

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 4 (133)/2026 Том 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

•Карпенко Юрий Дмитриевич

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

•Малаховский Владимир Владимирович

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

•Ильясов Олег Рашитович

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

•Косс Виктор Викторович

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

•Калинина Марина Анатольевна

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

•Сырочкина Мария Александровна

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:

198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А

Е-mail: info@euroasia-science.ru ;

www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Веревкина М.Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПРОЦЕССАХ ПРОИЗВОДСТВА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ..... 3

Веревкина М.Н.

СЛЕДСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗОЛЬНЫХ ФУНГИЦИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ 5

Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г.

ЗИГМУНД ФРЕЙД И ПАВЕЛ ВАСИЛЬЕВИЧ СИМОНОВ: ПРЕДШЕСТВЕННИКИ И ПОСЛЕДОВАТЕЛИ 7

Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г.

РЕАКТИВНЫЙ ГЛИОЗ, ГЛИАЛЬНЫЙ ФИБРИЛЯРНЫЙ БЕЛОК И ИНСУЛЬТЫ У БРИТАНСКОГО ПРЕМЬЕР-
МИНИСТРА УИНСТОНА ЧЕРЧИЛЛЯ..... 14

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Baltabekov N.T., Bitanova E.Zh., Panov A.S., Kollor I.S., Kashikova Khadisha

MITOCHONDRIAL LOGIC IN ONCOLOGY. IMPACT OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF IMMUNITY ON THE
RESULTS OF MEDICAL REHABILITATION DURING CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC
COLORECTAL CANCER. 20

Борисов В.Б., Дятко Г.П., Гаврилова И.А.

АНТИВИРУЛЕНТНАЯ СТРАТЕГИЯ В ОТНОШЕНИИ α -ГЕМОЛИЗИНА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: КАНАЛ-
ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОИСК БЛОКАТОРОВ ПОРЫ И ПОДАВЛЕНИЕ ТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОГО
ГЕМОЛИЗА IN VITRO 26

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 663.18

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПРОЦЕССАХ ПРОИЗВОДСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Веревкина Марина Николаевна**доцент базовой кафедры эпизоотологии и микробиологии
ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ,
г. Ставрополь*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2294

В статье рассматриваются современные подходы к применению микроорганизмов в биотехнологическом синтезе биологически активных веществ (БАВ), а также в процессах биотрансформации и биосинтеза. Приведена классификация основных групп микроорганизмов-продуцентов, проанализированы их метаболические возможности и факторы, влияющие на эффективность продукции целевых соединений. Особое внимание уделено практическим аспектам использования микробных систем для получения антибиотиков, ферментов, витаминов, органических кислот и стероидных гормонов.

Ключевые слова: микроорганизмы-продуценты, биологически активные вещества, биосинтез, биотрансформация, ферментация, биокатализ, иммобилизация клеток, метаболическая инженерия, антибиотики, стероидные гормоны.

Введение. В современной биотехнологии микроорганизмы рассматриваются как уникальные биологические системы, способные к эффективному синтезу широкого спектра биологически активных соединений. Благодаря высокой скорости роста, простоте культивирования и возможности генетической модификации микробные клетки стали основой промышленного получения антибиотиков, ферментов, аминокислот, витаминов и органических кислот. Процессы биотрансформации, при которых микроорганизмы осуществляют направленную модификацию химических субстратов, открывают доступ к соединениям, труднодоступным при традиционном органическом синтезе. Таким образом целью нашей работы стало обобщить и проанализировать современные возможности использования микроорганизмов в продукции биологически активных веществ, биосинтезе и биотрансформации.

Материалы и методы. Выбор микроорганизма-продуцента определяется природой целевого продукта и требуемым типом биотехнологического процесса. Среди бактерий наиболее часто используют *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*, которые эффективны для синтеза аминокислот, ферментов и рекомбинантных белков. Актиномицеты, в особенности представители рода *Streptomyces*, являются основными продуцентами антибиотиков - стрептомицина, тетрациклина, эритромицина, а также некоторых иммуномодуляторов. Микроскопические грибы, такие как *Penicillium chrysogenum* и *Aspergillus niger*, широко применяются для получения пенициллина, органических кислот и ферментов. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida spp.* используются в синтезе этанола, ферментов, стероидных гормонов и рекомбинантных вакцин.

Микроводоросли, включая *Chlorella vulgaris* и *Spirulina platensis*, служат источниками каротиноидов, полиненасыщенных жирных кислот и фикобилипротеинов. Актиномицеты рода *Streptomyces* остаются лидерами по числу открытых антибиотиков: более 70% всех природных антимикробных соединений получены именно от этих микроорганизмов [1].

Результаты исследований. Биосинтез биологически активных веществ микроорганизмами представляет собой многостадийный процесс, включающий ферментацию, выделение и очистку продукта. Ключевыми факторами, определяющими эффективность биосинтеза, являются состав питательной среды (источники углерода, азота, фосфора, микроэлементы, индукторы), параметры культивирования (температура, pH, растворённый кислород, интенсивность перемешивания) и генетические особенности штамма, включая наличие и уровень экспрессии биосинтетических генов. Современные подходы, такие как метаболическая инженерия, позволяют целенаправленно модифицировать штаммы для сверхпродукции. Например, встраивание дополнительных копий генов, кодирующих ключевые ферменты биосинтеза антибиотиков, или инактивация конкурентных метаболических путей повышает выход целевого продукта на 30–60%.

Особого внимания заслуживает микробиологический синтез витаминов, поскольку некоторые из них экономически целесообразно получать именно таким способом. С помощью генетических манипуляций были получены штаммы микроорганизмов, которые производят в десятки тысяч раз больше витаминов, чем необходимо для их собственного роста. Классическим примером служит получение рибофлавина (витамина B₂). Вплоть до 30-х годов

прошлого столетия этот витамин выделяли из природного сырья: из 1 тонны моркови получали лишь 1 г рибофлавина, а из 1 тонны печени трески - 6 г. Однако в 1935 году был обнаружен активный продуцент - гриб *Eremothecium ashbyii*, способный синтезировать до 25 кг витамина B2 из 1 тонны питательной смеси. Позднее, в 1983 году, во ВНИИ генетики микроорганизмов был сконструирован рекомбинантный штамм *Bacillus subtilis* с увеличенной дозой оперонов, контролирующих синтез рибофлавина. Ещё более показателен пример с витамином B12 (цианкобаламином), который получают исключительно микробиологическим синтезом, поскольку его химическое производство чрезвычайно сложно и экономически нецелесообразно. Продуцентами этого витамина выступают различные группы микроорганизмов: дикie штаммы пропионовых бактерий рода *Propionibacterium* синтезируют от 1 до 8 мг/л витамина, в то время как селекционированный штамм *Propionibacterium shermani* M-82 продуцирует до 60 мг/л. Высокой продуктивностью отличаются также *Pseudomonas denitrificans* M-2436 (до 59 мг/л), актиномицеты *Nocardia rugosa* (до 18 мг/л), анаэробные бактерии рода *Clostridium* и термофильные бациллы *Bacillus circulans* и *Bacillus stearothermophilus*. Мировое производство витамина B12 достигло 11 тонн в год, из которых 7,5 тонн расходуется на медицинские нужды, а 3,5 тонны - в животноводстве [2].

Биотрансформация представляет собой химическую модификацию органических соединений, катализируемую ферментами микроорганизмов. По определенным литературным источникам и статьям биотрансформация может быть определена как специфическая модификация определённого соединения в структурно сходный продукт с использованием биологических катализаторов, включая микроорганизмы, преимущественно грибы. Важно различать биотрансформацию и биоконверсию: последняя использует каталитическую активность живых организмов и может включать несколько последовательных химических реакций, тогда как биотрансформация чаще подразумевает однократную модификацию. В отличие от химического синтеза, микробная биотрансформация обладает рядом преимуществ: высокой регио- и стереоспецифичностью, мягкими условиями (водные растворы, температура 20–40°C, нейтральный pH) и отсутствием токсичных органических растворителей, что делает процесс экологичным и соответствующим принципам «зелёной химии» [3].

Одним из ярких примеров, описанных в литературе, является микробная трансформация терпеновых соединений. Так, при исследовании биотрансформации двух насыщенных ациклических монотерпеноидов - тетрагидрогераниола и тетрагидролавандулола - с помощью патогенного гриба *Glomerella cingulata* было установлено, что оба соединения

гидроксилируются региоселективно по изопропильной группе. Тетрагидрогераниол превращался в гидроксцитронеллол, а тетрагидролавандулол - в 5-гидрокситетрагидролавандулол [2].

В области биотрансформации сесквитерпенов заслуживают отдельного внимания исследования морских сесквитерпеновых фенолов - куркуфенола и куркудиола, происходящих из ямайской губки *Didiscus oxeata*. Ферментация куркуфенола с дрожжами *Kluyveromyces marxianus* var. *lactis* привела к выделению шести новых метаболитов, включая 15-гидроксикуркуфенол, 12-гидроксикуркуфенол и 12,15-дигидроксикуркуфенол. Инкубация того же субстрата с грибом *Aspergillus alliaceus* позволила получить соединения 10β-гидроксикуркуфенол и куркудиол-10-он. При использовании *Rhizopus arrhizus* и *Rhodotorula glutinis* были получены глюкопиранозидные производные куркуфенола и куркудиола. Данные исследования демонстрируют высокую способность микроорганизмов осуществлять гидроксилирование, окисление и гликозилирование природных соединений, что значительно расширяет спектр потенциальных биологически активных молекул [1].

Стероиды также являются важными объектами микробной биотрансформации. При использовании белого гриба-базидиомицета *Coriolus versicolor* для трансформации диосгенина (3β-гидрокси-5-спиростена) были выделены четыре ранее не описанных полигидроксилированных стероида, включая 25(R)-спирост-5-ен-3β,7α,15α,21-тетраол и 25(R)-спирост-5-ен-3β,7β,12β,21-тетраол, а также три известных конгенера. Особенно важным является тот факт, что биотрансформация стероидных соединений микроорганизмами позволяет осуществлять гидроксилирование в положения, недоступные для химического синтеза. Классическим примером служит гидроксилирование стероидов с помощью грибов *Curvularia lunata* и *Rhizopus nigricans*, способных вводить гидроксильную группу в положение 11α или 11β стероидного кольца - реакцию, практически невыполнимую методами органической химии. Таким образом получают предшественники гидрокортизона и преднизолона.

Алкалоиды также являются важными объектами микробной биотрансформации. Эводиамин - один из основных активных алкалоидов *Evodia rutaecarpa*, традиционного китайского лекарственного растения. Биотрансформация эводиамина с помощью *Penicillium janthinellum* AS 3.510 привела к образованию двух метаболитов: 10-гидроксизэводиамина и 11-гидроксизэводиамина. Интересно, что микроорганизмы и крысы используют сходные метаболические пути для эводиамина. Многие грибы обладают ферментами, катализирующими N- и O-деметилирование алкалоидов. Например, *Mucor piriformis* селективно N-деметирует тебаин,

a Cunninghamella echinulata и различные штаммы Fusarium осуществляют N-деметилирование кодеина.

Для повышения эффективности и экономичности биотрансформации применяют иммобилизацию, то есть закрепление микробных клеток или ферментов на твёрдом носителе, таком как альгинат кальция, агароза, силикагель или синтетические полимеры. Иммобилизованные системы обладают рядом преимуществ: многократное использование биокатализатора (до 10–20 циклов), облегчение отделения продукта от биомассы и повышение стабильности клеток в неблагоприятных условиях (изменения pH, температуры, присутствие органических растворителей). Например, иммобилизованные клетки *E. coli* с геном β -галактозидазы применяются для гидролиза лактозы в безлактозное молоко, а иммобилизованные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* используются в непрерывных ферментационных процессах для получения этанола.

Несмотря на очевидные преимущества, микробная биотрансформация сталкивается с определёнными трудностями. Одним из главных препятствий является существование хорошо развитой технологии органического синтеза, что часто снижает финансовый стимул для внедрения новых биопроцессов. Использование биокатализаторов часто затруднено из-за токсичности или ингибирования реакции субстратом или продуктом, высокого разбавления, а также чувствительности биокатализаторов к pH и температуре. Если субстрат токсичен, он может убить микроорганизм, предотвращая биотрансформацию; если же микроорганизм использует субстрат в качестве источника энергии, целевой продукт может не накапливаться.

УДК 632.952:632.488

Заключение. Таким образом, микроорганизмы представляют собой эффективную и экологически безопасную платформу для производства биологически активных веществ и проведения реакций биотрансформации. Как показано в многочисленных исследованиях, микробная биотрансформация позволяет получать новые соединения с улучшенной биологической активностью, осуществлять модификации, недоступные химическому синтезу. Глубокое изучение метаболизма микроорганизмов в сочетании с методами генетической и метаболической инженерии, иммобилизации и оптимизации ферментационных процессов позволяет создавать высокопродуктивные промышленные штаммы. Дальнейшее развитие микробной биотехнологии будет связано с расширением спектра целевых продуктов, разработкой непрерывных биокаталитических процессов и внедрением подходов синтетической биологии для конструирования искусственных микробных систем.

Литература

1. Биотехнология получения биологически активных веществ: учебник / Н. В. Пименов, М. Н. Мирзаев, Е. А. Смирнова [и др.]. Москва: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 2024. 264 с.
2. Разяпова, Н. Ю. Моделирование биотехнологических процессов в примерах на Scilab: учебно-методическое пособие / Н. Ю. Разяпова. Москва: РТУ МИРЭА, 2024. 82 с.
3. Синёва, О. Н. Выделение актиномицетов редких родов - продуцентов антибиотиков из почв с применением сока *Aloe arborescens* / О. Н. Синёва // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 9-10. С. 4-11.

СЛЕДСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗОЛЬНЫХ ФУНГИЦИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Веревкина Марина Николаевна

доцент базовой кафедры эпизоотологии и микробиологии
ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ,
г. Ставрополь

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2295

В данной статье анализируется связь между применением азольных фунгицидов в агроэкосистемах и развитием лекарственной устойчивости у животных. Показано, что длительное использование азолов способствует отбору перекрестно-устойчивых штаммов грибов, включая *Aspergillus fumigatus*. Попадая в организм животных через корм и окружающую среду, эти штаммы снижают эффективность антимикотиков для лечения микозов. Обсуждаются механизмы кросс-резистентности и риски для ветеринарии и здравоохранения.

Ключевые слова: азольные фунгициды, животные, сельское хозяйство, *Aspergillus fumigatus*, антимикотики, микозы, корма

Введение. Современное сельское хозяйство невозможно представить без интенсивного применения средств защиты растений. Среди них особое место занимают азольные фунгициды — группа химических соединений, которые широко используются для борьбы с грибковыми

заболеваниями зерновых, овощных, плодовых и технических культур. Высокая эффективность, системное действие и относительно низкая стоимость сделали их популярными не только в крупных агрохолдингах, но и в частных хозяйствах. Ежегодные объёмы применения азолов в мире

исчисляются десятками тысяч тонн [4]. Однако длительное и масштабное использование этих веществ привело к ряду непредвиденных последствий. Одним из наиболее серьезных является формирование и распространение перекрестной лекарственной устойчивости у патогенных и условно-патогенных грибов, поражающих не только растения, но и животных, а также человека [1]. Данная статья посвящена анализу механизмов, путей и последствий переноса устойчивости из агроэкосистем в популяции животных, включая сельскохозяйственных, домашних и диких видов. Актуальность проблемы обусловлена тем, что в ветеринарной практике азолы (например, итраконазол, флуконазол, вориконазол) являются основными препаратами для лечения поверхностных и системных микозов. Снижение их эффективности из-за перекрестной устойчивости, приобретенной в результате воздействия сельскохозяйственных азолов, создает серьезные терапевтические и экономические трудности.

Материалы и методы. Для понимания проблемы необходимо рассмотреть молекулярные механизмы действия азолов. Все соединения этой группы (как агрономические, так и медицинские) ингибируют фермент 14 α -деметилазу, кодируемый геном *sur51A*. Этот фермент участвует в биосинтезе эргостерола — основного стерина клеточной мембраны грибов. Нарушение синтеза эргостерола приводит к дестабилизации мембраны, остановке роста и гибели грибной клетки [2].

Результаты исследований. При длительном присутствии азолов в окружающей среде (в почве, на растительных остатках, в воде) создается постоянное селективное давление на грибные популяции. Выживают и размножаются те штаммы, которые несут мутации, снижающие чувствительность к препарату. Наиболее изучены следующие механизмы устойчивости:

–Точечные мутации в гене *sur51A*. Наиболее распространенные мутации — TR34/L98H и TR46/Y121F/T289A — впервые были описаны у *Aspergillus fumigatus*, выделенного из окружающей среды в регионах с интенсивным применением азолов [1].

–Дупликация (увеличение числа копий) гена *sur51A*.

–Мутации в регуляторных генах (например, *HarE*, *Hmg1*), которые приводят к гиперэкспрессии систем оттока (эффлюксных насосов).

–Альтернативные пути синтеза эргостерола.

