

Міжнародна громадська організація
«Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства»
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Киргизька державна медична академія імені І.К. Ахунбаєва

ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА

HEALTH OF SOCIETY

Здоров'я суспільства

Health of Society

Zdorov'a suspil'stva

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Періодичність виходу 4–6 разів на рік
Заснований у 2011 році

Том 15, №1, 2025

Включений до наукометричних і спеціалізованих баз даних НБУ ім. В.І. Вернадського,
«Наукова періодика України», CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ROAD, Ulrichswebs, OUCI, BASE, OpenAIRE



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

ШЕКЕРА О., академік Національної Академії Наук Вищої Освіти України, доктор мед. наук, професор, заслужений лікар України, почесний професор Киргизької державної медичної академії імені І. К. Ахунбаєва, президент Міжнародної громадської організації «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства».

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

ЧЕБАН Е., ректор, доктор-хабілітат медичних наук, професор, магістр наук, член-кореспондент Академії наук Молдови (**Республіка Молдова**); **ВОРОНЕНКО Ю.,** академік Національної академії медичних наук України, доктор мед. наук, професор, ректор Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (**Україна**); **КУДАЙБЕРГЕНОВА І.,** доктор мед. наук, професор, ректор Киргизької державної медичної академії імені І. К. Ахунбаєва (**Республіка Киргизстан**).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бабкіна Т. М., д.мед.н., проф.; **Волоха А. П.,** д.мед.н., проф.; **Горачук В. В.,** д.мед.н., проф.; **Гриневич Є. Г.,** д.мед.н., проф.; **Давтян Л. Л.,** д.фарм.н., проф.; **Дрогомирецька М. С.,** д.мед.н., проф.; **Медведовська Н. В.,** д.мед.н., проф.; **Мішиєв В. Д.,** д.мед.н., проф.; **Ткаченко В. І.,** д.мед.н., проф.; **Харченко Н. В.,** чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф.; **Хоменко І. М.,** д.мед.н., проф.; **Царенко А. В.,** д.мед.н., проф.; **Шаповалова В. О.,** д.фарм.н., проф.; **Шекера О. Г.,** академік НАН ВО України, д.мед.н., проф. (**Україна**); **Кудайбергенова І. О.,** д.мед.н., проф.; **Брімкулов Н. Н.,** д.мед.н., проф.; **Джумалієва Г. А.,** д.мед.н., проф. (**Киргизька Республіка**), **Чебан Е.,** д.мед.н., проф.; **Фріптуляк Г.,** д.мед.н., проф. (**Республіка Молдова**).

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Абдікарімов С. Т.; Адамбеков Д. А.; Аскеров А. А.; Батиралієв Т. А.; Джумалієва Г. А.; Єсенаманова М. К.; Ісакова Ж. К.; Кадиров А. А.; Калбаєв А. А.; Калієв Р. Р.; Койбагарова А. А.; Мамитов М. М.; Міррахімов Є. М.; Молдобаєва М. С.; Молдоташева А. К.; Мукашев М. Ш.; Мурталієва А. Д.; Мурзалієв А. М.; Мусуралієв М. С.; Насиров В. А.; Усупбаєв А. Ч.; Чолпонбаєв К. С. (**Киргизька Республіка**). Чернецьки О. (**Республіка Молдова**). Сметанський М. (**Польща**). Акілов Х. А.; Аліджанов Ф. Б.; Асадов Д. А.; Сабіров Д. М.; Хамрабаєва Ф. І. (**Республіка Узбекистан**). Бабінцева Л. Ю.; Бекетова Г. В.; Біда В. І.; Білоклицька Г. Ф.; Біляєва О. О.; Бугро В. І.; Варивончик Д. В.; Вишневська Л. І.; Вітовський Р. М.; Владимиров О. А.; Владимірова Н. І.; Возіанов С. О.; Возіанова С. В.; Волосовець О. П.; Герцен Г. І.; Гетьман В. Г.; Гойда Н. Г.; Головченко Ю. І.; Голубчиков М. В.; Гудима А. А.; Гурженко Ю. М.; Гусєва С. А.; Данилов О. А.; Дзюблик І. В.; Дзюблик О. Я.; Долженко М. М.; Дорофєєв А. Е.; Дорошенко О. М.; Дуда О. К.; Задорожна В. І.; Зайков С. В.; Зозуля І. С.; Іванов Д. Д.; Калюжна Л. Д.; Коваленко О. Є.; Косаковський А. Л.; Краснов В. В.; Літус В. І.; Літус О. І.; Марушко Т. В.; Марушко Ю. В.; Мінцер О. П.; Павленко О. В.; Пілягіна Г. Я.; Полішук М. Є.; Пустовіт С. В.; Риков С. О.; Рошчін Г. Г.; Савичук Н. О.; Скрипник І. М.; Суслікова Л. В.; Тодуров Б. М.; Толстанов О. К.; Трохимчук В. В.; Чуприна Г. М.; Шаповалов В. В.; Швець Н. І.; Шкорботун В. О.; Шуба Н. М.; Шунько Є. Є. (**Україна**).

СЕКРЕТАРІАТ

Шекера О. О. к.мед.н., доц.; Комісарова О. С. к.мед.н.; Шекера І. О. к.мед.н.; Кулаковська І. П. (**Україна**). **Журнал друкується** згідно рішення Вчених рад НУОЗ України ім. П. Л. Шупика, КДМА ім. І. К. Ахунбаєва, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства»; протокол № 2 від 15.05.2025 року.

ВИДАВЕЦЬ

Видавничий дім «Гельветика». Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 7623 від 22.06.2022 р.
Періодичність – 4–6 разів на рік. Видається змішаними мовами. Усі права застережені. Переклад та передрук – тільки за згодою авторів і редакції. Листи, рукописи, фотографії та малюнки не повертаються. Редакція залишає за собою право редагувати матеріали.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України категорії «Б» за спеціальностями: І2 – медицина, І9 – громадське здоров'я (Додаток 4 до Наказу Міністерства освіти і науки України 02.07.20 р. № 886).

ЗАСНОВНИКИ

Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства».

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Киргизька державна медична академія імені І. К. Ахунбаєва.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 3174 від 28.11.2024 року.

Ідентифікатор медіа: R30-05706.

Суб'єкт у сфері друкованих медіа: Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства» (03148, Україна, місто Київ, вулиця Володимира Покотила, будинок, 7/2, associomed@ukr.net, 063 82 25 144)

Редакційна колегія. Телефон для довідок: +38 063 82 25 144. Адреса: 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; e-mail: editorial.health.society@gmail.com, <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/home>

ISSN 2306-2436 (print), ISSN 2617-2593 (online)

CHIEF EDITOR

SHEKERA O., Academician of the NAN HE of Ukraine, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Honorary Professor at the I. K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, President of the International Public Organization "The International Association "Health of Society".

SCIENTIFIC EDITORS

CEBAN E., Rector, Dr. hab. MSc, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Moldova (**Republic of Moldova**); **VORONENKO Yu.**, Academician of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Rector of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (**Ukraine**); **KUDAYBERGENOVA I.**, MD, PhD, Professor, Rector of the I. K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy (**Kyrgyz republic**).

EDITORIAL BOARD

Babkina T., MD, PhD, Prof.; **Volokh A.**, MD, PhD, Prof.; **Gorachuk V.**, MD, PhD, Prof.; **Grynevich E.**, MD, PhD, Prof.; **Davtyan L.**, MD, PhD, Prof.; **Drohomyretska M.**, MD, PhD, Prof.; **Medvedovskaya N.**, MD, PhD, Prof.; **Mishiyev V.**, MD, PhD, Prof.; **Tkachenko V.**, MD, PhD, Prof.; **Khar-chenko N.**, NAMS of Ukraine Corr-Member, MD, PhD, Prof.; **Khomenko I.**, MD, PhD, Prof.; **Shapovalova V.**, MD, PhD, Prof.; **Shekera O.**, MD, PhD, Prof. (**Ukraine**), **Brimkulov N.**, MD, PhD, Prof.; **Isakova Zh.**, MD, PhD, As. Prof. (**Kyrgyz republic**).

EDITORIAL COUNCIL

Karanadze N. (**Georgia**). Valdeoriola Francesc (**Spain**). Abdikarimov S.; Adambekov D.; Askerov A.; Batyraliyev T.; Galako T.; Dzhumabekov S.; Dzhumagulov A.; Dzholbunova Z.; Dzhumalieva G.; Zurdynov A.; Yesenamanova M.; Kadyrov A.; Kalbayev A.; Kaliyev R.; Koybagarova A.; Mamytov M.; Mirrakhimov Ye.; Moldobayeva M.; Moldotasheva A.; Murataliyeva A.; Musuraliyev M.; Murzaliyev A.; Mukashev M.; Nasirov V.; Omurbekov T.; Raimzhanov A.; Sopuyev A.; Cholponbayev K.; Usupbayev A. (**Kyrgyz republic**). Kurosichyn G.; Fryptulyak G.; Chernetsky O. (**Republic of Moldova**). Smietanski M. (**Poland**). Akilov J.; Alidzhanov F.; Asadov D.; Atakhanov C.; Sabirov D.; Hamrabayeva F. (**Uzbekistan**). Abizov R.; Ankin M.; Apanasenko G.; Babinceva L.; Beketova G.; Berezhnaya V.; Bida I.; Biloklyts'ka G.; Biloshytskyy V.; Belyayev A.; Belyaeva A.; Bugro V.; Varyvonchik D.; Vyduborets' S.; Vyshnevs'ka L.; Vitovsky R.; Vladimirov O.; Vladimirova N.; Voizhanov S.; Voizhanova S.; Volosovets O.; Gertsen G.; Getman V.; Goyda N.; Golovchenko Yu.; Golubchikov M.; Gudyma A.; Gulchiy O.; Gurzhenko M.; Guseva S.; Danilov O.; Dzyublik I.; Dzyublik O.; Dolzhenko M.; Dorofeev A.; Doroshenko O.; Duda O.; Zadorozhna V.; Zaikov S.; Zozulya I.; Ivanov D.; Kalyuzhna L.; Kovalenko O.; Kozyarin I.; Kosakovskyy A.; Krasnov V.; Kushnirenko S.; Litus V.; Litus O.; Mamenko M.; Mamchich V.; Marushko T.; Marushko Yu.; Mykhal'chuk V.; Mintser O.; Mishalov V.; Pavlenko O.; Pilyagina G.; Polishchuk M.; Pustovit S.; Rykov S.; Roshchin G.; Savichuk N.; Salmanov A.; Sviridova N.; Skrypnyk I.; Suslikova L.; Todurov B.; Tolstanov O.; Trokhymchuk V.; Feleshtynskyy J.; Feschenko Yu.; Tsarenko A.; Chohey I.; Chupryna G.; Shapovalov V.; Shapovalov V.; Shvets N.; Shkorbotun V.; Shuba V.; Shuba N.; Shunko Ye. (**Ukraine**).

SECRETARIAT

O. Shekera, MD, Ph.D., As. Prof.; A. Tsarenko, MD, Ph.D., As. Prof.; I. Shekera, MD, Ph.D., As. Prof.; I. Kulakovska, O. Komissar (**Ukraine**). The journal is published by decision of the Academic Council of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy and of the IPO "The International Association "Health of Society".

PUBLISHER

Publishing House "Helvetica". Certificate of the subject of publishing business DK No. 7623 dated June 22, 2022. Publication frequency: 4–6 times per year. Published by mixed languages. All rights reserved. Translation and reprint are allowed only after the consent of the authors and the publisher. Letters, manuscripts, photographs and drawings are not returned. The editors reserve the right to edit materials.

The journal is included in the list of category "B" scientific specialized publications of Ukraine in the following specialties: 12 – medicine, 19 – public health (Appendix 4 to the Ministry of Education and Science of Ukraine Order of 02.07.20, No. 886).

FOUNDER

International Public Organization "The International Association "Health of Society".

Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

I. K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine: Decision No. 3174 as of 28.11.2024.

Media ID: R30-05706

Media entity: International Public Organization «International Association «Health of society» (03148, Ukraine, Kyiv city, Volodymyr Pokotyl street, building, 7/2, associomed@ukr.net, 063 82 25 144)

Editorial board. Telephone for information: +38 063 82 25 144. Address: 04112, Ukraine, Kyiv, str. Dorohozhytska, 9; e-mail: editorial.health.society@gmail.com, <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/home>

ISSN 2306-2436 (print), ISSN 2617-2593 (online)

ЗМІСТ

Медицина

Токар П. Ю.

ЦИКЛ ТЕМАТИЧНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ В ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ ЗАКЛАДІВ
ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ: ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПІДХОДИ.....7

Ханюков О. О., Пісоцька Л. А., Паніна С. С., Кротова В. Ю.

ЗМІНИ КЛІТИННИХ ПОКАЗНИКІВ В АНАЛІЗІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ІНФЕКЦІЇ COVID-19
ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ.....11

Shekera O. H., Tsarenko A. V.

UKRAINE – NATO. DEVELOPMENT OF THE INDUSTRY OF MILITARY MEDICAL SUPPLY
OF NATO OPERATIONS.....18

Яремчук О. В., Тверда І. І., Фітьо Н. Р.

ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....26

CONTENTS

Medicine

Tokar P. Yu.

CYCLE OF THEMATIC IMPROVEMENT IN POSTGRADUATE EDUCATION OF HIGHER MEDICAL
EDUCATION INSTITUTIONS: PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL FEATURES AND APPROACHES.....7

Khaniukov O. O., Pisotska L. A., Panina S. S., Krotova V. Yu.

CHANGES IN CELLULAR PARAMETERS IN PERIPHERAL BLOOD ANALYSIS DURING COVID-19
INFECTION AND THEIR PATHOGENETIC ASPECTS.....11

Shekera O. H., Tsarenko A. V.

UKRAINE – NATO. DEVELOPMENT OF THE INDUSTRY OF MILITARY MEDICAL SUPPLY
OF NATO OPERATIONS.....18

Yaremchuk O. V., Tverda I. I., Fito N. R.

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION.....26



Еміл Чебан,
ректор, доктор-хабілітат медичних наук, професор, магістр наук, член-кореспондент Академії наук Молдови (Республіка Молдова)

Emil Ceban,
Rector,
Dr. hab. MSc, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Moldova (Republic of Moldova)



Юрій Вороненко,
академік НАМН України, доктор мед. наук, проф., науковий редактор (Україна)

Yurii Voronenko,
academician of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Prof., scientific editor (Ukraine)



Індира Кудайбергенова,
доктор мед. наук, проф., науковий редактор (Республіка Киргизстан)

Indira Kudayberganova,
MD, PhD, Prof., scientific editor (Republic of Kyrgyzstan)



Олег Шекера,
академік НАН ВО України, доктор мед. наук, проф., головний редактор (Україна)

Oleh Shekera,
academician of the NAN HE of Ukraine, MD, PhD, Prof., chief editor (Ukraine)

УДК 378.046.3:615.8:373.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.321>

ЦИКЛ ТЕМАТИЧНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ В ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ: ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПІДХОДИ

ТОКАР П. Ю.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Для кореспонденції: Токар Петро Юрійович, доктор філософії, асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua; контактний телефон.: +38 (095) 482 45 01

CYCLE OF THEMATIC IMPROVEMENT IN POSTGRADUATE EDUCATION OF HIGHER MEDICAL EDUCATION INSTITUTIONS: PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL FEATURES AND APPROACHES

For correspondence: Tokar Petro Yuriiiovych, Doctor of Philosophy, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua; contact phone: +38 (095) 482 45 01

Резюме. Актуальність дослідження зумовлена потребою в удосконаленні процесу післядипломної освіти в закладах вищої медичної освіти, зокрема через цикли тематичного вдосконалення (ЦТУ). Професійна підготовка медичних працівників, які працюють у швидко змінному медичному середовищі, потребує постійного оновлення знань і навичок. Особливо важливою є інтеграція психолого-педагогічних підходів у навчальний процес, що сприяє ефективності навчання та розвитку професійних компетенцій у медиків. **Метою** цього дослідження є аналіз психолого-педагогічних особливостей циклів тематичного вдосконалення в післядипломній освіті медичних працівників і розробка рекомендацій щодо підвищення ефективності навчальних програм через врахування психологічних і педагогічних аспектів. **Матеріали та методи:** аналіз літератури, порівняльний аналіз навчальних програм ЦТУ в різних закладах вищої медичної освіти, опитування викладачів і слухачів курсів підвищення кваліфікації, а також експертні оцінки щодо впливу психолого-педагогічних підходів на успішність навчання. Досліджено взаємодію педагогічних і психологічних факторів, як-от мотивація, стресові ситуації під час навчання, індивідуальні особливості сприйняття матеріалу. **Результати** дослідження показали, що для досягнення високої ефективності ЦТУ потрібно інтегрувати психолого-педагогічні методи, що передбачають індивідуальний підхід до слухачів, використання інтерактивних форм навчання, психологічну підтримку під час навчання. Особливу роль відіграє мотивація слухачів, яка значно підвищує результативність навчального процесу. **Висновки** дослідження свідчать про те, що застосування психолого-педагогічних підходів у циклах тематичного вдосконалення здатне підвищити рівень засвоєння матеріалу, покращити адаптацію до нових знань і навичок, а також забезпечити більш високий рівень професіоналізму в медичних працівниках. Рекомендується додання психологічної підтримки та інтерактивних методів до навчальних програм для оптимізації процесу післядипломної освіти в медичних закладах.

Ключові слова: цикл тематичного удосконалення, післядипломна освіта, вища медична освіта, психолого-педагогічні особливості, професійна підготовка, методи навчання.

