

Стрес і гіпертензія за умов війни та COVID-19

Л.М. Самохіна, Ю. С. Рудик

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», Харків;
e-mail: lub.samokhina@gmail.com

Спільні механізми розвитку стрес-реакції організму за умов війни та пандемії COVID-19 стосуються їх гострого та хронічного перебігу, посттравматичного стресового розладу, ролі гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної, симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, дефіциту α -1-антитрипсину. Для розвитку стресзумовлених гіпертензивних змін характерні прояви активності ензимів незалежного від ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) ренін-ангіотензинової системи, експресії міРНК, пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин, зміни вмісту нейтрофілів та лімфоцитів, розчинного рецептора кінцевих продуктів глікозилювання. Розглянуті стресзумовлені гіпертензивні зміни за умов пандемії COVID-19 стосуються хронічного гіперзапалення, емоційної реакції, ефектів катехоламінів, активності хімази, окисно-відновного дисбалансу, пошкодження ДНК, стресу ендоплазматичного ретикулума. Підвищити ймовірність інфікування SARS-CoV-2 у пацієнтів з гіпертонією може взаємодія АПФ/АПФ2 і міРНК. Фактором тяжкості COVID-19 вважають клінічну депресію та низький імунітет та виділяють можливість негативного впливу антидепресантів. Більш агресивний перебіг COVID-19 у гіпертоніків пов'язують з низьким вмістом оксиду азоту. Стресзумовлені гіпертензивні зміни за умов війни стосуються розладів адаптації, підвищеної випадковості змін частоти серцевих скорочень, посттравматичного стресового розладу, розвитку артеріальної гіпертензії частково психологічного походження на тлі змін у центральній нервовій системі, імунітеті та поліморфізму гена АПФ I/D як показника витривалості.

Ключові слова: стрес; гіпертензія; COVID-19; війна.

ВСТУП

Нині основною проблемою для здоров'я стали гострі та хронічні стреси [1]. Протягом останніх років одна за одною відбуваються дві серйозні кризи [2]. З одного боку, у грудні 2019 р. виявили захворювання на новий вірус, пізніше названий коронавірусною хворобою 2019 р. (COVID-19), яке Всесвітня організація охорони здоров'я 11 березня 2020 р. оголосила надзвичайною ситуацією. Хвороба була визнана глобальною пандемією, що призвело до низки політичних змін і коригувань у суспільстві, впливу на людей стрес-факторів, у тому числі втрати роботи або нестабільності доходу, хвороб та смерті близьких, різких змін способу життя [2, 3]. З іншого боку, 24 лютого 2022 р. розпочалася російсько-українська війна (РУВ), яка разом

з пандемією COVID-19 викликала додатковий стрес та підвищену тривогу у різних регіонах. Ці два фактори створили обмеження, які вплинули на психічне здоров'я населення загалом. Зі зростанням інтенсивності бойових дій і досвіду військовослужбовців у останніх спостерігали зниження емоційної стійкості, посилення депресії, тривоги [4]. Дослідження предикторів психологічного оволодіння реакцією на негаразди під час збройного конфлікту на тлі COVID-19 показало, що високий моральний дух покращує результат стресової реакції [5]. При цьому комбіновані стимули можуть не забезпечувати фізіологічної користі [6], а загрозу безпеки, що сприймається, пов'язують з настроєм у суспільстві і вказують на важливість копінг-реакцій та емпіричного вивчення додаткових потенційних предикторів [5].

Основу сучасних підходів до діагностики та корекції психологічних наслідків війни становить концепція відстрочених реакцій на травматичний стрес [7]. Особливу увагу приділяють посттравматичному стресовому розладу (ПТСР), що призводить до частого співіснування з іншими захворюваннями, знижує якість життя пацієнтів та потребує високих щорічних витрат на лікування [8]. З часом нас очікує збільшення числа нових випадків посттравматичного стресу через поточну глобальну ситуацію — пандемію COVID-19 і збройні конфлікти, що продовжуються [7]. При цьому ПТСР виникає як запізнена і/або затяжна реакція на стресову подію або ситуацію (короткочасну або тривалу) виключно загрозливого чи катастрофічного характеру, які можуть викликати загальний дистрес майже у будь-якої людини. ПТСР розвивається у 20–25% людей, що піддалися стресовій дії, але ще зберегли своє фізичне здоров'я; серед поранених поширеність цих порушень — близько 40%. Загалом прояви ПТСР спостерігаються у 1–3% всього населення (у жінок приблизно у 1,5 раза частіше), а окремі компоненти цього розладу — у 5–15% населення. Симптоми ПТСР часто супроводжуються вживанням алкоголю, тютюну чи нікотину [9]. Схильність до алкоголю може бути зумовлена або неадекватним способом впоратися з ПТСР, або вразливістю, наприклад, за умов пандемії COVID-19.

Психосоціальний, або психічний стрес, став важливим фактором ризику, пов'язаним з високою частотою серцево-судинних подій [3], тривалий стрес — з патогенезом серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. При цьому вказують, що гіпертоніки більш схильні до стресової реакції, яка сприяє прогресуванню ССЗ [10]. Есенційна артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику ССЗ [10–12] та провідною причиною передчасної смерті у всьому світі [13–16]. На жаль, показники контролю над цим захворюванням нині залишаються недостатніми [17]. Кожну людину мають насторожити епі-

зоди підвищення артеріального тиску (АТ). Зараз за умов війни це можна спостерігати і у молодих здорових людей, і навіть у дітей. Крім того, серед пацієнтів з COVID-19 кількість смертей у 2,3 раза вища при наявності гіпертонії, ніж без неї [18]. Ключовий патофізіологічний фактор таких результатів пов'язаний із взаємодією шипоподібного білка SARS-CoV-2 з мембранопов'язаним ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АПФ2) клітини-господаря, що полегшує проникнення вірусу до організму [18, 19]. До того ж, під час надзвичайного стану, зумовленого захворюванням на COVID-19, у Японії (2020) спостерігали підвищення «офісного АТ» на тлі «білого халата», а також посилення стресу, пов'язаного з цим феноменом [20]. Фізіологічні зміни за умов стрес-реакції організму можуть бути і нечіткі, наприклад субмаксимальна частота серцевих скорочень і температура серця знижені (за «теплових» навантажень при 33°C щодо 13°C) [6]. Відзначені і численні випадки невиявленого адаптивного імунітету, поствакцинального чи пост-COVID-19-інфекції, у пацієнтів, які застосовували імунодепресанти [21]. При цьому лишається основне завдання для охорони здоров'я — мінімізація пізнього кардіометаболічного тягаря COVID-19, оптимізація стану серцево-судинної системи поза контекстом COVID-19 у майбутньому, розуміння соціальної ізоляції та її наслідків [3, 22], обтяжених військовими діями.

Спільні риси розвитку стрес-реакції організму за умов війни та пандемії COVID-19

У сучасній науковій літературі поняття «стрес» застосовують як напруження чи збудження під впливом зовнішніх стимулів, суб'єктивну реакцію, відображення внутрішнього психічного стану, емоції, процесів подолання, фізичну реакцію [7]. Розрізняють ще фрустрацію — негативний психічний стан, який виникає у разі неможливості задоволення потреб, тобто у ситуації невідповідності бажань наявним можливостям, і виявляється

як розчарування, тривога, роздратування і навіть розпач. Саме такі стани характерні для нинішньої ситуації – війни за умов переживання глобальної ситуації COVID-19. Стресові стимули загалом спричинюють активацію мигдалеподібного тіла, яке потім через зв'язки з гіпоталамусом призводить до активації осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної, симпатичної нервової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [3].

