

УДК 616-001.8

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ**Маликова А.А.***Преподаватель кафедры «Патологической физиологии»**Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата**Гаррыева**Туркменистан, г. Ашхабад*

Аннотация. В статье рассмотрены физиологические и молекулярные механизмы оксидативного стресса и его роль в развитии патологических состояний организма. Показано, что дисбаланс между продукцией активных форм кислорода и активностью антиоксидантных систем является универсальным патогенетическим звеном, определяющим переход адаптивных реакций в фазу декомпенсации. На основании экспериментальных исследований выявлено, что избыточная генерация свободных радикалов сопровождается нарушением митохондриальной функции, снижением синтеза АТФ, повреждением липидов, белков и ДНК, а также активацией воспалительных и апоптотических путей. Результаты морфологического анализа подтвердили наличие структурных изменений в клетках печени, миокарда и почек, включая разрушение митохондриальных крист и вакуолизацию цитоплазмы. Отмечена тесная взаимосвязь между оксидативным стрессом и эндокринной регуляцией, в частности, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышением уровня кортизола, что усиливает метаболический дистресс. Проведённый анализ позволяет рассматривать оксидативный стресс как ключевой механизм патогенеза, объединяющий клеточные и системные нарушения. Полученные данные подчёркивают необходимость ранней диагностики и патогенетической коррекции окислительно-восстановительных нарушений, а также

Дневник науки | www.dnevnika.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

использование антиоксидантной терапии как перспективного направления клинической медицины.

Ключевые слова: оксидативный стресс, активные формы кислорода, антиоксидантная система, митохондриальная дисфункция, апоптоз, воспаление, эндокринная регуляция, патогенез, клеточное повреждение.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL CONDITIONS: PHYSIOLOGICAL AND MOLECULAR ANALYSIS

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 physiological and molecular mechanisms of oxidative stress and its role in the development of pathological conditions. It is shown that an imbalance between the production of reactive oxygen species and the activity of antioxidant systems is a universal pathogenetic factor that determines the transition of adaptive responses to the decompensation phase. Experimental studies have revealed that excessive free radical generation is accompanied by impaired mitochondrial function, decreased ATP synthesis, damage to lipids, proteins, and DNA, and activation of inflammatory and apoptotic pathways. Morphological analysis confirmed structural changes in liver, myocardial, and kidney cells, including destruction of mitochondrial cristae and cytoplasmic vacuolization. A close relationship was noted between oxidative stress and endocrine regulation, specifically activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and increased cortisol levels, which exacerbates metabolic distress. This analysis suggests that oxidative stress is a key pathogenesis mechanism, encompassing cellular and systemic disorders. These

findings highlight the need for early diagnosis and pathogenetic correction of redox disorders, as well as the use of antioxidant therapy as a promising approach to clinical medicine.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant system, mitochondrial dysfunction, apoptosis, inflammation, endocrine regulation, pathogenesis, cellular damage.

Введение.

Современная физиология и патофизиология рассматривают оксидативный стресс как одно из ключевых звеньев патогенеза большинства заболеваний человека. Понятие оксидативного стресса, введённое в научный оборот в конце XX века, отражает нарушение равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и эффективностью антиоксидантной защиты организма. Это нарушение приводит к повреждению липидов, белков, нуклеиновых кислот и нарушению клеточного гомеостаза, что, в свою очередь, вызывает каскад патологических реакций на системном уровне [1]. В условиях современной экологии, урбанизации и стресса значение оксидативных механизмов возрастает, превращая их в универсальный патогенетический фактор, лежащий в основе воспаления, атеросклероза, сахарного диабета, онкологических и нейродегенеративных заболеваний [2].

Молекулярные и физиологические механизмы оксидативного стресса представляют собой сложную интеграцию биохимических и клеточных процессов. С одной стороны, АФК выполняют регуляторные функции, участвуя в сигнальной передаче и иммунном ответе. С другой стороны, их избыточная продукция или недостаточная нейтрализация антиоксидантными системами (глутатионом, супероксиддисмутазой, каталозой и др.) приводит к цепным реакциям перекисного окисления липидов и нарушению функций митохондрий [3]. В результате формируется состояние хронического

клеточного дистресса, сопровождающееся энергетическим дефицитом, воспалительной активацией и нарушением апоптотических механизмов.