Важно подчеркнуть, что мутации, возникшие в ответ на сельскохозяйственные азолы (тебуконазол, пропиконазол, эпоксиконазол, дифеноконазол и др.), часто обеспечивают перекрестную устойчивость к медицинским азолам, поскольку мишень действия у них одна и та же. Животные контактируют с азол-резистентными штаммами грибов постоянно и разнообразными способами. Для животных важны следующие маршруты:

–Кормовой путь. Исследования показывают, что до 40% образцов зерна, обработанного тебуконазолом, содержат изоляты *A. fumigatus* с уровнем минимальной подавляющей концентрации (МПК), превышающим клинический порог резистентности.

–Питьевая вода и водосточники.

–Подстилка и воздух животноводческих помещений.

–Пастбищная трава и почва.

Таким образом, животные подвергаются многокомпонентному воздействию: они вдыхают споры, заглатывают их с кормом и водой, а также получают их на кожу и слизистые оболочки [3, 7].

Наиболее изученной моделью является аспергиллез у сельскохозяйственной птицы (куры, индейки, утки, перепела) [5]. У цыплят и индюшат аспергиллез, вызванный резистентными штаммами *A. fumigatus*, протекает в острой форме с поражением легких, воздухоносных мешков и серозных оболочек. Смертность может достигать 50–80% даже при своевременном лечении итраконазолом или вориконазолом в стандартных дозах. У крупного рогатого скота аспергиллез встречается реже, но отличается тяжелым течением. Устойчивые к азолам штаммы выделяли от коров с маститом и эндометритом. У лошадей наиболее опасен аспергиллез легких и гайморит. Описаны случаи тяжелого кератита (воспаления роговицы) у лошадей после травмы глаз растительными остатками, содержащими резистентные штаммы. Для мелких домашних животных (собаки, кошки) источником часто являются корма и лежки/подстилки из обработанного зерна или соломы. Отсутствие ответа на стандартную азольную терапию — важный диагностический маркер, указывающий на необходимость проверки резистентности.

Явление переноса устойчивости из агроэкосистем в популяции млекопитающих и птиц имеет более широкие последствия. Резистентные штаммы грибов, циркулирующие среди животных, способны инфицировать и человека, особенно при тесном контакте (владельцы животных, ветеринары, рабочие птицефабрик). Доказана возможность передачи одного и того же генотипа *A. fumigatus* от больной птицы к человеку (зоонозная передача) [1].

ВОЗ включила азол-резистентный *A. fumigatus* в список приоритетных грибных патогенов. В ряде стран Европы (Нидерланды, Германия, Дания) доля устойчивых изолятов среди клинических образцов от людей достигает 10–20%, причем более 80% из них несут мутации TR34/L98H, ассоциированные с сельскохозяйственным использованием азолов.

Решения проблемы лежат на стыке агрономии, ветеринарии, экологии и государственного регулирования. Основные рекомендации: ротация фунгицидов, ограничение профилактических обработок, мониторинг резистентности, улучшение условий хранения, ветеринарная терапия, образовательные программы.

В ряде стран (Нидерланды, Франция) уже внедрены национальные программы по снижению использования азолов в сельском хозяйстве с целью сохранения эффективности медицинских азолов.

Заключение. Длительное и интенсивное использование азольных фунгицидов в сельском хозяйстве является мощным фактором селекции перекрестно-устойчивых штаммов патогенных грибов [4]. Животные выступают как уязвимые реципиенты: они получают устойчивые грибы с кормом, водой, подстилкой и воздухом [3]. Развивающиеся микозы у птицы, крупного рогатого скота, лошадей и домашних животных плохо поддаются стандартной азольной терапии, что приводит к экономическим потерям и страданиям животных.

Кроме того, животные могут служить резервуаром и переносчиком резистентных штаммов для человека, создавая единую эколого-эпидемиологическую систему. Для сохранения эффективности антимикотических препаратов в ветеринарии и медицине необходим комплексный подход, включающий разумное ограничение применения азолов в агроцепочках, активный мониторинг резистентности и разработку альтернативных методов защиты растений. Проблема требует дальнейших исследований, особенно в регионах с высоким уровнем интенсификации сельского хозяйства и слабо развитой системой ветеринарного контроля.

Литература

1. Вервей, П. Е. Азольная устойчивость *Aspergillus fumigatus*, связанная с применением сельскохозяйственных азолов / П. Е. Вервей, А. Люкасен, Д. В. Деннинг // Антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 245-253. – DOI: 10.1128/AAC.02546-20.
2. Лебедева, О. Ю. Мониторинг резистентности *Aspergillus fumigatus* у сельскохозяйственных животных / О. Ю. Лебедева, И. С. Морозов // Ветеринария сегодня. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 56-63. – DOI: 10.29326/2304-196X-2022-8-3-56-63.
3. Никитина, Е. С. Роль кормового фактора в распространении азол-резистентных штаммов грибов / Е. С. Никитина, Д. А. Белов // Кормопроизводство и ветеринарная безопасность. – 2021. – № 4 (56). – С. 48-54.
4. Петровский, А. В. Клинические случаи аспергиллеза у животных при неэффективности азольной терапии / А. В. Петровский, Л. И. Гусева // Российский ветеринарный журнал. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 19-26. – DOI: 10.30906/1994-9481-2023-12-1-19-26.
5. Романенко, П. А. Фармакорезистентность возбудителей микозов животных: современное состояние проблемы / П. А. Романенко // Ветеринария и кормление. – 2020. – № 6. – С. 14-20.

ЗИГМУНД ФРЕЙД И ПАВЕЛ ВАСИЛЬЕВИЧ СИМОНОВ: ПРЕДШЕСТВЕННИКИ И ПОСЛЕДОВАТЕЛИ

К 100-летию со дня рождения П.В. Симонова (1926 – 2002) и к 170-летию со дня рождения З. Фрейда (1856 – 1939)

Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
(НМИЦ здоровья детей) Минздрава России в Москве.
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2292

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена краткому анализу достижений З. Фрейда и П.В. Симонова. Труды этих всемирно известных ученых заложили естественно научный и философский фундамент для понимания биосоциальной природы человека. Они доказали, что человеческая психика имеет глубокие эволюционные и биологические корни. Социальные факторы — воспитание, культура и общение — интегрируются в эту биологическую базу, трансформируя природные задатки в высшие психические функции. Именно поэтому изучение «бессознательного» (Фрейд) и эмоциональной сферы человека (Симонов) необходимо для понимания происходящих социальных процессов. Эти теории необходимы также для диагностики и лечения заболеваний. Эмоциональные реакции напрямую связаны с эволюционно древними структурами мозга, а бессознательные процессы и реакции определяют до 90% человеческого поведения. Идеи Фрейда и Симонова трансформировали подходы в психиатрии, неврологии и клинической психологии, позволив лечить человека в контексте его биосоциальной природы внутренней жизни и нейрофизиологических реакций.

Ключевые слова: биологические инстинкты, психоанализ, нейрофизиология, поведение человека, эмоции, Ч. Дарвин, З. Фрейд, Л.С. Выготский, П.В. Симонов

«Сознание — лишь тонкая плёнка над океаном «бессознательного». За каждым сознательным решением стоят наши скрытые влечения, подавленные воспоминания и инстинкты».

З. Фрейд

«Невроз — это «болезнь неведения». Эмоциональное расстройство возникает там, где человеку критически не хватает информации для защиты своих ценностей и выхода из затянувшегося жизненного тупика».

П.В. Симонов

Австрийский психолог З. Фрейд (рис.1) и советский/российский физиолог академик АН СССР/РАН П.В. Симонов (рис.2) совершили фундаментальный прорыв в теории познания, физиологии и психологии человека. Фрейд, будучи врачом и неврологом, опирался на идею о том, что психические процессы — это динамика внутренних биологических сил (влечений). Его концепция Психоанализа расширила представления о «бессознательном», доказав, что скрытые биологические инстинкты управляют поведением человека [1–5]. П.В. Симонов окончил Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова и в первые годы после ее окончания, в период с 1951 по 1960 год работал военным врачом. В 60-х годах XX века он перешел из военной медицины в систему Академии наук СССР, где полностью посвятил себя фундаментальной нейрофизиологии и изучению работы мозга. Фрейд открыл континент «бессознательного», доказав, что разум управляется глубинными инстинктами [6, 7]. Симонов связал психику с физиологией, сформулировав Потребностно-информационную теорию эмоций и доказав, что эмоция возникает как результат недостатка информации для удовлетворения потребности [8]. Фрейд впервые доказал, что человек не является полностью разумным существом, а двигателем его поступков являются иррациональные биологические влечения (бессознательное — «Оно») [9–11]. В настоящее время лидеры ведущих стран мира, балансируя на грани развязывания ядерной катастрофы, на собственном примере демонстрируют справедливость выводов З. Фрейда о глубинном животном наследии в психике человека [12]. Это особенно проявляется в тех случаях, когда человек получает неограниченную власть и может по своему усмотрению распоряжаться деньгами налогоплательщиков. Служебный рост П.В. Симонова стал мерой его ответственности перед сотрудниками и другими людьми. Это были годы, когда он сформулировал мотивационно-эмоциональные аспекты высшей нервной деятельности и обосновал психофизиологию духовности человека [13, 14]. Сравнить человеческие качества Зигмунда Фрейда и П.В. Симонова напрямую сложно. Они жили в разные эпохи, принадлежали к разным культурам и обладали психотипами, которые в значительной степени различались. Однако их можно сопоставить по ключевым чертам характера, отношению к коллегам и научному наследию. В чем они были похожи?

Оба исследователя были классическими трудоголиками, фанатично преданными науке. Они подчинили всю свою жизнь изучению человеческой психики и мозга. Оба проявляли стойкость в переломные моменты истории и обладали гражданским мужеством. Фрейд до последнего времени оставался в нацистской Вене, защищая свои труды [12]. Симонов руководил Институтом высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР в сложные для

советской науки периоды. И Фрейд, и Симонов были глубоко эрудированными людьми, вышедшими далеко за рамки чистой медицины и физиологии в область философии, искусства и культуры. По воспоминаниям современников, Фрейд обладал тяжелым, бескомпромиссным характером. Он требовал от учеников абсолютной верности всем положениям своей теории. Фрейд навсегда и жестко разрывал отношения с ближайшими соратниками (Карлом Юнгом, Альфредом Адлером), как только те начинали развивать собственные научные идеи. Фрейд строил психоаналитическое движение по принципу закрытого ордена, где его слово было непререкаемым законом [12].

П.В. Симонов запомнился коллегам как образец классического русского интеллигента. Симонов отличался мягкостью, подчеркнутым уважением к чужому мнению и готовностью к дискуссии. Он никогда не подавлял авторитетом своих учеников. В отличие от догматичного и непререкаемого Фрейда, Симонов легко интегрировал в свои работы смежные дисциплины (театральное искусство Станиславского, кибернетику, философию), не претендуя на роль единственного носителя абсолютной истины. Если оценивать их по шкале гуманизма и человечности в повседневном общении, П.В. Симонов объективно воспринимался окружающими как более мягкий, этичный и приятный в сотрудничестве человек. Фрейд же, будучи гением-первопроходцем, в человеческом плане оставался жестким, авторитарным патриархом, с которым было крайне трудно находиться в равных партнерских отношениях.

Задачей настоящей работы является анализ достижений двух всемирно известных ученых — З. Фрейда, которому 6 мая исполнилось 170 лет со дня рождения и П.В. Симонова, столетний юбилей которого научная общественность отметила в этом году 20 апреля. Достижения Зигмунда Фрейда получили свое дальнейшее развитие и научное обоснование в Потребностно-информационной теории Павла Васильевича Симонова. В XX веке, когда мировая психология вслед за Фрейдом видела в человеке лишь раба его подавленных темных влечений, Симонов совершил гуманистический прорыв. Он доказал, что потребность в познании, искусстве и бескорыстной помощи другому человеку — это не невротическая компенсация, а фундаментальная, биологическая особенность и потребность мозга человека [8, 13, 14]. С нашей точки зрения П.В. Симонов — мыслитель масштаба эпохи Возрождения, вооруженный методами советской/российской нейробиологии. Неординарность его личности в поразительной междисциплинарности. В то время как наука дробилась на узкие специальности, он смело заземлял туманные философские понятия — такие как духовность, альтруизм и совесть — на строгую карту мозговых структур. П.В. Симонов сумел выразить неуловимый хаос человеческих чувств

через лаконичную строгость математической формулы.

Зигмунд Фрейд не был первооткрывателем «бессознательного». Как указывал британский психоаналитик, ближайший соратник и первый официальный биограф Зигмунда Фрейда Эрнест Джонс (1879–1958) [12], «на праздновании своего 70-летия всемирно известный ученый отметил: поэты и философы раньше меня открыли бессознательное. Я открыл лишь научный метод» [12]. Чарльз Дарвин (1809–1882) доказал эволюционную преемственность не только человеческого тела [15], но и человеческих эмоций, мимики и поведенческих реакций [16]. Труд Чарльза Дарвина «Выражение эмоций у человека и животных» заложил биологический фундамент [16], на который позже опирались З. Фрейд [1–5] и П.В. Симонов [8, 13, 14]. Фрейд глубоко изучал Дарвина (рис. 3) и унаследовал его эволюционный взгляд на человеческую природу [9–11]. Дарвин доказал, что человеческая мимика и аффекты — это наследие животного мира, существовавшее до появления разума и речи [16]. Фрейд развил это, показав, что наше поведение до сих пор управляется этими древними, неосознаваемыми импульсами (Ид / Оно) [1–5, 9–11]. Дарвин описал «принцип полезных ассоциированных привычек». Например, оскал при гневе у человека — это рудимент готовности укунить врага [16]. В своей теории З. Фрейд трансформировал эту идею. В чем состоит эта трансформация? Если раньше агрессия и сексуальный импульс были биологическим действием, то в теории Фрейда они в культурном обществе подавляются, вытесняются в «бессознательное» и проявляется в виде симптомов, неврозов или оговорок [3–5, 9–11].

Основной труд Дарвина об эмоциях — книга «Выражение эмоций у человека и животных» (впервые издана в 1872 году) [16]. Изначально эти идеи задумывались как одна из глав его книги «Происхождение человека» [15], но материала оказалось так много, что ученый выпустил отдельный монументальный труд. Ключевыми разделами являются «Введение» и Глава I («Общие принципы выражения»). Здесь Дарвин прямо доказывает, что эмоции и их телесное проявление эволюционно обусловлены. Он вводит «Принцип полезных ассоциированных привычек», объясняя, что наши эмоциональные реакции — это бывшие целесообразные действия животных для защиты или нападения (адаптация к выживанию). В Главе XIV («Заключительные замечания и выводы») — Дарвин резюмирует, что мимика и выражение чувств служат важнейшим инструментом неречевой коммуникации внутри вида, объединяя сообщество и помогая адаптироваться [16].

Впервые Фрейд предложил революционную трехкомпонентную модель психики (структурную топографию) психики (Ид/Оно, Эго/Я, Суперэго/Сверх-Я) в 1923 году, где сознание находится в постоянном конфликте с «бессознательным» и социальными нормами. Эта модель была подробно описана в его

фундаментальной работе «Я и Оно» (Freud, 1923/2021. «Das Ich und das Es») [1]. Критика цивилизации в трактате З. Фрейда «Недовольство культурой» («Das Unbehagen in der Kultur») впервые зазвучала в 1929 году, когда рукопись была завершена, а сама книга вышла в свет в январе 1930 года [2]. Однако эта масштабная философско-социологическая работа не возникла на пустом месте. Идеи культурного пессимизма развивались в его трудах поэтапно. Хронология развития критики культуры у Фрейда такова.

1908 год — «Культурная сексуальная мораль и современная нервность». Первые явные обвинения в адрес общества. З. Фрейд заявляет, что жесткие ограничения сексуальности, накладываемые цивилизацией, напрямую ведут к росту неврозов.

1927 год — «Будущее одной иллюзии». Трактат, который считается непосредственным предшественником «Недовольства культурой». В нем Фрейд рассматривает религию как общественную иллюзию и защитный механизм, помогающий человеку справиться со страхом перед грозными силами природы.

1930 год — «Недовольство культурой»: Главный манифест критики культуры Фрейда. Здесь он делает самый мрачный вывод: цивилизация построена на постоянном подавлении человеческих инстинктов (не только сексуальных, но и агрессивного влечения к смерти — Танатоса). Платой человека за безопасность и порядок в обществе становится хроническое чувство [2].

З. Фрейд последовательно в своих работах утверждал, что общество подавляет природные инстинкты человека, порождая неврозы, и, вызывая сублимацию (перенаправление энергии в творчество и науку). Фрейд сделал внутренний мир, сновидения [3], оговорки [4] и вытесненные психические травмы [5] объектом философского, научного и клинического анализа [3–5]. Анализ сновидений, оговорок (ошибочных действий) и психических травм, начатый Зигмундом Фрейдом, активно продолжается в современной науке и практике [6, 7].

