

Епігенетика артеріальної гіпертензії

М.В. Хайтович¹, А.П. Бурлака², В.С. Потаскалова¹

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ;

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є.Кавецького НАН України, Київ; e-mail: mykola.khaitovych@ntu.ua

В огляді літератури узагальнено сучасні дані щодо ролі епігенетичних впливів (метилування ДНК, посттрансляційна модифікація гістонів, РНК-інтерференція) у механізмах розвитку первинної артеріальної гіпертензії (АГ). Зазначено участь оксидативного стресу (ОС) у порушенні транскрипційної та епігенетичної регуляції при АГ; роль гіпергомоцистеїнемії (гомоцистеїн – побічний епігенетичний продукт метилування білка ДНК/РНК) у формуванні судинної жорсткості. Розглянуто механізми регуляції цитопротекторної функції аутофагії. На основі епігенетичних впливів перспективними є напрями: 1) профілактики та лікування АГ за використання ресвератролу (активує SIRT1 і зменшує ОС, підвищує активність ендотеліальної NO-синтази); фолатів (попереджують гіпометилування ДНК); пробіотиків (впливають на мікроРНК); мелатоніну (зменшує дизметилування промотора ендотеліальної NO-синтази); 2) попередження прогресування захворювання – застосування інгібіторів метилування ДНК та модуляторів аутофагії (зменшують фіброз і гіпертрофію міокарда).

Ключові слова: епігенетика; артеріальна гіпертензія.

Відомо про значення спадковості у розвитку первинної артеріальної гіпертензії (АГ). За останні 20 років проведена велика кількість досліджень з вивчення ролі поліморфізмів різних генів-кандидатів у генезі захворювання. Однак фенотипічні особливості часто не пов'язані зі змінами послідовності ДНК [1].

Епігенетика вивчає особливості експресії генів при сталому генетичному коді за рахунок зміни третинної структури ДНК-ланцюга і, таким чином, доступності ДНК для молекул. Модулювання генної експресії через модифікацію епігеному і структурні зміни хроматинної архітектури є частиною відповіді клітини на дію факторів зовнішнього середовища. Епігенетичні впливи відіграють ключову роль в ембріогенезі і геномному імпринтингу. Відомо, що організм найбільш чутливий до дії різних факторів протягом періоду пре- і раннього постнатального

розвитку. Відповідно виникає активуючий або репресуючий епігенетичний вплив на експресію генів [2]. Так, доведено, що метаболічні порушення часто викликаються змінами внутрішньоматкових умов [3]. Внутрішньоутробне середовище діє на післяпологовий ріст через трансгенераційні епігенетичні модифікації [4]. До епігенетичних впливів відносяться (але не обмежуються ними) метилування ДНК, посттрансляційна модифікація гістонів, РНК-інтерференція (регуляція на транскрипційному або посттранскрипційному рівнях через мікроРНК) [5,6].

Метилування ДНК

На культурах тканин та моделях тварин встановлено, що найбільш важливу роль в епігенетичних проявах відіграє метилування ДНК[5]. За фізіологічних умов цей механізм забезпечує відносно швидкі спадкові зміни

в експресії генів у відповідь на такі фактори навколишнього середовища, як харчування або спосіб та умови життя. Метилування, як правило, призводить до пригнічення активності гена, а деметилування – до його активації [2].

Як відомо, третинна структура ДНК складається із хроматину, комплексу ДНК, гістонів та інших хромосомних білків, а також невеликої кількості РНК. Основним компонентом хроматину є нуклеосома, яка включає октамер, що містить дві копії кожного з гістонових білків H2A, H2B, H3 і H4 [7], а також 146 пар основ ДНК, які намотуються навколо цієї серцевини протеїну. Гени, що кодуєть певні білки, у хромосомах різних організмів формують кластери (групи зчеплення). Ці структури розподілені за хромосомами випадково, але набір генів у їх середині завжди однаковий. Структура хроматину може залежати від різних модифікацій, у тому числі зворотних посттрансляційних процесів ацетилювання та деацетилювання ДНК-зв'язуючих білків [8].

Метилування ДНК асоціюється із тривалим пригніченням транскрибування певних генів: 1) зменшенням доступності ДНК для факторів транскрипції та 2) залученням до метильованих острівків метил-зв'язуючих білків, які взаємодіють із гістоновими деацетилазами і забезпечують залучення корепресивних білків, що пригнічують транскрипцію [7].

Посттрансляційна модифікація гістонів

Гістон – простий білок, який складається приблизно на 50% із хроматину. Нуклеосомний кор утворюється при огортанні октамера гістонів двонитковою спіраллю ДНК на 1,5 оберти, окремо долучається додатковий білок – гістон H1, який дуже багатий на лізин. H2A і H2b містять помірну його кількість, H3 – цистеїн і аргінін, натомість H4 багатий на аргінін і гліцин. Для утримання ДНК на білковому корі існує 12 точок, що забезпечують електростатичну взаємодію з ним. Для

стабілізації цієї структури потрібний додатковий позитивний заряд на «хвостах», які не належать до глобулярної частини гістонів. Хвости гістонів доступні для ферментів. Гістони можуть хімічно модифікуватись за допомогою приєднання до певних амінокислотних залишків різних хімічних груп (метильних, ацетильних, фосфатних).