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the need to improve the process of postgraduate education in higher medical education institutions, in particular through thematic improvement cycles (TICs). Professional training of healthcare professionals working in a rapidly changing medical environment requires constant updating of knowledge and skills. It is especially important to integrate psychological and pedagogical approaches into the educational process, which contributes to the effectiveness of learning and development of professional competencies in healthcare professionals. **Materials and methods:** literature review, comparative analysis of the training programs of the CTI in different higher medical education institutions, surveys of teachers and students of advanced training courses, as well as expert assessments of the impact of psychological and pedagogical approaches on learning success. The interaction of pedagogical and psychological factors, such as motivation, stressful situations during training, and individual peculiarities of perception of the material, is investigated. **Results.** Studies have shown that in order to achieve high efficiency of the CTI, it is necessary to integrate psychological and pedagogical methods, including an individual approach to students, the use of interactive forms of education, and psychological support during training. A special role is played by the motivation of students, which significantly increases the effectiveness of the educational process. **Conclusions.** The study indicates that the use of psychological and pedagogical approaches in thematic improvement cycles can increase the level of learning, improve adaptation to new knowledge and skills, and ensure a higher level of

professionalism among healthcare professionals. It is recommended to include psychological support and interactive methods in the curriculum to optimize the process of postgraduate education in medical institutions.

Key words: cycle of thematic improvement, postgraduate education, higher medical education, psychological and pedagogical features, professional training, teaching methods.

Вступ

Підвищення кваліфікації медичних працівників є важливим аспектом забезпечення високого рівня медичного обслуговування й охорони здоров'я в країні. У зв'язку з постійним розвитком медицини та впровадженням новітніх технологій медичні працівники повинні безперервно вдосконалювати свої знання та навички. Одним з основних інструментів для цього є цикли тематичного удосконалення (ЦТУ), які є складовою частиною системи післядипломної освіти [1].

Цикли тематичного вдосконалення в закладах вищої медичної освіти надають можливість медичним фахівцям оновлювати свої знання з актуальних медичних тем, розвивати практичні навички й удосконалювати професіоналізм. Однак ефективність цього процесу значною мірою залежить від того, як враховуються психолого-педагогічні аспекти навчання. Мотивація слухачів, індивідуальні особливості сприйняття інформації, стресові фактори та інші психологічні моменти мають суттєвий вплив на засвоєння матеріалу та застосування здобутих знань на практиці.

Таким чином, дослідження психолого-педагогічних особливостей навчального процесу в рамках ЦТУ є важливим для оптимізації навчальних підходів, створення більш комфортного навчального середовища та підвищення результативності навчання [2].

Метою цього дослідження є аналіз основних психолого-педагогічних аспектів циклів тематичного удосконалення в контексті післядипломної освіти медичних працівників і розробка рекомендацій для їх удосконалення з урахуванням індивідуальних особливостей слухачів.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження були використані комбіновані методи, що дають змогу всебічно вивчити психолого-педагогічні аспекти циклів тематичного удосконалення в післядипломній освіті медичних працівників. Основними методами збору даних були аналіз наукової літератури, опитування слухачів і викладачів, а також порівняльний аналіз навчальних програм, що застосовуються в різних закладах вищої медичної освіти. Аналізувалися програми ЦТУ, зверталася увага на методи навчання, форми організації занять і використання інтерактивних підходів. Для збору емпіричних даних було проведено анкетування серед слухачів і викладачів, яке допомогло оцінити вплив психолого-педагогічних факторів на ефективність навчання. Дослідження також передбачало експертні оцінки, що дали змогу визначити основні проблеми та можливості покращення навчального процесу.

Результати та обговорення

Проведене дослідження показало, що ефективність циклів тематичного удосконалення в післядиплом-

ній освіті медичних працівників значною мірою залежить від інтеграції психолого-педагогічних підходів у навчальний процес. Зважаючи на те, що ці цикли покликані не лише передавати нові знання, але й удосконалювати практичні навички медичних працівників, важливо враховувати не тільки зміст програми, але й психологічні аспекти, які впливають на успішність навчання. Одним з основних результатів дослідження стало виявлення важливості психологічного комфорту слухачів, що значною мірою визначає ефективність засвоєння матеріалу та подальше застосування знань у професійній діяльності [3].

1. Важливість інтерактивних методів навчання

Аналіз навчальних програм ЦТУ в медичних закладах показав, що найбільш ефективними є програми, що передбачають інтерактивні методи навчання. Це можуть бути кейс-методи, групова робота, симуляційні заняття, рольові ігри, а також використання технологій для створення віртуальних ситуацій, що наближають навчальний процес до реальних умов. Виявлено, що такий підхід дає змогу слухачам не лише краще засвоювати теоретичні знання, але й активно застосовувати їх на практиці, що значно підвищує їх готовність до вирішення реальних професійних завдань.

Важливим фактором у застосуванні інтерактивних методів є створення середовища, яке сприяє зниженню рівня стресу та тривожності у слухачів. Це особливо важливо в контексті медичної освіти, де стрес і високі емоційні навантаження є частими супутниками професійної діяльності. Залучення слухачів до активного процесу навчання через взаємодію з колегами та викладачами дає змогу знизити емоційне напруження та підвищити рівень впевненості у своїх силах. За результатами анкетування, більшість слухачів відзначили, що інтерактивні заняття знижують рівень стресу і покращують їх сприйняття навчального матеріалу [4].

2. Перевантаження інформацією і психологічні наслідки

Одним із основних негативних факторів, виявлених під час дослідження, стало перевантаження слухачів інформацією. Більшість опитаних зазначали, що інтенсивність навчальних програм, високий обсяг матеріалу та недостатня кількість часу для його засвоєння викликають у них стрес і емоційну втому. Це особливо актуально для медичних працівників, які, крім навчання, мають обов'язки на основному місці роботи. Переважна більшість учасників дослідження зазначили, що їм важко знайти баланс між навчанням і основною роботою, що призводить до додаткового емоційного навантаження.

Це перевантаження інформацією може призводити до зниження мотивації до навчання, адже слухачі не встигають повністю засвоїти матеріал і часто забувають нові знання через брак часу на їх осмислення.

Важливою проблемою є те, що програми ЦТУ, навіть з інтерактивними методами, часто не враховують індивідуальних темпів навчання слухачів. Це особливо стосується людей з різним рівнем підготовки, які можуть мати різні потреби в часі та підходах до засвоєння нової інформації. Тому для підвищення ефективності навчання потрібно оптимізувати обсяг матеріалу, розподіляючи його на більш зручні для засвоєння блоки [5].

3. Роль мотивації в навчальному процесі

Виявлення рівня мотивації серед слухачів ЦТУ стало одним із важливих аспектів дослідження. Було встановлено, що мотивація є одним з ключових факторів, які визначають успіх навчального процесу. Слухачі, які мали високу внутрішню мотивацію до навчання, значно успішніше засвоювали матеріал і активно застосовували його на практиці. Вони відзначали, що їхня зацікавленість у навчанні дає їм можливість долати труднощі та стрес, пов'язаний із великим обсягом інформації.

З іншого боку, слухачі, які не відчували достатньої мотивації або були вимушені проходити ЦТУ лише через вимоги роботодавця, відчували значну втому та психологічний тиск. Це призводило до зниження їхнього емоційного інтересу до навчального процесу, що, зі свого боку, погіршувало результати засвоєння матеріалу. Більшість респондентів відзначали, що додаткові стимулюючі фактори, зокрема заохочення від керівництва або позитивний зворотний зв'язок від викладачів, значно підвищують їхню мотивацію та залученість у процес навчання [6].

4. Психологічна підтримка як складова навчального процесу

Однією з важливих проблем, виявлених під час дослідження, є недостатня психологічна підтримка слухачів під час навчання на ЦТУ. Медичні працівники зазвичай стикаються з високими рівнями стресу через складність їх роботи й емоційну відповідальність, яку вони несуть. Проте лише незначна частина програм передбачає психологічну підтримку слухачів, хоча опитування показали, що більшість респондентів вважають її необхідною.

Залучення психологів до навчальних процесів, проведення тренінгів на розвиток стресостійкості, а також організація груп підтримки для слухачів могли б значно знизити рівень стресу, підвищити емоційну стабільність і в кінцевому підсумку поліпшити ефективність навчання. Це, зі свого боку, сприяло б збереженню психічного здоров'я медичних працівників і покращенню їхнього професійного розвитку [7].

5. Індивідуалізація навчання та адаптація програм

Невід'ємною частиною ефективного ЦТУ є врахування індивідуальних особливостей слухачів. Результати дослідження показали, що більшість програм ЦТУ недостатньо адаптовані до різних рівнів підготовки слухачів. Це призводить до того, що частина медичних працівників, які мають вищий рівень досвіду або кваліфікації, відчують надмірне навантаження або недостатнє врахування своїх професійних знань. Водночас новачки або ті, хто має менший досвід, можуть не отримати

достатньо допомоги та роз'яснень для повного овоєння складних тем.

Індивідуалізація навчання, що передбачає адаптацію матеріалу відповідно до рівня підготовки слухачів, використання різних форматів навчання (включно із самостійною роботою, консультаціями, менторством), значно підвищує ефективність програм ЦТУ. Для цього потрібно створити більш гнучку структуру програм, що дає змогу викладачам коригувати навчальний процес залежно від потреб кожного слухача [8].

6. Перспективи вдосконалення програм ЦТУ

На основі отриманих результатів дослідження можна зробити кілька рекомендацій для покращення процесу післядипломної освіти в медичних закладах. Однією з основних рекомендацій є необхідність інтеграції психологічної підтримки в програми ЦТУ. Психологічні тренінги, консультації, стрес-менеджмент та інші форми підтримки допоможуть знизити рівень емоційного напруження слухачів, покращать їх мотивацію і забезпечать більш ефективне навчання [9].

Також важливо розробити індивідуалізовані програми навчання, які б враховували рівень підготовки слухачів та надавали б можливість адаптації навчального процесу до конкретних потреб. Додання різних форм навчання, як-от менторство, консультації, електронні ресурси та інші інструменти підтримки, дасть змогу створити більш ефективне й комфортне середовище для навчання медичних працівників [10].

Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать про необхідність значних змін у підходах до організації післядипломної освіти медичних працівників. Застосування психолого-педагогічних методів та адаптація навчальних програм до індивідуальних потреб слухачів є важливими кроками для підвищення ефективності навчального процесу та забезпечення висококваліфікованих медичних кадрів для потреб охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Список літератури

1. Тимків І. В., Близнюк М. В., Тимків І. С., Ромаш І. Р., Венгрович О. З. Вища медична освіта в реаліях медичної реформи. In *The 2nd International scientific and practical conference "Innovations in education: prospects and challenges of today"* (January 16–19, 2024) Sofia, Bulgaria. International Science Group. 2024. 389 p. (p. 242).
2. Симоненко Є. М. Вища медична освіта в теорії та на практиці—реалії сьогодення. Збірник наукових праць Міжнародної науково-практичної конференції «Інноваційні тренди в освіті та науці: від теорії до практики». Відповідальний редактор проф. Т. Ю. Дудка. Київ, 2022. 205 с., 138.
3. Рожнова Т. Є., Вадзюк С. Н., Наконечна С. С., Ратинська О. М. (2022). Інтерактивні методи навчання – шлях до підвищення ефективності освітнього процесу у медичних закладах вищої освіти. *Медична освіта*. 2022. № 3. С. 51–59.
4. Яніцька Л. В., Постернак Н. О., Білявський С. М. *Stem/steam у навчанні медичної біохімії та молекулярної біології для здобувачів вищої медичної освіти. Рекомендовано до видання рішенням Вченої ради Інституту обдарованої*

дитини НАПН України протокол № 7 від 26 червня 2024 року. 2024. С. 113.

5. Маланчук Л. М., Грабчак С. О., Маланчук С. Л. Інтеграція новітніх форм та методів навчання у медичних закладах вищої освіти з прикладами реального застосування. *Медична освіта*. 2024. № 1. С. 92–98.

6. Єхалов В. В., Кравець О. В., Бараннік С. І., Пилипенко О. В., Сидоренко А. А. Феномен прокрастинації на етапах вищої медичної освіти. *Новини медицини та фармації*. 2021. № 15–16. С. 16–17.

7. Гринь В., Гринь К., Дельва М., Герасименко Л., Косиленко Ю. Компетентнісний підхід для формування креативної та мотивованої особистості здобувача вищої медичної освіти. *Витоки педагогічної майстерності*. 2024. № 33. С. 31–41.

8. Гошовська А. В. Психолого-педагогічні особливості організації самостійної роботи студентів закладів вищої медичної освіти при вивченні предмета «Акушерство та гінекологія». *Буковинський медичний вісник*. 2024. № 28.3 (111). С. 100–105.

9. Василенко Ю. В. Розгляд механізму реформування післядипломної медичної освіти. In *The 1st International scientific and practical conference “Innovative development of science, technology and education”* (October 19–21, 2023) Perfect Publishing, Vancouver, Canada. 2023. 663 p. (p. 405).

10. Жукова М., Ткаченко О., Коковська О., Міщенко І. Змішане навчання у системі медичної освіти в умовах воєнного часу в Україні: підходи та методи. *Health & Education*. 2023. № 4. С. 257–261.

References

1. Tymkiv IV, Blyzniuk MV, Tymkiv IS, Romash IR, Vengrovych OZ. Higher medical education in the context of healthcare reform. In: *The 2nd International Scientific and Practical Conference “Innovations in education: prospects and challenges of today”*; 2024 Jan 16–19; Sofia, Bulgaria. International Science Group; 2024. p. 242.

2. Symonets YE. Higher medical education in theory and in practice – realities of today. In: *Zbirnyk naukovykh prats Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii “Innovatsiini trendy v osviti ta nautsi: vid teorii do praktyky”*. Kyiv; 2022. p. 138.

3. Rozhnova TE, Vadziuk SN, Nakonechna SS, Ratynska OM. Interactive teaching methods as a way to increase the efficiency of the educational process in medical higher education institutions. *Medychna Osvita*. 2022;(3):51–59.

4. Yanitska LV, Posternak NO, Biliavskyi SM. STEM/STEAM in the teaching of medical biochemistry and molecular biology for applicants of higher medical education. Kyiv: Instytut obdarovanoi dytyny NAPN Ukrainy; 2024. p. 113.

5. Malanchuk LM, Hrabchak SO, Malanchuk SL. Integration of modern forms and teaching methods in medical higher education institutions with examples of real application. *Medychna Osvita*. 2024;(1):92–98.

6. Yekhalov VV, Kravets OV, Barannik SI, Pylypenko OV, Sydorenko AA. The phenomenon of procrastination at different stages of higher medical education. *Novyny Medytsyny ta Farmatsii*. 2021;(15–16):16–17.

7. Hryn V, Hryn K, Delva M, Herasymenko L, Kostylenko Yu. Competency-based approach to forming a creative and motivated personality of a higher medical education applicant. *Vytoky Pedagogichnoi Maisternosti*. 2024;(33):31–41.

8. Hoshovska AV. Psychological and pedagogical aspects of organizing independent work of medical students during the study of the course “Obstetrics and Gynecology”. *Bukovynskiy Medychnyi Visnyk*. 2024;28.3(111):100–105.

9. Vasilenko YuV. Mechanism of postgraduate medical education reform. In: *The 1st International Scientific and Practical Conference “Innovative development of science, technology and education”*; 2023 Oct 19–21; Vancouver, Canada. Perfect Publishing; 2023. p. 405.

10. Zhukova M, Tkachenko O, Kokovska O, Mishchenko I. Blended learning in the medical education system during wartime in Ukraine: approaches and methods. *Health & Education*. 2023;(4):257–261.

Information about the author:

Tokar Petro Yuriiiovych, Doctor of Philosophy, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna Sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua; contact phone: +38 (095) 482 45 01. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

УДК 616.98:578.834COVID-19:616.155-074-092

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.322>

ЗМІНИ КЛІТИННИХ ПОКАЗНИКІВ В АНАЛІЗІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

ХАНЮКОВ О. О.¹, ПІСОЦЬКА Л. А.², ПАНИНА С. С.¹, КРОТОВА В. Ю.¹¹ Дніпровський державний медичний університет² Дніпровський технічний університет «Дніпровська політехніка»

Для кореспонденції: Вікторія Юріївна Кротова, канд. мед. наук, Дніпровський державний медичний університет, асистент кафедри внутрішньої медицини 3, вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49000, Україна, vika_krotova@ukr.net, +380951071646

CHANGES IN CELLULAR PARAMETERS IN PERIPHERAL BLOOD ANALYSIS DURING COVID-19 INFECTION AND THEIR PATHOGENETIC ASPECTS

For correspondence: Viktoriya Krotova, PhD, Dnipro State Medical University, Assistant Professor, Department of Internal Medicine 3, 9 V. Vernadskoho str., Dnipro, 49000, Ukraine, vika_krotova@ukr.net, +380951071646

Резюме. Актуальність. Порушення периферичної крові та механізми їх виникнення за тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом SARS-CoV-2, залишаються повністю не з'ясованими, проте мають практичне значення. **Метою** дослідження було зробити огляд літератури, що містить дані про зміну клітинних показників в аналізі периферичної крові та патогенез за інфекції COVID-19. Найбільш поширені гематологічні зміни – лімфоцитоз та лімфоцитопенія, нейтрофіліоз, легка тромбоцитопенія та рідше тромбоцитоз. Співвідношення лімфоцитів до моноцитів зазвичай низьке, але могло бути нормальним, а також підвищеним. Навантаження РНК SARS-CoV-2 та кількість лімфоцитів, кількість CD4 + Т-лімфоцитів та кількість CD8 + Т-лімфоцитів мали лінійну негативну кореляцію. За кількістю лейкоцитів у пацієнтів із COVID-19 повідомлення дослідників різні. Пацієнти з COVID-19 схильні до еозінопенії. Потенційними механізмами, що ведуть до дефіциту лімфоцитів, виділяють такі: вірус може безпосередньо впливати на лімфоцити, що призводить до їхньої загибелі; лімфоцити експресують коронавірусний рецептор ангіотензин-перетворюючий фермент, який є мішенню вірусу; апоптоз лімфоцитів може викликатися цитокиновим штормом, з активацією якого пов'язана атрофія лімфоїдних органів, включно із селезінкою, безпосереднім впливом вірусу; супутній молочнокислий ацидоз пригнічує проліферацію лімфоцитів, блокуючи експорт молочної кислоти в Т-клітини. Показник лімфоцитопенії є безперечним маркером тяжкості перебігу COVID-19. Як і більшість вірусів, що впливають на кровотворення та імунну систему, COVID-19 через запальні механізми та вплив на систему мієлопоєзу оптимізує вихід незрілих клітин крові з кісткового мозку. SARS-CoV-2 може проникати в гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники та мікрооточення через рецептори ACE2, CD13 або CD66a, що призводить до клітинного апоптозу, інгібування клітинної проліферації, панцитопенії.

