

УДК 616

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.324>

ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ЯРЕМЧУК О. В., ТВЕРДА І. І., ФІТЬО Н. Р.

Комунальний заклад вищої освіти Львівської обласної ради «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського», м. Львів, Україна

Для кореспонденції: Тверда Ірина Іванівна, викладач кафедри внутрішньої медицини та управління охороною здоров'я, Комунальний заклад вищої освіти Львівської обласної ради «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського», вулиця Петра Дорошенка, 70, Львів, Львівська область, 79000

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

For correspondence: Tverda Iryna Ivanivna, Lecturer, Department of Internal Medicine and Healthcare Management, Municipal Institution of Higher Education of the Lviv Regional Council "Andriy Krupynskyi Lviv Medical Academy", 70 Petra Doroshenko str., Lviv, Lviv Region, 79000

Резюме. Актуальність. Гіпертонія, багатогранний розлад, на розвиток якого впливають генетичні, епігенетичні та фактори навколишнього середовища, становить значний ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Генетичні складові, а саме численні гени впливають на фенотип артеріального тиску через алельні ефекти окремих генів і взаємодію між генами. **Метою роботи** було визначення основних генетичних факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії. **Результати.** Незважаючи на наявність великої кількості ліків, досягнення ефективного контролю артеріального тиску залишається проблемою сучасної медицини. Саме це спонукає науковців до досліджень щодо визначення генетичних складових патогенезу захворювання і мішеней дії препаратів. Доведено, що як генетичні фактори, так і чинники навколишнього середовища беруть участь у гомеостазі артеріального тиску та розвитку гіпертензії. Встановлені фактори ризику, а саме ожиріння, незбалансоване харчування, куріння, вживання алкоголю, сидячий спосіб життя, надмірне споживання натрію та калію. Сучасні генетичні підходи допомагають зрозуміти основну біологію, встановити головні ланки патогенезу гіпертензії. Науковцями було встановлено, що такі генетичні фактори, як спадковість, генетичні мутації, фактори, що впливають на фенотип, епігенетичні фактори регулюють артеріальний тиск людини. Серед найголовніших є гени, які пов'язані з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостерон та ін.), гени, які відповідають за водно-сольовий баланс, та ті, що контролюють тонус судин (епоксіейкозатрієнова кислота і 20-гідроксіейкозатетраєнова кислота, тощо), гени, які регулюють ожиріння (ренін, альдостерон, глюкокортикоїдний рецептор, альдостеронсинтаза, кінза 1 та глюкокортикоїди). Було визначено, що вивчення гіпертензії та артеріального тиску за допомогою генетичних методів сприяє покращенню інтерпретації та визначенню генетичних факторів ризику, що підвищує клінічну корисність. **Висновки.** Показано, що визначення генетичних факторів покращує прогнозування ризику артеріальної гіпертензії, дає змогу своєчасно визначати групи пацієнтів, які мають фактори і проводити профілактику й ефективне лікування.

Ключові слова: кардіометаболічні фактори ризику, дисліпідемія, гіпертонія, епігенетика, патогенез.

Abstract. Background. Hypertension, a multifaceted disorder influenced by genetic, epigenetic, and environmental factors, poses a significant risk of cardiovascular disease. Genetic components, namely, numerous genes, influence the phenotype of blood pressure through the allelic effects of individual genes and interactions between genes. **The aim** of the study was to identify the main genetic risk factors for the development of hypertension. **Results.** Despite the availability of a large number of medications, achieving effective blood pressure control remains a challenge in modern medicine. This is what motivates scientists to conduct research to determine the genetic components of the disease pathogenesis and the target of drug action. It has been proven that both genetic and environmental factors are involved in blood pressure homeostasis and the development of hypertension. Risk factors have been identified, namely obesity, unbalanced diet, smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle, excessive sodium and potassium intake. Modern genetic approaches help to understand the basic biology and identify the main links in the pathogenesis of hypertension. Scientists have found that genetic factors such as heredity, genetic mutations, factors affecting the phenotype, and epigenetic factors regulate blood pressure. Among the most important are genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin II, renin, angiotensin-converting enzyme, aldosterone, etc.), genes responsible for water-salt balance and those that control vascular tone (epoxyecosatrienoic acid and 20-hydroxyecosatetraenoic acid, etc.), genes that regulate obesity (renin, aldosterone, glucocorticoid receptor, aldosterone synthase, kinase 1, and glucocorticoids). It has been determined that the study of hypertension and blood pressure using genetic methods improves the interpretation and identification of genetic risk factors, which increases clinical utility. **Conclusions.** It has been shown that the identification of genetic factors improves the predic-

tion of the risk of hypertension, timely identification of groups of patients with factors and prevention and effective treatment.

Key words: cardiometabolic risk factors, dyslipidemia, hypertension, epigenetics, pathogenesis.

Вступ

Артеріальна гіпертензія є складним захворюванням, яке розвивається внаслідок взаємодії багатьох генетичних факторів і факторів середовища. Причому значну роль відіграє не тільки генетична, а й епігенетична спадковість. Можна припустити, що артеріальна гіпертензія розвивається як наслідок «помилки» у злагоджених системах регуляції артеріального тиску. Помилки в каскаді молекулярних, біохімічних і генетичних процесів, які регулюють артеріальний тиск, зрештою мають достатній потенціал, щоб призвести до гіпертонії. Численні фактори зовнішнього середовища, що оточують організм під час його розвитку, повинні впливати на прояв генетичної інформації. Однак, незважаючи на значні дослідницькі зусилля, все ще важко ідентифікувати всі гени та/або інші генетичні детермінанти, які призводять до гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань. Це здебільшого тому, що ці захворювання зазвичай стають медичною проблемою в зрілому віці, хоча їх коріння можна простежити до ранніх стадій онтогенезу. Зв'язок між окремими періодами розвитку (наприклад, народженням і зрілим віком) має охоплювати зміни в експресії генів, що стосується епігенетичних явищ. Тому актуальним залишається питання визначення взаємодії між генами та середовищем, які можуть бути залучені до патогенезу гіпертензії.