Зміна «гістонового коду» є ланкою таких клітинних процесів, як транскрипція (зчитування інформації з ДНК) і репарація (відновлення пошкодженої ДНК). Метилування відбувається, як правило, за лізиновими залишками гістона H3. До позитивно зарядженого лізину може бути приєднано від одного до трьох метильних залишків (відповідають за це гістонметилтрансферази), при цьому його позитивний заряд зберігається. Деметилази виконують зворотну реакцію. Ацетилювання здійснюється за тими ж залишкам лізину, але при цьому позитивний заряд зникає і виникає нейтралізація. Фосфорилування відбувається за амінокислотними залишками серину. Як тільки з лізинів, що входять до складу «хвостів» гістонів, знімається заряд, одразу вся система втрачає стабільність.

Зниження спорідненості ацетилюваних гістонів з ДНК модулює структуру хроматину і збільшує транскрипційну активність генів. Навпаки, деацетилювання гістонів пов'язано із зниженням транскрипційної активності і гетерохроматизацією [2]. Модифікація гістонів і метилування ДНК спільно визначають особливості упаковки хроматину, від якої, в свою чергу, залежить те, які гени або набори генів транскрибуються [2]. Модифікація гістонів може носити локальний або глобальний характер. У останньому випадку, залежно від виду хімічної модифікації білків-гістонів, утворюється або еухроматин, або гетерохроматин [7].

Еухроматин виступає як деконденсований хроматин, тобто транскрипційно активний. Гетерохроматин добре конденсується і, отже, є «мовчазним», транскрипційно неактивним, в ньому лише зберігається інформація. Епіге-

нетична активація переважно призначена для еухроматину, в той час як гетерохроматин, в першу чергу, пов'язаний із репресивними епігенетичними впливами. Порядок включення і виключення генів, що входять в певний домен, залежить від ступеня модифікації хроматину цього домену та сусіда зліва і справа, тому функціонування гена визначається щільністю упаковки ділянки ДНК, що його містить. Ця щільність у свою чергу визначається хімічною модифікацією гістонів.

Гістони можуть бути переносниками сигналів для метилювання генома [9]. За певними хімічними модифікаціями гістонів клітина отримує сигнал про пошкодження ДНК і необхідність залучати відповідні ферменти для її репарації щоб запобігати загибелі клітини. Так, метилювання гістона H3 за K4 (за 4-им лізином), є важливим для взаємодії з різними білками, що дають сигнал для проведення транскрипції (зчитування інформації з ДНК), а в K9 положенні – для вимикання. Так, метилювання лізину у 27-му положенні гістона H3 сприяє утворенню гетерохроматину і виключенню роботи генів.

Гістондеацетилази (HDACs) – сімейство ферментів, епігенетичний регулятор транскрипції генів. HDACs видаляють ацетильні групи із залишків лізину гістонових білків, що дає змогу ДНК більш щільно обернути гістони. Вони відіграють важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань, оскільки за допомогою модуляції гомеостазу клітин судин, наприклад, проліферації, міграції та апоптозу ендотеліальних клітин (ЕК) та гладеньком'язових клітин (ГМК) [10], регулюють імунні реакції і аутофагію [8].

Роль мікроРНК в епігенетичній регуляції

Останнім часом активно вивчається роль експресії мікроРНК у діагностиці та лікуванні атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда [11,12].

МікроРНК – це невеликі, довжиною 19-25 нуклеотидів, некодуючі молекули РНК, які контролюють експресію близько 60% всіх

генів ссавців. Свою дію вони виявляють через зв'язування з 3'-нетрансльованою ділянкою (3'-UTR) специфічних мРНК, призводячи до їх деградації або репресії трансляції [11]. На першому етапі мікроРНК транскрибується за допомогою РНК-полімерази II (рис.1) з утворенням пре-мікроРНК, яка потім за допомогою комплексу, що складається з ферменту Drosha з РНКазною активністю і DGCR8 (DiGeorge Critical Region 8), перетворюється на 70–100 нуклеотидну довгу шпилькоподібну пре-мікроРНК. Експорт останньої з ядра в цитоплазму опосередковується експортином-5 і його кофактором RAN-GTP (RAsrelated Nuclear protein-Guanosine-5'-TriPhosphate) з подальшим розщепленням, яке опосередковується Dicer (ендонуклеазою із сімейства РНКазы III) і її партнером TRBP (Transactivator RNA Binding Protein) з утворенням дволанцюгової зрілої 22-нуклеотидної мікроРНК. Після цього мікроРНК зв'язується з RISC (RNA-Induced Silencing Complex), в результаті чого розщеплюється

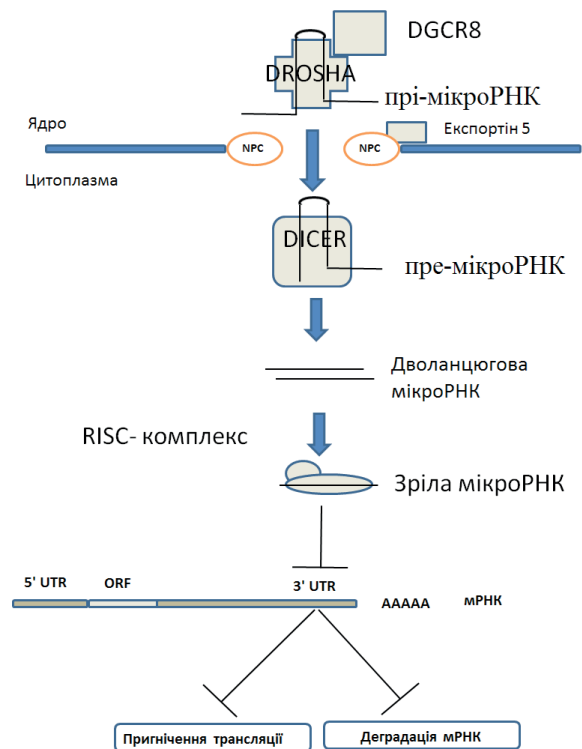


Рис. 1. Біогенез мікроРНК [12]

