

# Патофизиологические механизмы артериальной гипертензии, обусловленной ожирением

Расширенный реферат статьи Vaněčková I., Maletinská L., Behuliak M., et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms // *Journal of Endocrinology*, 2014, 223, R63–R78.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но, несмотря на десятилетия клинических и фундаментальных исследований, этиология артериальной гипертензии до сих пор до конца не изучена. Это же утверждение справедливо в отношении ожирения, которое признано в настоящее время глобальной эпидемией. Эпидемиологические исследования показали, что избыточный вес предшествует развитию артериальной гипертензии, также известно, что между индексом массы тела и артериальным давлением в разных популяциях существует прямая зависимость. Связанная с ожирением артериальная гипертензия является многофакторным и полигенным заболеванием. Патогенетические механизмы, участвующие в повышении артериального давления у пациентов с ожирением, включают в себя гиперинсулинемию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимуляцию симпатической нервной системы, изменение уровня определенных адипокинов, таких как лептин, или цитокинов, действующих на уровне эндотелия сосудов. Кроме того, в формировании артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, также принимают участие некоторые генетические и эпигенетические механизмы. Несмотря на то что артериальная гипертензия и ожирение преимущественно манифестируют в зрелом возрасте, их предпосылки могут закладываться в онтогенезе. Детальное понимание изменений, происходящих в организмах лабораторных животных в течение определенных критических периодов развития, может помочь решить проблему артериальной гипертензии у человека и облегчить ее профилактику. Кроме того, понимание определенных патофизиологических механизмов может оказаться полезным в так называемой персонализированной медицине.

## Введение

В последнее десятилетие распространенность ожирения и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний резко возросло во всем мире. Текущая оценка показывает, что более одного миллиарда человек в мире имеют избыточный вес или ожирение [Yach et al, 2006; Aguilera et al, 2013]. Предполагается, что на лечение ожирения и осложнения ожирения ежегодно расходуется сотни миллиардов долларов только в Соединенных Штатах Америки [Landsberg et al, 2013], в дальнейшем ожидается еще большее увеличение затрат. Согласно международным исследованиям, расходы на лечение ожирения составляют 2–7 % от общего объема расходов на здравоохранение [ВОЗ, 2000].

Взаимосвязь между ожирением и артериальной гипертензией очевидна, тем не менее остается открытым вопрос о механизмах повышения артериального давления при ожирении. Эпидемиологические

исследования показали, что избыточный вес является фактором риска развития артериальной гипертензии, также установлено, что между индексом массы тела и артериальным давлением (АД) в разных популяциях существует прямая зависимость [Hall, 2003]. Причем данная тенденция наблюдается уже у детей в возрасте 8–11 лет [Falaschetti et al, 2010]. Согласно данным NHANES III риск артериальной гипертензии значительно увеличивается у мужчин и женщин с избыточной массой тела и намного выше у пациентов с ожирением [MUST et al, 1999]. Результаты последующего 30-летнего наблюдения за участниками исследования Framingham показали, что ожирение представляет собой дополнительный независимый фактор риска для повышения артериального давления [Stokes et al., 1989]. Кроме того, недавно было показано, что ожирение является одним из основных факторов, определяющих развитие артериаль-

ной гипертензии в общей популяции [Kannel, 2000]. Аналогичный вывод был получен в исследовании Tecumseh [Julius et al, 2000], где артериальное давление, соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) и уровня инсулина в плазме крови в большей степени были повышены в группе больных с артериальной гипертензией. Зависимость между семейным анамнезом по эссенциальной гипертензии и набором массы тела была продемонстрирована в работе Allemann et al (2001). Здоровым нормотензивным сыновьям родителей с артериальной гипертензией были подобраны соответствующие по возрасту и полу потомки лиц с нормальным артериальным давлением. Пять лет спустя артериальное давление в покое оставалось на прежнем уровне в обеих группах, но масса тела и соотношение ОТ/ОБ в большей степени увеличились у потомков родителей с АГ. Семейная предрасположенность к артери-

альной гипертензии и большему увеличению веса также подтверждается тем фактом, что худые пациенты с артериальной гипертензией на 2–3 кг тяжелее, чем соответствующие им по возрасту и полу лица с нормальным АД, что может означать наличие связи между механизмами, приводящими к повышению АД и стимулирующими прием пищи или сокращению расходов энергии.

