

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Плотникова Наталья Андреевна

**ВЫЯВЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА**

14.01.05-«Кардиология»

(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Чукаева Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, доцент

Орлова Наталья Васильевна

доктор медицинских наук, профессор

Ганковская Людмила Викторовна

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Изучение влияния стресса на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.....	14
1.1.1. Гендерные особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин репродуктивного возраста.....	14
1.1.2. Сердечно-сосудистая система, как основная мишень стрессовой реакции.....	17
1.1.3. Патогенез формирования артериальной гипертонии под воздействием длительного стресса.....	20
1.2. Изучение роли белков теплового шока в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	26
1.2.1. Роль воспаления в развитии артериальной гипертонии.....	26
1.2.2. Влияние стресса на иммунную систему, воспаление и биологически активные вещества.....	28
1.2.3. Белки теплового шока в патогенезе сердечно-сосудистой патологии.....	29
1.3. Генетическая обусловленность артериальной гипертонии.....	32
1.3.1. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертонии....	32
1.3.2. Роль генов белков теплового шока при сердечно-сосудистых заболеваниях и артериальной гипертонии.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Материалы исследования.....	36
2.2. Дизайн исследования.....	39
2.3. Методы исследования.....	40
2.4. Статистическая обработка данных.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52

3.1. Анализ факторов риска развития артериальной гипертонии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.....	52
3.2. Оценка выраженности тревоги и депрессии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.....	54
3.3. Данные гормонального профиля у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.....	57
3.4. Анализ показателей артериального давления у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля.....	59
3.5. Данные показателей функциональных методов исследования у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля.....	62
3.6. Определение уровня экспрессии гена <i>HSP70</i> в лейкоцитах периферической крови у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.....	63
3.7. Изучение ассоциации полиморфного маркера $+1267A>G$ (<i>rs754888705</i>) в гене <i>HSP70</i> с развитием артериальной гипертонии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.....	64
3.8. Корреляционный анализ.....	69
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяющим высокую смертность в популяции. С учетом разницы средней продолжительности жизни, абсолютное число смертей от ССЗ, включая и артериальную гипертонию, среди женщин выше, чем среди мужчин [1]. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертонии у женщин [2], в т.ч. по данным регистра РЕГАТА-ПРИМА, среди женщин по сравнению с мужчинами (46 %) преобладает резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония (54 %) [3].

Неспецифичность клинических симптомов на этапе формирования АГ у лиц молодого возраста затрудняет ее диагностику. В то же время, очень важна не только своевременная диагностика, но и выявление факторов риска развития АГ. К таким факторам относят наследственность, ожирение, курение, инсулинорезистентность, избыточное потребление поваренной соли, сахарный диабет (СД), применение контрацептивных препаратов, употребление анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Среди ряда факторов, способствующих развитию артериальной гипертонии, особое внимание уделяется стрессу и негативной роли эмоций, особенно на этапе формирования заболевания, когда у большинства людей имеются клинические, гемодинамические и лабораторные признаки гиперсимпатикотонии [4, 5, 6]. На сегодняшний день доказано, что долговременные стрессовые ситуации повышают риск развития ССЗ и способствуют ухудшению прогноза жизни [7, 8, 9].

Женщины, матери детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящиеся в условиях воздействия длительного стресса, сопряженного с продолжительным лечением и вероятным неблагоприятным прогнозом заболевания ребенка, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Сердечно-сосудистая система (ССС) непосредственно задействована в адаптационных реакциях организма в условиях стресса и чаще других испытывает его повреждающее действие [10, 11, 12]. Психоэмоциональный стресс приводит к нейрогуморальным нарушениям: активации симпато-адреналовой системы, гипоталамо-гипофизарной системы и дестабилизации симпато-парасимпатического равновесия, что сопряжено с изменением функционального состояния ССС. Усиление симпатического и снижение парасимпатического тонуса является одним из ключевых механизмов формирования стабильной АГ. В этих условиях чувствительность сосудистой стенки к воздействию катехоламинов значительно возрастает и отрицательно воздействует на эндотелий–зависимый фактор, приводящий к недостаточной выработке оксида азота (NO) с последующим развитием дисфункции эндотелия (ДЭ), патологического повышения сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [13, 14, 15]. В развитии АГ большое значение имеют иммунные процессы и повреждающее действие ангиотензина, эндотелина, свободных радикалов и других биологически активных веществ [16].

В последние годы приоритетное значение приобретают фундаментальные исследования значимости внутренних цитопротективных механизмов, а именно белков теплового шока HSP70. Это важное звено клеточной системы репарации, направленной на защиту биосинтеза и целостности белков в поврежденной клетке, в т.ч. в условиях воздействия стресса [17]. Существуют данные, свидетельствующие не только о повышении уровня циркуляции белков теплового шока в ответ на повреждение сердечно-сосудистой системы, но и о возможности

рассматривать белки теплового шока в качестве критерия оценки прогноза заболевания [18, 19, 20].

Белки теплового шока в настоящее время рассматриваются в качестве эндогенных сигналов опасности (Danger-associated molecular pattern – DAMP) [21]. Считается, что DAMPs участвуют в патогенезе множества заболеваний человека в контексте модели «опасности/повреждения». Согласно этой модели, пусковым фактором является воздействие стресса, приводящее к высвобождению DAMPs и их связыванию с рецепторами врожденного иммунитета – Toll-подобными рецепторами (TLRs). По результатам исследований известно, что HSP70 является эндогенным лигандом для TLR4 [22]. Связывание HSP70 с TLR4 приводит к активизации сигнального каскада в клетке и синтезу провоспалительных цитокинов, что способствует развитию воспаления. Воспаление, в свою очередь, провоцирует появление новых патологических процессов в организме человека и ухудшает течение имеющихся заболеваний. Данная теория является наиболее актуальной в связи с активным изучением иммунопатогенеза ССЗ [23].

В настоящее время активно изучается генетическая обусловленность артериальной гипертонии. Ряд работ выявляет ассоциацию полиморфизма в гене *HSP70-2* с артериальной гипертонией, атеросклерозом, острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ожирением [24, 25]. Изучение полиморфных маркеров гена белка теплового шока 70 позволит определить его роль в формировании артериальной гипертонии под воздействием стресса.

Исследований, посвященных изучению особенностей формирования артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями с целью улучшения прогноза и качества жизни, как в нашей стране, так и за рубежом, недостаточно. Практически отсутствуют данные о частоте развития артериальной гипертонии, суточной вариабельности

артериального давления и вовлечении в процесс органов-мишеней у женщин в условиях длительного стресса. Выявление молекулярно-генетических маркеров позволит провести раннюю диагностику и разработать подходы в профилактике развития артериальной гипертонии у молодых женщин, подвергающихся длительному психоэмоциональному стрессу.

Степень разработанности

Данные клинических исследований, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом, свидетельствуют об увеличении доли лиц молодого возраста в структуре больных артериальной гипертонией, в том числе женщин. В настоящее время отдельно выделена стресс-индуцированная артериальная гипертония. В то же время распространенность, особенности клинико-функциональных параметров и иммунопатогенеза развития артериальной гипертонии у матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях воздействия длительного психоэмоционального стресса являются малоизученными.

Необходимость уточнения этих вопросов послужила поводом для проведения данного научного исследования.

Цель исследования

Провести диагностику артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, исследовать механизмы формирования артериальной гипертонии при воздействии длительного психологического стресса.

Задачи исследования

1. Провести диагностику и оценить распространенность артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного психологического стресса.
2. Изучить показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
3. Оценить выраженность тревоги и депрессии с помощью шкалы HADS и шкалы Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
4. Определить экспрессию гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
5. Провести анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.

Научная новизна

Впервые проведено обследование женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в условиях длительного стресса, и выявлены женщины с артериальной гипертонией в пределах 1 степени с преимущественным повышением систолического артериального давления.

Исследованы показатели суточного мониторирования артериального давления и выявлена недостаточная степень ночного снижения артериального давления у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.

Впервые изучены и выявлены повышение выраженности тревоги и депрессии, уровня реактивной и личностной тревожности у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Впервые у женщин репродуктивного возраста, находившихся под воздействием длительного психоэмоционального стресса, выявлено повышение уровня экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови. Показано преобладание генотипа AA полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене *HSP70-2* у женщин репродуктивного возраста с эпизодами повышения артериального давления в сравнении с женщинами без подъема артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное обследование матерей детей с тяжёлыми онкологическими и гематологическими заболеваниями, выявило женщин с артериальной гипертонией в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления. Изучение суточного мониторирования артериального давления выявило недостаточное снижение ночного систолического артериального давления у женщин, находящихся в условиях длительного психологического стресса. Полученные в результате исследования данные могут быть использованы для раннего выявления артериальной гипертонии, улучшения тактики ведения и разработки профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста в условиях длительного стресса для улучшения прогноза и качества жизни этих пациенток.

В ходе выполнения исследования было показано, что матери детей с тяжёлыми онкологическими и гематологическими заболеваниями, испытывают повышенный уровень тревоги и депрессии, имеют более высокие уровни реактивной и личностной тревожности.

Полученные результаты изучения экспрессии гена *HSP70* и его полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) у женщин, подверженных длительному психоэмоциональному стрессу, позволяют разработать персонализированные мероприятия, направленные на снижение воздействия стресса, связанного с заболеванием ребенка, для снижения риска развития артериальной гипертонии в будущем.

Методология и методы диссертационного исследования

Автором проведён глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. В диссертационной работе были использованы методы, принятые в современных клинических исследованиях: клинические (опрос и общий осмотр пациента, физикальное исследование), опросники - шкала HADS и шкала Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, лабораторные (общеклинические исследования), молекулярно-биологические (определение уровня экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови и полиморфизма $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2*), инструментальные (суточное мониторирование артериального давления (СМАД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА)); создана электронная база данных обследованных амбулаторных пациентов: полученные данные систематизированы и статистически обработаны; сформулированы выводы и практические рекомендации; написаны все главы диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. Обследование женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в

условиях длительного стресса, выявило у 15,8 % наличие артериальной гипертонии в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления. Суточное мониторирование артериального давления у этой группы пациенток выявило более низкие значения суточного индекса в сравнении со значениями артериального давления у женщин, не испытывающих воздействие стресса.

2. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, повышены выраженность тревоги и депрессии, уровень реактивной и личностной тревожности.

3. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, повышается уровень экспрессии гена белка теплового шока *HSP70* в лейкоцитах периферической крови. В группе женщин, с выявленной артериальной гипертонией, испытывающих длительный стресс, преобладает генотип AA и аллель A полиморфного маркера $+1267A>G$ в гене *HSP70-2*.

Степень достоверности результатов

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется достаточностью изучаемой выборки, соблюдением дизайна, объёмом проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использованием положений доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, однофакторного анализа. Проверка первичной документации подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертационных работ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно были определены цель и задачи исследования, разработан его дизайн, проанализирована отечественная и зарубежная литература, проведён набор и обследование пациенток в соответствии с задачами исследования. Автором осуществлялось проведение клинико-инструментальных исследований: СМАД, ЭКГ, экспресс-теста для определения микроконцентраций альбумина в моче, проводился забор крови у пациентов. Автором осуществлялось ознакомительное участие в постановке реакций определения уровня экспрессии гена *HSP70* и полиморфного маркера данного гена $+1267A>G$ (*rs754888705*), проведен статистический анализ данных клинической части работы. Материал, представленный в диссертации, был обобщён, проанализирован и описан. Лично автором были подготовлены научные публикации по теме работы и оформлено диссертационное исследование.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает в себя 43 отечественных и 147 зарубежных источников.

Апробация результатов

Апробация материалов диссертационного исследования проведена на расширенном заседании сотрудников кафедр поликлинической терапии лечебного факультета и факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России совместно с сотрудниками ГБУЗ "ДКЦ № 1 ДЗМ" г. Москвы «03» декабря 2018 года (протокол № 5).

Основные положения и материалы диссертации были представлены на 7-ой, 8-ой и 9-ой межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2016, 2017, 2018), XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016» (Москва, 2016), на XII и XIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017, 2018), Всероссийском форуме «Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема», V Евразийском конгрессе кардиологов в 2016 году.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Изучение влияния стресса на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

1.1.1. Гендерные особенности сердечно - сосудистой патологии у женщин репродуктивного возраста

Артериальная гипертония и ее осложнения занимают лидирующие позиции в формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Имея высокую распространенность, АГ является ведущим фактором риска основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, главным образом определяющих высокую смертность в России. В российской популяции распространенность артериальной гипертонии среди мужчин несколько выше. В некоторых регионах она достигает 47 %, тогда как среди женщин распространенность артериальной гипертонии составляет около 40 % [26]. По данным исследований за период с 2003 по 2012 годы процент женщин с предгипертензией увеличился с 25 % до 37 %, тогда как процент мужчин с предгипертензией оставался неизменным – 29 % [27]. При этом, по мнению ряда авторов, к 2025 году во всем мире ожидается рост распространенности артериальной гипертонии у женщин на 13 % [28]. Кроме того, врачи часто несвоевременно идентифицируют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и недооценивают сердечно-сосудистый риск у женщин [29]. По данным исследования Add Health, среди молодых женщин отмечается очень низкий уровень осведомленности о наличии у них артериальной гипертонии - знали о своем заболевании 32 % женщин [30].

Риск развития артериальной гипертонии увеличивается с возрастом. До 50 лет распространенность артериальной гипертонии преобладает

среди мужчины, в то время как в старшей возрастной категории артериальная гипертония более распространена среди женщин. К 65 годам заболевание встречается у 50 % женщин, а к 75 годам - более чем у 80 % [31]. Такую закономерность связывают с изменением гормонального фона в период менопаузы и протективной ролью эстрогенов до ее начала. В то же время, факторы риска артериальной гипертонии, присутствующие у женщин до наступления менопаузы, также могут оказывать свое отсроченное негативное воздействие на развитие гипертонии.

В проведенных ранее исследованиях у женщин показано увеличение артериального давления, связанное с использованием оральных контрацептивов [32]. Обзор исследований показал увеличение уровня систолического артериального давления (САД) у женщин, использующих оральные контрацептивы, в среднем на 7-8 мм рт. ст. по сравнению с теми, кто не использовал оральные контрацептивы [33, 34]. Однако величина повышения уровня артериального давления варьирует среди популяций, а также в зависимости от продолжительности приема оральных контрацептивов. В исследовании, проведенном немецкими учеными, сообщалось, что у женщин, принимающих оральные контрацептивы, уровень систолического артериального давления в среднем был выше на 3,6 мм рт.ст, а диастолического артериального давления (ДАД) выше на 1,4 мм рт.ст., по сравнению с теми, кто не принимал оральные контрацептивы [35]. Тем не менее, британские женщины, принимавшие оральные контрацептивы, имели более высокий уровень систолического артериального давления и не имели изменений по уровню диастолического артериального давления, по сравнению с теми, кто никогда не использовал оральные контрацептивы [36]. Результаты проведенного мета-анализа, включившего 270 284 участника, показали, что имеется положительная взаимосвязь между продолжительностью использования оральных контрацептивов и риском артериальной гипертонии. При этом за каждые 5

лет применения оральных контрацептивов, риск гипертонии увеличивался на 13 % [37].

При изучении гендерных различий в течении артериальной гипертонии выявлены определенные особенности гемодинамики. Для женщин были характерны более низкое общее периферическое сосудистое сопротивление и меньший объем циркулирующей крови, что объясняется циклическими менструальными кровотечениями. Реакция на воздействие стресса зависит от гормонального фона и отличается в разные периоды жизни (дефицит эстрогенов вызывает повышенную реакцию на стрессовые ситуации) [38]. В то время как в мужской популяции определяется более низкая ЧСС в покое, больший период изгнания крови из левого желудочка (ЛЖ) и выше распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка, а процессы атерогенеза протекают гораздо стремительнее. Для мужчин также характерна прямая зависимость изменения уровня артериального давления и пульсового артериального давления (ПАД) от силы воздействующего стресса.

Большинство ученых сходятся во мнении, что отличительные характеристики действия мужских и женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему объясняют гендерные особенности кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [39].

При исследовании различий суточного профиля артериального давления установлено, что у мужчин регистрируются более высокие средние показатели систолического и диастолического артериального давления, в т.ч. при нагрузке, тогда как у женщин наблюдается тенденция к повышению вариабельности артериального давления. При изучении суточного индекса (СИ) артериального давления определено, что у лиц женского пола по сравнению с мужчинами в 2 раза чаще встречается значение систолического артериального давления более 20 %. Сравнение суточного профиля артериального давления у женщин при сохраненной менструальной функции и после менопаузы показывает, что

в постменопаузе профиль артериального давления характеризуется достоверно более высокими значениями вариабельности АД в течение суток, в дневные и ночные часы, а также достоверно большей величиной утреннего повышения артериального давления. Динамика циркадного ритма у женщин изменяется с возрастом – снижается значение суточного индекса. Это косвенно свидетельствует о том, что артериальное давление повышается в ночные часы, что клинически является неблагоприятным фактором [38].

Таким образом, приведенные нами данные показывают наличие гендерных особенностей распространенности артериальной гипертонии, факторов риска и патогенеза артериальной гипертонии. Актуально проведение исследований для оценки состояния сердечно - сосудистой системы у женщин репродуктивного возраста с учетом гендерных особенностей, а также изучение особенностей влияния наиболее распространенных факторов, включая стресс, на женский организм.

1.1.2. Сердечно - сосудистая система, как основная мишень стрессовой реакции

Впервые канадский физиолог Г. Селье использовал термин «стресс» для описания ряда общих симптомов у пациентов, страдающих различными заболеваниями. С 1936 года он начал изучение влияния психологического стресса на организм человека [40]. В настоящее время признано, что воздействие на здоровье людей зависит от множества социальных факторов вне сферы здравоохранения. Отмечается тенденция к постоянному увеличению числа стрессорных факторов, негативно влияющих на здоровье человека и его профессиональный успех [41, 42, 43]. Анализ данных исследования ELSA-Brasil Study, в которое вошли 11 570 государственных служащих, свидетельствует о том, что имеется связь между психическим здоровьем человека и стрессом, связанным с работой.

Служащие с высокой нагрузкой на работе имели более высокую распространенность психических расстройств - 41,8 %. Лица, выполняющие пассивную работу с низкими требованиями и степенью ответственности имели психические расстройства существенно реже - 28,2 % [44].

Психоэмоциональный стресс оказывает воздействие на все системы организма. Сердечно-сосудистая система является основной мишенью стрессовой реакции [11, 45]. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют ассоциацию между стрессом и развитием инфаркта миокарда [46], а также между стрессом и острыми нарушениями мозгового кровообращения [47, 48, 49].

В исследовании канадских ученых было показано, что влияние повышенной нагрузки на работе у работников офиса приводило к умеренному увеличению систолического артериального давления [50].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что психологический стресс приводит к изменениям частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма [51, 52, 53, 54]. Помимо повышения частоты сердечных сокращений, физиологическая реакция на стресс включает периферический вазоконстрикторный ответ, увеличивающий нагрузку на левый желудочек. В то время как при физических нагрузках преобладает вазодилатационный ответ. Кроме того, психологический стресс может вызывать ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма и оказывать воздействие на сердечный выброс, приводя к снижению фракции выброса левого желудочка [49, 55, 56, 57, 58].

В проведенном проспективном когортном исследовании MSIMI оценивали половые специфические особенности сердечно - сосудистой реактивности, в том числе гемодинамический ответ и вазоконстрикцию периферических сосудов в ответ на психоэмоциональный стресс. 492 мужчины и 186 женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) подвергли перфузионной визуализации миокарда через 30-60 минут после

стрессорной публичной речи. Было выявлено, что психический стресс связан с периферической вазоконстрикцией, ведущей к ишемии миокарда у женщин. Для мужчин был характерен другой путь - увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления [59].

Влияние стресса и депрессии на риск развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений подтверждено эпидемиологическими данными. Депрессия повышает риск развития ИБС в 1,81 раза, артериальной гипертензии – в 1,42 раза, ОНМК – в 1,34 раза, сахарного диабета – в 1,6 раза, ожирения – в 1,58 раз. Депрессия оказывает влияние на течение хронической сердечной недостаточности и на фибрилляцию предсердий [60, 61, 62].

Депрессию связывают так же с иммунными нарушениями и с повышенной предрасположенностью к инфекционным и неопластическим заболеваниям. Результаты исследований свидетельствуют о гиперсекреции провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) при депрессивных состояниях [63, 64].

Психоэмоциональный стресс также оказывает влияние на свертывающую систему крови [65, 66]. В исследованиях американских ученых у пациентов, находящихся под воздействием стресса выявлены нарушения функции тромбоцитов (активация и повышенная их агрегация). Также было показано, что острый стресс приводит к гемоконцентрации за счет уменьшения объема плазмы [67]. Этот факт служит объяснением патогенетической связи между стрессом и сердечно – сосудистыми заболеваниями, включая развитие острого инфаркта миокарда, вследствие повышения вязкости крови [68].

Таким образом, полученные результаты ранее проведенных исследований, свидетельствуют о том, что воздействие стресса может оказывать существенное влияние на психологическое благополучие человека и являться фактором риска развития сердечно - сосудистой патологии и других заболеваний.

1.1.3. Патогенез формирования артериальной гипертензии под воздействием длительного стресса

Данные мета-анализа 11 исследований, включивших 5 696 участников продемонстрировали, что психосоциальный стресс связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии (OR = 2,40, 95 % CI = 1,65-3,49), у пациентов с повышенным артериальным давлением наблюдалась более высокая частота встречаемости психосоциального стресса по сравнению с нормотензивными пациентами (OR = 2,69, 95 % CI = 2,32-3,11) [6].

Одной из причин нарушения регуляции артериального давления является воздействие стресса [5]. Стресс и негативные эмоции влияют на формирование устойчивых подъемов артериального давления и могут приводить к развитию артериальной гипертензии, особенно при повторяющихся стрессовых ситуациях [69]. Такой вариант артериальной гипертензии, связанный с высокой активностью нейрогуморальных механизмов и частотой дисфункции вегетативной нервной системы, встречается преимущественно у лиц молодого возраста.