Выдающийся советский психолог Лев Семёнович Выготский прожил всего 37 лет (1896–1934) [17, 18]. Несмотря на такую короткую жизнь, его научный путь называют «рафаэлевским» или «моцартианским» в психологии, так как за невероятно сжатые сроки он успел создать фундаментальные теории, опередившие свое время. «Культурно-историческая теория развития психики», в академической литературе часто используется вариант: «Культурно-историческая концепция развития высших психических функций Льва Семеновича Выготского (1896–1934), — представляет собой важнейший труд, дополняющий достижения П.В. Симонова в познании эмоций. Сам Выготский (рис. 4), которому в этом году 17 ноября исполнится 130 лет со дня рождения, в своих черновиках и прикладных работах также использовал термины «инструментальная психология» (акцент на знаки как инструменты) и «историческая теория высших

психологических функций». Эта концепция вошла в Т.3 собрания сочинений Выготского Л.С. [19]. Труд был написан в 1930–1931 гг.

Л.С. Выготский создал концепцию, согласно которой психика человека развивается не только по биологическим законам, а в первую очередь через освоение культуры, знаков и язык. Он сформулировал важнейший для мировой педагогики принцип – принцип зоны ближайшего развития (ЗБР) — это расстояние между тем, что ребенок может сделать сам, и тем, что он способен совершить под руководством взрослого. То, что сегодня ребенок делает в сотрудничестве, завтра он сможет делать самостоятельно. Л.С. Выготский очень рано умер от туберкулеза, с которым боролся в последнее десятилетие жизни. Вскоре после его смерти (в 1936 году) его труды в СССР были необоснованно запрещены партийными постановлениями, и их полноценное возвращение в отечественную и мировую науку произошло лишь спустя десятилетия. Книга Л.С. Выготского «Мышление и речь» (1934) [20] и концепция «сверхсознания» П.В. Симонова [21–25] — это две вершины отечественной психологической мысли. Они детально объясняют, как человек выходит за рамки биологических автоматизмов и создает то, что мы называем культурой, творчеством и интуицией. Л.С. Выготский показал, как слово организует наше сознание, а П.В. Симонов через полвека объяснил психофизиологический механизм того, как рождаются принципиально новые идеи, которых раньше не было в опыте человека. Выготский искал «живую клеточку» психики, которая сохраняет свойства целого. Он нашел её в значении слова. Значение слова — это одновременно и акт мышления (поскольку любое слово обобщает), и акт общения (речь). Выготский показал, что в процессе развития ребенка происходит интериоризация речи (происходит перенос ее вовнутрь). Речь ребенка развивается таким образом, что сначала ребенок общается со взрослым – речь социальна. Затем она становится эгоцентрической (ребенок говорит сам с собой вслух во время игры, организуя свои действия), и, наконец, она уходит внутрь, превращаясь во внутреннюю речь — основу нашего мышления. Согласно концепции Л.С. Выготского мысль не выражается в слове, а совершается в слове. Мышление — это не готовый продукт, который мы просто «одеваем» в слова. Мысль материализуется, проходя сложный путь от смутного внутреннего аффективно-волевого мотива через внутреннее слово к развернутой внешней речи. Книга Л.С. Выготского «Мышление и речь» (1934) стала итогом его жизни [20]. Она была подписана в печать накануне его смерти. Главная идея книги: мышление и речь имеют разные генетические корни, но в процессе развития человека они сливаются, порождая качественно новую психическую систему.

П.В. Симонов формулировал и оттачивал свою Потребностно-информационную теорию на

протяжении тридцати лет в серии специализированных книг. Основные труды:

1. «Что такое эмоция?» (1966) — первая небольшая книга, где Симонов впервые открыто заявляет свою гипотезу и предлагает научному сообществу математическую формулу эмоций [22].

2. «Эмоциональный мозг» (1981) — главная, фундаментальная монография ученого. В Главе 1 («Информационная теория эмоций») подробно разбирается эволюционная, отражательно-оценочная и переключающая функции эмоций [23].

3. «Мотивированный мозг» (1987) — здесь Симонов глубоко связывает эмоции с высшей нервной деятельностью, физиологией и биологическими потребностями человека [24].

4. «Лекции о работе головного мозга. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности» (1998) — итоговый поздний труд, где теория изложена максимально системно и емко, в виде учебного курса [25]. Некоторые исследователи творчества П.В. Симонова называют 16 изданных книг. Все эти книги можно найти в Интернете.

Таким образом. П.В. Симонов, развивая Потребностно-информационную теорию, объяснил, как именно мозг использует эмоции для адаптации — они компенсируют недостаток информации. Когда у организма нет четкого плана действий (дефицит информации), возникает отрицательная эмоция (страх, гнев), которая мобилизует силы для выживания. Дарвин детально описал, как эмоция мгновенно готовит тело к действию (бегству, нападению) в ответ на сигналы среды. В теории Симонова это стало «переключающей функцией эмоций», которая помогает организму мгновенно ранжировать свои потребности и выбирать самую важную в данный момент. Таким образом, Дарвин показал, откуда у нас взялись эти механизмы (из эволюции животных). Фрейд в своей теории объяснил, как они прячутся в нашей психике (в «бессознательном»), а Симонов математически описал, зачем и по каким законам они работают в мозге.

П.В. Симонов в своих трудах (особенно в монографиях «Эмоциональный мозг» и «Мотивированный мозг») активно цитирует и упоминает Чарльза Дарвина, Зигмунда Фрейда и Льва Выготского [14, 22]. Являясь ученым с мировым именем и широким академическим кругозором, Симонов не изолировал психофизиологию от философии и классической психологии, а строил свою теорию на основе их критического анализа.

Для П.В. Симонова Чарльз Дарвин — великий английский натуралист и основатель эволюционной биологии. Его революционная теория перевернула представления человечества о развитии жизни на Земле. Дарвин — это непререкаемый научный авторитет, заложивший биологическую основу понимания эмоций. П.В. Симонов напрямую ссылаясь на книгу Дарвина «Выражение эмоций у человека и животных». Он

полностью разделял дарвиновский тезис об эволюционной, приспособительной роли аффектов. Симонов использует идеи Дарвина, чтобы обосновать компенсаторную (замещающую) функцию эмоций. Он писал, что эмоции возникли в эволюции как механизм, компенсирующий недостаток информации, необходимой для выживания, тем самым переводя эволюционные догадки Дарвина на язык современной нейробиологии [14, 22].

Симонов П.В. цитировал Л.С. Выготского как автора методологической основы. Симонов очень уважительно относился к советской психологической школе, а идеи Выготского служили для него главным мостом между биологией мозга и культурой человека. В книге «Мотивированный мозг» [24] Симонов напрямую приводит цитаты Выготского. В частности, он цитирует его мысли о необходимости преодоления «идеалистического разрыва» между «психическим» и «физиологическим», а также тезис Выготского о «единстве аффекта и интеллекта». Труды Л.С. Выготского необходимы были П.В. Симонову, чтобы доказать: человеческие («высшие», духовные, познавательные) потребности не оторваны от физиологии мозга. П.В. Симонов показал, что предложенная им формула эмоций ($E = -P \times (I_n - I_a)$), где E – эмоция, P – потребность, I_n – информация, необходимая для удовлетворения потребности, а I_a – информация, которой человек располагает, математически описывает то самое «единство аффекта и интеллекта», где интеллект оценивает информацию ($I_n - I_a$), а эмоция (E) дает энергетический импульс действию ($E = -P \times (I_n - I_s)$) [24].

Знак минус в формуле эмоций П.В. Симонова отражает прогностическую функцию мозга и объясняет происхождение отрицательных эмоций. Сам Симонов пояснял этот знак следующим образом: P — это сила и актуальность потребности (она всегда положительна). $(I_n - I_s)$ — это разница между информацией, необходимой для удовлетворения потребности (I_n), и информацией, которой человек располагает на данный момент (I_s). Знак «(-)» перед скобкой меняет знак самой эмоции в зависимости от того, есть ли у нас дефицит информации. Вот как работает этот механизм: дефицит информации ($I_n > I_s$): Нам нужно больше ресурсов или знаний для достижения цели, чем у нас есть. В скобках получается положительное число. Умножая его на минус, мы получаем отрицательное значение ($E < 0$) — человек испытывает страх, неуверенность, гнев или тревогу. Избыток информации ($I_n < I_s$): у нас гораздо больше ресурсов, инструментов и знаний для решения задачи, чем предполагалось. В скобках получается отрицательное число, которое при умножении на минус дает положительное ($E > 0$) — человек испытывает радость, уверенность и удовольствие. Таким образом, минус показывает, что эмоция — это не просто факт удовлетворения потребности, а реакция мозга на неопределенность. Отрицательные эмоции возникают тогда, когда

субъект сталкивается с недостатком сведений, необходимых для выживания или достижения цели. Именно поэтому в качестве одного из эпиграфов в самом начале статьи мы привели слова П.В. Симонова: «Невроз — это «болезнь неведения». Эмоциональное расстройство возникает там, где человеку критически не хватает информации для защиты своих ценностей и выхода из застывшего жизненного тупика».

Зигмунда Фрейда П.В. Симонов упоминает с научной критикой [23, 24]. Отношение Симонова к Фрейду двойственное, типичное для советской академической науки конца XX века: он признает масштаб его личности, но критикует терапевтический метод и философию психоанализа за недостаток естественнонаучной строгости. Симонов редко цитирует Фрейда дословно, но постоянно анализирует его концепции («бессознательное», «вытеснение», «психологическая защита», «либидо»). П.В. Симонов переводит «метафорический» язык Фрейда на строгий язык нейрофизиологии. Например, Симонов дает физиологическое объяснение фрейдовским механизмам защиты, объясняя их через концепцию доминанты А.А. Ухтомского (1875–1942) (рис. 5) и особенности взаимодействия неокортекса с подкорковыми структурами (лимбической системой) [29, 30]. Основываясь на трудах И.М. Сеченова, Н.Е. Введенского и Ч. Шеррингтона, А.А. Ухтомский открыл один из основных принципов деятельности нервной системы, назвав его доминантой. Учение Ухтомского о доминанте (изложено в его работе «Доминанта как рабочий принцип нервных центров», 1923) широко используется в медицине, психологии и педагогике [29, 30]. Понятие о доминанте, а также учение Ухтомского А.А. об усвоении ритма, согласно которому режим работы органа соответствует ритму внешних раздражений, позволили ему по-новому осветить природу утомления [29, 30].

Значение трудов Зигмунда Фрейда и Павла Васильевича Симонова заключается в том, что они предложили две принципиально разные, но глубоко дополняющие друг друга модели человеческого поведения, которые перевели вековые метафизические споры о душе, свободе воли и природе страданий на язык объективной науки [31–35]. Если Фрейд стал главным философом «бессознательного и скрытого прошлого» [33 – 36], то Симонов выступил философом «сознательного и целеполагающего будущего» [31, 32]. На стыке этих двух концепций в XXI рождается удивительное психофизиологическое, медико-биологическое и философское понимание природы человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фрейд З. Я и Оно. Собрание сочинений: в 26 т. СПб.: ВЕИП, 2021. Т. 19. 256 с. Санкт-Петербург: ВЕИП, 2021. Т. 19: Диссимметрия, Я и Оно, Психоаналитические статьи 1923–1925 гг. 256 с. ISBN 978-5-91084-055-6.

2. Фрейд З. Недовольство культурой. Санкт-Петербург: ВЕИП, 2023. Т. 21: Будущее одной иллюзии, Недовольство культурой и другие работы 1927–1931 гг. 320 с.
3. Фрейд, З. Толкование сновидений. Санкт-Петербург: ВЕИП, 2019. Т. 2. 512 с.
4. Фрейд З. Психопатология обыденной жизни. Москва: АСТ, 2023. 256 с.
5. Фрейд З. Исследования истерии. Санкт-Петербург: Азбука, 2021. 384 с.
6. Солмс М. Скрытый источник. Руководство по науке о сознании. М.: Альпина нон-фикшн, 2024. 464 с.
7. Шор А.Н. Аффективная регуловка и восстановление Я. М.: Когито-Центр, 2023. 352 с.
8. Симонов, П.В. Эмоциональный мозг. АН СССР, Ин-т высш. нерв. деятельности и нейрофизиологии. М.: Наука, 1981. 215 с.
9. Фрейд З. Влечения и их судьбы. Собрание сочинений в 26 томах. Т. 11. Диссипация, перенос и влечения. СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2023. С. 15–42.
10. Фрейд З. По ту сторону принципа удовольствия. Собрание сочинений в 26 томах. Т. 15. По ту сторону принципа удовольствия. Я и Оно. СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2024. С. 13–78.
11. Фрейд, З. Проект научной психологии / З. Фрейд // Собрание сочинений в 26 томах. Т. 1. Первые публикации. Работы 1886–1899 годов / под ред. М. М. Решетникова. — СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2021. С. 289–386.
12. Jones E. The Life and Work of Sigmund Freud. Basic Books, 1953–1957. 3 vols. Edited and abridged by Lionel Trilling and Steven Marcus, Basic Books, 1961.
13. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека: Мотивационно-эмоциональный аспект. М.: Наука, 1975. 175 с.
14. Симонов П.В. Психофизиология духовности. Москва: ИНТОР, 1996. 352 с.
15. Дарвин Ч. Происхождение человека и половой подбор. М.: Эксмо, 2022. 640 с.
16. Дарвин Ч. О выражении эмоций у человека и животных. СПб.: Питер, 2001. С. 112.
17. Выготская Г. Л., Лифанова Т.М. Лев Семенович Выготский: Жизнь. Деятельность. Штрихи к портрету. М.:Смысл, 1996. 424 с.
18. Лурия А. Р. Л. С. Выготский и развитие советской психологии. Вопросы психологии. 1974. № 6. С. 3–15.
19. Выготский Л.С. История развития высших психических функций. Собрание сочинений в 6 томах. М.: Педагогика, 1983. Т.3: Проблемы развития психики. С. 5–328.
20. Выготский Л.С. Мышление и речь. М.: Национальное образование, 2016. 368 с.
21. Симонов П.В. Сознание, подсознание, сверхсознание. Наука и жизнь. 1975. № 12. С. 45–51.
22. Симонов П.В. Что такое эмоция? М.: Наука, 1966. 96 с.
23. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. С.-Петербург: 2023. 288 с.
24. Симонов П.В. Мотивированный мозг. Высшая нервная деятельность и естественно-научные основы общей психологии. С.-Петербург: 2022. 272 с.
25. Симонов П.В. Лекции о работе головного мозга. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности. РАН, Ин-т высш. нервной деятельности и нейрофизиологии. М.: Изд-во Ин-та психологии РАН, 1998. 335 с.
26. Симонов П.В., Ершов П.М. Темперамент. Характер. Личность; ответственный редактор Э. А. Асратян; Академия наук СССР. М.: Наука, 1984. 161 с.
27. Симонов П.В., Ершов П.М., Вяземский Ю.П. Происхождение духовности. М.: Наука, 1989. 352 с.
28. Simonov PV. Consciousness and the brain. Neurosci Behav Physiol. 1994. V.24. №3. P. 234–238. DOI:10.1007/BF02362027.
29. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров. Собрание сочинений в 6 т. Ленинград: Изд-во ЛГУ, 1950. Т. 1. Учение о доминанте. С. 163–172.
30. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров. Доминанта. СПб.: Питер, 2002. С. 35.
31. Реутов, В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. П. В. Симонов и его концепция об «альтруистах» и «эгоистах»: к 80-летию со дня рождения П. В. Симонова. Успехи физиологических наук. 2007. Т. 38, № 1. С. 86–91.
32. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е., Косицын Н. С. Павел Васильевич Симонов и его концепция об «альтруистах» и «эгоистах». Воспоминания и эссе на современные темы. Москва: URSS. 2007. 96 с.
33. Гэй П. Фрейд: жизнь для нашего времени. М.: Центрполиграф, 2016. 718 с.; W. W. Norton & Company (London/New York). Gay, P. Freud: A Life for Our Time. London/New York. W. W. Norton & Company, 1988. 810 p.
34. Джонс Э. Жизнь и творения Зигмунда Фрейда. М.: Канон+, 2018. 463 с.
35. Шур М. Зигмунд Фрейд. Жизнь и смерть. М.: Центрполиграф, 2022. 527 с./ Schur M. Freud: Living and Dying. International Universities Press, 1972. 587 p.
36. Рудинеско Э. «Зигмунд Фрейд в своем времени и нашем». М.: Кучково поле, 2018. 416 с.; É. Roudinesco. Sigmund Freud en son temps et dans le nôtre, Paris. Seuil. 592 p.

**«Работа выполнена в рамках
государственного задания Министерства
образования и науки Российской Федерации
для ИВНД и НФ РАН на 2026-2028 гг.»**

Рисунки.

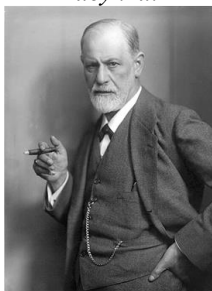


Рис.1. Австрийский психолог Зигмунд Фрейд (1856–1939).



Рис.2. Советский/российский академик АН СССР/РАН, академик-секретарь Отделения физиологии АН СССР/РАН (1926–2002).