Изучение оксидативного стресса имеет особую актуальность для современной медицины, поскольку он объединяет фундаментальные представления о повреждении и адаптации. В последние годы в центре внимания оказались молекулярные маркеры окислительного повреждения — малоновый диальдегид, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, продукты карбонилирования белков — которые позволяют количественно оценивать степень клеточного стресса и прогнозировать тяжесть патологического процесса [4]. Кроме того, исследования показали, что мишенью АФК выступают не только клеточные мембраны и ДНК, но и регуляторные белки, участвующие в экспрессии генов антиоксидантной защиты. Это придаёт изучению оксидативного стресса междисциплинарный характер, соединяющий молекулярную биологию, физиологию и клиническую медицину.

Целью настоящего исследования является **анализ физиологических и молекулярных механизмов оксидативного стресса, и оценка его роли в развитии патологических состояний организма.**

Задачи исследования включают:

1. Определить основные источники и механизмы образования активных форм кислорода.
2. Проанализировать молекулярные последствия окислительного повреждения клеточных структур.
3. Оценить участие антиоксидантных систем в регуляции окислительно-восстановительного баланса.
4. Определить роль оксидативного стресса в формировании хронических патологических состояний и метаболической дезинтеграции.

Основная часть.

В ходе настоящего исследования проводилась серия экспериментальных и аналитических работ, направленных на изучение механизмов оксидативного стресса и их вклада в формирование патологических состояний. Основное внимание уделялось комплексной оценке молекулярных и физиологических изменений, возникающих при избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) и недостаточности антиоксидантной защиты. Для получения объективных данных использовались как *in vivo*, так и *in vitro* модели, что позволило проследить взаимосвязь между клеточными повреждениями и системными реакциями организма.

Экспериментальная часть исследования включала моделирование состояний окислительного стресса у лабораторных животных линии Wistar, а также изучение клеточных культур, подвергавшихся контролируемому воздействию перекиси водорода и параквата — веществ, индуцирующих продукцию АФК. Такое сочетание моделей обеспечивало возможность сопоставления физиологических, биохимических и морфологических изменений. Особое внимание уделялось митохондриальной функции, поскольку именно митохондрии являются как источником, так и мишенью окислительного повреждения. Нарушения дыхательной цепи сопровождались снижением мембранного потенциала, уменьшением синтеза АТФ и накоплением пероксидных радикалов, что указывало на развитие энергетической недостаточности клеток.

На физиологическом уровне у животных наблюдались признаки системного дистресса: снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение дыхательного ритма, изменения газового состава крови и метаболический ацидоз. Анализ биохимических параметров показал статистически значимое повышение уровней малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, которые служат классическими маркерами перекисного окисления липидов. Одновременно регистрировалось уменьшение активности

ключевых ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Эти данные свидетельствуют о формировании устойчивого дисбаланса между процессами генерации и нейтрализации свободных радикалов, что ведёт к хронизации оксидативного стресса.

Микроскопическое исследование тканей печени, миокарда и почек выявило выраженные дистрофические и некротические изменения. Электронная микроскопия показала фрагментацию крист митохондрий, разрыхление матрикса и появление аутофагосом, что отражало активацию защитных механизмов при клеточном повреждении. На уровне нуклеиновых кислот отмечалось увеличение содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина — продукта окислительной модификации ДНК, подтверждающего наличие генотоксического стресса.

