

УДК 616.831

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ**

Маликова А.А.

Преподаватель кафедры «Патологической физиологии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата

Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Бакыева Б.Х.

Преподаватель кафедры «Патологической физиологии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата

Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. В работе исследуются молекулярные механизмы нейровоспаления, играющие ключевую роль в патогенезе хронической нейродегенерации, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Экспериментальные данные подтвердили, что активация микроглии и высвобождение воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, способствуют нейрональной дисфункции и ускоряют нейродегенерацию. Окислительный стресс и апоптоз усиливают повреждение нейронов. Терапевтические эксперименты с противовоспалительными агентами и антиоксидантами показали потенциал модуляции воспаления и окислительного стресса для замедления прогрессирования заболевания. Эти результаты открывают перспективы для разработки новых терапевтических стратегий для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейровоспаление, хроническая нейродегенерация, микроглия, цитокины, окислительный стресс, апоптоз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, терапевтические стратегии, антиоксиданты.

MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROINFLAMMATORY IN CHRONIC NEURODEGENERATION

Malikova A.A.

Lecturer of the Department of Pathological Physiology

State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev

Turkmenistan, Ashgabat

Bakyeva B.H.

Lecturer of the Department of Pathological Physiology

State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev

Turkmenistan, Ashgabat

Abstract. The work examines the molecular mechanisms of neuroinflammation, which play a key role in the pathogenesis of chronic neurodegeneration, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Experimental data confirmed that microglia activation and the release of inflammatory mediators, such as cytokines and chemokines, contribute to neuronal dysfunction and accelerate neurodegeneration. Oxidative stress and apoptosis increase neuronal damage. Therapeutic experiments with anti-inflammatory agents and antioxidants have shown the potential of modulating inflammation and oxidative stress to slow down disease progression. These results open prospects for the development of new therapeutic strategies for the treatment of neurodegenerative diseases.

Key words: neuroinflammation, chronic neurodegeneration, microglia, cytokines, oxidative stress, apoptosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, therapeutic strategies, antioxidants.

Введение.

Хронические нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из самых сложных и актуальных проблем современной медицины и нейробиологии. Эти заболевания характеризуются постепенным ухудшением функций центральной нервной системы, сопровождающимся гибелью нейронов и нарушением нейрональной связи. В последнее десятилетие значительное внимание исследователей привлекают молекулярные механизмы нейровоспаления, которые играют ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие.

Нейровоспаление представляет собой сложный процесс, в основе которого лежит активация глиальных клеток и нейрональных рецепторов, что приводит к высвобождению воспалительных медиаторов, таких как цитокины, хемокины и другие молекулы, способствующие нейрональной дисфункции и повреждению. В отличие от острого воспаления, хроническое нейровоспаление может продолжаться на протяжении длительного времени и оказывает разрушительное влияние на нейрональную активность, способствуя прогрессированию нейродегенерации [1].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологии нейродегенерации, молекулярные механизмы, лежащие в основе нейровоспаления, остаются недостаточно изученными. В особенности, важно разобраться в том, как различные молекулы и сигнальные пути взаимодействуют и способствуют поддержанию хронического воспаления в

мозге, а также как эти процессы связаны с нейродегенеративными изменениями [2].

Таким образом, понимание молекулярных механизмов нейровоспаления в контексте хронической нейродегенерации открывает новые горизонты для разработки направленных терапевтических стратегий, направленных на замедление или даже остановку прогрессирования этих разрушительных заболеваний.

Цель и задачи исследования.

Целью данного исследования является детальное изучение молекулярных механизмов нейровоспаления, играющих ключевую роль в патогенезе хронической нейродегенерации. В частности, работа направлена на выявление ключевых молекулярных мишеней и сигнальных путей, которые способствуют активации и поддержанию хронического воспаления в центральной нервной системе, а также на исследование их взаимодействия с процессами нейродегенерации.

Задачи исследования заключаются в глубоком анализе роли различных клеток центральной нервной системы, таких как микро-глии и астроциты, в развитии нейровоспаления и их взаимодействия с нейронами. Важно разобраться в механизмах, через которые эти клетки могут приводить к долговременному воспалению, поддерживая тем самым нейродегенеративные процессы. Также исследуется влияние воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, на нейрональные функции и их вклад в развитие клеточного стресса, апоптоза и нарушений нейрональной связи.