Ключові слова: периферична кров, клітинний склад, коронавірусна інфекція, патогенез.

Abstract. Peripheral blood disorders and the mechanisms of their occurrence in severe acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 coronavirus remain not fully understood, but are of practical importance. The aim of the study was to review the literature containing data on changes in cellular parameters in the analysis of peripheral blood and their pathogenesis in COVID-19 infection. The most common hematological changes included: lymphocytosis and lymphocytopenia, neutrophilia, mild thrombocytopenia, and less commonly thrombocytosis. The ratio of lymphocytes to monocytes is usually low, but could be normal or elevated. SARS-CoV-2 RNA load and lymphocyte count, CD4+ T-lymphocyte count, and CD8+ T-lymphocyte count had a linear negative correlation. Researcher reports vary on white blood cell counts in patients with COVID-19. Patients with COVID-19 are predisposed to eosinopenia. Potential mechanisms leading to a deficiency of lymphocytes include the following: the virus can directly affect lymphocytes, which leads to their death; lymphocytes express the coronavirus receptor, angiotensin-converting enzyme, which is the target of the virus; apoptosis of lymphocytes can be caused by a cytokine storm, the activation of which is associated with atrophy of lymphoid organs, including the spleen, by the direct influence of the virus; the concomitant lactic acidosis inhibits lymphocyte proliferation by blocking the export of lactic acid in T cells. The indicator of lymphocytopenia is an undoubted marker of the severity of the course of COVID 19. Like most viruses that affect the hematopoiesis and the immune system, COVID-19, due to inflammatory mechanisms and effects on the myelopoiesis system, optimizes the release of immature blood cells from the bone marrow. SARS-CoV-2 can enter hematopoietic stem/progenitor cells and the microenvironment via ACE2, CD13, or CD66a receptors, resulting in cell apoptosis, inhibition of cell proliferation, and pancytopenia.

Key words: peripheral blood, cellular composition, coronavirus infection, pathogenesis.

Вступ

Незважаючи на недавній прогрес у з'ясуванні патологічних процесів за інфекції Covid-19, багато аспектів залишаються невизначеними. Загальний аналіз крові є важливим дослідницьким інструментом у тактиці ведення таких пацієнтів. Система кровотворення за вираженого гіперзапалення, переважно у тяжкохворих, бере участь безпосередньо в імунологічних реакціях з активацією різних паростків кровотворення. Порушення периферичної крові за тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом (SARS-CoV-2), повністю не визначено.

Мета роботи – провести огляд літератури, що містить дані про зміни показників периферичної крові та патогенез за інфекції COVID-19.

Матеріали та методи

Використовували англомовні статті у базах PubMed за останні 10 років із ключовими словами «периферична кров», «клітинний склад», «коронавірусна інфекція», «патогенез».

Результати та обговорення

Зміни в аналізі крові. Зміни гематологічних параметрів були описані вже в перших дослідженнях у пацієнтів з COVID 19. Найбільш поширені гематологічні зміни – це лімфоцитоз і лімфоцитопенія [1–6], нейтрофіліоз [3, 7, 8], незначна тромбоцитопенія та рідше тромбоцитоз [3, 6, 8, 9, 10, 11] Guan GQ et al. опублікували дані клінічного аналізу крові 1099 підтверджених випадків COVID-19 за період перших двох місяців епідемії у Китаї [9]. Під час надходження у 83,2% пацієнтів спостерігалася лімфоцитопенія. Схожі результати отримали й інші дослідники за період у Китаї [1, 6]. Лімфопенія була також зареєстрована у 40% перших госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у Сінгапурі [12]. Пізніше були отримані дані, які свідчать про коливання відсотка пацієнтів з лімфоцитопенією на час вступу до стаціонару від 25 до 80% [10, 13, 14]. Відношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) зазвичай низьке, але може бути нормальним, а також підвищеним [15]. У дослідженні Jain S et al. були включені 80 пацієнтів з позитивним результатом на COVID-19 (41 пацієнт у відділенні інтенсивної терапії і 39 пацієнтів без відділення інтенсивної терапії) та 32 пацієнти з негативним результатом на COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії. Абсолютна кількість лімфоцитів (ALC) була значно нижчою у позитивних на COVID-19 випадках порівняно з COVID-19 негативною групою ($p = 0,001$ і $p = 0,001$, відповідно) [16]. Навантаження РНК SARS-CoV-2 та загальна кількість лімфоцитів, кількість CD4+ Т-лімфоцитів та кількість CD8+ Т-лімфоцитів мали лінійну негативну кореляцію ($p < 0,001$) [17].

Повідомлення дослідників про кількість лейкоцитів у пацієнтів із COVID-19 неоднозначні. Yin Xiaoping et al. повідомляє про зниження лімфоцитів у пацієнтів за кількості лейкоцитів у межах норми або зменшення їх [18]. Одні дослідники у пацієнтів з коронавірусною інфекцією реєстрували лейкопенію [2, 6, 9]. Тоді як інші автори вказують на лейкоцитоз, що зустрічається не рідко [3, 19]. У дослідженні, заснованому з 552 ліка-

рень, показано, що лімфопенія та лейкопенія під час госпіталізації були присутні у 83,2 та 33,7% пацієнтів [9]. За даними Guan із співавторами, а також інших дослідників, під час госпіталізації не менше ніж у третини пацієнтів спостерігалася лейкопенія [2, 6, 9].

Є повідомлення про наявність в аналізі крові у пацієнтів із позитивною реакцією на COVID-19 значного мієлоїдного зсуву вліво [16]. Авторами [5] виявлено нейтрофільний зсув у лейкоцитарній формулі ліворуч до поодиноких мієлоцитів у 5% пацієнтів, до поодиноких метамієлоцитів (1–2%) – у 15%. Останнє свідчить про те, що нейтрофіліоз є виразом «цитокінового шторму» та гіперзапального стану, які відіграють важливу роль у патогенезі інфекції COVID-19 [20]. Абсолютна кількість еозинофілів (AEC) у відділенні інтенсивної терапії була значно нижчою у позитивних на COVID-19 випадках порівняно з COVID-19 негативною за вірусом групою [16, 23]. Еозинопенія (абсолютна кількість еозинофілів $< 0,02 \times 10^9$ клітин/л) була зареєстрована більш ніж у половини пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 [15]. За даними Li Y.X., Wu W. et al., частота еозинопенії за наявності COVID-19 становить 70%, а частота її у пацієнтів з іншими вірусними пневмоніями становить усього 16,7%. Передбачається, що пацієнти з COVID-19 схильні до еозинопенії [21]. У своїй нещодавній публікації Murphy Philip із співавторами представили появу за вірусної пандемії COVID-19 анемії [22].

Тромбоцитопенія зустрічається рідше, ніж лімфопенія, зареєстрована частота варіює від менш ніж 5 до 53,6% випадків. Під час надходження до стаціонару тромбоцитопенія спостерігалася у 36% пацієнтів [9]. Схожі результати здобули й інші автори [2, 6]. Однак метааналіз 9 досліджень показав, що тромбоцитопенія відзначалася в більшості пацієнтів [5]. У поодиноких випадках у пацієнтів може розвинути нейтропенія або панцитопенія [23].

Є повідомлення про відсутність за середніми показниками параметрів аналізу крові гематологічних особливостей у 1449 госпіталізованих пацієнтів з інфекцією COVID-19 із п'яти лікарень в Ухані. Загалом середній рівень гемоглобіну, медіана кількості лейкоцитів і тромбоцитів були в межах нормального діапазону, але відрізнялися за групами тяжкості перебігу захворювання [24].

Sharma HK et al. вказують на можливість за наявності COVID-19 у разі відсутності в пацієнта спочатку ознак ураження дихальної системи клінічної імітації гострого лейкозу. Автором представлений атиповий випадок перебігу інфекції COVID-19 у пацієнта з лихоманкою, міалгією, кровоточивістю ясен та петехіями на тілі. На підставі клініки та наявності атипових клітин у мазку периферичної крові (ПК) та кістковому мозку був запідозрений гострий лейкоз. Тільки на 3-й день госпіталізації у пацієнта з'явилися респіраторні симптоми, утруднене дихання, яке прогресувало до ОРДС, і згодом він помер. Дослідження проточної цитометрії та флуоресцентної гібридизації *in situ* для діагностики лейкемії не виявили жодних аномалій. Крім присутності в мазку периферичної крові атипових лімфоцитів, у пацієнта було виявлено

в сироватці крові підвищення рівня лактатдегідрогенази та сечової кислоти [25].

Aladily TN et al. повідомили про тимчасове збільшення в ПК кількості бластних клітин у 54-річного чоловіка після зараження COVID-19. Він був госпіталізований до стаціонару з лихоманкою, скаргами на швидку втомлюваність і петехіальну висипку на нижніх кінцівках. У загальному аналізі крові спостерігалися легка анемія з рівнем гемоглобіну 111 г/л, незначна лейкопенія ($3,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($84 \times 10^9/\text{л}$). У лейкоцитарній формулі було 6 % бластів. Аспірація кісткового мозку показала його гіпоцелюлярність, 23% бластних клітин і переважну проліферацію моноцитів та лімфоцитів. Хворому проводилося консервативне лікування щодо інфекції COVID-19, і без специфічної терапії лейкоцити поступово збільшувалися до нормалізації протягом 2 тижнів зі спонтанним зникненням бластів з периферичної крові та відновленням клітинності кісткового мозку. Проточна цитометрія підтвердила негативний результат гострого лейкозу [26].

Tabriz HM et al. представили випадок перебігу інфекції COVID-19 у 39-річної жінки, що потребував виключення гострого мієлобластного лейкозу. До госпіталізації у неї були типові прояви дебюту захворювання: лихоманка до 38 °C, озноб, задишка, що прогресувала, головний біль і загальне нездужання. Під час надходження до стаціонару сатурація кисню становила 90% на кімнатному повітрі. Лабораторні дані аналізу крові виявили: анемію легкого ступеня, тромбоцити на нижній межі норми, виражену лейкопенію ($1,5 \times 10^3/\text{мкл}$) з нейтрофіліозом (84% нейтрофілів) та лімфопенією (16%). Після усунення респіраторних симптомів у пацієнтки на тлі постійного зниження лейкоцитів в аналізі крові з'явилися незрілі бластоїдні клітини. Аспірація кісткового мозку показала мієлоїдне зрушення вліво з переважанням незрілих нейтрофілів, мало місце близько 30% атипових клітин, схожих на бластні форми. Передбачався гострий мієлоїдний лейкоз, проте імуногістохімічний аналіз біоптату кісткового мозку на CD34, C-Kit та TDT цьому не відповідали. Пацієнтка не отримувала хіміотерапії. Через 6 місяців спостереження кількість лейкоцитів поступово збільшилась і становила норму $8,1 \times 10^3/\text{мкл}$ [27].

Патогенез гематологічних змін. Патогенетичні механізми лейкомоїдних реакцій за наявності інфекції Covid-19 мають у сукупності неоднозначні механізми розвитку, пов'язані з різноманітними причинними факторами, як-от противірусні препарати, ушкодження легень, клітинного імунітету, патологічна продукція цитокінів, дисфункція мікрооточення кісткового мозку. Система кровотворення диференційовано реагує за вираженого гіперзапалення, переважно у тяжкохворих [28].

Виділяють такі потенційні механізми, що ведуть до дефіциту імунокомпетентних клітин: вірус може безпосередньо впливати на лімфоцити, що призводить до їх загибелі; лімфоцити експресують коронавірусний рецептор – ангіотензин-перетворюючий фермент, який є мішенню вірусу; гостре зниження лімфоцитів може бути пов'язане з дисфункцією лімфоцитів за

прямого ушкодження вірусом лімфатичних органів [29, 30]. Фундаментальні дослідження підтвердили, що фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін 6 (ІЛ 6) та інші прозапальні цитокіни можуть індукувати дефіцит лімфоцитів. Лімфопенія є наслідком їхнього апоптозу, викликаного цитокіновим штормом [31]; атрофією лімфоїдних органів, включно із селезінкою, що пов'язана з активацією цитокінів [32]; супутнім молочнокислим ацидозом, який пригнічують проліферацію лімфоцитів, блокуючи експорт молочної кислоти в Т-клітинах. Інгібування лімфоцитів можливе під впливом метаболічних молекул за гіперлактичної ацидемії, пов'язаній із підвищеним рівнем лактату [33]. Саме тому показник лімфоцитопенії є безперечним маркером тяжкості перебігу COVID-19. Як і більшість вірусів, що впливають на кровотворення й імунну систему через запальні механізми та вплив на систему мієлопоезу, SARS-CoV-2 оптимізує вихід незрілих клітин крові з кісткового мозку [34]. Через аутокринні та паракринні механізми ренін-ангіотензинова система (РАС) впливає на регуляцію нормальних і злоякісних гематологічних процесів у кістковому мозку [35]. У пацієнтів з COVID-19 рівень ангіотензину II у плазмі був значно вищим і сильно корелював із вірусним навантаженням та пошкодженням легень [36]. Локальна експресія рецепторів ангіотензиногену, реніну, АПФ, Ang-II, AT1R та AT2R виявляється в гемопоетичних і стромальних клітинних елементах, експресія ACE2 присутня в нестромальних клітинах [37]. Порушення мікрооточення кісткового мозку внаслідок дисфункції локальної РАС можуть бути одним з основних механізмів, що лежать в основі зміни гематологічних показників, викликаних вірусом SARS-CoV-2 (лімфопенія, нейтрофілія, тромбоцитопенія та порушення гемостазу) [38, 39].

Sun D.W, Zhang D. et al. припустили, що у пацієнтів з COVID-19, до нейтропенії, лімфопенії та еозинопенії в периферичній крові, а також до гострого пошкодження легень призводить міграція клітин із периферичної крові в легеневу тканину [40].

Du Y. et al. вважають, що причина еозинопенії за наявності коронавірусної інфекції є багатофакторною і може бути пов'язана з пригніченням мобілізації еозинофілів з кісткового мозку; інгібуванням еозинофілопоезу; прямим апоптозом, індукованим інтерфероном [41]. Інші дослідники припускають, що її можуть викликати порушення регулювання імунної відповіді під час цитокінового шторму або надмірне відновлення імунітету [42].

У літературі повідомляється, що SARS-CoV-2 поводитьсь аналогічно чадному газу, викликаючи клітинну гіпоксію та легеневу емболію. Структурні білки SARS-CoV-2 прикріплюються до гему й утворюють метгемоглобін, а потім замінюють кисень і залізо і перетворюють гем на порфірин, тим самим викликаючи порушення обміну кисню та вуглекислого газу в гемі. S-білки SARS-CoV-2 використовують гомологічну послідовність для прямого зв'язування рецептора ACE2, що експресується на CD34+ гемопоетичних стовбурових клітинах, лімфоцитах, моноцитах і макрофагах [43].

SARS-CoV-2 може проникати в гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники, лімфоцити та мікрооточення через рецептори ACE2, CD13 або CD66a, що призводить до клітинного апоптозу, інгібування клітинної проліферації, лімфопенії та тромбоцитопенії. Імунна відповідь, яка активована вірусом, призводить до вироблення антитіл та імунних комплексів, які опосередковують клітинне ушкодження та можуть індукувати апоптоз або інгібувати проліферацію гемопоетичних стовбурових клітин / клітин-попередників, що призводить до цитопеній. SARS-CoV-2 впливає на мікрооточення кісткового мозку, включно з ендотеліальними клітинами, послаблюючи гемопоєз [14].

Причини тромбоцитопенії обумовлені декількома факторами: порушенням продукції тромбоцитів прямою цитопатичною дією на CD34+ гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники; порушенням фрагментації мегакаріоцитів і продукції тромбоцитів; пошкодженням легень і легеневого капілярного русла, спричиненим вірусом; підвищеним споживанням тромбоцитів через пошкодження легеневих ендотеліальних клітин; зниженням продукції тромбопоєтину в разі пошкодження печінки, що перешкоджає дозріванню та диференціюванню мегакаріоцитів; імуноопосередкованим руйнуванням тромбоцитів, спричиненим анти-тромбоцитарними аутоантитілами, що стимулюються SARS-CoV-2 [44, 45]. Zhang Y., Zeng X. та інші також вважають, що тромбоцитопенія може бути наслідком зниження продукції тромбопоєтину, підвищеного кліренсу та посиленого споживання тромбоцитів [46].

