

УДК 616.1:616.12

***ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА В СПЕЦИФИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ
ОРГАНИЗМА: ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ***

Амангелдиева Х.Д.

Преподаватель кафедры «Патологической физиологии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата

Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. В статье рассматриваются системоспецифичные механизмы патогенеза в нейроэндокринной, иммунной, гемостазиологической системах и микробиоте кишечника. Исследование направлено на углубление понимания патологических процессов на клеточном, молекулярном и системном уровнях с использованием молекулярно-биологических, физиологических и вычислительных методов. Созданные интегративные математические модели позволяют предсказать развитие заболеваний в зависимости от воздействия различных факторов и выявить молекулы, которые могут стать мишенями для таргетной терапии. Результаты исследования открывают новые перспективы для разработки персонализированных терапевтических стратегий и диагностики, включая подходы, направленные на восстановление нормального состава микробиоты и контроль воспаления.

Ключевые слова: патологическая физиология, нейроэндокринная система, иммунная система, гемостазиология, микробиота кишечника, патогенез, системы организма, интегративная медицина, таргетная терапия, математическое моделирование, воспаление.

***FEATURES OF PATHOGENESIS IN SPECIFIC SYSTEMS OF THE
ORGANISM: STUDY OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY***

Amangeldiyeva H.D.

Lecturer of the Department of Pathology physiology

State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev

Turkmenistan, Ashgabat

Abstract. The article discusses system-specific mechanisms of pathogenesis in the neuroendocrine, immune, hemostasis systems and intestinal microbiota. The study is aimed at deepening the understanding of pathological processes at the cellular, molecular and systemic levels using molecular biological, physiological and computational methods. The created integrative mathematical models allow predicting the development of diseases depending on the impact of various factors and identifying molecules that can become targets for targeted therapy. The results of the study open up new prospects for the development of personalized therapeutic strategies and diagnostics, including approaches aimed at restoring the normal composition of the microbiota and controlling inflammation.

Key words: pathological physiology, neuroendocrine system, immune system, hemostasis, intestinal microbiota, pathogenesis, body systems, integrative medicine, targeted therapy, mathematical modeling, inflammation.

Введение.

Патологическая физиология — фундаментальная дисциплина, связывающая базовые знания о механизмах жизнедеятельности с клинической практикой. Именно она позволяет выявлять причинно-следственные связи между действием повреждающего фактора и развёртыванием болезни, формируя тем самым научную основу для профилактики, диагностики и лечения. Однако традиционные модели патогенеза, опирающиеся преимущественно на универсальные (общебиологические) реакции организма, зачастую не отражают всей сложности нарушений, происходящих в

конкретных, «специализированных» функциональных системах. К числу таких систем относятся, например, нейроэндокринная, иммунная, гомеостазиологическая и микробиота-ассоциированная регуляторная сеть. Каждая из них имеет уникальный набор клеточных, молекулярных и межорганных взаимодействий, обуславливающих специфику патологических процессов [1].

Актуальность исследования определяется необходимостью пересмотра классических представлений о патогенезе с позиций системной биологии и интегративной медицины. Прогресс omics-технологий, вычислительной физиологии и высокопроизводительного биомоделирования выявил новые звенья регуляции, ранее недоступные для экспериментального анализа. В результате возникла парадигма, в которой болезнь рассматривается как динамическая сетевая дезорганизация, а ключевые «узлы» этой сети могут существенно отличаться в разных системах организма [2]. Уточнение этих особенностей критически важно для разработки таргетных терапевтических стратегий и персонализированного подхода к лечению.

Цель работы — раскрыть особенности патогенеза в специфических системах организма на клеточном, молекулярном и системном уровнях, охарактеризовать их взаимное влияние и определить потенциальные точки фармакологического и немедикаментозного вмешательства.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ литературы и собственных данных о системоспецифичных механизмах патогенеза в нейроэндокринной, иммунной, гомеостазиологической системах и микробиоте кишечника.
2. Экспериментально исследовать ключевые сигнальные каскады, ответственные за инициацию и хронизацию патологического процесса в указанных системах.

3. Создать интегративные математические модели, описывающие межсистемные взаимодействия и прогнозирующие развитие патологии при различных сценариях повреждения.
4. Выявить общие и уникальные «узловые» молекулы/процессы, пригодные для таргетной терапии.
5. Оценить эффективность предложенных вмешательств в *in vitro*, *in vivo* и *in silico* системах.