Исследователи определяют значительную роль вегетативной нервной системы в регуляции артериального давления и, соответственно, в развитии артериальной гипертензии при ее нарушении. Нарушение регуляции вегетативной нервной системы оказывает влияние на вариабельность артериального давления и вариабельность сердечного ритма [70]. Высокая вариабельность и повышение скоростных показателей артериального давления приводят к ускорению кровотока в периферических сосудах и создают предпосылки их моделированию в молодом возрасте [71, 72].

В развитии артериальной гипертензии под воздействием стресса выделяют роль гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой [73], гипофизарно-гипоталамо-тиреоидной [74], симпатoadреналовой [75] и иммунной систем [76].

Гипоталамус, как подчиненная структура вегетативной нервной системы регулирует как симпатическую, так и парасимпатическую нервную систему. Он инициирует высвобождение норадреналина из постганглионарных симпатических нейронов и высвобождение адреналина и норадреналина из мозгового вещества надпочечников симпатoadреналовой системы. Основная функция этой системы заключается в поддержании равновесия, обеспечивающего удовлетворение внешних потребностей организма. Это равновесие важно, например, когда организм сталкивается с повышенными потребностями в энергии во время физических упражнений или в экстремальной ситуации [77]. Реактивность симпатoadреналовой системы является немедленной и позволяет организму реагировать без задержки, повышая артериальное давление, частоту сердечных сокращений и инициируя вазоконстрикцию.

В ответ на стресс кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) высвобождается из гипоталамуса, затем переносится в переднюю долю гипофиза. Кортикотропин-рилизинг-фактор воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза, стимулируя секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в кровотока. АКТГ инициирует синтез кортикостероидов, таких как кортизол. Функции кортизола включают повышение уровня глюкозы крови, модуляцию иммунной системы и противовоспалительные действия. Кроме того, кортизол представляет собой катаболический и липогенный гормон [78].

Повышение уровня стрессорных гормонов приводит к гипертензии, связанной с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышением тонуса сосудов, задержкой натрия и воды, увеличением объема циркулирующей крови. Кортизол, в свою очередь, вызывает различные физиологические, поведенческие и когнитивные изменения, имеющие решающее значение для успешной адаптации к стрессу. Кроме того, как симпатическая нервная система, так и гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковая ось участвуют в физических

исходах, связанных с психологическим стрессом, таких как повышенные уровни амбулаторного кровяного давления [79] и повышение риска коронарных событий [80].

В ответ на воздействие стресса изменяется выработка гормонов щитовидной железы общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ). Функция щитовидной железы значительно влияет на работу сердечно-сосудистой системы. Гиперфункция щитовидной железы в условиях стресса сопровождается повышением уровня Т4, ТТГ, изменением соотношения ВТ3 / вТ4. Повышение гормонов происходит под воздействием стресса, физической нагрузки, переохлаждении, что приводит к повышению артериального давления, температуры тела, учащению частоты сердечных сокращений. Повышению АД способствует увеличение тонуса сосудов [81]. Продолжительное нарушение функции щитовидной железы в условиях хронического стресса способствует дезадаптации компенсаторных механизмов организма, снижению активности иммунной системы и развитию заболеваний [82]. В условиях стресса на функцию щитовидной железы оказывает влияние активность надпочечников и уровень кортизола. Гормоны щитовидной железы так же тесно взаимосвязаны с уровнем пролактина.

Гормон пролактин относится к стрессорным гормонам, вырабатывается в гипофизе и имеет большое значение в гормональных и обменных процессах женщин. Пролактин регулирует продукцию прогестерона, участвует в регуляции жидкости в организме и солевом обмене натрия и кальция. Пролактин очень чувствителен к воздействию стресса, нарушению биоритмов, в т.ч. нарушению сна. С пролактином связывают развитие онкологических заболеваний у пациентов, подверженных воздействию хронического стресса. На уровень пролактина может влиять переутомление, прием седативных и обезболивающих препаратов. В условиях воздействия длительного стресса и при депрессиях

выработка пролактина может значительно усиливаться. Повышение уровня пролактина может способствовать развитию инсулинорезистентности, метаболическим нарушениям, нарушению липидного обмена, что повышает риск ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Длительное воздействие стресса может приводить и к снижению выработки пролактина, что сопровождается перепадами АД [83].

Таким образом, изучение активности гормонов кортизола, пролактина, гормонов щитовидной железы у женщин, находящихся под воздействием длительного стресса является важной задачей в определении их роли в развитии стресс-индуцированной артериальной гипертонии.

Исследования последних лет доказывают, что повышение артериального давления в рабочее время и во время стресса существенно повышает сердечно-сосудистый риск в популяции. Увеличение сердечно-сосудистого риска при стресс-индуцированной артериальной гипертонии во многом связано с развитием поражения органов-мишеней. Уровень повышения артериального давления во время работы четко коррелирует с частотой развития поражения органов-мишеней [84]. Установлено, что наличие стресса при АГ сочетается с высоким риском поражения органов-мишеней. У пациентов со стресс-индуцированной АГ отмечается более выраженная тенденция к развитию атеросклеротических изменений сонных артерий [85], ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [86]. В последние годы большое значение уделяется прогностическому значению пульсового АД (ПАД). Повышение ПАД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений: ОНМК, ОИМ, повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Рост пульсового АД в первую очередь обуславливает увеличение жёсткости крупных артерий на фоне повышения АД [87].

Факторы риска ССЗ и поведенческие особенности у молодых женщин способствуют быстрому росту распространенности различных форм артериальной гипертензии. В том числе гипертензии «белого халата» и маскированной АГ (МАГ). Выявление гипертензии «белого халата» является одной из основных задач СМАД при обследовании пациентов с впервые обнаруженным умеренно повышенным уровнем клинического артериального давления [88].

Распространенность гипертензии «белого халата» определяется составом обследованной популяции и используемыми диагностическими подходами. Так, данные исследования показали, что у лиц, обследуемых впервые в связи с наличием признаков пограничной гипертензии при измерении уровня клинического АД, гипертензия «белого халата» встречается примерно в 20-25 % случаев [89]. Предсказать возможность выявления гипертензии «белого халата» сложно. Однако у пациентов без лечения, с впервые выявленной умеренной артериальной гипертензией (САД на уровне 140-159 мм рт.ст. или ДАД на уровне 90-99 мм рт.ст.) этот феномен чаще наблюдается у женщин, пожилых и некурящих людей, при ограниченном числе измерений артериального давления в медицинском учреждении [90, 91, 92].

В исследовании RIUMA было показано, что низкий сердечно-сосудистый риск среди пациентов с гипертензией «белого халата» отмечался при уровне среднедневного артериального давления менее 130/80 мм рт.ст. [93]. В то же время, в других работах ранее установлено, что при гипертензии «белого халата» имеется несколько повышенный, хоть и незначительный, риск появления сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели уровня артериального давления [94, 95]. Тем не менее, гипертензия «белого халата» не может признаваться доброкачественным состоянием. В настоящее время существует достаточно данных, подтверждающих повышенный риск перехода гипертензии «белого халата» в устойчивую

форму артериальной гипертонии [96, 97, 98]. Кроме того, имеется большая распространенность поражения органов-мишеней у таких пациентов, по сравнению с группой контроля, имеющей более низкий уровень амбулаторного артериального давления [99, 100, 101].

Исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что величина среднечасового артериального давления превосходит клиническое и среднесуточное артериальное давление в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений [102, 103]. В исследовании MAPES результаты анализа данных СМАД показали, что среднее ночное артериальное давление было самым значимым предиктором общей сердечно-сосудистой смертности, ОИМ и инсульта [104].

При стрессе меняется циркадный ритм. Исследования выявляют недостаточное снижение артериального давления у больных под воздействием стресса. Так, в работе итальянских ученых было обследовано 302 амбулаторных пациента со средним возрастом 49,8 лет. 242 человека принимали антигипертензивную терапию. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ($n = 125$) или отсутствия ($n = 177$) повышенного уровня ночного артериального давления. Лица с нормальным снижением уровня ночного артериального давления (Dipper) имели более низкое ночное систолическое АД и диастолическое АД, чем пациенты с недостаточным снижением ночного АД (Non-dipper), и более высокое ($p < 0,05$) дневное ДАД. Пациенты с резким снижением артериального давления имели значительно более высокий ($p < 0,001$) уровень стресса, чем пациенты с недостаточным снижением ночного АД (Non-dipper). После разделения на группы в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертонии, было выявлено, что только лица с нормальным уровнем артериального давления показали снижение ночного артериального давления, связанное со стрессовыми жизненными обстоятельствами [105].

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 ее ребенка. Состояние длительного стресса у матери при жизнеугрожающем заболевании ребенка, таком как онкопатология, выделяется как фактор риска развития в будущем сердечно-сосудистой патологии [106], что ориентирует современное здравоохранение на раннее выявление патологии сердечно-сосудистой системы и своевременные профилактические мероприятия.

1.2. Изучение роли белков теплового шока в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

1.2.1. Роль воспаления в развитии артериальной гипертензии

Несмотря на наличие множества факторов, способствующих патогенезу артериальной гипертензии и развитию дальнейших неблагоприятных событий, значение иммунной системы в этом процессе было установлено многими исследованиями и играет важную роль [107]. В исследованиях было показано, что иммуносупрессивные препараты и ингибирование отдельных цитокинов улучшают течение смоделированной экспериментально гипертензии, или вовсе прекращают его. По данным исследований, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами влияет на тяжесть течения артериальной гипертензии у пациентов [108]. В воспалительном процессе в патогенезе АГ участвует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, опосредуемый Т-лимфоцитами [109].

Работы, проведенные в последнее время, определили высокую значимость Т-клеток и различных вырабатываемых ими цитокинов в

нескольких вариантах смоделированной гипертензии. Сочетание повышенного артериального давления и прямого влияния ангиотензина II приводят к повреждающему воздействию на ткани, высвобождению тканевых цитокинов, таких как ИЛ-6, и образованию неоантигенов, возможно, вследствие окислительных модификаций. Антигенпрезентирующие клетки (АПК), включая дендритные клетки и макрофаги, участвуют в представлении этих неоантигенов, что приводит к активации Т-клеток. Активированные Т-клетки продуцируют цитокины, такие как ИЛ-17, являющиеся критическими в процессе развития гипертонической болезни. Биологически активные вещества, ИЛ-17, ИЛ-6, катехоламины, ангиотензин II и антигенпрезентирующие клетки, способствуют удержанию натрия в почках и в сосудистой сети, вызывая вазоконстрикцию и сосудистое ремоделирование, что приводит к дальнейшему прогрессированию артериальной гипертензии [110, 111].

Нарушение функции эндотелия (дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстриктивными механизмами в сторону вазоконстрикции сосудов) относится к числу ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии [112]. Одним из важных механизмов развития дисфункции эндотелия является изменение синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота, одного из важнейших регуляторов эндотелиально-вазальной системы [113]. Ведущей причиной дефицита NO при гипертензии считается разрушение или захват NO свободными радикалами. При этом создаются условия для прогрессирования атеросклероза: вазоконстрикции, повышения агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, адгезии лейкоцитов и окислительного стресса [16, 114].

1.2.2. Влияние стресса на иммунную систему, воспаление и биологически активные вещества

Одной из точек приложения стресса на сердечно-сосудистую систему является эндотелийзависимая вазодилатация. При АГ эндотелиальная дисфункция является одним из проявлений заболевания, требующим лечения, и может иметь неблагоприятное прогностическое значение. Так, в исследовании на базе кардиоревматологического отделения г. Иваново были обследованы больные с артериальной гипертонией II стадии с оценкой уровня стресса и психоэмоционального напряжения и наличия тревожно-депрессивных расстройств. Выполнялась оценка функционального состояния эндотелия. Результаты исследования показали, что клинические формы тревожно-депрессивных расстройств у больных с АГ, выявленные тревога и депрессия по шкале HADS (hospital anxiety and depression scale), стресс высокого уровня, ассоциированы с нарушениями эндотелийзависимой вазодилатации, снижением уровня нитрат-ионов и повышением дисфункции эндотелия [115]. Проведенные работы выявляют значимые корреляционные связи маркеров эндотелиальной дисфункции с уровнем стресса, тревоги и депрессии [116].

В исследовании японских ученых был разработан специальный микрочип на основе комплементарной ДНК (включающий 1467 кДНК) для измерения стрессовой реакции в лейкоцитах периферической крови. За 2 часа до защиты, через 2 часа и через 24 часа после открытой презентации кандидатской диссертации собирали венозную кровь у 10 аспирантов. Затем сравнивали уровень мРНК в лейкоцитах с уровнем, полученным за 4 недели до презентации. Было показано, что отдельные группы генов равномерно изменяли свои значения экспрессии в ответ на стресс. Байесовский t-тест выявил 49 генов с высокой степенью регуляции и 21 ген с пониженной регуляцией. Большинство из них подразделяются на цитокины, рецепторы цитокинов, молекулы, связанные с ростом или

апоптозом, а так же белки теплового шока, что указывает на то, что стрессовые жизненные события вызывают острые реакции в лейкоцитах. Результаты исследования показывают, что профиль экспрессии генов в лейкоцитах периферической крови может быть потенциально полезным методом в оценке сложных стрессовых реакций организма [117].

Данные исследований свидетельствуют о том, что растет роль иммунной системы в регулировании негативных эмоциональных состояний [118, 119, 120]. Психологический стресс может приводить к выбросу цитокинов, воздействуя на центральную нервную систему, тем самым контролируя настроение и эмоции [121]. Помимо участия в воспалительных процессах, цитокины мозга могут действовать как нейромодуляторы для регулирования передачи между нейронами и пластичности, увеличивая метаболизм норадреналина и серотонина, выработку кортикотропин-высвобождающего фактора [122].

Социальный стресс так же оказывает влияние на психологическое состояние пациентов. Возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что иммунная система участвует в реакции на социальный стресс во взрослой жизни. Исследования показывают, что людям с высокими показателями агрессивности свойственно повышение уровня воспалительных цитокинов и нарушение регуляции иммунного ответа, такое как более медленное заживление ран. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов с депрессией [122]. Поэтому нарушение регуляции работы иммунной системы может являться одним из посредников стресса, приводящего к развитию заболеваний.

1.2.3. Белки теплового шока в патогенезе сердечно-сосудистой патологии

Состояние иммунной системы является одним из важнейших факторов, определяющих исход лечения заболевания. 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.

Белки теплового шока - это белки, индуцируемые в клетке при воздействии на нее неблагоприятных условий [123, 124]. Они функционируют, как молекулярные шапероны, обеспечивая правильную сборку белка, формирование его третичной структуры, а также участвуют в процессах транспорта протеинов в клеточные компартменты, контроле клеточного цикла, сигналинге и апоптозе [125]. Белки теплового шока классифицируются в зависимости от своей молекулярной массы, что отражается в их названии. Так, *HSP70* – обширное семейство белков с молекулярной массой около 70 000 дальтон, главным образом отвечающих за защиту клетки, а также участвуют в презентации антигенов [126].

Известно, что психологический стресс может проявляться в виде периодических симптомов повышения артериального давления, провоцируя в дальнейшем развитие артериальной гипертензии. В исследованиях показано, что психологический стресс вызывал быстрый рост уровня мРНК *HSP70* в аорте крыс, почти не влияя 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 [127]. Исследовали Li Q. et al. изучали влияние стресса на редокс-гомеостаз мышечной ткани и экспрессию *HSP70*. При тестировании, крысы, подвергнутые стрессу, меньше времени проводили на открытых участках на приподнятом крестообразном лабиринте, что является показателем повышения тревожности у экспериментальных животных. Более того, при сравнении показателей крыс контрольной группы, в жевательных мышцах крыс из опытной группы наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы и увеличение

содержания малонового диальдегида через 3 и 5 недель после воздействия стрессовых факторов. Экспрессия гена *HSP70* была также увеличена в мышцах крысы, подвергавшейся стрессу на протяжении 5 недель. Полученные результаты показывают, что психологический стресс приводит к окислительному повреждению в организме и повышает уровень экспрессии гена *HSP70* в мышцах у крыс с тревожным поведением [18].

В настоящее время существуют исследования, свидетельствующие о том, что высокие уровни циркулирующих *HSP70* в крови пациентов коррелируют с основными маркерами воспаления и могут спровоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, например, атеросклероза [18]. В 2003 году немецкие исследователи Rockley A. et. al. опубликовали работу, посвященную роли сывороточных белков теплового шока в процессе атерогенеза. В результате были получены данные, свидетельствующие о том, что циркулирующие уровни *HSP70* ассоциированы с развитием атеросклероза у лиц с уже диагностированной гипертензией. В дальнейшем авторы продолжили проведение исследований по изучению конкретного влияния молекул *HSP70* на прогрессирование атеросклероза в этой выборке пациентов [19].

Известно, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний существенно повышен у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в связи с высокой частотой развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. В исследовании the EURODIAB Study изучалась связь антител против *HSP60* и *HSP70* с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Исследование проводилось на большой когорте пациентов (3 250 случайно выбранных человек) с сахарным диабетом 1 типа. Ученые обнаружили обратную связь между уровнями антител против *HSP70* в сыворотке и диабетическими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями – повышенный уровень данных антител наблюдался у пациентов из группы контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антитела против *HSP70* могут быть протективными маркерами при оценке риска возникновения микрососудистых и макрососудистых осложнений, а молекулы белка теплового шока *70* могут участвовать в развитии повреждения сосудов [128], в том числе в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

1.3. Генетическая обусловленность артериальной гипертонии

1.3.1. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертонии

Повышение артериального давления обусловлено генетическими факторами у 30-40 % пациентов с первичной артериальной гипертензией. За формирование болезни может нести ответственность разная комбинация генов. В развитии АГ имеет место взаимодействие генов между собой, усиливая или ослабляя взаимное влияние друг на друга [129].

Артериальная гипертония генетически сложна: множественные гены влияют на фенотип артериального давления через аллельные эффекты отдельных генов и взаимодействия ген-ген. Более того, факторы окружающей среды также изменяют фенотип артериального давления. Носительство «аллель предрасположенности» к гипертонии, приводит к реализации патологии в более молодом возрасте при воздействии факторов риска окружающей среды [130].

Регуляция артериального давления происходит с помощью координированной работы ряда систем — катехоламиновой, ренин-ангиотензиновой и других. Присутствие патологических аллелей генов ключевых белков этих систем повышает вероятность декомпенсации

регуляции уровня АД при воздействии неблагоприятных факторов [131].

Особое внимание молекулярных генетиков в настоящее время сосредоточено на изучении генетических детерминант, оперирующих в физиологических системах, ответственных за поддержание АД. Изучается роль полиморфизмов генов адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и брадикининовой систем, что позволяет определить роль каждого из патогенетических факторов АД в развитии заболевания [132].

1.3.2. Роль генов белков теплового шока при сердечно-сосудистых заболеваниях и артериальной гипертензии

Белки теплового шока кодируются генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса III, находящимися в коротком плече шестой хромосомы человека (6p21.3). Существует три гена, кодирующих молекулы белка теплового шока *HSP70*: *HSP70-1 (HSPA1A)*, *HSP70-2 (HSPA1B)* и *HSP70-hom (HSPA1L)*. *HSP70-1* и *HSP70-2* кодируют белок, синтезирующийся при тепловом шоке, то есть аномально высокой температуре, а *HSP70-hom* кодирует нечувствительную к тепловому шоку форму [127].

Немаловажным является изучение генов, кодирующих молекулу белка теплового шока 70, а именно однонуклеотидные замены, которые зачастую могут влиять на функционирование данного белка либо быть ассоциированы с некоторыми патологиями. Например, определенные однонуклеотидные замены способны влиять на уровень *анти-HSP70* антител, обладающих протективными свойствами в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследователи Zhang X. et al. выяснили, что определенные аллельные варианты полиморфного маркера +190G/C в гене *HSPA1A* ассоциированы с повышенным риском развития

острого коронарного синдрома у людей, имеющих отличающиеся от здоровых доноров уровни *анти-HSP70* антител [133]. Также выявлена ассоциация конкретных аллельных вариантов полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с ожирением и выживаемостью пациентов при перитонеальном диализе. Определенные аллельные варианты чаще встречались у людей с высоким индексом массы тела, которые, несомненно, подвержены и сердечно-сосудистыми заболеваниями [134]. В другой работе получены данные о том, что пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий после перенесенной почечной патологии группы пациентов с генотипами GG и AG полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* была значительно выше, чем у группы с генотипами AA. Это позволяет сделать вывод о возможной ассоциации аллельного варианта AA полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [135].

Ряд исследований свидетельствуют не только о влиянии стресса на экспрессию белков теплового шока, но и изменении полиморфизма кодирующих генов в условиях агрессивных воздействий [136]. Достаточно хорошо изучены полиморфизмы генов *HSP70-1*, *HSP70-2* и *HSP70-HOM* при остром инфаркте миокарда и инсульте. В то же время данные заболевания, сопровождающиеся оксидативным повреждением, некрозом, воспалительными реакциями и могут рассматриваться, как самостоятельные стрессорные повреждающие факторы. Выявлена взаимосвязь полиморфизмов генов *HSP70-2* и *HSP70-HOM* 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 [134, 24].

Связь повышенного уровня экспрессии гена *HSP70* и высокого уровня артериального давления подтверждается и в исследованиях, посвященных изучению осложнений, возникающих в организме женщины

при беременности. Наиболее частым состоянием является преэклампсия беременных, характеризующаяся повышением уровня артериального давления, нарушением белкового обмена, нарушенной работой многих систем организма. Получены данные, свидетельствующие о том, что повышенные уровни экспрессии гена *HSP70* наблюдались у пациенток с легкой и тяжелой степенью преэклампсии при беременности [137].

Таким образом, молекула белка теплового шока 70 обладает большим потенциалом для изучения и, несомненно, участвует в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Достаточно спорным остается вопрос о том, является ли повышение содержания внутриклеточного белка теплового шока 70 одним из причинных факторов или следствием некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, а также существуют разные предположения авторов исследований о роли антител к белкам теплового шока 70 и их свойствах.

