

МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1:618.12-002

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.1.1>

РОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА

Бадюк Олександр Олександрович,
аспірант кафедри функціональної та лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0009-0005-2590-2320

Марущак Марія Іванівна,
доктор медичних наук, професор,
декан факультету іноземних студентів
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0001-6754-0026

Габор Галина Григорівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри функціональної та лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0003-4704-4273

Невгадовська Павліна Миколаївна,
асистент кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0003-4104-3253

Мялюк Оксана Петрівна,
кандидат біологічних наук,
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-5090-6607

*Мета оглядового дослідження – висвітлити всі наявні варіанти взаємовпливу артеріальної гіпертензії та запальних захворювань органів малого таза. Ретроспективне когортне дослідження, проведене в Сполученому Королівстві, виявило, що запальні захворювання органів малого таза можуть призводити до збільшення захворюваності на гіпертонію та діабет. Короткочасне запалення необхідне для захисту тканин, хронічна та надмірна активація вродженої імунної системи, її виснаження призводить до шкідливої дезадаптації та хронічного запалення, яке, як відомо, у серцево-судинній системі найчастіше може спричиняти артеріальну гіпертензію. Так, зниження імунорезистентності при гіпертонії є одним з провокувальних факторів розвитку запальних захворювань органів малого таза. Відомо, що інтерлейкіни та інші цитокіни помітно зростають у пацієнтів із запальними захворюваннями органів малого таза, а збільшення цитокінів може спричинити подальшу ендотеліальну дисфункцію, що є однією з провідних причин розвитку гіпертонії. Інфекційні захворювання провокують ендотеліальну дисфункцію і, відповідно, можуть бути ініціаторами артеріальної гіпертензії. Показано, що *Chlamydia trachomatis* може вражати стінки артерій і викликати запалення. І хоча численні фактори ризику сприяють виникненню та прогресуванню гіпертонії, роль запалення, імунітету та окислювального стресу була переконливо підтверджена даними багатьох лабораторій у всьому світі. Рецидивна інфекція сечостатевої системи як одна з основних причин виникнення запальних захворювань органів малого таза теж пов'язана з розвитком гіпертонії. Доведено зв'язок між запальними захворюваннями органів малого таза й гіпертонією, що може підтримуватися комплексною модифікацією мікробіоти кишечника, піхви й сечового міхура внаслідок гормональних змін.*

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, гіпертензія, патогенез, гормональний статус, коморбідність.

Oleksandr Badiuk, Mariya Marushchak, Halyna Habor, Pavlina Nevgadovska, Oksana Mialiuk. The role of arterial hypertension in the course of pelvic inflammatory disease

Our study aimed to highlight all the existing options for interacting with arterial hypertension and pelvic inflammatory diseases. A retrospective cohort study conducted in the United Kingdom found that pelvic inflammatory diseases can lead to an increase in the incidence of hypertension and diabetes. Short-term inflammation is necessary for tissue protection, and chronic and excessive activation of the innate immune system, its depletion leads to harmful maladaptation and chronic inflammation, which, as is known, in the cardiovascular system can most often cause arterial hypertension. Thus, a decrease in immunoresistance in hypertension is one of the provoking factors in the development of pelvic inflammatory diseases. It is known that interleukins and other cytokines are markedly increased in patients with pelvic inflammatory diseases, and an increase in cytokines can cause further endothelial dysfunction, which is one of the leading causes of hypertension. Infectious diseases provoke endothelial dysfunction and, accordingly, can act as initiators of arterial hypertension. It has been shown that Chlamydia trachomatis can affect the walls of arteries and cause inflammation. And, although numerous risk factors contribute to the onset and progression of hypertension, the role of inflammation, immunity, and oxidative stress has been convincingly confirmed by data from many laboratories around the world. Recurrent infection of the genitourinary system as one of the main causes of pelvic inflammatory disease has also been associated with the development of hypertension. The connection between pelvic inflammatory disease and hypertension has been proven, which may be supported by a complex modification of the intestinal, vaginal, and bladder microbiota due to hormonal changes.