Висновки

1. Найбільш поширеними периферичній крові при інфекції SARS-CoV-2 є: лімфоцитоз, лімфоцитопенія, нейтрофіліоз з можливим зсувом ліворуч у лейкоформулі, еозінопенія, незначна тромбоцитопенія.

2. Лімфоцитопенія є маркером тяжкості перебігу COVID-19.

3. Патогенетичні механізми змін у показниках периферичної крові є мультифакторними й охоплюють: безпосередній вплив на гемопоетичні стовбурові клітини і їхнє мікрооточення в кістковому мозку та лімфатичних органах; аутокринні й паракринні механізми з порушенням регуляції гемопоєзу через ренін-ангіотензинову систему; активацію цитокінів; перерозподіл клітин у тканині; порушення синтезу регуляторів гемопоєзу в печінці.

Дотримання етичних норм. Дослідження проведено відповідно до основних положень і правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, законодавства України, наказів МОЗ України та положень Етичного кодексу лікаря України.

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не отримували жодної фінансової підтримки від інших осіб чи організацій для проведення чи публікації поточної роботи. Автори заявляють, що у них немає відомих конкуруючих фінансових інтер-

есів або особистих стосунків, які могли б вплинути на роботу, про яку йдеться в цій статті.

Список літератури

1. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, № 6. P. 1294–1297. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
2. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, № 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020. Vol. 42, Suppl. 1. P. 11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
4. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10223 (15–21 Feb). P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Melnik A.A. [Non-virological laboratory markers in the context of COVID-19 disease]. *News of medicine and pharmacy.* 2020. № 6–7 (724–725). P. 12–14. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49417>.
6. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Qian G.Q., Yang N.B., Ding F. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM.* 2020. Vol. 113, № 7. P. 474–481. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa089.
9. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 506. P. 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
11. Qu R., Ling Y., Zhang Y. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, № 9. P. 1533–1541. DOI: 10.1002/jmv.25767.
12. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 15. P. 1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
13. Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95, № 6. P. E131–E134. DOI: 10.1002/ajh.25774.
14. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am. J. Blood Res.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 43–53. PMID: 35291254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291254/>.
15. Zhang D., Guo R., Lei L. Frontline science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2021. Vol. 109, № 1. P. 13–22. DOI: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
16. Jain S., Meena R., Kumar V. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019

positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J. Med. Virol.* 2022. Vol. 94. P. 3757–3767. DOI: 10.1002/jmv.27793.

17. Liu Y., Liao W., Wan L. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19 *Immunol.* 2021. Vol. 34, № 5. P. 330–335. DOI: 10.1089/vim.2020.0062.

18. Xiaoping Y., Li D., Yu Z. A mild type of childhood Covid-19 – A case report. *Radiol. Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, № 2. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.03.004.

19. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, № 7. P. 1063–1069. DOI: 10.1515/cclm-2020-0240.

20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

21. Li Y.X., Wu W., Yang T. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020. Vol. 59. P. E003. DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.

22. Murphy P., Glavey S., Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk. Lymphoma.* 2021. Vol. 62, № 6. P. 1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967.

23. Spencer H.C., Wurzbarger R. COVID-19 presents as neutropenic fever. *Ann. Hematol.* 2020. Vol. 99, № 8. P. 1939–1940. DOI: 10.1007/s00277-020-04128-w.

24. Li Q., Cao Y., Chen L. Hematological features of individuals with COVID-19. *Leukemia.* 2020. Vol. 34, № 8. P. 2163–2172. DOI: 10.1038/s41375-020-0910-1.

25. Sharma H.K. Atypical presentation of COVID-19 as acute leukemia: a clinical case. *Int. J. Acad. Med. Pharm.* 2021. Vol. 3, № 2. P. 189–191. DOI: 10.29228/jamp.48437.

26. Aladily T.N., Alnahhal J., Alshorman A., Awidi A. Transient increase in blast count following COVID-19 infection mimicking acute leukemia. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021. Vol. 43, № 3. P. 339–340. DOI: 10.1111/ijlh.13431.

27. Tabriz H.M., Nazar E., Jazayeri F., Javadi A.E. Hematologic presentations of COVID-19 can be misinterpreted as acute myeloid leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2021. Vol. 6, № 3. P. 231–233. DOI: 10.31557/apjcb.2021.6.3.231-233.

28. Florian L., Evelyn O., Jana K., Heudobler D. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *eJ. Haem.* 2020. Vol. 1, № 1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0910-1>.

29. Wang F., Nie J., Wang H. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 221, № 11. P. 1762–1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.

30. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

31. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J. Immunol.* 2002. Vol. 169, № 8. P. 4288–4297. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.

32. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71. P. 2428–2446. – DOI: 10.1093/cid/ciaa325.

33. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 3812–3819. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035972.

34. Maryame A., Fadwa O., Nejari S. Smear Findings in COVID-19. *Turk. J. Haematol.* 2020. Vol. 37, № 4. P. 301–302. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.0262.

35. Haznedaroglu I.C., Oztürk M.A. Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003. Vol. 35. P. 867–880. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00278-9.

36. Oliveira Toledo S.L., Sousa Nogueira L., das Graças Carvalho M., et al. COVID-19: review and hematologic impact. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 510. P. 170–176. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.016.

37. Strawn W.B., Richmond R.S., Tallant A.E. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126. P. 120–126. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.

38. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95. P. 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.

39. Shang J., Ye G., Shi K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020. Vol. 581. P. 1–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

40. Sun D.W., Zhang D., Tian R.H. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 508. P. 122–129. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.027.

41. Du Y., Tu L., Zhu P. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201. P. 1372–1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.

42. Fraissé M., Logre E., Mentec H. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. P. 635. DOI: 10.1186/s13054-020-03361-z.

43. Xu H., Zhong L., Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* 2020. Vol. 12. P. 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.

44. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189. P. 1038–1043. DOI: 10.1111/bjh.16775.

45. Aggarwal M., Dass J., Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2020. Vol. 36. P. 1–11. DOI: 10.1007/s12288-020-01328-2.

46. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y. Mechanisms of development of thrombocytopenia in patients with COVID-19: thrombosis study. *Thromb. Res.* 2020. Vol. 193. P. 110–115. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.

References

1. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z.
2. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42 Suppl 1(Suppl 1):11–8. doi: 10.1111/ijlh.13229.
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*

2020 15–21 February; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

5. Melnik AA. [Non-virological laboratory markers in the context of COVID-19 disease.] *News of medicine and pharmacy*. 2020;6,7(724,725):12–14. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49417>.

6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet*. 2020 15–21 February; 395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

8. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020 Jul 1;113(7):474–481. doi: 10.1093/qjmed/hcaa089.

9. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

11. Qu R, Ling Y, Zhang Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.*, 2020 Sep;92(9):1533–1541. doi: 10.1002/jmv.25767.

12. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020 Apr; 21;323(15):1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

13. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.*, 2020 Jun;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774.

14. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am J Blood Res*. 2022 Feb 15;12(1):43–53. eCollection 2022. PMID: 35291254 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291254/>.

15. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2021 Jan; 109(1):13–22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.

16. Jain S, Meena R, Kumar V, Kaur R, Tiwari U. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019 positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J Med Virol*. 2022;94:3757–3767. doi: 10.1002/jmv.27793.

17. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Immunol*. 2021 Jun; 34(5):330–335. doi: 10.1089/vim.2020.0062.

18. Xiaoping Y, Li D, Yu Z, Weilin B, Li H. A mild type of childhood Covid-19 – A case report. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(2). doi: 10.1016/j.jrid.2020.03.004.

19. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1063–1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.

20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Lancet. 2020;395(10229):1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

21. Li YX., Wu W., Yang T. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi*. 2020;59: E003. doi:3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.

22. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2021 Jun;62(6):1539. doi: 10.1080/10428194.2020.1869967.

23. Spencer HC, Wurzbarger R. COVID-19 presents as neutropenic fever. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1939–1940. doi: 10.1007/s00277-020-04128-w.

24. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of individuals with COVID-19. *Leukemia*. Aug 2020;34(8):2163–72. doi:10.1038/s41375-020-0910-1.

25. Sharma HK. Atypical presentation of COVID-19 as acute leukemia: a clinical case. *Int J Acad Med Pharm*. 2021;3(2):189–191. doi: 10.29228/jamp.48437.

26. Aladily TN, Alnahhal J, Alshorman A., Awidi A. Transient increase in blast count following COVID-19 infection mimicking acute leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jun;43(3):339–340. doi: 10.1111/tijlh.13431.

27. Tabriz HM, Nazar E, Jazayeri F, Javadi AE. Hematologic presentations of COVID-19 can be misinterpreted as acute myeloid leukemia. *Asian Pac J Cancer Biol*. 2021;6(3):231–233. doi:10.31557/apjcb.2021.6.3.231-233.

28. Florian L, Evelyn O, Jana K. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells Heudobler Daniel. *eJ. Haem*.2020;1(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0910-1>.

29. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 May 11;221(11):1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.

30. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

31. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*. 2002;169(8):4288–97. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.

32. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2428–2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

33. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109:3812–9. doi: 10.1182/blood-2006-07-035972.

34. Maryame A, Fadwa O, Nejari S, Sqalli HM, Nouzha D. Smear Findings in COVID-19. *Turk J Haematol*. 2020;37(4):301–302. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262.

35. Haznedaroglu IC, Oztürk MA. Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:867–80. doi:10.1016/s1357-2725(02)00278-9.

36. Oliveira Toledo SL, Sousa Nogueira L, das Graças Carvalho M, Romana Alves Rios D, de Barros Pinheiro M. COVID-19: review and hematologic impact. *Clin Chim Acta*. 2020;510:170–176. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.016.

37. Strawn WB, Richmond RS, Ann Tallant E, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat

bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br J Haematol.* 2004;126:120–126. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.

38. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergeantanis NT, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834–47. doi: org/10.1002/ajh.25829.

39. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581:1–8. doi:10.1038/s41586-020-2179-y.

40. Sun DW, Zhang D, Tian RH, Li Y, Wang YS, Cao J, et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? *Clin Chim Acta.* 2020 Sep; 508:122–129. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.027.

41. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.

42. Fraissé M, Logre E, Mentec H, Cally R, Plantefève G, Contou D. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24:635. doi: 10.1186/s13054-020-03361-z.

43. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12:8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.

44. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189:1038–1043. doi: 10.1111/bjh.16775.

45. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36:1–11. doi: 10.1007/s12288-020-01328-2.

46. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, Yang M. Mechanisms of development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *thrombosis study. Thromb Res.* 2020 Sep; 193: 110–5. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.

Information about the authors:

Khaniukov Oleksii Oleksandrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, alex1313@dmu.edu.ua, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4146-0110

Pisotska Liudmyla Anatoliivna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection Technologies, Dnipro University of Technology, lpesotskaya23@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3425-6509

Panina Svitlana Stanislavivna, PhD in medicine, Professor Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, pssvit@ua.fm, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1080-7185

Krotova Viktoriia Yuriivna, PhD in medicine, Professor Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, vika_krotova@ukr.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2517-435X

UDC 614.2:355.415.6

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.323>

UKRAINE – NATO. DEVELOPMENT OF THE INDUSTRY OF MILITARY MEDICAL SUPPLY OF NATO OPERATIONS

SHEKERA O.H., TSARENKO A.V.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

For correspondence: Oleg Shekera, Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine, Colonel of the Medical Service, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. 9, Dorogozhytska str., Kyiv, 04112, e-mail: associomed@ukr.net

УКРАЇНА – НАТО. РОЗВИТОК ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ НАТО

Для кореспонденції: Шекера Олег Григорович, професор, доктор медичних наук, академік Національної академії наук вищої освіти України, полковник медичної служби, Національний університет охорони здоров'я України імені Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: associomed@ukr.net

Abstract. The North Atlantic Treaty Organization (NATO), also known as the North Atlantic Alliance, is an international intergovernmental organization and a military-political alliance comprising countries from North America and Europe. It ensures the collective defense of its members through its core missions: deterrence and defense, crisis prevention and management, and security through cooperation.

A key component of Ukraine's integration into the global security space is its collaboration with international intergovernmental organizations. In this context, military cooperation with NATO member states plays a pivotal role in Ukraine's partnership with the Alliance.

Within NATO, medical support is primarily regarded as a national responsibility of member states. However, the growing complexity of NATO's operations—especially in disaster relief and humanitarian contexts—has underscored the need for improved coordination in the provision of medical aid. Operations conducted in extreme conditions have driven innovation and further development in medical support systems.

Contemporary NATO military medicine employs advanced practices to optimize care for the wounded. This is underpinned by foundational planning and training, which enable adaptability to the challenges posed by casualty volume and type, harsh environmental conditions, logistical constraints, and mission priorities that may supersede medical needs. These approaches are informed by real-world experience and lessons learned from ongoing military conflicts.

Ukraine's Strategy for the Development of the Medical Forces of the Armed Forces until 2035 outlines long-term objectives for building modern, efficient, and technologically advanced medical capabilities. It emphasizes the adoption of effective treatment, rehabilitation, and preventive care practices. Incorporating NATO members' best practices for medical support in emergency situations will align Ukraine's capacities with international standards, contributing to the formation of a unified national medical space and the development of a robust national emergency response model—key steps in Ukraine's Euro-Atlantic integration.

Keywords: North Atlantic Treaty Organization, NATO medical support, medical support of the Armed Forces of Ukraine.

Резюме. Організація Північноатлантичного договору (НАТО), також відома як Північноатлантичний альянс, є міжнародною міжурядовою організацією та військово-політичним союзом країн Північної Америки та Європи. Вона гарантує колективну оборону своїх членів на основі основних завдань: стримування та захист, запобігання кризам і управління ними, а також забезпечення безпеки через співробітництво.

Важливим елементом інтеграції України до глобального безпекового простору є співпраця з міжнародними міжурядовими організаціями. У цьому контексті військове співробітництво з державами – членами НАТО відіграє ключову роль у партнерстві України з Альянсом.

У межах НАТО питання медичного забезпечення здебільшого розглядаються як національна відповідальність країн-членів. Проте зростаюча складність операцій НАТО, особливо в умовах ліквідації наслідків стихійних лих і гуманітарних місій, підкреслює потребу в посиленні координації в наданні медичної допомоги. Проведення операцій в екстремальних умовах стимулює інновації та подальший розвиток систем медичного забезпечення.

Сучасна військова медицина НАТО використовує передові практики для оптимізації догляду за пораненими. Основу становлять належне планування та підготовка, що дає змогу адаптуватися до викликів, зумовлених кількісними та якісними характеристиками втрат, складними умовами середовища, логістичними обмеженнями,

а також реальністю, коли виконання бойового завдання може мати пріоритет над медичними потребами. Ці підходи ґрунтуються на реальному досвіді й уроках, отриманих під час сучасних збройних конфліктів.

Стратегія розвитку Медичних сил Збройних Сил України до 2035 року визначає довгострокові цілі, спрямовані на створення сучасних, ефективних і технологічно розвинених медичних спроможностей. У документі акцентується увага на впровадженні ефективних методів лікування, реабілітації та профілактики. Запозичення позитивного досвіду країн НАТО в організації медичного забезпечення в надзвичайних ситуаціях сприятиме узгодженості можливостей України з міжнародними стандартами, формуванню єдиного національного медичного простору та створенню власної моделі реагування на надзвичайні ситуації – важливих кроків на шляху євроатлантичної інтеграції України.

Ключові слова: Організація Північноатлантичного договору, медичне забезпечення НАТО, медичне забезпечення Збройних Сил України.

Introduction

The North Atlantic Treaty Organization, also known as the North Atlantic Alliance or NATO is an international intergovernmental organization and a military-political alliance of 32 countries from North America and Europe that aim to achieve the objectives of the North Atlantic Treaty, signed in Washington on April 4, 1949. The Charter on a Distinctive Partnership from 1997 remains the foundational document governing Ukraine–NATO relations. Based on the 1997 Charter on a Distinctive Partnership between Ukraine and NATO, the NATO-Ukraine Commission (NUC) was established as the primary body for developing relations between Ukraine and NATO [1].

Medical support for the Armed Forces of Ukraine (AFU) and other components of defense forces is one of the effective mechanisms through which the state influences the quality of medical care provided to military personnel. It aims to achieve a high degree of order in the military healthcare system by developing and implementing standards, requirements, rules, technologies, works, and services that are applied within it. In Ukraine, military medical support has undergone radical changes since the onset of the Russian Federation's armed aggression against Ukraine in 2014. Initially, this occurred in the form of a hybrid war in Eastern Ukraine, during which a number of serious shortcomings in the combat readiness and operational capacity of the Armed Forces of Ukraine and other defense components were revealed. One of the ways to gain the necessary capabilities involves incorporating NATO standards into Ukraine's national legislation, which governs relations in the security and defense sector [2, 3].

Materials and Methods

To achieve the goal and fulfill the tasks, a special comprehensive program was developed based on a systematic approach and analysis. This program also utilized Ukrainian legislation concerning national defense, healthcare for military personnel, and scientific articles on the medical support of the Armed Forces of Ukraine.

The following methods were employed in the research process: historical-informational, semantic evaluation of scientific documents, observation, and structural-logical analysis.

This approach clearly outlined the relationship between the object and the subject of the research, allowing for a comprehensive assessment of the state of the object. It also identified influencing factors, based on which directions were determined for creating a database and methods for processing the obtained information.

