

## ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; канд.мед.наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: aidasad@mail.ru

**ПИЛИПЧУК СВЕТЛАНА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0004-5164-8146; студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: pilipchuk-svetlana@mail.ru

**ШАЙДУЛЛИНА ДИАНА МАРАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0792-062X; студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: shaidullina2017@mail.ru

**МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**ХАБИБУЛЛИНА РАМЗИЯ ТАЛГАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0002-4037-603X; зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», 420127, Россия, Казань, ул. Максимова, 34/24, e-mail: ramt69@mail.ru

**КОЗЛОВА АЙГУЛЬ МАРАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171; зав. отделом предлучевой топометрической подготовки ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29, e-mail: aigoul@mail.ru

**Реферат. Введение.** Артериальную гипертензию стоит рассматривать как гетерогенное заболевание, в основе развития которого находятся взаимодействия генетических, эпигенетических, метаболических и средовых факторов. Ошибки в эпигенетических механизмах могут привести к развитию артериальной гипертензии. Поэтому в настоящее время к изучению эпигенетических факторов приковано внимание многих специалистов. **Цель исследования** – провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие артериальной гипертензии. **Материал и методы.** Осуществлен обзор современной литературы по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие артериальной гипертензии. **Результаты и их обсуждение.** Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, конфигурация гистонов, некодирующие рибонуклеиновые кислоты и пространственная организация генетического материала в ядре. В настоящее время появляется всё больше данных, что эпигенетические факторы участвуют в изменении фенотипа эндотелия сосудов в ответ на воздействие средовых факторов. Специфическими модификациями гистонов может контролироваться экспрессия эндотелиальной NO-синтетазы, нарушения продукции оксида азота приводят к преобладанию вазоконстрикции и повышению артериального давления. Получены данные, что модификации гистонов способны модулировать экспрессию генов в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к увеличению общего периферического сопротивления сосудов, что также является одним из механизмов развития артериальной гипертензии. **Выводы.** Эпигенетические факторы играют важную роль в процессе развития артериальной гипертензии наряду с генетическими, метаболическими, электролитными, средовыми факторами. Их изучение имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания и мишеней для его фармакотерапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эпигенетические факторы, генетические факторы.

**Для ссылки:** Садыкова А.Р., Пилипчук С.А., Шайдуллина Д.М., и др. Влияние генетических и эпигенетических факторов на развитие артериальной гипертензии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.90-196. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).90-96.

## THE IMPACT OF GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

**SADYKOVA AIDA R.**, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, tel.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: aidasad@mail.ru

**PILIPCHUK SVETLANA A.**, ORCID ID: 0009-0004-5164-8146; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: pilipchuk-svetlana@mail.ru

**SHAI DULLINA DIANA M.**, ORCID ID: 0000-0003-0792-062X; Student of Kazan State Medical University, Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: shaidullina2017@mail.ru

**MAKAROV MAXIM A.**, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, tel.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**KHABIBOULLINA RAMZIYA T.**, ORCID ID: 0009-0002-4037-603X; Deputy Chief Physician of the City Clinical Hospital №11, 34/24 Maximov Str., 420127, Kazan, Russia, e-mail: ramt69@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Arterial hypertension should be considered as a heterogeneous disease, the development of which is based on the interaction of genetic, epigenetic, metabolic and environmental factors. Mistakes in epigenetic mechanisms can lead to the development of arterial hypertension. Therefore, at present, the attention of many specialists is riveted to the study of epigenetic factors. **Aim.** To analyze the results of modern research on the problem of epigenetic factors influencing the development of hypertension. **Material and methods.** Review of publications on genetic and epigenetic factors influencing the development of hypertension was carried out. **Results and discussion.** The main epigenetic mechanisms are deoxyribonucleic acid methylation, histone configuration, non-coding ribonucleic acid, and the spatial organization of genetic material in the nucleus. Currently, there is more and more evidence that epigenetic factors are involved in changing the phenotype of the vascular endothelium in response to environmental factors. Specific modifications of histones can control the expression of endothelial NO-synthetase, disturbances in the production of nitric oxide lead to the predominance of vasoconstriction and an increase in blood pressure. Data have been obtained that histone modifications are able to modulate gene expression in vascular smooth muscle cells, which leads to an increase in total peripheral vascular resistance, which is also one of the mechanisms for the development of arterial hypertension. **Conclusion.** Epigenetic factors also influence the development of arterial hypertension along with genetic, metabolic, electrolyte, and environmental factors. This is important for identifying biological markers for the development of this disease and targets for its pharmacotherapy.

