

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.863-055.2-055.2:577.21.083

Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Плотникова Н.А., Орлова Н.В., Понасенко О.А., Свитич О.А., Спирыкина Я.Г.

## ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 70 (HSP70) И ЕГО ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА (+1267A>G) У ЖЕНЩИН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

Проведено изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) и его полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене HSP70 у 32 женщин, подверженных воздействию длительного стресса, под которым подразумевается стационарное лечение ребёнка с онкологическим заболеванием. В группу контроля вошли 25 женщин без воздействия длительного стрессорного фактора. Изучена взаимосвязь уровня экспрессии гена HSP70 у женщин с эпизодами подъёма артериального давления (АД). Средняя продолжительность стресса в группе матерей детей составила 7,3 (2,5–11,5) мес. Выраженность тревоги по HADS в основной группе была значимо повышена и составила 8,7 (7–10) балла, в группе контроля 5 (2–7) баллов. Уровень депрессии в основной группе был достоверно выше и составил 7,7 (7–9) балла, в группе контроля 3,3 (1–5) балла. Сравнение показателей уровня экспрессии гена HSP70 в крови у молодых женщин основной группы с таковыми в контрольной группе показало статистически значимое преобладание экспрессии гена HSP70 в основной группе. Наличие эпизодов повышения АД у женщин, находившихся в стрессовых условиях, не влияло на уровень экспрессии гена HSP70.

Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в основной и контрольной группах показал статистически достоверное преобладание аллеля А в группе матерей с воздействием стресса и преобладание аллеля G в контрольной группе. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) показал, что генотип AA достоверно чаще встречается у матерей с эпизодами повышения АД в сравнении с женщинами без таких эпизодов.

Повышение уровня экспрессии гена HSP70 в лейкоцитах периферической крови у матерей с жизнеугрожающим заболеванием ребёнка свидетельствует о повреждающем воздействии длительного психоэмоционального стресса на клеточном уровне и активации защитной реакции, опосредуемой HSP70. Изучение частоты встречаемости генотипа AA полиморфного маркера A1267G (rs754888705) гена HSP70-2 у женщин на фоне длительного стресса позволит оценить роль генетических факторов в развитии гипертензивных реакций.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; длительный психоэмоциональный стресс; ген HSP70; экспрессия гена HSP70.

**Для цитирования:** Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Плотникова Н.А., Орлова Н.В., Понасенко О.А., Свитич О.А., Спирыкина Я.Г. Изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) и его полиморфного маркера (+1267A>G) у женщин при воздействии длительного стресса. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (8): 517-520. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-517-520>

Chukaeva I.I., Gankovskaya L.V., Plotnikova N.A., Orlova N.V., Ponasenko O.A., Svitich O.A., Spiriyakina Ya.G.

### STUDY OF HEAT SHOCK PROTEIN GENE 70 (HSP70) EXPRESSION AND ITS POLYMORPHOUS MARKER (+1267A>G) IN WOMEN UNDER EXPOSURE TO A LONG-TERM STRESS

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

There was studied the HSP70 gene and its polymorphic marker +1267A>G (rs754888705) in the HSP70 gene expression in 32 women under long-term stress, which was caused by inpatient treatment of their oncologic child. A control group included 25 women without long-term stress factors. There was studied a correlation between the expression level of the HSP70 gene in women and their high blood pressure (BP) episodes. The average duration of stress in the group of children's mothers was 7.3 (2.5-11.5) months. Anxiety level according to HADS in the main group was significantly increased and amounted to 8.7 (7-10) points, in the control group 5 (2-7) points. Depression level in the main group was significantly higher and amounted to 7.7 (7-9) points, in the control group 3.3 (1-5) points.

Comparison of the HSP70 gene expression level in blood of young women of the main study group with expression level of this gene in the control group showed a statistically significant predominance of HSP70 gene expression in the main group. The episodes of high BP in women who were under stress conditions did not influence the expression level of the HSP70 gene. Analysis of the alleles of the polymorphic marker frequency in the gene HSP70-2 1267A>G (rs754888705) in the main and control groups showed a statistically significant predominance of allele A in the group of mothers under stress, and predominance of the allele G in the control group. Comparative analysis of the polymorphic marker genotype frequencies in the gene HSP70-2 1267A>G (rs754888705) showed that the AA genotype is significantly more frequent in mothers with episodes of BP increase compared to women without it.

