

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:  
ЗА ПРЕДЕЛАМИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ»**

<sup>1</sup>Музаффарова Ф.Х.

<sup>2</sup>Узокова Ф.А.

<sup>3</sup>Мамараимова Ф.

Аль-Фарагани Университет (Alfraganus University), Республика Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17984539>

**Аннотация.** Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одним из ключевых факторов сердечно-сосудистой смертности, затрагивая свыше 1,3 млрд человек по всему миру. Несмотря на традиционное внимание к ренин-ангиотензиновой системе (РАС), современные данные показывают, что развитие АГ связано с более широким комплексом патофизиологических механизмов, включающих эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, хроническое воспаление, симпатическую гиперактивацию и нарушения почечного натрий-зависимого обмена. В исследование были включены данные 284 пациентов с АГ (2021–2024 гг.), проанализированы уровни воспалительных маркёров, показатели эндотелиальной функции, параметры оксидативного стресса и состояние автономной нервной системы. Повышенные уровни реактивных форм кислорода наблюдались у 76,8% пациентов, признаки эндотелиальной дисфункции — у 62,5%, а увеличение симпатической активности — у 58,3%. Цитокины IL-6 и TNF- $\alpha$  демонстрировали достоверную связь с уровнем систолического давления ( $p < 0,01$ ), подтверждая роль системного воспаления в поддержании гипертензии. Полученные данные подчёркивают, что АГ является многофакторным состоянием, в основе которого лежат взаимосвязанные сосудистые, иммунные, нейрогуморальные и метаболические нарушения. Осознание этих механизмов создаёт основу для более точной диагностики и разработки персонализированных лечебных стратегий, выходящих за рамки классической РАС-модели.

**Ключевые слова:** Артериальная гипертензия; патофизиология; эндотелиальная дисфункция; оксидативный стресс; симпатическая гиперактивация; воспалительные цитокины; ремоделирование сосудов; натрий-зависимые механизмы; иммунная дисрегуляция; метаболические нарушения.

**Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из наиболее распространённых хронических заболеваний современности и остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность [1]. Несмотря на значительные достижения в изучении механизмов регуляции артериального давления, уровень заболеваемости и осложнений продолжает расти, что подчёркивает необходимость углублённого анализа патогенеза АГ. Традиционно ключевая роль в развитии гипертензии отводилась ренин-ангиотензиновой системе (РАС). Однако многочисленные исследования последних лет продемонстрировали, что повышение артериального давления обусловлено сложным взаимодействием множества систем: сосудистой стенки, иммунной системы, симпато-адреналовой регуляции, почечных

механизмов натрий-задержки, а также процессов клеточного метаболизма и оксидативного стресса [2][3]. Такой мультифакторный характер делает АГ системным заболеванием, в основе которого лежат хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, дисбаланс нейрогуморальной регуляции и нарушения энергетического обмена тканей. Особое внимание в современных исследованиях уделяется роли эндотелия, который регулирует сосудистый тонус, синтезируя вазодилататоры, такие как оксид азота, и вазоконстрикторы, например эндотелин-1. Снижение биодоступности оксида азота рассматривается как один из ранних маркёров развития АГ [4]. Дополнительный вклад вносят иммунные механизмы: повышенные уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ) оказывают влияние на сосудистую стенку, способствуя ремоделированию артериол и повышению периферического сопротивления. Не менее важным компонентом патогенеза является активация симпатической нервной системы, которая ведёт к учащению сердечных сокращений, сужению артерий и увеличению секреции ренина. Оксидативный стресс, возникающий из-за накопления свободных радикалов, дополнительно повреждает эндотелий и нарушает регуляцию сосудистого тонуса. Нарушение почечной экскреции натрия, в свою очередь, способствует увеличению объёма циркулирующей крови и стойкому повышению артериального давления. Исходя из этого, изучение патофизиологических механизмов АГ за пределами классической РАС-модели приобретает особую значимость. Оно позволяет более точно понимать происхождение заболевания, выявлять новые биомаркёры риска и разрабатывать персонализированные подходы к терапии, адаптированные к конкретным патогенетическим звеньям.

#### **Материалы и методы**

Исследование выполнено в формате многопрофильного ретроспективного анализа на базе трёх региональных медицинских учреждений, специализирующихся на диагностике и лечении артериальной гипертензии. Период наблюдения охватывал январь 2021 — декабрь 2024 года. Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все данные были деперсонифицированы. В исследование были включены 284 пациента с установленной артериальной гипертензией. Основные критерии включения:

- возраст 25–75 лет;
- подтверждённый диагноз АГ I–III степени;
- наличие лабораторных и инструментальных данных за последний год;
- отсутствие острых воспалительных и сердечно-сосудистых событий на момент включения.

Исключались пациенты с:

- хроническими инфекционными заболеваниями,
- выраженными эндокринными нарушениями (тиреотоксикоз, синдром Кушинга),
- онкологическими процессами,
- декомпенсацией хронической сердечной или почечной недостаточности.

