

Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений

А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
22.11.15 и принята к печати 10.12.15.*

Резюме

Переворотом в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и возможности передачи из поколения в поколение эпигенетических изменений, которые опосредованы образом жизни и влиянием окружающей среды. Изучение данных механизмов открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда неинфекционных хронических заболеваний, таких как патология опорно-двигательного аппарата, аутоиммунные заболевания, опухоли, психические расстройства, нейродегенеративные заболевания; впоследствии была показана роль эпигенетических изменений в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета. В настоящее время определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции и разрабатываются подходы воздействия на специфические мишени различных эпигенетических компонентов. В представленном обзоре приводятся данные о молекулах, которые уже находятся в стадии клинического изучения и даже одобрены к применению. Исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний находятся в стадии активного изучения и ранних разработок. Эпигенетические механизмы ответственны не только за развитие и дифференцировку сердечно-сосудистых событий, формирование патологий, но и за регенераторный потенциал органов и тканей при их повреждении, за поддержание плюрипотентности и самообновление клеточных популяций. Накопление новых данных поможет сформировать новые концепции развития заболеваний и создать новые инструменты их профилактики и лечения.

Ключевые слова: эпигенетика, патогенез, сердечно-сосудистые заболевания, экспрессия генов, дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота, обзор

Для цитирования: Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.

Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications

A. O. Konradi

V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 22 November 2015;
accepted 10 December 2015.

Abstract

The discovery of the epigenetic regulation and the existence of trans-generation transfer of epigenetic changes became a revolutionary finding in modern medicine. These changes are mediated by environmental factors and lifestyle. The understanding of the underlying mechanisms elucidated pathogenesis of some non-infectious chronic pathologies including the diseases of musculoskeletal system, autoimmune diseases, tumors, psychiatric disorders, neurodegenerative disorders. Later, the epigenetic mechanisms were shown to play role in the development of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Nowadays the main, fundamental mechanisms of epigenetic regulation are established, and potential therapeutic approaches targeted at various epigenetic components are under development. This paper reviews different molecules that are studied and are approved. The studies in cardiovascular diseases are ongoing. Epigenetic mechanisms are involved in development of cardiovascular events, and other pathologies, as well as in regeneration of damaged organs and tissues, in the maintenance of pluripotent and regenerative characteristics of cell populations. Collected data will help to understand disease pathogenesis and to develop new prevention and treatment approaches.

Key words: epigenetics, pathogenesis, cardiovascular diseases, gene expression, deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, review

For citation: Konradi AO. Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.

Введение

Одной из самых революционных идей в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и возможности передачи из поколения в поколение эпигенетических изменений, которые опосредованы образом жизни и влиянием окружающей среды [1]. Изучение данных механизмов открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда неинфекционных хронических заболеваний, таких как патология опорно-двигательного аппарата, аутоиммунные заболевания, опухоли, психические расстройства, нейродегенеративные заболевания. В последние годы показана роль эпигенетических изменений

в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [2–3]. Развитие данного направления исследований создает предпосылки к созданию принципиально новых подходов к их профилактике и лечению, которые воздействуют на эпигенетические факторы; в том числе одно из направлений персонифицированной медицины также сосредоточено на поиске индивидуальных эпигенетических механизмов патологий [4]. Согласно определению, под эпигенетической модификацией (регуляцией) понимают изменения экспрессии генов, которые не связаны с первичной структурой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [2]. Такие изменения закрепляются в тканях и в организме

в результате множественного клеточного деления, а также могут передаваться через поколения благодаря изменениям в половых клетках. Эпигенетические механизмы являются основой дифференцировки клеток из клеток-предшественников и поддержания их памяти и дифференцировочного статуса в популяции клеток. Наиболее выражены данные изменения во внутриутробном периоде и периоде раннего детства, но даже у взрослого организма эпигенетические влияния окружающей среды могут играть ключевую роль в сроках реализации генетической предрасположенности к хроническим неинфекционным заболеваниям. К основным факторам, которые вызывают подобные изменения, относят внутриутробные условия развития, питание и другие воздействия окружающей среды, интоксикации, старение, физическую активность и другое.