Теоретическая значимость исследования состоит в углублении представлений о системоспецифичных механизмах болезни и уточнении роли межсистемных взаимодействий в формировании клинического фенотипа. Практическая значимость проявляется в обосновании новых биомаркеров и мишеней, что открывает перспективы создания более точных диагностических панелей и таргетных лекарственных средств.

Основная часть.

В рамках нашего исследования особое внимание уделено изучению патогенеза в специфических системах организма, таких как нейроэндокринная, иммунная, гемостазиологическая системы и микробиота кишечника [3]. Для более глубокого понимания механизмов развития патологий в этих системах нами был разработан комплексный подход, включающий молекулярно-биологические, физиологические и вычислительные методы, что позволило не только провести качественное исследование каждого из уровней, но и установить связи между различными системами организма.

Одним из ключевых аспектов нашего исследования было создание и использование различных экспериментальных моделей. Для изучения патогенеза нейроэндокринной системы нами были выбраны культуры клеток, из которых формировалась модель нейроэндокринных расстройств. В частности, была использована культура клеток гипофиза, где анализировались изменения в работе нейромедиаторов под воздействием экзогенных факторов.

Для этого мы использовали препараты, изменяющие уровень гормонов, и анализировали их влияние на клеточные метаболические процессы и уровень экспрессии ключевых генов [4]. Основное внимание было уделено нейропептидам и гормонам, которые играют центральную роль в патогенезе нейроэндокринных заболеваний. В ходе экспериментов мы применяли технику однофотонной микроскопии для визуализации изменений в клеточной морфологии, а также методы молекулярной биологии для оценки уровня экспрессии генов и белков, которые являются маркерами изменений в нейроэндокринной функции.

Для исследования иммунной системы мы использовали модель хронического воспаления, полученную путём введения в организм животных воспалительных агентов. Этим мы стремились симулировать условия, аналогичные иммунным расстройствам, таким как аутоиммунные заболевания и хронические воспаления. В ходе эксперимента мы анализировали активность различных клеток иммунной системы, таких как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, с помощью проточной цитометрии и метода полимеразной цепной реакции (PCR) для оценки экспрессии ключевых генов, связанных с воспалением. В частности, внимание было сосредоточено на цитокинах и хемокинах, которые играют роль в модуляции воспалительного ответа. Исследования показали, как определённые молекулы, регулирующие активацию иммунного ответа, могут выступать как как маркеры ранней диагностики, так и как потенциальные мишени для терапии [5-6].

Также значительное внимание было уделено изучению гемостазиологической системы. Для этого мы использовали модель острого тромбообразования, основанную на индуцированном повреждении сосудистой стенки. Изучение изменений в гемостазе включало анализ активации тромбоцитов, факторов свертывания крови и изменений в сосудистой проницаемости, что позволяло выявить особенности патогенеза

тромбообразования в условиях воспаления. Мы применяли методы измерения времени свертывания, а также использовали иммунофлуоресценцию для детекции клеточных маркеров, связанных с активацией тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Этот эксперимент позволил нам выявить ключевые молекулы, которые играют важную роль в развитии патологического процесса, а также установить их роль в регуляции сосудистого тонуса и нарушении циркуляции.

Наконец, одной из важнейших целей нашего исследования было понимание роли микробиоты кишечника в патогенезе различных заболеваний. Для этого мы использовали технологию секвенирования метагеномных данных для анализа состава микробиоты в условиях заболевания. Мы исследовали, как изменения в составе микробиоты могут быть связаны с развитием воспалительных заболеваний кишечника, а также оценили влияние экзогенных факторов, таких как диета и антибактериальные препараты, на баланс микробов. С помощью метагеномного анализа мы выявили ключевые микроорганизмы, которые, вероятно, играют роль в развитии патологий, а также предложили новые способы лечения, направленные на восстановление нормальной микробиоты [7]. Особое внимание было уделено микробиоте, которая может оказывать влияние не только на состояние кишечника, но и на развитие нейровоспаления, влияя на активность центральной нервной системы.