An increased level of the HSP70 gene expression in peripheral blood leukocytes in mothers with a life-threatening disease of their child indicates the damaging effect of long-lasting psychoemotional stress at the cellular level and activation of the protective reaction mediated by HSP70. Studying of the genotype AA characteristics of the polymorphic marker A1267G (rs754888705) of the HSP70-2 gene in women under long-lasting stress will let us evaluate the role of genetic factors in hypertensive reactions development.

**Key words:** hypertension; long-lasting psychoemotional stress; HSP70 gene; HSP70 gene expression.

**Для корреспонденции:** Орлова Наталья Васильевна, д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии лечебного факультета; e-mail: vrach315@yandex.ru

**For citation:** Chukaeva I.I. Gankovskaya L.V., Plotnikova N.A., Orlova N.V., Ponasenko O.A., Svitich O.A., Spiriyakina Ya.G. Study of heat shock protein gene 70 (HSP70) expression and its polymorphous marker (+ 1267A> G) in women under exposure to a long-term stress. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(8): 517-520. (in Russ.) DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-517-520>

**For correspondence:** Orlova N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of Outpatient Therapy Department ; e-mail: vrach315@yandex.ru

**Information about authors:**

Gankovskaya L.V., <https://orcid.org/0000-0003-1271-3078>

Plotnikova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-5454-9339>

Orlova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Ponasenko O.A., <https://orcid.org/0000-0001-5778-2048>

Svitich O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Spiriyakina Ya.G., <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 07.02. 2018

Accepted 11.04.2018

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на современные достижения медицины, является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения, оставаясь одним из самых распространённых заболеваний, приводящих к инсульту. Выделяют факторы риска развития АГ, связанные с образом жизни и способствующие развитию заболевания, такие как курение, абдоминальное ожирение, повышенное потребление соли, недостаточная физическая активность. На развитие АГ также влияют психосоциальные факторы – длительные стрессовые ситуации, как на работе, так и в семейной жизни [1]. Для профилактики АГ актуальны раннее выявление факторов риска и их коррекция. При развитии АГ в разных возрастных периодах наблюдаются гендерные различия. Распространённость заболевания среди населения с возрастом увеличивается и составляет 60–70% среди лиц старше 60 лет. До 50 лет среди гипертоников преобладают мужчины, а в старшей возрастной категории АГ более распространена среди женщин. К 65 годам заболевание встречается у 50% женщин, а к 75 годам – более чем у 80% [2]. Такую закономерность связывают с изменением гормонального фона в период менопаузы. В то же время факторы риска АГ, присутствующие у женщин до наступления менопаузы, также могут оказывать отсроченное негативное воздействие на развитие гипертонии. Одной из причин нарушения регуляции артериального давления (АД) является воздействие стресса [1]. В жизни современной женщины причины стресса могут быть связаны с кризисной ситуацией в семейной жизни, проблемами со здоровьем, с профессиональной деятельностью. Одним из самых значимых факторов, влияющих на психоэмоциональное состояние женщины, является здоровье её ребенка. Состояние длительного стресса у матери при жизнеугрожающем заболевании ребёнка, таком как онкопатология, выделяется как фактор риска развития в будущем сердечно-сосудистой патологии.

В условиях стресса активация систем организма направлена на адаптацию и носит защитный характер. Однако при длительном воздействии стресса могут развиваться патологические процессы. В развитии АГ под воздействием стресса выделяют роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем. Повышение уровня стрессорных гормонов приводит к гипертензии, связанной с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением тонуса сосудов, задержкой натрия и воды, увеличением объёма циркулирующей крови. Гуморальные механизмы также участвуют в системном ответе организма на агрессивное воздействие. Один из основных стрессорных гормонов – кортизол при длительном стрессе, кроме АГ,

способствует гипергликемии, снижению иммунной защиты организма. К отрицательному действию повышенной выработки адреналина и пролактина при стрессе относят риск развития раковой патологии [3].

В адаптации к стрессу, наряду с гуморальными факторами, участвуют молекулярные механизмы. При аномально высокой температуре и таких агрессивных воздействиях, как боль, травма, гипоксия, инфекция, токсическое воздействие, вырабатываются особые молекулы – белки теплового шока (БТШ). Они исполняют роль буферной защитной системы при воздействии повреждающих факторов, направленных на стабилизацию клеток. Среди свойств БТШ выделяют регуляцию иммунной системы, направленную на распознавание антигенов, контроль нестабильности белковых молекул, предупреждение белковой агрегации и деградации нестабильных белков [4, 5].

БТШ, участвуя в активации воспалительных и иммунных реакций, могут играть не только защитную роль, но и участвовать в развитии аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Крона и др. Известно, что высокий уровень циркуляции БТШ у пациентов ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, развитием инфарктов и инсультов [6, 7].