Первое объяснение основных механизмов, участвующих в формировании ожирения и артериальной гипертензии, было опубликовано Vague в 1956 г. Автор обратил внимание, что сердечно-сосудистые и метаболические осложнения ожирения чаще наблюдаются у пациентов с распределением жировой ткани по абдоминальному типу по сравнению с пациентами, у которых жировая ткань распределена по ягодично-бедренному типу. Позже была продемонстрирована связь абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, которая легла в основу понимания патофизиологии связанной с ожирением артериальной гипертензии [Kissebah et al, 1982; Kalkhoff et al, 1983; Modan et al, 1985; Ландсберг et al, 2013].

Последние исследования продемонстрировали, что в развитии осложнений ожирения играет роль не столько ожирение само по себе, сколько характер распределения жировой ткани [Matsuzawa et al, 2011; di Chiara et al, 2012]. Висцеральное ожирение играет важную роль в возникновении артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и атеросклероза не только у тучных людей, но и у экспериментальных животных с ожирением, индуцированным диетой [Davy & Opp, 2009; Hall et al, 2010]. Существуют данные, свидетельствующие о биологических и генетических различиях висцерального жира и периферической подкожной жировой клетчатки, отразившихся на их различной роли в патогенезе обусловленных ожирением сердечно-сосудистых заболеваний [Hamdi et al, 2006]. Висцеральная жировая

ткань и макрофаги жировой ткани продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), и гораздо меньше адипонектина, что приводит к инсулинорезистентности и играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Масса висцерального жира отличается у лиц различного пола и этнической принадлежности, и ее значение больше у мужчин европеоидной расы, афроамериканских женщин, индусов и японских мужчин и женщин [Hiuge-Shimizu et al, 2012], что частично объясняет различные кардиометаболические риски в популяции. При висцеральном ожирении происходит большая активация симпатической нервной системы [Grassi et al, 2004], тем не менее механизм данного явления до сих пор не ясен.

Артериальная гипертензия, обусловленная ожирением, является мультифакториальным и полигенным заболеванием [Aghamohammadzadeh & Heagerty 2012]. Многочисленные потенциальные механизмы, способствующие повышению АД у пациентов с ожирением, включают в себя гиперинсулинемию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активацию симпатической нервной системы, изменение уровня адипокинов (например, лептина) и цитокинов, действующих на уровне эндотелия сосудов [da Silva et al, 2009; Hall et al, 2010; Lambert et al, 2010]. Кроме того, признается повреждающая роль периваскулярной жировой ткани, определяемая как нарушение нормального функционирования адипоцитов, окружающих кровеносные сосуды [Aghamohammadzadeh & Heagerty, 2012]. Тем не менее точные механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения до сих пор полностью не изучены. Несомненно, взаимодействие генетических и средовых факторов также играет важную роль [Kunes, Zicha, 2006].

За последние несколько лет расшифрован ряд генов, связанных с ожирением и артериальной гипер-

тензией, и список локусов, ассоциированных с ожирением, растет день ото дня [Russo et al, 2010]. Влияние факторов питания на развитие обусловленного ожирением артериальной гипертензии может быть частично объяснено эпигенетикой. Эти негенетические изменения, способные модифицировать экспрессию генов в ответ на внешние стимулы, находятся под контролем двух основных эпигенетических механизмов: метилирования остатков цитозина ДНК и модификации гистонов белков, связанных с ДНК (ремоделирование хроматина). Ремоделирование хроматина меняет доступность хроматина для факторов транскрипции, способствуя распознаванию этими факторами генов, которые должны быть либо экспрессированы, либо исключены (временно или постоянно) [Spotswood, Turner, 2002]. Было показано, что нарушение баланса эпигенетических сетей может привести к ряду серьезных заболеваний. Тем не менее насколько актуальной является эпигенетика для развития ожирения, АГ и/или метаболического синдрома, не столь очевидно [Egger et al, 2004; Gallou-Kabani, Junien, 2005]. Можно лишь предположить, что связанная с ожирением артериальная гипертензия развивается вследствие «ошибок» в слаженной регулирующей системе [Kunes, Zicha, 2009]. Поскольку эти ошибки могут быть негрубыми и затрагивать различные части регулирующей системы, их обнаружение может представлять некоторые сложности [Kunes & Zicha, 2009].