Мета роботи – дослідити та визначити основні генетичні фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено пошук та аналіз наукових робіт авторів, які займаються дослідженнями в галузі патогенезу артеріальної гіпертензії, пошуку генетичних факторів її розвитку. Під час проведення дослідження було використано наукові методи для пошуку та вибору, як-от теоретичне узагальнення та групування, формалізація, аналіз, синтез та узагальнення отриманих результатів.

Результати та обговорення

Гіпертонія вражає понад один мільярд людей у всьому світі та є одним із головних факторів ризику серцево-судинних захворювань, основною причиною смерті у всьому світі [1, 2, 3]. Артеріальна гіпертензія – це захворювання серцево-судинної системи, що проявляється систематичним підвищенням артеріального тиску. Тому важливо своєчасно визначити осіб із високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії та попередити або відстрочити її появу [1, 4, 5].

Науковцями доведено, що розвиток артеріальної гіпертензії пов'язаний із генетичними факторами та факторами навколишнього середовища [6–10]. Гіпертонія – це багатофакторне захворювання, за якого змінюється взаємодія генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, що підтримують стабіль-

ний артеріальний тиск протягом усього життя. Було виявлено, що як генетичні ризики, так і ризики способу життя пов'язані з більшою поширеністю гіпертонії. На сьогодні визначені фактори ризику гіпертонії, серед яких – ожиріння, харчування, куріння, вживання алкоголю, відсутність фізичної активності, споживання натрію та калію [11–14]. Встановлено, що взаємодія між дієтою з високим вмістом солі та підвищеним рівнем тригліцеридів може мати синергічний біологічний вплив на ризик гіпертензії [15, 16, 17, 18, 19]. Серед факторів навколишнього середовища велике споживання солі є основною причиною підвищення артеріального тиску (АТ). Однак реакція АТ змінюється в окремих людей після споживання солі в їжі, що було відомо як чутливість до солі [11, 20, 27]. Знання про патогенез гіпертонії, що залежать від статі або інших факторів ризику, можуть покращити клінічну практику та політику охорони здоров'я шляхом адаптації втручань на основі визначення персоналізованого ризику [7, 22, 23, 24]. Активізація тромбоцитів також пов'язана з гіпертензією, і пентозофосфатний шлях має значення завдяки його функції в управлінні активними формами кисню (АФК), які можуть сприяти гіпертензії, пов'язаній з окислювальним стресом [25].

Високий кров'яний тиск є провідним спадковим фактором ризику інсульту й ішемічної хвороби серця. Щоб запобігти розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, клініцисти повинні мати можливість точно оцінити ризик розвитку артеріальної гіпертензії у пацієнта [2, 5, 26, 27]. Хоча фактори способу життя передбачають гіпертензію, такі поведінкові фактори по-різному підлягають вимірюванню та контролю. Навпаки, генетичні фактори зародкової лінії є фіксованими і, як відомо, сприяють ідентифікованому, а також важливому додатковому ризику. Встановлено, що більш ранній початок гіпертензії у батьків тісно пов'язаний із гіпертензією у нащадків [8, 23, 28, 29].

Незважаючи на значну спадковість, лише кілька генів однозначно пов'язані з фенотипом артеріального тиску, причому поширені однонуклеотидні поліморфізми (SNP) надають індивідуальний ризик підвищення середнього артеріального тиску. Ідентифікація генетичних детермінантів гіпертензії була найбільш успішною для ендокринних форм цього захворювання, які мають чітко визначені фенотипи, що дають можливість точно стратифікувати пацієнтів на однорідні когорти. Епігенетичні зміни, зокрема в модифікаціях гістонів, метилюванні ДНК і мікроРНК, відіграють ключову роль у розкритті складних молекулярних основ регуляції артеріального тиску [25, 30, 31]. Дослідження геномних асоціацій (GWAS) і дослідження змішаного картування в популяціях європейського походження виявили понад 200 генетичних локусів. Полігенні оцінки ризику використовуються для отримання індивідуальних значень загальної генетичної схильності до гіпертонії. Підвищення на 1 стандартне відхилення (SD) систолічного артеріального тиску й діастолічного артеріального

тиску за шкалою полігенного ризику призвело до підвищення ризику ранньої гіпертензії на 54 і 58 % відповідно [28, 32, 33, 34]. Останніми роками нові докази показали, що генетична сприйнятливість може взаємодіяти з факторами раннього віку на серцево-метаболічні результати, включно з гіпертензією [22, 35, 36]. У дослідженнях успішно використовують ізольовану генетичну інформацію для прогнозування початку гіпертонії шляхом побудови оцінок генетичного ризику на основі генетичних варіантів, пов'язаних з артеріальним тиском. Оцінки генетичного ризику для гіпертонії об'єднують статистично значущі поліморфізми SNP із GWAS у єдиний предиктор [28, 37].