Key words: *pelvic inflammatory disease, hypertension, pathogenesis, hormonal status, comorbidity.*

Вступ. Артеріальна гіпертензія (далі – АГ), яка характеризується стійким підвищенням артеріального тиску, вражає приблизно 1 мільярд людей у всьому світі, що робить її однією з основних причин смерті від серцево-судинних захворювань [1; 2]. Розвиток АГ насамперед пов'язаний із віковими змінами в серцево-судинній системі (зниження еластичності аорти та великих артерій, втрата еластичності волокон стінки артерій з відкладенням колагену, еластину, глікозаміногліканів та кальцію). Зниження розтяжності артерій може послабити функцію барорецепторів, що супроводжується підвищенням рівня норадреналіну в плазмі. Істотно змінюється регуляція низки інших гормонів (реніна, ангіотензину, альдостерону, вазопресину), що також сприяє формуванню артеріальної гіпертонії. Усе це призводить до втрати судинами здатності реагувати на зміну артеріального тиску в систолу та діастолу [3]. Атеросклероз посилює цю ситуацію, хоча ступінь його виразності не корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску. Відомо, що саме атеросклероз пов'язаний з різними інфекційними або запальними захворюваннями, серед яких мають місце запальні захворювання органів малого таза (далі – ЗЗОМТ) [4; 5].

Тому механізми взаємодії АГ і ЗЗОМТ можна розглядати через призму атеросклерозу, але наша **мета** – висвітлити всі наявні варіанти взаємовпливу.

Матеріали та методи. В огляді використано загальновідомі наукометричні бази даних: Medline, IBESCS, SciELO, BDEnf, Cochrane Library та ін. Нашими основними методами дослідження були спостереження, вибірковість, метод порівняння та об'єднання результатів досліджень різних країн і часових рамок.

Результати. Запальне захворювання органів малого таза належить до клінічного синдрому, який становить безперервне запалення від шийки матки до ендометрію, маткових труб і суміжних структур малого таза: цервіцит, ендометрит, сальпінгіт, тазовий перитоніт і тубооваріальний абсцес. Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження, проведене в Сполученому Королівстві, виявило, що ЗЗОМТ може призводити до збільшення захворюваності на гіпертонію та діабет [6]. Якщо екзогенна статеві інфекція набула хронічного характеру, то такі патогени, як *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Papillomavirus*, *Herpes simplex* 1-го та 2-го типу, та інші поряд з *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* і грибами роду *Candida* можуть перебувати в складі умовно-патогенної мікрофлори піхви з усім розмаїттям їхнього впливу на місцевий мікробіоценоз. При цьому хламідійна, герпетична й папіломавірусна інфекції спостерігаються в латентній формі найчастіше, а трихомонадам, гонококам і мікоплазмам характерне носійство. При зниженні імунорезистентності завжди є потенційна можливість їх активації. У такому разі вони поведуться як ендогенні інфекції з усіма особливостями їх впливу на мікрофлору піхви й можуть ініціювати ЗЗОМТ. [7]. Відповіді вродженого імунітету є швидкими й не є унікальними для конкретного збудника. Вони покладаються на фагоцитарні клітини, які розпізнають специфічні молекулярні структури, асоційовані з патогенами (РАМР), загальні для багатьох патогенів, але відсутні в хазяїні та в ендогенних молекулах, отриманих від хазяїна, які виникають через загибель і пошкодження клітини [8]. Ці асоційовані з патогенами молекули активують запальні реакції та

фагоцитоз нейтрофілами й макрофагами. Обидва типи клітин демонструють різноманітні рецептори розпізнавання образів на поверхні клітин (PRR). До них належать Toll-подібні рецептори (TLR), рецептори, що містять домен олігомеризації, який зв'язує нуклеотиди (NOD-подібні рецептори), білки багаті на лейцин (LRR), рецептори, подібні до генів, індукованих ретиноевою кислотою (RIG), і рецептори лектину С-типу (CLEC), що розпізнають різні ліганди, як-от ліпополісахариди, пептидоглікани, бактеріальні джгутики, СРР ДНК й рецептори клітинної поверхні для Fc-частини антитіл і для компонента С3b комплементу [9–11]. Включення TLR призводить до виробництва сигнальних молекул, як-от простагландини та цитокини / хемокіни, переважно через активацію прозапального фактору транскрипції ядерного фактору капа-підсилювача легкого ланцюга активованих В-клітин (NF- κ B) та запалення білка 3 (NLRP3), що містить домени NACHT, LRR і PYD [12; 13]. Ці цитокини приваблюють нейтрофіли, моноцити та дендритні клітини, пришвидшуючи цим фагоцитоз, синтез білків гострої фази та ініціацію адаптивної імунної системи до клітинно-опосередкованої відповіді Т-хелперів 1 (Th1) або гуморальної відповіді Т-хелперів 2 (Th2). Хоча короткочасне запалення необхідне для захисту тканин, хронічна й надмірна активація вродженої імунної системи, її виснаження призводить до шкідливої дезадаптації та хронічного запалення, яке, як відомо, у серцево-судинній системі найчастіше може спричинити виникнення АГ. Так, зниження імунорезистентності при АГ є одним з провокувальних факторів розвитку ЗЗОМТ.

