Батсүрэн Д. Т. Н., Батхуу Ж. Г., Иванов О. А., Шарпио Т. П., Забрейко С. А. Компоненты протеиназно-ингибиторной системы у дикорастущих видов семейства <i>Asteraceae</i> флоры Монголии и Беларуси: физико-химические и биологические свойства	3	23
Кузнецова Т. Ф., Иванец А. И. Синтез мезопористых ксерогелей и мембран в условиях золь–гель-перехода алкоксидной смеси титана (IV) и кремния (IV)	3	35
Пашкевич С. Г., Чаплян Г. С., Стукач Ю. П., Волокитин Е. О., Ханило Л. С., Аганянц О. А., Чаплян С. Г., Кульчицкий В. А. Анализ когнитивных процессов у крыс после интраназального или внутримышечного введения пролиннасыщенного пептида (PRP-1)	3	53
Алексеев Г. Д., Батурицкий М. А., Белоус А. И., Божаткин О. А., Дворников О. В., Михайлов В. А., Пискун А. А., Солин А. А., Солин А. В., Солодуха В. А., Терехов Г. С., Токменин В. В., Шведов С. В. Разработка электроники считывания для новых экспериментов по физике частиц и высоких энергий	3	59
Вежновец В. В., Шкуте А. Возможности естественного восстановления утраченных популяций реликтовых ракообразных на примере бывшего водоема-охладителя АЭС	3	74
Нестерович А. Н. Синдром дезорганизации при шизофрении: вклад средовых и генетических факторов	3	91
Пучкова Т. А., Гончарова И. А., Бисько Н. А. Образование биологически активных веществ грибом <i>Morchella Conica Pers</i>	4	23
Рупасова Ж. А., Решетников В. Н., Василевская Т. И., Павловский Н. Б., Криницкая Н. Б., Павловская А. Г. Влияние генотипа и гидротермического режима сезона на трансформацию биохимического состава плодов <i>V. corymbosum</i> L. в процессе хранения при низких положительных температурах	4	32
Нестерович А. Н. Патогенетически обоснованные мероприятия по оказанию медицинской помощи больным шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации по данным исследования генетических и средовых детерминант	4	41

НАУКА БЕЛАРУСИ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Кульчицкий Ю. А., Курочкин Ю. А., Старовойтов П. М., Шумейко Н. М. Бозон Хиггса: вклад белорусских ученых в исследования на Большом адронном коллайдере	2	151
--	---	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Кушнир В. Н., Прищеп С. Л. Спиновый вентиль на основе металлических гетеро- структур сверхпроводник/ферромагнетик	2	165
Зейналов Э. Б., Магеррамова М. Я. Окисление изопропилбензола	3	112
Тарасевич В. А. Полигуанидины в биологически активных системах	4	61

ИЗ ИСТОРИИ НАУКИ

Костюкович Н. Н. Наблюдение английскими астрономами полного солнечного за- тмения 21 августа 1914 года в Минске: предыстория, люди, события, судьбы (про- должение)	3	124
--	---	-----

ВЕСТНИК ФОНДА ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, № 4, 2015

на русском и белорусском языках

Редактор Т. П. Петрович

Компьютерная верстка О. Л. Смольская

Подписано в печать 15.12.2015. Выход в свет 29.12.2015. Формат 70 × 100^{0/16}. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 6,5. Уч.-изд. л. 5,6. Тираж 116 экз. Заказ 245.

Цена номера: индивидуальная подписка – 61 400 руб.; ведомственная подписка – 62 645 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя
печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013.

Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, Минск.