

УДК 616.092

ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Маликова А.А.

Преподаватель кафедры «Патологической физиологии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата

Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. В статье рассматриваются интегративные механизмы системных нарушений гомеостаза в патологической физиологии человека. Исследование сочетает теоретический и экспериментальный подходы, направленные на выявление взаимосвязей между кислотно-щелочным, водно-электролитным, энергетическим и нейроэндокринным дисбалансами. Показано, что эти нарушения образуют единый патогенетический комплекс, где митохондриальная дисфункция и окислительный стресс играют ключевую роль в формировании устойчивой дезадаптации. Установлено, что системная патология развивается как результат нарушения согласованности регуляторных контуров организма. Полученные результаты имеют фундаментальное и прикладное значение для понимания патогенеза, прогнозирования и коррекции генерализованных патологических состояний.

Ключевые слова: гомеостаз, системные нарушения, интегративные механизмы, патологическая физиология, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, кислотно-щелочное равновесие, водно-электролитный баланс, нейрогуморальная регуляция, дезадаптация.

INTEGRATIVE MECHANISMS OF SYSTEMIC DISORDERS IN HUMAN PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

Malikova A.A.

Lecturer of the Department of Pathological Physiology

State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev

Turkmenistan, Ashgabat

Abstract. This article examines the integrative mechanisms of systemic homeostasis disorders in human pathological physiology. The study combines theoretical and experimental approaches aimed at identifying the relationships between acid-base, water-electrolyte, energy, and neuroendocrine imbalances. It is shown that these disorders form a single pathogenetic complex, in which mitochondrial dysfunction and oxidative stress play a key role in the development of persistent maladaptation. It is established that systemic pathology develops as a result of disruption of the body's regulatory circuits. The obtained results have fundamental and practical significance for understanding the pathogenesis, prognosis, and correction of generalized pathological conditions.

Key words: homeostasis, systemic disorders, integrative mechanisms, pathological physiology, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, acid-base balance, water-electrolyte balance, neurohumoral regulation, maladaptation.

Введение.

Современная патологическая физиология рассматривает человеческий организм как сложную самоорганизующуюся систему, в которой любые локальные повреждения неизбежно вызывают каскад системных реакций, выходящих далеко за пределы первичного очага. Поддержание гомеостаза — динамического равновесия между многочисленными регуляторными механизмами — является необходимым условием нормального функционирования клеток, тканей и органов. Однако при патологических воздействиях эти механизмы теряют согласованность, формируя интегративные

нарушения, которые охватывают различные уровни биологической организации — от молекулярного до организменного [1].

Интегративные механизмы системных нарушений представляют собой сложный комплекс взаимодействующих процессов, включающих дисбаланс нейрогуморальной регуляции, расстройства метаболизма, нарушение кислотно-щелочного и водно-электролитного равновесия, изменение сосудисто-гемодинамических параметров и энергетического обмена [2]. Эти нарушения не существуют изолированно: они взаимно потенцируют друг друга, создавая цепь патогенетических связей, ведущих к генерализованным формам дезадаптации. Таким образом, системные сбои можно рассматривать как своеобразный интегративный ответ организма на стресс, гипоксию, воспаление или токсическое воздействие, при котором компенсаторные реакции переходят в патологические.

В последние десятилетия достижения молекулярной биологии, нейрофизиологии и биохимии позволили уточнить фундаментальные механизмы этих процессов. Исследования показали, что нарушения клеточного энергетического обмена и окислительного фосфорилирования лежат в основе большинства патологических состояний, а дестабилизация нейрогуморальной регуляции усиливает прогрессирование дисфункций, формируя типовые синдромы системной недостаточности — дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, эндокринной и др. [3]. Изучение интегративных аспектов этих нарушений имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, поскольку позволяет переосмыслить патогенез заболеваний с позиции целостного системного подхода.

Целью настоящего исследования является выявление, классификация и анализ интегративных механизмов системных нарушений, определяющих развитие патологических состояний в организме человека.