Відомо, що інтерлейкіни та інші цитокини помітно зростають у пацієнтів із ЗЗОМТ [14]. Збільшення цитокінів може спричинити подальшу ендотеліальну дисфункцію (далі – ЕД), а однією з провідних причин розвитку ЕД є АГ, за якої відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до підвищеної продукції ангіотензину II – ефекторного ланцюга цієї системи. Ангіотензин II викликає вазоконстрикцію, активує локальне та системне запалення, стимулює продукцію прозапальних цитокінів й активних форм кисню, стимулює ріст та проліферацію гладком'язових клітин, сприяє лейкоцитарній адгезії, підвищенню адгезивного потенціалу ендотелію [15; 16]. Інфекційні захворювання провокують ендотеліальну дисфункцію [17] і, відповідно, можуть виступати ініціаторами АГ. За умови ЕД та, наприклад, ЗЗОМТ ліпопротеїни низької щільності трансформуються

в окислені ліпопротеїни низької щільності [18], що сприяє активації макрофагів і Т-лімфоцитів, і призводить до утворення пінистих клітин, які теж активно продукують прозапальні цитокини, що опосередковано через атеросклероз провокують АГ [19].

Відомо, що *Chlamydia muridarum* прискорює виникнення атеросклерозу й системного запалення на мишах [20], і ці шляхи збігаються з розвитком гіпертензії. Тому розуміння зв'язку між АГ та ЗЗОМТ вимагає детального розгляду спільного патогенезу. Механізми, що регулюють зворотний зв'язок між АГ та ймовірністю ЗЗОМТ, є складними та обширними. Одним із можливих є пряма інфільтрація артеріальної судинної системи. [21] Показано, що *Chlamydia trachomatis* може вражати стінки артерій і викликати запалення [21]. І хоча численні фактори ризику сприяють виникненню та прогресуванню гіпертонії, роль запалення, імунітету та окислювального стресу була переконливо підтверджена даними багатьох лабораторій у всьому світі [22–26]. Продемонстровано причинно-наслідковий стан циркулювальних імунних клітин, як-от моноцити, нейтрофіли та лімфоцити [27], і відомо, що незбалансована активована імунна система викликає запальний стан зі збільшенням кількості прозапальних цитокінів. Отже, системне запалення характерне як для ЗЗОМТ, так і для АГ. Лейкоцити збираються через передачу сигналів цитокінів і хемокінів і «котяться» по ендотелію судин, що регулюється селективом Е і Р на ранній фазі запалення судин. По суті, цитокини та хемокіни сприяють розвитку окислювального стресу, що є типовою характеристикою гіпертензії і обтяжує перебіг ЗЗОМТ. Активні форми кисню (далі – АФК) є основним ефектором ушкодження, викликаного окислювальним стресом, а отже, можуть відігравати вирішальну роль у перебігу ЗЗОМТ при АГ [28]. Слабкий запальний стан, що є наслідком масивного виробництва супероксид-аніону (O_2) і перекису водню (H_2O_2) ендотеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами та ураженими клітинами органів малого таза, сприяє окислювальному стресу та викликає більш складний перебіг ЗЗОМТ, підсилюючи цим запалення поєднаних АГ та ЗЗОМТ [29].