Стрес, як відомо, може бути гострим, що триває від кількох секунд до декількох днів і навіть тижнів, або хронічним, який триває місяці або роки [3, 23]. До хронічного стресу можуть відносити і дрібніші, менш значні, мікростреси, які включають рух у годину пік, соціальну адаптацію та ізоляцію, як у разі нинішньої глобальної пандемії COVID-19, а також роботу чи особисте життя. Гострі стресори, як правило, викликають серцево-судинні реакції, а хронічні – сприяють прогресу захворювання та погіршенню довгострокових результатів. Більш тривалі періоди стресу або кілька окремих його епізодів (збройний конфлікт або війна на фоні COVID-19) можуть підсумовуватись і призвести до підвищеного ризику захворювання з часом. Однак довільне відокремлення гострого стресу від хронічного вважають проблематичним, оскільки психологічні наслідки конкретного стресора зберігаються довгий час після закінчення події.

Найпотужнішим стимулом для емпіричних досліджень є війна [24]. До кінця 70-х років ХХ століття накопичено значні дані про психопатологічні та особистісні розлади у учасників війни (В'єтнам). Схожа симптоматика виявлялася і у осіб, які постраждали у інших ситуаціях, близьких до тяжкості психогенного впливу. У зв'язку з тим, що цей симптомокомплекс не відповідав жодній із загальноприйнятих нозологічних форм, і у 1980 р. М. Горовіц запропонував виділити його як самостійний синдром у контексті тривожних розладів і ввів термін ПТСР. Надалі були розроблені його діагностичні критерії, прийняті спочатку для американської класифікації пси-

хічних захворювань (DSM-III і DSM-II-R), а пізніше (практично без змін) – для міжнародного класифікатора хвороб МКХ-10. Відомо, що ПТСР під час війни опосередковує зв'язок між впливом стресу та ССЗ пізнього віку [25]. Стресори війни та як наслідок ПТСР досить поширені у когорті людей похилого віку, які пережили війну у молодому віці. Наслідки психічного здоров'я можуть мати відношення і до тих, хто вижив після COVID-19, причому розповсюдженість ПТСР становить 20%, 22% – тривога, 36% – психологічний стрес та 21% – депресії [22]. Зі збереженням тривожних симптомів через 12 міс пов'язують АГ, тривогу, депресії тощо.

Нові дані свідчать про те, що вирішальну роль у запобіганні інфекції SARS-CoV-2 відіграє α -1-інгібітор протеїназ або α -1-антитрипсин, циркулюючий білок із захисною дією на легені та інші життєво важливі органи [26]. Пацієнти з його дефіцитом можуть отримати лише незначну користь від поточних вакцин проти COVID-19. α -1-Інгібітор протеїназ має протизапальні властивості та сприяє виживанню клітин при гострому ураженні легень. Він здатен зв'язуватись з білками теплового шоку, зокрема з HSP70 [27]. Як внутрішньоклітинний, так і позаклітинний HSP70 відіграють важливу роль у відповіді організму на стрес [28]. Підвищення вмісту позаклітинного HSP70 діє як «попереджувальний сигнал», стимулюючи імунну відповідь, вивільнення прозапальних цитокінів, внутрішньоклітинний – пригнічує запальну передачу сигналів і підтримує цілісність клітин через згортання пошкоджених білків, запобігання їх агрегації. Регуляція системи HSP опосередковує термостійкість людини і визначає ключову характеристику акліматизації до тепла для тих, хто піддається впливу суворих умов (наприклад, солдатів).

Деякі особливості розвитку стресумовлених гіпертензивних змін

Хронічний токсичний стрес, до якого людина не здатна пристосуватися або подолати,

сприяє кумулятивній фізіологічній дисрегуляції та кінцевому занепаду багатьох систем організму, включаючи неврологічні та серцево-судинні функції [23]. Гострий психічний стрес може погіршувати когнітивну функцію гіпертоніків без явних цереброваскулярних наслідків або ризику інших судинних факторів [29]. Для оцінки таких когнітивних функцій, як увага, виконання та психомоторна активність широко використовується оцінка часу реакції, що затримується при гіпертонії. І гострий, і хронічний стрес активують симпатичну нервову систему, при цьому вивільняється норадреналін, що викликає звуження судин та активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі [23]. Як наслідок виділяється кортикотропін-рилізінг-фактор з нейронів паравентрикулярного ядра, аденокортикотропний гормон з передньої частини гіпофіза, катехоламіни та глюкокортикоїди з надниркових залоз, збільшується вміст мінералокортикоїдів, альдостерону. Вказують на стресіндуковану гіперреактивність альдостерону і при гіпертонічній хворобі [10]. Гострий психосоціальний стрес у гіпертоніків порівняно з нормотоніками сприяє збільшенню вмісту альдостерону у плазмі крові до та протягом 1 год після припинення стандартизованого стрес-тесту Трієра. Безперервна активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі призводить до тривалого пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин [23]. У результаті збільшується вивільнення цими клітинами запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-8, С-реактивного білка, інгібітора активатора плазміногену-1 та активних форм кисню (АФК), що спричинює зміни судинного тону, ремоделювання судин та розвиток атеросклерозу.

Психоемоційне навантаження може сприяти розвитку специфічних гіпертензивних змін, пов'язаних з активністю ензимів незалежного від АПФ шляху ренін-ангіотензинової системи (РАС), а саме тоніну, хімази, катепсину G, що зумовлено розвитком окисного

стресу [30]. Хронічний стрес може призводити до зниження активності протеїназ (еластаз, кальпаїнів), α -2-макроглобуліну, змін вмісту нетрипсиноподібних протеїназ (хімаза, калікреїн III або простатспецифічний антиген, калікреїн гК9, частково тонін), α -1-інгібітора протеїназ, загалом до пригнічення системи протеїназа-інгібітор протеїназ [30, 31]. Тривалий емоційний стрес, коли гіпертензія не розвивається, у щурів призводить до незначної активації вазоконстрикторних ефектів за рахунок нетрипсиноподібних протеїназ – хімази, катепсину G [30].