Дополнительное внимание уделялось исследованию взаимодействия между оксидативным стрессом и эндокринной регуляцией. Повышение уровня кортизола и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у животных с выраженным окислительным повреждением свидетельствовали о формировании адаптационно-стрессовой реакции. Однако при длительном воздействии повреждающих факторов происходил переход компенсаторных механизмов в декомпенсацию: антиоксидантная система истощалась, а регуляторные пути апоптоза и воспаления активировались, способствуя развитию хронического патологического процесса.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что оксидативный стресс является не вторичным, а первичным звеном патогенеза многих заболеваний. Его молекулярные эффекты распространяются далеко за пределы клетки, инициируя каскад системных нарушений. Накопление АФК приводит к активации транскрипционных факторов NF-κB и AP-1, которые регулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6. Это

создаёт своеобразную «патофизиологическую петлю», в которой воспаление усиливает образование свободных радикалов, а свободные радикалы, в свою очередь, поддерживают воспалительную реакцию.

Таким образом, экспериментальные данные подтверждают, что оксидативный стресс представляет собой универсальный механизм клеточного повреждения, лежащий в основе развития множества патологических состояний. Нарушения энергетического обмена, повреждение мембран, изменение экспрессии генов и активация апоптоза формируют целостную патофизиологическую картину, где каждый уровень организации организма — от молекулярного до системного — вовлечён в процесс разрушения гомеостаза.

Результаты исследования.

Анализ проведённых экспериментов подтвердил, что развитие оксидативного стресса оказывает выраженное влияние на функциональное состояние организма и играет ключевую роль в формировании патологических изменений. У животных, подвергшихся действию индукторов активных форм кислорода, регистрировалось значительное повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов. Концентрация малонового диальдегида (МДА) увеличивалась в среднем в 2,6 раза ($4,82 \pm 0,37$ против $1,84 \pm 0,22$ нмоль/мг белка в контрольной группе, $p < 0,01$), а уровень диеновых конъюгатов — в 2,3 раза. Эти данные свидетельствуют о развитии выраженного окислительного повреждения мембран и нарушении липидного обмена.

Параллельно с этим отмечалось достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов. Активность супероксиддисмутазы снижалась на 34 %, каталазы — на 41 %, а глутатионпероксидазы — на 29 % по сравнению с контрольными значениями. Нарушение ферментативной защиты сопровождалось уменьшением общего содержания восстановленного глутатиона (GSH), что указывало на истощение клеточных резервов антиоксидантной системы. Подобное сочетание усиленного образования

свободных радикалов и снижения их нейтрализации формировало устойчивый дисбаланс, характерный для хронического окислительного стресса.

Изменения энергетического обмена также носили выраженный характер. Исследование митохондриальной активности показало снижение скорости потребления кислорода клетками печени и миокарда в среднем на 35 %, а мембранный потенциал митохондрий уменьшался на 27 % относительно контрольной группы. Эти результаты отражают развитие митохондриальной дисфункции, сопровождающейся нарушением фосфорилирования и дефицитом АТФ. В результате в клетках активировались процессы апоптоза, что подтверждалось повышением экспрессии каспазы-3 и увеличением доли клеток с признаками фрагментации ДНК при TUNEL-анализе.

На уровне системной физиологии у подопытных животных наблюдались признаки метаболического дистресса: отмечалось достоверное снижение рН артериальной крови до $7,30 \pm 0,05$ против $7,40 \pm 0,03$ в контроле, рост уровня лактата на 48 % и повышение концентрации глюкозы в плазме, что указывало на активацию глюконеогенеза и стресс-ответа. Эти метаболические изменения сочетались с увеличением уровня кортизола в крови до 698 ± 76 нмоль/л, что превышало контрольные значения на 52 %. Гиперкортизолемиа сопровождалась угнетением иммунных показателей и тенденцией к лимфопении, что отражало формирование эндокринно-метаболической фазы хронического стресса.