Є переконливі твердження, що артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і частота АГ вищі в жінок із сечостатевиими симптомами, ніж без них. Вагінальна сухість і диспареунія є частими та передбачуваними симптомами вагінальної атрофії при ЗЗОМТ [30]. У дослідженні

вчених з Італії вагінальна сухість постійно асоціювалася з підвищенням САТ і ДАТ, а диспареунія була пов'язана з більш високою частотою серцевих скорочень [31]. Вагінальна сухість є найчастішим і найбільш неприємним сечостатеви́м симптомом [32]. У жінок, які в анамнезі мають ЗЗОМТ, сухість піхви є проявом дисбалансу естрогенів [33]. На вологість і змащення піхви впливає кілька факторів, з одного боку, це може бути інфекція, яка спричинила ЗЗОМТ, а з другої – вазодилатація судин і трансудат. Статеві гормони впливають на судини, зокрема, естрогени мають судиннорозширювальну дію. Отже, підвищення рівня естрогенів сприяє розширенню судин і зниженню АТ [34]. Відсутність «естрогенового стимулятора», своєю чергою, може зменшити здатність судин розширюватися, сприяючи цим, з одного боку, вагінальній сухості при ЗЗОМТ, а з іншого – підвищенню АТ. Тому варто зазначити, що ЗЗОМТ сприяє розвитку АГ у жінок. Особливою зоною ризику є жінки в менопаузальному статусі, адже відомо, що рівень естрогенів у цей період значно знижується [33].

Рецидивна інфекція сечостатевої системи як одна з основних причин виникнення ЗЗОМТ була

теж пов'язана з розвитком АГ. Вона є наслідком зниження резистентності сечового міхура до бактеріальної інфекції та посилення висхідної інфекції з піхви до органів малого таза [34]. Мікробіота вагінальної ніші значною мірою визначається естрогенами, а також мікробіотою кишечника [35]. У експериментальних тварин дефіцит естрогену індукує вагінальну атрофію і розвиток ЗЗОМТ, але цьому прояву сприяють супутні зміни кишкової мікробіоти [36]. Модифікації кишкової мікробіоти, спричинені гіпоестрогенією, також важливі для індукції метаболічних змін, ожиріння та навіть підвищення АТ [37]. Відповідно, спостережуваний зв'язок між ЗЗОМТ і АГ може підтримуватися комплексною модифікацією мікробіоти кишечника, піхви й сечового міхура внаслідок гормональних змін.

Висновки. Цей огляд демонструє взаємообтяжливий перебіг АГ і ЗЗОМТ, оскільки вони викликають системне запалення й оксидативний стрес. Важливо стримувати прогресування АГ для більш легкого перебігу й лікування ЗЗОМТ, а також максимально швидко та ефективно лікувати інфекційні захворювання статевих органів у пацієнтів з АГ для запобігання ускладненням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mather C., Stevens G., Retno Mahanani W., Ho J., Ma Fat D., Hogan D. et al. *Mortality and burden of disease – World Health Organization (WHO)*, 2016. URL: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html (date of application: 02.10.2024).
2. Chockalingam A. Incidence de la Journée mondiale de l'hypertension artérielle. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 23. № 7. P. 517–519. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70795-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70795-x).
3. Артеріальна гіпертензія і атеросклероз. *Здоров'я України. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я – Health-ua*. URL: <https://www.health-ua.com/article/19179-arterialnaya-gipertenziya-i-ateroskleroz> (date of application: 30.12.2024).
4. Pradhan A. D., Manson J. E., Rossouw J. E., Siscovick D. S., Mouton C. P., Rifai N., et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002. № 288. P. 980–987.
5. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A., Matsuura E., Cerinic M. M., Ronda N., Jara L. J. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005. № 112. P. 3337–3347.
6. Okoth K., Thomas G. N., Nirantharakumar K., Adderley N. Risk of cardiometabolic outcomes among women with a history of pelvic inflammatory disease: a retrospective matched cohort study from the UK. *BMC Womens Health*. 2023. № 23. P. 80.
7. Гичка Н. М., Щерба О. А., Ластовецька Л. Д. Запальні захворювання органів малого таза: сучасні уявлення про етіологію, принципи діагностики та лікування. *Здоров'я жінки*. 2020. № 2. P. 7–14.
8. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002. № 296. № 5566. P. 301–305.
9. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006. № 124. № 4. P. 783–801.
10. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010. № 140. № 6. P. 805–820.
11. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010. № 140. № 6. P. 821–832.
12. McCarthy C. G., Goulopoulou S., Wenceslau C. F., Spitler K., Matsumoto T., Webb R. C. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014. № 306. № 2. P. H184–196.
13. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019. № 20. № 13.
14. Richter H. E., Holley R. L., Andrews W. W., Owen J., Miller K. B. The association of interleukin 6 with clinical and laboratory parameters of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1999. № 181. P. 940–944.
15. Pradhan A. D., Manson J. E., Rossouw J. E., Siscovick D. S., Mouton C. P., Rifai N., et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002. № 288. P. 980–987.