**Key words:** arterial hypertension, epigenetic factors, genetic factors.

**For reference:** Sadykova AR, Pilipchuk SA, Shaidullina D et al. The impact of genetic and epigenetic factors on the development of arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 90-96.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).90-96.

**В**ведение. Артериальная гипертензия (АГ) является независимым и распространенным предиктором многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут существенно снизить качество жизни, нанести серьезный ущерб здоровью и привести к смерти широких масс населения. АГ стоит рассматривать как гетерогенное заболевание, в основе развития которого находятся взаимодействия генетических, метаболических и средовых факторов, таких как возраст, этническая принадлежность, вредные привычки, масса тела, пол и др. [1]. Несмотря на то, что за последние десятилетия был внедрен широкий спектр антигипертензивных патогенетических методов лечения, более чем у половины всех пациентов с АГ до сих пор не контролируется артериальное давление (АД). Поэтому в настоящее время внимание ученых направлено на более подробное изучение эпигенетических факторов развития данного заболевания [2].

**Цель исследования.** Провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие АГ.

**Материалы и методы.** Анализ данных современных исследований по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие АГ. Источники: PubMed, NCBI (National Library of Medicine), Curr Genomics.

**Результаты и их обсуждение.** Эпигенетические механизмы контролируют экспрессию генов без изменения последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Они обеспечивают связь между генотипом и фенотипом, необходимы для нормальной реализации функций клеток. Эти механизмы направлены на предотвращение геномной нестабильности, то есть высокой частоты мутаций в геноме, участвуют в инактивации X-хромосомы, гетерохроматинизации, геном импринтинге и др. Е.Л. Паткин с соавт. считают, что индивидуальные колебания и возникновение уникальных особенностей клеток и тканей при идентичном генетическом материале возникают вследствие эпигенетического репрограммирования. Это процесс взаимодей-

ствия генотипа организма с окружающей средой, в результате которого формируется фенотип [3]. Основными эпигенетическими механизмами, посредством которых регулируется экспрессия генов являются метилирование ДНК, конфигурации гистонов, некодирующие рибоксинуклеиновые кислоты (РНК) и пространственная организация генетического материала в ядре [4].

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к 5'-углероду цитозина к цитозин-фосфо-гуанину (СрG) динуклеотиду, образуя 5-метилцитозин (5mC). Это препятствует связыванию транскрипционных факторов с промоторами генов, приводя к изменению процесса транскрипции. В зависимости от локальной плотности метильных групп на промоторе, экспрессия генов может как подавляться, так и стимулироваться [5]. Позднее были открыты механизмы деметилирования. Пассивное отщепление 5mC происходит за счет отсутствия метилазной активности после репликации ДНК. Так, новосинтезированная нить ДНК не содержит метильных групп, а при последующем синтезе новых цепей, ДНК будет полностью деметилированной [6]. Активное деметилирование осуществляется с помощью особых ферментов Ten-Eleven Translocation (TET) - TET1, TET2 и TET3 – ключевых ферментов, вовлеченных в окисление метильной группы 5mC и проходит независимо от репликации. Ферментативное отщепление 5mC - аэробный процесс, кофактором для TET служат аденозинтрифосфат и соли аскорбиновой кислоты [7]. Помимо участия в активном деметилировании была обнаружена связь между активностью ферментов семейства TET и длиной теломер в эмбриональных стволовых клетках [8]. Паттерны метилирования также могут изменяться при разных заболеваниях и стрессе, как показано в метилировании промоторов генов-супрессоров злокачественных новообразований [9]. В исследовании Smolarek I. et al. было выявлено повышение уровня 5mC в клетках периферической крови больных уже с первой стадией АГ, это открывает возможность использовать 5mC