на два ланцюги. Один ланцюг, як правило, деградує, а інший і асоційований з ним RISC зв'язуються з мРНК-мішенню, призводячи або до її розщеплення (в окремих випадках), або до блокування трансляції.

Різні кластери мікроРНК кількісно змінюють експресію генів, пригнічуючи або активуючи основні процеси, пов'язані з розвитком патології. Кожна мікроРНК регулює окремих каскад генів. Деякі групи мікроРНК можуть брати участь у регуляції декількох процесів на клітинному рівні [12]. Порушення у процесі експресії, які призводять до зниження або підвищення рівня певних мікроРНК; мутації у ділянці зв'язування мікроРНК з мРНК-мішенню спричиняють різні патологічні стани або супроводжують їх.

Основні епігенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії

Нині отримано багато нових даних щодо ролі епігенетичних механізмів регуляції судинного тонуусу в нормі, а також при серцево-судинних захворюваннях, в т.ч. – АГ [1,13]. Навколишнє середовище впливає на серцево-судинну систему, може викликати такі патологічні стани, як атеросклероз або інфаркт міокарда [14]. Описано особливості нейропластичності під впливом зовнішніх факторів для регуляції артеріального тиску (АТ) [15]. Так, встановлено, що протейни Dot1 (ключові білки-модифікатори хроматинової структури) мають різноманітні функції, в тому числі регулюють клітинний цикл, клітинну проліферацію, реплікацію ДНК, апоптоз та контроль АТ [16]. Доведено роль гіпометилування проліферуючих ГМК судин при атеросклерозі та зміни метилування у рецепторі естрогенів α і β при судинних захворюваннях [17].

Низка факторів ризику атеросклерозу, в тому числі гіперліпідемія, цукровий діабет і АГ, пошкоджують ендотелій судин за рахунок перепрограмування його транскриптом [18]. Специфічні функції метилування ДНК у регуляції експресії, пов'язаних із АГ, ге-

нів у промоторному сайті було описано для генів 11- β -гідроксистероїддегідрогенази (HSD11B2), соматичного ангіотензинперетворюючого ферменту, Na^+ - K^+ -2Cl⁻-котранспортера 1 (NKCC1), ангіотензиногену, α -адуцину тощо [5]. Так, доведено участь NKCC1 у регуляції внутрішньоклітинної концентрації хлоридів в ГМК судин [19].

Дослідження експресії 32 різних мікроРНК дало змогу встановити, що епігенетичні зміни, індуковані плацентарними ускладненнями перебігу вагітності, можуть спровокувати надалі кардіоваскулярні і цереброваскулярні захворювання у потомства [20]. Поліморфізм $\text{A}^{1166\text{C}}$ (rs5186) призводить до пригнічення мікроРНК-155-опосередкованого регулювання та гіперекспресії гена ATR1, що є однією із ланок АГ і неефективності медикаментозної терапії [21, 22].

На рис. 2 представлено основні епігенетичні механізми розвитку АГ. Значне CpG-метилування промотора HSD11B2 зменшує його експресію, що сприяє порушенню метаболізму кортизолу в кортизон у нирках. Кортизол може активувати рецептори до мінералокортикоїдів, збільшувати реабсорбцію натрію і викликати АГ. Експресія гена, що кодує NKCC1, також залежить від CpG-метилування промотора. Якщо відмічається низьке CpG-метилування промотора гена NKCC1 в ЕК та ГМК (гладеньком'язові клітини) судин, це викликає звуження судин. Специфічне деацетилювання гістонів промотора WNK (with no K – лізинкіназа) в nGRE може зменшити експресію WNK4, що призводить до зменшення інактивації Na^+ , Cl⁻-котранспорту в нирковій тканині і збільшує реабсорбцію натрію в нирках. МікроРНК (мікроРНК-21, мікроРНК-24 і мікроРНК-135a) пригнічують гени, які пов'язані із контролем АТ.

Фолієва кислота безпосередньо пов'язана із функцію ендотеліоцитів судин продукувати NO і сприяти вазодилатації. Її дефіцит призводить до глобального гіпометилування ДНК, що є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [23]. При

атеросклерозі ГМК судин трансформуються і набувають низку характерних рис ракових клітин (надлишкова експресія протоонкогенів, факторів росту, а також підвищена рухливість клітин) [23].