Метаболіти арахідонової кислоти, отримані з цитохрому P450 (CYP), зокрема епоксидокіслотні кислоти (EETs) і 20-гідроксидокіслотна кислота (20-HETE), впливають на судинний тонус, функцію ендотелію та репропорцію натрію в нирках, спочатку були ідентифіковані як потенційні медіатори в розвитку гіпертензії в моделях на тваринах із чудовим статевоспецифічним ефектом. Кілька SNP також були визнані функціональними і в генах людини, які залучені до біосинтезу та метаболізму EET/20-HETE, як-от CYP2J2 та CYP4A11. У дослідженнях асоціації спостерігався специфічний для статі ефект, пов'язаний із поліморфізмом та експресією CYP4F2. Це відкриття вказує на те, що змінені біоактивності 20-HETE лежить в основі надмірної гіпертензії та пов'язаних із нею судинних змін, які спостерігаються частіше у чоловіків порівняно з жінками, і узгоджується з результатами експериментальних моделей [6].

Визначена важлива взаємодія між епігенетичними факторами та гіпертензією, що вказує на значущість метилювання ДНК як глобально, так і на рівні генів за наявності гіпертензії. Крім того, модифікації гістонів, включно з ацетилюванням і метилюванням, є важливими епігенетичними маркерами, пов'язаними з гіпертензією. МікроРНК здійснюють регуляторний вплив на гомеостаз артеріального тиску, націлюючись на ключові гени в альдостеронових і ренін-ангіотензинових шляхах. Прямі судинні та імунотропні функції ANRIL, прискорюючи кілька сигнальних шляхів (TNF- α -NF- κ B-ANRIL і YY1-IL6/8), сприяють системному запаленню, опосередковано впливаючи на розвиток кардіометаболічних захворювань. Це вказує на генетичну ознаку гіпертензії на рівні хромосомного локусу 9p21.3. Крім того, SNPs, включені в гаплотипи ризику для гіпертензії, можуть бути пов'язані з диференціальною експресією варіантів сплайсингу ANRIL [25, 38, 39, 40].

Наукові дослідження щодо ролі ожиріння в розвитку артеріальної гіпертензії встановили, що жирова тканина впливає на процес розвитку порушень функцій міокарда та морфологічних властивостей судин. Це пояснюється тим, що жирова тканина є джерелом тригліцеридів, жирних кислот і атерогенних фракцій холестерину. Крім того, вона активно синтезує компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS): ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостерон. RAAS залучена не тільки для підтримки гемодинаміки, а й відіграє ключову

роль у регуляції метаболічних процесів організму. Переходячи до сфери основних шляхів регуляції артеріального тиску, RAAS виступає як добре встановлений шлях, де ангіотензин II регулює баланс рідини й артеріальний тиск, стимулюючи вироблення альдостерону. Дослідження показують, що miR-21, мікроРНК, що регулюється RAAS-модульованим геном AGT, може ініціювати вироблення альдостерону та відігравати потенційну роль miR-21 у гіпертензії людини [24, 40, 41, 42, 43, 44].

Генетичні модифікації також залучені до регуляції судинної функції за гіпертонії. Зміни в метилюванні ДНК і модифікаціях гістонів можуть змінювати експресію генів, залучених до скорочення гладкої мускулатури судин, функції ендотелію та ремоделювання судин, сприяючи розвитку гіпертензії. Потрібно визначити специфічні генетичні зміни, пов'язані із залежною від судинної функції гіпертензією, і розробити цільову терапію для відновлення функції судин та зниження артеріального тиску [45, 46, 47].

Останніми роками менделівська рандомізація все частіше використовується для прогнозування ефективності та безпеки існуючих і нових препаратів для серцево-судинних факторів ризику та для вивчення можливості перепрофілювання наявних препаратів [48, 49, 50].

Менделівська рандомізація використовує генетичні варіанти як інструментальні змінні для надання доказів щодо передбачуваних причинно-наслідкових зв'язків між факторами ризику та результатами. Завдяки випадковому розподілу алелів під час формування гамет, менделівська рандомізація не зазнає впливу зворотного причинно-наслідкового зв'язку або змішування, що забезпечує більш надійні оцінки причинного ефекту [7].

Менделівський рандомізований підхід – це епідеміологічний дизайн дослідження, який інтегрує генетичну інформацію в традиційні епідеміологічні методи для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між біомаркерами, факторами ризику або способу життя та ризиком розвитку захворювання. Менделівські рандомізаційні дослідження часто покладаються на нову інформацію, отриману за результатами загальногеномних досліджень асоціацій щодо причинно-наслідкових зв'язків між генетичними варіантами та факторами ризику чи способу життя [49]. Аналіз менделівської рандомізації використовує генетичні варіанти, переважно однонуклеотидні поліморфізми, як передбачувані змінні фактора ризику. Цей принцип належить до другого закону Менделя про незалежну сегрегацію алелів генів, який стверджує, що ДНК передається від батьків нащадкам під час утворення гамет.

Дослідження генетично передбачених агоністів глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидних рецепторів (GIPR) щодо розвитку артеріальної гіпертензії показало, що GIPR-опосередковані рівні глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидів були суттєво пов'язані з рівнем холестерину та ризиком ішемічної хвороби серця. Це стало результатом незмішаної рівноваги зв'язку між варіантами в локусі GIPR і варіантами в SNRPD2, встановленому локусі ризику ішемічної хвороби серця [48], тоді як генетичні поліморфізми

SGLT2 [51], NEDD4L [52, 53], PAPP-A2 [54, 55], цикло-оксигеназа (ЦОГ)-2 [56] можуть бути залучені до чутливості до солі та розвитку артеріальної гіпертензії.

Генетично ожиріння пов'язане з кардіометаболічними факторами, як-от глікемічний профіль, артеріальний тиск і рівень ліпідів. Дослідження менделівської рандомізації показали, що підвищений рівень інсуліну та глюкози натщесерце, а також підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну пов'язані з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії.