и другие эпигенетические маркеры в ранней диагностике АГ [10]. Функционально метилирование ДНК подавляет транскрипцию, поэтому гиперметилирование ДНК приводит к “молчанию” генов [11]. Исследование тканевых паттернов метилирования ДНК в ведущих CpG-сайтах, ассоциированных с сигнальными SNP (single nucleotide polymorphism), показало, что метилирование ДНК тесно коррелирует с паттернами метилирования различных тканей (печень, мышцы, висцеральный жир), хотя эти результаты указывают на то, что уровни метилирования в крови могут служить показателем паттернов метилирования в других тканях, необходимы дальнейшие исследования для изучения этой корреляции с нефронами, как вовлеченными в развитие АГ клетками [12].

Гистоны — это семейство высококонсервативных, положительно заряженных белков, вокруг которых закручена отрицательно заряженная ДНК, образуя нуклеосомы — комплекс белок+ДНК, дающие возможность упаковывать ДНК в ядре [13]. Их хвосты, и глобулярные домены гистонов могут подвергаться множественным посттрансляционным модификациям, образуя так называемый гистоновый код [14]. Прикрепление и отщепление под действием ферментов (ацетилаза, метилтрансфераза, деметилаза, аденозиндифосфат-рибозилтрансфераза, убиквитин-лигаза, фосфатазы, деубиквити-наза) различных функциональных групп к гистонам меняют взаимодействие ДНК с различными транскрипционными факторами и РНК-полимеразами [15]. Интересно, что метилирование по H3 лизина 9 позволяет связываться с гетерохромодомным белком 1, что приводит к репрессии транскрипции. А метилирование по H3 лизина 4 блокирует связывание репрессора транскрипции, а также ремоделирование нуклеосом и деацетилазу, что приводит к транскрипции [16]. Метилтрансфераза - разрушитель теломерного сайленсинга 1 (Disruptor of telomeric silencing (DOT-1)) стимулирует гиперметилирование гистонов, что коррелирует со снижением транскрипции фактора роста соединительной ткани, повышением внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и изменениями в чувствительности кровеносных сосудов к вазоконстрикторам, что приводит к развитию АГ [17].

Таким образом, нарушения в эпигеномной регуляции могут иметь неблагоприятные последствия для тканей и органов и приводить к развитию заболеваний. При АГ выявлены различные эпигенетические механизмы, включая метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоляцию [18]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что эпигенетические факторы (метилирование ДНК и модификации гистонов) участвуют в изменении фенотипа эндотелия сосудов в ответ на воздействие средовых факторов [19]. Повышение АД и развитие гипертонии были связаны с изменениями в метилировании ДНК в нескольких исследованиях. Так, Richard M.A. et al. проанализировали поперечные ассоциации систолического и диастолического АД

с метилированием ДНК в геноме, полученным из крови, измеренным у 17010 человек европейского, афроамериканского и испаноязычного происхождения, и идентифицировали 13 реплицированных сайтов CpG, которые были значительно связаны с АГ [20]. В исследовании Liang M. et al. было обнаружено, что делеция Af17 фактора транскрипции, приводит к усилению метилирования гистона H3K79, снижению функции натриевого котранспортера в почечных канальцах, увеличению экскреции натрия и, следовательно, объема мочи, что приводит к снижению АД [21]. Помимо этого, стимуляция  $\beta$ 2-адренорецепторов снижает экспрессию гена WNK4, регулятора реабсорбции натрия, что способствует развитию чувствительной к соли гипертонии [22]. При этом метилирование ДНК может регулировать несколько генов, имеющих отношение к регуляции АД. Например, промотор экспрессии 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, которая предотвращает аномальную стимуляцию минералокортикоидных рецепторов глюкокортикоидами в дистальном извитом канальце нефрона, обратно коррелирует со степенью метилирования этого гена [23].