В связи с тем, что имеются данные о связи белков теплового шока и сердечно-сосудистых заболеваниях, целесообразно рассмотреть их роль в формировании артериальной гипертензии в условиях длительного психоэмоционального стресса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Набор пациентов для исследования проходил в Боксированном отделении гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2015-2018 гг. (генеральный директор академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Румянцев А.Г.), на базах кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ». Исследования проводились на кафедре иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ». Проведение работы было одобрено Этическим комитетом (протокол № 150) на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации, требованиями Good Clinical Practice и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика».

В Боксированном отделении гематологии/онкологии помощь получают дети с различными заболеваниями: острым лимфобластным лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, опухолями центральной нервной системы, лимфомами и другими гематологическими и онкологическими патологиями. Мощность отделения – 22 койки. Дети нуждаются в круглосуточном, непрерывном уходе родителей в связи с маленьким возрастом (5 - 6 лет) и особенностями диагностики и терапии заболевания. Средняя длительность пребывания ребенка составляет 7-8 месяцев с возможностью повторных госпитализаций в зависимости от протокола лечения и в случае рецидива заболевания.

Согласно критериям включения и исключения в исследование было включено 76 женщин в возрасте от 21 до 47 лет [35 (29-38) лет], матери детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, сопровождающие детей на этапе стационарного лечения.

Критерии включения

1. Женщины репродуктивного возраста, матери тяжелобольных детей;
2. Письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Артериальная гипертония в анамнезе;
2. Беременность и период лактации;
3. Сахарный диабет 1 и 2 типа;
4. Системные заболевания;
5. Хронические воспалительные заболевания;
6. Заболевания, приводящие к развитию вторичных форм артериальной гипертонии;
7. Злокачественные новообразования;
8. Любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании;
9. Отказ пациента от участия или продолжения участия в исследовании.

По результатам обследования были сформированы три группы женщин. Основная группа – 76 матерей тяжелобольных детей. Группа подразделялась на группу 1а – 12 женщин с артериальной гипертонией, выявленной нами при дополнительном обследовании, и группу 1б – 64 женщины без артериальной гипертонии. Диагноз артериальной гипертонии у женщин устанавливался на основании критериев «Рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертонии» 2013 года [26] с учетом, по меньшей мере, двукратного измерения артериального давления на разных визитах у пациентов с

впервые выявленным повышением артериального давления, а так же по результатам СМАД. Группу контроля составили 63 здоровые женщины в возрасте от 21 до 47 лет [29 (26-39) лет].

Основная группа и группа контроля не имели статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, ОТ, ОБ, по употреблению табака. Средние значения ИМТ, ОТ, ОБ в группе 1а были выше, чем в группе 1б. Однако значения не были статистически значимыми. В группе женщин 1а с выявленной артериальной гипертонией так же не было статистически значимых различий по возрасту, длительности воздействия стресса, ИМТ, ОТ, ОБ в сравнении с группой 1б. В обеих группах отсутствовало потребление табака. Женщины группы 1а в процентном соотношении имели более часто наследственную отягощенность по ССЗ, меньшее число женщин имело высшее образование и семейный статус (таблица 1).

Таблица 1. Общая характеристика групп сравнения

Параметры	Основная группа, n=76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n = 12	1б, n = 64		
Возраст, лет	35 [31,5-43]	34 [29-37]	29 [26-39]	N/S ¹ ,N/S ²
Длительность стресса, месяцы	6,5 [4-14,5]	4 [2-6,5]	0	N/S ¹ ,N/S ²
Высшее образование, n (%)	6,4 %*	47,2 %	69,8 %	p1<0,05, N/S ²
Семейный статус, замужем, n (%)	16,1 %	65,5 %	52,1 %	N/S ¹ ,N/S ²
Количество детей, n	2 [1-3]	1 [1-2]	0 [0-1]	N/S ¹ ,N/S ²
Курение, n (%)	0	0	6,3 %	N/S
ИМТ, кг/м ²	29 [22,3-30,8]	22 [19-25,6]	21,2 [20,2-22,8]	N/S
Объем талии, см	85 [80-94]	72 [65-78]	70 [64-76]	N/S ¹ ,N/S ²

Продолжение таблицы 1

Объем бедер, см	94 [74-102]	94 [91-97]	91,5 [34-98,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Соотношение ОТ/Б	0,82 [0,80-0,87]	0,77 [0,72-0,80]	0,78 [0,76-0,81]	N/S ¹ ,N/S ²
Абдоминальное ожирение, n (%)	17,4 %	6 %	11,8 %	N/S ¹ ,N/S ²
Ожирение, n (%)	50 %	3 %	4,6 %	N/S ¹ ,N/S ²
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	45,2 %	37 %	14,1 %	N/S, N/S

* для $p1 < 0,05$, 1а в сравнении с группой контроля; ** для $p2 < 0,05$, 1б в сравнении с группой контроля.

2.2. Дизайн исследования

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение времени госпитализации их ребенка в Боксированном отделении гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в среднем 7-8 месяцев. В первые две недели от момента включения в исследование проводилось комплексное обследование пациентов: опрос, общий осмотр, физикальное исследование, определение лабораторных (с учетом фазы менструального цикла) и инструментальных параметров. Далее на каждом визите один раз в две недели и до конца исследования всем пациентам проводилось измерение артериального давления методом Короткова, измерение ЧСС (таблица 2). Пациентам с выявленным повышением АД или впервые установленным диагнозом артериальной гипертонии была

назначена соответствующая терапия (немедикаментозная и медикаментозная).

Таблица 2. Дизайн исследования

Параметры/ Срок проведения	1-ая неделя	2-ая неделя	3-я неделя	4-ая неделя
Офисное измерение АД	+	+	+	+
Лабораторные методы исследования	+			
Инструментальные методы исследования		+		
СМАД	+			
Молекулярно- биологические исследования	+			

2.3. Методы исследования

Клинические исследования

Антропометрические методы

Измерение массы тела осуществляли с помощью медицинских весов «AveryBerkel» ModelHL 120 с точностью до 0,1 кг. Рост пациентов измеряли без обуви с помощью ростомера с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, возведенный в квадрат. Масса считалась избыточной при превышении $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$, ожирение – $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$. Объем талии и обхват бедер измерялись сантиметровой лентой с последующим определением соотношения окружность талии/окружность бедер.

Психологическое тестирование пациентов

Первичное выявление и оценка тяжести депрессии и тревоги всем пациентам проводилась с помощью общепринятой стандартной оценочной Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [138]. Для определения уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности (РТ) как состояния) и личностной тревожности (ЛТ) (как устойчивой характеристики человека) применяли шкалу Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина [139].

Шкала HADS

Шкала представляет собой опросник из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы, позволяющих сформировать числовой показатель: «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастающей тяжести симптома тревоги или депрессии от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). В конце подсчитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяют 3 области значений. Суммарный балл 0-7 соответствует норме, 8-10 – субклинически выраженной тревоге или депрессии, 11 баллов и выше – клинически выраженной тревоге или депрессии.

Шкала Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина

Шкала самооценки включает в себя 40 вопросов – рассуждений на двух бланках: 20 из которых предназначены для оценки уровня реактивной и 20 – для оценки личностной тревожности. За каждый вопрос начисляется балл от 1 до 4. Выбранный ответ отмечается тестируемым удобным способом.

Показатели реактивной и личностной тревожности подсчитывались по формулам:

$$\text{Реактивная тревожность} = \sum 1 - \sum 2 + 50,$$

где $\sum 1$ – сумма отмеченных цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18; $\sum 2$ — сумма остальных отмеченных цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, И, 15, 19, 20);

$$\text{Личностная тревожность} = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где $\sum 1$ - сумма отмеченных цифр на бланке по пунктам 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\sum 2$ - сумма остальных отмеченных цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39). При интерпретации результат оценивали следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность (НТ), 31-45 – умеренная тревожность (УТ), 46 и более – высокая тревожность (ВТ).

Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью системы для мониторирования артериального давления Meditech (производства Венгрии, АВРМ-02). Перед началом мониторирования проводили серию контрольных (верифицирующих измерений). Во время мониторирования артериального давления соблюдались следующие интервалы: 30 минут – день, 30 минут – ночь. При анализе суточного профиля артериального давления, полученного в результате проведенного исследования, использовались следующие показатели: средние значения уровней систолического и диастолического давления за день (с 07 до 00 часов – бодрствование) и ночь (с 00 до 07 часов – сон), вариабельность дневного и ночного АД, степень ночного снижения АД (НС). Степень ночного снижения АД (разница средних значений АД, рассчитанных за периоды сна и бодрствования) оценивалась по суточному индексу. В качестве "критических" величин было принято дневное АД 140/90 мм рт.ст. и ночное АД- 120/80 мм рт.ст.

Электрокардиографическое исследование

Исследование проводилось на 3-х канальном электрокардиографе Medinova (Китай, модель ECG-9803) в состоянии покоя, после 20 минутного отдыха пациента. Регистрировались 12 стандартных отведений по общепринятой методике. Скорость протяжки бумаги: 50 мм/секунду; калибровка 10 мм/мВ; запись, по крайней мере трех последовательных QRS комплексов.

Эхокардиографическое исследование

Всем пациентам проводилась эхокардиография и доплерэхокардиография в цветовом, импульсно-волновом, постоянно-волновом режиме, а также тканевая доплерография. Эхокардиографическое исследование выполнялось на эхокардиографе TOSHIBA Nemio при стандартном положении пациента на левом боку секторным датчиком с частотой 2 МГц по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986). Исследование проводилось из парастернального доступа по длинной и короткой оси левого желудочка, из позиции на 4 камеры. При оценке эхокардиографических параметров учитывалось среднее значение из трёх измерений при спокойном дыхании пациента. У всех больных проведено измерение размеров полостей сердца. Степень выраженности митральной и трикуспидальной регургитации оценивали с помощью цветового доплера из апикальной четырехкамерной позиции по процентному соотношению площади струи регургитации к площади левого (для митральной регургитации) или правого (для трикуспидальной регургитации) предсердий. Исследование кровотока в выносящем тракте правого желудочка проводили в парастернальной позиции по короткой оси, на уровне конца створок аортального клапана с помощью доплерэхокардиографии в импульсволновом режиме. Расчет среднего давления в легочной артерии (мм рт. ст.) проводили по отношению АТ/АЕ с помощью специальной таблицы. При проведении ЭхоКГ исследования

придерживались рекомендаций, предложенных Американской Ассоциацией эхокардиографистов [140].

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий

Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось на аппарате TOSHIBA Nemio при стандартном положении пациента лежа на спине линейным датчиком с частотой 6 МГц. Сканирование сонных артерий осуществлялось в продольной, переднебоковой, заднебоковой и поперечной плоскости в В-режиме, цветовом доплеровском режиме и в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) рассчитывали как соотношение систолического артериального давления в дистальном участке задней большеберцовой артерии к систолическому артериальному давлению в плечевой артерии.

Систолическое артериальное давление измеряли линейным датчиком в импульсно-волновом доплеровском режиме путём наложения пневматической манжеты и нагнетания воздуха до прекращения кровотока с последующим выпуском воздуха из манжеты до момента восстановления кровотока. Момент прекращения и восстановления кровотока регистрировали доплеровским сигналом от датчика, расположенного в проекции плечевой и задней большеберцовой артерии.

Лабораторные методы исследования включали:

Общеклинические исследования:

Биохимический анализ крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi» («BoehringerMannheim», Германия) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. В

сыворотке крови определяли содержание альбумина, электролитов (натрия, хлора), мочевой кислоты, глюкозы, показатели липидного спектра: ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, АпоА и АпоВ. Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина, мочевины и калия крови. Проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, учитывающей расу, пол, возраст, креатинин сыворотки. Для расчета СКФ был использован калькулятор, представленный в интернете https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.

Для оценки функции щитовидной железы определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), свободного трийодтиронина (свТ3).

Определялся уровень базального кортизола и пролактина в сыворотке венозной крови. Забор крови осуществлялся процедурной сестрой отделения с 08 до 10 часов. В качестве подготовки к исследованию пациентам давались рекомендации исключить прием лекарственных препаратов за 48 часов, жирную пищу, тяжелую физическую и эмоциональную нагрузку за 24 часа до проведения анализа (по согласованию с лечащим врачом), не принимать спиртные напитки и не курить за 3 часа до проведения забора биоматериала, исключить физиотерапевтические процедуры. Для всех женщин сдача крови происходила на 2-7 день менструального цикла.

Для определения уровня фибриногена применялся клотинговый метод (изменение амплитуды колебаний шарика в электромагнитном поле в зависимости от свертывающихся характеристик исследуемого образца) на аппарате STA-REVOLUTION с использованием набора реагентов «STA-Fibrinogen 5» Диагностика СТАГО, САС, Франция.

Для оценки функции почек всем пациентам проводился иммунохроматографический экспресс-тест для определения микроконцентраций альбумина в моче «M-ALBU-CHECK-1» (VEDA.

LAB., Франция). M-ALBU-CHECK-1 представляет собой быстрый полуколичественный скрининговый тест для выявления альбумина в моче. Метод основан на конкуренции альбумина в исследуемой пробе с альбумином, входящим в состав конъюгата, за ограниченное количество места на тестовой мембране. Если концентрация альбумина в пробе превышает критический уровень, это препятствует образованию окрашенной линии в тестовой зоне. В противном случае образуется четкая окрашенная линия. Концентрация альбумина определяется при сравнении с контрольной линией.

Молекулярно-биологические исследования

Определение экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови

Проведение исследования по определению уровня экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови в исследуемых группах осуществлялось на базе кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Перед постановкой данных реакций проводилась экстракция рибонуклеиновой кислоты (РНК) из цельной крови пациенток с использованием набора для выделения нуклеиновых кислот «АмплиСенс РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, Российская Федерация) и проведение реакции обратной транскрипции для получения комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК). На завершающем этапе исследования применялся метод ddPCR для определения экспрессии гена *HSP70*.

Принцип метода по выделению нуклеиновых кислот из периферической крови основан на сорбции нуклеиновых кислот на частицах силикагеля и многократной отмывке от белков, мембран и других клеточных компонентов. При участии гуанидин тиоцианата, являющегося хаотропным агентом и входящим в состав лизирующего буфера,

происходит лизис клеточных белков и сорбция нуклеиновых кислот на силикагеле. Все действия выполнялись согласно следующему протоколу:

1. Подготовить пробирки типа Эппендорф емкостью 1,5 мл на 1-2 больше, чем количество исследуемых образцов.
2. Прогреть на термостате «Термит» (ДНК-Технология, Российская Федерация) лизирующий раствор и раствор для отмывки 1 при температуре 62°C до полного растворения кристаллов.
3. В пробирки добавить по 450 мкл лизирующего раствора и внести 100 мкл образца или деионизированной воды, используемой в качестве отрицательного контрольного образца.
4. Пробирки перемешать с использованием центрифуги-вортекса «Микроспин FV-2400» (Biosan, Латвия), затем центрифугировать 5 секунд при 5000 об/мин..
5. Ресуспензировать сорбент на вортексе, внести в пробирки по 25 мкл сорбента, перемешать на вортексе и оставить в штативе на 1 минуту, снова вортексировать и оставить на 5 минут. Центрифугировать 30 секунд при 10000 об/мин.
6. Не захватывая сорбент отобрать надосадочную жидкость и добавить по 400 мкл раствора для отмывки 1, перемешать на вортексе и центрифугировать при 10 тыс. об/мин 30 секунд.
7. Удалить надосадочную жидкость и добавить по 500 мкл раствора для отмывки 3, перемешать на вортексе и центрифугировать при 10000 об/мин 30 секунд.
8. Удалить надосадочную жидкость и повторить отмывку раствором для отмывки 3.
9. Добавить в пробирки по 400 мкл раствора для отмывки 4, перемешать на вортексе и центрифугировать при 10 тыс. об/мин 30 секунд, после чего удалить надосадочную жидкость дозатором с использованием отдельного наконечника для каждой пробы.

10. Инкубировать осадившийся в пробирках сорбент в термостате при 60°C 15 минут, при этом крышки пробирок должны быть открыты.
11. Добавить в пробирки по 50 мкл РНК-буфера, перемешать на вортексе и снова поместить пробирки в термостат при температуре 60 °C на 2-3 минуты.
12. Перемешать на вортексе и центрифугировать на максимальных оборотах (13-14 тыс об/мин) 1 минуту.
13. Отобрать надосадочную жидкость пипеткой в стерильную пробирку, не захватывая при этом сорбента. Полученная надосадочная жидкость содержит очищенную РНК, готовую для дальнейшего исследования. Стерильные пробирки с образцами РНК всех исследуемых пациентов маркировались и хранились при температуре -80°C.

Реакция обратной транскрипции проводилась с использованием фермента обратной транскриптазы (ревертазы) и необходима для синтеза кДНК на матрице РНК для дальнейшего проведения ПЦР-анализа для определения уровня экспрессии генов. В работе использовался набор «ОТ-1» для проведения обратной транскрипции (Синтол, Российская Федерация). Протокол реакции:

1. В пробирках типа Эппендорф приготовить смесь праймеров: по 1 мкл на пробу Oligo-dT и Random праймеров.
2. К смеси праймеров добавить образец выделенной РНК в объеме 10 мкл и деионизированную воду до суммарного объема смеси, равного 20 мкл.
3. Пробирки инкубировать в термостате 3 минуты при температуре 75°C (термостат «Термит», ДНК-Технология, Российская Федерация).
4. Приготовить и внести в пробирки смесь объемом 15 мкл, состоящую из 1 мкл фермента M-MuLV Reverse Transcriptase, 3 мкл 10-кратного буфера для ревертазы, 1 мкл dNTP и деионизированной воды до конечного объема.
5. Пробирки с готовой смесью инкубировать в течение 40 минут при 37°C, а затем 5 минут при 92°C для инактивации фермента. Полученную в ходе

реакции кДНК можно сразу использовать для проведения ПЦР или хранить при температуре - 80°C.

Для определения экспрессии гена *HSP70* применялся высокотехнологичный метод капельной цифровой ПЦР – DropletDigital (ddPCR™) [141]. Методика выполнялась согласно протоколу производителя с использованием системы QX200™ DropletDigital™ PCR System (Bio-Rad, США) при следующих условиях амплификации: 95°C – 5 минут, (95°C – 30 сек., 60°C – 1 минута) × 40, 4°C – 5 минут, 90°C – 5 минут. Результаты подсчитывались автоматически и выражались в количестве копий гена *HSP70* на микролитр образца кДНК пациента.

Определение полиморфизма +1267A>G (rs754888705) в гене *HSP70-2*

Для определения генетического полиморфизма +1267A>G (rs754888705) гена *HSP70-2* применялся метод ПЦР с последующим рестрикционным гидролизом образующихся фрагментов с использованием эндонуклеазы рестрикции PstI (СибЭнзим, Российская Федерация).

Выбор данного полиморфизма обусловлен имеющимися в научной литературе сведениями о том, что определенные аллельные варианты данного полиморфного маркера чаще встречаются у пациентов с ИБС, инфарктом миокарда [19, 23]. В связи с этим полиморфный маркер +1267A>G (rs754888705) в гене *HSP70-2* был выбран с целью изучения его роли у пациентов с эпизодами повышения артериального давления.

Суть используемого метода ПЦР заключается в амплификации определенного фрагмента ДНК, содержащего анализируемую точковую мутацию, с дальнейшим расщеплением наработанного ампликона рестриктазой для идентификации аллелей анализируемого гена. В результате после амплификации, рестрикции и процедуры плавления на кривых плавления наблюдаются пики, количество которых может свидетельствовать о наличии или отсутствии однонуклеотидной замены. В работе использовались праймеры - 5'-CATCGACTTCTACACGTCCA-3' и

5'-CAAAGTCCTTGAGTCCCAAC-3' (сайты узнавания CTGCA▼G и G▲ACGTC) [142]. Определение аллельных вариантов в исследуемых образцах осуществлялось путем сравнительного анализа кривых плавления образцов до обработки рестриктазой и после.

Протокол постановки реакции:

1. Провести реакцию ПЦР-РВ с добавлением праймеров для гена *HSP70-2*. Программа амплификации: 95°C – 5 минут, (95°C – 20 секунд, 61°C – 30 секунд, 72°C – 20 секунд).
2. Осуществить плавление образцов после окончания реакции.
3. Внести в каждую пробирку с образцом по 2 мкл Buffer O и BSA, 0,7 мкл рестриктазы, дополнить ddH₂O до суммарного объема смеси в пробирке, равного 20 мкл.
4. Провести инкубацию образцов при температуре 37°C в течение 1 часа.
5. Поместить пробирки в амплификатор и снова провести процедуру плавления.

2.4. Статистическая обработка данных

Для выполнения статистической обработки данных была создана электронная таблица с помощью программы «Microsoft Excel 2007» с последующей обработкой в пакете прикладных программ для научно-технических расчетов STATISTICA 10.0. Числовые данные представлены в виде Me (медиана), [25; 75] – 25-й и 75-й перцентиль. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, внутри группы - критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. N/S¹ - не достоверно для группы 1а в сравнении с группой контроля, N/S² - не достоверно для группы 1б в сравнении с группой контроля. Зависимость между исследуемыми показателями определяли с помощью

корреляционного анализа. Сила связи оценивалась по критерию ранговой корреляции Спирмена. Направленность связи оценивалась по знаку коэффициента корреляции.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изучаемого гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови и достоверность различий в частотах встречаемости проводили с использованием критерия Манна-Уитни и Фишера. Проводился расчет отношения шансов (OR).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ факторов риска развития артериальной гипертонии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выявил, что курение незначительно преобладало в группе контроля (6,3 %). ИМТ был выше в группе женщин 1а, с эпизодами повышения АД ($p>0,05$). Абдоминальное ожирение и ожирение преимущественно также выявлялось в группе женщин 1а ($p>0,05$). Отягощенная наследственность по ССЗ преобладала у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля. Однако данные носили не достоверный характер ($p>0,05$).

Все женщины, матери тяжелобольных детей вели малоподвижный образ жизни. В группе контроля малоподвижный образ жизни выявлен у 29,4 % женщин.