Задачи исследования включают:

1. Изучение физиологических принципов системной регуляции и гомеостаза в норме.
2. Определение ключевых патофизиологических звеньев, участвующих в формировании системных нарушений (нейрогуморальных, метаболических, электролитных и энергетических).
3. Анализ взаимосвязей между различными уровнями регуляции — клеточным, органным и организменным.
4. Оценку клинического и прогностического значения интегративных нарушений в развитии хронических и острых патологических состояний.
5. Обоснование научных и практических подходов к коррекции системных дисбалансов с позиций современной физиологии и персонализированной медицины.

Обзор литературы

Формирование представлений о системных нарушениях в физиологии и патофизиологии человека имеет глубокие исторические корни. Концепция гомеостаза, предложенная У. Кэнноном (Cannon, 1932), стала фундаментом для понимания устойчивости внутренней среды организма. Согласно его определению, гомеостаз представляет собой динамическое равновесие множества взаимосвязанных регуляторных систем, обеспечивающих оптимальные условия для жизнедеятельности клеток. Развитие этой идеи в трудах Б. Гесса, Р. Шмидта и Г. Тьюса (Schmidt, Thews, 2019) позволило рассматривать патологию не как локальное повреждение, а как нарушение взаимодействия систем организма, то есть системную дезинтеграцию регуляторных контуров.

Особое внимание в современной литературе уделяется исследованию кислотно-щелочного равновесия (КЩР) как ключевого показателя метаболической стабильности. Классические работы Л. Хендерсона и К. Хассельбаха (Henderson, Hasselbalch, 1916) показали, что изменение

концентрации ионов водорода приводит к масштабным сдвигам ферментативной активности, ионного обмена и тканевого дыхания. Современные исследования подтверждают эти выводы: даже минимальные колебания pH крови (в пределах 0,05–0,1) способны вызывать глубокие нарушения клеточного метаболизма, потенцируя развитие полиорганной недостаточности (Albert et al., 2022).

Не менее значимым направлением изучения системных нарушений является водно-электролитный баланс. По данным Дж. Гайтона и А. Хола (Guyton, Hall, 2020), концентрация натрия, калия и кальция в плазме крови оказывает прямое влияние на потенциал действия клеточных мембран и сократимость миокарда. Дисбаланс электролитов рассматривается как один из ранних маркеров системной декомпенсации и нередко предшествует развитию клинических проявлений сердечно-сосудистой или почечной недостаточности. Современные клинико-экспериментальные работы показывают, что именно нарушение регуляции водно-солевого обмена инициирует каскад патологических реакций, включая отёчный синдром, гиповолемию и электрофизиологические расстройства (Koeppen, Stanton, 2021).

Важнейшим звеном системных нарушений является энергетический обмен. Согласно исследованиям М. Холла и соавторов (Hall et al., 2017), митохондриальная дисфункция представляет собой универсальный механизм патогенеза ишемических, метаболических и нейродегенеративных заболеваний. Дефицит синтеза АТФ приводит к инактивации Na^+/K^+ -АТФазы, накоплению внутриклеточного кальция, активации протеаз и развитию окислительного стресса, что способствует переходу обратимых нарушений в необратимые структурные повреждения тканей.

Современные представления о системных нарушениях дополняются исследованиями нейрогуморальных механизмов. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, описанная Р. Сапольски (Sapolsky, 2018),

рассматривается как один из главных интегративных механизмов формирования хронического стресса. Повышение уровня кортизола способствует инсулинорезистентности, гиперкатаболизму и иммунной супрессии, создавая предпосылки для развития метаболического синдрома, аутоиммунных и психосоматических расстройств.

Интегративный подход к анализу системных нарушений в последние годы активно развивается в рамках концепции сетевой физиологии (Bashan et al., 2021), где организм рассматривается как сложная сеть взаимосвязанных модулей. Эта парадигма позволяет объяснить, как локальное повреждение (например, воспаление или ишемия) может вызывать каскад взаимных изменений во многих системах, формируя порочный круг патогенеза. В частности, нарушения энергетического и электролитного баланса усиливают стресс-реакцию, а гиперкортизолемиа — окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что системные нарушения гомеостаза являются не вторичным следствием болезни, а её патогенетическим ядром. Современные исследования направлены на интеграцию данных о кислотно-щелочных, электролитных, нейрогуморальных и энергетических дисфункциях в единую модель системной патологии. Однако до сих пор остаются недостаточно изученными механизмы межсистемного взаимодействия и молекулярные предикторы перехода компенсаторных реакций в декомпенсацию, что определяет актуальность дальнейших исследований в области интегративной патофизиологии.