Данный обзор объединяет имеющуюся информацию, касающуюся патофизиологии связанной с ожирением артериальной гипертензии. Особое внимание уделено роли симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В статье неоднократно подчеркивается важность возраста в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии [Zicha et al, 1986; Zicha & Kunes, 1999; Kunes & Zicha, 2006]. Кроме того, гипотеза, предложенная Barker и Osmond (1988), о том,

что многие заболевания, развивающиеся во взрослом состоянии, закладываются во время внутриутробного развития, предполагает, что факторы окружающей среды, в основном питание, могут привести к необратимым метаболическим и структурным изменениям у плода, тем самым увеличивая риск ряда заболеваний в зрелом возрасте, в том числе АГ [Kunes et al, 2012] и ожирения [Taylor & Poston, 2007]. Понимание молекулярных механизмов, за счет которых минимальные изменения окружающей среды модифицируют экспрессию генов, может стать ключом для открытия процессов, ведущих к изменению фенотипа в зрелом возрасте [Kunes and Zicha, 2009; Kunes et al, 2012]. Также внимание будет уделено эпигенетической наследственности, частично объясняющей взаимодействие генов и окружающей среды.

### Моделирование ожирения и артериальной гипертензии у экспериментальных крыс

Экспериментальные модели животных играют важную роль в понимании патофизиологии заболеваний человека, однако не существует идеального лабораторного животного, которое могло бы имитировать все патофизиологические особенности конкретного заболевания. Такая модель должна обладать изученным генетическим кодом, должна быть достаточно большой для проведения необходимых экспериментов, экономически приемлемой, а также приемлемой для развития терминальной стадии болезни, аналогичной у человека [Zicha, Kunes, 1999; Russel, Proctor 2006]. Хотя мышь кажется более подходящим инструментом для генетических экспериментов, ее небольшой размер делает ее неподходящей для длительных физиологических исследований. Таким образом, лабораторные крысы являются наиболее приемлемыми моделями экспериментальных животных. Спонтанные мутации и селектив-

ное скрещивание крыс обеспечили несколько дополняющих друг друга моделей ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, а также сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию [Russell, Proctor, 2006; Fellmann et al, 2013]. Хотя каждое лабораторное животное имеет свои слабые и сильные стороны, используемые вместе, они взаимно дополняют друг друга при исследовании метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Развитие ожирения и его осложнений у грызунов на фоне избыточного кормления является распространенным подходом, который аналогичен развитию ожирения у человека. Линии крыс и мышей, расположенных к развитию ожирения, в течение 3–4 месяцев получают питание с высоким содержанием жира [Vickers et al, 2011; Fellmann et al, 2013]. Наиболее часто используются линии крыс Wistar и Sprague-Dawley. Лабораторные крысы линии SHR (spontaneously hypertensive rats) считаются моделью эссенциальной гипертензии у человека без ожирения. Chung et al (2010) продемонстрировали, что у крыс SHR, получавших в течение 12 недель питание с высоким содержанием жира, наблюдалась дополнительная прибавка массы тела, повышение систолического АД и нарушение толерантности к глюкозе, но при этом отсутствовали изменения в индексе инсулинорезистентности, липидном профиле, активности ренина плазмы и уровня альдостерона. С другой стороны, в исследовании Knight (2008) употребление пищи с высоким содержанием жира в течение 10 недель не привело к повышению систолического АД у крыс линии SHR. Возможно, противоречивые результаты исследований обусловлены различной продолжительностью наблюдения и составом рациона, а также разным возрастом животных на момент начала эксперимента.

На других лабораторных крысах, похожих на ожирелых крыс

линии SHR (SHROB) или крыс линии Zucker, были получены интересные результаты в изучении артериальной гипертензии на фоне ожирения. В 1973 г. Koletsky выделил новую мутацию в линии крыс, полученных путем скрещивания крыс линии Sprague-Dawley и крыс SHR. Животные этой линии имели артериальную гипертензию, сверхожирение, гиперлипидемию и гиперинсулинемию. При этом у тучных крыс развивались сердечно-сосудистые заболевания с атеросклерозом, прогрессирующими осложнениями, включая расщепляющую аневризму аорты [Koletsky, 1975]. Линия крыс SHROB используется в качестве модели метаболического синдрома у человека. Ожирение, наряду с гиперинсулинемией, незначительным повышением уровня гликемии [Friedman et al, 1997] и инсулинорезистентностью [Velliquette et al, 2002], возникает у крыс линии SHROB в возрасте около 5 недель. Артериальная гипертензия обычно развивается в возрасте 3 месяцев и далее прогрессирует, также формируется кардиомиопатия и сосудистые заболевания [Ernsberger et al, 2007]. Таким образом, можно утверждать, что ожирение предшествует гипертонии, но это не позволяет сделать вывод о том, что ожирение является причиной АГ у данных лабораторных животных.