При оценке общего сердечно-сосудистого риска в основной группе 67,5 % женщин имели низкий сердечно-сосудистый риск, 21 % - средний риск и 11,5 % женщин - высокий сердечно-сосудистый риск. Риск оценивался в зависимости от уровня САД и ДАД, наличия факторов риска и бессимптомного поражения органов-мишеней. В группе пациентов 1а процентное распределение составило 58,3 % женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, 25 % со средним сердечно-сосудистым риском и 16,7 % с низким риском. В группе 1б было 80 % пациентов с низким и 20 % со средним сердечно-сосудистым риском.

Из анамнеза пациенток основной группы известно, что повышение АД во время беременности отмечалось у 10 женщин. Гестоз – у 3 женщин. Из них в группе 1а оказалось 7 пациенток и в группе 1б – 6 человек.

Анализ семейного статуса выявил, что за время наблюдения пациенток основной и контрольной группы разводов не было.

Всем женщинам была проведена оценка липидного спектра, обмена глюкозы, пуринового обмена (мочевая кислота), электролитного состава крови (K, Na), оценка функции почек с определением СКФ СКD-EPI, свертываемости крови (фибриноген), уровня С-реактивного белка. Статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика групп сравнения

Факторы риска	Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n= 12	1б, n= 64		
ОХС, ммоль/л	4,8 [3,8-5]	5 [4,3-5,7]	4,7 [4,34-5,23]	N/S ¹ ,N/S ²
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 [2,7-3,6]	3, 22 [3,1-3,88]	3,26 [2,8-3,65]	N/S ¹ ,N/S ²
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44 [1,1-1,68]	1,35 [1,09-1,59]	1,51 [1,26-1,68]	N/S ¹ ,N/S ²
Триглицериды, ммоль/л	0,67 [0,5 -0,91]	0,89 [0,62-1,09]	0,4 [0,36 - 1,06]	N/S ¹ ,N/S ²
Аполипопротеин А	1,43 [1,2-1,55]	1, 54 [0,39-0,69]	1,48 [1,33-1,64]	N/S ¹ ,N/S ²
Аполипопротеин В	0,98 [0,7-1,34]	0,74 [0,62-0,9]	0,74 [0,66-0,86]	N/S ¹ ,N/S ²
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,44 [3,9-4,66]	4,52 [4,09-5,08]	4,35 [4-4,6]	N/S ¹ ,N/S ²
Мочевая кислота, мкм/л	254,7 [208-298]	244, 4 [229-259,7]	262, 3 [225,8-290]	N/S ¹ ,N/S ²
С-реактивный белок, мг/л	0,61 [0,1-1,79]	0,8 [0,14-1, 8]	0,385 [0,1-1,825]	N/S ¹ ,N/S ²

Продолжение таблицы 3

К, мМ/л	4,3 [4,07-4,5]	4,37 [4,1-4,74]	4,73 [4,41-5,0]	N/S ¹ ,N/S ²
Na, мМ/л	137 [135-141]	136,85 [135-138,3]	137,5 [136,2-139,1]	N/S ¹ ,N/S ²
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м2	90 [83-104]	90,5 [82-104,5]	91 [83-100]	N/S ¹ ,N/S ²
Фибриноген, мг/дл	288,5 [251-312]	289 [261-303]	291 [262,5-332,5]	N/S ¹ ,N/S ²

* для $p1 < 0,05$, 1а в сравнении с группой контроля; ** для $p1 < 0,05$, 1б в сравнении с группой контроля.

3.2. Оценка выраженности тревоги и депрессии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

При оценке выраженности тревоги по шкале HADS у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, в условиях длительного стресса выявлен достоверно более высокий уровень тревоги по сравнению с группой контроля. Для группы 1а – 12,5 (8,5; 14,5) баллов, 1б - 9 (6; 12) баллов и 4 (2; 7,5) балла для группы контроля.

При оценке уровня депрессии по шкале HADS у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях длительного стресса выявлен достоверно более высокий уровень депрессии по сравнению с группой контроля. Для группы 1а - 9 (7; 10) баллов, 1б – 8 (6; 9) баллов и 3 (1; 5) балла для группы контроля (таблица 4).

Таблица 4. Показатели оценки тревоги и депрессии по шкале HADS у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

Шкала / Группа		Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
		1а, n = 12	1б, n = 64		
HADS	Тревога, баллы	12,5 [8,5;14,5]*	9 [6;12]**	4 [2;7,5]	p1<0,05 p2<0,05
	Депрессия, баллы	9 [7;10]*	8 [6;9]**	3 [1;5]	p1<0,05 p2<0,05

* для $p1 < 0,05$, 1а в сравнении с группой контроля; ** для $p2 < 0,05$, 1б в сравнении с группой контроля.

Из 76 женщин основной группы субклинически выраженная тревога встречалась у 42,2 % (32) женщин, клинически выраженная тревога наблюдалась у 28,9 % (22) человек. Субклинически выраженная депрессия встречалась у 35,5 % (27) человек. Клинически выраженная депрессия у 32,9 % (25) женщин (рисунок 1).

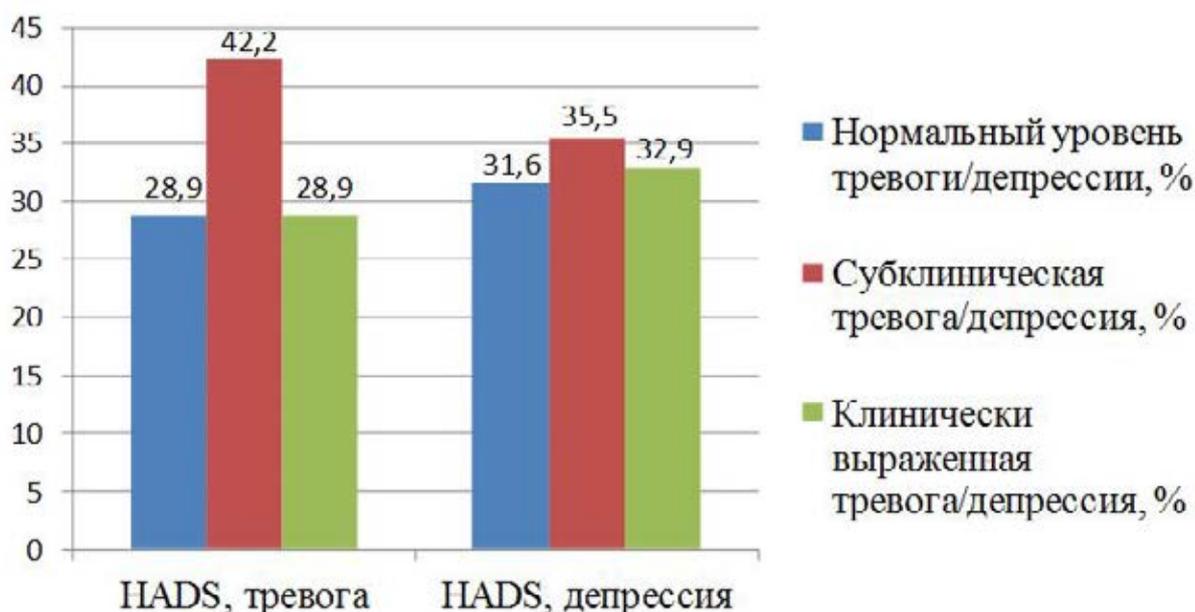


Рисунок 1. Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS у женщин, подверженных воздействию длительного стресса

По шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина в двух группах выявлены достоверно более высокие уровни реактивной и личностной тревожности у пациенток основной группы. В основной группе 57,5 % имели высокий уровень тревожности и 42,5 % имели умеренную тревожность в показателях реактивной (ситуативной) тревожности. По уровню личностной тревожности процентное распределение для высокого уровня тревожности составило 60 %, для умеренной тревожности 40 %.

При сравнении уровня реактивной тревожности были выявлены достоверно более высокие показатели по умеренному и высокому уровню тревожности в группах 1а - 39 (37; 43) и 54 (50; 56) балла (соответственно) и 1б - 39 (38; 42,5) и 55 (52; 58) баллов (соответственно); в контрольной группе показатели были ниже и составили 35 (32; 40) и 49 (48; 56) баллов (соответственно).

При сравнении уровня личностной тревожности были выявлены достоверно более высокие показатели по умеренному и высокому уровню тревожности в группах 1а - 50 (48; 54) и 53 (50; 57) балла (соответственно) и 1б - 49 (42; 55) и 51 (45; 55) балла (соответственно), в контрольной группе показатели личностной тревожности были ниже и составили 41 (38; 43) и 45 (41; 50) балла (соответственно) (таблица 5).

Таблица 5. Показатели оценки уровня ситуативной тревожности и личностной тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина

Шкала / Группа			Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
			1а, n = 12	1б, n = 64		
Шкала Спилберге ра-Ханина	РТ, балл ы	НТ	0	0	29	N/S ¹ ,N/S ²
		УТ	39 [37;43]*	39 [38;42,5]**	35 [32;40]	p1<0,05 p2<0,05
		ВТ	54 [50;56]*	55 [52;58]**	49 [48;56]	p1<0,05 p2<0,05

		НТ	0	0	0	N/S ¹ ,N/S ²
	ЛТ, балл	УТ	50 [48;54]*	49 [42;55]**	41 [38;43]	p1<0,05 p2<0,05
		ВТ	53 [50;57]*	51 [45;55]**	45 [41;50]	p1<0,05 p2<0,05

* для $p1 < 0,05$, 1а в сравнении с группой контроля; ** для $p2 < 0,05$, 1б в сравнении с группой контроля.

3.3. Данные гормонального профиля у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

При сравнении уровня пролактина выявлен более высокий уровень у пациенток основной группы в сравнении с женщинами контрольной группы. Однако различия не были статистически значимы.

Анализ уровня ТТГ, свТЗ, свТ4, прогестерона не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах (таблица 6).

Таблица 6. Показатели гормонального профиля у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

Показатели	Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n = 12	1б, n = 64		
Свободный ТЗ, пмоль/л	4,63 [4,41-4,85]	4,65 [4,42-4,88]	4,78 [4,48-5,29]	N/S ¹ ,N/S ²
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,98 [1,34-2,98]	1,69 [1,25-2,86]	1,81 [1,13-2,54]	N/S ¹ ,N/S ²
Свободный Т4, пмоль/л	12,3 [11,5-14,2]	12,11 [11,6-14,1]	12,28 [11,43-13,8]	N/S ¹ ,N/S ²

Пролактин, мМЕ/л	222 [185-829]	241,4 [185-471,94]	211,1 [159,8-299]	N/S ¹ ,N/S ²
Прогестерон, нмоль/л	4,32 [2,31-5,17]	4,45 [2,44-6,46]	5,54 [2,76-6,68]	N/S ¹ ,N/S ²

* для $p1 < 0,05$, 1а в сравнении с группой контроля; ** для $p2 < 0,05$, 1б в сравнении с группой контроля.

Анализ гормонального статуса выявил уровни кортизола в группах в пределах нормальных значений. Однако, были выявлены статистически значимые различия в уровне кортизола в группах 1а и 1б, уровень кортизола у которых был выше в сравнении с женщинами контрольной группы 271,4 (191,1 - 388,7) нмоль/л, ($p < 0,05$) (рисунок 2).

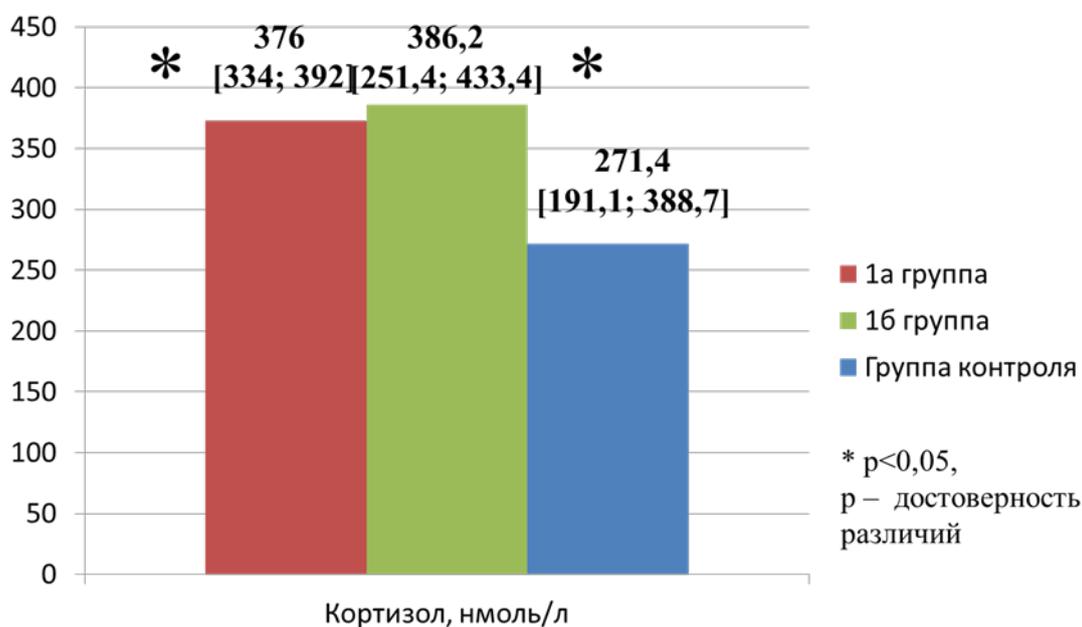


Рисунок 2. Сравнение уровня базального кортизола у пациентов 1а, 1б основной группы с группой контроля

У пациентов 1а группы уровень кортизола составил 376 (334; 392) нмоль/л, 1б - 386,2 (251,4; 433,4) нмоль/л, что было достоверно выше, чем в группе контроля.

3.4. Анализ показателей артериального давления у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля

За период наблюдения отмечались более высокие уровни офисного артериального давления у женщин основной группы 125 (112; 134) мм рт. ст. для САД и 88 (78; 92,5) мм рт. ст. для ДАД в сравнении с группой контроля - 109 (105; 115) мм рт. ст. для САД и 77 (72; 83) мм рт. ст. для ДАД, однако достоверной динамики клинического АД, ЧСС в обеих группах выявлено не было.

Артериальная гипертония при обследовании впервые была выявлена у 12 пациенток основной группы (15,8 %), которых в дальнейшем выделили в группу 1а. Диагноз АГ был установлен на основании критериев рекомендаций Минздрава России 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». В группе 1 а – уровень офисного АД составил – 136 [117; 145] мм рт. ст. для САД и 90 [80; 92] мм рт. ст. для ДАД.

Изучение показателей СМАД выявило, что средние значения САД и ДАД в основной и контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. Среднедневные и средненочные значения АД также соответствовали нормальным показателям. В группе 1а отмечалось значительное повышение максимальных значений САД и ДАД в сравнении с группой 1б и группой контроля, однако данные различия не были статистически значимыми.

Показатели вариабельности АД и СИ были в пределах нормы, однако отмечались достоверно более низкие значения СИ в основной группе по сравнению с контрольной: 10,5 (6-13) - для группы 1а, 11 (8-13) - для группы 1б и 12 (10-15) - для группы контроля (таблица 7).

Таблица 7. Анализ показателей СМАД у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

Показатели	Основная группа, n = 41		Группа контроля, n = 54	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n = 8	1б, n = 35		
ЧСС ср.сут., уд.мин.	75 [66-79]	78 [74-87]	76 [71-81]	N/S ¹ ,N/S ²
Ср. сут. САД, мм рт.ст.	123 [110-133]	108 [103-118]	108 [104-115,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Ср. сут. ДАД, мм рт.ст.	67,5 [63-70]	69,5 [65-75]	66,5 [60-71]	N/S ¹ ,N/S ²
САД макс., мм рт.ст.	156 [137-170]	129,5 [124-138,5]	132,5 [126-143,5]	N/S ¹ ,N/S ²
ДАД макс., мм рт.ст.	96[91-101]	86[80-92,5]	86,5 [81-92]	N/S ¹ ,N/S ²
ВУП АД, %	8,5 [1-15]	4 [0-10]	4 [0-9]	N/S ¹ ,N/S ²
СУП АД (САД), мм рт.ст./час	10 [5-13]	8,9 [5-11]	7 [3,1-10,2]	N/S ¹ ,N/S ²
СУП АД (ДАД), мм рт.ст./час	8[6,3-9,3]	6,6 [5-9,5]	5[2-8,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Вар. сут. САД, %	11 [8-12,5]	8 [7-11]	12,5 [10-14]	N/S ¹ ,N/S ²
Вар. сут. ДАД, %	10 [8-12]	8 [7-10]	10 [9-12]	N/S ¹ ,N/S ²
СИ, сут. САД, %	10,5 [6-13]*	12 [6-16]	12 [10-15]	p1<0,05, p2<0,05
СИ, сут. ДАД, %	17 [13-23]	16 [11-20]	16, 5 [12-22]	N/S ¹ ,N/S ²
Пульсовое давление, мм рт.ст.	41 [37-44,5]	41,5 [37-46,5]	42,5 [38-46]	N/S ¹ ,N/S ²

* для p1<0,05, 1а в сравнении с группой контроля; ** для p2<0,05, 1б в сравнении с группой контроля.

При исследовании ночной динамики артериального давления количество пациентов с нормальным снижением СНС САД и СНС ДАД (Dippers) в основной группе было ниже, чем в контрольной группе и составило 44,1 %; 55,9 % и 60 %; 42,9 % соответственно ($p < 0,05$). Количество пациентов с недостаточным снижением АД (Non-dippers) в основной группе также было выше и составило 46,9 % для СНС САД и 15,6 % для СНС ДАД, в группе контроля 25,7 % и 14,3 % соответственно, значения носили достоверный характер ($p < 0,05$). Пациенты с избыточным снижением ночного АД (Over-dippers) в основной группе составили 6,3 % для СНС САД и 15,6 % для СНС ДАД, в группе контроля 5,7 % и 45,7 % соответственно. Лица с повышением ночного АД (Night-peakers) были выявлены в основной группе для СНС САД – 3,1 % и в группе контроля по 2,9 % для СНС САД и ДАД (таблица 8).

Таблица 8. Сравнение показателей СНС САД и СНС ДАД в основной и контрольной группе

Показатель	СНС САД, %		p<0,05	СНС ДАД, %		p<0,05
	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=54)		Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=54)	
Dippers	44,1*	60	p<0,05	55,9	42,9	N/S
Non-dippers	46,9*	25,7	p<0,05	15,6	14,3	N/S
Night-peakers	3,1	2,9	N/S	0	2,9	N/S
Over-dippers	6,3	5,7	N/S	15,6*	45,7	p<0,05

* отмечено $p < 0,05$. N/S – не достоверно.

3.5. Данные показателей функциональных методов исследования у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля

По данным ЭхоКГ фракция выброса по Simpson, показатели конечного систолического объема левого предсердия (КСО ЛП), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечного систолического размера левого желудочка (КСО ЛЖ), задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ (ASE)) в основной и контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. У 5 женщин из основной группы выявлены гипертрофия левого желудочка и увеличение ИММЛЖ, ММЛЖ. Такие пациентки встречались в группе 1а - 3 человека и 1б - 2 человека. В контрольной группе выявлено 2 пациентки с гипертрофией левого желудочка и увеличением ИММЛЖ, ММЛЖ.

При анализе показателей ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий выявлены 6 женщин с нарушением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, у 5 из которых имеются атеросклеротические бляшки. Такие женщины встречались в группе 1а и 1б. В контрольной группе были выявлены 3 женщины с атеросклеротическими бляшками в системе общей сонной артерии и 4 женщины с нарушением толщины комплекса интимамедиа. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах.

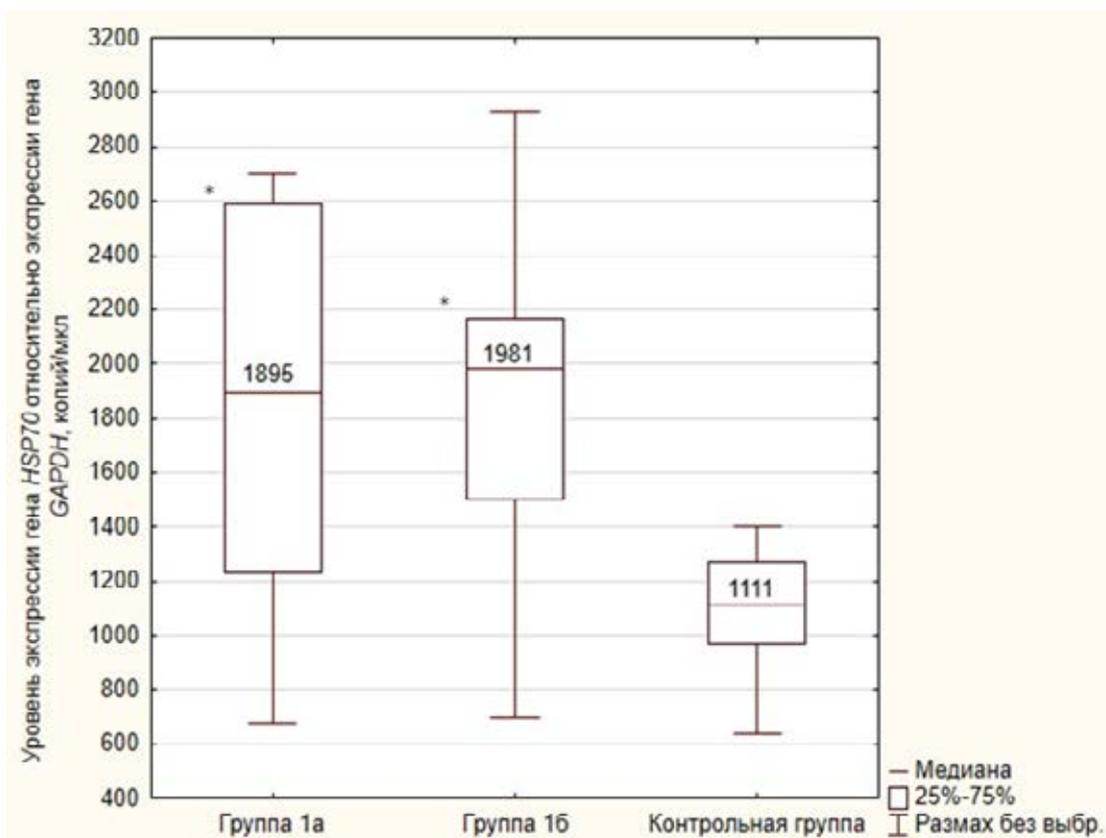
При оценке лодыжечно-плечевого индекса в основной группе выявлены 8 женщин с нарушенным индексом по задней большеберцовой артерии справа и 5 женщин с нарушением индекса слева. В группе контроля таких пациентов 4 и 1 соответственно. Значения ЛПИ в основной и контрольной группе достоверно не различались.