16. Libby P., Ridker P. M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004. № 116. P. 9S–16S.
17. Prasad Abhiram, Zhu Jianhui, Halcox Julian P. J., Waclawiw Myron A., Epstein Stephen E., Quyyumi Arshed A. Predisposition to atherosclerosis by infections: Role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002. № 106. P. 184–190.
18. Memon R. A., Staprans I., Noor M., Holleran W. M., Uchida Y., Moser A. H., et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000. № 20. P. 1536–1542.
19. Virella G., Lopes-Virella M. F. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2008. № 200. P. 239–246.
20. Nagarajan U. M., Nagarajan U. M., Sikes J. D., Burriss R. L., Jha R., Popovic B., et al. Genital Chlamydia infection in hyperlipidemic mouse models exacerbates atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2019. № 290. P. 103–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.021.
21. Epstein S. E., Zhou Y. F., Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation.* 1999. № 100. P. e20–e28.
22. Kamat N. V., Thabet S. R., Xiao L., Saleh M. A., Kirabo A., Madhur M. S., et al. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- γ -/- and interleukin-17A-/- mice. *Hypertension.* 2015. № 65. № 3. P. 569–576. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04975.
23. Vinh A., Chen W., Blinder Y., Weiss D., Taylor W. R., Goronzy J. J., et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation.* 2010. № 122. № 24. P. 2529–2537. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930446.
24. Wu K. L., Chan S. H., Chan J. Y. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. *J Neuroinflamm.* 2012. № 9. P. 212. doi: 10.1186/1742-2094-9-212.
25. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S., et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003. № 421. № 6921. P. 384–388. doi: 10.1038/nature01339.
26. Wenzel P., Knorr M., Kossmann S., Stratmann J., Hausding M., Schuhmacher S., et al. Lysozyme m-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation.* 2011. № 124. № 12. P. 1370–1381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470.
27. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X., Teumer A., Evangelou E., Schnabel R. B., et al. White blood cells and blood pressure: A mendelian randomization study. *Circulation.* 2020. № 141. P. 1307–1317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
28. Rizzoni D., De Ciuceis C., Szczepaniak P., Paradis P., Schiffrin E. L., Guzik T. J. Immune system and microvascular remodeling in humans. *Hypertension.* 2022. № 79. № 4. P. 691–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17955.
29. Muñoz M., López-Oliva M. E., Rodríguez C., Martínez M. P., Sáenz-Medina J., Sánchez A., et al. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. *Redox Biol.* 2020. № 28. P. 101330. doi: 10.1016/j.redox.2019.101330.
30. Cagnacci A., Xholli A., Sclauzero M., Venier M., Palma F., Gambacciani M., et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric.* 2019. Vol. 22. № 1. P. 85–89.
31. Cagnacci A., Gambera A., Bonaccorsi G., Xholli A., ANGEL study. Relation between blood pressure and genitourinary symptoms in the years across the menopausal age. *Climacteric.* 2022. № 25. № 4. P. 395–400. doi:10.1080/13697137.2021.2006176.
32. Palma F., Xholli A., Cagnacci A. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study. *Maturitas.* 2018. № 108. P. 18–23.
33. Cagnacci A., Sclauzero M., Meriggiola C., Xholli A., ANGEL study. Lower urinary tract symptoms and their relation to vaginal atrophy in women across the menopausal age span. Results from the ANGEL multicentre observational study. *Maturitas.* 2020. № 140. P. 8–13.
34. Cannoletta M., Cagnacci A. Modification of blood pressure in post-menopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health.* 2014. № 11. P. 745–757.
35. Graham M. E., Herbert W. G., Song S. D., Raman H. N., Zhu J. E., Gonzalez P. E., et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends Endocrinol Metab.* 2021. № 32. P. 554–565.
36. Huang J., Shan W., Li F., Wang Z., Cheng J., Lu F., et al. Fecal microbiota transplantation mitigates vaginal atrophy in ovariectomized mice. *Aging (Albany NY).* 2021. № 13. № 5. P. 7589–7607.
37. Guo Y., Li X., Wang Z., Yu B. Gut microbiota dysbiosis in human hypertension: a systematic review of observational studies. *Front Cardiovasc Med.* 2021. № 8. P. 650227.

