

doi 10.18699/vjgb-25-139

Гены, представляющие стресс-зависимую компоненту при развитии артериальной гипертонии

Д.Ю. Ощепков  , Ю.В. Маковка , И.В. Чадаева , А.Г. Богомолов , Л.А. Федосеева , А.А. Серяпина , М.П. Пономаренко , А.Л. Маркель , О.Е. Редина 

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 diman@bionet.nsc.ru

Аннотация. Гипертония считается ведущим фактором риска развития многих сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из ключевых факторов, способствующих развитию гипертонии, является хронический психоэмоциональный стресс. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии человека проводят на животных, в том числе на специально созданных инбредных линиях крыс, моделирующих различные формы гипертонии человека. В настоящей работе использованы данные из базы данных RatDEGdb о 144 генах гипоталамуса, которые представляют общий ответ на рестрикционный стресс у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG. Эти гены крыс были аннотированы изменениями экспрессии ортологичных им генов человека с использованием данных о 17458 дифференциально экспрессирующихся генах (ДЭГ) пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с нормотензивными пациентами. Для выявленных пар ортологов между ДЭГ гипоталамуса крысы после рестрикционного стресса и пациентов с артериальной гипертензией применили анализ главных компонент. Две главные компоненты, соответствующие линейной комбинации значений \log_2 изменений экспрессии, связанные со сходством (PC1) и различием (PC2) ответа на психоэмоциональный стресс двух линий крыс, с одной стороны, и разными формами гипертонии человека, с другой, объясняли соответственно 64 и 33 % дисперсии дифференциальной экспрессии генов. Выявленная значимая корреляция между значениями PC1 и PC2 для группы ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии указывает на существование общего молекулярного механизма между психоэмоциональным стрессом и гипертонией. Их функциональная аннотация позволила предположить, что стресс-индуцированное снижение экспрессии генов, участвующих в функционировании плазматической мембрани и одновременно во взаимодействии с межклеточным пространством, является наиболее вероятным вкладом психоэмоционального стресса в формирование гипертензивного статуса пациентов, а транскрипционный фактор SMARCA4 – наиболее вероятным участником эпигенетической модификации экспрессии генов в результате хронического стресса. Также предложены маркеры периферической крови для диагностики психоэмоционального стресса.

Ключевые слова: крыса; человек; дифференциально экспрессирующийся ген (ДЭГ); артериальная гипертония; стресс; биомедицинская модель; метод главных компонент

Для цитирования: Ощепков Д.Ю., Маковка Ю.В., Чадаева И.В., Богомолов А.Г., Федосеева Л.А., Серяпина А.А., Пономаренко М.П., Маркель А.Л., Редина О.Е. Гены, представляющие стресс-зависимую компоненту при развитии артериальной гипертонии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1325-1337. doi 10.18699/vjgb-25-139

Финансирование. Работа поддержана бюджетным проектом FWNR-2022-0020 ИЦИГ СО РАН.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования (ЦКП) «Биоинформатика» за предоставление вычислительных ресурсов и ЦКП «Генофонды лабораторных животных» ИЦИГ СО РАН за разведение и содержание крыс, анализ которых использован в публикации.

Genes representing the stress-dependent component in arterial hypertension development

D.Yu. Oshchepkov  , Yu.V. Makovka , I.V. Chadaeva , A.G. Bogomolov , L.A. Fedoseeva , A.A. Seryapina , M.P. Ponomarenko , A.L. Markel , O.E. Redina 

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 diman@bionet.nsc.ru

Abstract. Hypertension is among the major risk factors of many cardiovascular diseases. Chronic psychoemotional stress is one of its key causes. Studies of molecular mechanisms of human hypertension development are conducted in animals, including artificial rat strains that model various forms of the disease. The RatDEGdb database, used in our work, includes

144 hypothalamic genes that represent the common response to single short-term restraint stress in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats. These rat genes were annotated with changes in the expression of the human orthologs using data on 17,458 differentially expressed genes (DEGs) from patients with hypertension compared to normotensive subjects. We applied principal component analysis to orthologous pairs of DEGs identified in hypertensive patients and rat hypothalamic DEGs upon single short-term restraint stress. Two principal components, corresponding to a linear combination of log2 expression changes associated with the similarity (PC1) and difference (PC2) in the response to psychoemotional stress in two rat strains, on the one hand, and different forms of human hypertension, on the other, explained 64 % and 33 % of the variance in differential gene expression, respectively. The significant correlation revealed between PC1 and PC2 values for the group of DEGs with stress-induced downregulation indicates that psychoemotional stress and hypertension share a common molecular mechanism. Functional annotation suggests that stress-induced downregulation of genes involved in the plasma membrane function and, simultaneously, interactions with the extracellular matrix is the most likely contribution of psychoemotional stress to the development of the hypertensive status in patients, and the SMARCA4 transcription factor is the most likely mediator in the epigenetic modification affecting gene expression under chronic stress. Peripheral blood markers for the diagnosis of psychoemotional stress are proposed.

Key words: rat; human; differentially expressed gene (DEG); arterial hypertension; stress; biomedical model; principal component analysis

For citation: Oshchepkov D.Yu., Makovka Yu.V., Chadaeva I.V., Bogomolov A.G., Fedoseeva L.A., Seryapina A.A., Ponomarenko M.P., Markel A.L., Redina O.E. Genes representing the stress-dependent component in arterial hypertension development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1325-1337. doi 10.18699/vjgb-25-139

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является полигенным заболеванием, развитие которого обусловлено как наследственными, так и средовыми факторами. Развитию АГ может способствовать хронический психоэмоциональный стресс, который могут вызывать профессиональное напряжение, социальная изоляция, низкий социально-экономический статус, тревожные и депрессивные состояния и другие факторы повседневной жизни человека (Liu M.Y. et al., 2017).

Под влиянием хронических стрессовых воздействий происходит гиперактивация симпатической системы, сопровождаемая нейровоспалением и митохондриальной дисфункцией. В результате в мозге могут накапливаться активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), превышающие возможности нейрональной антиоксидантной защиты (Lambert A.J., Brand, 2009; Novatta et al., 2010; Picard, McEwen, 2018). Окислительный стресс запускает каскад повреждения клеточных мембран, усиливает перекисное окисление липидов, а также нарушает нейрональную проводимость (Che et al., 2015; Montezano et al., 2015). Повреждение нейронов ведет к изменению активности нейросетей, в частности к снижению тормозной (ГАМКергической) активности и преобладанию возбуждающих (глутаматергических) сигналов в симпатических ядрах, что может усиливать передачу импульсов к сердечно-сосудистой системе и вызывать стойкое повышение артериального давления (АД) (Lambert E.A., Lambert G.W., 2011; Hering et al., 2015). Возникающий замкнутый цикл нейрогенного и окислительного стрессов способствует формированию патологического вегетативного паттерна, при котором даже слабые стрессовые воздействия вызывают выраженное повышение АД (Fontes et al., 2023).

Соответственно, у пациентов с гипертонией может быть не только генетическая предрасположенность к развитию патологии, но у некоторых из них гипертония развивается в онтогенезе по совокупности других причин. Многообразие причин, вызывающих заболевание, затрудняет понимание молекулярно-генетических процессов и определение, какие из них зависят от генетической пред-

расположенности организма, в том числе от повышенной реактивности к стрессу, а какие могут запускаться другими факторами, например повышенной чувствительностью к соли, или могут быть связаны с эндотелиальной или эндокринной дисфункцией. Понимание этих процессов может быть полезно для разработки подходов к патогенетической терапии гипертонической болезни. Данное исследование направлено на решение этой проблемы, в частности на выявление стресс-зависимой компоненты развития гипертонии.

Для выявления молекулярно-генетических механизмов развития гипертонии часто используются различные линии гипертензивных крыс, характеризующихся широким спектром патофизиологических изменений сердечно-сосудистой системы. Каждая генетическая модель соответствует определенной форме артериальной гипертонии. Одна из них – линия крыс НИСАГ (ISIAH, inherited stress-induced arterial hypertension) с наследуемой стресс-индцированной артериальной гипертонией – является моделью спонтанно развивающейся гипертонии, которая характеризуется сильно выраженной реакцией (повышением АД) в условиях психоэмоционального стресса (Markel, 1992; Markel et al., 1999, 2007).

Адаптация клеток к воздействию стрессовых факторов приводит к значительной реорганизации программы экспрессии генов (de Nadal et al., 2011). Однако молекулярно-генетические механизмы адаптации к воздействию стресса изучены не полностью. Ранее нами было показано, что в условиях разового краткосрочного (2 ч) рестрикционного стресса, которому крысы подвергались, находясь в тесной проволочной клетке, в гипоталамусе гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG изменяется уровень транскрипции многочисленных генов, что может влиять на большое число биологических процессов и метаболических путей (Oshchepkov et al., 2024). Ориентация на гены гипоталамуса объясняется тем, что это один из центральных органов регуляции нейроэндокринного ответа на стресс. Контролируя регуляцию секреции глюкокортикоидов, он обеспечивает интеграцию центральных и периферических звеньев, участвующих

в регуляции АД и развитии артериальной гипертензии (Carmichael, Wainford, 2015; Burford et al., 2017; Kinsman et al., 2017; Fontes et al., 2023), по сути являясь ключевым звеном между стрессом и развитием гипертонии. Использованный тип стресса приводил к значительному повышению уровня АД у крыс НИСАГ, но не у крыс WAG, при этом концентрация кортикостерона в плазме крови статистически достоверно повышалась у обеих линий крыс, что указывает на наличие реакции на стресс как у гипертензивных, так и у нормотензивных крыс (Oshchepkov et al., 2024). Соответственно, пул дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ), относящихся к общему (независимому от гипертензивного генотипа) ответу гипоталамуса крыс на предъявленный рестрикционный стресс, который можно рассматривать как психоэмоциональный, выявляет гены, представляющие стресс-зависимую компоненту.