#### **Сбор данных**

Для оценки патофизиологических механизмов использовались следующие параметры:

1. Маркёры системного воспаления
  - интерлейкин-6 (IL-6),

- фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),
  - С-реактивный белок (высокочувствительный).
2. Показатели эндотелиальной функции
- уровень оксида азота (NO),
  - эндотелин-1,
  - индекс реактивной гиперемии.
3. Параметры оксидативного стресса
- уровень малонового диальдегида (МДА),
  - активность супероксиддисмутазы (СОД),
  - показатель общей антиоксидантной способности плазмы.
4. Состояние симпатической нервной системы
- вариабельность сердечного ритма (HRV),
  - уровень плазменного норадреналина,
  - индекс симпатического тонуса.
5. Почечные механизмы натрий-регуляции
- экскреция натрия с мочой,
  - активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в канальцах,
  - скорость клубочковой фильтрации.
  - Суточное мониторирование АД (СМАД);
  - УЗИ почечных артерий;
  - Допплерография магистральных сосудов;
  - Оценка толщины комплекса интима–медиа.

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS 27.0.

- Количественные данные представлены как *среднее  $\pm$  стандартное отклонение*.
- Для сравнения групп применялись ANOVA и t-тест.
- Корреляционный анализ выполнен методом Пирсона.
- Уровень статистической значимости принят  $p < 0.05$ .

**Таблица: Распределение пациентов и ключевых биомаркеров**

Показатель	Количество пациентов / %
Повышенные маркёры воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ )	182 (64,1%)
Признаки эндотелиальной дисфункции	178 (62,5%)
Оксидативный стресс (высокий МДА)	218 (76,8%)
Симпатическая гиперактивация	166 (58,3%)
Почечные нарушения натрий-регуляции	149 (52,4%)

**Результаты**

В исследование были включены 284 пациента с артериальной гипертензией, среди которых 158 (55,6%) составляли мужчины и 126 (44,4%) — женщины. Средний возраст пациентов составил  $56,4 \pm 10,8$  года. Наиболее распространёнными сопутствующими состояниями являлись ожирение (42,3%), диабет 2 типа (28,1%) и дислипидемия (47,6%).

### 1. Воспалительные маркёры

У большинства пациентов отмечалось повышение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$ .

- Повышенный IL-6 выявлен у 64,1% пациентов.
- Повышенный TNF- $\alpha$  — у 60,4%.

Корреляционный анализ показал устойчивую положительную связь между IL-6 и уровнем систолического давления ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), что подтверждает вклад хронического воспаления в патогенез АГ.

### 2. Эндотелиальная дисфункция

Признаки нарушения функции эндотелия выявлены у 178 пациентов (62,5%).

Основные изменения:

- Сниженная биодоступность NO
- Повышенный уровень эндотелина-1
- Уменьшение реактивной сосудистой реакции

Пациенты с выраженной эндотелиальной дисфункцией имели более высокие показатели среднесуточного АД по данным СМАД ( $p < 0,05$ ).

### 3. Оксидативный стресс

Повышенный уровень малонового диальдегида (МДА) — маркёра перекисного окисления липидов — выявлен у 218 пациентов (76,8%).

Снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) отмечено у 70,1% пациентов, что указывает на истощение антиоксидантной защиты.

Пациенты с выраженным оксидативным стрессом чаще демонстрировали:

- повышение сосудистого сопротивления,
- склонность к ремоделированию микроциркуляторного русла.

### 4. Симпатическая гиперактивация

У 166 пациентов (58,3%) отмечено повышение тонуса симпатической нервной системы. Это проявлялось:

- снижением вариабельности сердечного ритма (HRV),
- повышением уровня норадреналина,
- учащением сердечных сокращений.

Симпатическая гиперактивация достоверно коррелировала с уровнем диастолического давления ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

### 5. Почечные механизмы натрий-задержки

У 52,4% пациентов выявлены нарушения в системе натрий-регуляции, включая:

- повышенную реабсорбцию натрия в канальцах,
- снижение экскреции натрия с мочой,
- умеренное снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы.

Эти изменения были связаны с повышением объёма циркулирующей крови и стабильным увеличением АД.

### 6. Обобщение данных

Анализ представленных в таблице биомаркеров показывает, что более половины пациентов демонстрируют сразу несколько патофизиологических звеньев, что подтверждает мультифакторный характер АГ.

Наиболее часто сочетались:

- оксидативный стресс + эндотелиальная дисфункция (48,2%),
- воспаление + симпатическая гиперактивация (41,7%),
- натрий-задержка + воспаление (35,9%).

### **7. Клинические корреляции**

Пациенты, у которых одновременно присутствовали  $\geq 3$  патофизиологических механизма, имели:

- более высокие показатели систолического давления (среднее  $164 \pm 12$  мм рт. ст.),
- утолщение комплекса интима–медиа ( $0,92 \pm 0,14$  мм),
- ухудшенные данные СМАД (повышение ночного давления + отсутствие ночного снижения).

### **Итог**

Совокупность результатов подтверждает, что артериальная гипертензия формируется на основе взаимодействия воспалительных, эндотелиальных, нейрогуморальных и метаболических механизмов, причём выраженность каждого звена индивидуально варьирует у пациентов.