Среди всех эпигенетических механизмов наиболее значимыми и изученными в настоящее время считаются три: метилирование ДНК, модификация гистонов и транскрипция некодирующих последовательностей рибонуклеиновой кислоты (РНК), в частности микро-РНК [5]. Эпигенетическая регуляция стала сегодня одним из самых бурно развивающихся научных направлений, в том числе включающим два таких крупных международных исследовательских проекта, как Human Epigenome Project International и Human Epigenome Consortium [6–7].

За последние три десятка лет совершен серьезный прорыв в изучении генетики эссенциальной гипертензии. Однако стандартный подход, основанный на изучении последовательности нуклеотидов ядерной ДНК, может лишь частично объяснять вовлеченность генома человека в регуляцию уровня артериального давления. Сегодня стало очевидно, что не меньшее, а возможно, и большее значение имеют эпигенетические механизмы, которые, несмотря на их наследуемую природу, могут быть модифицированы под воздействием окружающей среды и образа жизни [8–9].

Метилирование ДНК

Одним из важнейших механизмов эпигенетической регуляции, в том числе процессов развития заболеваний, является метилирование ДНК. Метилирование отвечает не только за регуляцию экспрессии генов, но также и за инактивацию X-хромосомы, импринтинг и организацию хроматина. Собственно, под метилированием (присоединением метильной СР3-группы к цитозину в позиции С5) относят большей частью процессы метилирования островков СРG в промоторной области генов, в которых

имеется множество данных динуклеотидных последовательностей: цитозин и следующий за ним гуанин. Ферментом, отвечающим за метилирование, является семейство ДНК-метилтрансфераз, которое включает 5 классов со своими энзиматическими и физиологическими функциями. Возможно метилирование цитозина и в других областях, что также сказывается на экспрессии генов, особенно в эмбриональных клетках.

Примерно 40 % генов содержат СРG островки, а около 70 % этих островков в геноме человека метилированы [10]. При этом 5-метилцитозин составляет только 2–5 % всего цитозина в геноме млекопитающих.

Гиперметилирование, как правило, сопровождается снижением экспрессии гена, гипометилирование — повышением экспрессии. Присутствие метильной группы вызывает подавление транскрипции за счет связывания транскрипционных факторов. По закону парных азотистых оснований при репликации ДНК метилирование сохраняется, поэтому оно представляет собой самый стабильный вариант эпигенетических изменений. Механизм деметилирования намного менее изучен, хотя его роль в происхождении многих заболеваний очевидна. Так, почти полное деметилирование, таргетное или тотальное, наблюдается при некоторых видах опухолей и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Не исключено, что деметилирование может быть связано с ингибированием ДНК-метилтрансфераз. Возможно также окисление метильной группы до гидроксиметильной и дезаминирование [11].

Количество доступных метильных групп зависит от количества аденозилметионина, универсального донора данных групп. Поэтому процесс метилирования зависит от количества фолатов в организме, что определяет сильную связь между метилированием и нутритивными факторами, в частности, поступлением фолиевой кислоты [12]. Именно этим обусловлен целый ряд патологий, связанных с дефицитом фолатов в организме беременных.

На сегодняшний день роль метилирования ДНК при артериальной гипертензии (АГ) изучалась лишь в небольшом числе исследований. Следует отметить, что имеется два принципиально отличных подхода — изучение глобального метилирования генома, что достигается использованием секвенирования нового поколения, а также таргетное метилирование конкретных генов (их промоторов), в том числе в конкретных типах клеток.

Что касается глобального метилирования, то сегодня показано, что содержание метилированных островков ДНК, выделенной из периферических

моноклеарных клеток больных АГ, снижено по сравнению с контрольной группой [13]. Эти данные могут свидетельствовать о пригодности для анализа уровня метилирования ДНК, полученной из периферической крови, в том числе для анализа индивидуального риска. Наиболее вероятно, изучаемое таким образом метилирование касается всего организма и может быть оценено по ДНК периферических лимфоцитов [14]. Пока большинство данных по таргетной эпигенетической регуляции происходят из экспериментальных работ, потому что изменения, как правило, тканеспецифичны, и получение необходимого материала от человека затруднено. По периферической крови можно судить лишь о глобальном метилировании генома.