У человека в повседневной жизни множество факторов может оказывать стрессорное воздействие, приводя к активации симпатической нервной системы и развитию гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Значимую роль в этих процессах, как отмечено выше, играет гипоталамус. Однако изучение молекулярно-генетических механизмов реакции гипоталамуса на стресс у человека затруднено, и аналогичных сведений по экспрессии генов в структурах мозга у пациентов-гипертоников не представлено. Тем не менее в PubMed имеются общедоступные независимые экспериментальные наборы данных по изменению экспрессии генов в других органах и тканях, включая периферическую кровь, для пациентов с гипертонией, а также в биомедицинских клеточных моделях гипертонии (Oshchepkov et al., 2022; Shikhevich et al., 2023). В задачу настоящего исследования входило на основе этих данных выявить гены человека, ортологичные генам крыс, ассоциированные с ответом на рестрикционный (психоэмоциональный) стресс, и выявить гены, представляющие стресс-зависимую компоненту при развитии гипертонии у человека.

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Эксперимент проводили на трехмесячных самцах гипертензивных крыс линии НИСАГ/Icgn (наследуемая индуцируемая стрессом артериальная гипертензия) и нормотензивных крыс линии WAG/GSto-Icgn (Wistar Albino Glaxo). Работа выполнена на базе конвенционального вивария Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦИГ СО РАН, где животных содержали в стандартных условиях, без ограничений в воде и сбалансированном корме, при световом режиме дня 12:12.

Анализ транскриптомов гипоталамуса методом RNA-Seq проведен на четырех группах крыс по 7 животных в каждой: 1) НИСАГ_контроль; 2) WAG_контроль; 3) НИСАГ_стресс; 4) WAG_стресс. У всех крыс было измерено базальное систолическое АД методом tail-cuff (Markel et al., 2007) при легком эфирном наркотизировании, чтобы избежать эмоциональный стресс во время измерения. Для двух экспериментальных групп, НИСАГ_стресс и WAG_стресс, через 7 дней был проведен 2-часовой рестрикционный (эмоциональный) стресс. Процедура

стрессирования заключалась в том, что крысу помещали в тесную проволочную клетку на 2 ч. Подробности процедуры описаны в (Oshchepkov et al., 2024).

Эксперимент выполнен в соответствии с Международными правилами проведения работ с использованием животных и одобрен биоэтическим комитетом ИЦИГ СО РАН (Новосибирск, Россия), протокол № 115 от 20 декабря 2021 г.

RNA-Seq. Выделение РНК осуществлено в Институте геномного анализа (Москва, Россия). Пробоподготовка и секвенирование транскриптомов образцов гипоталамуса в соответствии с протоколами производителя (MGI Tech Co., Ltd., China) выполнены в BGI Hongkong Tech Solution NGS Lab. Парноконцевое секвенирование библиотек кДНК проводили на платформе DNBSEQ (DNBSEQ Technology) с длиной прочтений 150 пар оснований и глубиной секвенирования более 30 млн уникально картированных прочтений. Все образцы были проанализированы как биологические повторы.

В ходе биоинформационного анализа была проведена предобработка полученных данных секвенирования – оценка качества программой FastQC версии 0.11.5 (Andrews, 2010). Общее количество нуклеотидных прочтений для библиотек после фильтрации составило 1287393367, из них 1267436623 нуклеотидных прочтения (98.45 %), которые были картированы на референсный геном крысы mRatBN7.2/rn7 (rn7 assembly Wellcome Sanger Institute Nov, 2020) с использованием программного пакета STAR, версия 2.7.10a (Dobin et al., 2013).

По данным картирования был проведен статистический анализ для вычисления дифференциальной экспрессии генов в среде для статистических вычислений R. Нами был применен анализ суррогатных переменных (SVA) (Leek et al., 2012) для учета нежелательных вариаций в данных, вызванных возможными случайными систематическими отклонениями в процессе пробоподготовки. Для анализа SVA данные экспрессии были нормализованы и преобразованы с использованием функции vst в DESeq2 v1.30.1 (Love et al., 2014) согласно документации. Значимые суррогатные переменные далее были включены в качестве факторов в анализ дифференциальной экспрессии в DESeq2. Анализ дифференциальной экспрессии между каждыми двумя группами сравнения проводился индивидуально.

Дифференциальная экспрессия была вычислена для всех генов, демонстрирующих достаточный уровень экспрессии выше порогового (сумма покрытий гена для всех библиотек более 10 прочтений). Порог значимости для определения дифференциально экспрессирующихся генов был выбран с учетом поправки на множественные сравнения и соответствовал adjusted *p*-value < 5 % и Log2 fold change $\geq |0.585|$ (1.5 fold). Информация о найденных ДЭГ была ранее описана в (Makovka et al., 2024; Oshchepkov et al., 2024) и размещена в базе RatDEGdb (Чадаева и др., 2023). Данные представлены как уровень транскрипции при стрессе, отнесенный к уровню транскрипции в покое.

Выбор генов человека, изменяющих уровень транскрипции при гипертонии. В работе мы использовали общедоступные независимые экспериментальные наборы данных пациентов с артериальной гипертонией, а

Таблица 1. Проанализированные ДЭГ пациентов с артериальной гипертонией
и согласно биомедицинским клеточным моделям гипертонии, найденным в PubMed

№ п/п	Модель гипертонии	Модель нормы	Ткань	N _{DEG}	Литературный источник
1	Эссенциальная гипертония	Норма	Кора почек (♂,♀)	46	Marques et al., 2011
2			Кора почек (♂)	6	
3			Кора почек (♀)	10	
4	Легочная артериальная гипертония (РАН)	Норма	Биопсия легкого	5685	Yao et al., 2021
5			Биопсия легкого	49	Qiu et al., 2021
6	Фиброз легких, вызванный гипертонией	Норма	Биопсия легкого	6936	Yao et al., 2021
7	Трансплантация легкого при легочной артериальной гипертонии (РАН)	Норма	Легкое	5	Mura et al., 2019
8	Нефросклероз, вызванный гипертонией	Норма	Биопсия почки	16	Neusser et al., 2010
9	Почечно-мозговая гипертензия	Норма	Мозговое вещество почки	13	Wu et al., 2013
10	Преэклампсия	Норма	Венозная кровь	64	Textoris et al., 2013
11			Децидуальная оболочка	372	Yong et al., 2015
12			Глодные воды	10	Jung et al., 2019
13			Плацента	1228	Saei et al., 2021
14	Сердечная недостаточность, связанная с гипертонией	Норма	Периферическая кровь	248	Maciejak et al., 2015
15	Инфаркт миокарда, связанный с гипертонией	Норма	Периферическая кровь	75	Maciejak et al., 2015
16	Ишемическая болезнь сердца, вызванная гипертонией	Норма	Периферическая кровь	1524	Zheng, He, 2021
17	Фибрилляция предсердий, вызванная гипертонией	Норма	Биопсия аорты	300	Zheng, He, 2021
18	Преинвазивный плоскоклеточный рак легких, связанный с гипертонией	Норма	Клетки плоскоклеточного рака легкого	119	Koper et al., 2017
19	Малоподвижные подростки с ожирением и гипертонией	Спортсмены	Общая кровь	250	Plaza-Florido et al., 2021
20	Избыток miR-201 как модель преэклампсии	Норма клеток Swan71	Линия клеток трофобластов человека Swan71	19	Ahn et al., 2017
21	BMPR2 нокдаун как модель легочной артериальной гипертонии (РАН)	Норма клеток эндотелия	Эндотелий легочной артерии человека	483	Awad et al., 2016
Σ	15 моделей гипертонии	4 варианта нормы	16 тканей	17458	16 статей

Примечание. N_{DEG} – количество дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ); Σ – итого.

также данные по биомедицинским клеточным моделям гипертонии, найденным в PubMed (Lu, 2011). В выборку вошли только статистически значимые согласно Z-критерию Фишера с поправкой на множественные сравнения ($P_{ADJ} < 0.05$) данные, как опубликовано их авторами. В результате было собрано 16 публикаций, из которых получены данные по 17458 генам, дифференциально экспрессирующимся в тканях/клетках гипертензивных и нормотензивных людей. Этот список ДЭГ отражает результаты исследования 16 тканей и 15 моделей гипертонии (табл. 1). Далее был применен порог на значение изменения уровня транскрипции (более чем в 1.5 раза). Данные представлены как уровень транскрипции у пациентов-гипертоников, отнесенный к уровню транскрипции у людей с нормальным уровнем артериального давления.