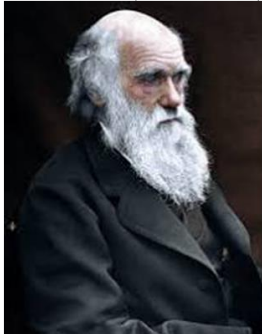


Рис.3. Английский натуралист, эволюционист Чарльз Роберт Дарвин (1809–1882)



Рис. 4. Советский/российский психолог Лев Семенович Выготский (1896–1934).



Рис.5. Академик АН СССР Алексей Алексеевич Ухтомский (1875–1942)

РЕАКТИВНЫЙ ГЛИОЗ, ГЛИАЛЬНЫЙ ФИБРИЛЛЯРНЫЙ БЕЛОК И ИНСУЛЬТЫ У БРИТАНСКОГО ПРЕМЬЕР-МИНИСТРА УИНСТОНА ЧЕРЧИЛЛЯ

Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г.*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
(НМИЦ здоровья детей) Минздрава России в Москве.*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2293

РЕЗЮМЕ

В кратком сообщении анализируется реактивный глиоз, описан глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) — основной структурный белок астроцитов центральной нервной системы (ЦНС), который является надежным маркером астроглии и представлена краткая история инсультов у британского премьер-министра Уинстона Черчилля с явлениями многочисленных реактивных глиозов в мозге. Кроме того, в приложении охарактеризованы основные достижения этого политического деятеля и представлены литературные труды, насчитывающие более 40 томов. Вопреки всем обстоятельствам Уинстон Черчилль в октябре 1953 года был удостоен Нобелевской премии по литературе. Согласно официальной формулировке, награда была присуждена ему «за высокое мастерство в произведениях исторического и биографического характера, а также за блестящее ораторское искусство в отстаивании возвышенных человеческих ценностей».

Ключевые слова: глиоз, глиальный фибриллярный кислый белок, инсульты, история болезни Уинстона Черчилля.

Реактивный глиоз — это универсальная защитная реакция нервной ткани на ее повреждение, при которой погибшие или поврежденные нейроны замещаются клетками глии (астроцитами и микроглией), образуя своеобразный «рубец». Открытие феномена реактивного глиоза — это результат многолетней эволюции нейробиологии, начавшийся во второй половине XIX века с трудов Рудольфа Вирхова (рис. 1) и Камилло Гольджи (рис. 2) [1, 2]. Сам же термин «реактивный глиоз» сформировался позже, когда ученые доказали, что эти клетки способны бурно реагировать на травмы, формируя защитный рубец. В 1856 году немецкий патолог Рудольф Вирхов впервые описал соединительную ткань мозга и ввел термин «нейроглия» (от греч. *glia* — клей). Вирхов считал ее пассивным каркасом, удерживающим нейроны [1]. В 1870–1890 гг. — Камилло Гольджи и Сантьяго Рамон-и-Кахаль (рис. 3) благодаря изобретению методов серебряного окрашивания смогли детально рассмотреть отдельные клетки глии [2–4]. Гольджи открыл звездчатые клетки (астроциты), а Кахаль доказал, что они морфологически меняются при повреждении мозга [2, 3]. В 1900 г. Сантьяго Рамон-и-Кахаль первым зафиксировал, что в ответ на травму (например, при разрезе коры мозга животных) окружающие астроциты начинают увеличиваться в размерах (гипертрофия) и менять свою форму [4–7]. Это и было первым описанием реактивности глии.

В 1970-е годы американский невролог Амиго Биньями выделил глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) из фиброзных астроцитов белого вещества головного мозга (в частности, из мозолистого тела). Статья была опубликована в 1971 году [8]. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) — это основной структурный белок астроцитов центральной нервной системы. Амиго Биньями (Amico Bignami) с коллегами обнаружил, что этот белок является надежным маркером

астроглии, что стало прорывом в диагностике и изучении патологий мозга. Позже, в 1972 году, та же исследовательская группа опубликовала еще одну статью с иммунологическим подтверждением присутствия GFAP исключительно в астроцитах, закрепив название этого белка в научном сообществе [9]. Это стало революцией: ученые получили маркер, концентрация которого резко увеличивается в астроцитах при стрессе. С этого момента реактивный глиоз начали изучать на биохимическом и генетическом уровнях. Таким образом, стало ясно, что реактивный глиоз — это не пассивная смерть ткани, а динамическая защитная программа. Астроциты и микроглия в зоне повреждения резко увеличивают свои отростки и начинают делиться. Изменившиеся клетки плотно переплетаются, создавая физический и химический барьер в виде рубца. Этот рубец необходим, чтобы остановить распространение воспаления, токсинов и гибель клеток в здоровых участках мозга. Обратной стороной этого открытия (уже в конце XX века) стало понимание того, что глиальный рубец механически блокирует рост новых нервных окончаний (аксонов), мешая полноценной регенерации после инсультов и травм. При обнаружении очагов глиоза на МРТ головного мозга их размер измеряется в миллиметрах. Единичные мелкие очаги (например, 1–2 мм) часто являются случайной находкой и отражают последствия перенесенных в прошлом микроинсультов, травм или гипоксии.

В наших работах мы наблюдали образование реактивного глиоза (глиальных обкруток) при воздействии токсических доз глутамата (Glu 1 mM) и NO-генерирующего соединения (NaNO₂, 1 mM) на срезы мозжечка лягушки *Rana Temporaria* [10–13]. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что независимо от природы повреждающего фактора, ткань мозга различных животных реагирует однотипно,

запуская общие механизмы защиты нейронов с участием глиальных клеток (астроцитов). Отростки глиальных клеток (астроцитов) многократно спиралевидно оборачивались вокруг зон повреждений нейронной сети. Чаще всего в наших исследованиях мы наблюдали образование глиальных обкруток (спиралевидных структур из отростков глиальных клеток) вокруг синапсов. Мы полагаем, что астроциты изолировали поврежденные синапсы, ограничивая распространение токсических факторов, а также протеаз и фосфолипаз из нервных клеток, способных производить дальнейшие разрушения белков и липидов, и, тем самым, увеличивать зону некроза нервных клеток. Этот механизм можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, развивающуюся в ответ на повреждающее воздействие нервной ткани. Более того было отмечено, что астроциты способны образовывать «глиальные обкрутки» и ограничивать зону повреждения лишь при наличии энергетического субстрата – зерен гликогена [14]. В отсутствие энергетического субстрата в виде зерен гликогена астроциты были не способны изолировать зону повреждений. Если учесть тот факт, что восстановление энергетического субстрата (зерен гликогена) наблюдается во время сна (гликогеногенез), становится ясной важная роль сна для обеспечения эффективного защитного механизма нейронной сети мозга [15]. Во время фазы медленного сна мозг восстанавливает критические запасы энергии, израсходованные за день [16]. Синтез гликогена позволяет также подготовить нейроны к обработке информации. Исследование с использованием 3D-электронной микроскопии доказывает, что во время сна в тканях вокруг синапсов накапливаются наиболее крупные и богатые глюкозой гранулы гликогена, в то время как бодрствование приводит к их дроблению и истощению. Бодрствование увеличивает активный оборот гликогена в отростках астроцитов, тогда как сон обеспечивает накопление крупных гранул энергии. Хроническая депривация сна приводит к смещению гликогеновых гранул ближе к синаптической щели для обеспечения энергетических нужд синапсов [16]. Астроциты, участвующие в формировании сосудистых «ножек», восстанавливают плотные контакты эндотелия для возобновления нормальной избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [16, 17]. При масштабных травмах астроциты создают плотную сеть (глиальный рубец), которая механически герметизирует участок, блокируя распространение воспаления и защищая здоровые нейроны [17].

Таким образом, реактивный глиоз — это эволюционно консервативный защитный механизм. Его главная задача — быстрая изоляция поврежденного участка мозга. Астроциты и микроглия не только восстанавливают физический барьер, но и активно закрывают бреши ГЭБ (границы между кровью и мозгом), предотвращая проникновение токсичных веществ и

аутоиммунных клеток из крови в ЦНС [17]. На примере этих работ четко видно, как на клеточном уровне эволюция закрепила защитный механизм образования реактивного глиоза («глиальных обкруток») в качестве одного из основных механизмов изоляции зон повреждения нервной ткани. Клетки глии изолируют синапсы, спасая нейроны от цепной реакции саморазрушения (эксайтотоксичности), включающейся при глутаматной нейротоксичности в присутствии активных форм азота и кислорода [10, 12]. Этот патологический процесс с участием активных форм азота и кислорода мы рассматриваем как типовой патологический процесс [12]. Возможно, что со временем такие типовые патологические процессы будут отнесены к тем патологическим процессам, которые являются своеобразным «общим знаменателем» всех патологических процессов, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, активации воспалительных процессов и иммунных/аутоиммунных реакций.

Известно, что британский премьер-министр Уинстон Черчилль (1874–1965) (рис. 4), который находился на этом посту два срока (1940–1945 и 1951–1955) страдал от тяжелых сосудистых заболеваний головного мозга, которые привели к серии инсультов, из-за чего в его мозге образовались очаги глиоза. Сейчас известно, что глиоз — это естественный процесс, похожий на появление шрамов на коже. Когда клетки мозга (нейроны) погибают из-за нехватки кислорода или старости, организм заменяет их «заплатками» из специальных вспомогательных клеток — нейроглии. У Черчилля эти процессы протекали очень активно из-за его образа жизни и тяжелых болезней. Главная причина рубцевания ткани мозга у британского премьер-министра — это нарушение кровообращения и повторные инсульты. Политику пришлось пережить несколько микроинсультов, а также первый серьезный церебральный инсульт в 1953 году. В январе 1965 года случился еще один, финальный инсульт, который привел к его смерти. Каждая такая сосудистая катастрофа оставляла в мозге политического деятеля мертвые участки, которые затем превращались в очаги глиоза [18, 19].

Медицинская история Уинстона Черчилля, включая его многочисленные инсульты (всего их было около восьми с 1949 по 1965 год), подробно задокументирована в нескольких авторитетных источниках. Самым известным и детальным свидетельством является книга личного врача Черчилля, лорда Чарльза Морана (Lord Moran), который лечил его на протяжении 25 лет. [18]. В этой книге врач подробно описал первый инсульт Черчилля во время отдыха на юге Франции в августе 1949 года, а также тяжелейший инсульт в июне 1953 года, когда Черчилль занимал пост премьер-министра (этот факт долго скрывали от общественности). Книга стала главным историческим документом о здоровье политика. Самый подробный современный разбор медицинских карт и писем врачей Черчилля собран

в специальном исследовании [19]. Это 522-страничный научный труд британских профессоров медицины Алистера Вейла и Джона Скэддинга о долгой – 90-летней жизни Уинстона Черчилля, медицинская карта которого была огромной. В 1886 году, в детстве, Уинстон впервые заболел пневмонией. Потом он болел пневмонией еще несколько раз и его легкие остались уязвимыми на всю жизнь. Самый тяжелый и опасный случай произошел во время Второй мировой войны (1943) после поездки в Тунис. Черчилль был на грани смерти. Его лечили новейшим тогда антибиотиком – пенициллином. Проблемы с сосудами обострились в пожилом возрасте. Однако правительство долго скрывало это от общественности. Во время визита в Белый дом к Рузвельту (1941) у Черчилля случился легкий сердечный приступ. Потом оказалось, что это был инфаркт. Врач скрыл это от прессы, чтобы не сеять панику. В послевоенный период (1949–1953) У. Черчилль перенес серию инсультов. Самый тяжелый случился в 1953 году, когда он был премьер-министром. У него отнялась левая сторона тела, и он временно потерял речь. Газеты написали, что премьер просто «устал». Однако еще до этих случаев Черчилль часто оказывался на волосок от гибели из-за своей неосторожности. В 1931 году он переходил дорогу в Нью-Йорке и по привычке посмотрел направо (как в Англии), а не налево. Его на полной скорости сбила машина. Политик получил тяжелое сотрясение мозга, трещины в костях и сильные ушибы. После этого случая врач официально прописал ему алкоголь в качестве «лекарства» на время сухого закона в США. Черчилль действительно пил много и регулярно (шампанское, коньяк, виски). Однако авторы книги [19] доказывают, что он никогда не был пьяным до потери контроля, алкоголь не мешал его работе, и у него не было клинической зависимости (алкоголизма). Была ли у него депрессия («черный пес»)? Черчилль сам использовал это выражение для периодов плохого настроения. Однако изучив записи его личного врача лорда Морана [18], авторы пришли к выводу: у него бывали спады настроения и сильная усталость, но тяжелой клинической депрессией он не страдал [19].

Таким образом, в книге [19] с клинической точностью описаны все цереброваскулярные эпизоды Черчилля, включая его финальный инсульт в январе 1965 года. Есть и другие публикации, посвященные истории инсультов у Черчилля. Анализ протекания первого инсульта Черчилля (1949) можно найти в статье [20]. В третьей статье описан самый тяжелый случай инсульта (1953), когда у премьер-министра отнялась левая сторона тела, и он временно потерял речь [21]. О том, как болезни влияли на принятие государственных решений и почему Черчилль ушел в отставку в 1955 году, написано как в классической биографии [19], так и в статьях [20, 21]. По мнению критиков, врачей и других специалистов и биографов У. Черчилля книга [19] – это одна из лучших современных биографий,

подробно освещающая периоды жизни и болезней выдающегося британского деятеля, премьер-министра, лауреата Нобелевской премии по литературе (1953). Перед смертью 90-летний Уинстон Черчилль сказал: «Как же мне всё это надоело!» (в оригинале: "I am bored with it all"). Эти слова он произнес 15 января 1965 года, обращаясь к своему зятю Кристоферу Сомсу, после чего впал в кому и скончался 24 января 1965 года.

Литература

1. Virchow, R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre / R. Virchow. – Berlin: Hirschwald, 1858. – xvi, 440 S.
2. Golgi, C. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello / C. Golgi // Gazzetta Medica Italiana. — 1873. — Vol. 33, fasc. 31. — P. 244–246.
3. Weigert, C. Beiträge zur Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia / C. Weigert. – Frankfurt am Main: M. Diesterweg, 1895. – 148 s.
4. Ramón y Cajal S. Contribución al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano // Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid. — 1913. — Vol. 11. — P. 255–315.
5. Verkhatsky A., Nedergaard M. An Early History of Neuroglial Research: Personalities // Neuroglia. — 2018. — Vol. 1, № 1. — P. 16–25.
6. Salvadó G, Milà-Alomà M, Shekari M, et al. Reactive astrogliosis is associated with higher cerebral glucose consumption in the early Alzheimer's continuum. Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2022. – Vol. 49. (13). – P. 4567–4579. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05897->
7. Somjen G.G. The functional role of neuroglia: A historical perspective / G. G. Somjen // Neuroglia / ed. by H. Kettenmann, B. R. Ransom. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 2004. — P. 3–14.
8. Eng, L. F., Vanderhaeghen, J. J., Bignami, A., Gerstl, B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes // Brain Research. — 1971. — Vol. 26, № 2. — P. 351–354. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90668-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90668-8)
9. Bignami, A., Eng, L. F., Dahl, D., & Uyeda, C. T. Localization of the glial fibrillary acidic protein in astrocytes by immunofluorescence // Brain Research. — 1972. — Vol. 43, № 2. — P. 429–435. — DOI: 10.1016/0006-8993(72)90398-8.
10. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Сорокина Е.Г. Модель глутаматной нейротоксичности и механизмы развития типового патологического процесса // Биофизика. – 2019. – Т. 64. № 2. – С. 316–336. DOI: 10.1134/S000630291902016X
11. Самосудова Н.В., Реутов В.П. Ультраструктурные изменения мозга лягушки в присутствии высоких концентраций глутамата и NO-генерирующего соединения // Биофизика. – 2018. – Т. 63. № 3. – С. 528–543. DOI: 10.7868/S000630291803011X.
12. Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г. Типовой патологический процесс при глутаматной нейротоксичности: роль активных форм азота и

кислорода // Биофизика. – 2024. – Том 69, № 5. – 1044-1077.

13. Самосудова Н.В., Реутов В.П. Аутотипические септальные контакты глиальных клеток мозжечка как компенсаторно-приспособительная реакция в условиях токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения // Биологические мембраны. – 2013. – Т. 30. № 1. – С. 14–20. 10.7868/S0233475513010064.

14. Samosudova N.V., Larionova N.P., Reutov V.P. Role of glycogen in processes of cerebellar glial cells under conditions of its damage with sodium nitrite // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Т. 150. № 2. – С. 247–250.

15. Benington J.H., Heller H.C. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep // Prog. Neurobiol. – 1995. – Vol. 45, № 4. – P. 347–360. DOI:10.1016/0301-0082(94)00057-0

16. Bellesi M., de Vivo L., Koebe S., Tononi G., Cirelli C. Sleep and Wake Affect Glycogen Content and Turnover at Perisynaptic Astrocytic Processes // Front Cell Neurosci. – 2018. – Vol. 12. – Art. 308. – P. 1–11. DOI:10.3389/fncel.2018.00308

17. Manu D.R., Slevin M., Barcutan L., Forro T., Boghitoiu T., Balasa R. Astrocyte Involvement in Blood-Brain Barrier Function: A Critical Update Highlighting Novel, Complex, Neurovascular Interaction // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 24. – 17146. DOI: 10.3390/ijms242417146.