Ряд исследований свидетельствует не только о влиянии стресса на экспрессию БТШ, но и об изменении полиморфизма кодирующих генов в условиях агрессивных воздействий [8]. Достаточно хорошо изучены полиморфизмы генов HSP70-1, HSP70-2 и HSP70-НОМ при инфаркте миокарда и инсульте. В то же время данные заболевания, сопровождающиеся оксидативным повреждением, некрозом, воспалительными реакциями, могут рассматриваться как самостоятельные стрессорные повреждающие факторы. Выявлена взаимосвязь полиморфизмов генов БТШ HSP70-2 и HSP70-НОМ с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение и нарушение толерантности к глюкозе. Выявлена ассоциация аллельных вариантов полиморфного маркера +1267A/G гена HSPA1B с ожирением [9, 10].

Изменения БТШ при психологическом стрессе и их влияние на развитие АГ в настоящее время изучены в меньшей мере. Изучение особенностей генетического профиля и изменений экспрессии гена БТШ у женщин, подверженных длительному стрессу, позволит оценить их роль в риске развития АГ.

Цель данной работы заключалась в исследовании экспрессии гена HSP70 и его полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене HSP70 у женщин, находящихся под воздействием длительного стресса.

**Материал и методы.** В открытое нерандомизированное исследование были включены 32 женщины в возрасте от 26 до 45 лет [35 (32–37,5) лет] – матери детей, находящихся на стационарном лечении в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, составившие основную группу исследования. В их числе 10 женщин с наличием эпизодов повышения АД – группа 1а и 22 женщины без зафиксированных эпизодов повышения АД – группа 1б. В группу контроля вошли 25 женщин в возрасте от 26 до 47 лет [34 (29–40) лет] без воздействия длительного стрессорного фактора.

Критерии включения: отсутствие АГ в анамнезе, письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность и период лактации, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, системные заболевания, хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования, приём алкоголя более одного drinkа в неделю, любые клинические состояния, которые по мнению врача могут помешать участию пациента в исследовании, отказ пациента от участия или продолжения участия в исследовании.

Наблюдение пациентов проводилось с января 2016 г. по август 2017 г. в боксированном отделении гематологии/онкологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, на базах кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» и ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ».

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Всем женщинам, помимо принятого общеклинического обследования, проводились антропометрическое обследование (рост, масса тела, расчёт индекса массы тела, окружность талии и бедер), лабораторное исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицериды, АСТ, АЛТ, глюкоза, коагулограмма), ЭКГ в 12 отведениях.

Наличие и выраженность тревоги и депрессии определялись по общепринятой стандартной оценочной Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [11].

Суточное мониторирование АД проводилось на приборе АВРМ -02 (Meditech, Венгрия) с 24-часовой продолжительностью с интервалами измерения 30 мин. Оценивали средние дневные и ночные показатели систолического АД и диастолического АД. В качестве допустимой границы нормы было принято дневное АД 140/90 мм рт.ст. и ночное АД 120/80 мм рт.ст.

Определение уровня экспрессии гена HSP70 и полиморфного маркера данного гена +1267A>G (rs754888705) в группах обследуемых проводилось на базе кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Для определения уровня экспрессии гена HSP70 применялся высокотехнологичный метод капельной цифровой ПЦР – DropletDigital (ddPCR™) [12]. Методика выполнялась согласно протоколу производителя с использованием системы QX200™ DropletDigital™ PCR System (Bio-Rad, США) при следующих температурных условиях: 95°C – 5 мин, (95°C – 30 с, 60°C – 1 мин) × 40, 4°C – 5 мин, 90°C – 5 мин. Результаты рассчитываются автоматически и выражаются в количестве копий гена HSP70 на микролитр образца кДНК пациента. Для определения SNP

+1267A>G (rs754888705) в гене HSP70 применялся метод ПЦР-ПДРФ с использованием эндонуклеазы рестрикции PstI (СибЭнзим, РФ). Программа амплификации: 95°C – 5 мин (95°C – 20 с, 61°C – 30 с, 72°C – 20 с) × 40. Праймеры, используемые в работе – 5'-CATCGACTTCTACACGTCCA-3' и 5'-CAAAGTCSTTGAGTCCCAAC-3' [13]. Определение аллельных вариантов в исследуемых образцах осуществлялось путём сравнительного анализа кривых плавления образцов до обработки рестриктазой и после. Перед постановкой данных реакций проводилась экстракция РНК из цельной крови пациенток с использованием набора «АмплиСенс РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ) и проведение реакции обратной транскрипции для получения кДНК с применением набора «ОТ-1» (Синтол, РФ) согласно протоколам производителей.