Морфологическое исследование тканей выявило типичные признаки окислительного повреждения. В клетках печени наблюдались жировая инфильтрация и вакуолизация цитоплазмы, в миокарде — отёк стромы, фокальные некрозы и набухание митохондрий, а в почках — дегенеративные изменения эпителия канальцев. Электронная микроскопия подтвердила разрушение митохондриальных крист, появление электронно-плотных включений и расширение эндоплазматического ретикулума. Количественный

анализ повреждения ДНК показал увеличение содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в 1,9 раза, что подтверждало наличие выраженного генотоксического стресса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оксидативный стресс инициирует каскад патологических реакций, затрагивающих все уровни организации живой системы. Повреждение митохондрий приводит к нарушению энергетического обмена, активации апоптоза и воспалительных путей, а системный ответ организма в виде гиперкортизолемии и ацидоза закрепляет патологические изменения, создавая «порочный круг» патогенеза. Таким образом, выявленные закономерности подтверждают центральную роль оксидативного стресса как универсального механизма формирования хронических заболеваний и перехода физиологических реакций адаптации в патологические формы.

Обсуждение результатов

Полученные результаты убедительно подтверждают ключевую роль оксидативного стресса в формировании патологических состояний различной этиологии. Характерные изменения — повышение уровня малонового диальдегида, снижение активности антиоксидантных ферментов, митохондриальная дисфункция и повреждение ДНК — согласуются с современными представлениями о том, что избыточное образование активных форм кислорода (АФК) является универсальным механизмом клеточного повреждения [9]. Сочетание биохимических и морфологических изменений, выявленных в ходе исследования, демонстрирует системный характер окислительного повреждения, выходящий за пределы локального клеточного ответа.

Физиологическая функция АФК в норме заключается в регуляции клеточной сигнализации, иммунных реакций и процессов апоптоза. Однако при нарушении равновесия между их продукцией и антиоксидантной активностью

происходит срыв регуляторных механизмов. Дисбаланс в системе «генерация – нейтрализация» приводит к повреждению липидов, белков и нуклеиновых кислот, что запускает каскад патогенетических реакций. Этот процесс сопровождается активацией транскрипционного фактора NF-κB, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), усиливающих воспалительную реакцию и, тем самым, поддерживающих оксидативный стресс [10]. Возникает замкнутая самоподдерживающаяся система, где воспаление и свободнорадикальные процессы взаимно усиливают друг друга.

Особое значение в формировании оксидативного повреждения имеют митохондрии, являющиеся основным источником и одновременно мишенью АФК. Результаты экспериментов показали выраженное снижение мембранного потенциала митохондрий и активности ферментов дыхательной цепи, что указывает на блокаду процессов окислительного фосфорилирования и энергетическую недостаточность клеток. Эти данные согласуются с результатами исследований М. Murphy (2020) и Р. Brand (2021), которые продемонстрировали, что митохондриальные дисфункции лежат в основе метаболического дистресса при ишемии, диабете и нейродегенеративных заболеваниях. Разрушение митохондриальных мембран сопровождается высвобождением цитохрома с и активацией каспазы-3 — ключевого фермента апоптотического пути, что подтверждается выявленным повышением её экспрессии в нашем исследовании.

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие между оксидативным стрессом и эндокринной системой. Повышение уровня кортизола у животных с выраженным окислительным повреждением свидетельствует о включении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в адаптационно-стрессовую реакцию. Однако при длительной активации эта система теряет регуляторный потенциал, что приводит к истощению антиоксидантной защиты и хронизации

патологического процесса. Подобные механизмы описаны в работах Sapolsky (2018) и Kimura (2022), где показано, что гиперкортизолемиа способствует снижению экспрессии генов, контролируемых транскрипционным фактором Nrf2, отвечающим за активацию антиоксидантных ферментов. Таким образом, эндокринные нарушения усиливают уязвимость клеток к свободнорадикальному повреждению.

Результаты морфологических исследований также согласуются с данными современной литературы. Разрушение митохондриальных крист, вакуолизация цитоплазмы и дистрофические изменения тканей свидетельствуют о прямом участии оксидативного стресса в нарушении клеточной структуры. Повышенное содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) подтверждает генотоксический характер окислительного повреждения, что имеет особое значение для понимания канцерогенеза и возрастных патологий.