Показано, что экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая играет решающую роль в регуляции сосудистого тонуса, может контролироваться специфическими модификациями гистонов, такими как ацетилированный гистон H3 лизин 9, гистон H4 лизин12 и ди- и триметилированный лизин [24]. Нарушения синтеза эндотелиального NO приводят к преобладанию вазоконстрикции, что способствует повышению АД. При этом проводились исследования, направленные на изучение также генетических аспектов регуляции eNOS. Так Farbood Z. et al. изучали связь некоторых гаплотипов eNOS и предрасположенности к АГ. Авторы считают, что более эффективен подход, согласно которому восприимчивость к заболеванию обуславливает совокупность воздействий генетических маркеров в виде гаплотипов, а не отдельных полиморфизмов. В данном исследовании были выявлены парные гаплотипы, ассоциированные с высоким риском развития АГ (786C/922A, 786C/922G, 786C/4a, 786C/894 T, 922A/4a и 922G/4a) и гаплотипы с обратной связью, то есть обладающие защитными эффектами против развития АГ (786 T/922A, 786 T/922G, 786 T/894 T и 922A/4b) [25]. Кроме влияния на сосудистый тонус, воспаление, окислительный стресс, ангиогенез, свертывание крови ацетилирование гистонов также участвует в патологических процессах, связанных со старением эндотелиальных клеток сосудов и нарушением их метаболизма [26].

Важную роль в патогенезе АГ играют и гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, которые способны изменять свой тонус и сокращаться под действием факторов окружающей среды и стрессе, что может контролироваться эпигенетическими модификациями. [27,28]. А исследования Li L. et al. показали, что изменение внутренней жесткости ГМК сосудов способствует развитию гипертонии [29].

Приводятся данные, что одним из главных регуляторов пластичности ГМК сосудов является TET2, фермент деметилирования ДНК [30]. Подавление этого фермента ведет к снижению экспрессии сократительных маркеров (миокардин, сывороточный фактор ответа, тяжелая цепь миозина 1) и увеличению пролиферативных маркеров (крупноподобный фактор 4, тяжелая цепь миозина 10), что приводит к расслаблению ГМК сосудистой стенки, в то время как гиперэкспрессия TET2 приводит к сокращению ГМК сосудов. При этом TET2 связывается с промоторами сократительных маркеров, то есть играет определенную роль в деметилировании сократительных генов. Известно, что модификации гистонов также способны модулировать экспрессию генов в ГМК сосудов [31]. Zhou N., Lee J.J. в своем исследовании показали, что повышенная регуляция фактора сывороточного ответа / миокардина в ГМК сосудов опосредует сопротивление мышечной стенки аорты при гипертензии, что указывает на значимую роль этого сигнального пути в регуляции АД [32].

По-прежнему пристальное внимание уделяется изучению генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, хорошо известно, что ангиотензинпревращающий фермент кодируется геном ACE, который состоит из 28 экзонов и 25 интронов. Полиморфизм вставки/делеции (I/D) ACE расположен в некодирующей области гена, однако имеются данные, что аллель D связан с повышенной активностью этого гена в сыворотке крови [33]. Указывается, что полиморфизм ACE I/D связан с эссенциальной гипертензией в африканской и китайской популяциях [34]. Однако это противоречит данным исследований других популяций, что свидетельствует о значительной неоднородности, связанной, вероятно, с этнической принадлежностью и происхождением исследованных групп, а также говорит о возможном влиянии внешних факторов, под действием которых запускаются механизмы экспрессии генов. Исследования, проведенные в разных популяциях, показали ассоциацию полиморфизма M235T гена ангиотензина и других генетических маркеров генов РААС с уровнем АД и риском развития АГ [35,36]. Также эффекты эпигеномной регуляции системы РААС были широко протестированы на животных с моделью системной гипертензии [37]. Бисульфатное секвенирование генома экспериментальных животных выявило, что промотор гена, кодирующего рецептор ангиотензина 1A (Atgr1a) у животных с моделью АГ гипометилирован. При этом метилирование специфических участков Atgr1a снижает его экспрессию, что предупреждает повышение АД [38]. В исследовании Li W., Liu Ch была выявлена значительная связь между полиморфизмом -344T/C в гене CYP11B2, кодирующем альдостеронсинтазу, и АГ. Но механизм влияния полиморфизма гена альдостеронсинтазы на повышение АД и развитие АГ остается неясен.