Results

NATO's Strategic Concept of 2022 reaffirms that the Alliance's primary goal is to guarantee the collective defense of its members based on a "360-degree" approach. It also outlines NATO's core tasks: deterrence and defense, crisis prevention and resolution, and security through cooperation. In everyday life, security is key to our well-being, and NATO aims to guarantee the freedom and security of its members through political and military means.

Political: NATO promotes democratic values and enables member states to consult and cooperate on defense and security issues to address challenges, build trust, and ultimately prevent conflicts.

Military: NATO's primary obligation is the peaceful resolution of disputes. If diplomatic efforts fail, NATO has the military capacity to conduct crisis management operations. These operations are initiated in accordance with the collective defense clause of the founding treaty – Article 5 of the Washington Treaty – or under the mandate of the United Nations, either independently or in cooperation with other countries and international organizations [3].

- The **Washington Treaty**, or the North Atlantic Treaty, forms the foundation of the North Atlantic Treaty Organization (NATO). It was signed in Washington, D.C., on April 4, 1949, by twelve founding members of the Alliance. The Treaty derives its authority from Article 51 of the United Nations Charter, which affirms the inherent right of independent states to individual or collective defense. The Treaty is based on the principle of collective defense, enshrined in Article 5, which obligates Alliance members to protect one another and promotes solidarity within the Alliance. Despite changes in the security environment, the original Treaty has never been rewritten, and each member state can fulfill its obligations based on its own capabilities and circumstances. The Treaty is concise, consisting of only 14 articles, and inherently flexible in its scope. Its carefully crafted provisions were the result of months of discussions and negotiations preceding its signing. Once Belgium, Canada, Denmark, France, Iceland, Italy, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Portugal, the United Kingdom, and the United States resolved all issues, they finalized the document that established the North Atlantic Alliance.

- On April 4, 1949, twelve countries signed the North Atlantic Treaty in Washington, D.C., giving it the name "The Washington Treaty" in its honor. Under the Treaty, all NATO member states committed to sharing the risks, responsibilities, and benefits of collective defense, which is the core essence of the Alliance. In 1949, the primary goal

of signing the Treaty was to establish a mutual assistance pact to counter potential Soviet Union efforts to extend its influence from Eastern Europe to other parts of the continent. According to the Treaty, member states were required not to enter into any international agreements that would conflict with the Treaty. Additionally, the Treaty obligated them to uphold the purposes and principles of the UN Charter. Moreover, the Treaty emphasizes that NATO member states form a unique community of values, dedicated to the principles of individual liberty, democracy, human rights, and the rule of law.

- **Beyond collective defense and key values**, the Organization's spirit is defined by significant aspects such as the principle of consensus-based decision-making and the role of the consultation process. This is further supported by NATO's defensive character and flexibility.

- The signing of the Treaty led to the creation of the North Atlantic Alliance, though it evolved into a fully-fledged organization later on. In fact, the North Atlantic Treaty Organization (NATO) provides the structure for achieving the Alliance's goals. To this day, these goals have not undergone significant changes, and the Treaty itself has never been rewritten. The only "amendments" made over time were accession protocols that were added as new members joined NATO. This demonstrates the foresight of the Treaty's architects and their ability to combine international concerns and tasks with national interests.

Political Circumstances Leading to the Treaty's Creation:

1. After the end of World War II, the hostility that had characterized relations between the Soviet Union and Western countries since 1917 began to escalate again. The East-West confrontation was fueled by opposing interests and political ideologies. Tensions arose from peace agreements and reparations, and events such as the Berlin blockade in April 1948, the coup in Czechoslovakia in June 1948, and the immediate threat to the sovereignty of Norway, Greece, and Turkey further exacerbated the situation.

2. As Soviet dominance spread across several Eastern European countries, Western European nations feared that Moscow sought to impose its ideology and take control of all of Europe. Starting at the end of World War II in 1945, Western governments began reducing their defense structures and demobilizing. However, in January 1948, British Foreign Secretary Ernest Bevin emphasized the need for a "treaty of alliance and mutual assistance" – a defense alliance and regional grouping based on the UN Charter.

3. The United States agreed to provide military support to Europe only if Europe was unified. As a result, Belgium, France, Luxembourg, the Netherlands, and the United Kingdom signed the Brussels Treaty in March 1948, which established the Western Union. Aimed at strengthening ties between the participating countries while creating a system of collective defense, the Brussels Treaty later served as the foundation for the Washington Treaty.

4. Meanwhile, the United States Senate passed the Vandenberg Resolution – a document that was destined to change the course of U.S. foreign policy by creating a

constitutional procedure for U.S. participation in mutual defense mechanisms during peacetime.

5. The Basis for Transatlantic Treaty Negotiations the foundation for the start of negotiations on the transatlantic treaty was laid.

Treaty Duration

The negotiating parties did not have a unified position on the duration of the Treaty. Some preferred a long-term agreement, with the initial validity set at 20 years, while others feared that any period exceeding 10 years might appear as an unnecessary extension of wartime conditions. Ultimately, at the insistence of Portugal, the Treaty's duration was set at 10 years, after which it could be reviewed (Article 12). Only after the Treaty had been in effect for 20 years could a member state withdraw from the Organization (Article 13). To date, neither provision has been applied, meaning the Treaty has never been reviewed, and no member state has expressed a desire to withdraw from NATO [3, 4].

Development of NATO Operations' Medical Support

NATO operations in extreme conditions have driven the further development of the medical support field. Today, NATO military medicine is focused on utilizing advanced practices to optimize care for the wounded. The foundation is comprehensive training and planning.

The organization and planning of medical support for the population during medical protection measures must align with the provisions of Ukraine's new military doctrine, which considers the possibility of various types of modern warfare: global, regional, local, and armed conflicts. Contemporary armed conflicts are characterized by the unpredictability of combat operations and the distinctive armament used by opposing forces, including high-kinetic-energy projectiles and widespread use of explosive devices. These require new organizational solutions, significant medical knowledge, and efforts aimed at preserving the lives and capacity of the maximum number of injured individuals.

An essential component of Ukraine's integration into the global security space is cooperation with international intergovernmental organizations. The development of cross-border cooperation is based on the principles of planned integration with major global institutions, united by societal and universal values, reflecting Ukraine's national interests and harnessing additional potential. Currently, the key tasks for the relevant sector are the analysis and development of general approaches (action algorithms) for emergency situations in both peacetime and wartime, determining general mechanisms for organizing logistical support in the event of man-made disasters, natural catastrophes, and other extreme situations. Defining key indicators for the activities of international bodies and medical support systems should contribute to forming a unified national medical space as part of the national security system. The implementation of international experience in organizing medical assistance in emergencies into existing systems will help avoid or reduce the risks of duplication in the organization

of medical assistance, allowing the creation of a unified system of medical care modeled on treatment principles. This will enable resource determination and practices for providing medical aid to those affected. Ukraine's cooperation with NATO member countries in the military sphere is seen as an important element of partnership with the organization as a whole. The implementation of NATO standards and procedures through partnership in emergency response contributes to Ukraine's strategic goal of Euro-Atlantic integration. Interest in the experience of foreign military medical services, especially in NATO's medical support, has increased. In this regard, the analysis and evaluation of achievements in the field of military medicine are of significant importance.

The primary document regulating medical support in the United States is the military medical doctrine. There are several types of doctrines: the National Unified Doctrine of the U.S. Army, the Allied Doctrine of NATO Member Countries, and the Doctrine of Multinational Forces (NATO and other countries). Multinational doctrines ensure unification, standardization, and account for the specific features of national military healthcare systems. The provisions of allied or partner doctrines are formulated to ensure that the national priorities in the medical support of individual member countries do not hinder cooperation and collaboration.

Significant attention is given to NATO's medical support aspects, as reflected in the Alliance's Strategic Concept (April 29, 1999) and the MC Directive for Military Implementation of Alliance Strategy (June 14, 1996). The MC 319 directive ("NATO Principles and Policies for Logistics") emphasizes that general principles of logistics largely apply to the medical support of troops. However, specific medical factors must also be considered when organizing medical support.

In 1993, the NATO Military Committee developed the MC 326 directive ("Medical Support Precepts and Guidance for NATO"). Taking into account NATO's combat experience, the Committee of the Chiefs of Military Medical Services in NATO (COMEDS) developed a general medical support concept for the NATO Joint Armed Forces, known as the "NATO Medical Support Principles and Policies." This document aligns with the NATO Principles and Policies for Logistics and outlines operational principles of medical support while incorporating modern medical advancements. It establishes the principles and policies of NATO's medical support and presents a medical support concept to be used in developing national doctrines, concepts, plans, and procedures in member countries.

The principles and policies for decision-making apply to both peacetime and wartime, including peacekeeping, humanitarian operations, and peace-enforcement missions. The overall coordination of NATO medical support is entrusted to the COMEDS, which consists of the heads of the military medical services of NATO member states. COMEDS consolidates and coordinates military-medical development within the Alliance. Medical support matters in NATO are addressed exclusively within the framework of the national responsibility of member states. New NATO operations have drawn increased attention to the

need for coordination of medical assistance efforts during disaster relief and humanitarian operations. COMEDS' objectives include improving and expanding coordination, standardization, and interoperability in the medical field among member countries, as well as enhancing information exchange on organizational, operational, and procedural aspects of military medical services in NATO and partner countries.

COMEDS coordinates its activities with other NATO structures, including the NATO Standardization Office, the Joint Medical Committee, and the Medical Board of NATO's Supreme Commanders. Additionally, a Special Steering Group has been established to mitigate the consequences of the use of weapons of mass destruction, particularly in response to the threat posed by biological weapons [5].

To assist in fulfilling its tasks, COMEDS includes several working groups that address the following topics: military medical structures, operations and procedures, military preventive medicine, emergency medical care, military psychiatry, dental services, medical equipment, military pharmacy, food hygiene, food technology, veterinary medicine, medical training, and medical information management systems.

Currently, Ukraine's Law "On Amendments to Certain Laws of Ukraine Regarding Military Standards" aims to ensure maximum interoperability between the leadership of the Ukrainian Armed Forces (UAF) and other security sector formations, as well as with the armed forces of NATO member states. These changes fully extend to the medical support systems of the UAF and other military units [6].

The Strategic Defense Bulletin of Ukraine, approved by Presidential Decree on June 6, 2016, includes Operational Goal 4.2, which focuses on building a medical support system capable of providing proper medical care for all defense tasks. This involves implementing modern technologies for medical assistance and treatment of the wounded following medical care standards, clinical protocols, and other health sector standards. Ukraine's Military Medical Doctrine, approved by government resolution, identifies one of the key tasks of military medical support as developing and implementing unified approaches to preserving and promoting the health of service members, organizing and providing medical assistance in cases of injuries, damage, and diseases, and ensuring the swift recovery of combat readiness and work capacity. These goals align with NATO medical standards. The "Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine" doctrine establishes that medical support is provided within a unified medical space in compliance with healthcare legislation and medical care standards. It also emphasizes integrating the civilian healthcare system to offer medical assistance to service members when necessary. The Medical Forces Development Strategy of the UAF through 2035 outlines long-term objectives for the gradual creation of future Medical Forces. The strategy prioritizes the development and implementation of modern, effective medical technologies for care, treatment, and rehabilitation, along with preventive medical measures [7–9].

Discussion

Let's consider the general principles of NATO medical support [10].

1. Compliance with Humanitarian Conventions

Medical activities must be conducted in accordance with the provisions outlined in the Hague and Geneva Conventions. In situations where, for some reason, the provisions of these conventions cannot be fully adhered to in practice, a mandatory rule must be followed: all wounded and sick individuals must be treated without bias, taking into account their clinical needs and available medical resources.

2. Standards of Medical Support

The standards of medical support for NATO forces must be acceptable to all member countries. Regardless of the nature of the mission, the primary objective of the military healthcare system is to provide medical care standards as close as possible to those required in peacetime.

3. Health Maintenance and Disease Prevention

Medical support planning should include detailed measures to prevent diseases and other health threats as a key factor in maintaining the combat readiness of personnel.

4. Scope of Medical Assistance

Medical care is provided progressively, covering everything from preventive medicine, emergency (first) aid, resuscitation, and stabilization of vital functions to evacuation and specialized care.

5. Continuity of Medical Care

Patients moving through the medical system must receive continuous, substantial, and progressive medical care and treatment. Medical care and treatment must also be available throughout the evacuation process on the Declared Key Operational Principles

Authority. Responsibility. Mandatory Medical Support, etc.

1. Authority

Medical resources provided by NATO member countries are an integral part of NATO forces. Under normal circumstances, countries must use their own forces to provide medical care and treatment. Medical service units and formations must be deployed with their medical structures in strict accordance with the anticipated operational requirements. For non-NATO countries, this may include pre-deployment checks with inspections of agreed medical resources (if necessary). Medical units may have their own configuration or be reinforced by other modular units. The standards of medical care should be as close as possible to peacetime standards. This may involve personnel and/or equipment from other units. When expanding medical units, sufficient time must be allocated to maintain professional training standards.

2. Responsibility

NATO member countries retain ultimate responsibility for the medical support of their units and sub-units within NATO Forces.

3. Planning

Medical support planning is an integral part of combat operations planning. Such planning is carried out by experienced medical personnel who must be provided with data from operational medical intelligence.

4. Mandatory Medical Support

Medical resources required at the start of any operation must be sufficient for the collection, evacuation, treatment, and hospitalization of patients arriving daily. Factors such as the military situation, geography, climate, and medical resource readiness must be considered in the concept of medical support development and during planning.

5. Preservation of National Structures

National health and evacuation systems should be preserved to the greatest extent possible.

6. Transition to Crisis (Conflict) Situations

Medical support in emergencies should be based on the peacetime military healthcare system. Medical readiness and suitability must be at a level that ensures a smooth transition from peacetime to a conflict or crisis scenario.

7. Medical Standardization

National contingents should strive to achieve the highest possible level of standardization (compatibility, interoperability, interchangeability).

8. Medical Communication

An effective communication system must be established between national contingents, medical facilities, evacuation control points, and NATO medical personnel.

9. Medical Information Management

Effective management of medical information, particularly regarding patients, is a vital element of medical support planning. Multinational contingents should align medical principles, policies, and support concepts in their doctrines, concepts, directives, and procedures in agreement with other nations. Effective medical support within NATO's structure is regarded as a key to mission success. Currently, preparatory measures are underway to adapt Ukraine's defense system to NATO standards. In accordance with the Strategic Defense Bulletin of Ukraine, enacted by Presidential Decree No. 240 of June 6, 2016, the Ministry of Defense of Ukraine is modernizing its defense planning systems by introducing capability-based planning processes focused on threats. This type of planning is used by NATO member states.

Among the key requirements for this capability (functional group) is the ability to systematically adapt to quickly assess the status of local, regional, and national vital services according to the requests of the host (or attacked) country or an international organization to support operations (or emergencies), including the assessment of the current state of the medical service and the availability of medical services. Autonomous capability includes providing Level 2 (3) medical care, which involves receiving, stabilizing, and holding injured personnel until they can return to duty, as well as aeromedical evacuation to a deep logistics base or national medical systems.

Overview of Key Characteristics of the BiSC Capability Codes and Capability Statements Catalog (the BiSC Capability Codes and Capability Statements Catalog), distributed to EU countries and participants of the Mediterranean Dialogue and the Istanbul Cooperation Initiative (such as Afghanistan, Australia, Iraq, Japan, South Korea, Mongolia, New Zealand, Pakistan), is also proposed for use in Ukraine. The Catalog establishes a common understanding of capabilities in defense and operational planning, including minimum capability

requirements, target packages, capability reviews, risk assessments, and shared requirements. Capability codes represent a unique alphanumeric functional identifier, while the statements define the core requirements for units, taking into account all areas of development—such as refining guidance documents, organizational structure, training, equipment, technical support, command systems, personnel, logistics, and achieving interoperability. These codes and requirements are widely used across NATO structures, providing a common conceptual framework for describing capabilities and facilitating long-term and operational planning. The U.S. system for organizing medical support during emergencies is largely conceptual and doctrinal. It is important to note that the new U.S. defense strategy involves the global redistribution of forces, meaning that NATO's command and control systems are adapted through a common conceptual framework and principles for assessing required forces and assets.

To organize joint medical support and counter threats, NATO uses several key doctrines, including:

- **Allied Joint Doctrine for Medical Support:** This doctrine sets guidelines for medical support during NATO operations.
- **Allied Joint Civil-Military Medical Interface Doctrine:** This addresses the interaction between military and civilian medical systems.
- **Allied Joint Doctrine for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Defence (CBRN):** This outlines medical support in environments affected by chemical, biological, radiological, and nuclear threats.
- **Concept of Operations of Medical Support in CBRN Environments:** This concept covers medical operations in such hazardous environments.
- **Evolution of NATO Military Medicine**

NATO's military medicine has evolved, particularly due to operations in extreme conditions, focusing on optimizing care for the wounded. One of the core elements of this evolution is **comprehensive planning**, which allows for adapting to challenges posed by the quantity and quality of casualties, extreme environmental conditions, logistical limitations, and the reality that mission completion may take precedence over medical needs. The concept of military medicine is based on real-world experiences and lessons learned from ongoing military conflicts. One of the most significant advancements is the development and implementation of the **Joint Trauma System (JTS)**. This system ensures that every soldier injured in battle has the best chance of survival and the highest potential for recovery. The motto of the system is "The right patient, at the right time, at the right place, with the right care." The JTS is a coordinated effort aimed at providing comprehensive care to all injured patients and is integrated into local healthcare systems. Its main value lies in its ability to ensure the proper level of care for wounded patients using available resources for the best treatment outcomes.