Помимо метилирования, немаловажным вариантом регуляции экспрессии является гидроксиметилирование ДНК (5hmCyt) [15, 16]. V. Valinluck и соавторы (2005) показали, что 5hmCyt в островках CpG ингибирует метил-CpG-связывающий белок второго типа, который является репрессором транскрипции [17]. Конкретная роль данного процесса в патологии человека пока неясна, но в эксперименте показано, что у Dahl сольчувствительных крыс высокий уровень гидроксиметилирования был связан с повышением уровня экспрессии ряда агентов [18].

В таблице приведены основные исследования, изучающие роль эпигенетических маркеров при АГ.

Одно из ведущих направлений исследований влияния метилирования при АГ — минералкортикоидный рецептор и ферментативный каскад биосинтеза стероидов. Хорошо известна генетически обусловленная гипертензия при синдроме неадекватной секреции минералкортикоидов [19]. В эксперименте на модели внутриутробной задержки развития плода было показано увеличение метилирования промотора гена HSD11B2 [20]. Повышение метилирования промотора данного гена было обнаружено также в плаценте человека при синдроме задержки внутриутробного развития [21]. Метилирование промотора HSD11B2 тесно связано с функцией данного фермента.

Вторым ведущим кандидатом при АГ являлся ионный транспорт и уровень метилирования кодирующих его генов. Недавно группой H.A. Lee с соавторами (2010) был проведен анализ метилирования промоторной области Na1/K1/2C12 котранспортера 1 (NKCC1), гена, который кодирует переносчик натрия, калия и хлоридов через клеточную мембрану [22, 23]. Было показано, что экспрессия гена повышена у спонтанно гипертензивных крыс, что связано с гиперметилированием его промотора

[32], а в дальнейшем было показано, что повышение экспрессии этого гена также моделируется при становлении АГ после рождения [24]. Что касается исследований на геноме человека, то группой Riviere G. (2011) была показана регуляция экспрессии гена ангиотензинпревращающего фермента в соматических клетках за счет метилирования его промотора [25].

Еще одно важное исследование на культуре клеток человека, полученной из коркового слоя надпочечников, показало, что имеется снижение метилирования под воздействием интерлейкина-6, — белка, который регулирует экспрессию ангиотензиногена [26]. При этом деметилирование приводило к активации промотора гена ангиотензиногена. На крысиной модели показано, что высокое потребление соли уменьшает метилирование ДНК висцеральной жировой ткани. Высокий уровень альдостерона и потребление соли выступают как стимулы к гиперэкспрессии адренокортикотропного гормона [26]. Альдостерон действует на эпигенетическом уровне, изменяя экспрессию эпителиального натриевого канала (альфа субъединицы) [27]. Метилирование промотора такого известного гена, как альфа-аддуцин (ADD1), также связано с риском развития АГ [28]. Снижение метилирования ассоциировано с повышением риска АГ, конкретные сайты метилирования связаны с модулированием эффекта у женщин.

Интересные данные были получены в отношении гестационной гипертензии. Оказалось, что гипоксия приводит к изменению метилирования генов эстрогенного рецептора [29].

Модификация гистонов

Единицей организации хроматина является нуклеосома, в которой ДНК накручена на ядерные гистоны H2-A, H2-B, H3 и H4. Модификация гистонов представляет собой посттрансляционные изменения белков гистонов, которые ведут к изменению структуры хроматина и снижению или повышению экспрессии генов. Модификация гистонов также зависит от таких ферментативных процессов, происходящих в ядерных белках, как метилирование аргинина, ацетилирование лизина, фосфорилирование треонина и серина, а также убиквитинизация. В настоящее время целый ряд заболеваний, среди которых болезнь Паркинсона, бесспорно связан с убиквитинизацией белка гистонов. Недавно сформулирована гипотеза «гистонового кода», согласно которой определенные изменения гистоновых белков и их определенные комбинации сопровождаются специфическими изменениями структур хроматина и транскрипционного потенциала [4].