Ключову ефекторну роль у патофізіологічній відповіді на гострий психічний стрес відіграють ендотеліальні клітини, що пов'язують зі стимулюванням периферичних симпатичних нервів, збільшенням локально доступного норадреналіну [3]. Останній має первинний вплив на ендотеліальні клітини через α -адренорецептори, що призводить до посилення регуляції молекул адгезії та вивільнення хемокінів. Ці ефекти вдруге посилюються завдяки зв'язуванню норадреналіну з поверхневими рецепторами макрофагів і гладеньком'язових клітин судин. Супутня ендотеліальна дисфункція та підвищена проникність ендотеліальних клітин можуть призвести до запалення судин, фіброзу та подальших серцево-судинних змін. При цьому слід нагадати, що поздовжньо орієнтованими ендотеліальними клітинами, що становлять ендотелій, вистелена інтима – внутрішній шар артеріальної стінки. Наступним шаром є адвентиція, що складається зі сполучної тканини, фібробластів, макрофагів та опасистих клітин. Адвентиція інервується вегетативними нервами із закінченнями у адвентиційних опасистих клітинах. Симпатичні нервові волокна вивільняють норадреналін, який через α -1-рецептори викликає вазоконстрикцію. Велику товщину інтими-медії сонних артерій відзначають у людей з низьким соціально-економічним статусом і внаслідок тривоги, депресії. Повторні та тривалі епізоди стресу призводять до посилення вазоконстрикції,

ендотеліальної дисфункції, гіпертрофії судин та змін їх архітектури, що включає зменшення діаметра просвіту та щільності мікросудин. Це відбувається паралельно зі збільшенням ригідності великих артерій внаслідок відкладення колагену та втрати еластину, глікозаміногліканів у судинному матриксі. Таке ремоделювання пов'язане зі змінами концентрації вазоактивних речовин (оксид азоту, ангіотензину II (АП) та норадреналіну), розвитком АГ. Зростання пульсового тиску, що виникає головним чином внаслідок підвищеної ригідності великих артерій, є важливим фактором ризику смертності від ССЗ, що не залежить від абсолютного АТ. Підвищений пульсовий тиск, який передається на ендотелій капілярів, сприяє подальшому пошкодженню ендотеліальних клітин.

У гіпертоніків високий вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (EMPs), (CD31+/41-, CD144+, CD62e+), що корелює з систолічним АТ, індексом аугментації, швидкістю пульсової хвилі [32]. Відповідальними за розвиток ендотеліального пошкодження та судинної жорсткості вважають окисний стрес та хронічне запалення [14]. При цьому концепція окисного стресу залишається однією з найбільш підкріплених теорій, що пояснюють механізм старіння [33]. Збільшенню окисного стресу також сприяє запальна реакція, що спостерігається при АГ [24]. Для контролю цього процесу важливим є ідентифікація маркера простого та раннього запалення, такого як відношення вмісту нейтрофілів та лімфоцитів (NLR). NLR має тенденцію до підвищення і серед пацієнтів з нормальним тиском, у стані перед гіпертензією та на 1-й стадії систолічної АГ. Збільшення NLR спостерігають у гіпертоніків із тривалістю захворювання 1-2 роки.

Як маркер, пов'язаний із запаленням, розглядають розчинний рецептор кінцевих продуктів глікозилювання (sRAGE) [34]. Вміст останнього однаковий у пацієнтів з гіпертензією та з нормальним тиском і не корелює з «офісним» та 24-годинним АТ. Однак при

поділі пацієнтів із гіпертензією, з урахуванням субклінічних початкових ознак ураження органів-мішеней, виявляли, що вміст sRAGE нижчий у групі з ураженнями, ніж без них та у людей з нормальним тиском. За умов гіпертензії вміст sRAGE обернено пов'язаний з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. У пацієнтів з легкою гіпертензією низький вміст циркулюючих sRAGE може бути дуже раннім маркером субклінічних ознак ураження, припускаючи можливу участь окисного стресу у початкових кардіальних змінах при АГ. Вказують також на викликану тяжким стресом активацію PAC та прозапальних цитокінів у головному мозку, що сприяє травматичній сенсibilізації гіпертонічної реакції на АП і розвитку АГ [35]. Щури-самці лінії Sprague-Dawley, які зазнали стресу внаслідок підшкірної інфузії АП протягом 2 тиж, мали посилену гіпертензивну відповідь ($40,2 \pm 3,9$ мм рт. ст. порівняно з $20,5 \pm 4,5$ мм рт. ст. у контролі) та експресію мРНК або білків PAC і прозапальних цитокінів, маркерів мікроглії або резидентних макрофагів ЦНС.

Важливу роль у формуванні відповіді організмів на стреси відіграють мікроРНК (міРНК) [36]. Ефекти змін експресії міРНК пов'язані і з високим ризиком гіпертонічної хвороби, ремоделюванням серцево-судинної системи [37, 38]. Вказують на значне зниження систолічного АТ до $21,1$ мм рт.ст. та збільшення експресії міРНК-133а після 6 міс ниркової симпатичної денервації [37]. При гіпертензії відзначають порушення експресії міРНК-126-3p, 182-5p і 30a-5p [38].

Гіпертензивні зміни мають віковий характер, зокрема високий АТ – основний фактор ризику смерті, поширені серед людей похилого віку [39]. Підтверджено також ранню вегетативну дисфункцію у дітей, батьки яких мали гіпертонічну хворобу, що пов'язано з системним підвищенням вмісту АФК та АТ [40]. Серцевий симпато-вагальний баланс (LF/HF – співвідношення низькочастотного компонента спектра до високочастотного), вміст маркерів окисного стресу (перекис

водню та супероксиданіон) помітно збільшені у малорухливих нащадків гіпертоніків порівняно з нормотоніками та фізично активними людьми. Важливі кореляції спостерігають між LF/HF, діастолічним АТ та вмістом перекису водню.

Варто також відзначити існування замаскованої (прихованої) неконтрольованої гіпертензії, що характеризується невідповідністю між вимірами АТ вдома і у клініці [41]. Це часто недодіагностована форма, пов'язана з високим ризиком гіпертензивних ускладнень та захворюваністю. При цьому особливо ефективне амбулаторне моніторування АТ, що визначається як «еталонний стандарт» для діагностики АГ. Позитивний результат моніторування, отриманий під час стресу, може стати нормальним після повторення у ненапружений час, тому пропонують у пацієнтів реалізувати рутинну передтестову оцінку стресових ситуацій. Ця стратегія підвищить точність амбулаторного моніторування та дасть змогу уникнути хибнопозитивних результатів.

Стресумовлені гіпертензивні зміни за умов пандемії COVID-19

Руйнівну дію SARS-CoV-2 пов'язують з гіперсекрецією ІЛ-6 [42]. При цьому хронічний стрес та гіперзапалення за умов COVID-19 зумовлюють недостатність глюкокортикоїдів. Вказують на часткове порушення регуляції периферичного та центрального імунітету. Взаємодія тканин, органів та збудників є складним стресовим процесом [43]. Емоційна реакція людини (тривога, страх і т.д.) збільшує стрес пацієнтів, катехоламіни вивільняються у великих кількостях, що пов'язано з АТ, перфузією крові, ішемічною хворобою серця та раптовою смертю. Фактором тяжкості COVID-19 може бути клінічна депресія та подальший низький імунітет [44]. Метааналіз клінічних досліджень дав змогу встановити, що вживання антидепресантів, наприклад флувоксаміну, може значно зменшити тяжкість наслідків COVID-19. При

цьому важливо зазначити, що п'ять досліджень не показали істотного ефекту, і в одній статті відзначено негативний вплив антидепресантів на прогноз COVID-19. Показано також, що у більшості пацієнтів із розсіяним склерозом, які отримували імуносупресивний препарат фінголімод, після повної вакцинації BNT162b2 SARS-CoV-2 не вироблявся захисний рівень гуморальної та адаптивної клітинної імунної відповіді IgG [45].