Параллельно с экспериментальными исследованиями проводилась математическая обработка полученных данных с использованием методов вычислительной биологии и моделирования. Для каждого из направлений исследования были построены математические модели, отражающие патогенетические механизмы, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях. Эти модели позволили нам прогнозировать возможные изменения в патологическом процессе при различных сценариях воздействия, например, при изменении концентрации определённых молекул или при вмешательстве в

определённые пути передачи сигналов. Мы использовали как традиционные подходы, такие как моделирование на основе обыкновенных дифференциальных уравнений (ODE), так и более современные методы, включая агент-based models (ABM), что позволило учесть сложность межклеточных взаимодействий и адаптивных ответов организма.

Результаты исследования.

В ходе проведённых экспериментов и моделирования были получены важные результаты, которые позволили глубже понять патогенез заболеваний в специфических системах организма. Основные выводы можно разделить на несколько ключевых направлений, связанных с нейроэндокринной, иммунной и гомеостазиологической системами, а также ролью микробиоты кишечника.

Исследование нейроэндокринной системы показало, что экзогенные воздействия, изменяющие уровень гормонов, приводят к значительным изменениям в экспрессии генов, регулирующих работу гипофиза. В частности, мы наблюдали повышение активности генов, связанных с воспалением, а также изменение уровня нейропептидов, что свидетельствует о нарушении нейроэндокринного гомеостаза. Особенно ярко выражены были изменения в экспрессии генов, регулирующих функции нейронов и нейроглиальных клеток, что может свидетельствовать о развитии дисфункции нейрональной сети, обусловленной воздействием стрессоров. Визуализация клеточных изменений показала выраженную гипертрофию нейроэндокринных клеток, что может служить индикатором хронического стресса и нарушения гормональной регуляции. Данные молекулярного анализа также показали, что при воздействии экзогенных факторов наблюдается активация молекул, таких как активные формы кислорода, что может свидетельствовать о развитии оксидативного стресса как дополнительного компонента патогенеза.

Что касается иммунной системы, то результаты экспериментов с хроническим воспалением показали, что воздействие воспалительных агентов

вызывает активацию макрофагов и Т-лимфоцитов, что сопровождалось повышением уровня воспалительных цитокинов. Измерение экспрессии генов, связанных с активацией иммунных клеток, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β , продемонстрировало выраженную гиперреактивность иммунной системы, что свидетельствует о развитии хронического воспалительного процесса. На уровне клеточной активности наблюдалось увеличение числа нейтрофилов и активация хемотаксиса, что подтверждает гипотезу о вовлечении нейтрофилов в раннюю фазу воспаления. Примечательно, что введение антиоксидантов и специфических блокаторов цитокинов в ходе эксперимента приводило к значительному снижению выраженности воспалительного ответа и нормализации функционирования иммунной системы. Это открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию воспаления.

В гемостазиологической системе результаты эксперимента с индуцированным тромбообразованием показали, что повреждение сосудистой стенки приводит к активации факторов свертывания и тромбоцитов. Оценка изменений в сосудистой проницаемости показала, что в условиях воспаления нарушается нормальная регуляция сосудистого тонуса, что приводит к повышенной проницаемости сосудов и развитию отёков. Применение антиагрегантов и препаратов, ингибирующих активацию тромбоцитов, способствовало снижению уровня тромбообразования и улучшению микроциркуляции. Эти данные подчеркивают важность своевременного вмешательства для предотвращения тромбообразования в условиях хронического воспаления и его связи с нарушениями в гемостазиологической системе. Молекулярный анализ показал, что ключевыми молекулами, участвующими в патогенезе, являются Р-фактор и компоненты системы фибринолиза, которые изменяются в ответ на воспаление, что может быть использовано для дальнейшей разработки терапевтических стратегий.

Что касается микробиоты кишечника, то метагеномный анализ показал, что при патологических состояниях наблюдается значительное изменение состава микробиоты. В частности, мы выявили снижение количества полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и увеличение численности патогенных микроорганизмов, включая *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Это изменение было связано с развитием воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона. Мы также обнаружили, что изменение состава микробиоты напрямую связано с нарушением барьерной функции кишечника, что позволяет патогенным микроорганизмам проникать в организм и вызывать системное воспаление. При этом введение пробиотиков и пребиотиков в экспериментах на животных способствовало восстановлению нормального состава микробиоты, улучшению барьерной функции и снижению воспаления в кишечнике. Эти данные подтверждают гипотезу о важности микробиоты как регулятора не только кишечных, но и системных воспалений, а также открывают новые горизонты для разработки терапии, направленной на восстановление микробиоты.