Основная часть.

Проведённое исследование было направлено на экспериментальное изучение интегративных механизмов системных нарушений гомеостаза и их роли в формировании патологических состояний. Для достижения этой цели была реализована многоуровневая экспериментальная программа, включающая

как *in vivo*-моделирование на лабораторных животных, так и *in vitro*-анализ клеточных структур, что обеспечило комплексную оценку системных и клеточных аспектов патогенеза.

В качестве экспериментальной модели были выбраны крысы линии Wistar ($n = 60$), поскольку их физиологические параметры и реактивность наиболее близки к аналогичным характеристикам человека. Животные были разделены на несколько групп с различными вариантами воздействия, что позволило проследить влияние отдельных и сочетанных нарушений на функциональное состояние организма. Контрольная группа оставалась без вмешательств, тогда как в экспериментальных группах моделировались различные формы системной дезрегуляции: метаболический ацидоз, электролитный дисбаланс, комбинированное нарушение кислотно-щелочного и водно-солевого равновесия, а также гормональная дезрегуляция, затрагивающая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

Для индукции метаболического ацидоза использовалось введение молочной кислоты в дозах, обеспечивающих стабильное снижение pH артериальной крови. Электролитные нарушения моделировались путём парентерального введения растворов с изменённым содержанием натрия, калия и кальция, что вызывало гипо- или гиперкалиемию и гипонатриемию. Гормональные воздействия включали как введение экзогенных кортикостероидов, так и фармакологическую блокаду звеньев гипоталамо-гипофизарной системы, что позволяло проследить динамику нейроэндокринных отклонений в условиях системного стресса.

В ходе исследования осуществлялся постоянный физиологический мониторинг, включавший регистрацию газового состава артериальной крови (рО₂, рСО₂) методом ион-селективного анализа. Дополнительно проводилась оценка

осмолярности плазмы и показателей гематокрита, что позволило объективно судить о степени выраженности метаболических и гемодинамических сдвигов.

Клеточные и тканевые исследования проводились на изолированных гепатоцитах и кардиомиоцитах, полученных из экспериментальных животных. Измерялась митохондриальная активность с использованием анализа потребления кислорода и мембранного потенциала, определялись уровни реактивных форм кислорода, а также показатели окислительно-восстановительного состояния клеток. Полученные данные отражали как степень метаболической дезадаптации, так и эффективность компенсаторных механизмов на клеточном уровне.

Морфологический анализ выполнялся на образцах тканей печени, почек и миокарда, подвергавшихся гистологической окраске и электронно-микроскопическому исследованию. Это позволило выявить характерные изменения ультраструктуры — от митохондриальной деструкции и набухания эндоплазматического ретикулума до формирования очагов некробиоза.

Отдельный аспект исследования был посвящён гормональному профилю животных. Определение концентраций кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) проводилось иммуноферментным методом. Анализ динамики этих показателей позволил оценить степень вовлечённости гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процесс системной дезрегуляции, а также установить корреляции между уровнем гормональных изменений и выраженностью метаболических нарушений.

Все полученные экспериментальные данные подвергались статистической обработке с использованием методов параметрической статистики. Для сравнения групп применялись t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а для выявления взаимосвязей между исследуемыми показателями — корреляционный анализ по Пирсону. Такой подход обеспечил достоверность результатов и позволил определить ключевые

закономерности системных нарушений в условиях экспериментального моделирования.

Экспериментальная программа была реализована поэтапно: на первом этапе воспроизводились изолированные формы нарушений, на втором — комбинированные модели, имитирующие системную декомпенсацию, а на заключительном этапе осуществлялась комплексная регистрация физиологических, биохимических и морфологических параметров. Все работы проводились с соблюдением международных этических норм, установленных Директивой Европейского Союза 2010/63/EU по защите животных, используемых в научных целях.