REFERENCES

1. Mather, C., Stevens, G., Retno Mahanani, W., Ho, J., Ma Fat, D., Hogan, D. et al. (2016). Mortality and burden of disease. – *World Health Organization (WHO)*. http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html (date of application: 02.10.2024).
2. Chockalingam, A. (2007). Incidence de la Journée mondiale de l'hypertension artérielle, *Canadian Journal of Cardiology*, 23, 7, 517–519. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70795-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70795-x).
3. Arterial hypertension and atherosclerosis. (n. d.). Health of Ukraine. Information for healthcare professionals – *Health-ua*. <https://www.health-ua.com/article/19179-arterialnaya-gipertenziya-i-ateroskleroz>
4. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rossouw, J. E., Siscovick, D. S., Mouton, C. P., Rifai, N., Wallace, R. B., Jackson, R. D., Pettinger, M. B., & Ridker, P. M. (2002). Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary

heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 288(8), 980–987. <https://doi.org/10.1001/jama.288.8.980>

5. Shoenfeld, Y., Gerli, R., Doria, A., Matsuura, E., Cerinic, M. M., Ronda, N., Jara, L. J., Abu-Shakra, M., Meroni, P. L., & Sherer, Y. (2005). Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 112(21), 3337–3347. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996>

6. Okoth, K., Thomas, G. N., Nirantharakumar, K., & Adderley, N. J. (2023). Risk of cardiometabolic outcomes among women with a history of pelvic inflammatory disease: a retrospective matched cohort study from the UK. *BMC women's health*, 23(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02214-5>

7. Hychka, N. M., Shcherba, O. A., Lastovetska L. D. (2020). Zapalni zakhvoriuvannia orhaniv maloho taza: suchasni uivlennia pro etiologiiu, pryntsyty diahnostryky ta likuvannia [Pelvic inflammatory diseases: modern ideas about etiology, principles of diagnosis and treatment]. *Women's health*, 2, 7–14.

8. Matzinger P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5566), 301–305. <https://doi.org/10.1126/science.1071059>

9. Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>

10. Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>

11. Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821–832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>

12. McCarthy, C. G., Goulopoulou, S., Wenceslau, C. F., Spitler, K., Matsumoto, T., & Webb, R. C. (2014). Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 306(2), H184–H196. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00328.2013>

13. Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>

14. Richter, H. E., Holley, R. L., Andrews, W. W., Owen, J., & Miller, K. B. (1999). The association of interleukin 6 with clinical and laboratory parameters of acute pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 181(4), 940–944. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70329-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70329-7)

15. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rossouw, J. E., Siscovick, D. S., Mouton, C. P., Rifai, N., Wallace, R. B., Jackson, R. D., Pettinger, M. B., & Ridker, P. M. (2002). Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 288(8), 980–987. <https://doi.org/10.1001/jama.288.8.980>

16. Libby, P., & Ridker, P. M. (2004). Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *The American journal of medicine*, 116 Suppl 6A, 9S–16S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.006>

17. Prasad, A., Zhu, J., Halcox, J. P., Waclawiw, M. A., Epstein, S. E., & Quyyumi, A. A. (2002). Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*, 106(2), 184–190. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000021125.83697.21>

18. Memon, R. A., Staprans, I., Noor, M., Holleran, W. M., Uchida, Y., Moser, A. H., Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2000). Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(6), 1536–1542. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.6.1536>

19. Nagarajan, U. M., Sikes, J. D., Burris, R. L., Jha, R., Popovic, B., Fraungruber, P., Hennings, L., Haggerty, C. L., & Nagarajan, S. (2019). Genital Chlamydia infection in hyperlipidemic mouse models exacerbates atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 290, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.021>