The mission of the "**Joint Trauma System**" (JTS) is to coordinate trauma care through continuous improvement and evidence-based medical approaches. The value of the trauma care system is reflected in the development of over 36 clinical guidelines relevant to military physicians, grounded in scientific evidence, which have successfully

reduced morbidity and mortality from combat injuries. At each stage of care, the top priority is addressing the greatest potential threats within the scope of the mission. This concept, proven effective on the battlefield, has significantly lowered mortality rates.

The **trauma care system** represents organized and coordinated efforts across a defined geographical area, aimed at providing a full spectrum of care to all injured patients, integrated into the local healthcare system. Its core value lies in its ability to deliver appropriate care to wounded patients using available resources to achieve optimal treatment outcomes.

The current model of military trauma care is the **Joint Theater Trauma System (JTTS)**, which provides a systematic and comprehensive approach to coordinating battlefield care, minimizing morbidity and mortality, and optimizing essential care for casualties.

Objectives of the Joint Trauma System:

- **Organize and maintain a trauma registry** to store data and monitor care delivery and outcomes.
- **Ensure full access to registry data** for healthcare providers.
- **Provide a database** for generating reports for authorized government agencies.
- **Offer access to the database for approved researchers** through a bioethics committee.
- **Facilitate electronic collection and dissemination of patient data** to support continuous care and maintain long-term medical records.
- **Create and manage an outcome database** to analyze clinical decisions and assess treatment outcomes to improve care methods.
- **Provide timely and relevant information** on care and outcomes to the Ministry of Defense and other stakeholders.
- **Develop a research strategy** focused on reducing morbidity and mortality.
- **Standardize treatment approaches throughout the care process** and implement evidence-based clinical guidelines.
- **Enhance communication across all levels of care** to improve treatment coordination for injured patients [10–13].

A systematic **approach to casualty care** has demonstrably reduced morbidity and mortality during NATO military operations.

On **March 1, 2024**, President of Ukraine Volodymyr Zelenskyy signed **Law No. 10343** on the organization of appropriate medical support for the **Armed Forces of Ukraine (UAF)**. According to the bill's explanatory note, the law empowers the Ministry of Defense to approve **protocols and standards for pre-hospital and medical care** for the Security and Defense Forces based on **NATO standards**, as well as to oversee their compliance [14].

The Ministry of Defense is also authorized to approve the **list, quality standards, and minimum requirements for specialized medical products** used by the Security and Defense Forces during combat operations. The adoption of this law will ultimately help meet the needs of the Armed Forces by providing **modern, unified, and standardized medical equipment and sanitary facilities** to military units.

Conclusions

1. The analysis shows that currently there are no international or national recommendations regarding the existing systems of medical support organization for NATO units in emergency situations.

2. Positive experiences of NATO's medical support systems in emergency situations should be considered and integrated.

3. The adaptation of NATO's management and control systems experience should be carried out using a common conceptual framework and assessment principles of required forces and resources, aimed at mission accomplishment.

4. Organizing interaction between coordination and management bodies within the functional and territorial subordination framework during emergencies, both in peacetime and wartime, is one of the key conditions for the efficiency and effectiveness of medical support actions.

5. Implementing NATO's positive experience in organizing medical support during emergencies in Ukraine will help align the country's capabilities with international basic requirements.

6. Euro-Atlantic integration of Ukraine will contribute to the creation of a unified medical space within the state and the development of a national response model for emergency situations.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest in the preparation of this article.

Bibliography

1. North Atlantic Treaty Organization BiSC Capability Codes and Capability Statements. NATO Unclassified. Virginia, United States of America, January 2016. 399 p.
2. Шекера О. Г. Підвищення оперативної сумісності медичного забезпечення Збройних Сил України та НАТО. *Здоров'я суспільства*. 2016. № 3–4. С. 56–63.
3. The strategic concept of NATO – 2022 was adopted by the heads of states and governments at the Madrid NATO summit on June 29, 2022.
4. Badyuk M.I., Mykyta O.O., Hubar A.M. Substantiation of the model for standardizing medical support of the Armed Forces of Ukraine and assessing its effectiveness. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe* (East European Scientific Journal). 2016. Scientific 7. P. 37–46.
5. NATO "COMEDS", 2010. URL: <https://www.nato.int/cps/ru/natohq/topics 49168.htm>.
6. Implementation of NATO standards and their application in the activities of the Armed Forces of Ukraine: textbook. Kyiv: National Defense University of Ukraine named after Ivan Cherniakhovskyi, 2018. 112 p.
7. Доктрина медичного забезпечення сил оборони. ВКП 4-00(35)01.01. Затверджено Головнокомандувачем Збройних Сил України 11 листопада 2021 року (zareєстровано за № 3007/НВГС від 11 листопада 2021 року). Київ. 2021. 64 с.
8. Шекера О. Г., Стеблюк В. В., Киржнер Г. Д. Система медичного забезпечення Об'єднаних збройних сил НАТО. *Здоров'я суспільства*. 2016. № 3(1/2). С. 105–108.
9. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated October 31, 2018, No. 910 "On approval of the Military Medical Doctrine of Ukraine."
10. The president signed the law on medical support of the Armed Forces according to NATO standards. URL: <https://armyinform.com.ua/2024/03/01/prezydent-pidpysav-zakon-pro-medychne-zabezpechennya-zsu-za-standartamy-nato/>.

zakon-pro-medychne-zabezpechennya-zsu-za-standartamy-nato/.

11. NATO medical support principles and policy NATO Euro-Atlantic Partnership Council. URL: <https://usaisr.amedd.army.mil/cpgs.html>. http://milmed.org.ua/Publications/3_INATO.doc.

12. Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated December 26, 2019, No. 670 "On ensuring the functioning of the military standardization system."

13. Лівінський В. Г., Жаховський В. О., Швець А. В. Стандартизація медичного забезпечення у Збройних Силах України: стан та перспективи розвитку / В. Г. Лівінський, В. О. Жаховський, А. В. Швець, О. М. Іванько, Д. В. Ковида. *Український військово-медичний журнал*. 2023. № 1. Т. 4.

14. Decree of the President of Ukraine dated March 25, 2021, No. 121 "On the Strategy of Military Security of Ukraine."

References

1. North Atlantic Treaty Organization BiSC Capability Codes and Capability Statements. NATO Unclassified. Virginia, United States of America, January 2016; 399 p.
2. Shekera O.H. Improving interoperability between medical support of the Armed Forces of Ukraine and NATO. *Health of Society*; 2016; 3–4:56–63 (In Ukrainian).
3. The strategic concept of NATO – 2022 was adopted by the heads of states and governments at the Madrid NATO summit on June 29, 2022.
4. Badyuk M.I., Mykyta O.O., Hubar A.M. Scientific substantiation of the model for standardizing medical support of the Armed Forces of Ukraine and assessing its effectiveness. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe* (East European Scientific Journal); 2016; 7:37–46.
5. NATO (2010), "COMEDS". Available from: <https://www.nato.int/cps/ru/natohq/topics 49168.htm>.
6. Implementation of NATO standards and their application in the activities of the Armed Forces of Ukraine: textbook. Kyiv: National Defense University of Ukraine named after Ivan Cherniakhovskyi, 2018; 112 p.
7. Doctrine on medical support of defense forces. WCP 4-00(35)01.01. Approved by the Commander-in-Chief of the Armed Forces of Ukraine on November 11, 2021 (registered under No. 3007/NVGS from November 11, 2021). Kyiv, 2021; 64 p. (In Ukrainian).
8. Shekera O.H., Stebliuk V.V., Kyrzhner H.D. Medical support system of NATO Joint Armed Forces. *Health of Society* 2016; 3(1/2):105–108 (In Ukrainian).
9. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated October 31, 2018, No. 910 "On approval of the Military Medical Doctrine of Ukraine."
10. The president signed the law on medical support of the Armed Forces according to NATO standards. Available from: <https://armyinform.com.ua/2024/03/01/prezydent-pidpysav-zakon-pro-medychne-zabezpechennya-zsu-za-standartamy-nato/>.
11. NATO medical support principles and policy. NATO. Euro-Atlantic Partnership Council. Available from: <https://usaisr.amedd.army.mil/cpgs.html>. http://milmed.org.ua/Publications/3_INATO.doc.
12. Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated December 26, 2019, No. 670 "On ensuring the functioning of the military standardization system."
13. Livinskiy V.G., Zhahovskiy V.O., Shvets A.V., Ivanko O.M., Kovyda D.V. Standardization of medical support in the armed forces of Ukraine: status and prospects of development. *Ukrainian journal of military medicine*; 2023; 1; 4 (In Ukrainian).
14. Decree of the President of Ukraine dated March 25, 2021, No. 121 "On the Strategy of Military Security of Ukraine."

Information about the authors:

Shekera Oleh Gryhorovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine, Honored Doctor of Ukraine, Honorary Professor, Colonel of the Medical Service, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: associomed@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-3379>

Tsarenko Anatolii Volodymyrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: atsarenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-3673>

УДК 616

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.324>

ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ЯРЕМЧУК О. В., ТВЕРДА І. І., ФІТЬО Н. Р.

Комунальний заклад вищої освіти Львівської обласної ради «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського», м. Львів, Україна

Для кореспонденції: Тверда Ірина Іванівна, викладач кафедри внутрішньої медицини та управління охороною здоров'я, Комунальний заклад вищої освіти Львівської обласної ради «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського», вулиця Петра Дорошенка, 70, Львів, Львівська область, 79000

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

For correspondence: Tverda Iryna Ivanivna, Lecturer, Department of Internal Medicine and Healthcare Management, Municipal Institution of Higher Education of the Lviv Regional Council "Andriy Krupynskyi Lviv Medical Academy", 70 Petra Doroshenko str., Lviv, Lviv Region, 79000

Резюме. Актуальність. Гіпертонія, багатогранний розлад, на розвиток якого впливають генетичні, епігенетичні та фактори навколишнього середовища, становить значний ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Генетичні складові, а саме численні гени впливають на фенотип артеріального тиску через алельні ефекти окремих генів і взаємодію між генами. **Метою роботи** було визначення основних генетичних факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії. **Результати.** Незважаючи на наявність великої кількості ліків, досягнення ефективного контролю артеріального тиску залишається проблемою сучасної медицини. Саме це спонукає науковців до досліджень щодо визначення генетичних складових патогенезу захворювання і мішеней дії препаратів. Доведено, що як генетичні фактори, так і чинники навколишнього середовища беруть участь у гомеостазі артеріального тиску та розвитку гіпертензії. Встановлені фактори ризику, а саме ожиріння, незбалансоване харчування, куріння, вживання алкоголю, сидячий спосіб життя, надмірне споживання натрію та калію. Сучасні генетичні підходи допомагають зрозуміти основну біологію, встановити головні ланки патогенезу гіпертензії. Науковцями було встановлено, що такі генетичні фактори, як спадковість, генетичні мутації, фактори, що впливають на фенотип, епігенетичні фактори регулюють артеріальний тиск людини. Серед найголовніших є гени, які пов'язані з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостерон та ін.), гени, які відповідають за водно-сольовий баланс, та ті, що контролюють тонус судин (епоксіейкозатрієнова кислота і 20-гідроксіейкозатетраєнова кислота, тощо), гени, які регулюють ожиріння (ренін, альдостерон, глюкокортикоїдний рецептор, альдостеронсинтаза, кінза 1 та глюкокортикоїди). Було визначено, що вивчення гіпертензії та артеріального тиску за допомогою генетичних методів сприяє покращенню інтерпретації та визначенню генетичних факторів ризику, що підвищує клінічну корисність. **Висновки.** Показано, що визначення генетичних факторів покращує прогнозування ризику артеріальної гіпертензії, дає змогу своєчасно визначати групи пацієнтів, які мають фактори і проводити профілактику й ефективне лікування.

Ключові слова: кардіометаболічні фактори ризику, дисліпідемія, гіпертонія, епігенетика, патогенез.

Abstract. Background. Hypertension, a multifaceted disorder influenced by genetic, epigenetic, and environmental factors, poses a significant risk of cardiovascular disease. Genetic components, namely, numerous genes, influence the phenotype of blood pressure through the allelic effects of individual genes and interactions between genes. **The aim** of the study was to identify the main genetic risk factors for the development of hypertension. **Results.** Despite the availability of a large number of medications, achieving effective blood pressure control remains a challenge in modern medicine. This is what motivates scientists to conduct research to determine the genetic components of the disease pathogenesis and the target of drug action. It has been proven that both genetic and environmental factors are involved in blood pressure homeostasis and the development of hypertension. Risk factors have been identified, namely obesity, unbalanced diet, smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle, excessive sodium and potassium intake. Modern genetic approaches help to understand the basic biology and identify the main links in the pathogenesis of hypertension. Scientists have found that genetic factors such as heredity, genetic mutations, factors affecting the phenotype, and epigenetic factors regulate blood pressure. Among the most important are genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin II, renin, angiotensin-converting enzyme, aldosterone, etc.), genes responsible for water-salt balance and those that control vascular tone (epoxyecosatrienoic acid and 20-hydroxyecosatetraenoic acid, etc.), genes that regulate obesity (renin, aldosterone, glucocorticoid receptor, aldosterone synthase, kinase 1, and glucocorticoids). It has been determined that the study of hypertension and blood pressure using genetic methods improves the interpretation and identification of genetic risk factors, which increases clinical utility. **Conclusions.** It has been shown that the identification of genetic factors improves the predic-

tion of the risk of hypertension, timely identification of groups of patients with factors and prevention and effective treatment.

Key words: cardiometabolic risk factors, dyslipidemia, hypertension, epigenetics, pathogenesis.

Вступ

Артеріальна гіпертензія є складним захворюванням, яке розвивається внаслідок взаємодії багатьох генетичних факторів і факторів середовища. Причому значну роль відіграє не тільки генетична, а й епігенетична спадковість. Можна припустити, що артеріальна гіпертензія розвивається як наслідок «помилки» у злагоджених системах регуляції артеріального тиску. Помилки в каскаді молекулярних, біохімічних і генетичних процесів, які регулюють артеріальний тиск, зрештою мають достатній потенціал, щоб призвести до гіпертонії. Численні фактори зовнішнього середовища, що оточують організм під час його розвитку, повинні впливати на прояв генетичної інформації. Однак, незважаючи на значні дослідницькі зусилля, все ще важко ідентифікувати всі гени та/або інші генетичні детермінанти, які призводять до гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань. Це здебільшого тому, що ці захворювання зазвичай стають медичною проблемою в зрілому віці, хоча їх коріння можна простежити до ранніх стадій онтогенезу. Зв'язок між окремими періодами розвитку (наприклад, народженням і зрілим віком) має охоплювати зміни в експресії генів, що стосується епігенетичних явищ. Тому актуальним залишається питання визначення взаємодії між генами та середовищем, які можуть бути залучені до патогенезу гіпертензії.

Мета роботи – дослідити та визначити основні генетичні фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено пошук та аналіз наукових робіт авторів, які займаються дослідженнями в галузі патогенезу артеріальної гіпертензії, пошуку генетичних факторів її розвитку. Під час проведення дослідження було використано наукові методи для пошуку та вибору, як-от теоретичне узагальнення та групування, формалізація, аналіз, синтез та узагальнення отриманих результатів.

Результати та обговорення

Гіпертонія вражає понад один мільярд людей у всьому світі та є одним із головних факторів ризику серцево-судинних захворювань, основною причиною смерті у всьому світі [1, 2, 3]. Артеріальна гіпертензія – це захворювання серцево-судинної системи, що проявляється систематичним підвищенням артеріального тиску. Тому важливо своєчасно визначити осіб із високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії та попередити або відстрочити її появу [1, 4, 5].

Науковцями доведено, що розвиток артеріальної гіпертензії пов'язаний із генетичними факторами та факторами навколишнього середовища [6–10]. Гіпертонія – це багатофакторне захворювання, за якого змінюється взаємодія генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, що підтримують стабіль-

ний артеріальний тиск протягом усього життя. Було виявлено, що як генетичні ризики, так і ризики способу життя пов'язані з більшою поширеністю гіпертонії. На сьогодні визначені фактори ризику гіпертонії, серед яких – ожиріння, харчування, куріння, вживання алкоголю, відсутність фізичної активності, споживання натрію та калію [11–14]. Встановлено, що взаємодія між дієтою з високим вмістом солі та підвищеним рівнем тригліцеридів може мати синергічний біологічний вплив на ризик гіпертензії [15, 16, 17, 18, 19]. Серед факторів навколишнього середовища велике споживання солі є основною причиною підвищення артеріального тиску (АТ). Однак реакція АТ змінюється в окремих людей після споживання солі в їжі, що було відомо як чутливість до солі [11, 20, 27]. Знання про патогенез гіпертонії, що залежать від статі або інших факторів ризику, можуть покращити клінічну практику та політику охорони здоров'я шляхом адаптації втручань на основі визначення персоналізованого ризику [7, 22, 23, 24]. Активізація тромбоцитів також пов'язана з гіпертензією, і пентозофосфатний шлях має значення завдяки його функції в управлінні активними формами кисню (АФК), які можуть сприяти гіпертензії, пов'язаній з окислювальним стресом [25].

Високий кров'яний тиск є провідним спадковим фактором ризику інсульту й ішемічної хвороби серця. Щоб запобігти розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, клініцисти повинні мати можливість точно оцінити ризик розвитку артеріальної гіпертензії у пацієнта [2, 5, 26, 27]. Хоча фактори способу життя передбачають гіпертензію, такі поведінкові фактори по-різному підлягають вимірюванню та контролю. Навпаки, генетичні фактори зародкової лінії є фіксованими і, як відомо, сприяють ідентифікованому, а також важливому додатковому ризику. Встановлено, що більш ранній початок гіпертензії у батьків тісно пов'язаний із гіпертензією у нащадків [8, 23, 28, 29].