Результати генетичних досліджень дозволили встановити зв'язок між гіпертензією, зумовленою ожирінням, та низкою генів, що беруть участь у секреції й метаболізмі альдостерону, зокрема глюкокортикоїдним рецептором, альдостеронсинтазою (CYP11B2), кіназою 1 і мутаціями, пов'язаними з глюкокортикоїдами. Саме глюкокортикоїди мутації мають зв'язок із схильністю до гіпертензії. Ще одним фактором ризику було визначено надмірну стимуляцію вироблення реніну через дефіцит вітаміну D. Такі зміни характерні для людей із зайвою вагою. Також було встановлено, що жирова тканина виробляє кортизол, який, зі свого боку, стимулює секрецію реніну, тим самим надаючи альдостероноподібний ефект через мінералокортикоїдну активність, що також може збільшити рівень інсулінорезистентності, яка активно впливає на ожиріння й артеріальний тиск [57, 58]. Доведено, що в розвитку інсулінорезистентності провідну роль відіграють близько 15 генів-кандидатів, включно з генами, що беруть участь у регуляції глюкозоліпідного обміну (мутації в субстраті рецептора інсуліну (IRS), глікогенсинтази, гормоночутливої ліпази, β 3-адренорецепторів, ліпопротеїнової ліпази, фактора некрозу пухлини, дискримінаційного білка) [57, 59, 60].

Інтеграція традиційних серцево-судинних факторів ризику з генетичними, соціально-економічними, поведінковими й екологічними чинниками може сприяти розробці точних моделей прогнозування ризику та персоналізованих підходів до лікування пацієнтів із гіпертензією.

Висновки

Отже, розвиток артеріальної гіпертензії залежить від багатьох факторів, навколишнього середовища та генетичних змін. Спосіб життя, ожиріння, метаболічні порушення, дисліпідемія, куріння та низька фізична активність є факторами ризику, що призводять до атерогенних порушень і розвитку артеріальної гіпертензії. Однак генетична схильність є ключовим чинником ризику виникнення та прогресування гіпертензії. До генетичних факторів, що впливають на регуляцію артеріального тиску, належать спадковість, мутації, чинники, які визначають фенотип, а також епігенетичні механізми. Серед найголовніших є гени, які пов'язані з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (ангіотензин II, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент, альдостерон та ін.), гени, які відповідають за водно-сольовий баланс, та ті, що контролюють тонус судин (епоксіейкозатрієнова кислота і 20-гідроксіейкозатетраєнова кислота, тощо), гени, які регулюють ожиріння (ренін, альдостерон, глюко-

кортикоїдний рецептор, альдостеронсинтаза, кіназа 1 та глюкостероїди).

Методи персоналізації лікування та орієнтації на потреби кожного пацієнта стосуються вдосконалення інструментів стратифікації ризику та оцінки генетичної схильності. Заходи щодо покращення способу життя передбачають здорове харчування, контроль ваги, фізичну активність і контроль рівня ліпідів у крові. Хоча статини залишаються основними препаратами для зниження рівня ліпідів, сьогодні доступні й інші варіанти лікування, які можуть бути підібрані індивідуально залежно від потреб пацієнта. Пошуки нових ефективних методів лікування тривають. Традиційні підходи до малих молекул також зазнали значних удосконалень, і до них приєдналися біологічні та РНК-цільові агенти. Інноваційні стратегії таргетування підвищили ефективність і значно покращили переносимість деяких із цих нових втручань. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на з'ясуванні специфічних генетичних змін, пов'язаних із гіпертензією, і розробці цільової терапії для відновлення судинної функції та зниження артеріального тиску.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Список літератури

1. Oparil S., Acelayado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifková R., Dominiczak A.F., Grassi G., Jordan J., Poulter N.R., Rodgers A., Whelton P.K. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. Vol. 4. P. 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
2. Feng L., Jehan I., de Silva H.A., Naheed A., Farazdaq H., Hirani S., et al. Prevalence and correlates of cardiometabolic multimorbidity among hypertensive individuals: a cross-sectional study in rural South Asia-Bangladesh, Pakistan and Sri Lanka. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. No. 9. P. e030584. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030584.
3. Zhou B., Perel P., Mensah G.A., Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18. No. 11. P. 785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8.
4. Carey R.M., Moran A.E., Whelton P.K. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022. Vol. 328. No. 18. P. 1849–1861. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
5. Dzaug V.J., Balatbat C.A. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019. Vol. 74. No. 3. P. 450–457. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
6. Fava C., Ricci M., Melander O., Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2012. Vol. 98. No. 3–4. P. 75–85. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2011.11.007.
7. de Ruiter S.C., Schmidt A.F., Grobbee D.E., den Ruijter H.M., Peters S.A.E. Sex-specific Mendelian randomisation to assess the causality of sex differences in the effects of risk factors and treatment: spotlight on hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2023. Vol. 37. No. 8. P. 602–608. doi: 10.1038/s41371-023-00821-1. PMID: 37024639.
8. Takase M., Hirata T., Nakaya N., et al. Associations of combined genetic and lifestyle risks with hypertension and home hypertension. *Hypertension Research*. 2024. Vol. 47. No. 8. P. 2064–2074. doi: 10.1038/s41440-024-01705-8.