18. Moran, C. Churchill: Taken from the Diaries of Lord Moran. The Struggle for Survival 1940–1965. – Boston: Houghton Mifflin Company, 1966. – 877 p.

19. Vale, A. Winston Churchill's Illnesses, 1886–1965: With a Contribution on his Cardiovascular Status / A. Vale, J. Scadding. – London; Barnsley: Frontline Books: Pen & Sword Books, 2020. – 522 p. – ISBN 978-1-5267-8949-5.

20. Vale, J. W., Scadding, J. W. Vale, J. W. Sir Winston Churchill: his first stroke in 1949 // Journal of the Royal Society of Medicine. — 2018. — Vol. 111, № 7. — P. 249–254. DOI:10.1177/0141076818784546

21. Scadding, J. W., Vale J.W. Sir Winston Churchill: recovery from acute stroke in June 1953 // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2019. – Vol. 112, № 1. – P. 22–27. – DOI: 10.1177/0141076818808425.

«Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации для ИВНД и ИФ РАН на 2026-2028 гг.»

Приложение.

Основные политические достижения У. Черчилля:

1. Возрождение Великобритании (1940–1945). Возглавив правительство в самый критический момент войны, он отказался от любых компромиссов с Гитлером и сплотил нацию своей знаменитой риторикой.

2. Создание антигитлеровской коалиции. Черчилль выстроил мощный дипломатический союз с США (программа ленд-лиза) и СССР.

3. Социальные реформы. На ранних этапах карьеры (в начале XX века) У. Черчилль стал инициатором первых законов о минимальной заработной плате, нормах рабочего дня и биржах труда.

4. Основание Королевских военно-воздушных сил (ВВС) Великобритании. Будучи Первым лордом Адмиралтейства, У. Черчилль стоял у истоков создания Королевских ВВС страны.

Литературное наследие Черчилля насчитывает более 40 томов. Его перу принадлежат подробнейшие исторические исследования и мемуары:

«Мировой кризис» (The World Crisis) – фундаментальная работа о событиях и последствиях Первой мировой войны.

«Вторая мировая война» (The Second World War) – шеститомный труд-хроника, детально описывающий события глобального конфликта глазами очевидца и лидера.

«История англоязычных народов» (A History of the English-Speaking Peoples) – монументальный четырехтомник, охватывающий историю Британии и её бывших колоний от античности до начала XX века.

Единственный художественный роман Черчилля, написанный в 1900 году, действие которого разворачивается в вымышленной европейской стране – «Саврола» (Savrola).

Как указывалось выше, в октябре 1953 года Уинстон Черчилль был удостоен Нобелевской премии по литературе. Премия была вручена «за высокое мастерство произведений исторического и биографического характера, а также за блестящее ораторское искусство».

Уинстон Черчилль был знаменит своим острым умом, ярким чувством юмора и умением находить точные слова. Его правила жизни и цитаты до сих пор помогают людям справляться с трудностями.

Главные правила жизни Черчилля:

Главный секрет его стойкости — продолжать движение, даже когда всё вокруг рушится.

Неудачи — это просто часть пути к успеху.

Быть оптимистом — в любой сложной ситуации нужно искать новые возможности.

Лучшие цитаты:

Успех — это способность шагать от одной неудачи к другой, не теряя энтузиазма.

Если вы идёте сквозь ад — идите не останавливаясь;

Пессимист видит трудность в каждой возможности;

Оптимист видит возможность в каждой трудности;

Школьные учителя обладают властью, о которой премьер-министры могут только мечтать;

У тебя есть враги? Хорошо. Значит, в своей жизни ты что-то отстаивал;

Дипломат — это человек, который дважды подумает, прежде чем ничего не сказать;

Политик должен уметь предсказать, что произойдет завтра, через неделю, через месяц и

через год. А потом объяснить, почему этого не произошло.

Миротворец — это тот, кто кормит крокодила в надежде, что тот съест его последним;

Собаки смотрят на нас снизу вверх, кошки — сверху вниз, и только свинья — как на равных;

Когда Черчилля спросили, в чем секрет его долголетия, он ответил своей самой ироничной фразой: своим долголетием я обязан спорту. Я никогда им не занимался.

Современные премьер-министры очень далеки по своим способностям, возможностям и устремленностью в будущее. Президент США Дональд Трамп использовал фразу «это не Уинстон Черчилль, с которым мы имеем дело») для критики действий Кира Стармера в 2026 году во время жесткого дипломатического конфликта с премьер-министром Великобритании.

Рисунки



Рис. 1. Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821 – 1902) — немецкий учёный, врач, патологоанатом, гистолог, физиолог, один из основоположников клеточной теории в биологии и медицине.



Рис. 2. Камилло Гольджи (1843–1926) — выдающийся итальянский врач, ученый и биолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1906) за изучение того, как устроена нервная система человека.

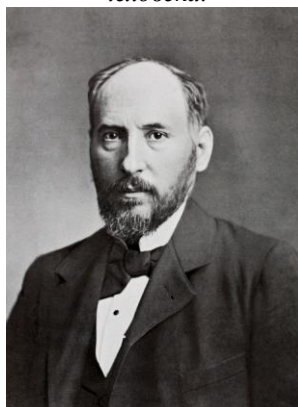


Рис.3. Рамон-и-Кахаль Сантьяго (1852–1934) – выдающийся испанский врач, гистолог, один из основоположников современной нейробиологии, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1906).



Рис.4. Государственный деятель и бывший премьер-министр Соединённого Королевства (1940–1945, 1951–1955) Уинстон Черчилль (1874–1965), лауреат Нобелевской премии по литературе (1953). Согласно официальной формулировке, награда была присуждена ему «за высокое мастерство в произведениях исторического и биографического характера, а также за блестящее ораторское искусство в отстаивании возвышенных человеческих ценностей».

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

MITOCHONDRIAL LOGIC IN ONCOLOGY. IMPACT OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF IMMUNITY ON THE RESULTS OF MEDICAL REHABILITATION DURING CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC COLORECTAL CANCER.

Short name: Mitochondrial Logic in Oncology

Baltabekov N.T., Bitanova E.Zh., Panov A.S., Kollor I.S., Kashikova Khadisha

Department of Oncology, Scientific Research International Institute of Postgraduate Education. Almaty, Republic of Kazakhstan ORCID iD <https://orcid.org/0009-0005-1660-5439>.

Department of Immunology, Kazakh National University named after S. Asfendiyarov. Almaty, Republic of Kazakhstan

Caspian University, Almaty, Republic of Kazakhstan

ORCID ID 0000-0001 6523-1684 ID Scopus - 57980256300

Corresponding author: *Panov Stanislav Alexandrovich Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan. ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-0596-8777>*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2296

ABSTRACT

Background: Metastatic colorectal cancer remains a major clinical challenge, with palliative chemotherapy often associated with treatment-related toxicity, deterioration in quality of life, and premature discontinuation of therapy. Mitochondrial dysfunction may contribute to impaired cellular function and reduced tolerance to anticancer treatment. Therefore, approaches aimed at supporting mitochondrial function may have potential to improve treatment tolerability and clinical outcomes in patients receiving palliative chemotherapy. Here we aimed to evaluate whether adjunctive mitochondrial therapy with sodium nucleinate can improve quality of life and reduce one-year mortality in patients receiving palliative treatment for metastatic colorectal cancer.

Methods: An analysis of the survival and tolerability of therapy in 187 patients with a histological, verified diagnosis of colorectal cancer who were treated in cancer centers in 4 regions of Kazakhstan, where there were University Clinics and where Local Ethics Committees gave permission to participate in the study from 2015 to 2022. The study used a combination of standard FOLFOX chemotherapy with sodium nucleinate as an accompanying therapy for mitochondrial correction of immunological, cardiological, and hepatological disorders.

Results: 1. FOLFOX metastatic colorectal cancer chemotherapy in combination with sodium nucleonate improves the quality of life and reduces the percentage of chemotherapy stops from 53.01% in the control group with independent chemotherapy to 6.7% in the main group, $p < 0.001$,

2. Stabilization of the tumor process in the control group, with FOLFOX chemotherapy alone, was observed in 21.4% of cases, and in the main group, with the addition of sodium nucleonate (mitochondrial DNA) chemotherapy in 64%, $p < 0.001$,

3. Deaths during palliative chemotherapy in combination with mitochondrial therapy in advanced forms of colorectal cancer were observed in 6.7% of cases, and in the control group, with chemotherapy alone, deaths were observed in 27.6%, $p < 0.001$.

4. Control of mitochondrial dysfunction in palliative therapy of colorectal cancer is a promising area of quality improvement, life expectancy and reduction of one-year mortality.

Conclusion: The study showed that the use of additional, accompanying mitochondrial therapy during chemotherapy improved overall well-being, in the form of increased overall tone, increased appetite, and ability to work after the first week of therapy, correlating with increased mitochondrial activity of neutrophils. The percentage of chemotherapy stops increased from 53.01% in the control group with self-administered chemotherapy to 6.7% when combined with sodium nucleonate ($p < 0.001$).

Keywords: Colorectal cancer, chemotherapy, rehabilitation, mitochondria, sodium nucleinate.

Introduction.

In 2018, an article published in *Nature* described a study investigating the relationship between mitochondrial dysfunction, impaired immunity, and aging. The study used genetically modified mice with defective mitochondrial DNA. Mitochondrial DNA depletion was induced by switching a specific gene on and off [1].

The study demonstrated that mitochondrial dysfunction was associated with the development of several characteristic features of premature aging. The mice developed hair loss, wrinkling, and other age-related changes. Remarkably, restoration of

mitochondrial DNA in mice that had already developed an aged phenotype resulted in the reversal of these changes, with the animals developing a markedly younger appearance [1].

These findings suggest that mitochondrial dysfunction may be associated not only with aging but also with impaired immune function and changes in tumor biology. Therefore, assessment of mitochondrial functional activity may have potential as a biomarker for identifying patients who could benefit from targeted therapeutic and supportive strategies in oncology [1–3].

Literature data indicate that mitochondria play an important role not only in energy production and the

functional activity of immune cells but also in antiviral and antibacterial signaling. Mitochondria participate in signaling pathways involved in the host response to viral and bacterial infections. Consequently, mitochondrial dysfunction may represent a relevant biological marker for assessing susceptibility to infectious complications, particularly before and after immunosuppressive treatments such as chemotherapy and radiotherapy [1–7].

Kroemer G. and Eggermont A.M.M. [2] emphasized the important role of the immune system in controlling tumor development and progression. Accordingly, assessment and clinical monitoring of antitumor immune activity may have significant prognostic value in modern clinical oncology.

At the 2007 ESMO International Congress in Milan, Italy, attention was drawn to an immunomodulatory agent based on mitochondrial DNA, sodium nucleinate. Initial Italian–Kazakh pilot studies conducted between 2007 and 2011 reported encouraging results regarding the use of sodium nucleinate for the prevention of leukopenia and infectious complications associated with anticancer therapy in patients with breast cancer, melanoma, cervical cancer, non-small-cell lung cancer, and colorectal cancer [3].

These preliminary findings subsequently formed the basis for a multicenter controlled study conducted under the auspices of the Eurasian Association of Oncologists (EAFO), entitled “Immunological Medical Rehabilitation for Socially Significant Diseases, Including Tuberculosis, Viral Hepatitis B, and Malignant Neoplasms,” supported by a grant from Kazakh National Medical University.

The present article reports a fragment of this research focused on palliative treatment and medical immunological rehabilitation during chemotherapy for

metastatic and locally advanced colorectal cancer using mitochondrial DNA-based therapy.

Purpose of the study.

To improve quality of life and reduce one-year mortality in patients receiving palliative treatment for metastatic colorectal cancer.

Project objectives

1. To evaluate the effectiveness of palliative treatment consisting of four courses of FOLFOX chemotherapy in combination with sodium nucleinate in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) in the main group.

2. To evaluate the effectiveness of four courses of standard FOLFOX chemotherapy alone in patients with metastatic colorectal cancer in the control group.

3. To analyze the study results and compare quality of life, laboratory parameters, and overall survival between the main and control groups.

4. To assess quantitative and qualitative indicators of mitochondrial activity in the blood of patients in the main and control groups.

5. To determine the correlation between changes in mitochondrial dysfunction and patients' quality of life, tolerance to chemotherapy-related toxicity, and one-year mortality in patients with colorectal cancer.

Materials and Methods

According to the study protocol approved by the Local Ethics Committee of Kazakh National Medical University, the study was initially planned to include 200 patients from 19 regions of Kazakhstan. However, the final study population consisted of 187 patients with a histologically verified diagnosis of colorectal cancer who received treatment at oncology centers in four regions of Kazakhstan. These regions were selected based on the availability of University Clinics and approval from the respective Local Ethics Committees. Patients were treated between 2015 and 2022 (Table 1).

Table №1.

Distribution of patients with colorectal cancer (CRC) depending on the type of treatment.

№	Types of treatment	Number of patients
1	Main group - Chemotherapy with FOLFOX in combination with sodium nucleonate	89
2	Control group Chemotherapy according to FOLFOX regimen	98
	Total	187

The groups were comparable with respect to age, sex, tumor stage, localization of the primary tumor, and the presence and site of distant metastases. The mean age was 61.8 years in the main group and 61.7 years in the control group.

The sex distribution differed slightly between the groups. Women accounted for 48.1% of patients in the main group and 56.6% in the control group, while men accounted for 51.9% and 43.4%, respectively.

Locally advanced colorectal cancer (T4N1M0) was observed in 22.8% of patients in the main group and 24.0% in the control group. Metastatic colorectal

cancer with liver involvement (T3–4N1M1) was observed in 36.1% of patients in the main group and 33.7% in the control group. Metastatic colorectal cancer with lung involvement (T3–4N1M1) accounted for 20.4% and 21.6%, respectively. Carcinomatosis of the abdominal organs (T3–4N1M1) was observed in 6.0% of patients in the main group and 8.4% in the control group. Colorectal cancer with involvement of the mediastinal, cervical, and retroperitoneal lymph nodes (T3–4N3M1) was observed in 18.1% of patients in the main group and 13.2% in the control group (Table 2).

Table №2.

Distribution of patients by age, gender, treatment type and localization of metastases in colorectal cancer (CRC).

№	Prognostic factors	Main group	Control group
1.	Mean age of patients	61.8 years old	61.7 years old
2.	Male sex	51.8%	43.37%
3.	Female sex	48.1%	56.6%
4.	Primary tumor located in the colon	53.0%	45.7%
5.	Primary tumor located in the rectum	46.9%	54.2%
6.	Locally advanced colorectal cancer (T4 N0M0, T4 N1-2M0, or T3N1-2M0)	22.8%	24.0%
7.	Metastatic colorectal cancer with liver involvement	36.1%	33.7%
8.	Metastatic colorectal cancer with lung involvement	20.4%	21.6%
9.	Metastatic colorectal cancer with both lung and liver involvement	8.4%	9.6 %
10.	Metastatic colorectal cancer with involvement of the mediastinal, cervical, or retroperitoneal lymph nodes	18.1%	13.2%
11.	Metastatic colorectal cancer with carcinomatosis of the abdominal organs	6.0%	8.4%

Inclusion Criteria

1. Patients with a histologically confirmed diagnosis of colorectal cancer with regional lymph node metastases, stage T1–4N1–2M0, who provided written informed consent to participate in the study.

2. Patients with a histologically confirmed diagnosis of colorectal cancer with distant metastases, stage T1–4N1–2M1, who provided written informed consent to participate in the study.

Exclusion Criteria

1. Patients with a histologically confirmed diagnosis of colorectal cancer with distant metastases, stage T1–4N1–2M1, who had active pulmonary tuberculosis, decompensated diabetes mellitus, or decompensated cardiac, vascular, pulmonary, hepatic, or renal failure.

2. Patients with a histologically confirmed diagnosis of colorectal cancer with regional and/or distant metastases, stage T1–4N1–2M1, who did not provide informed consent to participate in the study.

Study Design

The study design included an evaluation of the effectiveness of chemotherapy using the FOLFOX regimen in combination with immunotherapy with sodium nucleinate in 187 patients with metastatic colorectal cancer (stage T3–4N1–2M1). The envelope method was used to randomize the patients into two groups: the main group and the control group.

The main group included 89 patients with metastatic colorectal cancer (stage T3–4N1–2M1) who received four courses of chemotherapy according to the FOLFOX regimen in combination with mitochondrial immunotherapy with sodium nucleinate. The medical rehabilitation scheme consisted of sodium nucleinate administration starting one week before the initiation of chemotherapy, at a dose of 50 mg per day (25 mg in the morning and 25 mg at lunchtime before meals), administered daily for four months.

The control group included 98 patients with metastatic colorectal cancer (stage T3–4N1–2M1) who received only four courses of chemotherapy according to the FOLFOX regimen. In both groups, general and biochemical blood tests were monitored monthly.