Незважаючи на значну спадковість, лише кілька генів однозначно пов'язані з фенотипом артеріального тиску, причому поширені однонуклеотидні поліморфізми (SNP) надають індивідуальний ризик підвищення середнього артеріального тиску. Ідентифікація генетичних детермінантів гіпертензії була найбільш успішною для ендокринних форм цього захворювання, які мають чітко визначені фенотипи, що дають можливість точно стратифікувати пацієнтів на однорідні когорти. Епігенетичні зміни, зокрема в модифікаціях гістонів, метилюванні ДНК і мікроРНК, відіграють ключову роль у розкритті складних молекулярних основ регуляції артеріального тиску [25, 30, 31]. Дослідження геномних асоціацій (GWAS) і дослідження змішаного картування в популяціях європейського походження виявили понад 200 генетичних локусів. Полігенні оцінки ризику використовуються для отримання індивідуальних значень загальної генетичної схильності до гіпертонії. Підвищення на 1 стандартне відхилення (SD) систолічного артеріального тиску й діастолічного артеріального

тиску за шкалою полігенного ризику призвело до підвищення ризику ранньої гіпертензії на 54 і 58 % відповідно [28, 32, 33, 34]. Останніми роками нові докази показали, що генетична сприйнятливість може взаємодіяти з факторами раннього віку на серцево-метаболічні результати, включно з гіпертензією [22, 35, 36]. У дослідженнях успішно використовують ізольовану генетичну інформацію для прогнозування початку гіпертонії шляхом побудови оцінок генетичного ризику на основі генетичних варіантів, пов'язаних з артеріальним тиском. Оцінки генетичного ризику для гіпертонії об'єднують статистично значущі поліморфізми SNP із GWAS у єдиний предиктор [28, 37].

Метаболіти арахідонової кислоти, отримані з цитохрому P450 (CYP), зокрема епоксидокотрієнова кислота (EETs) і 20-гідроксидокотетраєнова кислота (20-HETE), впливають на судинний тонус, функцію ендотелію та репропорцію натрію в нирках, спочатку були ідентифіковані як потенційні медіатори в розвитку гіпертензії в моделях на тваринах із чудовим статевоспецифічним ефектом. Кілька SNP також були визнані функціональними і в генах людини, які залучені до біосинтезу та метаболізму EET/20-HETE, як-от CYP2J2 та CYP4A11. У дослідженнях асоціації спостерігався специфічний для статі ефект, пов'язаний із поліморфізмом та експресією CYP4F2. Це відкриття вказує на те, що змінена біоактивність 20-HETE лежить в основі надмірної гіпертензії та пов'язаних із нею судинних змін, які спостерігаються частіше у чоловіків порівняно з жінками, і узгоджується з результатами експериментальних моделей [6].

Визначена важлива взаємодія між епігенетичними факторами та гіпертензією, що вказує на значущість метилювання ДНК як глобально, так і на рівні генів за наявності гіпертензії. Крім того, модифікації гістонів, включно з ацетилюванням і метилюванням, є важливими епігенетичними маркерами, пов'язаними з гіпертензією. МікроРНК здійснюють регуляторний вплив на гомеостаз артеріального тиску, націлюючись на ключові гени в альдостеронових і ренін-ангіотензинових шляхах. Прямі судинні та імунотропні функції ANRIL, прискорюючи кілька сигнальних шляхів (TNF- α -NF- κ B-ANRIL і YY1-IL6/8), сприяють системному запаленню, опосередковано впливаючи на розвиток кардіометаболічних захворювань. Це вказує на генетичну ознаку гіпертензії на рівні хромосомного локусу 9p21.3. Крім того, SNPs, включені в гаплотипи ризику для гіпертензії, можуть бути пов'язані з диференціальною експресією варіантів сплайсингу ANRIL [25, 38, 39, 40].

Наукові дослідження щодо ролі ожиріння в розвитку артеріальної гіпертензії встановили, що жирова тканина впливає на процес розвитку порушень функцій міокарда та морфологічних властивостей судин. Це пояснюється тим, що жирова тканина є джерелом тригліцеридів, жирних кислот і атерогенних фракцій холестерину. Крім того, вона активно синтезує компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS): ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостерон. RAAS залучена не тільки для підтримки гемодинаміки, а й відіграє ключову

роль у регуляції метаболічних процесів організму. Переходячи до сфери основних шляхів регуляції артеріального тиску, RAAS виступає як добре встановлений шлях, де ангіотензин II регулює баланс рідини й артеріальний тиск, стимулюючи вироблення альдостерону. Дослідження показують, що miR-21, мікроРНК, що регулюється RAAS-модульованим геном AGT, може ініціювати вироблення альдостерону та відігравати потенційну роль miR-21 у гіпертензії людини [24, 40, 41, 42, 43, 44].

Генетичні модифікації також залучені до регуляції судинної функції за гіпертонії. Зміни в метилюванні ДНК і модифікаціях гістонів можуть змінювати експресію генів, залучених до скорочення гладкої мускулатури судин, функції ендотелію та ремоделювання судин, сприяючи розвитку гіпертензії. Потрібно визначити специфічні генетичні зміни, пов'язані із залежною від судинної функції гіпертензією, і розробити цільову терапію для відновлення функції судин та зниження артеріального тиску [45, 46, 47].

Останніми роками менделівська рандомізація все частіше використовується для прогнозування ефективності та безпеки існуючих і нових препаратів для серцево-судинних факторів ризику та для вивчення можливості перепрофілювання наявних препаратів [48, 49, 50].

Менделівська рандомізація використовує генетичні варіанти як інструментальні змінні для надання доказів щодо передбачуваних причинно-наслідкових зв'язків між факторами ризику та результатами. Завдяки випадковому розподілу алелів під час формування гамет, менделівська рандомізація не зазнає впливу зворотного причинно-наслідкового зв'язку або змішування, що забезпечує більш надійні оцінки причинного ефекту [7].

Менделівський рандомізований підхід – це епідеміологічний дизайн дослідження, який інтегрує генетичну інформацію в традиційні епідеміологічні методи для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між біомаркерами, факторами ризику або способу життя та ризиком розвитку захворювання. Менделівські рандомізаційні дослідження часто покладаються на нову інформацію, отриману за результатами загальногеномних досліджень асоціацій щодо причинно-наслідкових зв'язків між генетичними варіантами та факторами ризику чи способу життя [49]. Аналіз менделівської рандомізації використовує генетичні варіанти, переважно однонуклеотидні поліморфізми, як передбачувані змінні фактора ризику. Цей принцип належить до другого закону Менделя про незалежну сегрегацію алелів генів, який стверджує, що ДНК передається від батьків нащадкам під час утворення гамет.

Дослідження генетично передбачених агоністів глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидних рецепторів (GIPR) щодо розвитку артеріальної гіпертензії показало, що GIPR-опосередковані рівні глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидів були суттєво пов'язані з рівнем холестерину та ризиком ішемічної хвороби серця. Це стало результатом незмішаної рівноваги зв'язку між варіантами в локусі GIPR і варіантами в SNRPD2, встановленому локусі ризику ішемічної хвороби серця [48], тоді як генетичні поліморфізми

SGLT2 [51], NEDD4L [52, 53], PAPP-A2 [54, 55], циклооксигеназа (ЦОГ)-2 [56] можуть бути залучені до чутливості до солі та розвитку артеріальної гіпертензії.

Генетично ожиріння пов'язане з кардіометаболічними факторами, як-от глікемічний профіль, артеріальний тиск і рівень ліпідів. Дослідження менделівської рандомізації показали, що підвищений рівень інсуліну та глюкози натщесерце, а також підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну пов'язані з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії.

Результати генетичних досліджень дозволили встановити зв'язок між гіпертензією, зумовленою ожирінням, та низкою генів, що беруть участь у секретії й метаболізмі альдостерону, зокрема глюкокортикоїдним рецептором, альдостеронсинтазою (CYP11B2), кіназою 1 і мутаціями, пов'язаними з глюкокортикоїдами. Саме глюкокортикоїди мутації мають зв'язок із схильністю до гіпертензії. Ще одним фактором ризику було визначено надмірну стимуляцію вироблення реніну через дефіцит вітаміну D. Такі зміни характерні для людей із зайвою вагою. Також було встановлено, що жирова тканина виробляє кортизол, який, зі свого боку, стимулює секрецію реніну, тим самим надаючи альдостероноподібний ефект через мінералокортикоїдну активність, що також може збільшити рівень інсулінорезистентності, яка активно впливає на ожиріння й артеріальний тиск [57, 58]. Доведено, що в розвитку інсулінорезистентності провідну роль відіграють близько 15 генів-кандидатів, включно з генами, що беруть участь у регуляції глюкозоліпідного обміну (мутації в субстраті рецептора інсуліну (IRS), глікогенсинтази, гормоночутливої ліпази, β 3-адренорецепторів, ліпопротеїнової ліпази, фактора некрозу пухлини, дискримінаційного білка) [57, 59, 60].

Інтеграція традиційних серцево-судинних факторів ризику з генетичними, соціально-економічними, поведінковими й екологічними чинниками може сприяти розробці точних моделей прогнозування ризику та персоналізованих підходів до лікування пацієнтів із гіпертензією.

Висновки

Отже, розвиток артеріальної гіпертензії залежить від багатьох факторів, навколишнього середовища та генетичних змін. Спосіб життя, ожиріння, метаболічні порушення, дисліпідемія, куріння та низька фізична активність є факторами ризику, що призводять до атерогенних порушень і розвитку артеріальної гіпертензії. Однак генетична схильність є ключовим чинником ризику виникнення та прогресування гіпертензії. До генетичних факторів, що впливають на регуляцію артеріального тиску, належать спадковість, мутації, чинники, які визначають фенотип, а також епігенетичні механізми. Серед найголовніших є гени, які пов'язані з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостеронін.), гени, які відповідають за водно-сольовий баланс, та ті, що контролюють тонус судин (епоксіейкозатрієнова кислота і 20-гідроксіейкозатетраєнова кислота, тощо), гени, які регулюють ожиріння (ренін, альдостерон, глюко-

кортикоїдний рецептор, альдостеронсинтаза, кіназа 1 та глюкокортикоїди).

Методи персоналізації лікування та орієнтації на потреби кожного пацієнта стосуються вдосконалення інструментів стратифікації ризику та оцінки генетичної схильності. Заходи щодо покращення способу життя передбачають здорове харчування, контроль ваги, фізичну активність і контроль рівня ліпідів у крові. Хоча статини залишаються основними препаратами для зниження рівня ліпідів, сьогодні доступні й інші варіанти лікування, які можуть бути підібрані індивідуально залежно від потреб пацієнта. Пошуки нових ефективних методів лікування тривають. Традиційні підходи до малих молекул також зазнали значних удосконалень, і до них приєдналися біологічні та РНК-цільові агенти. Інноваційні стратегії таргетування підвищили ефективність і значно покращили переносимість деяких із цих нових втручань. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на з'ясуванні специфічних генетичних змін, пов'язаних із гіпертензією, і розробці цільової терапії для відновлення судинної функції та зниження артеріального тиску.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Список літератури

1. Oparil S., Acelayado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifková R., Dominiczak A.F., Grassi G., Jordan J., Poulter N.R., Rodgers A., Whelton P.K. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. Vol. 4. P. 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
2. Feng L., Jehan I., de Silva H.A., Naheed A., Farazdaq H., Hirani S., et al. Prevalence and correlates of cardiometabolic multimorbidity among hypertensive individuals: a cross-sectional study in rural South Asia-Bangladesh, Pakistan and Sri Lanka. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. No. 9. P. e030584. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030584.
3. Zhou B., Perel P., Mensah G.A., Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18. No. 11. P. 785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8.
4. Carey R.M., Moran A.E., Whelton P.K. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022. Vol. 328. No. 18. P. 1849–1861. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
5. Dzaou V.J., Balatbat C.A. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019. Vol. 74. No. 3. P. 450–457. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
6. Fava C., Ricci M., Melander O., Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2012. Vol. 98. No. 3–4. P. 75–85. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2011.11.007.
7. de Ruiter S.C., Schmidt A.F., Grobbee D.E., den Ruijter H.M., Peters S.A.E. Sex-specific Mendelian randomisation to assess the causality of sex differences in the effects of risk factors and treatment: spotlight on hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2023. Vol. 37. No. 8. P. 602–608. doi: 10.1038/s41371-023-00821-1. PMID: 37024639.
8. Takase M., Hirata T., Nakaya N., et al. Associations of combined genetic and lifestyle risks with hypertension and home hypertension. *Hypertension Research*. 2024. Vol. 47. No. 8. P. 2064–2074. doi: 10.1038/s41440-024-01705-8.

9. Pratamawati T.M., Alwi I., Asmarinah. Summary of Known Genetic and Epigenetic Modification Contributed to Hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 2023. P. 5872362. doi: 10.1155/2023/5872362.
10. Olczak K.J., Taylor-Bateman V., Nicholls H.L., Traylor M., Cabrera C.P., Munroe P.B. Hypertension genetics past, present and future applications. *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 290. No. 6. P. 1130–1152. doi: 10.1111/joim.13352.
11. Filippou C., Tatakis F., Polyzos D., Manta E., Thomopoulos C., Nihoyannopoulos P., Tousoulis D., Tsioufis K. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 23. No. 1. P. 36. doi: 10.31083/j.rcm2301036.
12. Xie H., Li J., Zhu X., Li J., Yin J., Ma T., Luo Y., He L., Bai Y., Zhang G., Cheng X., Li C. Association between healthy lifestyle and the occurrence of cardiometabolic multimorbidity in hypertensive patients: a prospective cohort study of UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21. No. 1. P. 199. doi: 10.1186/s12933-022-01632-3.
13. Valenzuela P.L., Carrera-Bastos P., Galvez B.G., Ruiz-Hurtado G., Ordovas J.M., Ruilope L.M., et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. No. 18 (4). P. 251–275. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00437-9>.
14. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020. No. 75 (6). P. 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
15. Choi J.W., Park J.S., Lee C.H. Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. *PLoS One*. 2020. No. 15 (4). P. e0231707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231707>.
16. Gao Q., Lin Y., Xu R., Luo F., Chen R., Li P., Zhang Y., Liu J., Deng Z., Li Y., Su L., Nie S. Positive association of triglyceride-glucose index with new-onset hypertension among adults: a national cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2023. No. 22 (1). P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01795-7>.
17. Wang S., Wang Q., Yan X. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: a cohort study based on the China Health and Nutrition Survey (2009-2015). *BMC Cardiovasc Disord*. 2024. No. 24 (1). P. 168. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03747-9>.
18. Xu A.R., Jin Q., Shen Z., Zhang J., Fu Q. Association between the risk of hypertension and triglyceride glucose index in Chinese regions: a systematic review and dose-response meta-analysis of a regional update. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. No. 10. P. 1242035. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242035>.
19. Yang C., Song Y., Wang P. Relationship between triglyceride-glucose index and new-onset hypertension in general population—a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2024. No. 46 (1). P. 2341631. <https://doi.org/10.1080/10641963.2024.2341631>.
20. Liu Y., Shi M., Dolan J., He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *Journal of Human Hypertension*. 2020. No. 34 (2). P. 94–107. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0152-0>.
21. He F.J., Tan M., Ma Y., MacGregor G.A. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. No. 75 (6). P. 632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>.
22. Zucker R., Kovalerchik M., Linial M. Gene-based association study reveals a distinct female genetic signal in primary hypertension. *Human Genetics*. 2023. No. 142 (7). P. 863–878. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02567-9>.
23. Mueller F.B. AI (Artificial Intelligence) and Hypertension Research. *Current Hypertension Reports*. 2020. No. 22 (9). P. 70. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01068-8>.
24. Colafella K.M.M., Denton K.M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. No. 14 (3). P. 185–201. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189>.
25. Karabaeva R.Z., Vochshenkova T.A., Mussin N.M., Albayev R.K., Kaliyev A.A., Tamadon A. Epigenetics of hypertension as a risk factor for the development of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. No. 15. P. 1365738. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1365738>.
26. Wei L.K., Au A., Teh L.K., Lye H.S. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. No. 956. P. 561–581. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75.
27. Zhang D., Tang X., Shen P., Si Y., Liu X., Xu Z., et al. Multimorbidity of cardiometabolic diseases: prevalence and risk for mortality from one million Chinese adults in a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019. No. 9 (3). P. e024476. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024476>.
28. Vaura F., Kauko A., Suvila K., Havulinna A.S., Mars N., Salomaa V., FinnGen, Cheng S., Niiranen T. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2021. No. 77 (4). P. 1119–1127. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471>. PMID: 33611940.
29. Ambatiello L.G. [Stress-induced arterial hypertension]. *Ter Arkh*. 2022. No. 94 (7). P. 908–913. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201733>.
30. Padmanabhan S., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. No. 18 (4). P. 235–250. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>.
31. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nature Genetics*. 2019. No. 51 (1). P. 51–62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>.
32. Evangelou E., Warren H.R., Mosien-Ansorena D. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*. 2018. No. 50 (10). P. 1412–1425. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>.
33. Gurdasani D., Barroso I., Zeggini E., Sandhu M.S. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nature Reviews Genetics*. 2019. No. 20 (9). P. 520–535. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0144-0>.
34. Huang S., Wang J., Liu N., Li P., Wu S., Qi L., Xia L. A cross-tissue transcriptome association study identifies key genes in essential hypertension. *Frontiers in Genetics*. 2023. No. 14. P. 1114174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1114174>.
35. Liang J., Fu Z., Liu Q., Shen Y., Zhang X., Weng Z., Xu J., Li W., Xu C., Zhou Y., Gu A. Interactions among maternal smoking, breastfeeding, and offspring genetic factors on the risk of adult-onset hypertension. *BMC Medicine*. 2022. No. 20 (1). P. 454. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02648-y>.
36. Singh V., Van Why S.K. Monogenic Etiology of Hypertension. *Medical Clinics of North America*. 2024. No. 108 (1). P. 157–172. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.06.005>.
37. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. Genetic Polymorphisms in Hypertension: Are We Missing the Immune Connection?