Також у пацієнтів із АГ порівняно зі здоровими людьми відмічається нижчий вміст 5-метилцитозину в ДНК мононуклеарів периферичної крові [5]. Відомо, що у них часто виявляється гіпергомоцистеїнемія. Гомоцистеїн є проміжним продуктом метаболізму метіоніну, який використовується для синтезу S-аденозилметионіну (донор метильних груп

для метилювання ДНК), що перетворюється в гомоцистеїн і S-аденозилгомоцистеїн. Останній є інгібітором процесу метилювання. Гіпергомоцистеїнемія викликає дисбаланс між матриксними металопротеїназами і тканинними їх інгібіторами, що призводить до накопичення колагену в аорті і, в результаті, – до її жорсткості та розвитку АГ [24]. Відомо про роль метаболічного синдрому та цукрового діабету у розвитку АГ. Доведено, що гіперглікемія через епігенетичні впливи викликає прозапальний фенотип ГМК, ЕК судин [25].

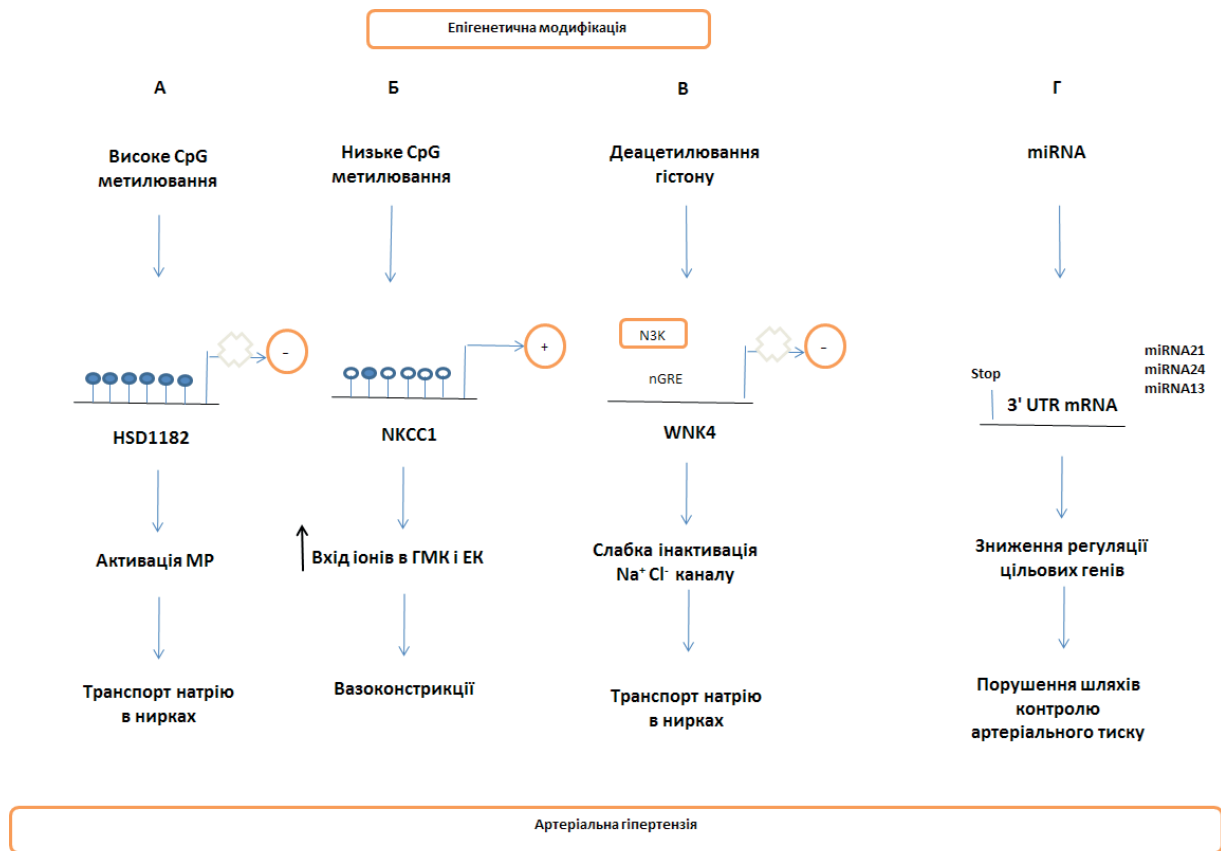


Рис 2. Епігенетична модифікація в специфічних генах, що пов'язані із артеріальною гіпертензією [5]: MP – рецептори мінералокортикоїдів; nGRE – негативний елемент у відповідь на глюкокортикоїди; HSD11B2 – ген 11-β-гідроксистероїддегідрогенази 2: А. Значне CpG-метилювання промотора HSD11B2 зменшує його експресію, що сприяє порушенню метаболізму кортизолу в кортизон у нирках. Кортизол може активувати рецептори до мінералокортикоїдів, збільшувати реабсорбцію натрію і викликати АГ. Б. Експресія гена, що кодує NKCC1, також залежить від CpG-метилювання промотора. Якщо відмічається низьке CpG-метилювання промотора гена NKCC1 в ендотеліальних клітинах та гладеньком'язових клітинах судин, це викликає звуження судин. В. Специфічне деацетилювання гістонів промотора WNK в nGRE може зменшити експресію WNK4, що призводить до зменшення інактивації Na⁺, Cl⁻-котранспорту в нирковій тканині і збільшує реабсорбцію натрію в нирках. Г. мікроРНК може пригнічувати експресію генів-мішеней: мікроРНК-21, мікроРНК-24 і мікроРНК-135а пригнічують гени, які пов'язані із контролем артеріального тиску

Найбільш негативно зарядженою субфракцією людського ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ) є L5. Можливо саме тому вона є єдиною субфракцією ЛПНЩ, здатною індукувати апоптоз в культивованих ЕК судин за допомогою інгібування транскрипції фактора росту фібробластів-2 (FGF2). L5 через CpG метилювання промотора гена FGF2 пошкоджує функції ендотеліоцитів коронарних артерій людини, але цей вплив може бути зменшений низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти [26].