Биоинформационные подходы к анализу ортологичных генов крысы и человека. Поиск ортологов осуществляли с помощью сервиса GOLF: Gene and Ortholog Location Finder ресурса Rat Genome database (<https://rgd.mcw.edu/rgdweb/ortholog/start.html>) (Vedi et al., 2023). Попарные комбинации log₂ изменений экспрессии генов-ортологов (два значения соответствовали log₂ изменениям экспрессии для крыс НИСАГ и WAG и одно значение для гена-ортолога человека) анализировали методом главных компонент с использованием стандартного статистического приложения Past v.4.04 (Hammer et al., 2001). В этом же приложении были рассчитаны значения факторных нагрузок и статистическая достоверность объясненной доли дисперсии компонент при 1000 испытаниях бутстреп (Efron et al., 1996). Корреляционный анализ Пирсона про-

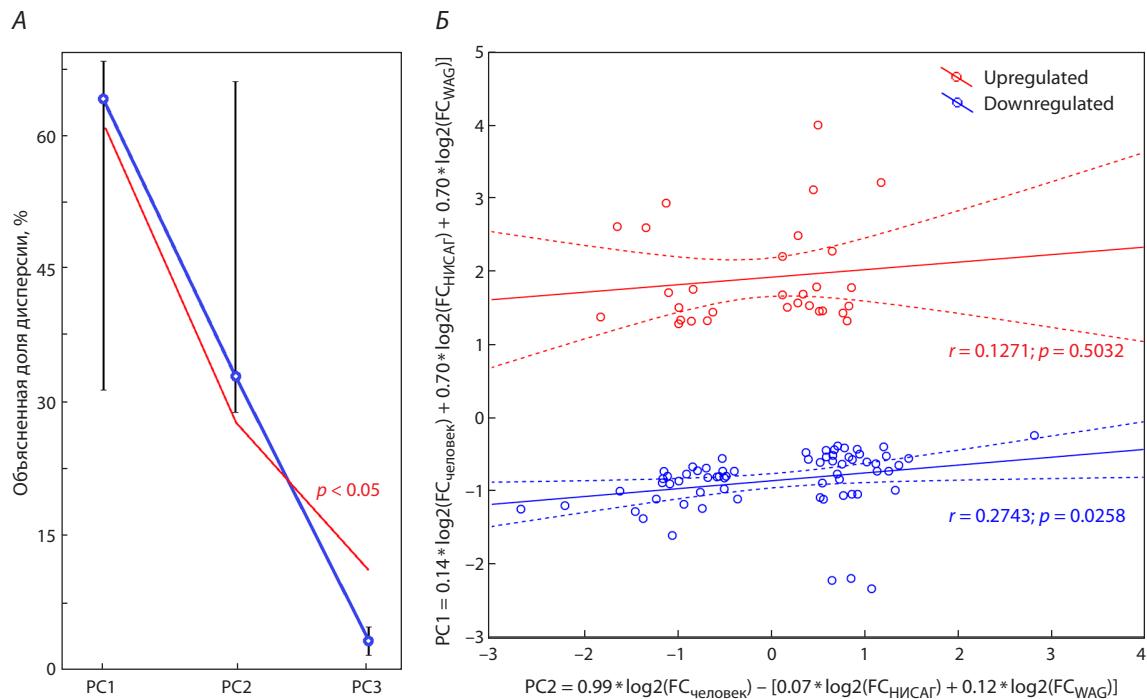


Рис. 1. Результат факторного анализа дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) гипертензивных пациентов (см. табл. 1) и стрессированных крыс.

А – выбор статистически достоверных ($p < 0.05$) первой (PC1) и второй (PC2) главных компонент факторного анализа ДЭГ гипертензивных пациентов и стрессированных крыс методом главных компонент. Обозначения: о, I – среднее арифметическое (Mean) и его стандартная ошибка (SEM); красная линия – нижняя граница 95 % доверительного интервала статистической значимости объясненной доли дисперсии. Б – результаты анализа методом главных компонент и регрессионного анализа. Обозначения: PC1 и PC2 – первая и вторая главные компоненты как соответствующая линейная комбинация исходных переменных с учетом рассчитанных факторных нагрузок; “Upregulated” – группа ДЭГ со стресс-индуцированным повышением экспрессии (выделена красным цветом); “Downregulated” – группа ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии (выделена синим цветом) согласно оценке PC1; штриховые линии – границы 95 % доверительного интервала для линии регрессии (непрерывная); r и p – коэффициенты линейной корреляции и уровни их статистической значимости соответственно, оцененные с использованием стандартного пакета Statistica™, США.

водили с использованием двустороннего теста. Группы пар генов, для которых главная компонента PC1 оказалась выше 0, и группы пар генов, для которых главная компонента PC1 оказалась ниже 0, анализировали отдельно.

Функциональная аннотация ДЭГ. Функциональные сети обогащения были построены с помощью базы данных STRING (Szklarczyk et al., 2023). Функциональная аннотация ДЭГ проведена с использованием ресурса Enrichr-KG (Evangelista et al., 2023), анализ обогащения областей промоторов ДЭГ сайтами связывания факторов транскрипции – с использованием ресурса Enrichr (Xie et al., 2021).

Результаты

В анализ были взяты гены, которые в условиях разового краткосрочного (2 ч) рестрикционного стресса изменяют уровень транскрипции более чем в 1.5 раза в гипоталамусе гипертензивных крыс НИСАГ (257 ДЭГ) и нормотензивных крыс WAG (229 ДЭГ). Среди этих ДЭГ 144 гена представляют общий ответ, 113 ДЭГ характеризуются статистически достоверным изменением экспрессии только в гипоталамусе крыс НИСАГ, а 85 ДЭГ – статистически достоверным изменением экспрессии только в гипоталамусе крыс WAG (Oshchepkov et al., 2024). Для выявления генов, которые могут представлять стресс-

чувствительное звено при развитии гипертонии у человека, была проведена работа по выявлению ортологичных генов человека, демонстрирующих различный уровень экспрессии у гипертоников и людей с нормальным уровнем артериального давления.

Анализ общего ответа

В результате поиска ортологов 144 ДЭГ крысы с помощью сервиса GOLF БД RGD и сопоставления их со списком ДЭГ человека, найденных нами в PubMed (как описано в Материалах и методах), было выявлено 96 пар генов-ортологов. В этот список генов вошли данные по шести тканям девяти моделей гипертонии, относящиеся к семи публикациям (табл. S1 Приложения)¹.

Следуя нашим предыдущим статьям о факторном анализе ДЭГ (Chadaeva et al., 2021; Shikhevich et al., 2023), в настоящей работе мы обработали данные по изменению экспрессии генов крыс при стрессе независимо от гипертензивного генотипа и ортологичным генам пациентов с гипертонией (см. табл. S1) с помощью метода главных компонент (рис. 1). Как можно видеть на рис. 1, А, исследуемые 96 пар генов человека и ортологичных им генов крыс характеризуются двумя главными компонентами PC1

¹ Табл. S1 Приложения см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx54.xlsx>

и PC2, которые объясняют 64 и 33 % вариансы и каждая из которых является статистически достоверной согласно 1000 бутстреп-испытаний (Efron et al., 1996).

Результаты анализа главных компонент представлены на рис. 1, Б. Первая главная компонента PC1, отложенная по оси Y, пропорциональна линейной комбинации исходных переменных с учетом рассчитанных факторных нагрузок, суммирующей значения \log_2 изменений, измеренных в независимых экспериментах для пациентов с гипертонией, и значения \log_2 изменений для крыс двух линий, подвергнутых однократному рестрикционному стрессу. Таким образом, эта компонента может характеризовать сходство ответа на психоэмоциональный стресс двух линий крыс, с одной стороны, и с разными формами гипертонии человека, с другой.

Вторая главная компонента PC2, отложенная по оси X, пропорциональна линейной комбинации исходных переменных с учетом рассчитанных факторных нагрузок, соответствующей положительному вкладу значений, полученных в независимых экспериментах для человека, и отрицательным вкладом значений стресс-ответа для крыс двух линий, что может характеризовать различия между исследуемыми видами, а также особенности отдельных патологий пациентов с артериальной гипертензией. Отчетливо видно разделение всех исследуемых ДЭГ на две не пересекающиеся группы по значению PC1 = 0 (см. рис. 1, Б): красным и синим цветом выделены гены, экспрессия которых в ответ на стресс соответственно увеличилась (Upregulated) и уменьшилась (Downregulated). Проведенный регрессионный анализ показал наличие значимой корреляции ($p < 0.05$) между значениями PC1 и PC2 для группы из 66 пар для 52 ДЭГ кластера "Downregulated" (синий цвет на рис. 1, Б). Это может свидетельствовать о существовании общего молекулярного механизма подавления экспрессии генов при формировании ответа на стресс у крысы и аналогичного процесса у человека при патогенезе, приводящем к развитию гипертонии.

В то же время аналогичный анализ для группы ДЭГ со стресс-индуцированным повышением экспрессии (кластер "Upregulated") показал отсутствие значимой корреляции. Это может означать различие механизмов активации этой группы генов, например, в зависимости от ткани и типа патологии.

Функциональная аннотация ДЭГ, ассоциированных со стресс-индуцированным снижением экспрессии

Для выявления возможного общего молекулярно-генетического механизма подавления экспрессии генов при формировании ответа на стресс у человека и крысы была проведена функциональная аннотация 52 ДЭГ, ассоциированных со стресс-индуцированным снижением экспрессии (кластер "Downregulated" на рис. 1, Б). Среди 52 генов в кластере "Downregulated" нашлось восемь генов, ассоциированных с гипертонией (*ALOX12*, *ATP2B4*, *CX3CR1*, *GRK3*, *KDR*, *NOS1*, *RASGRP3*, *SMAD9*). Из них пять ДЭГ (*ALOX12*, *GRK3*, *KDR*, *NOS1*, *RASGRP3*) во всех случаях имели совпадающие направления изменения у крыс и человека (см. табл. S1).

Анализ обогащения ДЭГ в БД String. Анализ обогащения группы из 52 ДЭГ в БД STRING показал, что

значимо обогащенными являются термины *Postsynapse*, *Cell periphery* и *Plasma membrane* (рис. 2). Таким образом, процесс, объединяющий эту группу ДЭГ, связан с межклеточным пространством и мембраной, непосредственно участвующей в его взаимодействии с клеткой.