9. Pratamawati T.M., Alwi I., Asmarinah. Summary of Known Genetic and Epigenetic Modification Contributed to Hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 2023. P. 5872362. doi: 10.1155/2023/5872362.
10. Olczak K.J., Taylor-Bateman V., Nicholls H.L., Traylor M., Cabrera C.P., Munroe P.B. Hypertension genetics past, present and future applications. *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 290. No. 6. P. 1130–1152. doi: 10.1111/joim.13352.
11. Filippou C., Tatakis F., Polyzos D., Manta E., Thomopoulos C., Nihoyannopoulos P., Tousoulis D., Tsioufis K. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 23. No. 1. P. 36. doi: 10.31083/j.rcm2301036.
12. Xie H., Li J., Zhu X., Li J., Yin J., Ma T., Luo Y., He L., Bai Y., Zhang G., Cheng X., Li C. Association between healthy lifestyle and the occurrence of cardiometabolic multimorbidity in hypertensive patients: a prospective cohort study of UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21. No. 1. P. 199. doi: 10.1186/s12933-022-01632-3.
13. Valenzuela P.L., Carrera-Bastos P., Galvez B.G., Ruiz-Hurtado G., Ordovas J.M., Ruilope L.M., et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. No. 18 (4). P. 251–275. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00437-9>.
14. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020. No. 75 (6). P. 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
15. Choi J.W., Park J.S., Lee C.H. Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. *PLoS One*. 2020. No. 15 (4). P. e0231707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231707>.
16. Gao Q., Lin Y., Xu R., Luo F., Chen R., Li P., Zhang Y., Liu J., Deng Z., Li Y., Su L., Nie S. Positive association of triglyceride-glucose index with new-onset hypertension among adults: a national cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2023. No. 22 (1). P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01795-7>.
17. Wang S., Wang Q., Yan X. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: a cohort study based on the China Health and Nutrition Survey (2009-2015). *BMC Cardiovasc Disord*. 2024. No. 24 (1). P. 168. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03747-9>.
18. Xu A.R., Jin Q., Shen Z., Zhang J., Fu Q. Association between the risk of hypertension and triglyceride glucose index in Chinese regions: a systematic review and dose-response meta-analysis of a regional update. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. No. 10. P. 1242035. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242035>.
19. Yang C., Song Y., Wang P. Relationship between triglyceride-glucose index and new-onset hypertension in general population—a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2024. No. 46 (1). P. 2341631. <https://doi.org/10.1080/10641963.2024.2341631>.
20. Liu Y., Shi M., Dolan J., He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *Journal of Human Hypertension*. 2020. No. 34 (2). P. 94–107. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0152-0>.
21. He F.J., Tan M., Ma Y., MacGregor G.A. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. No. 75 (6). P. 632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>.
22. Zucker R., Kovalerchik M., Linial M. Gene-based association study reveals a distinct female genetic signal in primary hypertension. *Human Genetics*. 2023. No. 142 (7). P. 863–878. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02567-9>.
23. Mueller F.B. AI (Artificial Intelligence) and Hypertension Research. *Current Hypertension Reports*. 2020. No. 22 (9). P. 70. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01068-8>.
24. Colafella K.M.M., Denton K.M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. No. 14 (3). P. 185–201. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189>.
25. Karabaeva R.Z., Vochshenkova T.A., Mussin N.M., Albayev R.K., Kaliyev A.A., Tamadon A. Epigenetics of hypertension as a risk factor for the development of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. No. 15. P. 1365738. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1365738>.
26. Wei L.K., Au A., Teh L.K., Lye H.S. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. No. 956. P. 561–581. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75.
27. Zhang D., Tang X., Shen P., Si Y., Liu X., Xu Z., et al. Multimorbidity of cardiometabolic diseases: prevalence and risk for mortality from one million Chinese adults in a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019. No. 9 (3). P. e024476. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024476>.
28. Vaura F., Kauko A., Suvila K., Havulinna A.S., Mars N., Salomaa V., FinnGen, Cheng S., Niiranen T. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2021. No. 77 (4). P. 1119–1127. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471>. PMID: 33611940.
29. Ambatiello L.G. [Stress-induced arterial hypertension]. *Ter Arkh*. 2022. No. 94 (7). P. 908–913. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201733>.
30. Padmanabhan S., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. No. 18 (4). P. 235–250. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>.
31. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nature Genetics*. 2019. No. 51 (1). P. 51–62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>.
32. Evangelou E., Warren H.R., Mosien-Ansorena D. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*. 2018. No. 50 (10). P. 1412–1425. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>.
33. Gurdasani D., Barroso I., Zeggini E., Sandhu M.S. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nature Reviews Genetics*. 2019. No. 20 (9). P. 520–535. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0144-0>.
34. Huang S., Wang J., Liu N., Li P., Wu S., Qi L., Xia L. A cross-tissue transcriptome association study identifies key genes in essential hypertension. *Frontiers in Genetics*. 2023. No. 14. P. 1114174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1114174>.
35. Liang J., Fu Z., Liu Q., Shen Y., Zhang X., Weng Z., Xu J., Li W., Xu C., Zhou Y., Gu A. Interactions among maternal smoking, breastfeeding, and offspring genetic factors on the risk of adult-onset hypertension. *BMC Medicine*. 2022. No. 20 (1). P. 454. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02648-y>.
36. Singh V., Van Why S.K. Monogenic Etiology of Hypertension. *Medical Clinics of North America*. 2024. No. 108 (1). P. 157–172. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.06.005>.
37. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. Genetic Polymorphisms in Hypertension: Are We Missing the Immune Connection?

American Journal of Hypertension. 2019. No. 32 (2). P. 113–122. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy168>.

38. Ismail N., Abdullah N., Abdul Murad N.A., Jamal R., Sulaiman S.A. Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in Cardiovascular Disease Complication of Type 2 Diabetes. *Diagnostics (Basel)*. 2021. No. 11 (1). P. 145. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010145>. PMID: 33478141.