American Journal of Hypertension. 2019. No. 32 (2). P. 113–122. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy168>.

38. Ismail N., Abdullah N., Abdul Murad N.A., Jamal R., Sulaiman S.A. Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in Cardiovascular Disease Complication of Type 2 Diabetes. *Diagnostics (Basel)*. 2021. No. 11 (1). P. 145. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010145>. PMID: 33478141.

39. Wang Y., Hu H., Yin J., Shi Y., Tan J., Zheng L., Wang C., Li X., Xue M., Liu J., Wang Y., Li Y., Li X., Liu F., Liu Q., Yan S. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity Post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biology*. 2019. No. 24. P. 101186. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101186>.

40. Sekar D. Circular RNA: a new biomarker for different types of hypertension. *Hypertension Research*. 2019. No. 42 (11). P. 1824–1825. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0302-y>.

41. Kara S.P., Ozkan G., Yılmaz A., Bayrakçı N., Güzel S., Geyik E. MicroRNA 21 and microRNA 155 levels in resistant hypertension, and their relationships with aldosterone. *Renal Failure*. 2021. No. 43 (1). P. 676–683. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1915800>.

42. Souza L.A.C., Worker C.J., Li W., Trebak F., Watkins T., Gayban A.J.B., Yamasaki E., Cooper S.G., Drumm B.T., Feng Y. (Pro)renin receptor knockdown in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates hypertension development and AT1 receptor-mediated calcium events. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2019. No. 316 (6). P. H1389–H1405. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00780.2018>.

43. Mohsin M., Souza L.A.C., Aliabadi S., Worker C.J., Cooper S.G., Afrin S., Murata Y., Xiong Z., Feng Earley Y. Increased (Pro)renin Receptor Expression in the Hypertensive Human Brain. *Frontiers in Physiology*. 2020. No. 11. P. 606811. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.606811>.

44. Sekar D., Shilpa B.R., Das A.J. Relevance of microRNA 21 in Different Types of Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017. No. 19 (7). P. 57. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0752-z>.

45. Ray A., Stelloh C., Liu Y., Meyer A., Geurts A.M., Cowley A.W. Jr., Greene A.S., Liang M., Rao S. Histone Modifications and Their Contributions to Hypertension. *Hypertension*. 2024. No. 81 (2). P. 229–239. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21755>.

46. Levy E., Spahis S., Bigras J.L., Delvin E., Borys J.M. The Epigenetic Machinery in Vascular Dysfunction and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017. No. 19 (6). P. 52. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0745-y>.

47. Sekar D. Comment on the potential role of microRNAs in hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2018. No. 32 (10). P. 639–640. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0104-8>.

48. Larsson S.C., Butterworth A.S., Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications. *European Heart Journal*. 2023. No. 44 (47). P. 4913–4924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad736>.

49. Benn M., Nordestgaard B.G. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovascular Research*. 2018. No. 114 (9). P. 1192–1208. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy045>.

50. Raina R., Krishnappa V., Das A., Amin H., Radhakrishnan Y., Nair N.R., Kusumi K. Overview of Monogenic or Mendelian Forms of Hypertension. *Frontiers in Pediatrics*. 2019. No. 7. P. 263. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00263>.

51. Jia H., Bao P., Yao S., Zhang X., Mu J.J., Hu G.L., Du M.F., Chu C., Zhang X.Y., Wang L., et al. Associations of SGLT2 genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Hypertension Research*. 2023. No. 46 (7). P. 1795–1803. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01301-2>.

52. Niu Z.J., Yao S., Zhang X., Mu J.J., Du M.F., Zou T., Chu C., Liao Y.Y., Hu G.L., Chen C., et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022. No. 24 (10). P. 1381–1389. <https://doi.org/10.1111/jch.14566>.

53. Ishigami T., Kino T., Minegishi S., Araki N., Umemura M., Ushio H., Saigoh S., Sugiyama M. Regulators of Epithelial Sodium Channels in Aldosterone-Sensitive Distal Nephrons (ASDN): Critical Roles of Nedd4L/Nedd4-2 and Salt-Sensitive Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. No. 21 (11). P. 3871. <https://doi.org/10.3390/ijms21113871>.

54. Wang Y., Jia H., Gao W.H., Zou T., Yao S., Du M.F., Zhang X.Y., Chu C., Liao Y.Y., Chen C., et al. Associations of plasma PAPP-A2 and genetic variations with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Journal of Hypertension*. 2021. No. 39 (9). P. 1817–1825. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002846>.

55. Sookaromdee P., Wiwanitkit V. Plasma PAPP-A2 and genetic variations with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2022. No. 40 (4). P. 837. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003082>.

56. Wang Y., Zhou Q., Gao W.H., Yan Y., Chu C., Chen C., Yuan Y., Wang K.K., Ma Q., Gao K., et al. Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Journal of Hypertension*. 2020. No. 38 (9). P. 1745–1754. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002473>.

57. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C., Gabbianelli R., Mazur A., Herceg-Čavrak V., Lopez-Valcarcel B.G., Brzeziński M., Lurbe E., Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021. No. 13 (11). P. 4176. <https://doi.org/10.3390/nu13114176>.

58. Pan S., Souza L.A.C., Worker C.J., Reyes Mendez M.E., Gayban A.J.B., Cooper S.G., Sanchez Solano A., Bergman R.N., Stefanovski D., Morton G.J., et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight*. 2024. No. 9 (6). P. e174294. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174294>.

59. Souza L.A.C., Earley Y.F. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Current Hypertension Reviews*. 2022. No. 18 (2). P. 101–116. <https://doi.org/10.2174/1570162X20666220127105655>.

60. Pan S., Souza L.A.C., Worker C.J., Reyes Mendez M.E., Gayban A.J.B., Cooper S.G., Sanchez Solano A., Bergman R.N., Stefanovski D., Morton G.J., et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight*. 2024. No. 9 (6). P. e174294. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174294>.

References

1. Oparil S, Acelayado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.

2. Feng L, Jehan I, de Silva HA, Naheed A, Farazdaq H, Hirani S, et al. Prevalence and correlates of cardiometabolic multimorbidity among hypertensive individuals: a cross-sectional study in rural South Asia-Bangladesh, Pakistan and Sri Lanka. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030584. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030584.
3. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8.
4. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022;328(18):1849–1861. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
5. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):450–457. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
6. Fava C, Ricci M, Melander O, Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012;98(3-4):75–85. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2011.11.007.
7. de Ruiter SC, Schmidt AF, Grobbee DE, den Ruijter HM, Peters SAE. Sex-specific Mendelian randomisation to assess the causality of sex differences in the effects of risk factors and treatment: spotlight on hypertension. *J Hum Hypertens*. 2023;37(8):602–608. doi: 10.1038/s41371-023-00821-1. PMID: 37024639.
8. Takase M, Hirata T, Nakaya N, et al. Associations of combined genetic and lifestyle risks with hypertension and home hypertension. *Hypertens Res*. 2024;47(8):2064–2074. doi: 10.1038/s41440-024-01705-8.
9. Pratamawati TM, Alwi I, Asmarinah. Summary of Known Genetic and Epigenetic Modification Contributed to Hypertension. *Int J Hypertens*. 2023;2023:5872362. doi: 10.1155/2023/5872362.
10. Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, Traylor M, Cabrera CP, Munroe PB. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med*. 2021;290(6):1130–1152. doi: 10.1111/joim.13352.
11. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D, Manta E, Thomopoulos C, Nihoyannopoulos P, et al. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):36. doi: 10.31083/j.rcm2301036.
12. Xie H, Li J, Zhu X, Li J, Yin J, Ma T, et al. Association between healthy lifestyle and the occurrence of cardiometabolic multimorbidity in hypertensive patients: a prospective cohort study of UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):199. doi: 10.1186/s12933-022-01632-3.
13. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Galvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(4):251–275. doi: 10.1038/s41569-020-00437-9.
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
15. Choi JW, Park JS, Lee CH. Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231707. doi: 10.1371/journal.pone.0231707.
16. Gao Q, Lin Y, Xu R, Luo F, Chen R, Li P, Zhang Y, Liu J, Deng Z, Li Y, Su L, Nie S. Positive association of triglyceride-glucose index with new-onset hypertension among adults: a national cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):58. doi: 10.1186/s12933-023-01795-7.
17. Wang S, Wang Q, Yan X. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: a cohort study based on the China Health and Nutrition Survey (2009–2015). *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):168. doi: 10.1186/s12872-024-03747-9.
18. Xu AR, Jin Q, Shen Z, Zhang J, Fu Q. Association between the risk of hypertension and triglyceride glucose index in Chinese regions: a systematic review and dose-response meta-analysis of a regional update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1242035. doi: 10.3389/fcvm.2023.1242035.
19. Yang C, Song Y, Wang P. Relationship between triglyceride-glucose index and new-onset hypertension in general population—a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Exp Hypertens*. 2024;46(1):2341631. doi: 10.1080/10641963.2024.2341631.
20. Liu Y, Shi M, Dolan J, He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *J Hum Hypertens*. 2020;34(2):94–107. doi: 10.1038/s41371-018-0152-0.
21. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632–647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
22. Zucker R, Kovalerchik M, Linial M. Gene-based association study reveals a distinct female genetic signal in primary hypertension. *Hum Genet*. 2023;142(7):863–878. doi: 10.1007/s00439-023-02567-9.
23. Mueller FB. AI (Artificial Intelligence) and hypertension research. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):70. doi: 10.1007/s11906-020-01068-8.
24. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):185–201. doi: 10.1038/nrneph.2017.189.
25. Karabaeva RZ, Vochshenkova TA, Mussin NM, Albayev RK, Kaliyev AA, Tamadon A. Epigenetics of hypertension as a risk factor for the development of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1365738. doi: 10.3389/fendo.2024.1365738.
26. Wei LK, Au A, Teh LK, Lye HS. Recent advances in the genetics of hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:561–581. doi: 10.1007/5584_2016_75.
27. Zhang D, Tang X, Shen P, Si Y, Liu X, Xu Z, et al. Multimorbidity of cardiometabolic diseases: prevalence and risk for mortality from one million Chinese adults in a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e024476. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024476.
28. Vaura F, Kauko A, Suvila K, Havulinna AS, Mars N, Salomaa V, FinnGen, Cheng S, Niiranen T. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021;77(4):1119–1127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471. PMID: 33611940.
29. Ambatiello LG. [Stress-induced arterial hypertension]. *Ter Arkh*. 2022;94(7):908–913. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201733.
30. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(4):235–250. doi: 10.1038/s41569-020-00466-4.
31. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9.

32. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x.
33. Gurdasani D, Barroso I, Zeggini E, Sandhu MS. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet.* 2019;20(9):520–535. doi: 10.1038/s41576-019-0144-0.
34. Huang S, Wang J, Liu N, Li P, Wu S, Qi L, Xia L. A cross-tissue transcriptome association study identifies key genes in essential hypertension. *Front Genet.* 2023;14:1114174. doi: 10.3389/fgene.2023.1114174.
35. Liang J, Fu Z, Liu Q, Shen Y, Zhang X, Weng Z, et al. Interactions among maternal smoking, breastfeeding, and offspring genetic factors on the risk of adult-onset hypertension. *BMC Med.* 2022;20(1):454. doi: 10.1186/s12916-022-02648-y.
36. Singh V, Van Why SK. Monogenic etiology of hypertension. *Med Clin North Am.* 2024;108(1):157–172. doi: 10.1016/j.mcna.2023.06.005.
37. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Genetic polymorphisms in hypertension: are we missing the immune connection? *Am J Hypertens.* 2019;32(2):113–122. doi: 10.1093/ajh/hpy168.
38. Ismail N, Abdullah N, Abdul Murad NA, Jamal R, Sulaiman SA. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in cardiovascular disease complication of type 2 diabetes. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):145. doi: 10.3390/diagnostics11010145. PMID: 33478141.
39. Wang Y, Hu H, Yin J, Shi Y, Tan J, Zheng L, et al. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biol.* 2019;24:101186. doi: 10.1016/j.redox.2019.101186.
40. Sekar D. Circular RNA: a new biomarker for different types of hypertension. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1824–1825. doi: 10.1038/s41440-019-0302-y.
41. Kara SP, Ozkan G, Yılmaz A, Bayrakçı N, Güzel S, Geyik E. MicroRNA 21 and microRNA 155 levels in resistant hypertension, and their relationships with aldosterone. *Ren Fail.* 2021;43(1):676–683. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915800.
42. Souza LAC, Worker CJ, Li W, Trebak F, Watkins T, Gayban AJB, et al. (Pro)renin receptor knockdown in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates hypertension development and AT1 receptor-mediated calcium events. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(6):H1389–H1405. doi: 10.1152/ajpheart.00780.2018.
43. Mohsin M, Souza LAC, Aliabadi S, Worker CJ, Cooper SG, Afrin S, et al. Increased (Pro)renin receptor expression in the hypertensive human brain. *Front Physiol.* 2020;11:606811. doi: 10.3389/fphys.2020.606811.
44. Sekar D, Shilpa BR, Das AJ. Relevance of microRNA 21 in different types of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(7):57. doi: 10.1007/s11906-017-0752-z.
45. Ray A, Stelloh C, Liu Y, Meyer A, Geurts AM, Cowley AW Jr, Greene AS, Liang M, Rao S. Histone modifications and their contributions to hypertension. *Hypertension.* 2024;81(2):229–239. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21755.
46. Levy E, Spahis S, Bigras JL, Delvin E, Borys JM. The epigenetic machinery in vascular dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):52. doi: 10.1007/s11906-017-0745-y.
47. Sekar D. Comment on the potential role of microRNAs in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2018;32(10):639–640. doi: 10.1038/s41371-018-0104-8.
48. Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications. *Eur Heart J.* 2023;44(47):4913–4924. doi: 10.1093/eurheartj/ehad736.
49. Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* 2018;114(9):1192–1208. doi: 10.1093/cvr/cvy045.
50. Raina R, Krishnappa V, Das A, Amin H, Radhakrishnan Y, Nair NR, Kusumi K. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr.* 2019;7:263. doi: 10.3389/fped.2019.00263.
51. Jia H, Bao P, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Hu GL, Du MF, Chu C, Zhang XY, Wang L, et al. Associations of SGLT2 genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Hypertens Res.* 2023;46(7):1795–1803. doi: 10.1038/s41440-023-01301-2.
52. Niu ZJ, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Du MF, Zou T, Chu C, Liao YY, Hu GL, Chen C, et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(10):1381–1389. doi: 10.1111/jch.14566.
53. Ishigami T, Kino T, Minegishi S, Araki N, Umemura M, Ushio H, Saigoh S, Sugiyama M. Regulators of epithelial sodium channels in aldosterone-sensitive distal nephrons (ASDN): critical roles of Nedd4L/Nedd4-2 and salt-sensitive hypertension. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3871. doi: 10.3390/ijms21113871.
54. Wang Y, Jia H, Gao WH, Zou T, Yao S, Du MF, Zhang XY, Chu C, Liao YY, Chen C, et al. Associations of plasma PAPP-A2 and genetic variations with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Hypertens.* 2021;39(9):1817–1825. doi: 10.1097/HJH.0000000000002846.
55. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Plasma PAPP-A2 and genetic variations with hypertension. *J Hypertens.* 2022;40(4):837. doi: 10.1097/HJH.0000000000003082.
56. Wang Y, Zhou Q, Gao WH, Yan Y, Chu C, Chen C, Yuan Y, Wang KK, Ma Q, Gao K, et al. Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Hypertens.* 2020;38(9):1745–1754. doi: 10.1097/HJH.0000000000002473.
57. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients.* 2021;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
58. Pan S, Souza LAC, Worker CJ, Reyes Mendez ME, Gayban AJB, Cooper SG, Sanchez Solano A, Bergman RN, Stefanovski D, Morton GJ, et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight.* 2024;9(6):e174294. doi: 10.1172/jci.insight.174294.
59. Souza LAC, Earley YF. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(2):101–116. doi: 10.2174/1570162X2066220127105655.
60. Pan S, Souza LAC, Worker CJ, Reyes Mendez ME, Gayban AJB, Cooper SG, Sanchez Solano A, Bergman RN, Stefanovski D, Morton GJ, et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight.* 2024;9(6):e174294. doi: 10.1172/jci.insight.174294.

Information about the authors:

Yaremchuk Oksana, Candidate of sciences in public administration, assistant at the department of internal medicine and health care management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-5167>, 210500@ukr.net

Tverda Iryna, Teacher at the Department of Internal Medicine and Health Care Management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0003-1356-5185>, iryna_tverda@ukr.net

Fito Nataliia, Teacher at the Department of Internal Medicine and Health Care Management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, fitonata75@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0315-3434>

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА

ТОМ 15 № 1 2025

Сайт: <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/home>

Підписано до друку: 20.05.2025.
Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 4,19.
Замов. № 0525/434. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.