3.6. Определение уровня экспрессии гена *HSP70* у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

У 139 пациенток, разделенных на три исследуемые группы, были взяты образцы цельной крови, проведено выделение РНК и определен уровень экспрессии гена *HSP70*.

Сравнение уровней экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах 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 составил 1981 [1470-2269] копий гена *HSP70*/мкл и достоверно превысил экспрессию данного гена в контрольной группе в 1,8 раз ($p < 0,001$) (рисунок 3).

Так как основная группа была неоднородна по профилю артериального давления, на следующем этапе было проведено исследование уровня экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови в группах 1а (с эпизодами подъема АД), 1б (без эпизодов подъема АД) и контрольной группой. В результате анализа не выявлено статистически значимых различий в уровне экспрессии исследуемого гена у женщин, подверженных длительному стрессу, как с эпизодами подъема АД, так и без них (группа 1а и группа 1б). В данных группах наблюдаются сопоставимые уровни экспрессии гена *HSP70*, достоверно превышающие значения в контрольной группе в 1,7 и 1,8 раз, соответственно при $p < 0,001$. Уровень экспрессии данного гена у пациенток с эпизодами подъема АД (группа 1а) – 1895 [1230-2589] копий гена *HSP70*/мкл ($p < 0,001$), у женщин без эпизодов подъема АД (группа 1б) – 1981 [1500-2164] копий гена *HSP70*/мкл ($p < 0,001$), в группе контроля – 1111 копий гена *HSP70*/мкл [964-1268] (рисунок 3).



*отмечено $p < 0,001$

Рисунок 3. Уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови пациентов из групп 1а, 1б и контрольной группы

Таким образом, выявлено достоверное увеличение экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови женщин, испытывающих длительный стресс, и у женщин с эпизодами повышения артериального давления.

3.7. Изучение ассоциации полиморфного маркера +1267A>G (*rs754888705*) в гене *HSP70* с развитием артериальной гипертонии у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля

Нами был проведен анализ частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера +1267A>G (*rs754888705*) в гене *HSP70-2*

вследствие выявления различий в экспрессии гена *HSP70* у исследуемых групп.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ в гене *HSP70-2* в исследуемых группах показало, что в основной группе в 1,7 раз чаще встречается аллельный вариант AA (OR=2.269, $p=0.178$, CI (0.744-6.923)), и в 2,3 раза чаще – аллельный вариант AG (OR=2.87, $p=0.19527$, CI (0.686-12.008)) по сравнению с контрольной группой. Однако, данные различия не были статистически значимыми ($p>0,05$) (рисунок 4).

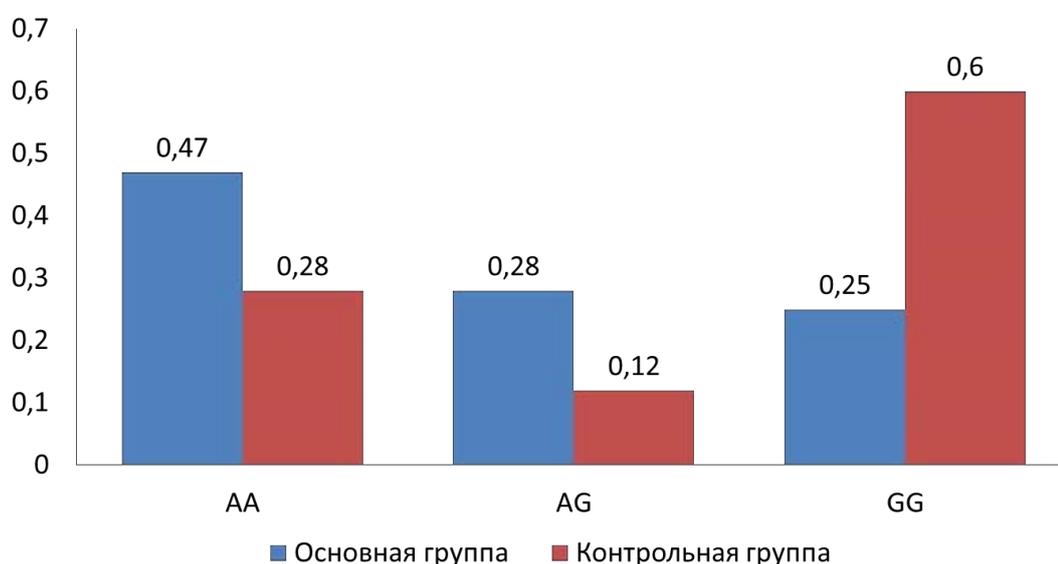
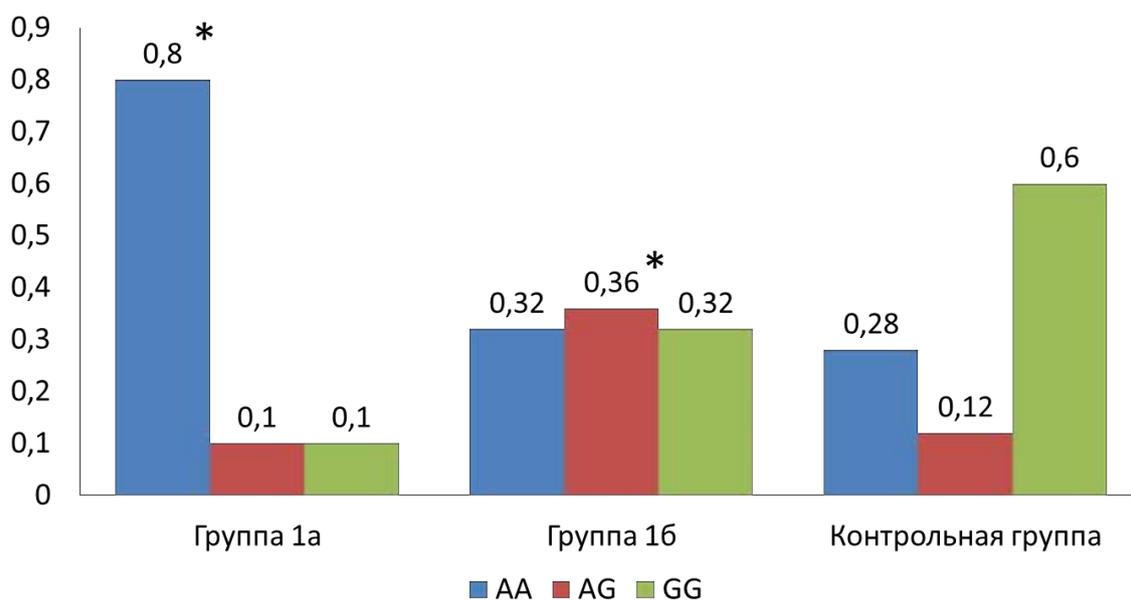


Рисунок 4. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в основной и контрольной группах

Проведение сравнительного анализа частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах 1а, 1б и контрольной группе выявило, что генотип AA достоверно чаще встречается в группе женщин 1а с эпизодами повышения артериального давления по сравнению с другими исследуемыми группами в 2,5 и 2,9 раза соответственно (OR=6.571, $p=0.00497$, CI (1.217-35.470)). Генотип AG в 3,6

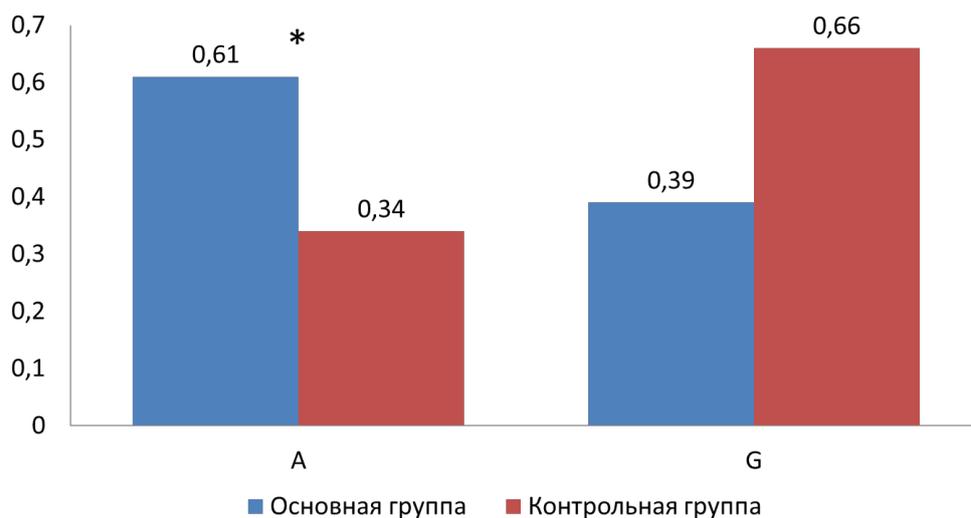
и 3 раза чаще встречался в выборке пациенток из группы 1б по сравнению с группой 1а и контрольной группой соответственно (OR=4.429, p=0.04301, CI (1.141-17.187)), но статистически значимых различий не было получено. Аллельный вариант GG преобладал в контрольной группе (рисунок 5).



* отмечено $p < 0,05$

Рисунок 5. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене *HSP70-2* в группах 1а и 1б по сравнению с контрольной группой

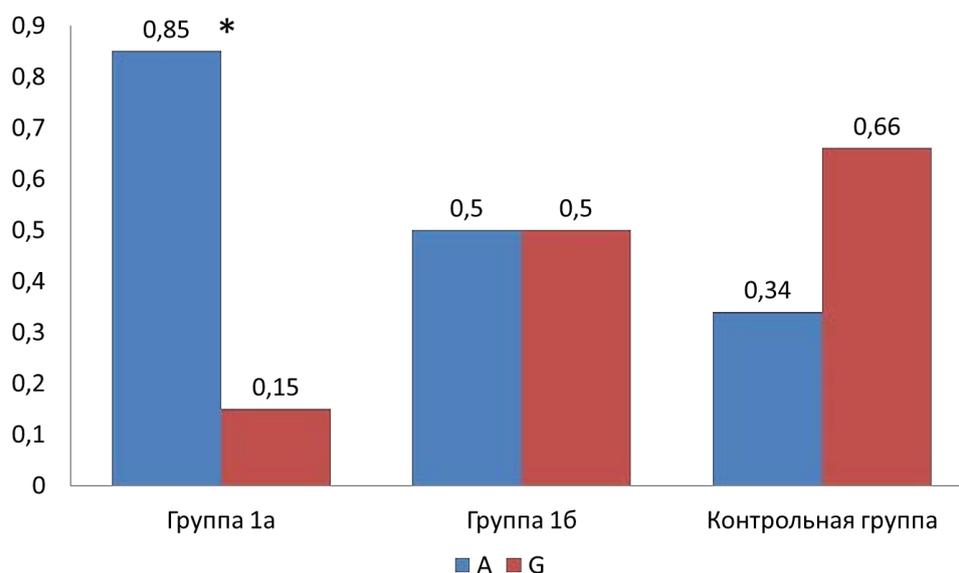
Анализ частот встречаемости аллелей полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене *HSP70-2* в основной и контрольной группах показал статистически достоверное преобладание аллеля А в основной группе (OR =3.028, 95% CI (1.401- 6.547), p=0.00497), в контрольной группе чаще встречается аллель G (рисунок 6).



* отмечено $p < 0,05$

Рисунок 6. Распределение частот встречаемости аллелей полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене HSP70-2 в основной и контрольной группах

Аллель А достоверно чаще встречается в группе 1а по сравнению с группой 1б и контрольной группой в 1,7 и 2,5 раза соответственно ($OR=7.991$, $p=0.00043$, $CI (2.191-29.152)$), а аллель G преобладает в контрольной группе (рисунок 7).



* отмечено $p < 0,05$

Рисунок 7. Распределение частот встречаемости аллелей полиморфного маркера +1267A>G (rs754888705) в гене HSP70-2 в группах 1а и 1б и контрольной группе

В таблице 9 представлены обобщенные данные о частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в исследуемых группах с указанием частоты встречаемости P и статистических критериев: двусторонний критерий Фишера p , критерий χ^2 Пирсона, расчет отношения шансов (OR) и доверительные интервалы (CI).

Таблица 9. Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ в гене *HSP70-2* в исследуемых группах

Группа	Статистические критерии	Генотипы полиморфного маркера $+1267A>G$ в гене <i>HSP70-2</i>			Аллели полиморфного маркера $+1267A>G$ в гене <i>HSP70-2</i>	
		<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	<i>A</i>	<i>G</i>
Основная группа	Частота встречаемости	0,47	0,28	0,25	0,61	0,39
	OR, CI	2.269, (0.744-6.923)	2.87, (0.686-12.008)	4.5, (1.451-13.953)	3.028, (1.401-6.547)	0.330, (0.153-0.714)
	χ^2	1.389	1.333	5.763	7.108	8.150
	p	0.17800	0.19527	0.01362	0.00497*	0.00497*
Группа 1a	Частота встречаемости	0,80	0,10	0,10	0,85	0,15
	OR, CI	6.571, (1.217-35.470)	0.364, (0.041-3.196)	0.126, (0.015-1.077)	7.991, (2.191-29.152)	0.125, (0.034-0.456)
	χ^2	7.108	0.267	3.238	10.812	10.812
	p	0.00497*	0.67055	0.03801*	0.00043*	0.00043*

Продолжение таблицы 9

Группа 1б	Частота встречаемости	0,32	0,36	0,32	0,50	0,50
	OR, CI	0.622, (0.203-1.906)	4.429, (1.141-17.187)	0.554, (0.181-1.693)	1.059, (0.498-2.251)	0.944, (0.444-2.008)
	χ^2	0.695	3.665	1.084	0.022	0.022
	p	0.57694	0.04301*	0.40728	1.00000	1.00000
Контрольная группа	Частота встречаемости	0,28	0,12	0,60	0,34	0,66
	OR, CI	0.441, (0.144-1.345)	0.348, (0.083-1.458)	4.5, (1.451-13.953)	0.330, (0.153-0.714)	3.028, (1.401-6.547)
	χ^2	2.110	2.196	5.763	8.150	7.108
	p	0.17800	0.19527	0.01362*	0.00497*	0.00497*

* отмечено $p < 0,05$

Таким образом, можно выделить важный маркер в гене *HSP70-2* - генотип AA полиморфного маркера $+1267A>G$. Данный генотип ассоциирован с эпизодами повышения артериального давления у женщин, подверженных воздействию длительного стресса. Генотип GG исследуемого полиморфного маркера может являться протективным в связи с выявлением его ассоциации с отсутствием эпизодов повышения АД у женщин.

3.8. Корреляционный анализ

Проведенный корреляционный анализ выявил следующие взаимосвязи:

Прямую связь средней силы между уровнем среднего офисного артериального давления ДАД и средними показателями ПАД в течение суток ($r=0,54$; $p\leq 0.05$), дня ($r=0,51$; $p\leq 0.05$) и ночи ($r=0,55$; $p\leq 0.05$).

Прямую связь средней силы между уровнем тревоги ($r=0,40$; $p\leq 0.05$) и депрессии ($r=0,46$; $p\leq 0.05$) по шкале HADS, а также между уровнем тревоги и уровнем кортизола ($r=0,41$; $p\leq 0.05$). Однако полученные данные по вычисляемым показателям носили статистически недостоверный характер.

При проведении корреляционного анализа между показателями СМАД и гормональным профилем, гормональным профилем и тестовыми опросниками и длительностью стресса были выявлены прямые связи слабой силы статистически недостоверного характера. Корреляционный анализ показателей СМАД и экспрессии гена *HSP70*, гормонов и экспрессии гена *HSP70*, тестовых опросников, длительностью стресса и экспрессией гена *HSP70* выявил прямые связи слабой силы статистически недостоверного характера.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1 (Пациентка из группы 1а).

Пациентка Л., 25 лет, поступила с дочерью в Боксированное отделение гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России для обследования ребенка и постановки диагноза. На момент первичного осмотра 28.09.2017 г. предъявляла жалобы на сердцебиение.

Анамнез: со слов пациентки ранее регистрировались подъемы АД до 150/110 мм рт.ст. во время беременности. После родов подъемов АД не отмечала. Адаптирована к АД 130/70 мм рт.ст.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ. Аллергические реакции отрицает.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост 166 см, вес 78 кг. Окружность талии 89 см, окружность бедер 95 см. Кожные покровы обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Границы легких в пределах нормы. Перкуторно над поверхностью легких ясный легочный звук. Аускультативно дыхание в легких везикулярное. Частота дыхания 16 в минуту. Область сердца не изменена. Межреберные промежутки при пальпации безболезненные. Границы относительной тупости сердца не смещены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 ударов в минуту. АД на левой руке 142/86, на правой руке 140/85 мм рт.ст. Пульс 88 ударов в минуту, симметричный на лучевых артериях, удовлетворительного наполнения, напряжен. Живот участвует в акте дыхания, не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

Клинический анализ крови от 29.09.2017 г.: WBC лейкоциты $5,3 \times 10^9/\text{л}$, RBC эритроциты $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB гемоглобин 120 г/л, PLT тромбоциты $214 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови от 29.09.2017 г.: Общий белок 73 г/л, мочевины 6,8 мм/л, креатинин 80 мкм/л, мочевая кислота 276 мкм/л, ОХС 3,38 мм/л, ТГ 0,45 мм/л, ХСЛПВП 1,4 мм/л, ХСЛПНП 1,78 мм/л, АпоА 1,2, АпоВ 0,58, Билирубин общий 14,8 мкм/л, Глюкоза 4,88 мкм/л, СРБ 0,1 мг/л, Кортизол 231,26 нмоль/л, пролактин 333,93 мМЕ/л, фибриноген 216 мг/дл.

Клинический анализ мочи от 29.09.2017 г.: соответствует норме.

ЭКГ от 29.09.2017 г.: ритм синусовый, нормальное положение ЭОС.

ЭХО КГ от 24.10.2017 г.: КДР ЛЖ - 4,4 см, КДО ЛЖ 83 мл, КСО ЛЖ - 23 мл, ТМЖП - 1,17 см, ТЗС ЛЖ - 1,0 см, ИММЛЖ - 103 г/м², ММЛЖ - 192 гр., ФВ 72 %. Заключение: Проплап створок митрального клапана. Концентрическая гипертрофия левого желудочка.

УЗИ БЦА от 24.10.2017 г.: КИМ общих сонных артерий слева 0,7, справа 0,7 мм. Заключение: выраженная непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, дисциркуляция по венам позвоночных сплетений.

СМАД от 01.02.2016 г.: Взвешенная средняя сутки САД 127 мм рт.ст., ДАД 74 мм рт.ст.; ЧСС - 82 уд.мин.; САД максимальное 170 мм рт.ст.; ДАД максимальное 99 мм рт.ст.; сут. вариабельность САД 8, сут. вариабельность ДАД 10; величина утр. подм. сутки -11; АД пульс. взв. ср. сутки 53 мм рт.ст.; сут. инд. сутки, САД/ДАД 20/25%.

HADS: тревога - 12 баллов, депрессия - 10 баллов.

Шкала Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина: РТ - 56 балла, ЛТ - 58 балла.

Уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови: 2589 копий гена HSP70/мкл.

Генотип полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* пациентки: AA.

Клинический диагноз: Артериальная гипертония 1 степени.

Клинический пример № 2 (Пациентка из группы 1б).

Пациентка М., 39 лет, 10.12.2015 г. поступила с дочерью в Боксированное отделение гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России для обследования ребенка и постановки диагноза. На момент первичного осмотра 25.01.2016 г. жалобы не предъявляла.

Анамнез: со слов пациентки ранее подъемы АД не регистрировала. Адаптирована к АД 110/70 мм рт.ст.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ. В анамнезе варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический панкреатит. Перенесенные операции: аппендэктомия в 2005 г. Аллергические реакции: на пыльца растений, сорные травы (крапивница, удушье). Пищевая аллергия, витамины группы В (отек Квинке).

Объективно: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост 172 см, вес 64 кг. Окружность талии 72 см, окружность бедер 90 см. Кожные покровы обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Границы легких в пределах нормы. Перкуторно над поверхностью легких ясный легочный звук. Аускультативно дыхание в легких везикулярное. Частота дыхания 16 в минуту. Область сердца не изменена. Межреберные промежутки при пальпации безболезненные. Границы относительной тупости сердца не смещены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 76 ударов в минуту. АД на левой руке 102/72, на правой руке 100/70 мм рт.ст. Пульс 76 ударов в минуту, симметричный на лучевых артериях, удовлетворительного наполнения, напряжен. Живот участвует в акте дыхания, не увеличен, при

пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

Клинический анализ крови от 03.02.2016 г.: WBC лейкоциты $4,51 \times 10^9/\text{л}$, RBC эритроциты $4,06 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB гемоглобин 127 г/л, PLT тромбоциты $224 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 11.02.2016 г.:

Общий белок 73 г/л, мочевины 6,8 мм/л, креатинин 80 мкм/л, мочевиная кислота 276 мкм/л, ОХС 4,93 мм/л, ТГ 0,94 мм/л, ХСЛПВП 1,54 мм/л, ХСЛПНП 2,96 мм/л, АпоА 1,45, АпоВ 1,36, Билирубин общий 14,8 мкм/л, Глюкоза 4,22 мкм/л, СРБ 1,5 мг/л, Кортизол 233,37 нмоль/л, фибриноген 235 мг/дл.

Клинический анализ мочи от 03.02.2016 г.: соответствует норме.

ЭКГ от 03.02.2016 г.: ритм синусовый, нормальное положение ЭОС.