Ключовими медіаторами при COVID-19 вважають катехоламіни [18]. Високий їх вміст має пряму міокардіотоксичність і може призвести до порушення мікроциркуляції, спазму судин та аритмії [43]. Катехоламіни потенційно впливають на чотири основні осі у пацієнтів з COVID-19, а саме: (1) цитокіни, імунну та гематологічну системи; (2) ренін, ангіотензин, альдостерон та серцево-судинна система; (3) вентиляція, перфузія та легенева система; (4) метаболізм глюкози та ендокринна система [18]. Далі ці системи чи осі зв'язуються між собою. Катехоламіни модулюють кілька компонентів імунної системи, у тому числі опосередковане α -2-адренорецепторами пригнічення антигенпрезентуючих клітин (наприклад, клітин Лангерганса), проліферації Т-лімфоцитів та стимуляцію продукції цитокінів. Загалом, вони можуть пригнічувати опосередковану Т-хелперами цитокінову відповідь 1-го типу (включає ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12, інтерферон- γ та фактор нерозпухлин α) і посилювати клітинну відповідь Т-хелперів 2-го типу. Стимуляція α -1-адренорецепторів катехоламінами у системній судинній мережі може діяти синергічно з надлишком АП (результат інфекції SARS-CoV-2), викликаючи сильну вазоконстрикцію та помітне підвищення судинного опору. Ефект катехоламінів на β -1-адренорецептори у нирках збільшує секрецію реніну, і як наслідок – АП, що призводить до АГ. Катехоламіни можуть прискорювати небезпечні для життя декомпенсації, особливо на тлі COVID-19. Хронічно підвищені їх концентрації та асоційована гіпертензія призводять до ремоде-

лювання коронарних, цереброваскулярних та інших системних артерій, сприяти інсульту, інфаркту міокарда та мікросудинній ішемії за умов накладання гемодинамічних стресорів. Хронічна гіпертензія та високе постнавантаження спричиняють потовщення міокарда та можливу серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. Цей стан скоріше за все опосередкований токсичними концентраціями катехоламінів, що призводять до загибелі клітин міокарда, фіброзу та дилатації шлуночків із систолічною дисфункцією. Істотне збільшення вмісту катехоламінів, що спостерігають у пацієнтів у критичному стані, можуть сприяти збільшенню летальності за COVID-19, невідкладних гіпертензивних станів з інсультом, розшарування аорти, стресіндукованої (такоцубо) кардіоміопатії. Синдром такоцубо викликається викидом катехоламінів за умов цитокінового шторму, який спостерігається при COVID-19 частіше у жінок похилого віку [46].

Вказують і на патофізіологічне значення окисно-відновного дисбалансу при COVID-19 [33, 47, 48] та гіпертензії [49]. Накопичення вільних радикалів у поєднанні з ослабленою антиоксидантною системою призводить до окисного стресу, що посилює респіраторні захворювання, включаючи COVID-19 [48]. При цьому знижується концентрація вітамінів А, С та Е, вміст Se, Zn, Mg та Cu у плазмі крові. Маркер окисного стресу, 8-ізопростагландин F_{2α}, значно вищий, а вміст малонового діальдегіду нижче у пацієнтів із COVID-19. Біохімічні аналізи також підтверджують значне збільшення утворення вільних радикалів та зниження вмісту сечової кислоти [47]. Вказують на позитивний зв'язок між концентрацією молекул міжклітинної адгезії 1 та молекул адгезії судинних клітин 1 у сироватці крові та негативний зв'язок між кількістю одноелектронних оксидантів та смертністю. За вмістом ІЛ-17с та стромального лімфопоетину тимуса визначають необхідність призначення інтенсивної терапії таким пацієнтам.

Збільшення внутрішньоклітинних АФК

призводить до окисного пошкодження ДНК [50, 51]. Оцінка ролі варіантів гена репарації ДНК [крос-комплементарного гена 4 (XRCC4) rs28360071, rs6869366 та крос-комплементарного гена 1 (XRCC1) rs25487] у сприйнятливості до COVID-19 у турецькій популяції дала змогу виявити, що XRCC4 rs6869366 та XRCC1 rs25487 пов'язані з підозрою на COVID-19 та клінічним перебігом [51]. При цьому АГ була найчастішим супутнім захворюванням (26%). У групі пацієнтів частота генотипу XRCC4 rs6869366 G/G та алелю G були збільшені порівняно з контролем, тоді як частоти генотипу XRCC4 rs6869366 G/T та T/T виявилися вищими у контролі. Для XRCC1 rs25487 генотипи A/A та A/G значною мірою пов'язані з COVID-19. Усі пацієнти, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, мали генотип XRCC4 rs6869366 G/G.

Геном коронавірусу кодує низка структурних білків, включаючи шип, оболонку, мембрану, нуклеопротеїн та гемаглютинін-естеразу [52]. Різні ушкодження стимулюють фосфорильовання еукаріотного фактора ініціації (eIF)2α, названого «інтегрованою реакцією на стрес». Запускають цю реакцію чотири стресчутливі кінази: протеїнкіназа R (PKR) відповідає на цитозольну дволанцюжкову (ds) РНК; PKR-подібна кіназа ER (PERK) виявляє стрес ER; гемрегульований інгібітор реагує на дефіцит заліза та окисний стрес; серин/треонінпротеїнкіназа 2 активується при амінокислотному голодуванні. Коронавіруси призводять до значного стресу ER, запускаючи PERK. Багато коронавірусів людини, включаючи hCoV-229E, OC43, NL63 і HKU-1, викликають лише легкі респіраторні симптоми, але зоогенні коронавіруси – важкий гострий респіраторний синдром (SARS)-CoV-1, SARS-CoV-2 та близькосхідний (MERS)-CoV з тяжким ушкодженням респіраторного епітелію, що може довести до смерті. Активація окисного стресу у мавп, інфікованих SARS-CoV-1, призводить до тяжкого ушкодження легень та прозапальної реакції господаря [50].

Інфекції SARS-CoV-2 порушують баланс

вмісту Ca^{2+} через опосередковану стресом розгорнуту білкову відповідь ER [53]. Туніміцин – токсин, що викликає стрес ER, у мишей сприяє фіброзу легень і мітохондріальній дисфункції у первинних альвеолярних епітеліальних клітинах II типу [52]. Ці клітини від пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом також накопичують дисморфні та дисфункціональні мітохондрії як і у тварин, що старіють. Цілісність мітохондрій клітини підтримується завдяки дії PTEN-індукованої кінази 1 (PINK1), експресія якої знижується з віком та під час стресу ER. Вона також пригнічується у легенях пацієнтів із легеневим фіброзом. Стрес ER відзначають і у судинах молодих щурів зі спонтанною гіпертензією до початку гіпертонічної хвороби, на тлі зниження скоротливості резистентних артерій та збільшення опосередкованої оксидом азоту ендотеліальної вазодилатації [16].

COVID-19 може бути більш агресивним/ смертельним через високий рівень «базально-го» запалення з низьким вмістом оксиду азоту (NO) у гіпертоніків [54]. Особливу роль відіграє утероглобін – легеневий білок з молекулярною масою 15,8 кДа, що кодується геном сімейства секретоглобінів 1A [55]. Він легко переноситься з епітеліального бар'єра у кров і виявляється у бронхоальвеолярній рідині. Завдяки своїм протизапальним властивостям утероглобін діє як частина захисту господаря від кількох зовнішніх подразників, таких як агенти довкілля, інфекції, окисний стрес.