Важную роль в регуляции РААС и, следовательно, уровня АД по данным последних исследова-

ний в области эпигенетики играют микроРНК. Это небольшие молекулы, транскрибируемые с геномной ДНК, которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством РНК-интерференции. Ромакина с соавт. выявили, что после окончательного процессинга микроРНК образуется активный комплекс РНК-белок, который способен подавлять трансляцию с данной микроРНК, путем связывания с определенными комплементарными сайтами. Это обеспечивает подавление экспрессии генов [39,40]. Совокупность микроРНК, закодированных в геноме человека, образуют обширную регуляторную сеть, обеспечивающую протекание важнейших патофизиологических процессов, таких, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз клеток. Нарушения микроРНК-регуляции вносят вклад в развитие широкого спектра заболеваний, одним из которых может являться АГ. Сообщается, что микроРНК могут воздействовать на определенные части РААС, регулировать уровень и гомеостаз ее компонентов (ангиотензинпревращающий фермент 1, 2, рецептор ангиотензина 2 типа), приводя к гиперактивации РААС [41]. В последние годы активно идентифицируются различные микроРНК, известно, что одни из них отрицательно коррелируют с уровнем АД (например, микроРНК-21, микроРНК-143, микроРНК-145), в то время как экспрессия других микроРНК вызывает прямо противоположный эффект (например, микроРНК-9, микроРНК-126 и микроРНК-133) [42,43]. Интригующие результаты получены в исследованиях на спонтанно гипертензивных крысах, у которых были обнаружены нарушения регуляции некоторых микроРНК. При этом уровень их экспрессии отрицательно коррелировал с уровнем АД [44]. Это позволяет говорить о микроРНК как о важном компоненте в регуляции РААС и рассматривать их в качестве возможной мишени фармакотерапии АГ.

Li L. et al. ранее обнаружили, что нарушение микроРНК 202-3p-регуляции экспрессии рецептора sST2 для интерлейкина-33 (IL-33) способствует развитию АГ [45]. В своем новом исследовании авторы измерили уровни экспрессии микроРНК-202-3p в крови пациентов с АГ и здоровых с использованием специальных тестов, выявив значительно высокие уровни в случаях АГ по сравнению с контролем (кратность изменения= 3,58,  $p < 0,001$ ). При этом уровни микроРНК-202-3p отрицательно коррелировали с экспрессией sST2 в крови здоровых обследуемых. Предполагается, что микроРНК-202-3p оказывает гипотензивный эффект частично за счет подавления sST2 при воспалении сосудов, так как IL-33 относится к семейству IL-1, который индуцирует иммунный ответ Т-хелперов 2 типа, а также путем контроля за работой ионного канала переходного рецепторного потенциала, участвующего в регуляции тонуса сосудов и уровня АД [46]. Это позволяет дополнительно рассматривать микроРНК как один из возможных биологических маркеров АГ, что увеличивает качество прогнозирования данного заболевания.