Тучные крысы линии Zucker (OZR) являются наиболее известной и широко используемой животной моделью моногенного ожирения и гипертензии, которые первоначально были описаны Zucker & Zucker (1961) [Kurtz et al, 1989]. Эта линия имеет мутации в гене рецептора лептина. У крыс линии Zucker развивается сверхожирение, обусловленное гиперфагией, нарушением термогенеза и рядом эндокринных изменений, включая инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе, но без развития сахарного диабета [Russell, Proctor, 2006; de Artinano, Castro, 2009]. Кроме того, было показано, что у взрослых OZR, активность симпатической системы почек и висцеральной

симпатической нервной системы, а также среднее артериальное давление (САД) повышены по сравнению с соответствующими по возрасту худыми крысами линии Zucker (LZR) [Morgan et al, 1995; Huber, Schreihofner, 2010]. Предполагается, что в повышении активности симпатической нервной системы и САД участвует ростральный вентролатеральный отдел продолговатого мозга [Huber, Schreihofner, 2011]. Ожирелые крысы линии Zucker с сахарным диабетом (ZDF) являются вариантом крыс Zucker, которые были выведены на основе оригинальной колонии Zucker [Friedman et al, 1991]. У ожирелых самцов крыс из этой колонии развивается сахарный диабет с нарушением секреции инсулина, но с сохраненной чувствительностью к инсулину. Также в возрасте 7 месяцев у них отмечается повышение систолического АД, в связи с чем они могли бы стать моделью для артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением [Kurtz et al, 1989]. Тем не менее следует отметить, что мутация рецептора лептина крайне редко встречается у людей [Hall et al, 2001]. Таким образом, результаты исследований, проведенных на крысах Zucker, не могут быть экстраполированы на человека [Bell et al, 2005].

### Пептиды в регуляции сердечно-сосудистой системы

Для предотвращения связанных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваний важно понимать механизмы, контролирующие прием пищи, и определить, вовлечены ли эти механизмы в регуляцию артериального давления. Некоторые пептиды, регулирующие аппетит или пищевое поведение, принимают участие в координации работы сердечно-сосудистой системы. К этим пептидам относятся нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон, агути-подобный белок (AgRP), альфа-меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH), кокаин и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), меланин-концентрирующий гормон (MCH),

орексина и т.д. Их центральные эффекты комбинируются с эффектами секретируемых на периферии и действующих центрально лептина и грелина, которые оказывают продолжительное воздействие на энергетический баланс, и с краткосрочным влиянием пептидов, таких как холецистокинин (ССК) [Matsumura et al, 2003; Baltatzis et al, 2008; Sartor 2013].

Секретируемые на периферии гормоны играют важную роль в краткосрочном регулировании сердечно-сосудистой системы, снижая активность симпатической нервной системы, опосредованно воздействуя на блуждающий нерв, аналогично артериальным барорефлексам [Sartor 2013].

Лептин, продукт гена *ob*, синтезируется в жировой ткани. Сывороточный уровень лептина коррелирует с запасами жировых депо. Лептин регулирует потребление и расход энергии, предоставляя информацию в ЦНС и влияя на действие других нейропептидов, уменьшая объем принимаемой пищи, активируя термогенез и расход энергии посредством стимуляции симпатической нервной системы. Действие лептина в дугообразном ядре также важно для контроля симпатической нервной системы бурой жировой ткани и почек [Rahmouni, Morgan, 2007]. При ожирении наблюдается резистентность к метаболическим эффектам лептина, при этом его стимулирующее действие по отношению к симпатической нервной системе остается неизменным [Mark et al, 2004].