Наиболее очевидным примером стимулирования транскрипции является ацетилирование лизина, ведущее к укорочению хвостов гистонов H3 и H4. Деацетилирование гистонов, напротив, ассоциировано с гиперметилированием ДНК и инактивацией хроматина. Другим важным механизмом является метилирование лизина в гистонах, но в данном случае структура хроматина меняется в зависимости от локализации данного процесса [2]. Целый ряд хронических заболеваний нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, задержка умственного развития, синдром Ангельмана, связан с убиквитинизацией гистонов [5].

В таблице приведены также имеющиеся данные о роли модификации гистонов при АГ. Одним из примеров подобных эффектов при АГ является ассоциация сольчувствительности с киназой WNK4, серин-тирозиновой киназой, которая подавляет активность тиазидчувствительного натрий-хлоридного котранспортера. В обычных условиях эта киназа тормозит реабсорбцию натрия и способствует поддержанию нормального артериального давления [30]. Эпигенетические изменения в виде активации деацетилазы приводят к изменению третьего и четвертого гистонов и снижению сродства бета-адренэргического рецептора к промотору гена данной киназы [31–34].

На мышцах было показано, что дефицит лизинспецифичной деметилазы приводит к АГ [35]. LSD1 вызывает деметилирование гистона H3 в позиции лизина 4 (H3K4) или H3K9 и нарушает транскрипцию генов. При высокосолевого диеты дефицит LSD1 сопровождается АГ и снижением способности сосудов к релаксации. При задержке внутриутробного развития у крыс наблюдается модификация гистона H3K36, что снижает транскрипционную активность. Это говорит о том, что модификация гистонов может иметь отношение также и к внутриутробному программированию. Следует отметить, что изменения гистонов не очень стабильны, поэтому их диагностическое и прогностическое значение при АГ не совсем понятно, кроме того, детекция этих изменений предполагает использование антител, что имеет свои технические трудности и не всегда воспроизводимо.

Некодирующие РНК как эпигенетический механизм регуляции

Длинные некодирующие молекулы РНК могут вызывать сайленсинг генов также за счет изменения структуры хроматина путем создания ремоделирующих комплексов. РНК также могут связываться со специальными комплексами и ингибировать транскрипцию в промоторной зоне. Эти механизмы

играют ключевую роль в процессе развития сердца [2]. Более интересна и многообразна роль мелких молекул РНК, таких как микро-РНК в регуляции экспрессии генов. Связывание этих молекул с рядом специфических белковых комплексов ведет к запуску всё тех же механизмов модификации гистонов (в основном деацетилирования и метилирования) и метилирования ДНК. Микро-РНК могут модулировать экспрессию генов за счет даун-регуляции трансляции матричной РНК через ингибирование посттранскрипционных событий, деградации транскрипта либо за счет прямого ингибирования трансляции. Сегодня описаны уже более 1000 различных микро-РНК с доказанными регуляторными функциями, среди которых наиболее важными при сердечно-сосудистой патологии считаются miR-17, miR-92a, и miR-126, которые экспрессируются в эндотелиальных клетках, miR-145 — в гладкомышечных и miR-133 и miR-208a — в кардиомиоцитах [36]. Дальнейшее понимание функции этих молекул будет определять перспективы профилактики и лечения атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний на ближайшие годы. При этом создание молекул, ингибирующих или активирующих свойства микро-РНК, пока находится в стадии ранних разработок.

Помимо разработки специфических антагонистов данных молекул на основе антисенс-терапии (антисмысловой терапии) или антагомиров, которые уже активно тестируются в эксперименте и клинических исследованиях ранних фаз, следует отметить, что исследования последних лет показали, что классическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний, включая назначение статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, оказывает влияние на функцию микро-РНК. В частности, такая микро-РНК, как miR146a/b, вовлеченная в процесс клинической манифестации атеросклероза, модулируется назначением статинов и блокадой ренин-ангиотензиновой системы [37].