Встановлено, що промотор eNOS здійснює епігенетичний контроль за модифікацією гістонів проангіогенних клітин [27]. Також вивчаються механізми пошкодження під впливом альдостерону гену мішені α -субодиниці епітеліального Na^+ -каналу (ENaC), що визначає зміни транскрипції [28].

Широко досліджується роль порушень окисно-відновної сигналізації прозапальних кіназ і транскрипційних факторів, аутофагії/апоптозу, епігенетичних змін при серцево-судинних захворюваннях [10]. Як відомо, унікальним впливом навколишнього середовища є гіпоксія. Нестача кисню викликає глобальні зміни у складній регулюючій мережі транскрипційних факторів і сигнальних білків, що відображається на координації клітинної адаптації за допомогою метаболізму, проліферації, репарації ДНК і апоптозу. Гіпоксія також є важливим проксимальним регулятором біогенезу і функцій мікроРНК [29]. Цей стан впливає на певну групу мікроРНК (huroxamiR), регулюючи їх транскрипцію, дозрівання і функції [29]. Такі транскрипційні чинники, як індукований гіпоксією фактор (HIF), безпосередньо активує транскрипцію цих мікроРНК. Гіпоксія також сприяє деметилюванню ДНК, що також впливає на їх транскрипцію [29].

При гіпоксії активізується утворення у мітохондріях активних форм кисню (АФК), тобто розвивається оксидативний стрес (ОС). Останній нерозривно пов'язаний із дисфункцією мітохондрій, а мітохондрія є

як генератором, так і мішенню для АФК. Пошкодження мітохондрій є значимим фактором виникнення клітинної смерті, старіння, і розвитку прозапального фенотипу стінки судини [30].

Доведено, що мітохондріальне регулювання SIRT1 забезпечує епігенетичну регуляцію ендотеліального фенотипу. Сиртуїни ущільнюють гістонний каркас нуклеосом і здійснюють дві основні функції: 1) попереджують експресію тих генів, продукти яких в цей момент клітині не потрібні чи шкідливі; 2) усувають поломки ДНК, викликані АФК [31].

Відомо, що miR-210 бере участь як у регуляції мітохондріального метаболізму, так і у модуляції продукції АФК [12]. На різних моделях тварин було встановлено, що ОС у період вагітності пов'язаний з раннім розвитком ендотеліальної дисфункції у потомства [32]. АФК-залежні сигнальні шляхи через порушення транскрипційної та епігенетичної регуляції забезпечують низькоінтенсивне запалення, активацію тромбоцитів і дисфункцію ендотелію [33].

Нами встановлено, що тяжкість АГ асоціюється зі ступенем мітохондріального ОС і корелює з інтенсивністю факторів ризику окисного впливу [34]. Так, пошкодження мітохондріальної ДНК при електромагнітному опроміненні надвисокочастотного діапазону є значимим фактором розвитку АГ і гіпертензивного ураження органів-мішеней.

Для оцінки рівня мітохондріального ОС при АГ нами було обстежено 40 хворих чоловіків, які працювали за умов впливу електромагнітного опромінення надвисокочастотного діапазону (середній вік $36,7 \pm 5,5$ роки) та 40 практично здорових чоловіків відповідного віку. Визначали добову екскрецію з сечею 8-оксо-2'-дезоксогуанозину (8-ОНdG) і 8-оксогуаніну (8-охоG). Встановлено, що в середньому у сечі пацієнтів із АГ, порівнюючи з показниками контрольної групи, вміст 8-ОНdG та 8-охоG вірогідно був вищим: $14,19 \pm 8,62$ і $7,80 \pm 8,62$ щодо $0,79 \pm 0,39$ та $1,51 \pm 0,61$ нмоль/кг відповідно [35].

Роль аутофагії у епігенетичній регуляції при серцево-судинних захворюваннях

Як відомо, аутофагія є еволюційно консервативним лізосом-опосередкованим процесом, який забезпечує деградацію цитоплазматичних компонентів, тим самим сприяючи клітинному та тканинному гомеостазу і довголіттю. Вона відіграє важливу роль репрограмуванні соматичних клітин: тонко регулює процес переведення диференційованих клітин у плюрипотентний стан і забезпечує комплексні зміни транскрипційної активності і епігенетичних впливів [36, 37]. Цей процес є багатоетапним і регулюється на декількох рівнях, в тому числі посттрансляційному, для підтримки клітинного гомеостазу за участю датчика поживних речовин TOR. У свою чергу, консервативні транскрипційні фактори, зокрема, транскрипційний фактор TFEB і фактор транскрипції FOXO контролюють експресію багатьох пов'язаних із аутофагією генів [38].