Цикл SARS-CoV-2, як уже відзначали, починається з взаємодії вірусного S-білка та його функціонального рецептора клітин-господарів, рецептора АПФ2 [50]. При цьому SARS-CoV-2 розрізає вірусний S-білок за допомогою трансмембранної протеази, серину 2, забезпечуючи злиття вірусної та клітинної мембран. Рецептор АПФ2 наявний на пневмоцитах та макрофагах, а також на поверхні артеріального ендотелію та гладеньком'язових клітин практично всіх органів, особливо серця, легень та нирок. Зазначають, що SARS-CoV-2 має більш високу

спорідненість з людським АПФ2 порівняно з SARS-CoV-1. АПФ2 сприяє проникненню у клітини та реплікації SARS-CoV-2 [19]. Після проникнення до клітин-господаря геном вірусної РНК транслюється у два поліпротеїни та структурні білки у цитоплазмі, потім білки та РНК пакуються у потомство віріонів і вивільняються для зараження більшої кількості клітин. АПФ2 гідролізує вазоконстрикторний пептид – АП з утворенням ангіотензину 1-7 [19, 50]. АП сприяє ураженню легень, що спостерігають за умов гострого пошкодження легень або респіраторного дистрес-синдрому, який викликає вазоконстрикцію, прозапальний, профібротичний, проапоптоичний та проліферативний фенотип [50]. АП впливає на ремоделювання серця [65]. Зв'язуючись з рецептором АП типу 1 (AT1R) він сприяє вазоконстрикції зі згубною дією на тканини різних органів, запаленню, фіброзу та окисному стресу [19, 50]. Підвищення вмісту циркулюючого АП за умов опосередкованого COVID-19 пригнічення АПФ2 корелює з вірусним навантаженням та пошкодженням легень [50]. АПФ та судинозвужувальний рецептор АП типу 1 згруповані з рецептором реніну, а АПФ2 та дилататорний MAS1 (рецептор, пов'язаний з G-білком) – з дев'ятьма генами PAC. Ці гени високо експресовані у печінці, міоцитах серця, скелетних м'язах, матці, нирках, легенях, тонкій кишці, гладеньких м'язах [56]. Підвищена секреція реніну збільшує загальну здатність виробляти АІ, що призводить до гіпертензії та зростання судинного опору.

Взаємодія АПФ/АПФ2 і міРНК у пацієнтів з гіпертонією може підвищити ймовірність інфікування SARS-CoV-2 [57]. Однак міРНК, такі як miR-145, miR-27a/27b і miR-483-3p, можуть пригнічувати експресію АПФ/АПФ2 збільшенням або мінімізацією їх афінності зв'язування у відповідних сайтах 3'-некодуючої ділянки мРНК. Крім того, відомо про асоціацію miR-3658 з різними генами АПФ2, які пов'язані з гіпертензією та COVID-19.

Слід також зауважити, що псевдовіріо-

ни, у які включений спайковий глікопротеїн SARS-CoV-2, викликають активацію опасистих клітин [58]. АП-утворюючий фермент – хімаза з цих клітин здатна утворювати комплекс зі спайковим білком, сприяє протеазозалежному проникненню вірусу. При цьому опасисті клітини діють як багатогранний імуномодулятор, котрому властива захисна дія і патогенний вплив на проникнення вірусу SARS-CoV-2. Відсутність опасистих клітин (показано у мишей) може сприяти ранньому вірусному навантаженню у верхніх дихальних шляхах, що і посилює ризик вірусної інвазії у нижні дихальні шляхи. Крім того, у мишей з їх дефіцитом спостерігають тривалу інфекцію на пізній фазі після вірусної інокуляції, тоді як для мишей дикого типу характерне очищення від вірусопозитивних клітин.

Стресумовлені гіпертензивні зміни за умов війни

Стресіндукована АГ є одним з найбільш частих ССЗ серед військовослужбовців [59], особливо за умов РУВ. Вона характеризується підвищенням АТ насамперед під впливом психоемоційного навантаження. При цьому генетичний чинник, обтяжена спадковість на АГ зумовлюють більшу реакцію організму на стрес. А ініціальним та ключовим патогенетичним механізмом розвитку і прогресування АГ під впливом психоемоційного стресу є, як відомо, активація симпатно-адреналової системи. До важливих і прогностично несприятливих особливостей АГ у військовослужбовців і ветеранів війн належать: молодий вік, лабільний перебіг, резистентність до антигіпертензивної терапії, швидке прогресування з розвитком гіпертензивних кризів, ураження органів-мішеней, атеросклеротичне ураження судин, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця та інсульт. Одними з ранніх патологічних змін, які виникають під впливом стресу у військовослужбовців і ветеранів війн, є розлади адаптації різного ступеня вираженості. При цьому у першу п'ятірку захворювань у ветеранів війни у Перській

затоці входили мігрень, гіпертонія, депресивний розлад, артрит та дерматит [60]. Серед ветеранів з хронічною мультисимптомною хворобою поширеним виявилось погіршення психічного та фізичного стану, зокрема нижчі значення нелінійної варіабельності серцевого ритму, що відображає підвищену випадковість змін частоти серцевих скорочень від удару до удару, порівняно з ветеранами без цього захворювання [61]. При цьому показники функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної осі подібні між двома групами, що свідчать про ненормальне функціонування вегетативної нервової системи та можливі довгострокові серцево-судинні наслідки. Військова хвороба у Перській затоці виявила сукупність постійних виснажливих симптомів, пов'язаних зі значними змінами не лише у центральній нервовій системі, але й імунитеті [62]. Створено модель прогнозу ризику цієї хвороби на основі генетичної варіабельності трансформуючого фактора росту (rs1800469), рецептора ІЛ-6 (rs8192284) і Toll-подібного рецептора 4 (rs4986791). ?

Оцінка у 1996 та 2003 рр. поширеності есенціальної АГ у членів сімей солдатів, загиблих у війні 1992-1995 рр. у Боснії та Герцеговині, показала, що розповсюдженість гіпертензії була вищою у групі з убитим членом сім'ї, ніж у групі без втрати (55,1 щодо 42,1% у 1996 р. та 50,7 щодо 39,0% у 2003 р.) [63]. Значно знижалося поширення гіпертензії у групі з втратою у 2003 р., але не у групі без втрати. Зменшення згодом частки суб'єктів з гіпертонією з втратою у групі з убитим членом сім'ї свідчить про те, що їхнє підвищення тиску було психологічного походження.