Кроме того, задача работы — это исследование молекулярных маркеров и биомолекул, которые могут быть использованы для диагностики ранних стадий нейродегенеративных заболеваний, а также для разработки новых методов терапевтического вмешательства. Исследование также направлено на анализ возможных взаимосвязей между нейровоспалением и другими молекулярными

механизмами, такими как окислительный стресс, метаболические нарушения и эпигенетические изменения, которые могут усиливать процессы нейродегенерации.

Основная часть.

В основной части исследования было проведено подробное изучение молекулярных механизмов нейровоспаления, сопровождающих хроническую нейродегенерацию. Экспериментальная работа основывалась на использовании моделей нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, в сочетании с методами клеточной биологии, молекулярной биологии и нейрофизиологии.

Для начала была создана клеточная модель, имитирующая хроническое воспаление, с помощью активации микроглии в культуре клеток. Микроглия, являющаяся основным компонентом воспаления в центральной нервной системе, была активирована путем добавления липополисахаридов (ЛПС) — мощного стимулятора воспаления [3]. После активации микроглии были проведены анализы, направленные на оценку изменений в экспрессии генов воспаления, таких как цитокины, хемокины и другие молекулы, участвующие в поддержании воспалительного процесса. Используя ПЦР в реальном времени (RT-PCR) и Western blot, было исследовано изменение уровня экспрессии ряда молекул, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и других медиаторов воспаления.

Кроме того, была проведена оценка активации сигнальных путей, связанных с нейровоспалением, таких как NF- κ B и MAPK. Для этого использовались флуоресцентные и иммунофлуоресцентные методы, позволяющие визуализировать активацию ключевых молекул в клетках. Эти исследования позволили выяснить, как нейровоспаление, вызванное активацией микроглии, влияет на клеточную структуру и функции нейронов, а также как воспалительные медиаторы могут изменять нейрональную активность.

Важным этапом исследования стало использование моделей животных с хроническим нейровоспалением, вызванным нейродегенерацией. Для этих целей были использованы трансгенные мыши, моделирующие болезнь Альцгеймера, а также препараты, индуцирующие нейродегенерацию, такие как 6-гидроксидопамин (6-OHDA) для моделирования болезни Паркинсона. Эти модели позволили исследовать, как хроническое воспаление влияет на структуру мозга, особенно на нейрональные сети, и как нейровоспаление связано с прогрессированием нейродегенерации.

Методика включала изучение уровня окислительного стресса и апоптоза в нейронах с использованием иммуоцитохимических и микроскопических методов. Окислительный стресс, как известно, играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, и его активность была измерена с использованием антиоксидантных маркеров и молекул, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза. Уровень апоптоза в нейронах оценивался с помощью анализа транскриптов и белков, которые участвуют в процессе клеточной смерти, таких как каспазы.

Одним из важнейших направлений исследования стало выявление молекулярных мишеней, которые могут служить потенциальными терапевтическими целями для вмешательства в нейровоспаление. Для этого были использованы ингибиторы различных сигнальных путей, таких как NF-κB и JNK, чтобы понять их роль в регуляции воспаления и нейродегенерации. Результаты показали, что подавление этих путей может существенно снизить воспаление и замедлить прогрессирование нейродегенерации.

Наконец, в ходе эксперимента была проведена оценка воздействия различных фармакологических препаратов, направленных на модуляцию воспалительных процессов, на скорость нейродегенерации и восстановление нейрональных функций. Использование таких препаратов, как противовоспалительные агенты и антиоксиданты, позволило установить их

потенциальную роль в коррекции нейровоспаления и нейродегенерации, что открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий.

Результаты исследования.

Результаты проведенных экспериментов подтвердили гипотезу о том, что нейровоспаление играет ключевую роль в патогенезе хронической нейродегенерации. При активации микроглии с использованием липополисахаридов (ЛПС) в клеточной культуре было зафиксировано значительное повышение уровня воспалительных медиаторов. Уровень цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6 увеличивался в несколько раз по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о выраженной воспалительной реакции. Этот результат был дополнительно подтвержден методом Western blot, который показал активацию сигнальных путей NF- κ B и MAPK, ключевых для регуляции воспалительных процессов в клетках. Эти изменения подтвердили гипотезу о том, что воспаление, индуцированное микроглией, играет центральную роль в поддержании хронического воспаления, что в свою очередь может способствовать нейродегенерации [4].