In addition, before the start of treatment and one month after its completion, PET/CT was performed; the levels of tumor markers CEA and CA 19-9 were determined; the CD4/CD8 ratio and mitochondrial activity of neutrophils were assessed; and echocardiography was performed to determine the left ventricular ejection fraction.

Endpoints:

1. Reduction in treatment interruptions due to leukopenia, neutropenia, and infectious complications associated with chemotherapy for metastatic colorectal cancer (CRC).

2. Increase in the proportion of patients achieving stabilization of the tumor process during palliative chemotherapy for colorectal cancer.

3. Reduction in one-year mortality during palliative treatment of metastatic colorectal cancer.

Analysis of the Results.

Analysis of the results of the study, which evaluated the effectiveness of chemotherapy using the FOLFOX regimen in combination with mitochondrial immunotherapy with sodium nucleinate in 187 patients with metastatic colorectal cancer (stage T3–4N1–2M1), yielded the following results (Table 3, Figure 1):

- Treatment interruptions in the control group, in which patients received FOLFOX chemotherapy alone, were observed in 53.01% of cases, compared with 6.7% in the main group receiving additional mitochondrial therapy with sodium nucleinate (mitochondrial DNA), $p < 0.001$.

- Stabilization of the tumor process was observed in 21.4% of cases in the control group, in which patients received FOLFOX chemotherapy alone, compared with 84% in the main group, in which sodium nucleinate (mitochondrial DNA) was added to chemotherapy, $p < 0.001$.

- Fatal outcomes during palliative chemotherapy in combination with mitochondrial therapy for advanced colorectal cancer were observed in 7.8% of cases, compared with 26.6% in the control group, in which patients received chemotherapy alone, $p < 0.001$.

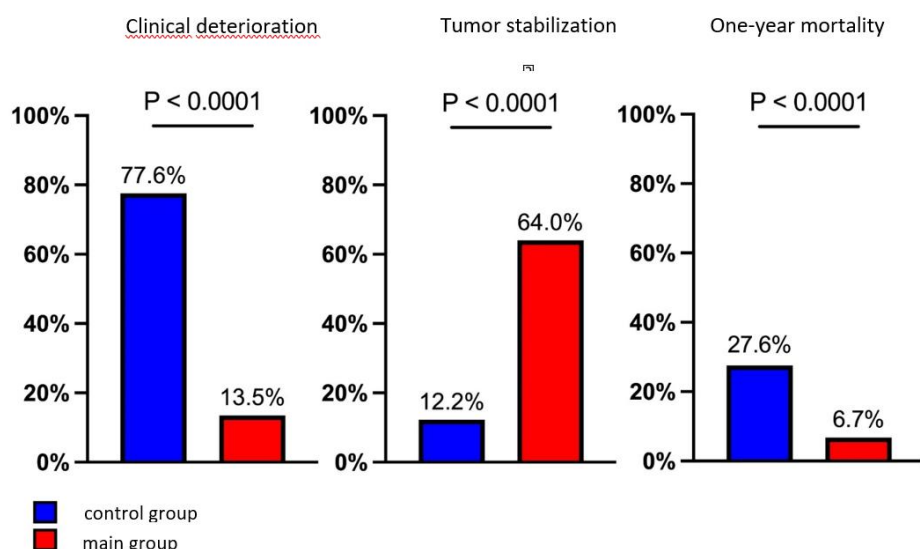


Figure No. 1. Treatment Outcomes with Concomitant Medical Rehabilitation During FOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

Table No. 3.

Treatment Outcomes of Concomitant Palliative Therapy with

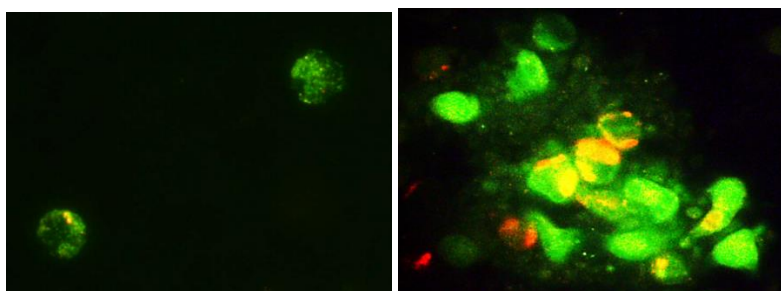
No.	Treatment outcomes	Main group	Control group	Statistical significance
1	Stabilization of the tumor process	64.0% (57/89)	12.2% (12/98)	$p < 0.001$
2	Partial regression of the tumor process	1.1% (1/89)	0	$p < 0.05$
3	Deterioration of condition leading to discontinuation of treatment	13.5% (12/89)	77.6% (76/98)	$p < 0.001$
4	Fatalities during treatment	6.7% (6/89)	27.6% (27/98)	$p < 0.001$

An important result of adding mitochondrial DNA-based therapy to chemotherapy in patients with metastatic CRC was an improvement in general well-being, including increased general tone, appetite, and work capacity after the first week of therapy. These changes corresponded to an increase in mitochondrial activity of neutrophils in patients receiving sodium nucleinate.

As can be seen from Figure 2 the number of active mitochondria capable of capturing oxygen (yellow fluorescence) was minimal before treatment but increased significantly after treatment with sodium nucleinate (mitochondrial DNA), indicating increased

oxygen uptake by neutrophil mitochondria. This increase was accompanied by improved quality of life, reduced lethargy and fatigue, and improved cardiovascular function, as reflected by an increase in left ventricular ejection fraction of more than 7.5% according to echocardiography data in the main group.

An increase in neutrophil mitochondrial activity correlated with a significant decrease in the levels of the tumor markers CEA and CA 19-9 and in tumor activity during the four-month follow-up in 64% of patients who received palliative FOLFOX chemotherapy in combination with mitochondrial immunotherapy (Figure 3).



Before treatment After treatment

Figure No. 2. Increase in Neutrophil Mitochondrial Activity Following Treatment with Sodium Nucleinate

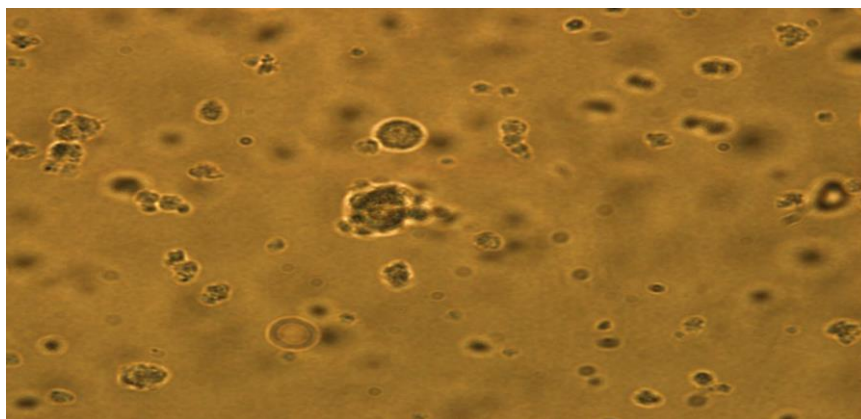


Figure No. 3. Cellular Inclusions: “Mitochondria — Cellular Power Plants” and “Vacuoles” Involved in Protection Against Viruses and Bacteria

Figure 3, on the other hand, shows that most neutrophils contain active intracellular structures, including mitochondria (“cellular power plants”) and vacuoles involved in cellular defense against viruses and bacteria. The proportion of such “active” cells in

the field of view is high. In patients with high functional activity of immune neutrophils, the probability of infectious complications is significantly lower, while quality of life remains stable and satisfactory (Figure 4).

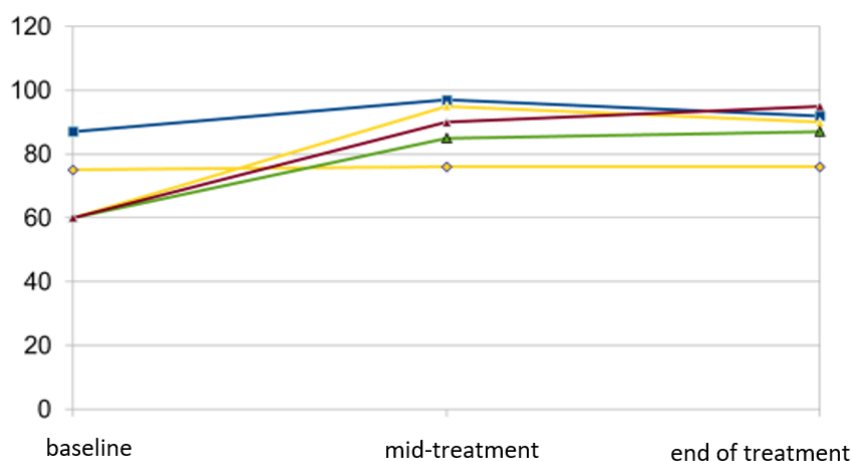


Figure No. 4. Dynamics of Mitochondrial Activity Following Treatment with Sodium Nucleinate in Combination with FOLFOX Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer

Discussion of the Results Obtained

An analysis of the current situation regarding palliative care for cancer patients demonstrates a lack of a unified approach to this issue [8, 10–13].

In the United States, according to ASCO and NCCN guidelines from 2021, primary palliative care should combine anticancer treatment (chemotherapy and radiotherapy) with nonspecific supportive medical rehabilitation. This includes the management of symptoms that may be life-threatening to patients and that arise as a result of both the oncological process and the adverse effects of chemotherapy or radiotherapy [10].

Unfortunately, when chemotherapy is used alone in patients with advanced disease, ASCO and NCCN experts have reported no improvement in outcomes following palliative chemotherapy in patients with intermediate or poor performance status and, in some cases, further deterioration in patients who initially had good performance status [11, 12].

A similar study of palliative chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer was

conducted in Poland [13, 14]. The study concluded that palliative chemotherapy alone may not provide a clinically meaningful benefit and may lead to worse outcomes in some patients compared with observation alone [10, 11].

An article published in the German medical journal *Ärzte Zeitung* reports that palliative chemotherapy does not always prolong survival and may increase the risk of mortality in some patients. Prolongation of life is not always achievable with such treatment because of the combined effects of tumor-related toxicity and deterioration associated with reduced immune function and infectious complications, as well as cardiovascular and hepatic dysfunction [14].

In the presented Kazakhstani multicenter controlled clinical study, the originator of the study concept was the Italian scientist Professor Cesare Merighe of the University Clinic of Brescia [3]. In this study, standard FOLFOX chemotherapy was combined with sodium nucleinate as an accompanying therapy aimed at the mitochondrial correction of immunological, cardiovascular, and hepatic disorders

arising during tumor progression and treatment-related complications.

Several clinical studies have also been conducted in Kazakhstan on medical rehabilitation during the treatment of various malignant neoplasms, including melanoma, non-small-cell lung cancer, breast cancer, prostate cancer, and colorectal cancer [8–9, 11, 19–21].

In terms of palliative effects and improvement in quality of life, the addition of concomitant mitochondrial therapy to chemotherapy for metastatic colorectal cancer was associated with improved general well-being, including increased general tone, appetite, and work capacity after the first week of therapy, correlating with increased mitochondrial activity of neutrophils.

In addition, an important area, in our opinion, is the monitoring of mitochondrial dysfunction before, during, and after chemotherapy in patients with colorectal cancer. Such monitoring may allow personalization of concomitant palliative therapy, improvement of patients' quality of life, and reduction of one-year mortality.

Conclusions

1. FOLFOX chemotherapy for metastatic colorectal cancer in combination with sodium nucleinate was associated with improved quality of life and a reduction in treatment discontinuation from 53.01% in the control group receiving chemotherapy alone to 6.7% in the main group, $p < 0.001$.

2. Stabilization of the tumor process was observed in 21.4% of cases in the control group receiving FOLFOX chemotherapy alone and in 64% of cases in the main group receiving FOLFOX chemotherapy in combination with sodium nucleinate (mitochondrial DNA), $p < 0.001$.

3. Fatal outcomes during palliative chemotherapy in combination with mitochondrial therapy for advanced colorectal cancer occurred in 6.7% of cases, compared with 27.6% in the control group receiving chemotherapy alone, $p < 0.001$.

4. Monitoring mitochondrial dysfunction during palliative treatment of colorectal cancer represents a promising approach for improving quality of life and reducing one-year mortality.

References:

1. Singh B, Schoeb TR, Bajpai P, et al. Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function. *Cell Death Dis.* 2018;9:735. doi:10.1038/s41419-018-0765-9.
2. Kroemer G, Chan TA, Eggermont AMM, Galluzzi L. Immunosurveillance in clinical cancer management. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(2):187–202. doi:10.3322/caac.21818.
3. Cheshire M, et al. New approaches to diagnostics and medical rehabilitation of malignant neoplasms at the primary health care (PHC) level: international project report. *Oncology and Radiology of Kazakhstan.* 2019;(4):19–24.
4. Hegde PS, Chen DS. Ten challenges in cancer immunotherapy. *Immunity.* 2020;52(1):17–35. doi:10.1016/j.immuni.2019.12.011.

5. Saha T, Dash C, Jayabalan R, et al. Intercellular nanotubes mediate mitochondrial trafficking between cancer and immune cells. *Nat Nanotechnol.* 2022;17:98–106. doi:10.1038/s41565-021-01000-4.

6. Klein K, He K, Younes AI, et al. The role of mitochondria in cancer immune evasion and potential therapeutic approaches. *Front Immunol.* 2020;11:573326. doi:10.3389/fimmu.2020.573326.

7. Chow A, Perica K, Klebanoff CA, Wolchok JD. Clinical implications of T-cell exhaustion for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:775–790. doi:10.1038/s41571-022-00689-z.

8. Baltabekov NT. Immunological aspects in the treatment of advanced malignant neoplasms. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2004;6(1):83.

9. Hellbom M, et al. Cancer rehabilitation: a Nordic and European perspective. *Acta Oncol.* 2011;50(2):179–186.

10. Baltabekov NT, et al. Prevention of complications of basic therapy and medical rehabilitation using Naderin in socially significant diseases, including malignant neoplasms, tuberculosis, and hepatitis C: Grant of Kazakh National Medical University. *Oncology and Radiology of Kazakhstan.* 2014;(3–4):29–30.

11. Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):880–887. doi:10.1200/JCO.2011.38.5161.

12. Ferrell BR, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):96–112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474.

13. Dans M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Palliative Care, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(7):780–788. doi:10.6004/jnccn.2021.0033.

14. Semiglazova TY, et al. International model of rehabilitation for cancer patients. *Med Sovet.* 2018;(10):108–116.

15. Wordliczek J, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients: recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. *Pol J Surg.* 2018;90(4):51–80. doi:10.5604/01.3001.0012.2904.

16. Pietrzyński Ł, et al. The use of complementary and alternative therapy by advanced cancer patients receiving palliative care at home. *Palliat Med Pract.* 2022;16(2):108–116. doi:10.5603/PMPI.2022.0008.

17. Adamowicz K, Jassem J. Chemotherapy for advanced colorectal cancer patients: daily practice results may not reflect the outcomes of prospective clinical trials. *Nowotwory J Oncol.* 2016;66(4):285–292. doi:10.5603/NJO.2016.0055.

18. Baltabekov NT. Problems of medical rehabilitation in oncology according to the data of a comprehensive assessment of the oncology service of

the Republic of Kazakhstan. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2019;(S):7.

19.Baltabekov NT, et al. Protocol of clinical trial of EAFO 2012: adjuvant therapy of skin melanoma using alpha-interferon and Naderin. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2016;(4):82–84.

20.Baltabekov NT, et al. New approaches to diagnostics and medical rehabilitation of malignant

neoplasms at the primary health care (PHC) level: international project report. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2019;4(54):16–24.

21.Baltabekov NT, Ishkinin EI. The need for rehabilitation after radiotherapy. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2019;(S):89–90.

УДК 579.861.2:615.281

АНТИВИРУЛЕНТНАЯ СТРАТЕГИЯ В ОТНОШЕНИИ α -ГЕМОЛИЗИНА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: КАНАЛ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОИСК БЛОКАТОРОВ ПОРЫ И ПОДАВЛЕНИЕ ТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕМОЛИЗА IN VITRO

Борисов В.Б., Дятко Г.П., Гаврилова И.А.

Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

ANTI-VIRULENCE STRATEGY AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* α -HEMOLYSIN: CHANNEL-ORIENTED SEARCH FOR PORE BLOCKERS AND SUPPRESSION OF TOXIN-INDUCED HEMOLYSIS IN VITRO

V.B. Borisov, G.P. Dyatko, I.A. Gavrilova

Belarusian State Medical University,
83 Dzerzhinski Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2026.4.133.2297

АННОТАЦИЯ

Работа объединяет канал-ориентированный вычислительный поиск блокаторов поры α -гемолизина *Staphylococcus aureus* и экспериментальную проверку отобранных соединений в гемолитическом тесте. Докинг проанализированы 65 валидных соединений; для каждой позы рассчитано радиальное отклонение центра масс от оси канала. Лидер по аффинности удалён от оси на 11.6 Å, тогда как аминомодифицированные циклодекстрины сочетают аффинность связывания около -8.7 ккал/моль с осевой посадкой, а рифампицин устойчиво перекрывает боковую вестибулярную полость. В гемолитическом тесте на эритроцитах человека немодифицированный β -циклодекстрин подавлял токсин-индуцированный гемолиз на 64.5 – 96.9%, рифампицин в линейном диапазоне метода – на 69.4 – 100.0%. Наблюдаемое действие рифампицина согласуется с предсказанным механизмом перекрытия боковых каналов поры.