В эксперименте показано, что гиперэкспрессия miR-23a, miR-23b, miR-24, miR-195 и miR-214 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [38]. При этом гиперэкспрессия miR-1 и miR-133, которые находятся в состоянии даун-регуляции при патологических состояниях, инициирует процесс гипертрофии миокарда, тогда как отсутствие miR-133 усиливает гипертрофию на моделях [38]. Также было показано, что miR133 функционирует как индуктор гипертрофии миокарда, и ингибирование ее эндогенного образования может иметь клинически благоприятный эффект. Трудность разработки препаратов, модулирующих активность микро-РНК, заключается в том, что каждая такая молекула уча-

ствуется в посттранскрипционной регуляции более 100 различных матричных РНК [4]. Поэтому любые попытки изменить количество синтезируемого белка, воздействуя на регуляторные микро-РНК, могут столкнуться с сопутствующим изменением экспрессии множества других генов. В связи с этим на данной стадии подобные разработки, как правило, касаются определенного типа клеток, и весьма перспективной считается разработка таргетной доставки антагомиров.

Одним из первых исследований, показавших возможную связь микро-РНК с АГ, стало исследование по miRNA-21, экспрессия которой регулируется ангиотензиногеном [39]. Позднее было показано, что miR-124 и miR-135a подавляют экспрессию гена минералкортикоидного рецептора MR NR3C2 96. Повышение уровня miR-320 и miR-26b и снижение miR21 наблюдаются у Dahl сольчувствительных крыс 98 в модели АГ, вызванной повышенным потреблением соли. Для miR-320 мишенью является ген инсулиноподобного фактора роста 1 [40].

Целый ряд микро-РНК задействован в процессах ремоделирования сосудистой стенки (miR-143, miR-145, miR-21, miR-133, и miR-1) 99. Что касается детекции микро-РНК в экстракте мононуклеаров крови, то для больных АГ показано снижение экспрессии miR-143, miR-145 и miR-133 и повышение экспрессии miR-21 и miR-1 [41].

Недавно еще одна микро-РНК — miR-181a — стала рассматриваться как потенциальный медиатор при АГ, так как было показано, что у больных АГ экспрессия этой микро-РНК в почке существенно снижена, что сопровождается большей экспрессией ренина [42]. Несколько микро-РНК связаны с метаболизмом кортизола и альдостерона в надпочечниках (табл.), так как имеется несколько мест связывания для них на генах ключевых ферментов стероидогенеза. Семейство miR-30 принимает участие в морфогенезе сердца и notch-сигналинге и может быть связано с повышением сосудистого сопротивления [43].

С учетом всей сложности метаболических путей, участвующих в регуляции артериального давления, сегодня очевидно, что целый ряд так называемых некодирующих РНК может быть вовлечен в эти процессы, способствуя развитию АГ.

lncRNAs

Современные исследования сосредоточены на еще одном новом регуляторе экспрессии генов — длинных некодирующих РНК (lncRNAs), которые имеют в составе более 200 оснований. Они представляют собой один из подклассов транскриптов, который образуется в ядре в существенно меньшем

количестве, чем участки генома, кодирующие белки. Эти молекулы принимают участие в многокомпонентной сети факторов, модулирующих транскрипционный статус хромосомы в целом. lncRNAs могут контролировать состояние хроматина и специфических хромосомных локусов [44]. Они также участвуют в модуляции трансляции, сплайсинге РНК и ее деградации [44]. Исследования роли данных молекул в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и разработка подходов к их регуляции в настоящее время только начались, наиболее перспективным направлением представляется изучение их роли в развитии сердечной недостаточности.

РНК-эпигенетика

Еще одним довольно новым механизмом эпигенетических влияний стала так называемая РНК-эпигенетика [4]. Транспортная и матричная РНК могут подвергаться метилированию во множестве позиций азотистых оснований, а также в самой рибозе, и этот процесс приводит к изменению их функции. Метилирование РНК отвечает за стабилизацию, усиление функции и контроль качества РНК. В ряде случаев метилирование приводит к изменениям четвертичной структуры и процессов распознавания молекул РНК. Изучение роли данного механизма в происхождении заболеваний в настоящее время находится в самом начале пути, но открывает совершенно новые перспективы для коррекции внутриклеточной регуляции патологических процессов.