ЭХО КГ от 30.01.2016 г.: КДР ЛЖ - 4,7 см, КДО - ЛЖ 82 мл, КСО ЛЖ - 21 мл, ТМЖП - 0,7 см, ТЗС ЛЖ - 0,7 см, ИММЛЖ - $70,806 \text{ г/м}^2$, ММЛЖ - 115 гр., ФВ 74 %. Заключение: Пролапс передней створки митрального клапана 1 ст. Диагональная фальш-хорда апикального отдела левого желудочка.

ЛПИ от 30.01.2016 г.: Индексы лодыжечного давления при уровне САД на левой плечевой артерии 100 мм рт.ст.: по задним большеберцовым артериям слева 0,1, справа 1,2.

СМАД от 01.02.2016 г.: Взвеш. средняя сутки САД 107 мм рт.ст., ДАД 69 мм рт.ст.; ЧСС - 76 уд.мин.; САД максимальное 129 мм рт.ст.; ДАД максимальное 85 мм рт.ст.; сут. вариабельность САД 8, сут. вариабельность ДАД 10; велич. утр. подм. сутки 14; АД пульс. взв. ср. сутки 38 мм рт.ст.; сут. инд. сутки, САД/ДАД 9/4%

HADS: тревога - 9 баллов, депрессия - 7 баллов.

Шкала Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина: РТ - 54 балла, ЛТ - 53 балла.

Уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови: 1880 копий гена *HSP70*/мкл.

Генотип полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* пациентки: GG.

Приведенные клинические примеры свидетельствуют о том, что пациентки, матери тяжелобольных детей находятся под воздействием выраженного психологического стресса, что подтверждается результатами тестирования по шкалам HADS и Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина. Изучение генотипов гена белка теплового шока 70 и его экспрессии выявило, что у пациентки с подъемами артериального давления выявлен генотип AA, а так же отмечена более выраженная экспрессия гена *HSP70*. Данные клинические случаи подтверждают, что носительство генотипа AA гена *HSP70* ассоциировано с развитием артериальной гипертензии под воздействием психологического стресса, а также более выраженную экспрессию гена *HSP70* у пациентки с выявленной артериальной гипертензией.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальной проблемой современной медицины является профилактика болезней системы кровообращения в связи с их неблагоприятными медицинскими, экономическими и социальными последствиями. Одним из важных направлений является формирование новых подходов к раннему выявлению и профилактике развития артериальной гипертонии у женщин молодого возраста в условиях длительного психологического стресса. В нашей работе проведена оценка особенностей возникновения артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями. Дизайн исследования сформирован таким образом, чтобы изучить наличие формирования артериальной гипертонии у женщин молодого возраста, обусловленной длительным психоэмоциональным стрессом. Основываясь на предположении, что у женщин этой группы существенно выше риск артериальной гипертонии [143, 144, 145]. Кроме того, в настоящее время большинство исследований посвящено изучению социально-психологического статуса женщины и недостаточно данных, оценивающих физическое здоровье пациентов этой категории.

Важность проведения исследования индекса массы тела и объема талии у молодых пациентов подтверждается увеличением распространенности ожирения в этой популяции [146] и тем фактом, что отложение незначительного количества избыточного жира, появившегося в молодые годы, приводит к возникновению более высокого сердечно-сосудистого риска, чем при развитии ожирения в старшем возрасте [147].

При проведении анализа потенциально модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, подверженных длительному стрессу, нами был выявлен более высокий ИМТ и абдоминальное ожирение, в сравнении с группой контроля, что можно

объяснить эмоциогенным типом пищевого поведения [148]. Однако полученные данные не были статистически достоверны.

Во многих исследованиях отмечено, что при артериальной гипертензии часто выявляется гиперхолестеринемия [149]. Метаболические нарушения значительно ухудшают прогноз у больных АГ: риск смертности при гиперхолестеринемии увеличивается на 30 %, при гипертриглицеридемии - на 27 %, при ожирении - на 23 % [150].

В нашем исследовании проведенная оценка липидного спектра, обмена глюкозы, пуринового обмена, С-реактивного белка не выявили достоверных различий при сравнении показателей основной группы и группы контроля, что, вероятно, связано с молодым возрастом пациентов исследуемых групп.

Таким образом, пациенты основной и контрольной групп не различались по наличию факторов риска ССЗ: ожирению, дислипидемии, курению, наследственности. Основным фактором риска артериальной гипертензии у женщин, включенных в исследование, являлось изолированное воздействие длительного эмоционального стресса.

Нами была проведена оценка дополнительных факторов, которые могли бы повлиять на психоэмоциональный статус пациентов: семейное положение, образование, количество детей. По данным нашего исследования процентное соотношение замужних женщин было незначительно выше в основной группе в сравнении с группой контроля и составляло 83,9 % в группе 1а, 64,5 % в группе 1б и 69,8 % в группе контроля. Полученные результаты позволяют говорить о том, что отсутствие статуса замужней женщины не влияло на выраженность стресса. В ситуациях вне психологического кризиса, связанного с больным ребенком, есть исследовательские работы, показывающие, что замужние женщины имеют более высокий уровень стресса, чем одинокие [151]. На основании полученных нами данных, статус замужней женщины не влиял на риск развития АГ. Тем не менее, внутренние проблемы, такие как

обязанности по уходу за тяжелобольным ребенком, финансовые проблемы, возможные трудности с жильем и неопределенность на работе, создают порочный круг, в котором стресс, возникший в любой области жизни, усиливает психологический стресс [152].

За время исследования в обеих группах пациентов разводов не было. Американское исследование, включившее родителей 191 ребенка, показало, что уровень разводов среди родителей, у которых дети имеют онкологическое заболевание, на самом деле ниже - 1,19 %, чем общий показатель разводов в Канзасе и Миссури - 2,03 % [153]. Более современные исследования показали, что смерть ребенка приводит родителей к значительному стрессу увеличивает число разводов [154, 155]. Однако, имеются исследования, не обнаружившие различий в частоте разводов между теми, кто потерял ребенка, и теми, кто не испытал потери детей [156]. Результаты проспективного исследования риска развода родителей 190 детей с тяжелыми заболеваниями в течение более 50 лет, обнаружили, что горе, связанное со смертью ребенка может усилить супружескую связь и тяжелая утрата не разрушит отношения [157].

Количество женщин с высшим образованием преобладает в группе контроля, 69,8 % против 6,4 % в группе 1а и 45,1 % в группе 1б основной группы. Социально-экономический статус и уровень образования оказывают существенное влияние на подверженность стрессу [158]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни дохода и образования связаны с более высоким уровнем общей концентрации кортизола в течение дня у взрослых в возрасте 21-55 лет [159]. По-видимому, следствием отсутствия высшего образования являлось возникновение дополнительных материальных сложностей, что влияло на усугубление стрессовой ситуации.

При оценке количества детей у женщин, включенных в исследование, было определено, что в группе 1а матери имели в среднем 2 (1-3) ребенка, в группе 1б – 1 (1-2) ребенок и в группе контроля – 0 (0-1)

детей. Анализ литературный данных показывает, что стресс, испытываемый женщиной, намного выше, если член семьи болен. Женщины более чувствительны к конфликтам, серьезной болезни или смерти в своем близком окружении [160, 161, 162].

По данным нашего исследования, наличие второго ребенка в семье значительно усугубляло выраженность стресса у женщины. Вероятно, это обусловлено тем, что мать испытывала переживания и о здоровых детях, находящихся длительное время вдали и лишенных ее заботы.

При анализе наследственной семейной отягощенности по ранним ССЗ отмечается преобладание женщин основной группы. Так, в группе 1а доля таких пациентов составила 45,2 %, для группы 1б - 35 % и 14,1 % для группы контроля. Возможно, наследственный фактор для пациентов группы 1а, с более ранним возникновением повышения АД, имеет значение под воздействием длительного психоэмоционального стресса, делая эту группу более уязвимой. При наличии отягощенной наследственности, воздействие стресса способствует повышению риска развития АГ и обосновывает поиск генетических маркеров АГ [9].

Матери тяжелобольных детей являются наиболее уязвимой категорией женщин. В исследовании иранских ученых оценивали распространенность тревоги и депрессии среди 480 родителей детей с заболеванием крови, госпитализированных в стационар. Результаты показали, что имеется высокая распространенность тревоги и депрессии в семьях больных детей. Сравнение детей здоровых родителей с детьми родителей с тревогой и депрессией, выявило, что их дети испытывают больше госпитализаций, а также уровень смертности среди них выше, что обуславливает уровень распространенности тревоги и депрессии [163]. Таким образом, состояние стресса родителей влияет не только на их собственное здоровье, но и ухудшает положение ребенка.

Нами была проведена оценка выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS, уровня ситуативной тревожности и личностной тревожности

по шкале Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля.

Результаты оценки тревоги и депрессии по шкале HADS у женщин, находящихся в условиях длительного психоэмоционального стресса, выявили достоверное повышение уровня тревоги и депрессии ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля. Данные свидетельствуют об эмоциональном неблагополучии пациентов групп 1а и 1б, подверженных воздействию длительного психоэмоционального стресса. Полученные нами результаты согласуются с материалами других исследователей, изучавших психологическое состояние родителей больных детей.

Оценка уровня ситуативной и личностной тревожности проводилась по шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина. Отмечались достоверно более высокие уровни реактивной и личностной тревожности в основной группе пациентов. При этом в основной группе по реактивной тревожности 55,5 % женщин имели высокий и 44,5 % умеренный уровень тревожности. По уровню личностной тревожности высокий уровень отмечался у 59 % женщин и умеренный уровень тревожности у 41 % женщин. По данным эпидемиологических исследований существует связь между тревожностью и повышенным риском гипертонии [164, 165].

Высокий риск развития артериальной гипертонии под воздействием стресса подтверждают результаты другой работы, где пациенты с тревожными расстройствами имели более высокую распространенность и заболеваемость АГ, чем население в целом. Возраст, мужской пол, СД и гиперлипидемия были факторами риска гипертонии у пациентов с тревожными расстройствами [166].

Исследование канадских ученых было направлено на выявление связи между настроением человека, тревогой и риском АГ в течение 1 года у 197 испытуемых. Результаты показали, что наличие тревожного расстройства ассоциировалось с 4-кратным увеличением риска развития АГ ($OR = 4,14$, $95\% CI = 1,18-14,56$) и, напротив, наличие расстройства

настроения не было связано с риском развития гипертонии (OR = 1,21, 95% CI = 0,24-5,86) [167].

Таким образом, выявление высокого уровня тревожности у женщин основной группы позволяет нам предположить, что она в большей степени влияет на повышение риска развития артериальной гипертонии.

Для изучения влияния состояния ребенка на психологическое состояние матери нами был проведен широкий анализ гормонального профиля у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля, включая кортизол.

Кортизол является гормоном стресса, синтезируется надпочечниками и влияет на повышение артериального давления через механизмы периферического вазоспазма, электролитных нарушений, в т.ч. задержки натрия в организме, увеличения объема циркулирующей крови. Кортизол также оказывает множественное воздействие на сосудистый патофизиологический каскад, снижая уровни цАМФ и NO, способствуя гипергликемии, дисрегуляции липидного обмена, окислительному дисбалансу, воспалению [168, 169, 170]. Кроме того, исследование канадских ученых о влиянии сменной работы на сердечно-сосудистую реактивность у женщин, показало, что данный вид стресса может приводить к повышенной реактивности кортизола и сердечно-сосудистой системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокая реакционная способность связана с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем и может быть потенциальным путем, ведущим от особенностей работы к ССЗ [167].

Еще один механизм взаимосвязи стресса с риском развития АГ определяется участием кортизола в метаболических нарушениях. Известно, что связь между испытываемым стрессом и перекусами (между основными приемами пищи) преобладает среди лиц с более высоким уровнем кортизола в слюне. Активность глюкокортикоидов не только стимулирует повышение аппетита, но и способствует увеличению

потребления пищи во время физиологического стресса. Эффекты глюкокортикоидов приводят к высвобождению инсулина [171]. В комбинации с избыточным потреблением пищи это повышает вероятность того, что полученная человеком энергия будет запасаться в виде жира, особенно в абдоминальной области, где имеются ГК-рецепторы [172]. Существующие исследования подтверждают влияние воздействия стресса на потребление пищи, что также может способствовать увеличению риска развития центрального ожирения и метаболического синдрома в будущем [173].

Анализ гормонального статуса женщин, включавший изучение уровня гормонов щитовидной железы, пролактина и кортизола, выявил достоверно более высокие уровни кортизола в основной группе женщин в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о воздействии стресса на организм матери, влияя на систему РААС и потенциальный риск развития артериальной гипертензии.

В настоящее время доказано прогностическое значение офисного артериального давления как фактора риска осложнений АГ [9, 26]. В результатах известных исследований отмечена важная роль офисного артериального давления [174, 175].

Нами был проведен анализ показателей артериального давления у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля. У пациенток группы 1а при измерении офисного артериального давления в ряде случаев отмечалось превышение целевых значений 140/90 мм рт. ст. Женщины из группы 1а не знали о наличии у себя повышения артериального давления до момента проведения нашего исследования. Этот факт еще раз подчеркивает необходимость и важность контроля уровня АД у лиц, подверженных воздействию длительного психологического стресса, который является фактором риска ССЗ.

За период наблюдения отмечались более высокие уровни офисного АД (САД и ДАД) у женщин, матерей тяжелобольных детей в сравнении с

группой контроля, однако результаты не были статистически значимыми. В проведенных ранее исследованиях другими учеными, было выявлено, что повышение артериального давления фиксируется не только во время непосредственного воздействия стресса, но так же влияет на формирование артериальной гипертонии. Так изучение влияния стресса, связанного с профессией, выявило у мужчин молодого возраста повышение АД не только на рабочем месте, но и вне работы. В сравнении с мужчинами, профессия которых не была связана с воздействием стресса, у них выявлялись достоверно более высокие значения офисного АД при осмотре в поликлинике в сравнении с мужчинами без воздействия профессионального стресса, а так же наблюдалось более частое развитие артериальной гипертонии. Развитие артериальной гипертонии под воздействием стресса обусловленного профессией, связывали с активностью симпато-адреналовой системы [176].

Международные рекомендации, основанные на результатах многочисленных исследований, подчеркивают диагностическую и прогностическую значимость суточного мониторирования артериального давления [9, 26]. В проведенном нами исследовании по выявлению влияния длительного психологического стресса на развитие АГ данные СМАД позволили выявить АГ в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления у 15,8 % женщин. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения СМАД у женщин, репродуктивного возраста, находящихся под длительным воздействием стресса для раннего выявления АГ.

Изучение показателей СМАД выявило, что среднесуточные значения САД и ДАД в группе матерей больных детей и контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. Среднедневные и ночные значения АД также соответствовали нормальным показателям. Средние максимальные значения САД и ДАД в группе 1а

превышали целевые значения АД, однако различия с другими группами не были статистически значимыми.

Проведенное нами исследование выявило достоверно более низкие значения индекса СИ в группе женщин, находящихся под влиянием длительного психологического стресса по сравнению с контрольной группой.

Изменение циркадного ритма в сторону недостаточного снижения АД в ночное время является прогностически неблагоприятным фактором развития ОНМК, гипертрофии миокарда левого желудочка, развитием ИБС, повышением риска смертности от инфаркта миокарда [177].

При исследовании ночной динамики артериального давления отмечалось меньшее количество пациентов с нормальным снижением СНС САД (Dippers) в основной группе по сравнению с контрольной группой. Количество пациентов с недостаточным снижением АД (Non-dippers) в основной группе было в 2 раза выше для СНС САД (достоверно значимые различия) и незначительно выше для СНС ДАД в сравнении с группой контроля. Среди матерей тяжелобольных детей чаще выявлялось повышение ночного АД (Night-peakers) в сравнении с группой контроля (САД и ДАД).

Выявленное повышение частоты профилей артериального давления Non-dippers и Night-peakers у пациентов с АГ связывают с повышенным риском поражения органов-мишеней: сердца, мозга и почек. Исследования показывают, что ПОМ и увеличение фатальных и нефатальных случаев ССЗ имеют существенную связь с уменьшением относительного снижения АД во время сна у населения [26].

В ряде крупных исследований обнаружена независимая прогностическая значимость степени выраженности изменений артериального давления в развитии сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет относить показатели суточного ритма артериального давления к ценным показателям СМАД [178].

Нарушения суточного профиля - недостаточное снижение ночного артериального давления и отсутствие снижения ночного артериального давления ассоциированы с риском поражения органов-мишеней, риском развития ОНМК, независимым фактором риска смертности от ССЗ [179].

Больные артериальной гипертонией с нарушенным циркадным ритмом АД, независимо от типа изменения суточного индекса, имеют более высокий риск развития гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных артерий с последующим развитием инфаркта миокарда и инсульта [104].

Таким образом, выявленные нами нарушения адекватного снижения ночного артериального давления у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях длительного стресса, позволяют говорить о имеющемся у них риске АГ с потенциальным риском бессимптомного, раннего поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Подтверждается важность своевременного выявления воздействия стресса для профилактики развития артериальной гипертонии.

Высокое прогностическое значение имеют скоростные показатели артериального давления. В исследованиях прослеживают корреляцию величины и скорости утреннего подъема АД с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [180]. С повышенным уровнем АД в утренние часы связывают повышение тонуса сосудов и повышение свертывающей активности крови, что в свою очередь повышает риск развития ССЗ и их осложнений [181, 182]. По результатам нашего исследования в группе матерей больных детей выявлялись более высокие уровни утреннего подъема артериального давления и скорость утреннего подъема САД и ДАД в сравнении с группой контроля, наибольшие различия определялись в группе матерей – гипертоников. Однако,

выявленные различия скоростных показателей не были статистически достоверными.

Таким образом, выявленные нами нарушения снижения ночного АД у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях длительного стресса, позволяют говорить об имеющемся у них риске АГ с потенциальным риском бессимптомного, раннего поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Подтверждается важность своевременного выявления воздействия стресса для профилактики развития артериальной гипертонии.

Нами был проведен анализ показателей эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и лодыжечно-плечевого индекса у женщин, подверженных воздействию длительного стресса и группы контроля.

Значения показателей ЭхоКГ у женщин, матерей тяжелобольных детей и показателей ЭхоКГ в контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. Что может объясняться непродолжительным анамнезом артериальной гипертонии и, соответственно, отсутствием поражения органов-мишеней.

При проведении ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у 5 женщин было выявлено нарушение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, в том числе у 4 отмечалось наличие атеросклеротических бляшек. Сравнительный анализ с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Однако полученные данные могут косвенно свидетельствовать о наличии коронарного атеросклероза у этих женщин. В исследованиях было продемонстрировано, что хронический стресс также может быть связан с субклиническими ССЗ. У взрослых была выявлена связь между стрессом и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [4, 183, 184]. Длительное воздействие стресса приводит к повышению уровня

норадреналина, эндотелиальной дисфункции, гормоны стресса способствуют нарушению липидного обмена и повышению агрегации тромбоцитов. Таким образом, воздействие длительного стресса может способствовать формированию атеросклеротических бляшек и повышает риски сердечно-сосудистых осложнений. Результаты нашего исследования подтверждают имеющийся повышенный риск развития ССЗ под воздействием длительного психологического стресса у женщин и необходимость раннего выявления ССЗ, а так же проведение профилактических мероприятий.

Наличие повышенного риска развития атеросклеротического поражения сосудов было выявлено нами при оценке значений лодыжечно-плечевого индекса. Среди женщин матерей тяжелобольных детей чаще выявлялись женщины с нарушенным ЛПИ (по задней большеберцовой артерии) в сравнении с группой контроля.

Являясь косвенным признаком атеросклероза и важным маркером поражения периферических артерий, лодыжечно-плечевой индекс, имеет значение для оценки состояния ССС. Пациенты с болезнями периферических артерий в 5-7 раз чаще страдают ОИМ и цереброваскулярной патологией, чем те, кто не страдает ССЗ [185]. Лодыжечно-плечевой индекс ассоциируется с артериальной гипертонией. У пациентов с ЛПИ $<0,90$ на 52 % чаще развивается артериальная гипертония [186]. Однако в связи с выявлением небольшого процента лиц с изменением ЛПИ можно судить о низком риске периферического атеросклероза у женщин в нашем исследовании, что говорит о необходимости дальнейшего наблюдения и коррекции факторов риска в данной группе пациентов.

Нами была проведена оценка уровня экспрессии гена *HSP70* у женщин, подверженных воздействию длительного стресса. Большое количество современных исследований посвящено изучению молекулы белка теплового шока *HSP70*. Белок теплового шока 70 является стресс-

индуцируемым белком, а также функционирует как шаперон, обеспечивая сборку белковых молекул, транспорт протеинов в клеточные компартменты, обладает защитной, иммуномодуляторной и сигнальной функцией [187]. В исследованиях выявлено, что высокие уровни циркулирующего белка теплового шока 70 в крови пациентов коррелируют с основными маркерами воспаления и могут спровоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, например, атеросклероза [18]. Существуют данные, показавшие, что имеется ассоциация HSP70 с развитием атеросклероза у пациентов с уже диагностированной гипертензией. При дальнейшем изучении влияния молекулы HSP70 на прогрессирование атеросклероза в этой же выборке, наблюдались увеличенные значения толщины комплекса интима-медиа у пациентов с высоким уровнем циркулирующего белка теплового шока 70 [19].

Сравнение уровней экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови молодых женщин основной группы с уровнем экспрессии данного гена в контрольной группе показало статистически значимое преобладание экспрессии гена *HSP70* в основной группе.

Полученные нами результаты о повышении экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови у женщин под действием психологического стресса, согласуются с данными, полученными Isosaki M. et al [188]. Психологический стресс вызывал повышение уровня экспрессии мРНК HSP70 в аорте крыс, но почти не влиял на экспрессию гена *HSP70*. 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 риск сердечно-сосудистых заболеваний и повышение артериального давления.

Таким образом, молекула белка теплового шока 70 обладает большим потенциалом для изучения в свете гендерных особенностей в условиях длительного стресса, что позволяет сделать вывод о

необходимости дальнейших исследований роли белка теплового шока 70 в патогенезе ССЗ.