ABSTRACT

This study combines a channel-oriented computational search for blockers of the *Staphylococcus aureus* α -hemolysin pore with experimental verification of the selected compounds in a hemolytic assay. Docking was applied to 65 valid compounds; for every pose the radial displacement of the centre of mass from the channel axis was calculated. The top-affinity compound was displaced 11.6 Å from the axis, whereas amino-modified cyclodextrins combined a binding affinity of approximately -8.7 kcal/mol with axial positioning, and rifampicin consistently occupied a lateral vestibular cavity. In the hemolytic assay on human erythrocytes, toxin-induced hemolysis was suppressed by 64.5 – 96.9 % with unmodified β -cyclodextrin and by 69.4 – 100 % with rifampicin within the linear range of the method.

Ключевые слова: α -гемолизин; *Staphylococcus aureus*; антивирулентная терапия; молекулярный докинг; циклодекстрины; окклюзия поры; подавление гемолиза.

Keywords: α -hemolysin; *Staphylococcus aureus*; anti-virulence therapy; molecular docking; cyclodextrins; pore occlusion; hemolysis inhibition.

Введение

Рост устойчивости *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам сместил интерес к антивирулентной стратегии – подавлению факторов патогенности без селективного давления на популяцию возбудителя [1]. Ключевой мишенью такой стратегии служит α -гемолизин (Hla), кодируемый геном *hla* порообразующий экзотоксин [3]. По данным Song и соавт., зрелая форма токсина представляет собой симметричный гептамерический комплекс с широкой

вестибулярной головкой, центральным осевым просветом и трансмембранным β -баррелем [2]. После связывания мономеров с мембраной клетки-мишени формируется водонаполненный канал, нарушающий ионный и осмотический гомеостаз [3, 4]. Образование поры сопровождается утратой калия и осмотическим лизисом клетки. Проницаемость поры не исчерпывается центральным люменом: в вестибулярной головке выявлено семь боковых каналов, соединяющих внутреннюю полость с раствором [10].

Концепция молекулярной обтурации порообразующих токсинов имеет биофизическое обоснование. Gu и Bayley показали, что β -циклодекстрин нековалентно встраивается в просвет поры, выступая молекулярным адаптером [5]. Karginov и соавт. установили, что аминокислотные производные β -циклодекстрина подавляют активность α -гемолизина в низком микромолярном диапазоне [6], а производное IB201 предотвращало опосредованный α -токсином гемолиз кроличьих эритроцитов [7].

Практическим ограничением направления остаётся разрыв между вычислительным этапом и биологической проверкой: результат докинга сам по себе не доказывает антигемолитического действия. Настоящая работа объединяет оба этапа – канал-ориентированный поиск окклюдеров поры и экспериментальное изучение способности отобранных соединений блокировать гемолитическую активность стафилококкового порообразующего токсина.

Цель исследования

Определить соединения, способные ограничивать проводимость поры α -гемолизина *S. aureus* за счёт окклюзии

центрального осевого люмена и боковых вестибулярных каналов, и оценить их способность подавлять токсин-индуцированный гемолиз эритроцитов.

Материал и методы исследования

Вычислительный этап. Мишень – гептамерическая поровая форма α -гемолизина *S. aureus* (PDB: 7AHL [2]) в формате PDBQT. Центр зоны констрикции определяли по атомам Glu111, Met113 и Lys147 во всех семи протомерах, по главной оси поры рассчитывали центр входной области. Использовали координаты входного центра 48.357 / 33.025 / 39.860 и окно поиска $28 \times 28 \times 28 \text{ \AA}$. Докинг выполняли в AutoDock Vina 1.2.5 [13] при exhaustiveness = 20 и num_modes = 30. Для каждой позы рассчитывали центр масс и его радиальное отклонение от оси, что позволяло различать осевую окклюзию и периферическое связывание. Нековалентные взаимодействия лидеров профилировали методом PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [14], визуализацию выполняли в PyMOL. В анализ включены 65 валидных соединений пяти классов (табл. 1).

Таблица 1

Состав библиотеки валидных соединений

Класс соединений	Число лигандов	Функциональная роль в дизайне исследования
Циклодекстрины и производные	15	Основной класс кандидатов на окклюзию центрального люмена и входной вестибулярной области
Полифенолы и флавоноиды	16	Контрольный класс полифункциональных ароматических молекул
Стероиды и производные кислот	5	Липофильно-полярные молекулы для сравнения с жёсткими макроциклами
Антибиотики и антисептики	5	Сравнительные лиганды, потенциально связывающиеся с боковыми полостями
Прочие соединения	24	Разнородный класс для поиска неожиданных вариантов блокирования

Штаммы и условия культивирования. Типовые штаммы *S. aureus* ATCC 25923, ATCC 29213 и ATCC 6538 хранили замороженными при -60°C в консерванте на основе желатина и сахарозы. Перед серией экспериментов размораживали при комнатной температуре и вносили в триптиказо-соевый бульон для получения тест-культуры. Время инкубации в двух сериях опытов составило 18 ч и 15 ч соответственно, температура 37°C . Предварительную оценку гемолитической активности штаммов проводили визуально, регистрируя наличие гемолиза на триптиказо-соевом кровяном агаре (37°C , 24 ч).

Токсинсодержащий фильтрат и эритроциты. Выросшую бульонную культуру стандартизовали изотоническим раствором натрия хлорида до 5 ед. Макфарланда с помощью турбидиметра и освобождали от бактериальных клеток последовательной фильтрацией через мембраны с диаметром пор 0.45 и 0.22 мкм.

Использовали кровь донора-волонтера из числа исследователей, взятую непосредственно перед постановкой опыта; исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, получено письменное информированное согласие. Эритроциты трижды отмывали изотоническим раствором и готовили 5% взвесь.

Постановка гемолитической реакции.

Нативный β -циклодекстрин растворяли в дистиллированной воде, рифампицин – в диметилсульфоксиде. Каждое вещество исследовали в концентрациях 10.0; 5.0; 1.0; 0.5 и 0.1 ммоль/л (первая серия опытов) и 0.1; 0.05; 0.01; 0.005 и 0.001 ммоль/л (вторая серия); в каждую реакционную смесь вносили одну концентрацию. В микропробирку вносили фильтрат и тест-субстанцию в соотношении 1:1. Выдерживали смесь в термостате при температуре 37°C (инкубация 1). Затем к каждой пробе добавляли

взвесь эритроцитов и повторно помещали в термостат для протекания лизиса клеток крови (инкубация 2). Смесь центрифугировали при 1500–2000 g 5 мин, надосадочную жидкость переносили в лунки 96-луночного планшета. Применяли три схемы инкубации (1 и 2): 30 и 30 мин; 60 и 60 мин; 30 и 60 мин, что дало три независимых значения для каждого сочетания «вещество – концентрация – штамм».

Контроли и расчёт. Эксперимент сопровождался постановкой следующих контролей: отрицательный (эритроциты в физиологическом растворе), спонтанного полного лизиса (гемолиз 1% раствором сапонина), активности токсина (фильтрат без исследуемого вещества), растворителя и оптического фона (исследуемое вещество без токсина). Измерение оптической плотности (ОП) проводили на микропланшетный фотометр RT-6100 (Rayto) при длинах волн 450, 492 и 630 нм; основной аналитической длиной волны являлась 492 нм. Относительный гемолиз (Н) рассчитывали по формуле:

$$H = \frac{ОП(опыт) - ОП(исх)}{ОП(100\%) - ОП(исх)} \times 100, \text{ где:}$$

ОП_(опыт) – оптическая плотность образца;

ОП_(100%) – оптическая плотность контроля полного лизиса;

ОП_(исх) – оптическая плотность холостой пробы.

Подавление гемолиза (I) оценивали по формуле:

$$I = 100\% - \frac{H(опыт)}{H(контроль)} \times 100\%, \text{ где}$$

Н(опыт) – относительный гемолиз в присутствии исследуемого вещества, %; Н(контроль) – относительный гемолиз в контроле активности токсина, %.

Для рифампицина, обладающего собственным поглощением, в качестве базовой точки (ОП_(исх)) использовали индивидуальную контрольную лунку с веществом в соответствующей концентрации без токсина; для β-циклодекстрина – оптическую плотность пустой лунки (0.046 ед.), поскольку контроль с внесением 100 мкл дистиллированной воды создаёт лёгкую гипотоничность и завышает нижний предел детекции.

Статистическая обработка. Для каждого сочетания «вещество – концентрация – штамм» приведены среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD) по трём схемам инкубации. Повторяемость метода оценивали по объединённому массиву лунок, предел обнаружения – по правилу трёх сигм. Значения, полученные при ОП выше 2.0 ед., то есть за верхней границей линейного диапазона фотометра, из количественной оценки исключали.

Результаты исследования и их обсуждение

Вычислительный этап. Пора образует три пространственно различных участка связывания: центральный осевой просвет, зону констрикции и широкую входную вестибулярную область (рис. 1), что делает её удобной мишенью для молекул, действующих по механизму молекулярной пробки [5, 9].

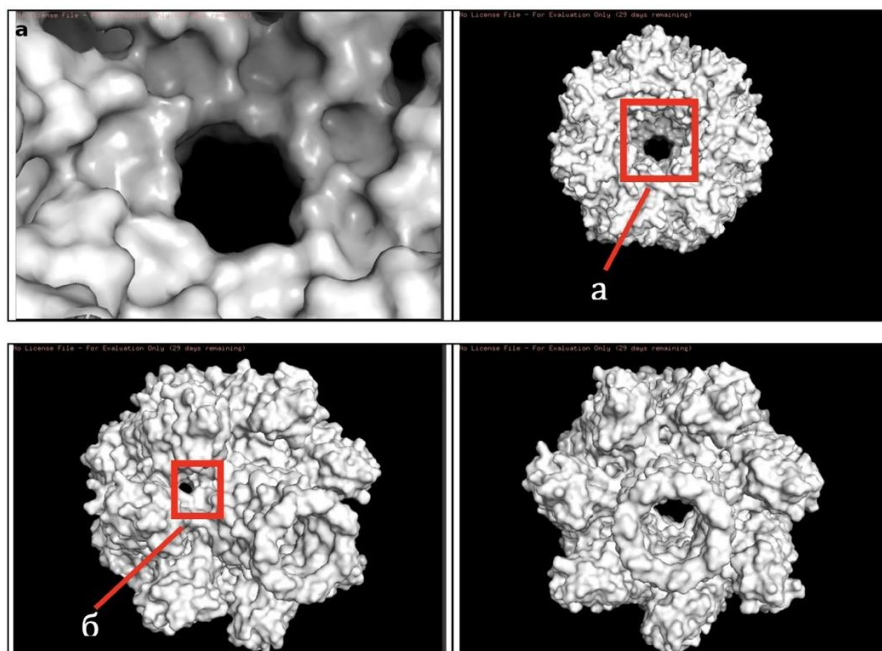


Рисунок 1 – Архитектура гептамерической поры α-гемолизина без лигандов в нескольких ракурсах: центральный осевой люмен, входная вестибулярная область (а) и боковые полости (б)

Распределение 65 комплексов по энергии связывания и радиальному отклонению приведено на рисунке 2: библиотека разделяется на

соединения с выраженной аффинностью, но значительным смещением, и менее многочисленную группу молекул вблизи оси входа.

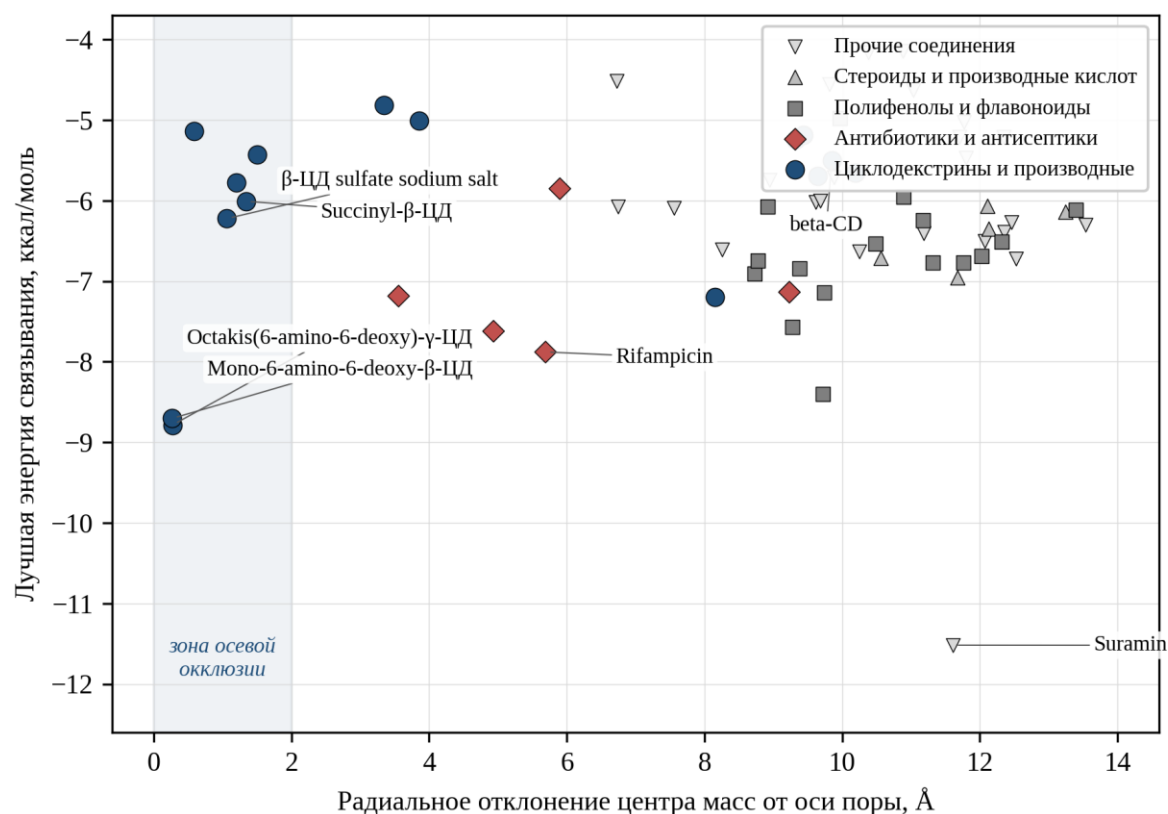


Рисунок 2 – Распределение 65 валидных соединений по лучшей энергии связывания и радиальному отклонению центра масс от оси поры. Заливкой выделена зона осевой окклюзии (отклонение менее 2 Å)

Наиболее отрицательная аффинность получена для сурамина (-11.517 ккал/моль), однако его радиальное смещение превысило 11.6 Å, что несовместимо с ролью осевого блокатора. Октакис(6-амино-6-дезокс)- γ -циклодекстрин и моно-6-амино-6-дезокс- β -циклодекстрин сочетали аффинность около -8.7 ккал/моль с

радиальным отклонением 0.274 и 0.266 Å; ещё четыре производных расположились в зоне отклонения до 1.5 Å (табл. 2). Рифампицин при аффинности -7.878 ккал/моль и отклонении 5.689 Å устойчиво занимал боковую вестибулярную полость, экранируя одно из семи боковых отверстий головки поры.

Таблица 2

Интегральная характеристика ключевых соединений по данным докинга и PLIP-профилирования

Лиганд	ΔG лучшая, ккал/моль	ΔG центр. позы, ккал/моль	Отклонение от оси, Å	Н-связи / солевые мостики	Интерпретация
Octakis(6-amino-6-deoxy)- γ -cyclodextrin	-8.784	-7.595	0.274	6 / 0	Блокатор боковых вестибулярных каналов
Mono-6-amino-6-deoxy- β -cyclodextrin	-8.703	-8.205	0.266	5 / 2	Осевой блокатор канала
Rifampicin	-7.878	-5.747	5.689	2 / 1	Блокатор боковой вестибулярной полости
β -Cyclodextrin sulfate sodium salt	-6.223	-5.292	1.062	8 / 0	Блокатор входной области
Succinyl- β -cyclodextrin	-6.008	-5.538	1.338	6 / 11	Окклюдер просвета с ионной фиксацией
Suramin	-11.517	-10.949	11.607	—	Максимальная аффинность вне оси канала

PLIP-профилирование подтвердило стабилизацию лидирующих комплексов в химически осмысленной области поры: повторяющимися остатками входной области и зоны констрикции оказались Ile107, Asp108, Thr109, Glu111, Lys147 и Val149. Модели комбинированной окклюзии представлены двумя

парами (рис. 3) – моно-6-амино-6-дезоксид- β -циклодекстрин с рифампицином и сукцинил- β -циклодекстрин с октакис(6-амино-6-дезоксид)- γ -циклодекстрином; обе объединяют осевой окклюдер с блокатором боковых каналов, что согласуется с данными о наличии у поры семи боковых ходов [10].