Окремо виділяється, як вказано раніше, ПТСР – найбільш тяжке та довготривале порушення і водночас потужний чинник розвитку і прогресування АГ та її ускладнень [59]. У пацієнтів з гіпертензією, які проживали в місті Букава в якому 25 років відбувалася війна (Демократична Республіка Конго), порівняно з особами із нормальним

тиском, частіше розвивався ПТСР (36 щодо 7%) і великий депресивний розлад (37 щодо 13%), часто у асоціації з алкогольним розладом (23 щодо 4%) [64]. ПТСР, техногенна травма більш тісно пов'язані з гіпертензією, ніж класичні фактори ризику, такі як сімейний анамнез, вміст глюкози у крові натще, експресивне пригнічення та когнітивні функції. У когорті сирійських біженців від війни (зі стресом та гіпертензією) у Йорданії виявлено, що симптоми тривоги, безсоння і дисліпідемія асоціюються з ПТСР [65]. Ризик гіпертонії підвищується за умов бойового поранення і навіть у тих, хто брав участь у бойових діях, але не був поранений [66]. При цьому факторами ризику гіпертонії залишаються зменшення тривалості сну (до 4 год і менше), ПТСР, надлишкова маса, ожиріння. У групі з убитим членом сім'ї більш поширені ПТСР, куріння та вживання алкоголю, але не концентрації холестерину та тригліцеридів у крові [63]. АГ частіше зустрічається серед суб'єктів із ПТСР і звичкою курити чи пити. Кількість осіб з гіпертензією, які не курили та не пили, була вищою у групі з втратою (51,1 щодо 36,7%; 46,2 щодо 35,0% відповідно). Стрес, викликаний жалобою, пов'язаний з більшою поширеністю гіпертонії.

Важливим у розвитку стресумовлених гіпертензивних змін за умов війни вважають ген АПФ, який є одним із кандидатів на показники витривалості [67]. Поліморфізм інсерції/делеції цього гена (rs4646994) відповідає за зміни вмісту АПФ у плазмі крові. Вставка (алель I) гена АПФ I/D знижує вміст АПФ у плазмі, таким чином зменшується вазоконстрикція скелетних м'язів, і збільшується у свою чергу надходження кисню до працюючих м'язів для підвищення витривалості. З іншого боку, алель D гена АПФ I/D підвищує вміст АПФ у плазмі, що призводить до гіпертрофії скелетних м'язів і може бути корисним для показників сили або потужності, вроджених здібностей людини. Генетичний фактор зумовлює 40–60% варіацій аеробної та серцевої функцій, 50–90% –

анаеробної продуктивності, 30–70% – м'язової підготовленості. Поліморфізм гена АПФ I/D має три генотипи: (1) генотип II (низький вміст АПФ у сироватці крові), (2) генотип DD (високий вміст) та (3) генотип ID (проміжний вміст). Високий вміст АПФ призводить до збільшення концентрації АП, вазоконстрикції та зниження кровотоку, насиченого киснем, до працюючих м'язів. Частоти алелів і генотипів варіюють у різних расових групах, чорношкіре населення (австралійські аборигени) мають найвищу частоту алеля I (0,97), тоді як населення європеїдної – має найвищу частоту алеля D (0,77).

Вказують також на відмінності у стані здоров'я жінок і чоловіків [25, 68], вікові відмінності [25, 69]. Зокрема для пацієнтів з гіпертонією залежно від статі різняться зв'язок між воєнними стресовими факторами та ССЗ у пізньому віці, жінки більш чутливі до стресів, пов'язаних з війною [25]. Жінки-ветерани (війни у Перській затоці) повідомляли про слабше здоров'я, ніж їхні колеги-чоловіки, що вимірювалося поширеністю захворювань, про які вони повідомляли самі [60]. Але дослідження нормативних даних щодо АТ ветеранів війни (60,97 ± 7,98 років; середній зріст: 172,50 ± 9,10 см; середня маса тіла: 90,25 ± 36,45 кг; середній індекс маси тіла: 29,66 ± 5,59 кг/м²; 29,9% жінок) показало, що чоловіки мали вищий АТ, пульсовий тиск порівняно з жінками [69]. Літні люди мали більші значення систолічного АТ, пульсового тиску і середнього АТ, тоді як істотних відмінностей для діастолічного АТ не було.

Таким чином, спільні механізми розвитку стрес-реакції організму за умов війни та пандемії COVID-19 стосуються їх гострого та хронічного перебігу, ПТСР, ролі гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної осі, активності симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, дефіциту α-1-антитрипсину. Для розвитку стресумовлених гіпертензивних змін характерні прояви активності ензимів незалежного від АПФ шляху RAS, експресії міРНК, три-

вале пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин, зміни маркера раннього запалення: відношення вмісту нейтрофілів та лімфоцитів, а також вмісту розчинного рецептора кінцевих продуктів глікозилування. Розглянуті стресумовлені гіпертензивні зміни за умов пандемії COVID-19 стосуються хронічного гіперзапалення, емоційної реакції людини, ефектів катехоламінів, активності хімази, окисно-відновного дисбалансу, пошкодження ДНК, стресу ЕР. Підвищити ймовірність інфікування SARS-CoV-2 у пацієнтів з гіпертонією може взаємодія АПФ/АПФ2 і міРНК. Фактором тяжкості COVID-19 вважають клінічну депресію та подальший низький імунітет та виділяють можливість негативного впливу антидепресантів на прогноз COVID-19. Більш агресивний перебіг COVID-19 у гіпертоніків пов'язують з низьким вмістом оксиду азоту. Стресумовлені гіпертензивні зміни за умов війни стосуються розладів адаптації, підвищеної випадковості змін частоти серцевих скорочень, ПТСР, розвитку АГ частково психологічного походження на тлі змін у центральній нервовій системі, імунітеті та поліморфізму гена АПФ I/D як показника витривалості.

Робота виконана в рамках НДР: «Розробити фармакогенетичні методи профілактики декомпенсації серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли коронавірусну інфекцію» (строки виконання 2022-2024 рр.).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

L.M. Samokhina, Yu.S. Rudyk

STRESS AND HYPERTENSION IN WAR AND COVID-19 CONDITIONS

Government Department «L.T. Malaya named National Institute of Therapy of the National Academy of Sciences of Ukraine»; e-mail: lub.samokhina@gmail.com

Common mechanisms of the development of the body's stress response under the conditions of war and the COVID-19 pandemic relate to its acute and chronic course, post-traumatic stress disorder, the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal gland, the sympathetic nervous system, and the renin-angiotensin-aldosterone system, and deficiency of α -1-antitrypsin. The development of stress-induced hypertensive changes is characterized by the activity of enzymes independent of the angiotensin-converting enzyme pathway of the renin-angiotensin system, expression of miRNA, damage to the endothelial cells of blood vessels, changes in the content of neutrophils and lymphocytes, and the soluble receptor for glycosylation end products. The considered stress-induced hypertensive changes under the conditions of the COVID-19 pandemic relate to chronic hyperinflammation, emotional response, effects of catecholamines, chymase activity, redox imbalance, DNA damage, endoplasmic reticulum stress. The interaction between ACE/ACE2 and miRNA may increase the probability of SARS-CoV-2 infection in patients with hypertension. A factor in the severity of COVID-19 is considered to be clinical depression and low immunity, and the possibility of a negative effect of antidepressants is highlighted. A more aggressive course of COVID-19 in hypertensive patients is associated with low levels of nitric oxide (NO). Stress-induced hypertensive changes under the conditions of war are associated with adaptation disorders, increased randomness of heart rate changes, post-traumatic stress disorder, the development of hypertension partly of psychological origin against the background of changes in the central nervous system, immunity, and the polymorphism of the ACEI/D gene as an indicator of endurance.

Key words: stress; hypertension; COVID-19; war.