Стимулирующее действие лептина в основном продемонстрировано в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут быть причиной постоянного повышения активности симпатической нервной системы при ожирении за счет активации рецепторов лептина в гипоталамусе и стволе мозга [Hall et al, 2010; Canale et al, 2013]. У мышей с ожирением анорексигенные эффекты введенного как периферически, так и центрально лептина существенно ослабляют-

ся, тогда как его активирующее влияние на симпатическую систему почек и повышение АД сохраняется, приводя к АГ [Rahmouni et al, 2005].

Большое количество работ посвящено изучению вопросов о том, может ли влияние лептина на метаболизм и апоптоз способствовать развитию АГ, ассоциированной с ожирением [Sweeney, 2010]. Кроме того, при состоянии лептинорезистентности происходит чрезмерная экспрессия и секреция НPY, действующего как вазоконстриктор, и, таким образом, НPY может играть определенную роль в формировании артериальной гипертензии на фоне ожирения [Kotsis et al, 2010].

Холецистокинин является анорексигенным пептидом, секретруемым в желудочно-кишечном тракте, обладающим многими функциями, связанными с пищеварением, включая формирование ощущения сытости. Холецистокинин и лептин также взаимодополняют друг друга в регулировании сердечно-сосудистой системы [Sartor, 2013]. Потенциальная значимость холецистокинина и его рецептора ССК1 была продемонстрирована на крысах с дефицитом рецептора ССК1, у которых развивалось ожирение, сахарный диабет, заболевания сердца и АГ [Yagi et al, 1997].

Грелин, наряду с лептином, является ключевым регулятором энергетического обмена. При ожирении продукция грелина подавляется, тем не менее высокие уровни грелина были обнаружены у тучных больных с артериальной гипертензией [Zhang et al, 2010]. Взаимосвязь между ожирением, АГ и грелином требует дополнительного анализа. Влияние на функции эндотелия может, по меньшей мере, частично объяснить антигипертензивный эффект грелина. При внутривенном введении грелина у крыс наблюдалось снижение АД наряду с уменьшением активности симпатической нервной системы. Данный эффект не был вызван прямым действием грелина на кровеносные сосуды [Callaghan et al, 2012]. Кроме того, пред-

полагается, что снижение АД у крыс, вызванное аналогами секретагогов гормона роста или агонистами грелина, опосредуется через новые сосудистые рецепторы грелина, отличающиеся от рецепторов GHS-R1a [Callaghan et al, 2014]. Также было показано, что кальций-зависимые калиевые каналы могут играть ключевую роль в гипотензивном эффекте грелина, особенно при наличии эндотелиальной дисфункции [Shinde et al, 2005].

### Роль симпатической нервной системы

Повышение активности симпатической нервной системы является типичной особенностью многих животных моделей ожирения [Kassab et al, 1995; Rahmouni et al, 2005; Prior et al, 2010]. Высокая активность СНС также характерна для ожирения у человека [Grassi et al, 1995; Vaz et al, 1997; Wofford et al, 2001], при котором ганглионарная блокада снижает АД и периферическое сопротивление в большей степени у лиц с нормальным артериальным давлением, страдающих ожирением, чем у худых людей [Shibao et al, 2007]. Существует значительная неоднородность региональной активности симпатической нервной системы [Vaz et al, 1997]. Увеличение активности симпатической нервной системы в различных сосудистых руслах у пациентов с ожирением имеет неодинаковую значимость для артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Таким образом, существенно повышенная симпатическая активность мышечной ткани у пациентов с ожирением и нормальным АД не вызывает увеличения сосудистого сопротивления [Agapitov et al, 2008]. С другой стороны, умеренное повышение активности симпатической системы почек имеет большее значение для развития артериальной гипертензии, обусловленной ожирением [Hall et al, 2010]. Повышение активности симпатической системы почек в связи с нарушением барорефлекторной функции предшествует повышению АД у кроликов с индуцированным диетой ожирением [Armitage et al, 2012]. Кроме того, почечная денер-

вация нивелирует задержку натрия и предотвращает повышение АД у собак с индуцированным диетой ожирением [Kassab et al, 1995]. Также хроническая блокада  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в большей степени приводит к снижению АД у пациентов с ожирением, чем у худых больных [Wofford et al, 2001]. Важное значение симпатической системы почек при ожирении предполагает возможную роль недавно описанного пути, который заключается в стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов норадреналином путем подавления серин-треонин киназы WNK4 к активации Na-Cl котранспортера в дистальных канальцах почек. Этот  $\beta_2$ -WNK4-NCC путь отвечает за задержку натрия и повышение артериального давления при солевой гипертензии [Mu et al, 2011].