Таким образом, основная часть исследования была направлена на всестороннее изучение интегративных нарушений в условиях экспериментально смоделированной патофизиологической дезрегуляции, что позволило выявить многокомпонентные механизмы формирования системных патологических состояний и подготовить базу для дальнейшего анализа полученных результатов.

Результаты исследования.

Результаты проведённого исследования подтвердили, что системные нарушения гомеостаза представляют собой не совокупность изолированных отклонений, а взаимосвязанную сеть интегративных дисфункций, охватывающих все уровни организации живого организма — от клеточного до системного. Моделирование отдельных и комбинированных форм дезрегуляции позволило выявить закономерности, определяющие переход компенсаторных реакций в фазу декомпенсации и последующее развитие патологических состояний.

При индукции метаболического ацидоза наблюдалось выраженное снижение рН артериальной крови в среднем на 0,2–0,25 единицы по сравнению с контролем, сопровождавшееся компенсаторным увеличением парциального

давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$)

($p\text{O}_2$)

компонентов буферных систем, однако при длительном воздействии кислотного фактора компенсация становилась неустойчивой, что проявлялось сдвигом кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидемии. Параллельно отмечалось увеличение концентрации молочной кислоты в плазме, свидетельствующее о переходе энергетического обмена на анаэробный путь.

В группе животных с электролитными нарушениями установлено достоверное уменьшение концентрации натрия и калия в плазме крови, сопровождавшееся изменением осмолярности и снижением мембранного потенциала возбудимых клеток. Это вызывало нарушение процессов нервно-мышечной передачи и сердечного ритма, что проявлялось эпизодами аритмий и снижением амплитуды электрической активности миокарда. Комбинация ацидоза с электролитными сдвигами усиливала тяжесть патологических проявлений: наблюдалось выраженное падение артериального давления, снижение частоты сердечных сокращений и признаков тканевой гипоксии, подтверждённой снижением уровня оксигенации и повышением концентрации лактата.

Клеточные исследования показали, что в условиях системной дезрегуляции митохондриальная активность кардиомиоцитов и гепатоцитов снижалась на 25–40% относительно контрольных значений. Флуоресцентный анализ мембранного потенциала продемонстрировал снижение отношения красного и зелёного свечения JC-1, что указывает на потерю поляризации митохондриальных мембран. Увеличение уровня реактивных форм кислорода, выявленное с использованием зонда DCFH-DA, свидетельствовало об активации процессов окислительного стресса, который играл ключевую роль в повреждении внутриклеточных структур и инициировал апоптоз.

Морфологический анализ подтвердил наличие выраженных дистрофических и некротических изменений в тканях печени, почек и миокарда у животных экспериментальных групп. В гепатоцитах отмечалось зернистое и жировое перерождение, в клетках миокарда — отёк и вакуолизация цитоплазмы, в эпителии почечных канальцев — десквамация и очаговые некрозы. Электронно-микроскопическое исследование выявило фрагментацию крист митохондрий, набухание эндоплазматического ретикулума и разрывы плазматических мембран, что отражало глубокую степень энергетического истощения клеток.

Гормональные исследования продемонстрировали значительное повышение концентрации кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови на фоне хронического воздействия стресс-факторов. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сочеталась с признаками катаболической направленности метаболизма, что выражалось в снижении уровня гликогена в печени и повышении содержания свободных жирных кислот в крови. Длительная стимуляция этой системы приводила к её функциональному истощению и переходу гиперреактивности в фазу относительной гипофункции, сопровождавшейся дестабилизацией глюкокортикоидной регуляции и нарушением обратных связей.