Похожие данные были получены Luo Y. et al., также исследовавшим связи уровней экспрессии микроРНК-10а-5р и микроРНК-497-5р с АД у здоровых и пациентов с АГ [47]. Было показано, что микроРНК-10а-5р имеет решающее значение в развитии АГ, а ее гипозэкспрессия признается ведущим фактором риска развития данного заболевания. Авторы приводят данные, указывающие на связь микроРНК-10а-5р с хроническим воспалением сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией и ишемической болезнью сердца. Эти механизмы занимают важное место в патогенезе АГ, что еще раз подчеркивает их вклад в развитие АГ и прогностическую значимость. Это также подтверждается результатами данного исследования, согласно которым между относительной экспрессией микроРНК-10а-5р и уровнем АД была выявлена тесная связь (диастолическим АД:  $r = 0.162$ ,  $p = 0,023$  и систолическим АД:  $r = 0.223$ ,  $p = 0.002$ ). Кроме этого, были получены данные о различиях в уровнях относительной экспрессии кандидатов микроРНК у мужчин и женщин, сообщается, что более низкие показатели у женщин могут быть связаны с менструальным циклом, уровнем физической нагрузки. По результатам логистической регрессии женщины более подвержены развитию АГ, чем мужчины, что согласуется с данными исследований на лабораторных животных, указывающих на гендерные различия уровней экспрессии различных микроРНК в миокарде мышей [48,49].

Несмотря на проведенные исследования и выявление общих закономерностей, метилирование ДНК, как и модификация хроматина, остаются величинами лабильной, зависящей не только от множества средовых факторов, но и от возраста организма [50]. Старение рассматривается как один из важнейших процессов жизнедеятельности организмов и тесно связано с износом эпигенетических маркеров, таких как метилированные паттерны. Это измененное эпигеномное состояние, называемое «эпигенетическим дрифтом», отражает недостаточное поддержание эпигенетической регуляции и способствует нарушению функций клеток [51].

**Выводы.** АГ является гетерогенным заболеванием, в возникновении и прогрессировании которого играют роль как генетические, эпигенетические, так и средовые факторы, посредством влияния на РААС, эндотелий и ГМК сосудов, а также клетки периферической крови. Изучение данных факторов имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания, а также мишеней для фармакотерапии. Одним из перспективных маркеров может стать микроРНК, которые выполняют регуляторную функцию важнейших патофизиологических процессов в организме человека, а нарушение их экспрессии приводит к развитию широкого спектра патологий.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone–estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric*. 2011; 14(1): 18-24. DOI: 10.3109/13697137.2010.520099
2. Merai R, Siegel C, Rakotz M, et al. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Nov 18; 65(45):1261-1264. DOI: 10.15585/mmwr.mm6545a3
3. Паткин Е. Л., Софронов Г. А. Эпигенетические изменения как общий механизм заболеваний, старения и токсического действия химических веществ // ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». - Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2019. - 237 с.; [Patkin EL, Sofronov GA. Epigeneticheskie izmeneniya kak obshiy mechanism starenia i toksicheskogo deystviya himicheskikh veshstv [Epigenetic changes as a common mechanism of disease, aging and toxic effects of chemicals]. Sankt-Peterburg: Eko-Vektor [Saint Petersburg: Eko-Vektor]. 2019; 237 p. (In Russ.)].
4. Zidovska A. The rich inner life of the cell nucleus: dynamic organization, active flows, and emergent rheology. *Biophys Rev*. 2020 Oct; 12(5): 1093–1106. DOI: 10.1007/s12551-020-00761-x
5. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D, et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in *Neurospora*. *Epigenetics*. 2020 Sep; 15(9):972-987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
6. Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D. DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev*. 2017.28, 812–828. DOI: 10.1101/gad.234294.113
7. Hamidi T, Singh AK, Chen T. Genetic alterations of DNA methylation machinery in human diseases. *Epigenomics*. 2015; 7(2):247-65. DOI: 10.2217/epi.14.80
8. Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Sep; 11(9):607-20. DOI: 10.1038/nrm2950
9. Stoll S, Wang Ch. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr; 19(4): 1174. DOI: 10.3390/ijms19041174
10. Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit*. 2010 Mar; 16(3):CR149-155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20190686/>
11. Tsiouplis NJ, Bailey DW, Chiou LF, et al. TET-Mediated Epigenetic Regulation in Immune Cell Development and Disease. *Cell Dev Biol*. 2020; 8: 623948. Published online 2021 Jan 15. DOI:10.3389/fcell.2020.623948