Анализ с использованием ресурса Enrichr-KG. Анализ биологических процессов и метаболических путей был проведен с использованием ресурса Enrichr-KG (табл. 2). Наиболее обогащенным термином, включившим 17 ДЭГ, является *Signal Transduction*. В эту группу вошли несколько генов, ассоциированных с гипертонией. К наиболее обогащенным метаболическим путем отнесены *Adrenergic signaling in cardiomyocytes*, *Salivary secretion*, *Aldosterone synthesis and secretion*, *Glucagon signaling pathway*, *Insulin resistance*, *Differentiation of white and brown adipocyte*, *Constitutive Androstane Receptor Pathway*, *Neovascularisation processes*. К этим метаболическим путям отнесено несколько анализируемых ДЭГ, ассоциированных с гипертонией (см. табл. 2). Некоторые из ДЭГ, ассоциированных с перечисленными в табл. 2 биологическими процессами и метаболическими путями, были выявлены в периферической крови.

ДЭГ периферической крови в кластере "Downregulated"
Всего в кластере "Downregulated" найдено 14 ДЭГ периферической крови пациентов (табл. 3). Эти ДЭГ можно рассматривать как потенциальные периферические маркеры, ассоциированные с наличием психоэмоционального стресса.

Анализ транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию ДЭГ кластера "Downregulated"

Анализ ДЭГ кластера "Downregulated", проведенный с использованием ресурса Enrichr, позволил выявить транскрипционные факторы, которые могут быть вовлечены в регуляцию этих ДЭГ как в гипоталамусе крыс, так и в тканях пациентов с гипертонией (табл. 4). Наиболее значимо обогащенные термины библиотеки ChEA_2022 ассоциированы с транскрипционными факторами SMARCA4 (SWI/SNF related BAF chromatin remodeling complex subunit ATPase 4) и глюкокортикоидным рецептором NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1). NR3C1 и еще шесть транскрипционных факторов (PPARG, ESR1, AR, NFE2L2, BRD4, STAT3), представленные в табл. 4, ассоциированы с гипертонией.

Обсуждение

Гипотеза о наличии связи между хроническим психосоциальным стрессом и гипертонией высказывается давно (Spruill, 2010) и подтверждена исследованиями ряда авторов (Liu M.Y. et al., 2017; Bautista et al., 2019). Однако молекулярно-генетические механизмы этой связи остаются до настоящего времени малоизученными.

Поскольку в настоящем исследовании мы взяли в рассмотрение 144 гена общего ответа на стресс в гипоталамусе гипертензивных и нормотензивных крыс и сравнивали этот ответ на стресс с изменениями в уровне транскрипции генов в разных органах/тканях у пациентов с гипертонией разной этиологии, то можно предполагать, что описанные нами транскрипционные изменения могут

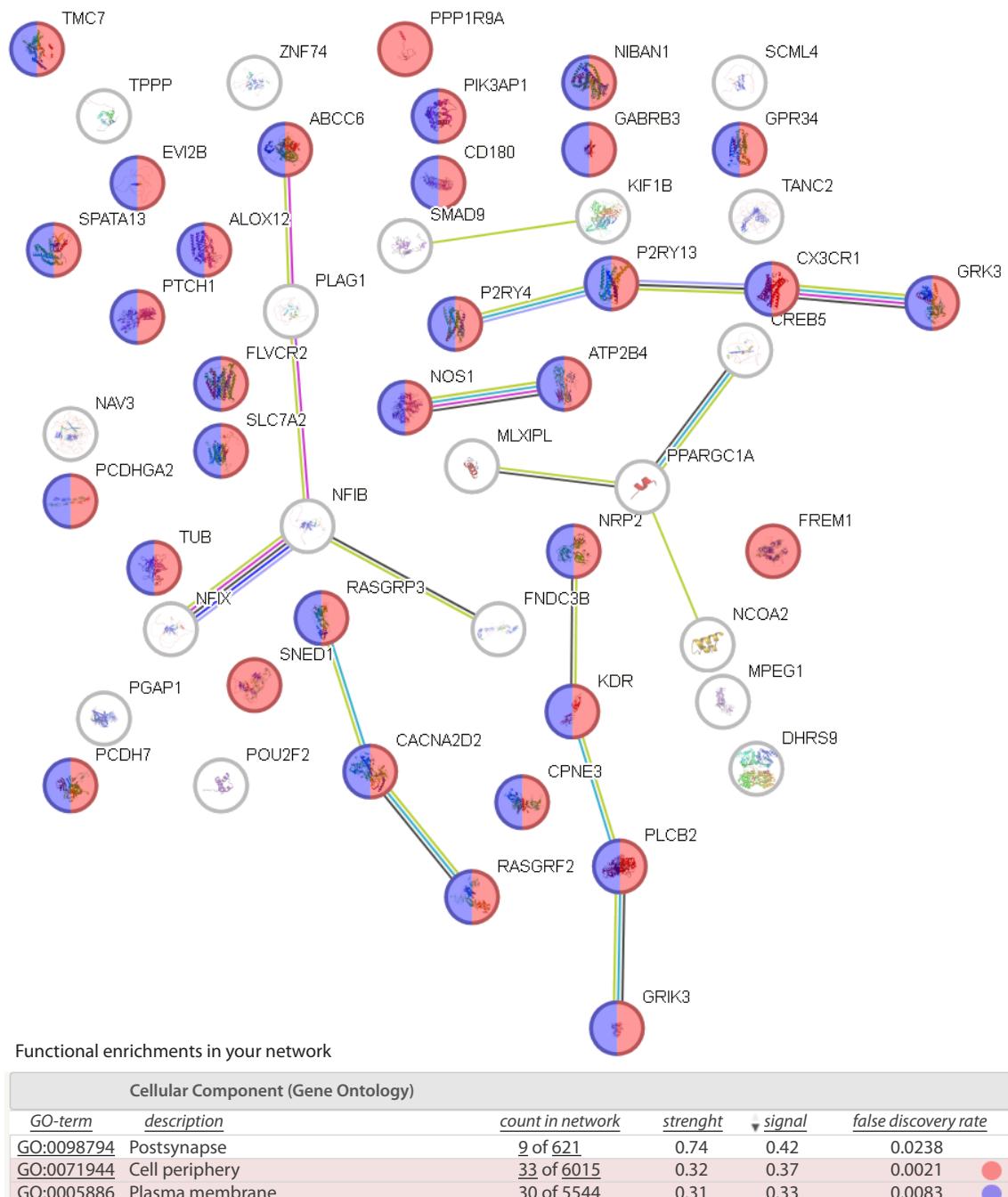


Рис. 2. Скриншот результатов аннотации кластера “Downregulated” на рис. 1, Б с использованием базы данных STRING (Szklarczyk et al., 2023).
Обозначения даны согласно аннотации STRING.

указывать на некоторые общие звенья реорганизации программы экспрессии генов, отражающие вклад воздействия психоэмоционального стресса в проявление гипертензивного статуса пациентов.

В работе выявлены ДЭГ человека, ортологичные 144 генам гипоталамуса крыс, изменяющим уровень транскрипции в условиях разового краткосрочного рестрикционного стресса в гипоталамусе гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG. С помощью метода главных компонент было найдено два кластера ДЭГ и показано наличие значимой корреляции между значениями РС1 и

РС2 для кластера ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии. Полученный результат позволяет предполагать существование общего молекулярно-генетического механизма подавления экспрессии генов при формировании ответа на стресс у человека и крысы и хорошо согласуется с представлениями о том, что при адаптации организма к воздействию стресса наблюдается remodeling функционального транскриптома и репрессия трансляционных процессов (Advani, Ivanov, 2019; Baymiller, Moon, 2023). Следует заметить, что повышение либо понижение уровня транскрипции при стрессе может

Таблица 2. Анализ биологических процессов и метаболических путей кластера "Downregulated"

Библиотека	Термин	q-value	Гены
Reactome 2022	Signal Transduction R-HSA-162582	0.0206	<i>GABRB3, CX3CR1[#], NCOA2, P2RY13, NRP2, PTCH1[*], RASGRF2[*], PCDH7, SMAD9[#], RASGRP3[#], GRK3[#], P2RY4, DHRS9, SPATA13, KDR[#], PIK3AP1[*], PLCB2</i>
	P2Y Receptors R-HSA-417957	0.0295	<i>P2RY13, P2RY4</i>
	Transmission Across Chemical Synapses R-HSA-112315	0.0295	<i>GABRB3, RASGRF2[*], GRIK3, CACNA2D2, PLCB2</i>
	Neurotransmitter Receptors And Postsynaptic Signal Transmission R-HSA-112314	0.0428	<i>GABRB3, RASGRF2[*], GRIK3, PLCB2</i>
KEGG 2021 Human	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	0.0510	<i>ATP2B4[#], CACNA2D2, PLCB2, CREB5</i>
	Salivary secretion	0.0510	<i>ATP2B4[#], NOS1[#], PLCB2</i>
	Aldosterone synthesis and secretion	0.0510	<i>ATP2B4[#], PLCB2, CREB5</i>
	Glucagon signaling pathway	0.0510	<i>PPARGC1A, PLCB2, CREB5</i>
	Insulin resistance	0.0510	<i>MLXIPL[*], PPARGC1A, CREB5</i>
WikiPathway 2021 Human	Differentiation of white and brown adipocyte WP2895	0.0877	<i>SMAD9[#], PPARGC1A</i>
	Constitutive Androstane Receptor Pathway WP2875	0.0877	<i>NCOA2, PPARGC1A</i>
	Neovascularisation processes WP4331	0.0877	<i>KDR[#], SMAD9[#]</i>
GO Biological Process 2021	Positive regulation of transcription by RNA polymerase II (GO:0045944)	0.1140	<i>NCOA2, MLXIPL[*], NFIX[*], NFIB, PLAG1[*], SMAD9[#], NOS1[#], POU2F2[*], PPARGC1A</i>
	Lipid oxidation (GO:0034440)	0.1140	<i>ALOX12[#], PPARGC1A</i>
	Positive regulation of purine nucleotide biosynthetic process (GO:1900373)	0.1140	<i>NOS1[#], PPARGC1A</i>
	Cellular response to growth factor stimulus (GO:0071363)	0.1140	<i>KDR[#], SMAD9[#], CPNE3, NOS1[#]</i>
	Positive regulation of fatty acid metabolic process (GO:0045923)	0.1140	<i>MLXIPL[*], PPARGC1A</i>

* ДЭГ, найденные в периферической крови; [#] ДЭГ, ассоциированные с гипертонией.