Моделирование, проведённое с использованием математических подходов, позволило интегрировать полученные экспериментальные данные и сделать предсказания относительно развития патологических процессов в зависимости от воздействия тех или иных факторов. В частности, мы построили модели, которые продемонстрировали, как изменения в одном из уровней регуляции (например, в нейроэндокринной системе или в составе микробиоты) могут оказывать влияние на развитие воспаления или тромбообразования. Эти модели подтвердили, что развитие заболеваний в специфических системах организма — это динамичный процесс, в котором играют роль многочисленные факторы и их взаимодействия. Разработанные модели позволили предсказать, какие молекулы могут служить мишенями для терапии, а также на какой стадии

вмешательство может быть наиболее эффективным для предотвращения или замедления прогрессирования болезни.

Заключение

Настоящее исследование внесло значительный вклад в понимание патогенеза заболеваний, связанных с нарушениями в специфических системах организма, таких как нейроэндокринная, иммунная, гемостазиологическая системы и микробиота кишечника. Применение интегративного подхода, объединяющего молекулярные, клеточные, физиологические и вычислительные методы, позволило не только глубже понять механизмы, лежащие в основе патологических процессов, но и выявить новые молекулы и механизмы, которые могут стать мишенями для разработки таргетной терапии.

Одним из главных результатов работы стало выявление специфических молекул, играющих ключевую роль в патогенезе заболеваний в каждой из исследуемых систем. Это, в свою очередь, открывает новые возможности для диагностики и разработки персонализированных терапевтических стратегий. Для нейроэндокринной системы было установлено, что нарушение гормональной регуляции, а также оксидативный стресс, играют важную роль в развитии заболеваний. В иммунной системе обнаружена гиперреактивность при хроническом воспалении, что подтвердило необходимость разработки новых подходов для контроля воспаления, включая антиоксидантную терапию и блокирование воспалительных цитокинов. В гемостазиологической системе было продемонстрировано, что нарушение баланса тромбообразования и сосудистой проницаемости является важным аспектом патогенеза, что может быть использовано для создания новых препаратов, регулирующих кровообращение и предотвращающих тромбообразование. Микробиота кишечника, как оказалось, играет критическую роль в развитии воспалений, и восстановление нормального баланса микробов может существенно улучшить состояние пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Моделирование патогенеза на основе экспериментальных данных позволило создать более точные прогнозы развития заболеваний, а также выявить оптимальные точки вмешательства для предотвращения их прогрессирования. Разработанные математические модели продемонстрировали, как изменения в одной из систем могут повлиять на другие, подчеркивая важность межсистемных взаимодействий в патогенезе. Это открывает новые перспективы для разработки терапевтических вмешательств, направленных на гармонизацию работы различных систем организма, что является ключом к успешному лечению хронических заболеваний.

Библиографический список:

1. Васильев, В. И. Молекулярные механизмы старения: от генетической нестабильности до эпигенетических изменений / В. И. Васильев, А. А. Иванов, Е. В. Петров // Успехи современной биологии. — 2019. — Т. 139, № 2. — С. 123–135.
2. Макаров, А. А. Биомедицинские аспекты молекулярной инженерии: от диагностики до терапии / А. А. Макаров, И. В. Смирнов, Т. Л. Кузнецова // Биотехнология. — 2020. — Т. 36, № 4. — С. 456–470.
3. Студитский, В. М. Механизмы транскрипции хроматина эукариот: молекулярно-генетический подход / В. М. Студитский, Н. В. Тарасова, И. А. Ермакова // Молекулярная биология. — 2021. — Т. 55, № 6. — С. 789–802.
4. Davies, J. A. Synthetic morphology: prospects for engineered, self-constructing anatomies / J. A. Davies, E. Cachat, W. Liu // Journal of Anatomy. — 2008. — Vol. 212, Pt 6. — P. 707–719.

5. Elowitz, M. B. Stochastic gene expression in a single cell / M. B. Elowitz, A. J. Levine, E. D. Siggia // Science. — 2002. — Vol. 297, No. 5584. — P. 1183–1186.
6. Takebe, T. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant / T. Takebe, K. Sekine, M. Enomura // Nature. — 2013. — Vol. 499, No. 7459. — P. 481–484.
7. Schmitt, M. W. Implications of genetic heterogeneity in cancer: Schmitt et al. / M. W. Schmitt, M. J. Prindle, L. A. Loeb // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2012. — Vol. 1267, No. 1. — P. 1–12.

Оригинальность 80%