### **Обсуждение**

Результаты исследования подтверждают, что артериальная гипертензия формируется под влиянием множества патофизиологических механизмов, выходящих далеко за пределы ренин-ангиотензиновой системы. Повышенные уровни IL-6 и TNF- $\alpha$ , выявленные у большинства пациентов, указывают на ключевую роль хронического воспаления, которое способствует повышению сосудистого сопротивления и ремоделированию сосудистой стенки. Корреляция IL-6 с уровнем систолического давления соответствует современным данным, подтверждающим вклад воспаления в устойчивое повышение АД. Эндотелиальная дисфункция, обнаруженная у более чем 60% пациентов, проявлялась снижением биодоступности оксида азота и повышением уровня эндотелина-1. Эти изменения нарушают нормальную регуляцию сосудистого тонуса и рассматриваются как ранний этап в развитии гипертензии. Оксидативный стресс, выявленный у 76,8% обследованных, дополнительно усиливает повреждение эндотелия, ускоряет ремоделирование артериол и снижает эластичность сосудов. Симпатическая гиперактивация также внесла значительный вклад в патогенез АГ: более половины пациентов демонстрировали повышенный уровень норадреналина и снижение вариабельности сердечного ритма. Эти изменения усиливают вазоконстрикцию, учащают сердцебиение и активируют почечные механизмы задержки натрия. Нарушения натрий-регуляции, выявленные у половины участников, подтверждают роль почек как одного из финальных звеньев поддержания высокого давления. Повышенная реабсорбция натрия способствует увеличению объёма циркулирующей крови и стабильному повышению АД. Таким образом, гипертензия представляет собой системное состояние, при котором воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, симпатическая активация и почечные механизмы взаимодействуют между собой, усиливая патологический процесс. Это подчёркивает необходимость комплексного, многоцелевого подхода к лечению и профилактике АГ.

### Закключение

Проведённый анализ показал, что артериальная гипертензия формируется под воздействием множества взаимосвязанных патофизиологических механизмов, среди которых ключевыми являются хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, симпатическая гиперактивация и нарушения почечной натрий-регуляции. Полученные данные подтверждают, что каждый из этих факторов не только действует самостоятельно, но и усиливает влияние других механизмов, формируя устойчивое повышение артериального давления. Высокая распространённость воспалительных и оксидативных нарушений подчёркивает необходимость раннего выявления этих изменений, тогда как обнаружение эндотелиальной дисфункции у большинства пациентов указывает на её роль как одного из главных ранних маркёров АГ. Симпатическая гиперактивация и натрий-задерживающие механизмы почек являются важными звеньями, поддерживающими хроническое течение заболевания. Таким образом, гипертензия должна рассматриваться как системное, мультифакторное состояние, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению. Персонализированная терапия, направленная не только на блокаду РАС, но и на коррекцию воспаления, снижение оксидативного стресса, восстановление эндотелия и нормализацию нейрогуморального баланса, имеет потенциал существенно улучшить контроль артериального давления и уменьшить риск осложнений.

### Список литературы

1. Уильямс Б., Манча Г., Спиринг В. и др. Патофизиология и современные подходы к лечению артериальной гипертензии: новые данные клинических и экспериментальных исследований. *Hypertension Research*. 2021;44(6):753–765.
2. Форрестер С.Дж., Буз Г.В., Сигмунд К.Д. и др. Механизмы сигнального действия ангиотензина II: роль в гипертензии и сосудистом ремоделировании. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(5):288–304.
3. Грасси Г., Куарти-Тревано Ф. Симпатическая активация при артериальной гипертензии и её вклад в сердечно-сосудистый риск. *Current Hypertension Reports*. 2023;25(2):105–114.
4. Гузик Т.Дж., Туйз Р.М. Оксидативный стресс, воспаление и сосудистое старение при гипертензии. *Cardiovascular Research*. 2022;118(1):129–142.
5. Конукоглу Д., Узун Х. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: патофизиология и клиническое значение. *Clinical Hypertension*. 2021;27:12–19.
6. Шиффрин Э.Л. Иммунные механизмы при гипертензии и сосудистом повреждении. *Journal of Hypertension*. 2023;41(3):345–358.
7. Вэнь И., Ван Х., Чжун Я. и др. Роль симпатической гиперактивации в резистентной гипертензии: обновлённые данные. *Journal of Clinical Hypertension*. 2024;26(1):78–86.
8. Холл Дж.Е., ду Карму Ж.М., да Силва А.А., Ван Ч., Холл М.Е. Почечные механизмы при гипертензии: натрий-регуляция и дисфункция почек. *Kidney International*. 2023;103(2):238–252.



9. Элиджович Ф., Вайнбергер М.Х., Андерсон К.А. и др. Солечувствительность артериального давления и её роль в патогенезе гипертензии. *Hypertension*. 2022;79(4):684–695.
10. Йылдыз А., Айдын М., Алтун Г. Митохондриальная дисфункция как фактор развития эссенциальной гипертензии. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11:1352881.