Таблица 3. Маркеры периферической крови в кластере ДЭГ "Downregulated"

Модель гипертонии	HUMAN ген	HUMAN log2FC HT/norm	Rat ortholog	log2FC		Название гена	Литературный источник
				Стресс/покой	НИСАГ		
ИБС	<i>DHRS9</i>	1.35	<i>Dhrs9</i>	-1.60	-1.40	Dehydrogenase/reductase 9	Zheng, He, 2021
	<i>MLXIPL</i>	1.39	<i>Mlxipl</i>	-0.46	-0.61	MLX interacting protein like	
	<i>NFIX</i>	1.20	<i>Nfix</i>	-0.60	-0.25	Nuclear factor IX	
	<i>NRP2</i>	1.08	<i>Nrp2</i>	-0.59	-0.40	Neuropilin 2	
	<i>PGAP1</i>	-1.41	<i>Pgap1</i>	-0.62	-0.31	Post-GPI attachment to proteins 1	
	<i>PIK3AP1</i>	1.27	<i>Pik3ap1</i>	-0.63	-0.95	Phosphoinositide-3-kinase adaptor protein 1	
	<i>PLAG1</i>	-1.70	<i>Plag1</i>	-0.62	-0.49	PLAG1 zinc finger	
	<i>POU2F2</i>	-1.36	<i>Pou2f2</i>	-1.00	-0.56	POU class 2 homeobox 2	
	<i>PTCH1</i>	-1.70	<i>Ptch1</i>	-0.64	-0.82	Patched 1	
ИМ	<i>RASGRF2</i>	-1.33	<i>Rasgrf2</i>	-0.72	-0.28	Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 2	Maciejak et al., 2015
	<i>SCML4</i>	-1.20	<i>Scml4</i>	-0.36	-0.61	Sex comb on midleg-like 4 (Drosophila)	
СН	<i>GPR34</i>	1.355	<i>Gpr34</i>	-0.56	-1.03	G protein-coupled receptor 34	
	<i>FLVCR2</i>	1.797	<i>Flvcr2</i>	-0.70	-0.59	Feline leukemia virus subgroup C cellular receptor family, member	
	<i>GPR34</i>	2.026	<i>Gpr34</i>	-0.56	-1.03	G protein-coupled receptor 34	

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, вызванная гипертонией; ИМ – инфаркт миокарда, связанный с гипертонией; СН – сердечная недостаточность, связанная с гипертонией; HT/norm – уровень транскрипции у пациентов-гипертоников, отнесенный к уровню транскрипции у людей с нормальным уровнем артериального давления.

Таблица 4. Анализ транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию ДЭГ кластера "Downregulated"

Термин ChEA_2022	ТФ	Число ДЭГ	Adjusted p-value	ДЭГ кластера "Downregulated"
SMARCA4 23332759 ChIP-Seq OLIGODENDROCYTES Mouse	SMARCA4	20	0.000068	CX3CR1, NCOA2, NRP2, PGAP1, PCDH7, CD180, PPP1R9A, TANC2, SLC7A2, RASGRP3, NAV3, NFIB, SPATA13, FLVCR2, KIF1B, TPPP, PIK3AP1, FREM1, PPARGC1A, CREB5
NR3C1 27076634 ChIP-Seq BEAS2B Human Lung Inflammation	NR3C1 [#]	21	0.00165	NRP2, NFIX, PCDH7, CD180, FNDC3B, ATP2B4, CACNA2D2, PPP1R9A, POU2F2, TANC2, SLC7A2, NAV3, DHRS9, NFIB, KDR, FLVCR2, KIF1B, TPPP, PIK3AP1, PPARGC1A, CREB5
OLIG2 23332759 ChIP-Seq OLIGODENDROCYTES Mouse	OLIG2	15	0.00172	NCOA2, PGAP1, PCDH7, PTCH1, CD180, FNDC3B, PPP1R9A, TANC2, RASGRP3, NAV3, SPATA13, KIF1B, PIK3AP1, FREM1, CREB5
SOX2 21211035 ChIP-Seq LN229 Gbm	SOX2	19	0.00205	CX3CR1, TUB, NCOA2, NRP2, PGAP1, RASGRF2, PCDH7, CD180, ABCC6, GRIK3, FNDC3B, ATP2B4, PPP1R9A, SLC7A2, RASGRP3, NAV3, NFIB, PPARGC1A, CREB5
MTF2 20144788 ChIP-Seq MESCs Mouse	MTF2	18	0.00213	TUB, SNED1, NRP2, NFIX, RASGRF2, PCDH7, PTCH1, GRIK3, FNDC3B, CACNA2D2, SMAD9, TMC7, SLC7A2, MLXIPL, NFIB, KDR, TPPP, PIK3AP1
PPARG 20176806 ChIP-Seq 3T3-L1 Mouse	PPARG [#]	13	0.00213	NRP2, PGAP1, CD180, ATP2B4, MPEG1, NAV3, NFIB, KIF1B, NOS1, TPPP, PIK3AP1, PPARGC1A, CREB5
TCF4 22108803 ChIP-Seq LS180 Human	TCF4	14	0.00213	SNED1, NCOA2, P2RY13, NFIX, PTCH1, ATP2B4, ALOX12, TANC2, MLXIPL, NAV3, NFIB, NOS1, TPPP, CREB5
YAP1 20516196 ChIP-Seq MESCs Mouse	YAP1	15	0.00242	NCOA2, NFIX, RASGRF2, PTCH1, CD180, ABCC6, GRIK3, PPP1R9A, TANC2, SLC7A2, NAV3, NFIB, FLVCR2, NOS1, PPARGC1A
IRF8 27001747 ChIP-Seq BMDM Mouse	IRF8	13	0.00377	CX3CR1, P2RY13, NRP2, PGAP1, GPR34, CD180, MPEG1, SCML4, DHRS9, PIK3AP1, EVI2B, PLCB2, CREB5
BACH1 22875853 ChIP-PCR HELA AND SCP4 Human	BACH1	11	0.00488	TUB, SNED1, NCOA2, PGAP1, PCDH7, ABCC6, KDR, ATP2B4, KIF1B, PLCB2, CREB5
TCF4 23295773 ChIP-Seq U87 Human	TCF4	19	0.00872	NCOA2, NRP2, PGAP1, NFIX, RASGRF2, PCDH7, ABCC6, GRIK3, ATP2B4, CACNA2D2, ALOX12, PPP1R9A, TANC2, RASGRP3, FLVCR2, KIF1B, FREM1, PPARGC1A, CREB5
CEBPD 21427703 ChIP-Seq 3T3-L1 Mouse	CEBPD	11	0.0177	CX3CR1, SNED1, NRP2, PGAP1, NFIX, NFIB, PCDH7, CD180, FNDC3B, TANC2, CREB5
MYCN 21190229 ChIP-Seq SHEP-21N Human	MYCN	5	0.0190	PCDH7, PIK3AP1, MPEG1, SLC7A2, CREB5
ESR1 22446102 ChIP-Seq UTERUS Mouse	ESR1 [#]	10	0.0220	SNED1, NCOA2, SCML4, NAV3, CD180, KDR, FNDC3B, ATP2B4, FLVCR2, CACNA2D2
RUNX2 22187159 ChIP-Seq PCA Human	RUNX2	16	0.0277	SNED1, PGAP1, PCDH7, PTCH1, GRIK3, FNDC3B, CACNA2D2, TMC7, PPP1R9A, RASGRP3, NFIB, SPATA13, KDR, TPPP, PPARGC1A, CREB5
AR 27270436 ChIP-Seq LNCaP Human Prostate Carcinoma	AR [#]	4	0.0317	GABRB3, NFIB, FNDC3B, PIK3AP1
FOXA2 19822575 ChIP-Seq HepG2 Human	FOXA2	15	0.0347	SNED1, NCOA2, NRP2, NFIX, PTCH1, ABCC6, FNDC3B, CACNA2D2, TMC7, PPP1R9A, MLXIPL, SPATA13, KIF1B, PIK3AP1, PPARGC1A
ISL1 27105846 ChIP-Seq CPCs Mouse	ISL1	10	0.0347	NRP2, NAV3, NFIB, PCDH7, PTCH1, CD180, KDR, FNDC3B, FREM1, RASGRP3
NFE2L2 20460467 ChIP-Seq MEFs Mouse	NFE2L2 [#]	8	0.0347	PGAP1, SCML4, PCDH7, KIF1B, TMC7, MPEG1, TANC2, RASGRP3
LEF1 29337183 ChIP-Seq mESC Mouse Stem	LEF1	14	0.0396	NCOA2, NRP2, PLAG1, PCDH7, PTCH1, GRIK3, CACNA2D2, ALOX12, SLC7A2, SCML4, NFIB, SPATA13, FREM1, CREB5
BRD4 27068464 ChIP-Seq AML-cells Mouse	BRD4 [#]	11	0.0411	NCOA2, P2RY13, NRP2, SCML4, DHRS9, PTCH1, PIK3AP1, EVI2B, MPEG1, TANC2, RASGRP3
STAT1 17558387 ChIP-Seq HELA Human	STAT1	10	0.0411	CX3CR1, SCML4, GPR34, DHRS9, SPATA13, PPP1R9A, POU2F2, MPEG1, SLC7A2, RASGRP3