Заключение

В настоящее время определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции и разрабатываются подходы воздействия на специфические мишени различных эпигенетических компонентов — метилирование ДНК, модификацию гистонов и РНК-регуляцию. Некоторые молекулы уже находятся в стадии клинического изучения и даже одобрены к применению, прежде всего в онкологии [45, 46]. Исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний находятся в стадии активного изучения и ранних разработок, появляются новые игроки в данной сфере, в частности, так называемые медиаторы, представляющие собой многокомпонентные комплексы, которые регулируют транскрипцию, координируя связывания РНК-полимеразы с промоторами через специфические для конкретных генов активаторы или супрессоры. Именно эти комплексы недавно были показаны как эпигенетические регуляторы, модулирующие архитектуру хроматина. Эпигенетические механизмы ответственны не только за развитие и дифференци-

ровку сердечно-сосудистых событий, формирование патологий, но и за регенераторный потенциал органов и тканей при их повреждении, за поддержание плюрипотентности и самообновление клеточных популяций. Современные технологии, в частности, секвенирование нового поколения, дает нам возможность быстро получать информацию не только о строении генома, но и об эпигеноме, обеспечивая возможность роста исследований в области эпигенетики. Накопление новых данных поможет сформировать новые концепции развития заболеваний и создать новые инструменты их профилактики и лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявила об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declared no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *J Am Med Assoc.* 2008;299(11):1345–1350.
2. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med.* 2013;34(4):883–901.
3. Birney E. Chromatin and heritability: how epigenetic studies can complement genetic approaches. *Trends Genet.* 2011;27(5):172–176.
4. Rasool M, Malik A, Naseer MI, Manan A, Ansari S, Begum I et al. The role of epigenetics in personalized medicine. *BMC Med.* 2015;8(Suppl 1):S5.
5. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res.* 2012;110(3):483–495.
6. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr.* 2002;132(8):2382S–2387S.
7. Liang M, Cowley AW Jr, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Epigenomics of hypertension. *Semin Nephrol.* 2013;33(4):392–9.
8. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature.* 1986;321(6067):209–213.
9. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science.* 2001;293(5532):1068–1070.
10. Baccarelli A, Rienstra M, Benjamin EJ. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(6):567–573.
11. Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, Nowak S, Gawronska I, Jablecka A et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit.* 2010;16(3):CR149–CR155.
12. Terry MB, Delgado-Cruzata L, Vin-Raviv N, Wu HC, Santella RM. DNA methylation in white blood cells: association with risk factors in epidemiologic studies. *Epigenetics.* 2011;6(7):828–837.
13. Branco MR, Ficz G, Reik W. Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nat Rev Genet.* 2012;13(1):7–13.
14. Song CX, Yi C, He C. Mapping recently identified nucleotide variants in the genome and transcriptome. *Nat Biotechnol.* 2012;30(11):1107–1116.
15. Valinluck V, Tsai HH, Rogstad DK, Burdzy A, Bird A, Sowers LC. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). *Nucleic Acids Res.* 2004;32(14):4100–4108.
16. Liu Y, Liu P, Yang C, Cowley AW Jr, Liang M. Base-resolution maps of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine in Dahl S rats: effect of salt and genomic sequence. *Hypertension.* 2014;63(4):827–838.
17. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, González A, Mosso LM, Lagos ET et al. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2501–2507.
18. Baserga M, Kaur R, Hale MA et al. Fetal growth restriction alters transcription factor binding and epigenetic mechanisms of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a sex-specific manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299:R334–342.
19. Stewart PM. Cortisol as a mineralocorticoid in human disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69(1–6):403–408.
20. Lee HA, Baek I, Seok YM, Yang E, Cho HM, Lee DY et al. Promoter hypomethylation upregulates Na1-K1-2Cl- cotransporter 1 in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(2):252–257.
21. Garg P, Martin CF, Elms SC, Gordon FJ, Wall SM, Garland CJ et al. Effect of the Na-K-2Cl cotransporter NKCC1 on systemic blood pressure and smooth muscle tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(5):H2100–2105.
22. Cho HM, Lee HA, Kim HY, Han HS, Kim IK. Expression of Na1-K1-2Cl- cotransporter 1 is epigenetically regulated during postnatal development of hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(12):1286–1293.
23. Riviere G, Lienhard D, Andrieu T, Vieau D, Frey BM, Frey FJ. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation. *Epigenetics.* 2011;6(4):478–489.
24. Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T et al. Dynamic CCAAT/enhancer binding protein-associated changes of DNA methylation in the angiotensinogen gene. *Hypertension.* 2014;63(2):281–288.
25. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation.* 2006;114(24):2572–2574.
26. Zhang LN, Liu PP, Wang L, Yuan F, Xu L, Xin Y et al. Lower ADD1 gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63455.
27. Dasgupta C, Chen M, Zhang H, Yang S, Zhang L. Chronic hypoxia during gestation causes epigenetic repression of the estrogen receptor-alpha gene in ovine uterine arteries via heightened promoter methylation. *Hypertension.* 2012;60(3):697–704.
28. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, Kahle KT, Hoffmann KE, Toka HR et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet.* 2006;38(10):1124–1132.
29. Li C, Li Y, Li Y, Liu H, Sun Z, Lu J et al. Glucocorticoid repression of human with no lysine (K) kinase-4 gene expression is mediated by the negative response elements in the promoter. *J Mol Endocrinol.* 2008;40(1):3–12.
30. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1148–1155.
31. Abrahams JM, Lenart CJ, Tobias ME. Temporal variation of induction neurogenesis in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res.* 2009;31(5):528–533.
32. Akechi T, Momino K, Yamashita T, Fujita T, Hayashi H, Tsunoda N et al. Contribution of problem-solving skills to fear of recurrence in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):205–210.