12. Raftopoulos L, Katsi V, Makris T, et al. Epigenetics, the missing link in hypertension. *Life Sci.* 2015 May 15; 129:22-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.003
13. Suganuma T, Workman JL. Signals and combinatorial functions of histone modifications. *Annu Rev Biochem.* 2011; 80:473-99. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061809-175347
14. Szatmary P, Huang W. Biology, role and therapeutic potential of circulating histones in acute inflammatory disorders. *Cell Mol Med.* 2018 Oct; 22(10): 4617–4629. DOI: 10.1111/jcmm.13797
15. Khare SP, Habib F, Sharma R, et al. Histone—a relational knowledgebase of human histone proteins and histone modifying enzymes. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jan; 40(Database issue):D337-42. DOI: 10.1093/nar/gkr1125
16. Stewart MD, Li J, Wong J. Relationship between histone H3 lysine 9 methylation, transcription repression, and heterochromatin protein 1 recruitment. *Mol Cell Biol.* 2005 Apr;25(7):2525-38. DOI: 10.1128/MCB.25.7.2525-2538.2005
17. Takahashi YH, Schulze JM, Jackson J, et al. Dot1 and histone H3K79 methylation in natural telomeric and HM silencing. *Mol Cell.* 2011 Apr 8;42(1):118-26. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.03.006
18. Arif M, Sadayappan S, Becker RC, et al. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens Res* 42, 1099–1113 (2019). DOI: 10.1038/s41440-019-0248-0
19. Shi Y, Zhang H, Huang S, et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther* 7, 200 (2022). DOI: 10.1038/s41392-022-01055-2
20. Richard MA, Huan T, Lighthart S, et al. DNA Methylation Analysis Identifies Loci for Blood Pressure Regulation. *Am J Hum Genet.* 2017 Dec 7;101(6):888-902. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.028
21. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension.* 2018 Dec;72(6):1244-1254. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11171
22. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;25(6):1148-55. DOI: 10.1681/ASN.2013121258
23. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013 Jul;93(3):1139-206. DOI: 10.1152/physrev.00020.2012
24. Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, et al. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J Biol Chem.* 2005 Jul 1;280(26):24824-38. DOI: 10.1074/jbc.M502115200
25. Farbood Z, Sabeti Aghabozorgi A, Nejatizadeh A, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (-922A>G, -786 T>C, Intron 4 b/a VNTR and 894 G>T) and Essential Hypertension: An Association Study with Haplotypes Analysis. *Biochem Genet.* 2020 Aug; 58(4):518-532. DOI: 10.1007/s10528-020-09953-2
26. Fang Z, Wang X. The Role of Histone Protein Acetylation in Regulating Endothelial Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 672447. Published online 2021 Apr 29. DOI: 10.3389/fcell.2021.672447
27. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, et al. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev.* 2016 Apr;68(2):476-532. DOI: 10.1124/pr.115.010652
28. Wang G, Jacquet L, Karamariti E, Xu Q. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Physiol.* 2015 Jul 15;593(14):3013-30. DOI: 10.1113/JP270033
29. Brown IM, Diederich L, Good ME, et al. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):1969-1985. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311229
30. Liu R, Jin Y, Tang WH, et al. Ten-eleven translocation-2 (TET2) is a master regulator of smooth muscle cell plasticity. *Circulation.* 2013 Oct 29; 128(18):2047-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002887
31. Chettimada S, Joshi SR, Dhagia V, et al. Vascular smooth muscle cell contractile protein expression is increased through protein kinase G-dependent and -independent pathways by glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibition and deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Oct 1;311(4):H904-H912. DOI: 10.1152/ajpheart.00335.2016
32. Zhou N, Lee JJ, Stoll S, et al. Inhibition of SRF/myocardin reduces aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2017 Feb; 113(2):171-182. DOI: 10.1093/cvr/cvw222
33. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropathol.* 2012 Oct;1(3):143-51. DOI: 10.5812/nephropathol.8109
34. Mengesha HG, Petrucka P, Spence C, Tafesse TB. Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2019 Feb 14;14(2):e0211054. DOI: 10.1371/journal.pone.0211054
35. Zhu M, Zhang J, Nie S, Yan W. Associations of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms with pregnancy induced hypertension in Chinese population: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Sep;29(9):921-32. DOI: 10.1007/s10815-012-9800-4
36. Tran TT, Mai TP, Tran HB, et al. Association between AGT M235T and left ventricular mass in vietnamese patients diagnosed with essential hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Feb 19;8:608948. DOI: 10.3389/fcvm.2021.608948
37. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016 Mar 25; 17(4):451. DOI: 10.3390/ijms17040451
38. Pei F, Wang X, Yue R, et al. Differential expression and DNA methylation of angiotensin type 1a receptors in vascular tissues during genetic hypertension development. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 402:1–8. DOI: 10.1007/s11010-014-2295-9
39. Zeidler M, Hüttenhofer A, Kress M, Kummer KK. Intragenic MicroRNAs Autoregulate Their Host Genes in Both Direct and Indirect Ways—A Cross-Species Analysis. *Cells.* 2020 Jan 17; 9(1):232. DOI: 10.3390/cells9010232
40. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.* 2018;58(1):66–71.