Порушення регуляції кардіальної аутофагії пов'язано із серцево-судинними захворюваннями, у тому числі – із гіпертрофією міокарда. Надлишкова експресія мікроРНК-199А перешкождала аутофагії кардіоміоцитів (впливаючи на сигнальний комплекс GSK3 β)/TOR і викликала гіпертрофію міокарда [39].

Можливості профілактики та лікування АГ через епігенетичні впливи

Важливим аспектом епігенетичних механізмів є те, що вони – потенційно оборотні і можуть бути змінені раціоном харчування, екологічними факторами і взаємодіями генотипу і середовища [5, 40]. Результати останніх досліджень вказують на позитивні ефекти епігенетичних модуляторів за різних захворювань [41]. Зокрема, ОС є мішенню багатьох кардіопротекторних лікарських засобів [42]. Описано нові біологічно активні вазо- та кардіопротекторні речовини на основі пептидів. Вони можуть регулювати експресію сигнальних молекул – молекулярних маркерів серцево-судинних захворювань [11].

Фізичні вправи та раціональне харчування синергічні у пом'якшенні захворювань. Фізичні вправи сприяють продукції екзосом, які містять мікроРНК. Нутрієнти та вітаміни В6 і В12 регулюють метаболізм гомоцистеїну. Зменшення надходження в організм ЛПНЩ і харчової солі, достатній вміст у їжі фолієвої кислоти або ресвератролу – це ті харчові чинники, які мають велике значення в профілактиці серцево-судинних захворювань [23, 43]. Фолати разом із метіоніном забезпечують виробництво S-аденозилметіоніну, який є донором вуглецю для метилювання ДНК [44]. Призначення мелатоніну попереджує порушення метилювання eNOS і відновлює концентрацію оксиду азоту в крові [45].

Лікування самиць щурів зі спонтанною АГ під час вагітності та періоду лактації пентаеритритолом тетранітратом не впливало на АТ самців у посліді, тоді як у самиць посліду у віці 6-8 міс відмічено персистуюче його зниження. Це пояснюється регуляторним епігенетичним впливом (покращення ацетилювання лізину 27 H3 і триметилювання лізину 4 H3) та транскрипційною активністю (покращення прикріплення ДНК-направленої РНК-полімерази II до транскрипційного старт сайту генів), що призвело до підвищення рівня в аорті eNOS, мітохондріальної супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази-1, і гемоксигенази-1 [46]. Доведено, що нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту, впливаючи на певні мікроРНК, сприяє зменшенню підвищеного АТ [47].

Ресвератрол – фактор рослинного походження, який знаходиться в основному в шкірці винограду і червоному вині, а також вітаміни є важливими як для профілактики, так і лікування серцево-судинних захворювань. Перевага їх використання полягає в тому, що вони практично не мають побічних ефектів. Антиоксидантні ефекти ресвератрола пояснюються активацією SIRT1, дією на ЛПНЩ, попередженням і зменшенням ініціації атеросклерозу. Впливаючи на ген SIRT1, ресвератрол зменшує утворення АФК і

запалення через інгібування сигналів NF- κ B і зниження рівня експресії ICAM-1 і VCAM-1. Доведено, що ресвератрол підвищує активність eNOS і підтримує нормальну функцію ендотелію [48].

Була синтезована активна молекула RVX-208, яка через епігенетичні механізми підвищує вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності [49]. Надлишкова експресія гена, пов'язаного з аутофагією 5 (Atg5), послаблювала гіпертрофічний вплив на кардіоміоцити надекспресії мікроРНК-199А. Активації аутофагії з використанням рапаміцину було достатньо, щоб зменшити гіпертрофію серця у трансгенних мишей мікроРНК-199А [39].

В умовах прогресування фіброзу та гіпертрофії міокарда внаслідок АГ позитивний вплив викликають інгібітори метилювання ДНК. Так, відмічено покращення кількох ехокардіографічних показників, пов'язаних із гіпертрофією і діастолічною дисфункцією міокарда у щурів, яким вводили 5-азацидин. Ці дані набули пояснення внаслідок досліджень серцевих фіброblastів шлуночків серця *in vitro*, при яких було вивлено зменшення вмісту колагену I і III, α -актину гладеньких м'язів [50].

Отже, багатьма дослідженнями доведено роль епігенетичних факторів у розвитку АГ. Водночас правильне застосування епігенетичних напрямів (модулювання змін навколишнього середовища, зміни способу життя, дієти, застосування антиоксидантів, мелатоніну та пробіотиків тощо) може бути напрямом корекції підвищеного АГ.

Н.В. Хайтович, А.П. Бурлака, В.С. Потаскалова

ЭПИГЕНЕТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В обзоре литературы обобщены современные данные о роли эпигенетических воздействий (метилювання ДНК, посттрансляційної модифікації гістонов, РНК-інтерференції) в механізмах розвитку первичної артеріальної гіпертензії (АГ). Отмечено роль оксидативного стресса (ОС) в нарушении транскрипционной и эпигенетической регуляции при АГ; гипергомоци-

стеинемии (гомоцистеин побочный эпигенетический продукт метилювання белка ДНК / РНК) в формировании сосудистой жесткости. Рассмотрены механизмы регуляции цитопротективной функции аутофагии. На основе эпигенетических воздействий перспективными являются направления: 1) профилактики и лечения АГ при использовании ресвератрола (активирует SIRT1 и уменьшает ОС, повышает активность эндотелиальной NO-синтазы); фолатов (предупреждают гипометилювание ДНК); пробиотиков (влияют на микроРНК); мелатонина (уменьшает диметилювание промотора эндотелиальной NO-синтазы) 2) предупреждения прогрессирования заболевания – использование ингибиторов метилювання ДНК и модуляторов аутофагии (уменьшают фиброз и гипертрофию миокарда).