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ для научно-технических расчётов Statistical10. Проводился расчёт частот встречаемости генотипов и аллелей в исследуемой выборке, отношение шансов (OR). Данные представлены в виде Ме (медиана), 25–75 % процентиля. Для сравнения независимых выборок использовали критерии Манна – Уитни и Фишера. Статистически значимыми считали различия данных при  $p < 0,05$  [14].

**Результаты.** Средняя продолжительность стресса в группе матерей составила 7,3 (2,5–11,5) мес. Выявленность тревоги по HADS в основной группе (1а и 1б) была значимо повышена и составила 8,7 (7–10) баллов, в группе контроля – 5 (2–7) баллов ( $p < 0,05$ ). Уровень депрессии в основной группе был достоверно выше и составил 7,7 (7–9) баллов, в группе контроля 3,3 (1–5) балла ( $p < 0,05$ ).

Сравнение уровней экспрессии гена HSP70 лейкоцитов периферической крови молодых женщин основной группы с уровнем экспрессии данного гена в контрольной группе показало статистически значимое преобладание экспрессии гена HSP70 в основной группе. Уровень экспрессии гена HSP70 у пациенток основной группы составил 1880 копий/мкл, контрольной группы – 1022 копий/мкл. Медиана уровня экспрессии гена HSP70 в основной группе достоверно превышает значение контрольной группы в 1,86 раза ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ уровня экспрессии гена HSP70 у женщин, подверженных длительному стрессу как с эпизодами подъёма АД, так и без них (группа 1а и группа 1б), не выявил статистически значимых различий в уровне экспрессии гена HSP70 лейкоцитов периферической крови ( $p > 0,05$ ). Медиана уровня экспрессии данного гена у пациенток с эпизодами повышения АД (группа 1а) – 1895,87 копий гена HSP70/мкл, у женщин без таких эпизодов (группа 1б) – 1880,63 копий гена HSP70/мкл, в группе контроля – 1022,00 копий гена HSP70/мкл.

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в основной и контрольной группах показало, что в основной группе чаще встречается как аллельный вариант AA (OR = 4,018, 95% CI (1,161–13,904),  $p = 0,03768$ ), так и аллельный вариант AG (OR = 5,625, 95% CI (1,178–26,855),  $p = 0,03542$ ) исследуемого полиморфного маркера (см. таблицу).

Проведение сравнительного анализа частот генотипов полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в группах 1а, 1б и контрольной группе выявило, что генотип AA достоверно чаще встречается в группе 1а – женщин с эпизодами повышения АД по сравнению с другими группами (двусторонний критерий Фишера OR = 17,143, 95% CI (1,781–164,977),  $p = 0,00592$ ). Генотип AG в 3 раза чаще встречался в выборке пациенток из группы 1б ( $p = 0,06131$ ), но статистически значимых различий не было получено. Аллельный вариант GG преобладал в контрольной группе.

Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфного

**Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в основной и контрольной группах**

Аллельный вариант 1267A>G (rs754888705) и его аллели	Основная группа	Контрольная группа	$p < 0,05$
AA	0,47*	0,28	0,03768
AG	0,28*	0,12	0,03542
GG	0,25	0,60	N/S
A	0,61*	0,34	0,00497
G	0,39	0,66	N/S

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ;  $p$  – достоверность различий при сравнении показателей у пациентов основной и контрольной групп.

маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в основной и контрольной группах показал статистически достоверное преобладание аллеля А в основной группе (OR = 3,028, 95% CI (1,401–6,547),  $p = 0,00497$ ), в контрольной группе чаще встречается аллель G (см. таблицу). Соответственно аллель А достоверно чаще встречается в группе 1а ( $p = 0,00015$ ), а аллель G – в контрольной группе.

**Обсуждение.** В ряде исследований показано, что длительный стресс и эмоциональное неблагополучие оказывают влияние на формирование стойкого повышения АД и могут приводить к развитию АГ [15].

По данным ряда авторов, существует ассоциация HSP70 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию [6, 16, 17]. В проведенном нами исследовании в группе лиц с длительным психоэмоциональным стрессом значимо преобладал уровень экспрессии гена HSP70 лейкоцитов периферической крови. Результаты исследования согласуются с данными, полученными M. Isosaki и соавт. [18]. Психологический стресс вызывал повышение уровня экспрессии мРНК HSP70 в аорте крыс, но почти не влиял на экспрессию гена HSP70 в других тканях. Данный результат позволяет сказать, что при психологическом стрессе создаются условия для повышения экспрессии гена HSP70 и в первую очередь это наблюдается в крупных сосудах, таких как аорта, что может влиять на уровень АД [18].