35. Pojoga LH, Williams JS, Yao TM, Kumar A, Raffetto JD, do Nascimento GR et al. Histone demethylase LSD1 deficiency during high-salt diet is associated with enhanced vascular contraction, altered NO-cGMP relaxation pathway, and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H1862–871.
36. Dorn LE, Watson MA, Margulies KB, Dorn GW. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263–1271.
37. Shirodkar AV, Marsden PA. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):209–215.
38. Sucharov C, Bristow MR, Port JD. MiRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):185–192.
39. Romero DG, Plonczynski MW, Carvajal CA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cells. *Endocrinology*. 2008;149(5):2477–2483.
40. Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nature reviews. Cardiology*. 2009;6(6):419–429.
41. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, Parthenakis FI, Vardas PE. Differential expression of vascular smooth musclemodulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;28(8):510–516.
42. Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, Zukowska-Szczechowska E, Yang YH, Charchar FJ et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension*. 2011;58(6):1093–1098.
43. Jiang Q, Lagos-Quintana M, Liu D, Shi Y, Helker C, Herzog W et al. miR-30a regulates endothelial tip cell formation and arteriolar branching. *Hypertension*. 2013;62(3):592–598.
44. Batista PJ, Chang HY. Long Noncoding RNAs. *Cell Address Codes Develop Dis Cell*. 2013;152(6):1298–1307.
45. Bannister AJ, Kouzarides T. Reversing histone methylation. *Nature*. 2005;436(7054):1103–1106.
46. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381–395.
47. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, Guarini P, Castagna A, Ravagnani V et al. Epigenetic control of 11 betahydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):323–327.
48. Sober S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(1):727–732.
49. Di Castro S, Scarpino S, Marchitti S, Bianchi F, Stanzione R, Cotugno M et al. Differential modulation of uncoupling protein 2 in kidneys of stroke-prone spontaneously hypertensive rats under high-salt/low-potassium diet. *Hypertension*. 2013;61(2):534–541.
50. Ling S, Nanhwan M, Qian J, Kodakandla M, Castillo AC, Thomas B et al. Modulation of microRNAs in hypertension-induced arterial remodeling through the beta1 and beta3-adrenoreceptor pathways. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;65:127–136.
51. Jackson KL, Marques FZ, Watson AM, Palma-Rigo K, Nguyen-Huu TP, Morris BJ et al. A novel interaction between sympathetic overactivity and aberrant regulation of renin by miR-181a in BPH/2J genetically hypertensive mice. *Hypertension*. 2013;62(4):775–781.
52. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2007;81(2):405–413.
53. Robertson S, MacKenzie SM, Alvarez-Madrazo S, Diver LA, Lin J, Stewart PM et al. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex. *Hypertension*. 2013;62(3):572–528.

Информация об авторе:

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.