Предполагается, что высокий уровень лептина и инсулина, а также снижение уровня грелина и адипонектина вносят свой вклад в повышение активности симпатической нервной системы при ожирении, также необходимо учитывать нарушение чувствительности барорефлексов и ренин-ангиотензиновую систему головного мозга [da Silva et al, 2014]. Одним из наиболее важных механизмов активации симпатической нервной системы является действие лептина на нейроны проопиомеланокортина (ПОМС) в гипоталамусе [Carlyle et al, 2002; da Silva et al, 2004; Tallam et al, 2006; Carmo et al, 2014]. Ренин-ангиотензиновая система головного мозга является необходимым условием для вызванной лептином активации симпатической нервной системы [Hilzendeger et al, 2012]. Стимуляция рецепторов лептина на нейронах ПОМС приводит к опосредованной секрецией  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона активации рецептора меланокортина МК4. Антагонисты рецепторов МК4 снижают АД у крыс линии SHR в той же степени, что и  $\alpha$ -адренергическая блокада [da Silva et al, 2008]. Кроме того, нормотензивные худые крысы линии Zucker реагируют на введение антагонистов рецепторов МК4 меньшим снижением АД, чем ожирелые крысы с артериальной

гипертензией той же линии [Carmo et al, 2012].

У здоровых животных центральные эффекты лептина характеризуются снижением аппетита, увеличением расхода энергии, снижением массы тела и активацией симпатической нервной системы, тогда как у ожирелых животных наблюдается частичная лептинорезистентность, которая ослабляет метаболические эффекты лептина, не затрагивая его влияние на симпатическую нервную систему [Mark, 2013]. Концепция селективной лептинорезистентности [Mark et al, 1999, 2002; Correia et al, 2002; Rahmouni et al, 2002, 2005] основана на том факте, что желтые мыши агутти с ожирением и мыши с ожирением, вызванным диетой, при системном введении лептина были нечувствительны к его анорексигенным эффектам, при этом сохранялась вызванная лептином активация симпатической системы почек. Это означает, что высокий уровень лептина у тучных животных или людей стимулирует симпатическую систему почек, но не оказывает ингибирующего влияния на аппетит, термогенез и массу тела. Это явление частично аналогично инсулинорезистентности [Landsberg, 1986]. Предполагается, что инсулинорезистентность также принимает участие в патогенезе артериальной гипертензии [Rahmouni, 2003], но существуют весомые доказательства, опровергающие принципиальную роль инсулинорезистентности в развитии ожирения [Hall et al, 1990; Rocchini et al, 2004].

В связи с наличием селективной лептинорезистентности была выдвинута гипотеза [Kalil, Haynes, 2012] о том, что усиление термогенеза и снижение потребления пищи вызваны действиями лептина в дугообразном ядре, в то время как повышение активности симпатической системы почек опосредовано стимуляцией лептином дорсальных и вентральных срединных ядер гипоталамуса. Другая идея состоит в том, что стимуляция рецепторов лептина в гипоталамусе активизирует ряд внутри-

клеточных сигнальных путей, включая STAT3, PI3K и MAPK [Kalil, Haynes, 2012], но только PI3K сигнальный путь способен активировать симпатическую систему почек [Mark, 2013].

Еще одной важной чертой избыточной лептинорезистентности является то, что активация барорефлексов нивелирует вызванную лептином активацию симпатической системы почек, но не влияет на термогенез [Hausberg и др., 2002; Kalil и Haynes 2012]. Важность барорефлекторного контроля симпатической нервной системы подчеркивается эффектом хронической активации барорефлексов у собак с индуцированным диетой ожирением, что приводит к ингибированию симпатической нервной системы, снижению АД, снижению уровня норадреналина и ренина в плазме крови, а также снижению клубочковой фильтрации и увеличению экскреции натрия. Изменение АД, вызванное хронической активацией барорефлексов, сопоставимо с изменениями, спровоцированными денервацией почек у собак, получавших питание с высоким содержанием жира [Lohmeier et al, 2012].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) при ожирении обратно пропорциональна значению индекса массы тела (ИМТ) [Laederach-Hofmann et al, 2000; Tentolouris et al, 2003]. В большинстве исследований было выявлено, что соотношение низкочастотного и высокочастотного компонентов (LF/HF) (характеризует тонус симпатической нервной системы) увеличивается у пациентов с ожирением в состоянии натощак, предполагая преобладание активности симпатической нервной системы [Tentolouris et al, 2003]. Кроме того, у больных ожирением наблюдалось снижение парасимпатической активности по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес [Laederach-Hofmann et al, 2000]. Снижение ВСР у пациентов с ожирением может свидетельствовать либо о сниженном рецепторном ответе, либо о пострецепторных изменениях, вовлекающих синусовый узел сердца. Мощность низко-