Окончание табл. 4

Термин ChEA_2022	ТФ	Число ДЭГ	Adjusted <i>p</i> -value	ДЭГ кластера "Downregulated"
STAT3 23295773 ChIP-Seq U87 Human	STAT3 [#]	15	0.0411	<i>GABRB3, SNED1, NRP2, CD180, GRIK3, FNDC3B, CACNA2D2, TMC7, ALOX12, TANC2, RASGRP3, MLXIPL, KIF1B, FREM1, CREB5</i>
KDM2B 26808549 ChIP-Seq REH Human	KDM2B	10	0.0449	<i>TUB, PGAP1, NFIB, PCDH7, CD180, SPATA13, KIF1B, PPP1R9A, CREB5, RASGRP3</i>
TCF4 18268006 ChIP-ChIP LS174T Human	TCF4	5	0.0449	<i>NRP2, PGAP1, DHRS9, ATP2B4, RASGRP3</i>
EZH2 27294783 ChIP-Seq ESCs Mouse	EZH2	11	0.0474	<i>GABRB3, SNED1, NRP2, NFIX, SCML4, PTCH1, CACNA2D2, ALOX12, PPP1R9A, PPARGC1A</i>

[#]Транскрипционные факторы, кодируемые генами, ассоциированными с гипертонией. ТФ – транскрипционный фактор.

играть как компенсаторную, так и патогенетическую роль, что становится понятным при проведении функционального анализа конкретного гена. Снижение экспрессии генов способствует многим процессам, ассоциированным с активацией симпатической нервной системы, увеличением окислительного стресса в тканях и нейропротекторным действием, что обсуждалось нами ранее для некоторых ДЭГ (Makovka et al., 2024; Oshchepkov et al., 2024).

Обнаруженнное для группы со стресс-индуцированным снижением экспрессии обогащение связанными терминами *Plasma membrane* и *Cell periphery*, объединяющее соответственно 30 и 33 гена из 52, хорошо согласуется с представлениями о том, что наиболее общим в модели хронического стресса, характерного для людей, является изменение состава межклеточного пространства, связанное с высвобождением кортикостерона и катехоламинов в результате активации оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и симпатической нервной системы соответственно, что запускает различные сигнальные пути, в том числе генерацию свободных радикалов, апоптоз, повышенное синаптическое высвобождение глутамата и синтез/выброс цитотоксических цитокинов (Bali et al., 2013). Эти межклеточные сигналы, в свою очередь, могут оказывать влияние на экспрессию генов, ведущую к структурным и функциональным изменениям плазматических мембран (Bali et al., 2013), включая изменение липидного состава мембран тромбоцитов (Bikulciene et al., 2024), а также изменения возбудимости нейронов за счет изменения структуры и состава мембраны (Rosenkranz et al., 2010; Matovic et al., 2020), в том числе постсинаптической мембранны, на что в нашем исследовании указывает обогащение термина "Postsynapse". Анализ биологических процессов и метаболических путей кластера ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии также подчеркнул роль сигнальной трансдукции и постсинаптической сигнальной трансмиссии (см. табл. 2). Стресс также может вызывать нарушения экспрессии белков маркеров аутофагии и изменять концентрацию лизосомальных белков и ферментов (Ulecia-Moron et al., 2025). В целом значительное число общих для различных органов и тканей генов, снижающих экспрессию в ответ на стресс, говорит о масштабах изменений, затрагивающих плазматическую мембрану в ответ на стресс-индуцированное высвобождение в межклеточное пространство множества активных сигнальных молекул.

В кластере ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии выявлены восемь генов, ассоциированных с гипертонией, изменения экспрессии которых могут вносить вклад в биологические процессы и метаболические пути, участвующие в регуляции уровня артериального давления: *Adrenergic signaling in cardiomyocytes* (Maltsev et al., 2019), *Aldosterone synthesis and secretion* (Ferreira et al., 2021), *Lipid oxidation* (Leong, 2021).

Проведенный нами анализ позволил выявить гены, кодирующие транскрипционные факторы, которые могут быть вовлечены в регуляцию экспрессии генов в кластере ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии. Данный анализ подчеркивает, что наиболее значимую роль в происходящих процессах могут играть *SMARCA4* (SWI/SNF related BAF chromatin remodeling complex subunit ATPase 4) и *NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), кодирующий глюкокортикоидный receptor.

SMARCA4 относится к семейству белков, обладающих хеликазной и АТФазной активностью и играющих ключевую роль в организации конформации хроматина, что имеет решающее значение для регуляции экспрессии генов. Участие комплекса SWI/SNF (BRG1 комплекс) показано в эпигенетической и транскрипционной регуляции в гладкомышечных клетках сосудов, что связывает его с развитием сердечно-сосудистых патологий (Liu H. et al., 2024). Генетические полиморфизмы в гене *SMARCA4* ассоциированы с риском развития гипертонии (Ma et al., 2019). Показано, что комплекс SWI/SNF может быть напрямую рекрутирован глюкокортикоидным рецептором *NR3C1* для ремоделирования хроматина при глюкокортикоид-зависимой активации генов, впоследствии потенцируя действие глюкокортикоидного рецептора (Fryer, Archer, 1998; Wallberg et al., 2000). В связи с этим логично выглядят результаты о том, что *SMARCA4* может играть роль ключевого регулятора при индуцированном глюкокортикоидами повышении внутриглазного давления (рассматривается авторами как глазная гипертония (ocular hypertension)), что может приводить ко вторичной глаукоме (Patel et al., 2025).

NR3C1 (глюкокортикоидный receptor) ассоциирован с гипертонией. Он активируется стероидными гормонами и функционирует как фактор транскрипции (Timmermans et al., 2019). Ранее нами было показано снижение экспрессии *Nr3c1* при воздействии стресса в гипоталамусе

крыс обеих линий (у НИСАГ $\log_{2}FC = -0.133$ и у WAG $\log_{2}FC = -0.113$). Снижение активности глюкокортикоидных рецепторов после повышения уровня глюкокортикоидов при стрессе можно интерпретировать как процесс регуляции гомеостаза глюкокортикоидных рецепторов (Burnstein et al., 1991). Результаты настоящей работы позволяют предполагать участие NR3C1 в регуляции 21 гена, ассоциированного с кластером ДЭГ со стресс-индуцированным снижением экспрессии. Тот факт, что списки генов-мишеней NR3C1 и SMARCA4 значительно пересекаются (в табл. 4 представлено 14 общих мишеней, $p\text{-value} = 0.0007$), соответствует процитированным выше данным о том, что регуляция этими транскрипционными факторами взаимосвязана, и, соответственно, многие найденные нами гены могут претерпевать эпигенетические модификации через действие SMARCA4 вследствие стресса, основным сигналом которого является активация NR3C1.

Использованный в нашем исследовании подход к анализу данных позволил выявить 14 ДЭГ периферической крови (см. табл. 3). Эти гены в настоящее время не ассоциированы с гипертонией, однако подход, который мы применили, позволяет предположить, что они могут быть полезны как потенциальные периферические маркеры, ассоциированные с наличием психоэмоционального стресса у пациентов с гипертонией. Полученные нами результаты не позволяют с достоверностью определить, какие маркеры периферической крови окажутся наиболее актуальными в клинике. Для ответа на этот вопрос необходимы специальные исследования, направленные на подтверждение роли выявленных маркеров в крови пациентов с хронической гипертонией. Такие работы также будут способствовать определению их возможных референсных значений для использования в клинике.

Заключение

Выявленное в нашем исследовании стресс-индуцированное снижение экспрессии генов, участвующих в функционировании плазматической мембранны и одновременно во взаимодействии с межклеточным пространством, в качестве общего компонента, отражающего наиболее значимый вклад воздействия психоэмоционального стресса в формирование гипертензивного статуса пациентов, представляется одним из фундаментальных процессов, связывающих хронический стресс и гипертонию, в первую очередь, для гипоталамуса – ключевого звена этой связи, находящегося в фокусе проведенного анализа. Значительное число опубликованных результатов подтверждает воздействие стресса на плазматическую мембрану, причем этот процесс оказывается универсальным даже при сравнении ответа на стресс крысы и дрозофилы (Подколодная и др., 2025). Одновременно, согласно мембранный концепции патогенеза артериальной гипертензии (Орлов, 2019), изменение структуры и проницаемости мембран является одним из основных процессов, лежащих в основе нарушений, приводящих к развитию гипертонической болезни. Выявленное значительное количество генов-мишеней транскрипционного фактора SMARCA4, вероятно, участвующего в их эпигенетической регуляции,

можно рассматривать как наиболее вероятный общий фактор, приводящий к долгосрочному изменению паттерна экспрессии генов в результате хронического стресса, что определяет перспективы его дальнейших исследований. Результаты выполненного анализа позволили предложить маркеры периферической крови, которые потенциально могут быть использованы в клинике для диагностики наличия психоэмоционального стресса.