39. Wang Y., Hu H., Yin J., Shi Y., Tan J., Zheng L., Wang C., Li X., Xue M., Liu J., Wang Y., Li Y., Li X., Liu F., Liu Q., Yan S. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity Post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biology*. 2019. No. 24. P. 101186. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101186>.

40. Sekar D. Circular RNA: a new biomarker for different types of hypertension. *Hypertension Research*. 2019. No. 42 (11). P. 1824–1825. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0302-y>.

41. Kara S.P., Ozkan G., Yılmaz A., Bayrakçı N., Güzel S., Geyik E. MicroRNA 21 and microRNA 155 levels in resistant hypertension, and their relationships with aldosterone. *Renal Failure*. 2021. No. 43 (1). P. 676–683. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1915800>.

42. Souza L.A.C., Worker C.J., Li W., Trebak F., Watkins T., Gayban A.J.B., Yamasaki E., Cooper S.G., Drumm B.T., Feng Y. (Pro)renin receptor knockdown in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates hypertension development and AT1 receptor-mediated calcium events. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2019. No. 316 (6). P. H1389–H1405. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00780.2018>.

43. Mohsin M., Souza L.A.C., Aliabadi S., Worker C.J., Cooper S.G., Afrin S., Murata Y., Xiong Z., Feng Earley Y. Increased (Pro)renin Receptor Expression in the Hypertensive Human Brain. *Frontiers in Physiology*. 2020. No. 11. P. 606811. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.606811>.

44. Sekar D., Shilpa B.R., Das A.J. Relevance of microRNA 21 in Different Types of Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017. No. 19 (7). P. 57. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0752-z>.

45. Ray A., Stelloh C., Liu Y., Meyer A., Geurts A.M., Cowley A.W. Jr., Greene A.S., Liang M., Rao S. Histone Modifications and Their Contributions to Hypertension. *Hypertension*. 2024. No. 81 (2). P. 229–239. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21755>.

46. Levy E., Spahis S., Bigras J.L., Delvin E., Borys J.M. The Epigenetic Machinery in Vascular Dysfunction and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2017. No. 19 (6). P. 52. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0745-y>.

47. Sekar D. Comment on the potential role of microRNAs in hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2018. No. 32 (10). P. 639–640. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0104-8>.

48. Larsson S.C., Butterworth A.S., Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications. *European Heart Journal*. 2023. No. 44 (47). P. 4913–4924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad736>.

49. Benn M., Nordestgaard B.G. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovascular Research*. 2018. No. 114 (9). P. 1192–1208. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy045>.

50. Raina R., Krishnappa V., Das A., Amin H., Radhakrishnan Y., Nair N.R., Kusumi K. Overview of Monogenic or Mendelian Forms of Hypertension. *Frontiers in Pediatrics*. 2019. No. 7. P. 263. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00263>.

51. Jia H., Bao P., Yao S., Zhang X., Mu J.J., Hu G.L., Du M.F., Chu C., Zhang X.Y., Wang L., et al. Associations of SGLT2 genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Hypertension Research*. 2023. No. 46 (7). P. 1795–1803. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01301-2>.

52. Niu Z.J., Yao S., Zhang X., Mu J.J., Du M.F., Zou T., Chu C., Liao Y.Y., Hu G.L., Chen C., et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022. No. 24 (10). P. 1381–1389. <https://doi.org/10.1111/jch.14566>.

53. Ishigami T., Kino T., Minegishi S., Araki N., Umemura M., Ushio H., Saigoh S., Sugiyama M. Regulators of Epithelial Sodium Channels in Aldosterone-Sensitive Distal Nephrons (ASDN): Critical Roles of Nedd4L/Nedd4-2 and Salt-Sensitive Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. No. 21 (11). P. 3871. <https://doi.org/10.3390/ijms21113871>.

54. Wang Y., Jia H., Gao W.H., Zou T., Yao S., Du M.F., Zhang X.Y., Chu C., Liao Y.Y., Chen C., et al. Associations of plasma PAPP-A2 and genetic variations with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Journal of Hypertension*. 2021. No. 39 (9). P. 1817–1825. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002846>.

55. Sookaromdee P., Wiwanitkit V. Plasma PAPP-A2 and genetic variations with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2022. No. 40 (4). P. 837. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003082>.

56. Wang Y., Zhou Q., Gao W.H., Yan Y., Chu C., Chen C., Yuan Y., Wang K.K., Ma Q., Gao K., et al. Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Journal of Hypertension*. 2020. No. 38 (9). P. 1745–1754. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002473>.

57. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C., Gabbianelli R., Mazur A., Herceg-Čavrak V., Lopez-Valcarcel B.G., Brzeziński M., Lurbe E., Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021. No. 13 (11). P. 4176. <https://doi.org/10.3390/nu13114176>.

58. Pan S., Souza L.A.C., Worker C.J., Reyes Mendez M.E., Gayban A.J.B., Cooper S.G., Sanchez Solano A., Bergman R.N., Stefanovski D., Morton G.J., et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight*. 2024. No. 9 (6). P. e174294. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174294>.

59. Souza L.A.C., Earley Y.F. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Current Hypertension Reviews*. 2022. No. 18 (2). P. 101–116. <https://doi.org/10.2174/1570162X20666220127105655>.

60. Pan S., Souza L.A.C., Worker C.J., Reyes Mendez M.E., Gayban A.J.B., Cooper S.G., Sanchez Solano A., Bergman R.N., Stefanovski D., Morton G.J., et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight*. 2024. No. 9 (6). P. e174294. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174294>.