частотного компонента ВСР, вероятнее всего, обеспечивает индекс барорефлекторной модуляции активности СНС. Следовательно, уменьшенная мощность низкочастотной составляющей ВСР может отражать сниженную барорефлекторную чувствительность к изменениям артериального давления [Piccirillo et al, 1998]. Такое снижение ответа было подтверждено результатами других исследований с использованием оценки активности постганглионарной симпатической системы мышц в ответ на изменения среднего артериального давления, вызываемые при внутривенном введении нитропруссиды или фенилэфрина [Grassi et al, 1995]. Было показано, что исходный уровень АД и ЧСС, а также концентрация норадреналина в плазме крови не отличаются у пациентов с ожирением и группы контроля. Тем не менее активность симпатической системы мышц оказалась более чем в два раза выше у пациентов с ожирением.

Активность симпатической нервной системы зависит от приема пищи; она неуклонно уменьшается при ограничениях в питании как у животных, так и у человека и повышается при переизбытке [Julius et al, 2000]. Существует выраженная обратная зависимость между активностью симпатической нервной системы и спонтанными приемами пищи [Sakaguchi et al, 1988]. Таким образом, предполагается, что  $\beta$ -адренорецепторы головного мозга и периферии могут участвовать в контроле приема пищи. Следовательно, прекращение приема пищи путем активации симпатической нервной системы может служить важной системой насыщения, участвующей в регулировании запасов жировых депо. Вместе с тем это становится проблемой для пациентов, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы по поводу артериальной гипертензии. В ряде работ было показано увеличение массы тела как во время краткосрочной [Townsend, Klein, 1997], так и длительной [Lithell и др., 1992] терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Увеличение веса на фоне терапии могло быть следствием

негативного влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на термогенез и/или снижение физической активности больных.

## Ренин-ангиотензиновая система

Ренин-ангиотензиновая система является важным регулятором водно-электролитного баланса и, следовательно, артериального давления. Помимо системной РАС, в различных органах выделены локальные РАС, в том числе в головном мозге, поджелудочной железе, почках, сердце, а также жировой ткани [Paul et al, 2006]. Локальные РАС включают все компоненты РАС, в том числе ангиотензиноген, ренин и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), наряду с рецепторами AT1 и AT2 [Cassis et al, 2008] для синтеза основной эффекторной молекулы — ангиотензина II. В то время как ангиотензиноген у людей с нормальным весом в основном производится в печени, жировая ткань является еще одним важным источником ангиотензиногена у больных с ожирением [Yasue et al, 2010]. Особенностью РАС жировой ткани является ее способность производить ангиотензин II не только с участием ренина и АПФ, но и при участии катепсина и химаза [Karlsson et al, 1998]. Тот факт, что отдельные компоненты РАС экспрессируются во многих тканях, в том числе жировой, предполагает, что эта система может быть связана с гипертензией и ожирением.

В настоящее время широко признается, что адипоциты выполняют различные физиологические функции, в том числе контроль АД (путем синтеза ангиотензиногена) [Thatcher et al, 2009; Kalupahana, Moustaid-Moussa, 2012]. Локализация экспрессии мРНК ангиотензиногена в жировой ткани была открыта Campbell (1987) и Cassi (1988). Они выделили его в периваскулярной жировой ткани, окружающей аорту крыс, а также в околоартериальной и околоаортальной бурой жировой ткани крыс.