Список литературы /References

- Орлов С.Н. Мембранный теория патогенеза артериальной гипертензии: что мы знаем об этом полвека спустя? *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):234-247. doi [10.20538/1682-0363-2019-2-234-247](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-234-247)
- [Orlov S.N. Membrane theory of the pathogenesis of arterial hypertension: what do we know about this, half a century later? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):234-247. doi [10.20538/1682-0363-2019-2-234-247](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-234-247) (in Russian)]
- Подколодная О.А., Дерюженко М.А., Твердохлеб Н.Н., Золотарева К.А., Маковка Ю.В., Подколодный Н.Л., Суслов В.В., ... Кондратюк Е.Ю., Редина О.Е., Маркель А.Л., Грунтенко Н.Е., Пономаренко М.П. База знаний FlyDEGdb по дифференциально экспрессирующемся генам *Drosophila melanogaster* – модельного объекта биомедицины. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):952-962. doi [10.18699/vjgb-25-101](https://doi.org/10.18699/vjgb-25-101)
- [Podkolodnaya O.A., Deryuzhenko M.A., Tverdokhleb N.N., Zolotareva K.A., Makovka Yu.V., Podkolodny N.L., Suslov V.V., ... Kondratyuk E.Yu., Redina O.E., Markel A.L., Gruntenko N.E., Ponomarenko M.P. FlyDEGdb knowledge base on differentially expressed genes of *Drosophila melanogaster*, a model object in biomedicine. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2025;29(7):952-962. doi [10.18699/vjgb-25-101](https://doi.org/10.18699/vjgb-25-101)]
- Чадаева И.В., Филюнов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколодный Н.Л., Кожемякина Р.В., ... Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующемся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806. doi [10.18699/VJGB-23-92](https://doi.org/10.18699/VJGB-23-92)
- [Chadaeva I.V., Filion S.V., Zolotareva K.A., Khandaev B.M., Ershov N.I., Podkolodnyy N.L., Kozhemyakina R.V., ... Stefanova N.A., Kolosova N.G., Markel A.L., Ponomarenko M.P., Oshchepkov D.Y. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):794-806. doi [10.18699/VJGB-23-92](https://doi.org/10.18699/VJGB-23-92)]
- Advani V.M., Ivanov P. Translational control under stress: reshaping the translatome. *BioEssays*. 2019;41(5):e1900009. doi [10.1002/bies.201900009](https://doi.org/10.1002/bies.201900009)
- Ahn S., Jeong E., Min J.W., Kim E., Choi S.S., Kim C.J., Lee D.C. Identification of genes dysregulated by elevation of microRNA-210 levels in human trophoblasts cell line, Swan 71. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5):e12722. doi [10.1111/ajim.12722](https://doi.org/10.1111/ajim.12722)
- Andrews S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. 2010. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- Awad K.S., Elinoff J.M., Wang S., Gairhe S., Ferreyra G.A., Cai R., Sun J., Solomon M.A., Danner R.L. Raf/ERK drives the proliferative and invasive phenotype of BMPR2-silenced pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(2):L187-L201. doi [10.1152/ajplung.00303.2015](https://doi.org/10.1152/ajplung.00303.2015)
- Bali A., Gupta S., Singh N., Jaggi A.S. Implicating the role of plasma membrane localized calcium channels and exchangers in stress-induced deleterious effects. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1-3):229-238. doi [10.1016/j.ejphar.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.010)

- Bautista L.E., Bajwa P.K., Shafer M.M., Malecki K.M.C., McWilliams C.A., Palloni A. The relationship between chronic stress, hair cortisol and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens.* 2019;2:100012. doi [10.1016/j.ijch.2019.100012](https://doi.org/10.1016/j.ijch.2019.100012)
- Baymiller M., Moon S.L. Stress granules as causes and consequences of translation suppression. *Antioxid Redox Signal.* 2023;39(4-6): 390-409. doi [10.1089/ars.2022.0164](https://doi.org/10.1089/ars.2022.0164)
- Bikulciene I., Baleisis J., Mazgelyte E., Rudys R., Vosyliute R., Simkunaite-Rizgeliene R., Kaminskas A., Karciauskaitė D. Impact of chronic psychological stress on platelet membrane fatty acid composition in a rat model of type 1 diabetes Mellitus. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):69. doi [10.1186/s12944-024-02067-3](https://doi.org/10.1186/s12944-024-02067-3)
- Burford N.G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2150. doi [10.3390/ijms18102150](https://doi.org/10.3390/ijms18102150)
- Burnstein K.L., Bellingham D.L., Jewell C.M., Powell-Oliver F.E., Cidlowski J.A. Autoregulation of glucocorticoid receptor gene expression. *Steroids.* 1991;56(2):52-58. doi [10.1016/0039-128x\(91\)90124-e](https://doi.org/10.1016/0039-128x(91)90124-e)
- Carmichael C.Y., Wainford R.D. Hypothalamic signaling mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(5):39. doi [10.1007/s11906-015-0550-4](https://doi.org/10.1007/s11906-015-0550-4)
- Chadaeva I., Ponomarenko P., Kozhemyakina R., Suslov V., Bogomolov A., Klimova N., Shikhevich S., Savinkova L., Oshchepkov D., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Domestication explains two-thirds of differential-gene-expression variance between domestic and wild animals; the remaining one-third reflects intraspecific and interspecific variation. *Animals (Basel).* 2021;11(9):2667. doi [10.3390/ani11092667](https://doi.org/10.3390/ani11092667)
- Che Y., Zhou Z., Shu Y., Zhai C., Zhu Y., Gong S., Cui Y., Wang J.F. Chronic unpredictable stress impairs endogenous antioxidant defense in rat brain. *Neurosci Lett.* 2015;584:208-213. doi [10.1016/j.neulet.2014.10.031](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.031)
- de Nadal E., Ammerer G., Posas F. Controlling gene expression in response to stress. *Nat Rev Genet.* 2011;12(12):833-845. doi [10.1038/nrg3055](https://doi.org/10.1038/nrg3055)
- Dobin A., Davis C.A., Schlesinger F., Drenkow J., Zaleski C., Jha S., Batut P., Chaisson M., Gingeras T.R. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics.* 2013;29(1):15-21. doi [10.1093/bioinformatics/bts635](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts635)
- Efron B., Halloran E., Holmes S. Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(23):13429-13434. doi [10.1073/pnas.93.23.13429](https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13429)
- Evangelista J.E., Xie Z., Marino G.B., Nguyen N., Clarke D.J.B., Ma'ayan A. Enrichr-KG: bridging enrichment analysis across multiple libraries. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(W1):W168-W179. doi [10.1093/nar/gkad393](https://doi.org/10.1093/nar/gkad393)
- Ferreira N.S., Tostes R.C., Paradis P., Schiffrin E.L. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens.* 2021;34(1):15-27. doi [10.1093/ajh/hpaa137](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa137)
- Fontes M.A.P., Marins F.R., Patel T.A., de Paula C.A., Dos Santos Machado L.R., de Sousa Lima E.B., Ventris-Godoy A.C., Viana A.C.R., Linhares I.C.S., Xavier C.H., Filosa J.A., Patel K.P. Neurogenic background for emotional stress-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(7):107-116. doi [10.1007/s11906-023-01235-7](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01235-7)
- Fryer C.J., Archer T.K. Chromatin remodelling by the glucocorticoid receptor requires the BRG1 complex. *Nature.* 1998;393(6680): 88-91. doi [10.1038/30032](https://doi.org/10.1038/30032)
- Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: PAleontological STatistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electronica.* 2001;4(1):1-9
- Hering D., Lachowska K., Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in stress-mediated cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):80. doi [10.1007/s11906-015-0594-5](https://doi.org/10.1007/s11906-015-0594-5)
- Hovatta I., Juhila J., Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci Res.* 2010;68(4):261-275. doi [10.1016/j.neures.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.08.007)
- Jung Y.W., Shim J.I., Shim S.H., Shin Y.J., Shim S.H., Chang S.W., Cha D.H. Global gene expression analysis of cell-free RNA in amniotic fluid from women destined to develop preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e13971. doi [10.1097/MD.000000000000013971](https://doi.org/10.1097/MD.000000000000013971)
- Kinsman B.J., Nation H.N., Stocker S.D. Hypothalamic signaling in body fluid homeostasis and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):50. doi [10.1007/s11906-017-0749-7](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0749-7)
- Koper A., Zeef L.A., Joseph L., Kerr K., Gosney J., Lindsay M.A., Booton R. Whole transcriptome analysis of pre-invasive and invasive early squamous lung carcinoma in archival laser microdissected samples. *Respir Res.* 2017;18(1):12. doi [10.1186/s12931-016-0496-3](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0496-3)
- Lambert A.J., Brand M.D. Reactive oxygen species production by mitochondria. In: Stuart J.A. (Ed.) *Mitochondrial DNA. Methods in Molecular Biology™.* Vol. 554. Humana Press, 2009;165-181. doi [10.1007/978-1-59745-521-3_11](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3_11)
- Lambert E.A., Lambert G.W. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):244-248. doi [10.1007/s11906-011-0186-y](https://doi.org/10.1007/s11906-011-0186-y)
- Leek J.T., Johnson W.E., Parker H.S., Jaffe A.E., Storey J.D. The SVA package for removing batch effects and other unwanted variation in high-throughput experiments. *Bioinformatics.* 2012;28(6):882-883. doi [10.1093/bioinformatics/bts034](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts034)
- Leong X.F. Lipid oxidation products on inflammation-mediated hypertension and atherosclerosis: a mini review. *Front Nutr.* 2021;8: 717740. doi [10.3389/fnut.2021.717740](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.717740)
- Liu H., Zhao Y., Zhao G., Deng Y., Chen Y.E., Zhang J. SWI/SNF complex in vascular smooth muscle cells and its implications in cardiovascular pathologies. *Cells.* 2024;13(2):168. doi [10.3390/cells13020168](https://doi.org/10.3390/cells13020168)
- Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017;39(6):573-580. doi [10.1080/01616412.2017.1317904](https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904)
- Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15(12):550. doi [10.1186/s13059-014-0550-8](https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8)
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford).* 2011;baq036. doi [10.1093/database/baq036](https://doi.org/10.1093/database/baq036)
- Ma H., He Y., Bai M., Zhu L., He X., Wang L., Jin T. The genetic polymorphisms of *ZC3HC1* and *SMARCA4* are associated with hypertension risk. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(11):e942. doi [10.1002/mgg3.942](https://doi.org/10.1002/mgg3.942)
- Maciejak A., Kiliszek M., Michalak M., Tulacz D., Opolski G., Matlak K., Dobrzycki S., Segiet A., Gora M., Burzynska B. Gene expression profiling reveals potential prognostic biomarkers associated with the progression of heart failure. *Genome Med.* 2015;7(1):26. doi [10.1186/s13073-015-0149-z](https://doi.org/10.1186/s13073-015-0149-z)
- Makovka Y.V., Oshchepkov D.Y., Fedoseeva L.A., Markel A.L., Redina O.E. Effect of short-term restraint stress on the expression of genes associated with the response to oxidative stress in the hypothalamus of hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(11):1302. doi [10.3390/antiox13111302](https://doi.org/10.3390/antiox13111302)
- Maltsev A.V., Evdokimovskii E.V., Kokoz Y.M. α 2-Adrenoceptor signaling in cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats starts to impair already at early age. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 512(4):908-913. doi [10.1016/j.bbrc.2019.03.117](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.117)
- Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. In: Sassard J. (Ed.) *Genetic Hypertension.* London: John Libbey Eurotext Ltd., 1992;218:405-407
- Markel A.L., Maslova L.N., Shishkina G.T., Mahanova N.A., Jacobson G.S. Developmental influences on blood pressure regulation in ISIAH rats. In: McCarty R., Blizzard D.A., Chevalier R.L. (Eds) *Development of the Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies.* In the series *Handbook of Hypertension.* Amsterdam: Elsevier, 1999;493-526

- Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Y.V., Fedoseeva L.A., Jacobson G.S. Neuro-endocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J Endocrinol.* 2007;195(3):439-450. doi 10.1677/JOE-07-0254
- Marques F.Z., Campain A.E., Tomaszewski M., Zukowska-Szczecchowska E., Yang Y.H., Charchar F.J., Morris B.J. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension.* 2011;58(6): 1093-1098. doi 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180729
- Matovic S., Ichiyama A., Igarashi H., Salter E.W., Sunstrum J.K., Wang X.F., Henry M., Kuebler E.S., Vernoux N., Martinez-Trujillo J., Tremblay M.E., Inoue W. Neuronal hypertrophy dampens neuronal intrinsic excitability and stress responsiveness during chronic stress. *J Physiol.* 2020;598(13):2757-2773. doi 10.1113/JP279666
- Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsipropoulou S., Harvey A., Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):631-641. doi 10.1016/j.cjca.2015.02.008
- Mura M., Cecchini M.J., Joseph M., Granton J.T. Osteopontin lung gene expression is a marker of disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2019;24(11):1104-1110. doi 10.1111/resp.13557
- Neusser M.A., Lindenmeyer M.T., Moll A.G., Segerer S., Edelhofer I., Sen K., Stiehl D.P., Kretzler M., Grone H.J., Schlendorff D., Cohen C.D. Human nephrosclerosis triggers a hypoxia-related glomerulopathy. *Am J Pathol.* 2010;176(2):594-607. doi 10.2353/ajpath.2010.090268
- Oshchepkov D., Chadaeva I., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Chadaev B., Sharypova E., Ponomarenko P., ... Kolosova N.G., Nazarenko M., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Stress reactivity, susceptibility to hypertension, and differential expression of genes in hypertensive compared to normotensive patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2835. doi 10.3390/ijms23052835
- Oshchepkov D.Y., Makovka Y.V., Fedoseeva L.A., Seryapina A.A., Markel A.L., Redina O.E. Effect of short-term restraint stress on the hypothalamic transcriptome profiles of rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension (ISIAH) and normotensive Wistar Albino Glaxo (WAG) rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6680. doi 10.3390/ijms25126680
- Patel P.D., Patel G.C., Millar J.C., Feris S., Curry S., Geisert E.E., Clark A.F. Mechanistic insights into glucocorticoid-induced ocular hypertension using differences in mouse strain responsiveness. *bioRxiv.* 2025. doi 10.1101/2025.07.02.662542
- Picard M., McEwen B.S. Psychological stress and mitochondria: a systematic review. *Psychosom Med.* 2018;80(2):141-153. doi 10.1097/PSY.00000000000000545
- Plaza-Florido A., Altmair S., Esteban F.J., Lof M., Radom-Aizik S., Ortega F.B. Cardiorespiratory fitness in children with overweight/obesity: insights into the molecular mechanisms. *Scand J Med Sci Sports.* 2021;31(11):2083-2091. doi 10.1111/sms.14028
- Qiu X., Lin J., Liang B., Chen Y., Liu G., Zheng J. Identification of hub genes and microRNAs associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension by integrated bioinformatics analyses. *Front Genet.* 2021;12:667406. doi 10.3389/fgene.2021.636934
- Rosenkranz J.A., Venheim E.R., Padival M. Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents. *Biol Psychiatry.* 2010;67(12): 1128-1136. doi 10.1016/j.biopsych.2010.02.008
- Saei H., Govahi A., Abiri A., Eghbali M., Abiri M. Comprehensive transcriptome mining identified the gene expression signature and differentially regulated pathways of the late-onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:91-102. doi 10.1016/j.preghy.2021.05.007
- Shikhovich S., Chadaeva I., Khandaev B., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Kazachek A., Oshchepkov D., ... Markel A., Savinkova L., Kolchanov N.A., Kozlov V., Ponomarenko M. Differentially expressed genes and molecular susceptibility to human age-related diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3996. doi 10.3390/ijms24043996
- Spruill T.M. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(1):10-16. doi 10.1007/s11906-009-0084-8
- Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D638-D646. doi 10.1093/nar/gkac1000
- Textoris J., Ivorra D., Ben Amara A., Sabatier F., Menard J.P., Heckenroth H., Bretelle F., Mege J.L. Evaluation of current and new biomarkers in severe preeclampsia: a microarray approach reveals the *VSIG4* gene as a potential blood biomarker. *PLoS One.* 2013; 8(12):e82638. doi 10.1371/journal.pone.0082638
- Timmermans S., Souffriau J., Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol.* 2019;10:1545. doi 10.3389/fimmu.2019.01545
- Ulecia-Moron C., Bris A.G., MacDowell K.S., Cervero-Garcia P., Madrigal J.L.M., Garcia-Bueno B., Pereira M.P., Leza J.C., Caso J.R. Chronic mild stress dysregulates autophagy, membrane dynamics, and lysosomal status in frontal cortex and hippocampus of rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2025;94:24-35. doi 10.1016/j.euroneuro.2025.02.005
- Vedi M., Smith J.R., Thomas Hayman G., Tutaj M., Brodie K.C., De Pons J.L., Demos W.M., ... Tutaj M.A., Wang S.J., Zacher S., Dwinel M.R., Kwitek A.E. 2022 updates to the Rat Genome Database: a Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable (FAIR) resource. *Genetics.* 2023;224(1):iyad042. doi 10.1093/genetics/iyad042
- Wallberg A.E., Neely K.E., Hassan A.H., Gustafsson J.A., Workman J.L., Wright A.P. Recruitment of the SWI-SNF chromatin remodeling complex as a mechanism of gene activation by the glucocorticoid receptor $\alpha 1$ activation domain. *Mol Cell Biol.* 2000;20(6): 2004-2013. doi 10.1128/MCB.20.6.2004-2013.2000
- Wu Y.B., Zang W.D., Yao W.Z., Luo Y., Hu B., Wang L., Liang Y.L. Analysis of FOS, BTG2, and NR4A in the function of renal medullary hypertension. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):3735-3741. doi 10.4238/2013.September.19.4
- Xie Z., Bailey A., Kuleshov M.V., Clarke D.J.B., Evangelista J.E., Jenkins S.L., Lachmann A., Wojciechowicz M.L., Kropiwnicki E., Jagodnik K.M., Jeon M., Ma'ayan A. Gene set knowledge discovery with Enrichr. *Curr Protoc.* 2021;1(3):e90. doi 10.1002/cpz1.90
- Yao X., Jing T., Wang T., Gu C., Chen X., Chen F., Feng H., Zhao H., Chen D., Ma W. Molecular characterization and elucidation of pathways to identify novel therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Front Physiol.* 2021;12:694702. doi 10.3389/fphys.2021.694702
- Yong H.E., Melton P.E., Johnson M.P., Freed K.A., Kalionis B., Murthi P., Brennecke S.P., Keogh R.J., Moses E.K. Genome-wide transcriptome directed pathway analysis of maternal pre-eclampsia susceptibility genes. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128230. doi 10.1371/journal.pone.0128230
- Zheng Y., He J.Q. Common differentially expressed genes and pathways correlating both coronary artery disease and atrial fibrillation. *EXCLI J.* 2021;20:126-141. doi 10.17179/excli2020-3262