20. Nagarajan, U. M., Sikes, J. D., Burris, R. L., Jha, R., Popovic, B., Fraungruber, P., Hennings, L., Haggerty, C. L., & Nagarajan, S. (2019). Genital Chlamydia infection in hyperlipidemic mouse models exacerbates atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 290, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.021>

21. Epstein, S. E., Zhou, Y. F., & Zhu, J. (1999). Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*, 100(4), e20–e28. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.4.e20>

22. Kamat, N. V., Thabet, S. R., Xiao, L., Saleh, M. A., Kirabo, A., Madhur, M. S., Delpire, E., Harrison, D. G., & McDonough, A. A. (2015). Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- γ -/- and interleukin-17A-/- mice. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 65(3), 569–576. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04975>

23. Vinh, A., Chen, W., Blinder, Y., Weiss, D., Taylor, W. R., Goronzy, J. J., Weyand, C. M., Harrison, D. G., & Guzik, T. J. (2010). Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation*, 122(24), 2529–2537. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930446>

24. Wu, K. L., Chan, S. H., & Chan, J. Y. (2012). Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. *Journal of neuroinflammation*, 9, 212. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-212>

25. Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384–388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>

26. Wenzel, P., Knorr, M., Kossmann, S., Stratmann, J., Hausding, M., Schuhmacher, S., Karbach, S. H., Schwenk, M., Yogeve, N., Schulz, E., Oelze, M., Grabbe, S., Jonuleit, H., Becker, C., Daiber, A., Waisman, A., & Münzel, T. (2011).

Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*, 124(12), 1370–1381. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470>

27. Siedlinski, M., Jozefczuk, E., Xu, X., Teumer, A., Evangelou, E., Schnabel, R. B., Welsh, P., Maffia, P., Erdmann, J., Tomaszewski, M., Caulfield, M. J., Sattar, N., Holmes, M. V., & Guzik, T. J. (2020). White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation*, 141(16), 1307–1317. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>

28. Rizzoni, D., De Ciuceis, C., Szczepaniak, P., Paradis, P., Schiffrin, E. L., & Guzik, T. J. (2022). Immune System and Microvascular Remodeling in Humans. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 79(4), 691–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17955>

29. Cagnacci, A., Xholli, A., Sclauzero, M., Venier, M., Palma, F., Gambacciani, M., & writing group of the ANGEL study (2019). Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 22(1), 85–89. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748>

30. Cagnacci, A., Xholli, A., Sclauzero, M., Venier, M., Palma, F., Gambacciani, M., & writing group of the ANGEL study (2019). Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 22(1), 85–89. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748>

31. Cagnacci, A., Gambera, A., Bonaccorsi, G., Xholli, A., & ANGEL study (2022). Relation between blood pressure and genito-urinary symptoms in the years across the menopausal age. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 25(4), 395–400. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.2006176>

32. Palma, F., Xholli, A., Cagnacci, A., & as the writing group of the AGATA study (2018). The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study. *Maturitas*, 108, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.007>

33. Cagnacci, A., Sclauzero, M., Meriggiola, C., Xholli, A., & ANGEL study (2020). Lower urinary tract symptoms and their relation to vaginal atrophy in women across the menopausal age span. Results from the ANGEL multicentre observational study. *Maturitas*, 140, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.011>

34. Cannoletta, M., & Cagnacci, A. (2014). Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *International journal of women's health*, 6, 745–757. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S61685>

35. Graham, M. E., Herbert, W. G., Song, S. D., Raman, H. N., Zhu, J. E., Gonzalez, P. E., Walther-Antônio, M. R. S., & Tetel, M. J. (2021). Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 32(8), 554–565. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.014>

36. Huang, J., Shan, W., Li, F., Wang, Z., Cheng, J., Lu, F., Guo, E., Beejadhursing, R., Xiao, R., Liu, C., Yang, B., Li, X., Fu, Y., Xi, L., Wang, S., Ma, D., Chen, G., & Sun, C. (2021). Fecal microbiota transplantation mitigates vaginal atrophy in ovariectomized mice. *Aging*, 13(5), 7589–7607. <https://doi.org/10.18632/aging.202627>

37. Guo, Y., Li, X., Wang, Z., & Yu, B. (2021). Gut Microbiota Dysbiosis in Human Hypertension: A Systematic Review of Observational Studies. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 650227. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650227>