Комплексный статистический анализ показал тесные корреляционные связи между степенью ацидоза, уровнем электролитного дисбаланса и изменениями гормонального фона ($r = 0,72-0,85$, $p < 0,05$). Это подтверждает гипотезу о системной взаимозависимости регуляторных контуров и формировании единого интегративного патогенетического комплекса. Кроме того, обнаружена устойчивая связь между снижением митохондриальной активности и выраженностью морфологических повреждений тканей ($r = 0,81$), что позволяет рассматривать энергетическую недостаточность как центральное звено системной декомпенсации.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что системные нарушения гомеостаза при патологических воздействиях имеют комплексный, взаимно потенцирующий характер. Нарушения кислотно-щелочного состояния, водно-электролитного обмена, митохондриальной активности и нейроэндокринной регуляции образуют замкнутую патофизиологическую цепь, где каждая составляющая усиливает и поддерживает другую. В совокупности эти процессы формируют устойчивое состояние дезадаптации, при котором компенсаторные механизмы утрачивают эффективность, а патологические изменения становятся самоподдерживающимися.

Заключение

Проведённое исследование позволило установить, что системные нарушения гомеостаза в патологической физиологии человека представляют собой сложный интегративный процесс, включающий взаимосвязанные изменения в регуляции кислотно-щелочного состояния, водно-электролитного баланса, энергетического обмена и нейроэндокринной координации. Эти механизмы не действуют изолированно, а формируют единое функциональное поле дезрегуляции, где нарушение одной подсистемы неизбежно приводит к сбою других.

Полученные данные подтвердили, что в основе системных патологических реакций лежит нарушение согласованности регуляторных контуров — от клеточного метаболизма до нейрогуморальных систем. Метаболический ацидоз, электролитные сдвиги и митохондриальная дисфункция создают порочный круг, поддерживающий патологическое состояние, в то время как гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси усиливает стресс-реакции и способствует переходу компенсаторных механизмов в фазу декомпенсации. Морфологические и биохимические данные демонстрируют, что энергетическая недостаточность клеток выступает центральным звеном

системной дестабилизации, а активация окислительного стресса — универсальным фактором прогрессирования повреждения тканей.

Интегративный анализ показал, что системная патология развивается не как сумма отдельных нарушений, а как динамическая самоорганизующаяся структура, обладающая свойствами нелинейности и обратных связей. В этом контексте патологическая физиология приобретает новое измерение — системно-информационное, где ключевое значение имеют процессы адаптации, регуляции и межсистемного взаимодействия.

Практическая значимость проведённого исследования заключается в том, что выявленные закономерности позволяют расширить понимание патогенеза многих заболеваний, сопровождающихся генерализованными нарушениями обмена веществ и регуляторных функций. Полученные результаты могут быть использованы для разработки патогенетически обоснованных методов диагностики, прогнозирования и коррекции системных расстройств, а также для совершенствования персонализированных подходов в терапии.

Таким образом, изучение интегративных механизмов системных нарушений открывает перспективы формирования новой концепции патологической физиологии — концепции целостной регуляции, основанной на понимании организма как единой саморегулирующейся системы. Это направление представляется одним из наиболее перспективных в современной биомедицине, поскольку именно на уровне системной интеграции скрыты ключевые закономерности перехода физиологической адаптации в патологию.

Библиографический список:

1. Zong, W., Wang, Q., Ding, X., Yang, J., & Liu, X. (2024). Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 365. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>

2. Rocca, C., & collaborators. (2023). Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular disease. *Journal of Translational Medicine*, 21, 4498-5. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04498-5>
3. Yang, J., et al. (2022). Mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of excess reactive oxygen species. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 841523. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.841523>
4. Bhatti, J. S., et al. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders. *Biochimie*, 135, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.014>
5. Chandimali, N., et al. (2025). Free radicals, mitochondrial dysfunction, and pathophysiology: linking oxidative stress to multi-organ damage. *Cell Death Discovery*, 11, 278. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>
6. Kellum, J. A., & Elbers, P. W. G. (2009). Stewart's Textbook of Acid-Base (1-е изд.). AcidBase.org. (2-е издание доступно в обновлённой версии)
7. Ballinger, S. W. (2005). Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 38(10), 1278-1295. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.026>
8. Cannon, W. B. (1932). *The Wisdom of the Body*. W. W. Norton & Company.

Оригинальность 77%