REFERENCES

1. Silva AA, Perilhão MS, Portes LA, Serra AJ, Tucci PJF, Leopoldo AS, Santos LD, Bocalini DS. Physical exercise attenuates stress-induced hypertension in rats but not the impairments on the myocardial mechanics. *J Hypertens.* 2022;40(3):528-35.
2. Limone P, Toto GA, Messina G. Impact of the COVID-19 pandemic and the Russia-Ukraine war on stress and anxiety in students: A systematic review. *Front Psychiatr.* 2022;13:1081013.
3. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, Lerman A. Mental stress and its effects on vascular health. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(5):951-90.
4. Vadzyuk SN, Sas VV, Ratynska OM, Tkachuk SS. Peculiarities of the psycho-emotional state of people with

- different stress resistance. *Fiziol Zh.* 2022;68(2):92-7. [Ukrainian].
5. Eshel Y, Kimhi S, Marciano H, Adini B. Morale and Perceived Threats as Predictors of Psychological Coping with Distress in Pandemic and Armed Conflict Times. *Int J Environ Res Publ Health.* 2021;18(16):8759.
 6. McCleave EL, Slattery KM, Duffield R, Saunders PU, Sharma AP, Crowcroft S, Coutts AJ. Impaired heat adaptation from combined heat training and “Live High, Train Low” Hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform.* 2019;14(5):635-43.
 7. Zlyvkov VL, Lukomska SO, Fedan OV. Psychodiagnostics of personality in life crisis situations. K. (Ukraine): Pedagogical opinion. 2016.
 8. Szafoni S, Piegza M. Progress in personalized psychiatric therapy with the example of using intranasal oxytocin in PTSD treatment. *J Pers Med.* 2022;12(7):1067.
 9. Mengin AC, Rolling J, Porche C, Durpoix A, Lalanne L. The intertwining of posttraumatic stress symptoms, alcohol, tobacco or nicotine use, and the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Int J Environ Res Publ Health.* 2022;19(21):14546.
 10. Gideon A, Sauter C, Ehlert U, von Känel R, Wirtz PH. Aldosterone hyperreactivity to acute psychosocial stress induction in men with essential hypertension. *Horm Behav.* 2021;134:105018.
 11. Bal NB, Han S, Kiremitci S, Uludag MO, Demirel-Yilmaz E. Reversal of deleterious effect of hypertension on the liver by inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Rep.* 2020;47(3):2243-52.
 12. Mahmood S, Shah KU, Khan TM, Nawaz S, Rashid H, Baqar SWA, Kamran S. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):437-52.
 13. Zheng H, Han Y, Du Y, Shi X, Huang H, Yu X, Tan X, Hu C, Wang Y, Zhou S. Regulation of hypertension for secondary prevention of stroke: The possible ‘bridging function’ of acupuncture. *Complement Med Res.* 2018;25(1):45-51.
 14. Franco C, Sciatti E, Favero G, Bonomini F, Vizzardi E, Rezzani R. Essential hypertension and oxidative stress: Novel future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14489.
 15. Guzmán-Tordecilla DN, Vecino-Ortiz AI, Lucumí D, Mentz G. Chronic stress as a mediator of the relationship between socioeconomic status and pharmacological adherence in hypertensive patients. *Biomedica.* 2020; 40(2):243-56.
 16. Naiel S, Carlisle RE, Lu C, Tat V, Dickhout JG. Endoplasmic reticulum stress inhibition blunts the development of essential hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5): H1214-23.
 17. Stasenko T. Effective treatment of hypertension in stress conditions. *The PharmaMedia.* (Ukraine). 2022. [Russian].
 18. Gubbi S, Nazari MA, Taieb D, Klubo-Gwiedzinska J, Pacak K. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2020;8(12):978-86.
 19. Tsampasian V, Corballis N, Vassiliou VS. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and COVID-19 infection. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(10):425-33.
 20. Kobayashi K, Chin K, Umezawa S, Ito S, Yamamoto H, Nakano S, Takada N, Hatori N, Tamura K. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to Coronavirus disease 2019 on outpatient blood pressure management in Japan. *Hypertens Res.* 2022; 45(4):675-85.
 21. Adedoyin O, Brijmohan S, Lavine R, Lisung FG. Undetectable SARS-CoV-2 active adaptive immunity-post-vaccination or post-COVID-19 severe disease-after immunosuppressants use. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(11):e246308.
 22. Gramaglia C, Gattoni E, Gambaro E, Bellan M, Balbo PE, Baricich A, Sainaghi PP, et al. Anxiety, stress and depression in COVID-19 survivors from an Italian Cohort of Hospitalized patients: Results From a 1-Year Follow-Up. *Front Psychiatr.* 2022;13:862651.
 23. Hay M, Barnes C, Huentelman M, Brinton R, Ryan L. Hypertension and Age-related cognitive impairment: common risk factors and a role for precision aging. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(10):80.
 24. Srinivasagopalane B, Rajarathinam AS, Balasubramaiyan T. Clinical pertinence of neutrophil-to-lymphocyte ratio among hypertensives with different grades and duration of hypertension - an insight. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):394-9.
 25. Korinek K, Young Y, Teerawichitchainan B, Kim Chuc NT, Kovnick M, Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Soc Sci Med.* 2020;265:113380.
 26. Yang C, Zhao H, Tebbutt SJ. Leave no one behind: inclusion of alpha-1 antitrypsin deficiency patients in COVID-19 vaccine trials. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):872-4.
 27. Finotti P, Pagetta A. A heat shock protein70 fusion protein with alpha1-antitrypsin in plasma of type 1 diabetic subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315(2):297-305.
 28. Nava R, Zuhl MN. Heat acclimation-induced intracellular HSP70 in humans: a meta-analysis. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(1):35-45.
 29. Khode V, Patil S, Babu G, Ruikar K, Patel S. Detection of cognitive impairment by choice auditory reaction time (ART) and visual reaction time (VRT)s during acute mental stress in young hypertensives: A case control study. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(1):64-9.
 30. Samokhina LM. Stress, hypertension and adaptation. Enzymes of vasoconstriction and destruction under conditions of stress, hypo- and hypertension. Rhythmic cold effects. Publisher: LAP LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, Deutschland, Germany. 2015. [Russian].