При исследовании животных моделей нейродегенерации, индуцированной 6-гидроксидопамином (6-OHDA) для моделирования болезни Паркинсона, было обнаружено усиление окислительного стресса в тканях мозга. У животных, страдающих хроническим нейровоспалением, уровень активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза, был существенно повышен. Это указывает на активную борьбу клеток с оксидативным повреждением, что, однако, не предотвращает дальнейшее разрушение нейронов. Повышение окислительного стресса и его сочетание с воспалением приводит к накоплению свободных радикалов и повреждению клеточных структур, что усиливает прогрессирование нейродегенерации.

Анализ уровня апоптоза в нейрональных клетках, подвергшихся хроническому нейровоспалению, показал существенное увеличение клеточной

смерти. Использование маркеров, связанных с апоптозом, таких как каспазы, подтвердило, что воспаление оказывает значительное влияние на механизмы клеточной смерти, что в конечном итоге способствует утрате нейронов. Это особенно ярко проявлялось в области мозга, отвечающей за двигательные функции, что напрямую связано с симптомами, наблюдаемыми при болезни Паркинсона.

Терапевтические эксперименты с применением противовоспалительных агентов и антиоксидантов продемонстрировали потенциальную эффективность в замедлении нейродегенерации. Применение ингибиторов NF-κB и JNK в животной модели болезни Паркинсона приводило к значительному снижению уровня воспалительных медиаторов, что в свою очередь замедляло процесс нейродегенерации. Это подтверждается уменьшением разрушения нейрональных структур и восстановлением двигательных функций, что может свидетельствовать о возможном восстановлении нейрональных связей. Антиоксидантные препараты также показали положительное влияние, снижая уровень окислительного стресса и поддерживая баланс клеточного метаболизма, что важно для сохранения нейронной активности в условиях хронического воспаления [5].

Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению хронической нейродегенерации, основанного на модуляции как воспаления, так и окислительного стресса. Они открывают новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на замедление или остановку прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, и подчеркивают важность дальнейших исследований в этой области для создания более эффективных и целенаправленных методов лечения.

Заключение

В ходе проведенного исследования были раскрыты ключевые молекулярные механизмы нейровоспаления, играющие важную роль в

патогенезе хронической нейродегенерации. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что нейровоспаление, инициируемое активацией микроглии, оказывает значительное влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний. Активированные микроглиальные клетки способствуют высвобождению воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, что приводит к нарушению нейрональных функций и ускоряет прогрессирование клеточной смерти.

Также, было установлено, что хроническое воспаление сопровождается усилением окислительного стресса, что дополнительно способствует повреждению нейронов и ухудшению их функциональности. Повышение уровня антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, свидетельствует о том, что клетки мозга активно борются с последствиями окислительного повреждения, однако это не препятствует дальнейшему разрушению нейронных структур. Апоптоз, стимулированный воспалительными процессами, является важным механизмом клеточной смерти, что подтверждается увеличением активности каспаз и других маркеров апоптоза.

Терапевтические эксперименты с использованием противовоспалительных агентов и антиоксидантов показали, что модуляция воспалительных и окислительных процессов может быть эффективным подходом к замедлению прогрессирования нейродегенерации. Ингибирование сигнальных путей, таких как NF- κ B и JNK, значительно снижает уровень воспаления и окислительного стресса, что позволяет замедлить или даже частично восстановить нейрональные функции в моделях нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность нейровоспаления как одного из ключевых факторов, способствующих развитию хронической нейродегенерации, и открывают новые возможности для разработки терапевтических стратегий, направленных на его коррекцию.

Модуляция воспаления и окислительного стресса представляет собой перспективный подход к лечению нейродегенеративных заболеваний, что требует дальнейших исследований и клинической апробации полученных данных.

Библиографический список:

1. Кузьмин Е.А., Шамитько З.В., Пьявченко Г.А., Венедиктов А.А., Иванова М.Ю., Кузнецов С.Л. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепномозговой травмы // Сеченовский медицинский журнал. 2021. Т. 77, № 4. С. 365–373.
2. Гоголева В.С., Друзкая М.С., Атретханы К.С.-Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 5. С. 790–798.
3. Мухамедьяров М.А. Механизмы дисфункций скелетной и сердечной мышц и генно-клеточные способы коррекции нарушенных функций в моделях нейродегенеративных заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 6. С. 872–879.
4. Сергеева Т.Н., Сергеев В.Г., Чучков В.М. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОГО НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ // Морфологические ведомости. 2014. №22(4). –С. 26-31. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0\(4\):26-31](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0(4):26-31)
5. Гусев, Е. Ю., Зотова, Н. В., Журавлева, Ю. А., & Черешнев, В. А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. 2020. №22(1). – С.7-48.

Оригинальность 80%