По данным ряда авторов, существует ассоциация *HSP70* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию [189]. Выявление статистически значимого преобладания аллельного варианта АА полиморфного маркера +1267 А>G (*rs754888705*) гена *HSP70-2* в группе женщин с периодическими эпизодами подъема артериального давления, может говорить о предрасположенности носителей данного генотипа к подъему АД в условиях длительного стресса.

Полиморфные маркеры в гене *HSP70* могут изменять его функцию. Определенные однонуклеотидные замены способны приводить к изменению функционирования гена *HSP70* и влиять на уровень *анти-HSP70* антител, которые обладают протективными свойствами в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях выявлена ассоциация конкретных аллельных вариантов полиморфного маркера +1267А/Г гена *HSPA1B* с ожирением и выживаемостью пациентов при перитонеальном диализе. Определенные аллельные варианты чаще встречались у людей с высоким ИМТ, которые подвержены и сердечно-сосудистым заболеваниям [134]. В другой работе получены данные о том, что пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий группы пациентов с генотипами GG и AG была значительно выше, чем у группы пациентов с генотипом AA. Это позволяет говорить о косвенной связи аллельного варианта АА полиморфного маркера +1267А/Г гена *HSPA1B* с наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [190].

Нами был проведен анализ полиморфного маркера +1267А>G (*rs754888705*) в гене *HSP70* у женщин, подверженных воздействию длительного стресса в сравнении с группой контроля. Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера +1267А>G (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в основной и контрольной группах показало, что в группе женщин, подверженных воздействию

стресса, чаще встречается как аллельный вариант АА, так и аллельный вариант АG исследуемого полиморфного маркера.

Проведение сравнительного анализа частот генотипов полиморфного маркера в гене *HSP70-2* +1267A>G (rs754888705) в группах 1а, 1б и контрольной группе выявило достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа АА у 80% женщин в группе 1а в 2,5 и 2,9 раз по сравнению с группой 1б и контрольной группой соответственно (OR=6.571, p=0.00497, CI (1.217-35.470)). Генотип АG в 3,6 и 3 раза чаще встречался в группе женщин, испытывающих стресс, без эпизодов подъема АД по сравнению с группой 1а и контрольной группой соответственно. Статистически значимых различий не было получено. Аллельный вариант GG преобладал в контрольной группе.

Таким образом, исследование гена белка теплового шока может внести значительный вклад в раннее выявление ССЗ и персонифицировать диагностику артериальной гипертензии и бессимптомного поражения органов-мишеней у женщин репродуктивного возраста, подверженных воздействию длительного стресса.

Проведенный множественный корреляционный анализ показателей СМАД, уровня офисного артериального давления, гормонов кортизола, пролактина и гормонов щитовидной железы, уровня тревоги и депрессии по шкале HADS и шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, экспрессии гена *HSP70* у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, в условиях длительного стресса не выявил достоверно значимых взаимосвязей. Изученные лабораторные и инструментальные показатели у многих пациентов были в пределах референсных значений, что, возможно, объясняет отсутствие статистически достоверных корреляционных связей в данной группе исследуемых женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования влияния стресса у матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями на риск развития артериальной гипертонии, выявили изменения психоэмоциональной сферы женщин, изменения циркадного ритма артериального давления и усиление экспрессии гена *HSP70*. У 15,8 % женщин, у которых ранее отсутствовала информация о наличии повышения артериального давления, при обследовании была выявлена артериальная гипертония. Полученные результаты свидетельствуют о повышении риска развития артериальной гипертонии в данной группе женщин под воздействием длительного стресса, и необходимости проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития артериальной гипертонии. В качестве необходимого обследования для раннего выявления артериальной гипертонии среди женщин, подверженных влиянию длительного психологического стресса, рекомендовано проведение СМАД, определение экспрессии гена *HSP70* и полиморфизма +1267A>G в гене *HSP70-2* у женщин репродуктивного возраста, в условиях длительного стресса, что позволит индивидуализировать проведение ранней профилактики артериальной гипертонии.

Результаты проведенного исследования выявляют необходимость разработки мероприятий, направленных на своевременную и раннюю диагностику факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявление артериальной гипертонии и бессимптомного поражения органов-мишеней у женщин репродуктивного возраста, подверженных воздействию длительного стресса, а также важность проведения профилактических мероприятий, направленных на сохранение психического здоровья женщины. Целесообразно дальнейшее проведение исследований, направленных на оценку эффективности различного вида персонализированных мер профилактики воздействия стресса у матерей тяжелобольных детей на риски развития артериальной гипертонии.

ВЫВОДЫ

1. Обследование матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в условиях длительного психологического стресса, выявило у 15,8 % обследованных наличие артериальной гипертонии в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления.
2. У 46,9 % женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса, выявлено недостаточное ночное снижение систолического артериального давления.
3. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, выявлены достоверно более высокие уровни тревоги и депрессии, умеренные и высокие уровни реактивной и личностной тревожности по сравнению с группой пациентов без длительного стресса, по шкале HADS и шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина.
4. У женщин, испытывающих длительный стресс, в сравнении с группой контроля в лейкоцитах периферической крови выявлено достоверное увеличение уровня экспрессии гена *HSP70* - 1981 [1470-2269].
5. У женщин, с выявленной артериальной гипертонией, испытывающих длительный стресс, преобладает генотип AA и аллель A полиморфного маркера +1267A>G в гене *HSP70-2* (OR=17.143, p=0.00592).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение обследования матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями с целью раннего выявления артериальной гипертензии с предпочтительным использованием СМАД, как более информативного метода в сравнении с измерением офисного артериального давления.
2. Рекомендовано проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития артериальной гипертензии, обусловленного воздействием длительного стресса, у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.
3. Рекомендовано определение полиморфизма $+1267A>G$ в гене *HSP70-2* и экспрессии гена *HSP70* у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, что позволит индивидуализировать проведение ранней профилактики артериальной гипертензии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертония
АД	Артериальное давление
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АПК	Антигенпрезентирующие клетки
АпоА	Аполипопротеин А
АпоВ	Аполипопротеин В
Вар. сут. САД	Вариабельность суточного систолического АД
Вар. сут. ДАД	Вариабельность суточного диастолического АД
ВТ	Высокая тревожность
ВУП АД	Величина утреннего подъема АД
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГКБ	Городская клиническая больница
ГКГС	Главный комплекс гистосовместимости
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДЭ	Дисфункции эндотелия
ЗС ЛЖ	Задняя стенка левого желудочка
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкин
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	Индекс массы тела
кДНК	Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КДР ЛЖ	Конечный диастолический размер левого желудочка
КРФ	Кортикотропин-рилизинг-фактор
КСО ЛП	Конечный систолический объем левого предсердия
КСР ЛЖ	Конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	Левый желудочек
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности

ЛТ	Личностная тревожность
МАГ	Маскированная артериальная гипертония
МЖП	Межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
мРНК	Матричная рибонуклеиновая кислота
НТ	Низкая тревожность
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОК	Оральные контрацептивы
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	Общий холестерин
ПАД	Пульсовое артериальное давление
ПОМ	Поражение органов-мишеней
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	Полимеразная цепная реакция в реальном времени
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РТ	Реактивная тревожность
САД	Систолическое артериальное давление
САД 24	Среднесуточное САД
САС	Симпато-адреналовая система
свТ3	Трийодтиронин свободный
свТ4	Тироксин свободный
СД	Сахарный диабет
СИ	Суточный индекс
СКАД	Самостоятельный контроль АД
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
СНС	Степень ночного снижения АД
СрДЛА	Среднее давление в легочной артерии
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания

ССР Сердечно-сосудистый риск

ССС Сердечно-сосудистая система

СУП АД Скорость утреннего подъема АД

ТГ Триглицериды

Т3 Трийодтиронин общий

Т4 Тироксин общий

ТТГ Тиреотропный гормон

УЗИ БЦА Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий

УТ Умеренная тревожность

ФВ Фракция выброса

ФР Фактор риска

цАМФ Циклический аденозинмонофосфат

ЧСС Частота сердечных сокращений

ЭКГ Электрокардиограмма

ЭхоКГ Эхокардиография

CI (confidence interval) Доверительный интервал

HADS (hospital anxiety and depression scale) Госпитальная шкала тревоги и депрессии

HSP (heat shock protein) Белок теплового шока

NO (nitric oxide) Оксид азота

OR (odds ratio) Отношение шансов

TLRs Toll-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолков, В.И. Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - Т. 11. - № 1. - С. 79-84.
2. Бойцов, С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13. - № 4. - С. 4-14.
3. Чазова, И.Е. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева [и др.] // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. - С. 34-41.
4. Low, C.A. Chronic life stress, cardiovascular reactivity, and subclinical cardiovascular disease in adolescents / C.A. Low, K. Salomon, K.A. Matthews // Psychosomatic Medicine. - 2009. - Vol. 71. - № 9. - P. 927-931.
5. Ushakov, A.V. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension / A.V. Ushakov, V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina // Current Hypertension Reviews. - 2016. - Vol. 12. - № 3. - P. 203-214.
6. Liu, M.-Y. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis / M.-Y. Liu, N. Li, W.A. Li [et al.] // Journal Neurological Research. - 2017. - Vol. 39. - № 6. - P. 573-580.
7. 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W.

Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. - 2016. - Vol. 37. - № 29. - P. 2315-2381.

8. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. - 2012. - 4(96), приложение 2. - С. 2-84.

9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. - 2018. - Vol. 39. - № 33. - P. 3021-3104.

10. Чазов, Е.И. Клинико–эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова [и др.] // *Кардиология*. - 2007. - № 3. - С. 28-37.

11. Порядин, Г.В. Методическое пособие. Стресс и патология / Г.В. Порядин. - М.: РГМУ, 2009. - 18-20 с.

12. Everson-Rose, S.A. Psychosocial factors and cardiovascular diseases / S.A. Everson-Rose, T.T. Lewis // *Annu Rev Public Health*. - 2005. - Vol. 26. - P. 469-500.

13. Драпкина, О. М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста / О.М. Драпкина, Б.А. Манджиева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2014. - Т. 13. - № 5. - С. 74-82.

14. Dinh, Q.N. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension / Q.N. Dinh, G.R. Drummond, C.G. Sobey [et al.] // *BioMed Research International*. - 2014. - Vol. 2014. - P. 1-11.

15. Подзолков, В.И. Артериальная гипертензия / В.И. Подзолков. - М.: ООО Издательство Медицинское информационное агенство, 2016. - 424 с.

16. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П.

Сандомирская // Русский медицинский журнал. Кардиология. - 2002. - Т. 10. - № 1 (145). - С. 11-15.

17. Евдонин, А.Л. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции / А.Л. Евдонин, А.Л. Медведева // Цитология. - 2009. - Т. 51. - № 2. - С. 130-137.

18. Srivastava, K. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension / K. Srivastava, R. Narang, J. Bhatia [et al.] // PLoS One. - 2016. - Vol. 11. - № 3. - P. 1-15.

19. Pockley, A.G. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension / A.G. Pockley, A. Georgiades, T. Thulin [et al.] // Hypertension. - 2003. - Vol. 42. - № 3. - P. 235-238.

20. Pockley, A.G. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension / A. G. Pockley, U. De Faire, R. Kiessling [et al.] // Hypertension. - 2002. - Vol. 20. - № 9. - P. 1815-1820.

21. Anders, H.-J. Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? / H.-J. Anders, M. Baumann, G. Tripepi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2015. - Vol. 30. - P. 1959-1964.

22. Xiao, L. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells / L. Xiao, Y. Liu, N. Wang // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2014. - Vol. 306. - P. 317-325.

23. Hickman-Miller, H.D. The immune response under stress: the role of HSP-derived peptides / H.D. Hickman-Miller, W.H. Hildebrand // TRENDS in Immunology. - 2004. - Vol. 25. - № 8. - P. 427-433.

24. Шевченко, А.В. Особенности полиморфизма *HSP70-2* и *HSP70-НОМ* генов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе / А.В. Шевченко, О.В. Голованова, В.И. Коненков [и др.] // Медицинская иммунология. - 2011. - Т. 13. - № 3. - С. 87-92.

25. Mardan-Nik, M. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with obesity / M. Mardan-Nik // *Ann. Hum. Biol.* - 2016. - Vol. 43. - № 6. - P. 542-546.
26. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // *Кардиологический вестник.* - 2015. - Т. X. - № 1. - С. 3-30.
27. Gillis, E.E. Sex differences in hypertension / E.E. Gillis, J.C. Sullivan // *Hypertension.* - 2016. - Vol. 68. - P. 1322-1327 .
28. Geraci, T.S. Considerations in Women with Hypertension / T.S. Geraci, S.A. Geraci // *Southern Medical Journal.* - 2013. - № 7. - P. 434.
29. Weisz, D. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon / D. Weisz, M.K. Gusmano, V.G. Rodwin // *Gend Med.* - 2004. - Vol. 1. - P. 29-40.
30. Everett, B. Gender Differences in Hypertension and Hypertension Awareness Among Young Adults / B. Everett, A. Zajacova // *Biodemography Soc Biol.* - 2015. - Vol. 61. - № 1. - P. 1-17.
31. Оганов, Р.Г. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // *Клиническая медицина.* - 2012. - № 3. - С. 4-7.
32. Shufelt, C.L. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease / C.L. Shufelt, Bairey Merz C.N. // *J Am Coll Cardiol.* - 2009. - Vol. 53. - № 3. - P. 221-231.
33. Cardoso, F. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure / F. Cardoso, J. Polonia, A. Santos [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 1997. - Vol. 59. - P. 237-43.
34. Park, H. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women / H. Park, K. Kim // *BMC Women's Health.* - 2013. - Vol. 13. - P. 39.

35. Du, Y. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of national health surveys from 1984 to 1999 / Y. Du, H.U. Melchert, M. Schäfer-Korting // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* - 2007. - Vol. 134. - P. 57-66.
36. Hickson, S.S. Use of the oral contraceptive pill is associated with increased large artery stiffness in young women: the ENIGMA study / S.S. Hickson, K.L. Miles, B.J. McDonnell [et al.] // *J. Hypertens.* - 2011. - Vol. 29. - № 6. - P. 1155-1159.
37. Liu, H. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis / H. Liu // *J. Clin. Hypertens.* - 2017. - Vol. 19. - P. 1032-1041.
38. Дубоссарская, Ю.А. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // *Медичні аспекти здоров'я жінки.* - 2017. - № 1(106). - С. 15-23.
39. Абусуева, З.А. Генетические факторы сердечно - сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста / З.А. Абусуева, Л.З. Файзуллин, Н.В. Стрижова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* - 2006. - № 5. - С. 32-34.
40. Rogers, H.L. Heart disease and the stress hypothesis in the mid-twentieth century: a historical review / H.L. Rogers // *Psychology: Research and Review.* - 2016. - № 29. - P. 47.
41. Соколов, Е.И. Психологические и гемодинамические особенности больных артериальной гипертензией при эмоциональном стрессе / Соколов Е.И., Остроумова О.Д., Первичко, Е.И. [и др.] // *Артериальная гипертензия.* - 2005. - Т. 11. № 1. - С. 29-33.
42. Chandola, T. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study / T. Chandola, E. Brunner, M. Marmot // *BMJ.* - 2006. - Vol. 332. - № 7540. - P. 521-525.

43. Kivimäki, M. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease / M. Kivimäki, I. Kawachi // *Current Cardiology Reports*. - 2015. - Vol. 17. № 9. - P. 1-9.
44. Scopel, J. Psychosocial Work Stress and Mental Health: Results from ELSA-Brasil Study / J. Scopel, M.A.A. Nunes, A. Vigo [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. - 2015. - Vol. 44. - № 1. - P. 273.
45. Esler, M. Mental stress and human cardiovascular disease / M. Esler // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 2017. - Vol. 74(PB). - P. 269–276.
46. Rosengren, A. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364. - P. 953-962.
47. Strodl, E. Perceived stress as a predictor of the self-reported new diagnosis of symptomatic chd in older women / E. Strodl, J. Kenardy, C. Aroney // *Int J Behav Med*. - 2003. - Vol. 10. - P. 205-220.
48. Mannisto, T. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk // T. Mannisto, P. Mendola, M. Vaarasmaki [et al.] // *Circulation*. - 2013. - Vol. 127. - P. 681-690.
49. Kivimäki, M. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals / M. Kivimäki, M. Jokela, S.T. Nyberg [et al.] // *Lancet*. - 2015. - Vol. 386. - P. 1739-1746.
50. Guimont, C. Effects of job strain on blood pressure: A prospective study of male and female white collar workers / C. Guimont, C. Brisson, G. R. Dagenais [et al.] // *American Journal of Public Health*. - 2006. - Vol. 96. - P. 1436-1443.
51. Taelman, J. Influence of Mental Stress on Heart Rate and Heart Rate Variability / J. Taelman, S. Vandeput, A. Spaepen [et al.] // *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering 2008*. - 2008. - IFMBE Proceedings 22. - P. 1366-1369.

52. Kim, H.G. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature / H.G. Kim, E.J. Cheon, D.S. Bai [et al.] // *Psychiatry Investigation*. - 2018. - Vol. 15. - № 3. - P. 235-245.
53. Punita, P. Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress / P. Punita, K. Saranya, S.S. Kumar // *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. - 2016. - Vol. 6. - P. 431-437.
54. Vargas-Luna, M. Evaluation of the Cardiac Response to Psychological Stress by Short-Term ECG Recordings: Heart Rate Variability and Detrended Fluctuation Analysis / M. Vargas-Luna, M.R. Huerta-Franco, J.B. Montes // *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. - 2013. - P. 333–335.
55. Wokhlu, A. / Mental Stress and Myocardial Ischemia: Young Women at Risk // *J Am Heart Assoc*. – 2016. - Vol. 5. - № 9. - P. 1-8.
56. Ziegelstein, R.C. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias / R.C. Ziegelstein // *JAMA*. - 2007. - Vol. 298. - № 3. - P. 324-329.
57. Child, N. Effect of mental challenge induced by movie clips on action potential duration in normal human subjects independent of heart rate / N. Child, B. Hanson, M. Bishop [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. - 2014. - Vol. 7. - P. 518–523.
58. Buckley, U. Stress-induced cardiac arrhythmias: The heart–brain interaction / U. Buckley // *Trends Cardiovasc Med*. - 2016. - Vol. 26. - № 1. - P. 78–80.
59. Sullivan, S. Differences in Hemodynamic and Microvascular Mechanisms of Myocardial Ischemia Induced by Mental Stress / S. Sullivan, M. Hammadah, A. Mheid I. [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2018. - Vol. 38. № 2. - P. 473-480.
60. Gordon, J.L. The effect of major depression on postexercise cardiovascular recovery / J.L. Gordon, B. Ditto, K.L. Lavoie [et al.] // *Psychophysiology*. - 2011. - Vol. 48. - № 11. - P. 1605-1610.

61. Иванченко, Д.Н., Дорофеева Н.П., Шлык С.В. Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: влияние на прогноз / Д.Н. Иванченко, Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык // Медицинский вестник Юга России. - 2016. - С. 28-32.
62. Pasic, J. Cytokines in depression and heart failure / J. Pasic, W.C. Levy, M.D. Sullivan // Psychosom. Med. - 2003. - Vol. 65. - № 2. - P. 181-193.
63. Martensson, J. Living with heart failure: depression and quality of life in patients and spouses / J. Martensson, K. Dracup, C. Canary [et al.] // J. Heart Lung Transplant. - 2003. - Vol. 22. - № 4. - P. 460-467.
64. Whooley, M.A., Managing depression in medical outpatients / M.A. Whooley, G.E. Simon // NEJM. - 2000. - Vol. 343. - № 26. - P. 1942-1950.
65. Von Känel, R. Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm / R. von Känel // Thromb. Res. - 2015. - Vol. 135 (Suppl 1). - P. S52-S55.
66. Zhdanov, R.I. Relationship Between Haemostasis Parameters and Anxiety Under Examination Stress: A Pilot Study / R.I. Zhdanov, R.V. Kupriyanov, S.I. Zhdanova [et al.] // Indian J. Hematol. Blood Transfus. - 2018. - Vol. 34. - № 4. - P. 727-730.
67. Murberg, T.A. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six-year follow-up study / T.A. Murberg, G. Furze // Med. Sci. Monit. - 2004. - Vol. 10. - № 12. CR643-648.
68. Austin, A.W. Stress and hemostasis: an update / A.W. Austin, T. Wissmann, R. von Kanel // Semin. Thromb. Hemost. - 2013. - Vol. 39. - № 8. - P. 902-912.
69. Судаков, К.В. Церебральные механизмы в генезе артериальной гипертензии при эмоциональном стрессе / К.В. Судаков // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2003. - № 12. - С. 70-74.
70. Зельцовский, Э.В. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / Э.В. Зельцовский [и др.]. - СПб.: ИНКАРТ, 2004. - 80 с.

71. Лямина, С.В. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертензии / С.В. Лямина, Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин [и др.] // *Фундаментальные исследования*. - 2009. - № 10. - С. 16-20.
72. Феськова, А.А. Вариабельность артериального давления у лиц молодого возраста / А.А. Феськова, А.В. Перцев, Н.В. Резова // *Молодой ученый*. - 2017. - №5. - С. 92-95.
73. Kadmiel, M. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease / M. Kadmiel, J.A. Cidlowski // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2013. - Vol. 34. - P. 518-530.
74. Jackson, J.L. Can treating depression improve disease outcomes? / J.J. Jackson, K. DeZee, E. Berbano // *An. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 140. - № 12. - P. 1054-1056.
75. Reckelhoff, J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure / Reckelhoff J.F. // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 37. - P. 1199-1208.
76. Rodriguez-Iturbe, B. Role of the Immune System in Hypertension / B. Rodriguez-Iturbe, H. Pons, R.J. Johnson // *Physiol. Rev.* - 2017. - Vol. 97. - № 3. - P. 1127-1164.
77. Burford, N.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system / N.G. Burford, N.A. Webster, D. Cruz-Topete // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18. - № 10. - P. 2150.
78. Верин, В.К. Гормоны и их эффекты: справочник / В.К. Верин. – СПб.: Фолиант, 2011. - 135 с.
79. Crippa, G. Psychological construct associated with emotional blood pressure response and with coat hypertension / G. Crippa, P. Bertoletti, O. Bettinardi [et al.] // *Ann. Ital. Med. Int.* - 2000. - Vol. 15. - № 4. - P. 250-254.
80. Steptoe, A. The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort / A. Steptoe, G. Willemsen // *J Hypertens.* - 2004. - Vol. 22. - P. 915-920.