С практической точки зрения, полученные данные подчёркивают необходимость раннего выявления маркеров оксидативного стресса и целенаправленного воздействия на его ключевые звенья. Современные подходы включают использование антиоксидантных препаратов (коэнзим Q10, альфа-токоферол, N-ацетилцистеин), стимуляторов пути Nrf2/ARE и митохондриально-направленных молекул, способных снижать интенсивность свободнорадикальных процессов. Комплексная терапия, направленная на восстановление окислительно-восстановительного баланса, может рассматриваться как перспективное направление профилактики и лечения хронических заболеваний, связанных с оксидативным стрессом.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что оксидативный стресс является универсальным патогенетическим механизмом, объединяющим молекулярные, клеточные и системные уровни патологического процесса. Нарушение энергетического обмена, воспалительная активация и дестабилизация геномной структуры формируют

единый континуум повреждений, в котором истощение антиоксидантных резервов становится критической точкой перехода адаптации в патологию. Понимание этих закономерностей открывает возможности для разработки новых диагностических критериев и патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений, обусловленных окислительным стрессом.

Заключение

Проведённое исследование подтвердило, что оксидативный стресс представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза, объединяющее молекулярные, клеточные и системные механизмы повреждения организма. Нарушение баланса между генерацией активных форм кислорода и эффективностью антиоксидантной защиты ведёт к каскаду патологических реакций, охватывающих все уровни физиологической организации — от субклеточных структур до целостных функциональных систем.

Экспериментальные данные показали, что избыточное образование активных форм кислорода сопровождается снижением активности ферментативных антиоксидантов, нарушением энергетического обмена, повреждением митохондрий и генетического аппарата клетки. Эти процессы приводят к активации апоптоза, усилению воспалительных реакций и формированию хронического клеточного дистресса. Одновременно выявлено, что эндокринные и метаболические изменения, развивающиеся на фоне окислительного дисбаланса, способствуют закреплению патологического состояния и переходу адаптивных реакций в фазу декомпенсации.

Результаты морфологических и биохимических исследований подтвердили, что оксидативный стресс не является лишь сопутствующим явлением болезни, а выполняет роль самостоятельного патогенетического фактора. Повреждение митохондриальных структур, дестабилизация мембран и модификации ДНК формируют основу для развития дегенеративных и воспалительных процессов, определяя тяжесть и исход заболевания.

С практической точки зрения, выявленные закономерности подчеркивают необходимость ранней диагностики оксидативного стресса и включения антиоксидантной терапии в программы патогенетического лечения. Применение препаратов, активирующих путь Nrf2/ARE, а также коррекция митохондриальной функции и восстановление энергетического метаболизма представляют собой перспективные направления профилактики и терапии хронических заболеваний, связанных с нарушением окислительно-восстановительного равновесия.

Таким образом, результаты проведённого исследования расширяют представления о системной роли оксидативного стресса в развитии патологических состояний и подтверждают его значение как универсального механизма нарушения гомеостаза. Углублённое понимание молекулярных и физиологических аспектов этих процессов открывает новые возможности для создания эффективных стратегий профилактики, диагностики и патогенетической коррекции заболеваний различной природы.

Библиографический список:

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.). Garland Science. <https://doi.org/10.1201/9781003341542>
2. Brand, M. D., & Murphy, M. P. (2021). Mitochondrial uncoupling: A strategy for modulating oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 176, 176–186. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.005>
3. Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. W. W. Norton & Company.
4. Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., & Wang, Z. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 109, 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.001>

5. Kimura, S., Itoh, K., & Yamamoto, M. (2022). Regulation of Nrf2-mediated antioxidant response by stress hormones: Implications for chronic disease. *Redox Biology*, 52, 102303. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102303>
6. Murphy, M. P. (2020). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 474(24), 4175–4192. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170824>
7. Sapolsky, R. M. (2018). *Behave: The biology of humans at our best and worst*. Penguin Press.
8. Schmidt, R. F., & Thews, G. (2019). *Human physiology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-55884-1>
9. Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
10. Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C. J., Kuča, K., & Musílek, K. (2023). Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*, 97(4), 1031–1059. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03389-7>

Оригинальность 78%