31. Samokhina LM, Lomako VV. The effectiveness of rhythmic cold effects on the activity of proteinases and their inhibitors in rats with alcohol-dependent hypertension. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):34-4. [Ukrainian].
32. Sansone R, Baaken M, Horn P, Schuler D, Westenfeld R, Amabile N, Kelm M, Heiss C. Release of endothelial microparticles in patients with arterial hypertension, hypertensive emergencies and catheter-related injury. *Atherosclerosis.* 2018;273:67-74.
33. Zarbafian M, Dayan S, Fabi SG. Teachings from COVID-19 and aging-An oxidative process. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(12):3171-6.
34. Maresca AM, Guasti L, Bozzini S, Mongiardi C, Tandurella N, Corso R, et al. sRAGE and early signs of cardiac target organ damage in mild hypertensives. *Cardiovascul Diabetol.* 2019;18(1):17.
35. Xue B, Yu Y, Wei SG, Beltz TG, Guo F, Felder RB, Johnson AK. Stress-induced sensitization of angiotensin II hypertension is reversed by blockade of angiotensin-converting enzyme or tumor necrosis factor- α . *Am J Hypertens.* 2019;32(9):909-17.
36. Abo-Al-Ela HG, Faggio C. MicroRNA-mediated stress response in bivalve species. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;208:111442.
37. Samokhina LM. Functional significance of miRNA in the development of diseases of internal organs. *Ukr Therapeut J.* 2016;4:103-15. [Russian].
38. Matshazi DM, Weale CJ, Erasmus RT, Kengne AP, Davids SFG, Raghubeer S, Davison GM, Matsha TE. Circulating levels of MicroRNAs associated with hypertension: A cross-sectional study in male and female South African Participants. *Front Genet Sec Human Med Genom.* 2021;12.
39. Zacher M, Wang J, Short SE. The contributions of hypertension diagnosis and blood pressure control to subjective life expectancy in a representative sample of older US adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2022;77(2):378-88.
40. Santa-Rosa FA, Shimojo GL, Dias DS, Viana A, Lanza FC, Irigoyen MC, De Angelis K. Impact of an active lifestyle on heart rate variability and oxidative stress markers in offspring of hypertensives. *Sci Rep.* 2020;10(1):12439.
41. Feinsilver T, Tandeter H. False positive ambulatory blood pressure monitoring: challenges in accurate Diagnosis of masked uncontrolled hypertension. *Harefuah.* 2021;160(5):297-300. [Article in Hebrew]
42. Lamontagne SJ, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress Health.* 2021;37(3):401-14.
43. Li G, Hu R, Gu X. A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovascul Dis.* 2020;30(7):1057-60.
44. Nakhaee H, Zangiabadian M, Bayati R, Rahmian M, Jolfayi AG, Rakhshanderou S. The effect of antidepressants on the severity of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17(10): e0267423.
45. Achiron A, Mandel M, Gurevich M, Dreyer-Alster S, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Harari G, Flechter S, Falb R. Immune response to the third COVID-19 vaccine dose is related to lymphocyte count in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. *J Neurol.* 2022;269(5):2286-92.
46. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, Chockalingam A, Mehta PK, Sachdeva R, Kumar G. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2102-8.
47. Majumder N, Deepak V, Hadique S, Aesoph D, Velayutham M, Ye Q, et al. Redox imbalance in COVID-19 pathophysiology. *Redox Biol.* 2022;56:102465.
48. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, Kabir MB, Bindawa KU, Ahmed A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med.* 2021;9:2050312121991246.
49. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2021;128:993-1020.
50. Oren O, Gersh BJ, Blumenthal RS. Anticipating and curtailing the cardiometabolic toxicity of social isolation and emotional stress in the time of COVID-19. *Am Heart J.* 2020;226:1-3.
51. Senkal N, Serin I, Pehlivan S, Pehlivan M, Medetalibeyoglu A, Cebeci T, et al. The effect of DNA repair gene variants on COVID-19 disease: susceptibility, severity, and clinical course. *Nucleosid Nucleotid Nucl Acids.* 2023:1-15.
52. Emanuelli G, Nassehzadeh-Tabriz N, Morrell NW, Marciniak SJ. The integrated stress response in pulmonary disease. *Eur Respirat Rev.* 2020;29(157):200184.
53. Yiang GT, Wu CC, Lu CL, Hu WC, Tsai YJ, Huang YM, Su WL, Lu KC. Endoplasmic reticulum stress in elderly patients with COVID-19: Potential of melatonin treatment. *Viruses* 2023, 15(156):1-22.
54. Dal Moro F, Vendramin I, Livi U. The war against the SARS-CoV2 infection: Is it better to fight or mitigate it? *Med Hypothes.* 2020;143:110129.
55. Tiezzi M, Morra S, Seminerio J, Van Muylem A, Godefroid A, Law-Weng-Sam N, et al. SP-D and CC-16 pneumoproteins' kinetics and their predictive role during SARS-CoV-2 infection. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:761299.
56. Kurbel S. The renin-angiotensin system in COVID-19: Why ACE2 targeting by coronaviruses produces higher mortality in elderly hypertensive patients? *Bioessays.* 2021;43(3):e2000112.
57. Safdar M, Ozaslan M, Mustafa RM, Smail SW, Khan SS, Khan MS, et al. The severity of COVID-19 in hypertensive patients is associated with mirSNPs in the 3' UTR of *ACE2* that associate with miR-3658: In silico and in vitro studies. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023; 18(5): 1030-47.

58. Liu S, Suzuki Y, Takemasa E, Watanabe R, Mogi M. Mast cells promote viral entry of SARS-CoV-2 via formation of chymase/spike protein complex. *Eur J Pharmacol.* 2022;930:175169.
59. Koval SM, Snigurka IO, Mysnychenko OV, Penkova MU. Arterial hypertension in servicemen and veterans of various wars. *Ukr Therapeut J.* 2023;1:57-63. [Ukrainian].
60. Dursa EK, Barth SK, Porter BW, Schneiderman AI. Health status of female and male gulf war and Gulf Era Veterans: A population-based study. *Womens Health Iss.* 2019;29 Suppl 1:S39-S46.
61. Blanchard M, Molina-Vicenty HD, Stein PK, Li X, Karlinsky J, Alpern R, Reda DJ, Toomey R. Medical Correlates of Chronic Multisymptom Illness in Gulf War Veterans. *Am J Med.* 2019;132(4):510-8.
62. Coller JK, Tuke J, Wain TJ, Quinn E, Steele L, Abreu M, Aenlle K, Klimas N, Sullivan K. Associations of Immune Genetic Variability with Gulf War Illness in 1990-1991 Gulf War Veterans from the Gulf War Illness Consortium (GWIC) Multisite Case-Control Study *Brain.* 2021;11(11):1410.
63. Santić Z, Lukić A, Sesar D, Milicević S, Ilakovac V. Long-term follow-up of blood pressure in family members of soldiers killed during the war in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J.* 2006;47(3):416-23.
64. Bapolisi A, Maurage P, Pappaccogli M, Georges CMG, Petit G, Balola M, et al. Association between post-traumatic stress disorder and hypertension in Congolese exposed to violence: a case-control study. *J Hypertens.* 2022;40(4):685-91.
65. Gammoh O, Bjørk MH, Al Rob OA, AlQudah AR, Hani AB, Al-Smadi A. The association between antihypertensive medications and mental health outcomes among Syrian war refugees with stress and hypertension. *J Psychosom Res.* 2023;168:111200.
66. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, Sosnov JA, Rull RP, Torres I, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens.* 2020;38(7):1293-301.
67. Yoo JH. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with essential hypertension in men born during the Pacific War. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(8):899-905.
68. Brown MC, Sims KJ, Gifford EJ, Goldstein KM, Johnson MR, Williams CD, Provenzale D. Gender-based Differences among 1990-1991 Gulf War Era Veterans: Demographics, Lifestyle Behaviors, and Health Conditions. *Womens Health Issues.* 2019;29 Suppl 1:S47-55.
69. Kasović M, Kalčik Z, Štefan L, Štefan A, Knjaz D, Braš M. Normative Data for Blood Pressure in Croatian War Veterans: A Population-based study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4175.

*Матеріал надійшов
до редакції 20.05.2023*