Ключевые слова: эпигенетика; артериальная гипертензия.

M.V.Khaitovych¹, A.P. Burlaka², V.S.Potaskalova¹

EPIGENETICS OF ARTERIAL HYPERTENSION

The literature review summarizes modern data which deals with the role of epigenetic influences (DNA methylation, posttranslational modification of histones, RNA interference) in case of mechanism of primary arterial hypertension (AH) development. It has been pointed out the contribution of oxidative stress (OS) in disturbance of transcriptional and posttranscriptional regulation in case of AH; the role of hyperhomocysteinemia in formation of vascular stiffness. It has been described the mechanisms of regulation of cytoprotective role of autophagy. Underlying the epigenetic influences, the following approaches are perspective: 1) prophylactic and treatment AH with administration of resveratrol (activates SIRT1 and decreases OS, increases activity of endothelial NO-synthase); folates (prevent hypomethylation of DNA); probiotics (action on microRNA); melatonin (decreases demethylation of endothelial NO-synthase promotor); 2) prevention of disease progression - use of inhibitors of DNA methylation and autophagy modulators (reduce fibrosis and hypertrophy of myocardium).

Key words: epigenetics; arterial hypertension.

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv;* ²*Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

REFERENCES

1. Scherrer U, Rimoldi SF, Sartori C, Messerli FH, Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 393 – 7.
2. Vayserman AM, Voytenko VP, Mehova LV. Epigeneticheskaya epidemiologiya vozrast-zavisimiyh zabolevaniy. *Ontogenez.* 2011, 42 (1): 1–21. [Russian].
3. Smith C.J., Ryckman K.K. Epigenetic and developmental

- influences on the risk of obes. ity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndr and Obes: Targ and Ther.* 2015; 8; 295–302.
4. Leow MK. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics. *Hypertens Res.* 2015; 38(5): 299 – 307.
 5. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015; 165(1): 154 –65.
 6. Nistala R, Hayden MR, Demarco VG, Henriksen EJ, Lackland DT, Sowers JR. Prenatal Programming and Epigenetics in the Genesis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2011; 1(4): 243 – 54.
 7. Belyaeva LE. Epigeneticheskie mehanizmyi i fenotip. Fundamentalnyie i prikladnyie problemyi stressa: materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konf., Vitebsk, 16-17 aprelya 2013g. – Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, 2013: 124-6. [Russian].
 8. Olzscha H, Sheikh S, La Thangue NB. Deacetylation of chromatin and gene expression regulation: a new target for epigenetic therapy. *Crit Rev Oncog.* 2015; 20(1-2): 1–17.
 9. Vanyushin BF. Epigenetika segodnya i zavtra. *Vavil Zhur Genet i Selekt.* 2013; 17 (4/2): 805–832. [Russian].
 10. Yang JY, Wang Q, Wang W, Zeng LF. Histone deacetylases and cardiovascular cell lineage commitment. *World J Stem Cells.* 2015; 7(5): 852–8.
 11. Khavinson VKh, Lin'kova NS, Morozova EA, Gutop EO, Elashkina EV. Molecular mechanisms of cardiovascular disease. *Usp Fiziol Nauk.* 2014; 45(3): 57–65.
 12. Magenta A., Greco S., Gaetano C., Martelli F. Oxidative Stress and MicroRNAs in Vascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(9): 17319–46.
 13. Raftopoulos L, Katsi V, Makris T, Tousoulis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Epigenetics, the missing link in hypertension. *Life Sci.* 2015; 129: 22–6.
 14. Schleithoff C., Voelter-Mahlknecht S., Dahmke I. Mahlkecht U. On the epigenetics of vascular regulation and disease. *Clin Epigen.* 2012; 4: 7.
 15. Johnson AK, Zhang Z, Clayton SC, Beltz TG, Hurley SW, Thunhorst RL, Xue B. The Roles of Sensitization and Neuroplasticity in the Long-Term Regulation of Blood Pressure and Hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 309(11): 1309–25.
 16. Nguyen AT, Zhang Y. The diverse functions of Dot1 and H3K79 methylation. *Genes Dev* 2011; 25: 1345-58.
 17. Kim GH1, Ryan JJ, Archer SL. The role of redox signaling in epigenetics and cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18(15): 1920–36.
 18. Xu Y. Transcriptional regulation of endothelial dysfunction in atherosclerosis: an epigenetic perspective. *J Biomed Res.* 2014; 28(1): 47–52.
 19. Orlov SN., Koltsova SV, Kapilevich LV, Dulin NO, Guskova SV. Kotransporteryi kationov i hlora: regulyatsiya, fiziologicheskoe znachenie i rol v patogeneze arterialnoy gipertenzii. *Usp biolog him.* 2014, 54: 267–98. [Russian].
 20. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Krofta L. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Associated microRNAs Are Dysregulated in Placental Tissues Affected with Gestational Hypertension, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0138383.
 21. Martin M.M., Buckenberger J.A., Jiang J. et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem.* 2007; 282(33): 24262–9.
 22. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M. 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: 405–13.
 23. Duthie SJ. Epigenetic modifications and human pathologies: cancer and CVD. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(1): 47–56.
 24. Narayanan N, Pushpakumar SB, Givvimani S, Kundu S, Metreveli N, James D, et al. Epigenetic regulation of aortic remodeling in hyperhomocysteinemia. *FASEB J.* 2014; 28(8): 3411–22.
 25. Majumder S, Advani A. The epigenetic regulation of podocyte function in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015; 29(8): 1337–44.
 26. Chang PY, Chen YJ, Chang FH, Lu J, Huang WH, Yang TC, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells against atherogenic electronegative LDL via an epigenetic mechanism: a novel cytoprotective role of aspirin in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2013; 99(1): 137–45.
 27. Ohtani K, Vlachoianis GJ, Koyanagi M, Boeckel JN, Urbich C, Farcas R, et al. Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells. *Circ Res.* 2011; 109(11): 1219–29.
 28. Zhang W. Epigenetics of epithelial Na(+) channel-dependent sodium uptake and blood pressure regulation. *World J Nephrol.* 2015; 4(3): 363–6.
 29. Nallamshetty S, Chan SY, Loscalzo J. Hypoxia: a master regulator of microRNA biogenesis and activity. *Free Radic Biol Med.* 2013; 64: 20–30.
 30. Bennett MR. Cell death in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 2779–80.
 31. Marcu R, Kotha S, Zhi Z, Qin W, Neeley CK, Wang RK et al. The mitochondrial permeability transition pore regulates endothelial bioenergetics and angiogenesis. *Circ Res.* 2015; 116(8): 1336–45.
 32. Ortega Ávila JG, Echeverri I, de Plata CA, Castillo A. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin of vascular diseases. *Nutr Rev.* 2015; 73(1): 12–21.
 33. Macconi D, Remuzzi G, Benigni A. Key fibrogenic mediators: old players. Renin-angiotensin system. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014; 4(1): 58–64.
 34. Burlaka AP, Ganusevich II, Khaitovych MV, Burlaka CA, Sidorik CP. Oksidativnij stres ta aktivacija matriksnih