Двухкомпонентные модели комбинированной блокады поры

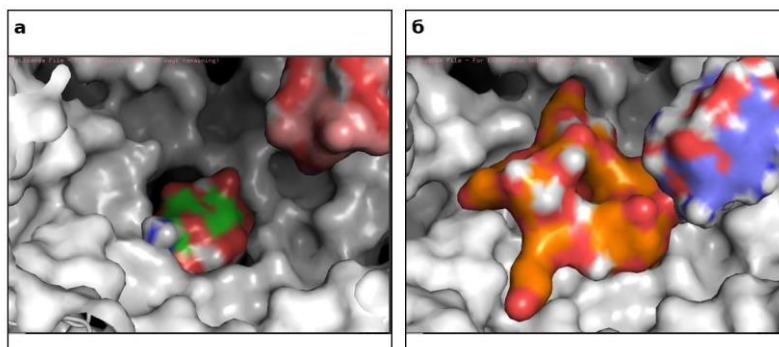


Рисунок 3 – Модели комбинированной блокады поры: 1 – моно-6-амино-6-дезоксид- β -циклодекстрин (а) с рифампицином (б); 2 – сукцинил- β -циклодекстрин (в) с октакис(6-амино-6-дезоксид)- γ -циклодекстрином (г)

Гемолитическая активность типовых штаммов. На триптиказо-соевом кровяном агаре зоны гемолиза сформировали два штамма из трёх – *S. aureus* ATCC 29213 и ATCC 6538 (рис. 4); штамм

S. aureus ATCC 25923 в использованных условиях зоны не образовал. Оба гемолитически активных штамма отобраны для работы в жидкой фазе.



Рисунок 4 – Гемолитическая активность типовых штаммов *S. aureus* на кровяном агаре

Характеристика тест-системы. Динамический диапазон измерений был ограничен базовой точкой и контролем полного лизиса сапонином (0.375 ед. ОП при 492 нм) и составил 0.329 ед. ОП, что соответствует 0.0033 ед. на один процент гемолиза. Контроль токсина без

исследуемого вещества в первой серии дал 0.375 ед., то есть 100% аналитического интервала: фильтрат 18-часовой культуры вызывал полный лизис эритроцитов и был пригоден для количественной оценки ингибирования (табл. 3).

Таблица 3

Аналитические параметры гемолитической тест-системы при 492 нм

Параметр	Значение, ед. ОП	Примечание
Базовая точка, ОП _(исх) (0% диапазона измерений)	0.046	пустая лунка
Контроль полного лизиса, ОП _(100%) (верхний предел диапазона измерений)	0.375	1% сапонин, 1 ч
Контроль токсина без вещества	0.375	100% диапазона измерений, критерий валидности выполнен
Динамический диапазон	0.329	разность опорных точек
Эквивалент 1% гемолиза	0.0033	изменение ОП на процент гемолиза
Контроль полного лизиса при 450 нм	0.965	диапазон шире в 3.3 раза

Подавление токсин-индуцированного гемолиза. Оба исследованных соединения эффективно подавляли гемолиз, вызванный фильтратом культуры стафилококка В таблице 1

представлены средние значения, характеризующие гемолизин-ингибирующий эффект исследуемых соединений на эритроциты человека (табл. 4).

Таблица 4

Подавление гемолиза, % (среднее $\pm$ SD, n = 3 схемы инкубации)

Концентрация, ммоль/л	β -ЦД, ATCC 29213	β -ЦД, ATCC 6538	Рифампицин, ATCC 29213	Рифампицин, ATCC 6538
0.1	82.7 $\pm$ 10.8	89.0 $\pm$ 2.9	91.6 $\pm$ 6.1	90.0 $\pm$ 7.0
0.5	76.4 $\pm$ 16.4	64.5 $\pm$ 16.1	100.4 $\pm$ 2.5	94.5 $\pm$ 3.9
1.0	82.5 $\pm$ 12.3	76.0 $\pm$ 15.2	69.4 $\pm$ 9.5	83.4 $\pm$ 15.4
5.0	94.5 $\pm$ 3.9	96.9 $\pm$ 2.0	не определяли	не определяли
10.0	93.9 $\pm$ 6.2	95.2 $\pm$ 4.6	не определяли	не определяли

Немодифицированный β -циклодекстрин ингибировал лизис эритроцитов на величину от 64.5 $\pm$ 16.1 до 96.9 $\pm$ 2.0%. Эффект наблюдался в отношении обоих тест-штаммов во всех трёх экспериментальных режимах инкубации. Среднее значение по испытанному диапазону 0.1 – 10 ммоль/л достигло 85%. Ингибирование гемолиза рифампицином (0.1 – 1.0 ммоль/л) достигало величин в диапазоне от 69.4 $\pm$ 9.5 до 100 $\pm$ 2.5%, и составило в среднем 88%. Максимальная степень ингибирования токсин-индуцированного

гемолиза рифампицином (0.5 ммоль/л) наблюдалась в отношении штамма *S. aureus* ATCC 29213 – 100 $\pm$ 2.5%, то есть гемолиз был подавлен до уровня контроля без токсина.

Подавление гемолиза достигало максимальных значений уже при минимальной из испытуемых в первой серии опытов концентраций (0.1 ммоль/л) и далее не нарастало с ее повышением, что указывает на насыщение эффекта во всем исследованном диапазоне: (рис. 5).

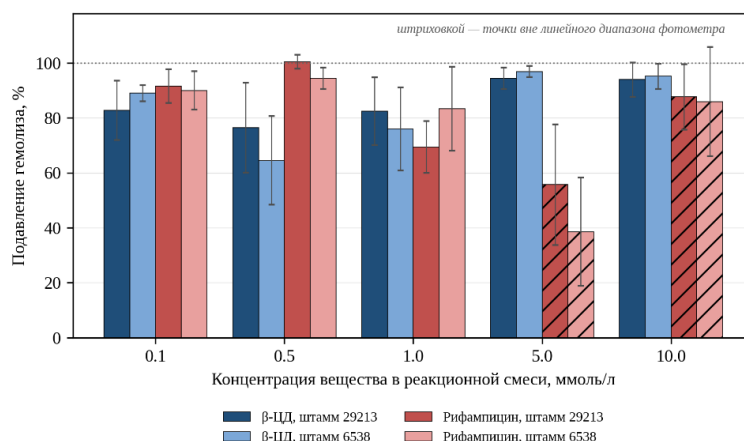


Рисунок 5 – Подавление токсин-индуцированного гемолиза β -циклодекстрином и рифампицином (492 нм, среднее $\pm$ SD по трём схемам инкубации)

Исходя из полученных данных, действующие концентрации обоих соединений лежат ниже 0.1 ммоль/л. Именно поэтому при дальнейших исследованиях диапазон был расширен вниз до 0.001 ммоль/л. Поскольку продолжительность культивирования во второй серии опытов составила около 15 ч вместо 18 ч, а продукция α -гемолизина *agr*-зависима и максимальна в постэкспоненциальной фазе роста культуры на питательной среде, гемолитическая активность филтратов оказалась ниже, и точное значение полунгибирующей концентрации (IC_{50}) по этой серии определить не удалось. Определение IC_{50} в микромолярном диапазоне при стандартизованной длительности культивирования является логическим следующим этапом исследовательского направления и составляет прямое продолжение данной работы.

Границы количественной интерпретации. Отдельным результатом стала характеристика

собственного поглощения рифампицина (рис. 6). При 10 и 5 ммоль/л оптическая плотность контроля составила 2.696 и 2.467 ед., превысив верхнюю границу линейного диапазона фотометра; разность двух насыщенных сигналов не поддается достоверной фотометрической оценке, и эти две точки исключены из количественной оценки. Дополнительным ограничением служит растворимость рифампицина в водной среде около 1.4 мг/мл (примерно 1.7 ммоль/л). Таким образом, для спектрофотокolorиметрической оценки антигемолитического действия рифампицина рабочим является диапазон не выше 1.0 ммоль/л, что представляется целесообразным и имеет практическую ценность для оптимизации методического подхода к исследованию, поскольку максимальный эффект достигается именно в этом диапазоне».

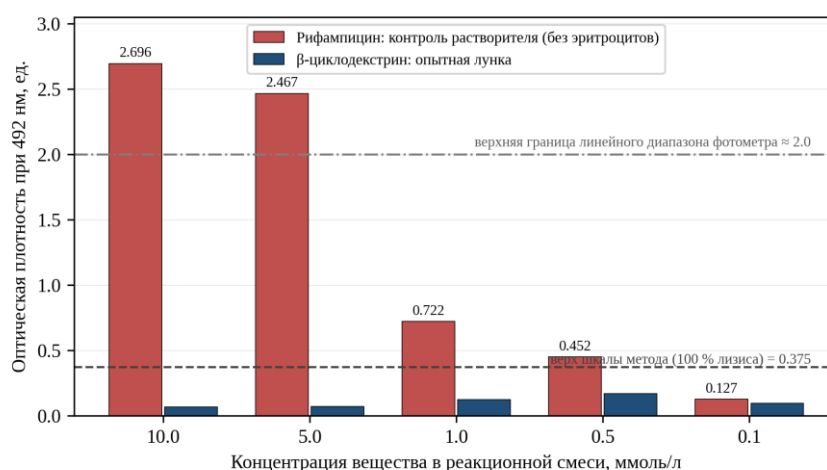


Рисунок 6 – Собственное поглощение рифампицина без эритроцитов в сравнении с опытными лунками β -циклодекстрина и опорными точками метода (492 нм)

Обсуждение. Полученные данные формируют согласованную картину. Вычислительный этап выявил, что рифампицин устойчиво занимает боковую вестибулярную полость поры и экранирует одно из семи боковых отверстий, соединяющих внутреннюю область головки с окружающим раствором [10]. Экспериментальные данные подтвердили этот механизм: соединение подавляло токсин-индуцированный гемолиз вплоть до уровня негативного контроля. Совпадение предсказанного механизма и наблюдаемого эффекта представляет собой наиболее ценный результат работы, так как подтверждает функциональную значимость не только осевой, но и боковой проницаемости поры

Ингибирование гемолиза немодифицированным β -циклодекстрином согласуется с классическими данными Gu и Bayley о его способности нековалентно встраиваться в просвет поры α -гемолизина [5] и с результатами по функционализированным производным [6 – 8]. Примечательно, что при докировании с ориентацией на входную область (entry-oriented

docking) молекула получила радиальное отклонение 9.851 Å и была классифицирована как периферический лиганд. Данное расхождение объясняется постановкой расчёта: окно поиска ориентировалось на входную область, тогда как экспериментально описанный сайт связывания β -циклодекстрина расположен глубже, в зоне констрикции. Это наблюдение указывает на необходимость модификации протокола молекулярного докинга – введение второго окна поиска, центрированного на области констрикции.

Необходимо также окончательно разграничить механизмы действия исследуемых соединений (окклюзия токсин-индуцированной поры против возможного прямого дестабилизирующего воздействия на мембрану эритроцита). Последующие серии экспериментов должны включать контроль веществ на эритроцитах без добавления токсина, а также переход на кроличьи эритроциты, обладающие специфическим высокоаффинным связыванием с α гемолизином (IC_{50} составляет 1 – 2 ммоль/л [11]). Использование такой системы позволит снизить необходимую

концентрацию токсина и провести точную оценку IC50 исследуемых соединений.

Выводы

1. Расчетная аффинность связывания связывания не является достаточным критерием окклюзии поры α -гемолизина: соединение с наиболее отрицательной аффинностью (сурамин, -11.517 ккал/моль) удалено от оси канала на 11.607 Å.

2. Наиболее убедительными кандидатами на осевую окклюзию центрального просвета являются моно-6-амино-6-дезоксид- β -циклодекстрин (-8.703 ккал/моль, отклонение 0.266 Å) и сукцинил- β -циклодекстрин; октакис(6-амино-6-дезоксид)- γ -циклодекстрин и рифампицин реализуют режим перекрытия боковых вестибулярных каналов. Лидирующие комплексы стабилизируются остатками Ile107, Asp108, Thr109, Glu111, Lys147 и Val149.

3. Разработана гемолитическая тест-система с динамическим диапазоном 0.329 ед. ОП при длине волны 492 нм и аналитическим эквивалентом 0.0033 ед. ОП на 1% гемолиза; фильтрат 18-часовой бульонной культуры обеспечивает контроль токсина на уровне 100% диапазона измерений.

4. Немодифицированный β -циклодекстрин подавлял токсин-индуцированный гемолиз на 64.5–96.9% во всем исследуемом диапазоне концентраций (0.1–10 ммоль/л).

5. Рифампицин в концентрациях 0.1–1.0 ммоль/л подавлял гемолиз на 69.4–100%; максимальный эффект достигнут при концентрации рифампицина 0.5 ммоль/л на штамме *S. aureus* ATCC 29213 и результативовался в полном ингибировании гемолитического эффекта стафилококкового токсина.

6. Экспериментально наблюдаемое антигемолитическое действие рифампицина согласуется с предсказанным *in silico* механизмом – obturation боковой вестибулярной полости поры, что подтверждает функциональную значимость боковых каналов.

7. Насыщение эффекта уже при 0.1 ммоль/л позволяет предположить, что действующие концентрации обоих исследуемых соединений находятся в микромолярном диапазоне; определение IC₅₀ соединений при стандартизованной длительности культивирования и переход на кроличьи эритроциты составляют перспективу дальнейших исследований.

Список литературы

1. Rasko D.A., Sperandio V. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. Vol. 9, № 2. P. 117–128.
2. Song L., Hobaugh M.R., Shustak C., Cheley S., Bayley H., Gouaux J.E. Structure of staphylococcal α -hemolysin, a heptameric transmembrane pore // *Science*. 1996. Vol. 274, № 5294. P. 1859–1866.

3. Bhakdi S., Tranum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus* // *Microbiological Reviews*. 1991. Vol. 55, № 4. P. 733–751.

4. von Hoven G., Qin Q., Neukirch C., Husmann M., Hellmann N. *Staphylococcus aureus* α -toxin: small pore, large consequences // *Biological Chemistry*. 2019. Vol. 400, № 10. P. 1261–1276.

5. Gu L.-Q., Bayley H. Interaction of the noncovalent molecular adapter, β -cyclodextrin, with the staphylococcal α -hemolysin pore // *Biophysical Journal*. 2000. Vol. 79, № 4. P. 1967–1975.

6. Karginov V.A., Nestorovich E.M., Schmidtman F., Robinson T.M., Yohannes A., Fahmi N.E., Bezrukov S.M., Hecht S.M. Inhibition of *S. aureus* α -hemolysin and B. anthracis lethal toxin by β -cyclodextrin derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15, № 16. P. 5424–5431.

7. Ragle B.E., Karginov V.A., Bubeck Wardenburg J. Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* pneumonia with a β -cyclodextrin derivative // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. Vol. 54, № 1. P. 298–304.

8. Yannakopoulou K., Jicsinszky L., Aggelidou C., Mourtzis N., Robinson T.M., Yohannes A., Nestorovich E.M., Bezrukov S.M., Karginov V.A. Symmetry requirements for effective blocking of pore-forming toxins: comparative study with α -, β -, and γ -cyclodextrin derivatives // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. Vol. 55, № 7. P. 3594–3597.

9. Nestorovich E.M., Bezrukov S.M. Obstructing toxin pathways by targeted pore blockage // *Chemical Reviews*. 2012. Vol. 112, № 12. P. 6388–6430.

10. Aksimentiev A., Schulten K. Imaging α -hemolysin with molecular dynamics: ionic conductance, osmotic permeability, and the electrostatic potential map // *Biophysical Journal*. 2005. Vol. 88, № 6. P. 3745–3761.

11. Hildebrand A., Pohl M., Bhakdi S. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. Dual mechanism of binding to target cells // *The Journal of Biological Chemistry*. 1991. Vol. 266, № 26. P. 17195–17200.

12. Nygaard T.K., Gao A., LaTray E., Voyich J.M. Hemolysis of human erythrocytes by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is primarily caused by PSMa peptides // *Toxins*. 2025. Vol. 17, № 11. Article 529.

13. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // *Journal of Computational Chemistry*. 2010. Vol. 31, № 2. P. 455–461.

14. Salentin S., Schreiber S., Haupt V.J., Adasme M.F., Schroeder M. PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler // *Nucleic Acids Research*. 2015. Vol. 43, № W1. P. W443–W447.

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 4 (133)/2026 Том 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

•Карпенко Юрий Дмитриевич

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

•Малаховский Владимир Владимирович

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

•Ильясов Олег Рашитович

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

•Косс Виктор Викторович

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

•Калинина Марина Анатольевна

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

•Сырочкина Мария Александровна

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:

198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А

E-mail: info@euroasia-science.ru ;

www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.