- [Romakina VV, Zhiron IV, Nasonova SN, et al. MicroRNK kak biomarker serdechno-sosudistuh zabolevaniy [MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2018; 58(1):66–71 (In Russ.).
41. Chu HT, Li L, Jia M, et al. Correlation between serum microRNA-136 levels and RAAS biochemical markers in patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Nov; 24(22):11761-11767. DOI: 10.26355/eurev\_202011\_23828
42. Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment. *J Clin Invest*. 2013 Jan; 123(1):11-8. DOI: 10.1172/JCI62876
43. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, et al. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug; 28(8):510-6. DOI: 10.1038/jhh.2013.117
44. Wu WH, Hu CP, Chen XP, et al. MicroRNA-130a mediates proliferation of vascular smooth muscle cells in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011 Oct; 24(10):1087-93. DOI: 10.1038/ajh.2011.116
45. Li L, Zhong D, Xie Y, et al. Blood microRNA 202-3p associates with the risk of essential hypertension by targeting soluble ST2. *Biosci Rep*. 2020 May 29; 40(5):BSR20200378. DOI: 10.1042/BSR20200378
46. Wu HY, Wu JL, Ni ZL. Overexpression of microRNA-202-3p protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. activation of TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway by targeting TRPM6. *Cell Cycle* 18, 621–637, DOI: 10.1080/15384101.2019.1580494
47. Luo Y, Bao X, Zheng S, et al. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: MicroRNAs miR-10a-5p. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(1):36-42. DOI: 10.1080/10641963.2019.1571597
48. Queiros AM, Eschen C. Sex- and estrogen-dependent regulation of a miRNA network in the healthy and hypertrophied heart. *Int J Cardiol*. 2013; 169 (5): 331 – 38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.002
49. Evangelista AM, Deschamps AM. MiR-222 contributes to sex-dimorphic cardiac eNOS expression via ets-1. *Physiol Genomics*. 2013; 45 (12): 493 – 98. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00008.2013
50. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Epigenetic Clock: Just a Convenient Marker or an Active Driver of Aging? *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1178:175-206. DOI: 10.1007/978-3-030-25650-0\_10
51. Booth LN, Brunet A. The Aging Epigenome. *Mol Cell*. 2016 Jun 2; 62(5):728-44. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.013