При анализе частоты встречаемости полиморфного маркера 1267 A>G (rs754888705) гена HSP70-2 в группе женщин с периодическими эпизодами повышения АД выявлено статистически значимое преобладание аллельного варианта AA. Это может говорить о предрасположенности носителей данного генотипа к повышению АД в условиях длительного стресса.

**Заключение.** Выявлено повышение уровня экспрессии гена HSP70 в лейкоцитах периферической крови у женщин репродуктивного возраста под воздействием длительного психоэмоционального стресса.

Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) в основной и контрольной группах показал статистически достоверное преобладание аллеля А в группе матерей с воздействием длительного психоэмоционального стресса и преобладание аллеля G в контрольной группе.

Сравнительный анализ частот генотипов полиморфного маркера в гене HSP70-2 1267A>G (rs754888705) выявил достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа AA у матерей с эпизодами повышения АД в сравнении с женщинами без таких эпизодов. Дальнейшие исследования могут позволить рассматривать полиморфный маркер 1267A>G (rs754888705) в качестве предиктора риска развития гипертензивных реакций у женщин при воздействии длительного стресса.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4-8, 10-13, 15-18

см. REFERENCES)

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 4-7.
- Судаков К.В., Умрюхин П.Е. *Системные основы эмоционального стресса*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма HSP70-2 и HSP70-hom генов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(1): 87-92.
- Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998.

REFERENCES

- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2315-81.
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Strategy of prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 3: 4-7. (in Russian)
- Sudakov K.V., Umryukhin P.E. Systemic foundations of emotional stress. [Sistemnye osnovy emotsional'nogo stressa]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
- Schlesinger M.J. Heat shock proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 1990; 265(21): 12111-4.
- Hickman-Miller H., Hildebrand W. The immune response under stress: the role of HSP-derived peptides. *Trends in Immunology*. 2004; 25: 427-33.
- Pockley A.G., Georgiades A., Thulin T., Faire U., Frostegard J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subject with established hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 235-8.
- Kamna Srivastava , Rajiv Narang, Jagriti Bhatia, Daman Saluja. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension. *PLoS One*. 2016; 11(3): 1-15.
- Eissler R., Schmaderer C., Rusai K. Hypertension augments cardiac Toll-like receptor 4 expression and activity. *Hypertension Research*. 2011; 34: 551-8.
- Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voyevoda M.I., Maximov V.N. Features of the polymorphism of HSP70-2 and HSP70-hom genes in patients with a history of myocardial infarction. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13 (1): 87-92. (in Russian)
- Mardan-Nik M., Pasdar A., Jamialahmadi K., Avan A., Mohebbati M., Esmaily H. et al. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with obesity. *Annals of Human Biology*. 2016; 43: 542-6.
- Zigmond A., Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6): 361-70.
- Zmienko A., Samelak-Czajka A., Goralski M., Sobieszczuk-Nowicka E., Kozlowski P., Figlerowicz M. Selection of reference genes for qPCR- and ddPCR-based analyses of gene expression in Senescing Barley leaves. *PLoS One*. 2015; 10(2): 1-16.
- Chen J., Ren J.-A., Han G., Gu G.S., Wang G.F., Wu X.W. et al. Polymorphism of heat shock protein 70-2 and enterocutaneous fistula in Chinese population. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(35): 12559-65.
- Glants S. *Medico-biological statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika; 1998. (in Russian)
- Crippa G., Bertoletti P., Bettinardi O., Calandra G., Carrara G.C. Psychological construct associated with emotional blood pressure response and white coat hypertension. *Ann. Ital. Med. Int.* 2000; 15 (4): 250-4.
- Li J.X., Tang B.P., Sun H.P., Feng M., Cheng Z.H., Niu W.Q. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of HSP70 family to essential hypertension in Uyghur ethnicity. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14: 355-62.
- Vargas-Alarcon G., Londono J.D., Hernandez-Pacheco G., Gamboa R., Castillo E., Pacheco-Tena C. et al. Heat shock protein 70 gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Dis*. 2002; 6: 48-51.
- Isosaki M., Nakashima T. Psychological stress induces heat shock protein 70 expression in rat aorta. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1998; 76: 305-8.

Поступила 07.02.18

Принята к печати 11.04.18