81. Скударнова, И.М. Гормоны щитовидной железы: информационно-методическое пособие / И.М. Скударнова, Н.В. Соболева, Н.В. Мычка. - Кольцово, 2006. - 31 с.
82. Городецкая, И.В. Тиреоидные гормоны и антистресс-система организма: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 03.00.13 / Городецкая Ирина Владимировна. - СПб., 2006. - 26 с.
83. Рафиева, З.Х. Эндокринные нарушения у девушек, перенесших психоэмоциональный стресс / З.Х. Рафиева, Ф.М. Абдурахманова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - Т. 9. - № 4. - С. 51-54.
84. Pickering, T.G. Psychosocial stress and blood pressure / T.G. Pickering // In Hypertension Primer АНА. - 2000. - P.1-25.
85. Остроумова, О.Д. Гипертония на рабочем месте (Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение) / О.Д. Остроумова, Т.Ф. Гусева // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 4. - С. 196-199.
86. Ратова, Л.Г. Стрессиндуцированная артериальная гипертония – клинические особенности и возможности лечения / Л.Г. Ратова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. Кардиология. - 2012. - № 4. - С. 50-53.
87. Залвеян, Н.А. Суточный ритм артериального давления и состояние органов - мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / Н.А. Залвеян, Е.В. Ощепкова, М.С. Буниатян // Тер. арх. - 2001. - № 2. - С. 33-38.
88. O'Brien, E. Ethe European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // J. Hypertens. - 2013. - Vol. 3. - P. 1731-1767.
89. Pickering, T.G. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professional from the Subcommittee of Professional and Public Education on the American Heart Association Council on High Blood

Pressure Research / T.G. Pickering, J.E. Hall, L.A. Appel [et al.] // Hypertension. - 2005. - Vol. 45. - P. 142-161.

90. Sorof, J.M. Evaluation of white-coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension / J.M. Sorof // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14. - P. 855-860.

91. Verdecchia, P. Independent predictors of isolated clinic (white-coat) hypertension / P. Verdecchia, P. Palatini, G. Shillaci. [et al.] // J. Hypertens. - 2001. - Vol. 19. - P. 1015-1020.

92. Huang, J.F. The white coat effect during the first hour of ambulatory blood pressure / J.F. Huang, J. Cao, J.X. Li [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. - 2007. - Vol. 35. - № 8. - P. 723-726.

93. Verdecchia, P. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schilaci, G. Reboldi [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2579-2584.

94. Hansen, T.W. IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals / T.W. Hansen, M. Kikuya, L. Thijs [et al.] // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 1554-1564.

95. Fagard, R.H. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis / R.H. Fagard, V.A. Cornelissen // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 2193-2198.

96. Ugajin, T. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study / T. Ugajin, A. Hozava, T. Ohkudo [et al.] // Arch Int Med. - 2005. - Vol. 165. - P. 1541-1546.

97. Mancia, G. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension / G. Mancia, M. Bombelli, R. Faccetti [et al.] // Hypertension. - 2009. - Vol. 54. - P. 226-232.

98. Bjorklund, K. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men / K. Bjorklund, L. Lind, B. Vessby [et al.] // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 63-68.
99. Owens, P.E. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ABPM associated with target organ changes? / P.E. Owens, S.P. Lyons, S.A. Rodriguez [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* - 1998. - Vol. 12. - P. 743-748.
100. Paraty, G. On behalf of the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Attenuation of the «white coat effect» by antihypertensive treatment and its relationship to regression of target organ damage / G. Paraty, L. Ulian, L. Sampieri [et al.] // *Hypertension*. - 2000. - Vol. 35. - P. 614-620.
101. Bombelli, M. The Pamela Study: main findings and perspectives / M. Bombelli, E. Toso, M. Peronio [et al.] // *Current Hypertension Reports*. - 2013. - Vol. 15. - № 3. - P. 238-243.
102. Dolan, E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study / E. Dolan, A. Stanton, L. Thijs [et al.] // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 46. - P. 156-161.
103. O'Brien, E. Sleepers v non-sleepers: a new twist in the dipper/non-dipper concept / E. O'Brien // *Hypertension*. - 2007. - Vol. 49. - P. 769-770.
104. Hermida, R.C. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction / R.C. Hermida, D.E. Ayala, J.R. Fernandez [et al.] // *Chronobiol. Int.* - 2013b. - Vol. 30. - P. 68-86.
105. Fallo, F. Circadian blood pressure patterns and life stress / F. Fallo, L. Barzon, F. Rabbia [et al.] // *Psychother Psychosom.* - 2002. - Vol. 71. - № 6. - P. 350-356.
106. Richardson, S. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease / S. Richardson, J.A. Shaffer, L. Falzon [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2012. - Vol. 110. - P. 1711-1716.

107. Teague, H. Unraveling Vascular Inflammation: From Immunology to Imaging / H. Teague [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2017. - № 70. - P. 1403-1412.
108. Rodriguez-Iturbe, B. Role of the Immune System in Hypertension / B. Rodriguez-Iturbe, H. Pons, R. Johnson // *Physiological Reviews*. - 2017. - № 97. - P. 1127-1164.
109. Mian, M. Innate immunity in hypertension / M. Mian, P. Paradis, E. Schiffrin // *Current Hypertension Reports*. - 2014. - № 16. - P. 413.
110. Wenzel, U. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension / U. Wenzel, J. Turner, C. Krebs [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2016. - № 27. - P. 677-686.
111. Harrison, D. Vascular inflammatory cells in hypertension / D. Harrison, P. Marvar, J. Titze // *Frontiers in Physiology*. - 2012. - № 7. - P.128.
112. Lavi, Sh. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans / Sh. Lavi, R. Egbarya [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 1901-1905.
113. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol*. - 2012. - Vol. 10. - № 1. - P. 4-18.
114. Pattilo, Ch. B. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases / Ch. B. Pattilo, Sh. Bir, V. Rajaram [et al.] // *Cardiovasc. Res*. - 2011. - Vol. 89. - P. 533-541.
115. Щапова, Н.Н. / Дисфункции у больных с гипертонической болезнью / Н.Н. Щапова, М.Г. Омеляненко, И.К. Томилова [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. - 2010. - Т. 3. Приложение 1. - С. 209.
116. Щапова, Н.Н. Психоэмоциональные факторы и эндотелиальная дисфункция как предикторы отдаленных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / Н.Н. Щапова, М.Г. Омеляненко [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии*. - 2012. - Т. 17. - № 2. - С. 25-29.

117. Morita, K. Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes / K. Morita, T. Saito, M. Ohta [et al.] // *Neuroscience letters*. - 2005. - Vol. 381. - № 1-2. - P. 57-62.
118. Black, P.H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X / P.H. Black // *Brain Behav. Immun.* - 2003. - Vol. 17. - № 5. - P. 350-364.
119. Réus, G.Z. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders / G.Z. Réus, G.R. Fries, L. Stertz [et al.] // *Neuroscience*. - 2015. - Vol. 300. - P. 141-154.
120. Dantzer, R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2008. - Vol. 9. - № 1. - P. 46-56.
121. Menard, C. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression / C. Menard, M.L. Pfau, G.E. Hodes [et al.] // *Nat. Neurosci.* - 2017. - Vol. 20. - № 12. - P. 1752-1760.
122. Takahashi, A. Aggression, social stress, and the immune system in humans and animal models / A. Takahashi, M.E. Flanigan, B.S. McEwen [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* - 2018. - Vol. 12. - P. 56.
123. Schlesinger, M. J. Heat shock proteins / M. J. Schlesinger // *Journal of Biological Chemistry*. - 1990. - Vol. 265. - № 21. - P. 12111–12114.
124. Bernardo, B.C. HSP70: therapeutic potential in acute and chronic cardiac disease settings / B.C. Bernardo, K.L. Weeks, N.L. Patterson [et al.] // *Future Med. Chem.* - 2016. - Vol. 8. - № 18. - P. 2177–2183.
125. Kim, Y.E. Molecular Chaperone Functions in Protein Folding and Proteostasis / Y.E. Kim, M.S. Hipp, A. Bracher [et al.] // *Annu. Rev. Biochem.* - 2013. - Vol. 82. - № 1. - P. 323–355.
126. Chebotareva, N. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy / N. Chebotareva, I. Bobkova, E. Shilov // *Cell Stress and Chaperones*. - 2017. - Vol. 22. - № 3. - P. 319–343.

127. Li, Y. Polymorphisms of heat shock protein 70 genes (HSPA1A, HSPA1B and HSPA1L) and susceptibility of noise-induced hearing loss in a Chinese population: A case-control study / Y. Li [et al.] // PLoS One. - 2017. - Vol. 12. - № 2. - P. 1-12.
128. Gruden, G. ANTI-HSP60 and ANTI-HSP70 antibody levels and micro/macrovascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB Study / Gruden, G. [et al.] // J. Intern. Med. - 2009. - Vol. 266. - № 6. - P. 527–536.
129. Орлова, Н.В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертонии, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Орлова, В.Ф. Ситников, И.И. Чукаева [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - № 3. - С. 81-84.
130. Кох, Н.В. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и Фармакогеномика. - 2015. - № 2. - С. 4-8.
131. Ji, L. Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population / L. Ji, X. Cai, L. Zhang [et al.] // PLoS ONE. - 2013. - Vol. 8. - № 8. - P. 1.
132. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко, А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7. - № 1. - С. 83-87.
133. Zhang, X. Variants of HSPA1A in combination with plasma Hsp70 and anti-Hsp70 antibody levels associated with higher risk of acute coronary syndrome / X. Zhang [et al.] // Cardiology. - 2011. - Vol. 119. - № 1. - P. 57-64.
134. Mardan-Nik, M. Association of heat shock protein 70-2 (*HSP70-2*) gene polymorphism with obesity / M. Mardan-Nik, A. Pasdar, K. Jamialahmadi [et al.] // Ann. Hum. Biol. - 2016. - Vol. 43. - № 6. - P. 542-546.

135. Poon, P.Y.K. Relationship between *HSP70-2 A+1267G* polymorphism and cardiovascular events of Chinese peritoneal dialysis patients / P.Y.K. Poon, C.C. Szeto, B.C.H. Kwan [et al.] // *Nephron - Clin. Pract.* - 2014. - Vol. 128. - № 1–2. - P. 153-158.
136. Eissler, R. Hypertension augments cardiac Toll-like receptor 4 expression and activity / R. Eissler, C. Schmaderer, K. Rusai // *Hypertension Research.* - 2011. - Vol. 34. - P. 551-558.
137. Hromadnikova, I. Circulating heat shock protein mRNA profile in gestational hypertension, pre-eclampsia & foetal growth restriction / I. Hromadnikova [et al.] // *Indian Journal of Medical Research.* - 2016. - Vol. 144. - № 2. - P. 229-237.
138. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* - 1983. - Vol. 67. - P. 361-370.
139. Дерманова, И.Б. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). Диагностика эмоционально-нравственного развития: сборник / И.Б. Дерманова. - СПб.: Речь, 2002. - 174 с.
140. Rudski, L.G. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography / L.G. Rudski, C.W. Wyman, J. Afilalo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2010. - Vol. 23. - P. 685-713.
141. Zmienko, A. Selection of reference genes for qPCR- and ddPCR-based analyses of gene expression in Senescing Barley leaves / A. Zmienko, A. Samelak-Czajka, M. Goralski [et al.] // *PLoSOne.* - 2015. - Vol. 10. - № 2. - P. 1-16.
142. Chen, J. Polymorphism of heat shock protein 70-2 and enterocutaneous fistula in Chinese population / J. Chen, J.-A. Ren, G. Han [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* - 2014. - Vol. 20. - № 35. - P. 12559-12565.
143. Mucci, N. Anxiety, Stress-Related Factors, and Blood Pressure in Young Adults / N. Mucci, G. Giorgi, S. De Pasquale Ceratti [et al.] // *Front. Psychol.* - 2016. - Vol. 7. - P. 1682.

144. Hu, B. Effects of Psychological Stress on Hypertension in Middle-Aged Chinese: A Cross-Sectional Study / B. Hu, X. Liu, S. Yin [et al.] // PLoSOne. - 2015. - Vol. 10. - № 6. – P. 1.
145. Gasperin, D. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies / D. Gasperin, G. Netuveli, J.S. Dias-da-Costa [et al.] // Cad. Saude Publica. - 2009. - Vol. 25. - № 4. - P. 715-726.
146. Carneiro, G. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients / G. Carneiro, A.N. Faria, F.F. Ribeiro // Rev. assoc. Med. Bras. - 2003. - Vol. 49. - № 3. - P. 306-311.
147. Riva, P. Obesity and autonomic function in adolescence / P. Riva, G. Martini, F. Rabbia [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. - 2001. - Vol. 23. - P. 57-67.
148. Micanti, F. The relationship between emotional regulation and eating behaviour: a multidimensional analysis of obesity psychopathology. / F. Micanti, F. Iasevoli, C. Cucciniello [et al.] // Eating and Weight Disorders. - 2017. - Vol. 22. - № 1. - P. 105-115.
149. Wu, E.-L. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: a population-based study / E.-L. Wu, I.-C. Chien, C.-H. // Journal of psychosomatic research. - 2014. - Vol. 77. - № 6. - P. 522–527.
150. Мулерова, Т.А. Артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена у тубаларов и некоренного населения республики Алтай / Т.А. Мулерова, С.Н. Филимонов, Е.Г. Онищенко [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 8-2. - С. 372-376;
151. American Psychological Association. Stress and gender [Электронный ресурс]. - 2010. - P. 1-5. - Режим доступа <https://www.apa.org/news>
152. Michie, S. Causes and management of stress at work. / S. Michie. // Occup Environ Med. - 2002. - Vol. 59. - P. 67-72.
153. Shirley, B. Lansky / Childhood Cancer: Parental Discord and Divorce / Shirley B. Lansky, Nancy U. Cairns [et al.] // Pediatrics. - 1978. - August 1. - Vol. 62. - № 2.

154. Lyngstad, T.H. Bereavement and divorce: Does the death of a child affect parents' marital stability? / T.H. Lyngstad // *Family Science*. - 2013. - Vol. 4. - № 1. - P. 79-86.
155. Vance, J.C. The impact of a child death on marital adjustment / J.M. Najman, J.C. Vance, F. Boyle [et al.] // *Soc. Sci. Med.* - 1993. - Vol. 37. - № 8. - P. 1005-1010.
156. Murphy, S.A. Challenging the myths about parents' adjustment after the sudden, violent death of a child / S.A. Murphy, L.C. Johnson, J. Lohan. // *J. Nurs. Scholarsh.* - 2003. - Vol. 35. - № 4. - P. 359-364.
157. Namkung, E.H. The Relative Risk of Divorce in Parents of Children with Developmental Disabilities: Impacts of Lifelong Parenting. / E.H. Namkung, J. Song, J. S. Greenberg [et al.] // *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* - 2015. - Vol. 120. - № 6. - P. 514-526.
158. Cuffee, Y. Psychosocial Risk Factors for Hypertension: An Update of the Literature / Y. Cuffee, C. Ogedegbe, N.J. Williams [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2014. - Vol. 16. - № 10. - P. 483.
159. Dowd, J.B. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature / J.B. Dowd, A.M. Simanek, A.E. Aiello // *International Journal of Epidemiology*. - 2009. - Vol. 38. - № 5. - P. 1297-1309.
160. Hammen, C. Interpersonal stress and depression in women / C. Hammen // *J. Affect Disord.* - 2003. - Vol. 74. - № 1. - P. 49-57.
161. Корень, Е.В. Постстрессовые расстройства у родителей детей с онкологическими заболеваниями на этапе стационарного лечения / Е.В. Корень, С.Н. Масихина // *Консультативная психология и психотерапия*. - 2014. - Т. 22. - № 1. - С. 90-105.
162. Мазурова, Н.В. Особенности адаптации родителей к болезни ребенка / Н.В. Мазурова // *Российский педиатрический журнал*. - 2013.-№5.- С.50-56.
163. Ashrafizadeh, H. Depression and Anxiety among Parents of Children with Blood Disease in Ahvaz, South West of Iran / H. Ashrafizadeh, M. Adineh, S. Baraz, M. Darvishi // *Int J Pediatr.* - 2016. - Vol. 4. - № 7. - P. 2193-2202 .

164. Pan, Y. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / Y. Pan, W. Cai, Q. Cheng [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* - 2015. - Vol. 11. - P. 1121-1130.
165. Esch, T. Stress in cardiovascular diseases / T. Esch, G.B. Stefano, G.L. Fricchione [et al.] // *Med Sci Monit.* - 2002. - Vol. 8. - № 5. – P. RA93-101.
166. Chandola, T. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study / T. Chandola, E. Brunner, M. Marmot // *BMJ.* - 2006. - Vol. 332. - P. 521.
167. Gillis, E.E. Sex Differences in Hypertension / E.E. Gillis, J.C. Sullivan // *Hypertension.* - 2016. - Vol. 68. - P. 1322-1327.
168. Golbidi, S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J.C. Frisbee, I. Laher // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2015. - Vol. 308. - № 12. - P. 1476-1498.
169. Puzserova, A. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide-dependent mechanisms / A. Puzserova, I. Bernatova // *Physiol Res.* - 2016. - Vol. 65. - P. 309-342.
170. Palatini, P. Factors associated with glomerular hyperfiltration in the early stage of hypertension / P. Palatini, F. Dorigatti, F. Saladini [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. - № 9. – P. 1011-1016.
171. Dallman, M. F. Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during stress: feedback, facilitation and feeding / M.F. Dallman, S.F. Akana, M.J. Bradbury [et al.] // *Neurosci.* - 1994. - Vol. 6. - P. 205-213.
172. Laugero, K. D. A new perspective on glucocorticoid feedback: relation to stress, carbohydrate feeding and feeling better / K.D. Laugero // *J. Neuroendocrinol.* - 2001. - Vol. 13. - P. 827-835.
173. Epel, E. Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome? / E. Epel, S. Jimenez [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences.* - 2004. - Vol. 1032. - P. 208-210.

174. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region // *J Hypertens.* – 2003. - № 21. - P. 707-716.
175. Brown, D.W. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study / D.W. Brown, W.H. Giles, K.J. Greenlund // *Am J Hypertens.* - 2007. - № 20. - P. 338-341.
176. Иванова, Л.В. Профессиональный стресс и дисрегуляция сердечно-сосудистой системы: аспекты комплексной диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Иванова Людмила Васильевна. – Ставрополь, 2016. - 23 с.
177. Разсолов, Н.А. Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы / Н.А. Разсолов, О.Ю. Колесниченко. - М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2000. - 178 с.
178. Пшеницын, А.И. Суточное мониторирование артериального давления / А.И. Пшеницын, Н.А. Мазур. - Медпрактика-М, 2015. – 335 с.
179. Davidson, M.B. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate / M.B. Davidson, J.K. Nix, D.G. Vidt [et al.].
180. Лопатин, Ю.М. Вариабельность ритма сердца при лечении больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа антагонистами кальция пролонгированного действия / Ю.М. Лопатин, Д.А. Киракозов, М.Е. Стаценко // *Кардиология.* - 2003. - № 5. - С. 33-36.
181. Ольбинская, Л.И. Особенности суточных ритмов артериального давления и его вариабельности у подростков с артериальной гипертензией (по данным суточного мониторирования АД) / Л.И. Ольбинская, Т.Е. Морозова, Е.В. Ладонкина // *Кардиология.* - 2002. - № 9. - С. 35-38.
182. Ощепкова, Е.В. Утренний подъём артериального давления (по данным суточного мониторирования) и агрегация тромбоцитов у больных

гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Л.В. Филатова [и др.] // Терапевтический архив. - 2000. - № 4. - С. 47-51.

183. Kamarck, T.W. Experiences of demand and control during daily life are predictors of carotid atherosclerotic progression among healthy men / T.W. Kamarck, M.F. Muldoon, S.S. Shiffman [et al.] // Health Psychol. - 2007. - Vol. 26. - P. 324-332.

184. Troxel, W.M. Chronic stress burden, discrimination, and subclinical carotid artery disease in African American and Caucasian women / W.M. Troxel, K.A. Matthews, J.T. Bromberger [et al.] // Health Psychol. - 2003. - Vol. 22. - P. 300-309.

185. Giollo Junior, L.T. Índice tornozelo-braquial no diagnóstico da doença aterosclerótica carotídea / L.T. Giollo Junior, J.F.V. Martin // Rev Bras Hipertens. - 2010. - Vol. 17. - № 2. - P. 117-8.

186. Savino Neto, S. Doença arterial obstrutiva periférica: novas perspectivas de fatores de risco / S. Savino Neto, J.L.M. Nascimento // Rev Para Med. - 2007. - Vol. 21. - № 2. - P. 35-39.

187. Kim, Y.E. Molecular Chaperone Functions in Protein Folding and Proteostasis / Y. E. Kim, M. S. Hipp, A. Bracher [et al.] // Annu. Rev. Biochem. - 2013. - Vol. 82. - № 1. - P. 323-355.

188. Isosaki, M. Psychological stress induces heat shock protein 70 expression in rat aorta / M. Isosaki, T. Nakashima // The Japanese Journal of Pharmacology. - 1998. - № 76. - P. 305-308.

189. Merlin, C.T. Turning up the heat: heat shock proteins, hypertension and cardiovascular risk / C.T. Merlin, M.E. Cooper // Journal of Hypertension. - 2002. - Vol. 20. № 9. - P. 1713-1714.

190. Poon, P. Relationship between *HSP70-2 A+1267G* Polymorphism and Cardiovascular Events of Chinese Peritoneal Dialysis Patients / P. Poon, C. Szeto, B. Kwan [et al.] // Nephron Clinical Practice. - 2014. - № 128. - P.153-158.