References

1. Oparil S, Acelayado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.

2. Feng L, Jehan I, de Silva HA, Naheed A, Farazdaq H, Hirani S, et al. Prevalence and correlates of cardiometabolic multimorbidity among hypertensive individuals: a cross-sectional study in rural South Asia-Bangladesh, Pakistan and Sri Lanka. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030584. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030584.
3. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8.
4. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022;328(18):1849–1861. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
5. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):450–457. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
6. Fava C, Ricci M, Melander O, Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012;98(3-4):75–85. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2011.11.007.
7. de Ruiter SC, Schmidt AF, Grobbee DE, den Ruijter HM, Peters SAE. Sex-specific Mendelian randomisation to assess the causality of sex differences in the effects of risk factors and treatment: spotlight on hypertension. *J Hum Hypertens*. 2023;37(8):602–608. doi: 10.1038/s41371-023-00821-1. PMID: 37024639.
8. Takase M, Hirata T, Nakaya N, et al. Associations of combined genetic and lifestyle risks with hypertension and home hypertension. *Hypertens Res*. 2024;47(8):2064–2074. doi: 10.1038/s41440-024-01705-8.
9. Pratamawati TM, Alwi I, Asmarinah. Summary of Known Genetic and Epigenetic Modification Contributed to Hypertension. *Int J Hypertens*. 2023;2023:5872362. doi: 10.1155/2023/5872362.
10. Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, Traylor M, Cabrera CP, Munroe PB. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med*. 2021;290(6):1130–1152. doi: 10.1111/joim.13352.
11. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D, Manta E, Thomopoulos C, Nihoyannopoulos P, et al. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):36. doi: 10.31083/j.rcm2301036.
12. Xie H, Li J, Zhu X, Li J, Yin J, Ma T, et al. Association between healthy lifestyle and the occurrence of cardiometabolic multimorbidity in hypertensive patients: a prospective cohort study of UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):199. doi: 10.1186/s12933-022-01632-3.
13. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Galvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(4):251–275. doi: 10.1038/s41569-020-00437-9.
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
15. Choi JW, Park JS, Lee CH. Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231707. doi: 10.1371/journal.pone.0231707.
16. Gao Q, Lin Y, Xu R, Luo F, Chen R, Li P, Zhang Y, Liu J, Deng Z, Li Y, Su L, Nie S. Positive association of triglyceride-glucose index with new-onset hypertension among adults: a national cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):58. doi: 10.1186/s12933-023-01795-7.
17. Wang S, Wang Q, Yan X. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: a cohort study based on the China Health and Nutrition Survey (2009–2015). *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):168. doi: 10.1186/s12872-024-03747-9.
18. Xu AR, Jin Q, Shen Z, Zhang J, Fu Q. Association between the risk of hypertension and triglyceride glucose index in Chinese regions: a systematic review and dose-response meta-analysis of a regional update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1242035. doi: 10.3389/fcvm.2023.1242035.
19. Yang C, Song Y, Wang P. Relationship between triglyceride-glucose index and new-onset hypertension in general population—a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Exp Hypertens*. 2024;46(1):2341631. doi: 10.1080/10641963.2024.2341631.
20. Liu Y, Shi M, Dolan J, He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *J Hum Hypertens*. 2020;34(2):94–107. doi: 10.1038/s41371-018-0152-0.
21. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632–647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
22. Zucker R, Kovalerchik M, Linial M. Gene-based association study reveals a distinct female genetic signal in primary hypertension. *Hum Genet*. 2023;142(7):863–878. doi: 10.1007/s00439-023-02567-9.
23. Mueller FB. AI (Artificial Intelligence) and hypertension research. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):70. doi: 10.1007/s11906-020-01068-8.
24. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):185–201. doi: 10.1038/nrneph.2017.189.
25. Karabaeva RZ, Vochshenkova TA, Mussin NM, Albayev RK, Kaliyev AA, Tamadon A. Epigenetics of hypertension as a risk factor for the development of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1365738. doi: 10.3389/fendo.2024.1365738.
26. Wei LK, Au A, Teh LK, Lye HS. Recent advances in the genetics of hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:561–581. doi: 10.1007/5584_2016_75.
27. Zhang D, Tang X, Shen P, Si Y, Liu X, Xu Z, et al. Multimorbidity of cardiometabolic diseases: prevalence and risk for mortality from one million Chinese adults in a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e024476. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024476.
28. Vaura F, Kauko A, Suvila K, Havulinna AS, Mars N, Salomaa V, FinnGen, Cheng S, Niiranen T. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021;77(4):1119–1127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471. PMID: 33611940.
29. Ambatiello LG. [Stress-induced arterial hypertension]. *Ter Arkh*. 2022;94(7):908–913. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201733.
30. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(4):235–250. doi: 10.1038/s41569-020-00466-4.
31. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9.

32. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x.
33. Gurdasani D, Barroso I, Zeggini E, Sandhu MS. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet.* 2019;20(9):520–535. doi: 10.1038/s41576-019-0144-0.
34. Huang S, Wang J, Liu N, Li P, Wu S, Qi L, Xia L. A cross-tissue transcriptome association study identifies key genes in essential hypertension. *Front Genet.* 2023;14:1114174. doi: 10.3389/fgene.2023.1114174.
35. Liang J, Fu Z, Liu Q, Shen Y, Zhang X, Weng Z, et al. Interactions among maternal smoking, breastfeeding, and offspring genetic factors on the risk of adult-onset hypertension. *BMC Med.* 2022;20(1):454. doi: 10.1186/s12916-022-02648-y.
36. Singh V, Van Why SK. Monogenic etiology of hypertension. *Med Clin North Am.* 2024;108(1):157–172. doi: 10.1016/j.mcna.2023.06.005.
37. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Genetic polymorphisms in hypertension: are we missing the immune connection? *Am J Hypertens.* 2019;32(2):113–122. doi: 10.1093/ajh/hpy168.
38. Ismail N, Abdullah N, Abdul Murad NA, Jamal R, Sulaiman SA. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in cardiovascular disease complication of type 2 diabetes. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):145. doi: 10.3390/diagnostics11010145. PMID: 33478141.
39. Wang Y, Hu H, Yin J, Shi Y, Tan J, Zheng L, et al. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biol.* 2019;24:101186. doi: 10.1016/j.redox.2019.101186.
40. Sekar D. Circular RNA: a new biomarker for different types of hypertension. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1824–1825. doi: 10.1038/s41440-019-0302-y.
41. Kara SP, Ozkan G, Yılmaz A, Bayrakçı N, Güzel S, Geyik E. MicroRNA 21 and microRNA 155 levels in resistant hypertension, and their relationships with aldosterone. *Ren Fail.* 2021;43(1):676–683. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915800.
42. Souza LAC, Worker CJ, Li W, Trebak F, Watkins T, Gayban AJB, et al. (Pro)renin receptor knockdown in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates hypertension development and AT1 receptor-mediated calcium events. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(6):H1389–H1405. doi: 10.1152/ajpheart.00780.2018.
43. Mohsin M, Souza LAC, Aliabadi S, Worker CJ, Cooper SG, Afrin S, et al. Increased (Pro)renin receptor expression in the hypertensive human brain. *Front Physiol.* 2020;11:606811. doi: 10.3389/fphys.2020.606811.
44. Sekar D, Shilpa BR, Das AJ. Relevance of microRNA 21 in different types of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(7):57. doi: 10.1007/s11906-017-0752-z.
45. Ray A, Stelloh C, Liu Y, Meyer A, Geurts AM, Cowley AW Jr, Greene AS, Liang M, Rao S. Histone modifications and their contributions to hypertension. *Hypertension.* 2024;81(2):229–239. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21755.
46. Levy E, Spahis S, Bigras JL, Delvin E, Borys JM. The epigenetic machinery in vascular dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):52. doi: 10.1007/s11906-017-0745-y.
47. Sekar D. Comment on the potential role of microRNAs in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2018;32(10):639–640. doi: 10.1038/s41371-018-0104-8.
48. Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications. *Eur Heart J.* 2023;44(47):4913–4924. doi: 10.1093/eurheartj/ehad736.
49. Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* 2018;114(9):1192–1208. doi: 10.1093/cvr/cvy045.
50. Raina R, Krishnappa V, Das A, Amin H, Radhakrishnan Y, Nair NR, Kusumi K. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr.* 2019;7:263. doi: 10.3389/fped.2019.00263.
51. Jia H, Bao P, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Hu GL, Du MF, Chu C, Zhang XY, Wang L, et al. Associations of SGLT2 genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *Hypertens Res.* 2023;46(7):1795–1803. doi: 10.1038/s41440-023-01301-2.
52. Niu ZJ, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Du MF, Zou T, Chu C, Liao YY, Hu GL, Chen C, et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(10):1381–1389. doi: 10.1111/jch.14566.
53. Ishigami T, Kino T, Minegishi S, Araki N, Umemura M, Ushio H, Saigoh S, Sugiyama M. Regulators of epithelial sodium channels in aldosterone-sensitive distal nephrons (ASDN): critical roles of Nedd4L/Nedd4-2 and salt-sensitive hypertension. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3871. doi: 10.3390/ijms21113871.
54. Wang Y, Jia H, Gao WH, Zou T, Yao S, Du MF, Zhang XY, Chu C, Liao YY, Chen C, et al. Associations of plasma PAPP-A2 and genetic variations with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Hypertens.* 2021;39(9):1817–1825. doi: 10.1097/HJH.0000000000002846.
55. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Plasma PAPP-A2 and genetic variations with hypertension. *J Hypertens.* 2022;40(4):837. doi: 10.1097/HJH.0000000000003082.
56. Wang Y, Zhou Q, Gao WH, Yan Y, Chu C, Chen C, Yuan Y, Wang KK, Ma Q, Gao K, et al. Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Hypertens.* 2020;38(9):1745–1754. doi: 10.1097/HJH.0000000000002473.
57. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients.* 2021;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
58. Pan S, Souza LAC, Worker CJ, Reyes Mendez ME, Gayban AJB, Cooper SG, Sanchez Solano A, Bergman RN, Stefanovski D, Morton GJ, et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight.* 2024;9(6):e174294. doi: 10.1172/jci.insight.174294.
59. Souza LAC, Earley YF. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(2):101–116. doi: 10.2174/1570162X2066220127105655.
60. Pan S, Souza LAC, Worker CJ, Reyes Mendez ME, Gayban AJB, Cooper SG, Sanchez Solano A, Bergman RN, Stefanovski D, Morton GJ, et al. (Pro)renin receptor signaling in hypothalamic tyrosine hydroxylase neurons is required for obesity-associated glucose metabolic impairment. *JCI Insight.* 2024;9(6):e174294. doi: 10.1172/jci.insight.174294.

Information about the authors:

Yaremchuk Oksana, Candidate of sciences in public administration, assistant at the department of internal medicine and health care management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-5167>, 210500@ukr.net

Tverda Iryna, Teacher at the Department of Internal Medicine and Health Care Management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0003-1356-5185>, iryna_tverda@ukr.net

Fito Nataliia, Teacher at the Department of Internal Medicine and Health Care Management, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, fitonata75@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0315-3434>