- metalloproteīnaz pri remodeljuvanni sudin u ditej z arterial'noju gipertenzieju. *Pediatr, akusher ta ginekol.* 2006; 2: 47–50. [Ukrainian].
35. Potaskalova VS, Seljuk MM, Burlaka AP, Khaitovykh M.V. Poshkodzhennja mitohondrial'noi DNK aktivnimi formami kisnju u pacientiv iz sercevo-sudinnoju patologijeju, jaki pracjujut' v umovah vplivu elektromagnitnogo viprominjuvannja nadvisokochasotnogo diapazonu. *Krovoob ta gemos.* 2011; 3-4: 94–98. [Ukrainian].
 36. Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J.* 2012;441: 523–40.
 37. Wang S1, Xia P, Rehm M, Fan Z. Autophagy and cell reprogramming. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(9): 1699-713.
 38. Lapierre LR, Kumsta C, Sandri M, Ballabio A, Hansen M. Transcriptional and epigenetic regulation of autophagy in aging. *Autophagy.* 2015; 11(6): 867–80.
 39. Li Z, Song Y, Liu L, Hou N, An X, Zhan D, et al. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation. *Cell Death Differ.* 2015. [doi: 10.1038/cdd.2015.95].
 40. Wang J, Gong L, Tan Y, Hui R, Wang Y. Hypertensive epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Hum Hypert.* 2015. [doi:10.1038/jhh.2014.132].
 41. Tyagi SC, Joshua IG. Exercise and nutrition in myocardial matrix metabolism, remodeling, regeneration, epigenetics, microcirculation, and muscle. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014; 92(7): 521–3.
 42. Santilli F, Guagnano MT, Vazzana N, La Barba S, Davi G. Oxidative stress drivers and modulators in obesity and cardiovascular disease: from biomarkers to therapeutic approach. *Curr Med Chem.* 2015; 22(5): 582–95.
 43. Das M, Das DK: Resveratrol and cardiovascular health. *Mol Aspects Med.* 2010; 31(6): 503–12.
 44. Suzuki H, et al.: DNA methylation and cancer pathways in gastrointestinal tumors. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(12): 1917–28.
 45. Rexhaj E, Pireva A, Paoloni-Giacobino A, Allemann Y, Cerny D, Dessen P, et al. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309(7): 1151-6.
 46. Wu Z, Siuda D, Xia N, Reifenberg G, Daiber A, Münzel T, et al. Maternal treatment of spontaneously hypertensive rats with pentaerythritol tetranitrate reduces blood pressure in female offspring. *Hypertension.* 2015; 65(1): 232–7.
 47. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24(5): 403–9.
 48. Stein S, et al.: SIRT1 reduces endothelial activation without affecting vascular function in ApoE^{-/-} mice. *Aging (Albany NY).* 2010; 2(6): 353–60.
 49. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP, Wong NC, Banach M. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015; 24(10): 1389–98.
 50. Watson CJ, Horgan S, Neary R, Glezeva N, Tea I, Corrigan N, et al. Epigenetic Therapy for the Treatment of Hypertension-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *J Cardio Pharmacol Ther.* 2016; 21(1): 127–37.

Матеріал надійшов до редакції 21.12.2015