Важность ангиотензиногена жировой ткани была продемонстрирована Massie'ra et al (2001) на транс-

генных мышцах дикого типа или ангиотензиноген-дефицитных мышцах, избыточно экспрессирующих ангиотензиноген в адипоцитах. У ангиотензиноген-дефицитных мышцей, с экспрессией ангиотензиногена только в жировой ткани, в крови был обнаружен ангиотензиноген, при этом мышцы имели нормальный уровень артериального давления. В отличие от них, у трансгенных мышцей дикого типа с избыточной экспрессией ангиотензиногена в жировой ткани наблюдалось не только увеличение уровня ангиотензиногена, но и повышение АД. Напротив, мышцей, с адипоцитами, не секретирующими ангиотензиноген, имели более низкий уровень артериального давления по сравнению с мышцами дикого типа [Yiannikouris et al, 2012]. Наибольший уровень экспрессии мРНК ангиотензиногена наблюдался в висцеральной жировой ткани крыс линии Sprague-Dawley с индуцированным диетой ожирением и артериальной гипертензией [Boustany et al, 2004]. У человека ожирение сопровождается повышением уровня ангиотензиногена, ренина, АПФ и ангиотензина II крови и жировой ткани, демонстрируя гиперактивность РАС не только всего организма, но и локальной РАС жировой ткани. Важно отметить, что снижение массы тела у пациентов с ожирением приводит к уменьшению активности ренин-ангиотензиновой системы [Engeli et al, 2005].

В работе Yiannikouris et al (2012b) обнаружили, что диета с высоким содержанием жира приводила к повышению АД только у мышцей дикого типа, в то время как у мышцей с отсутствием гена ангиотензиногена в адипоцитах увеличения АД не наблюдалось. При этом обе группы мышцей набрали одинаковый вес и одинаковое количество жировой ткани. В отличие от ранее принятой гипотезы о том, что повышенная экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани приводит к увеличению его сывороточной концентрации, уровень ангиотензиногена сыворотки крови у мышцей дикого типа и нокаутированных мышцей оказался

одинаковым. Тем не менее повышение уровня ангиотензина II наблюдалось только у мышцей дикого типа.

Диета с высоким содержанием жира приводит также к воспалительным изменениям жировой ткани, активации РАС адипоцитов, предполагая участие ангиотензина II в этом процессе [Rahmouni et al, 2005b]. Как продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, ангиотензин II приводит к активации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1) в адипоцитах.

### Фетальное происхождение артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением

Гипотеза о фетальном происхождении заболеваний, развивающихся во взрослом состоянии, была предложена Barker и Osmond (1988), которые считали, что факторы окружающей среды, в основном питание, могут привести к необратимым метаболическим и структурным изменениям у плода, тем самым увеличивая риск ряда заболеваний в зрелом возрасте, в том числе АГ. По мнению авторов, некоторые основные характеристики развития гипертонии могут быть экстраполированы на развитие других значимых заболеваний. Критические периоды развития гораздо легче определяются у лабораторных животных, чем у человека [Zicha, Kunes 1999; Kunes et al, 2012]. Однако, как отмечалось ранее, эта теория также может быть применена в отношении человека. В 1986 г. David Barker и его коллеги предположили, что географическое распределение смертности от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний в 1968–1978 гг. было тесно связано с неонатальной смертностью в 1921–1925 гг., и сделали вывод, что слабое здоровье матерей было важным фактором, определившим повышенный риск инсульта у их потомства [Barker, Osmond, 1986]. Позже они сообщили, что уровень АД в зрелом возрасте зависел не только от массы тела при рождении, но также имел отрицатель-

ную обратную зависимость от массы плаценты [Barker et al, 1990], что привело к формулировке гипотезы «фетального происхождения». Таким образом, внутриутробный период развития может являться основным критическим периодом для закладки заболеваний человека.

Подробный обзор 48 работ подтверждает наличие связи между ранним периодом развития и последующим возникновением инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин в различных популяциях в Великобритании, Азии, Европе, Африке, США [Newsome et al, 2003]. Сочетание низкой массы тела при рождении с развитием ожирения в дальнейшей жизни, судя по всему, представляет высокий риск формирования инсулинорезистентности.

Было показано, что если плод подвергался избыточному воздействию материнских глюкокортикоидов, запускался процесс программирования в период внутриутробного развития и людей, и у животных [Langley-Evans, 1996, 2006; Nyirenda, Seckl, 1998]. Глюкокортикоиды являются мощными модуляторами экспрессии генов, и в экспериментальных исследованиях было показано, что они **ускоряют созревание органов плода**. Введение синтетических глюкокортикоидов программирует артериальную гипертензию и дефекты почек у животных [Benediktsson et al, 1993; Dodic et al, 2002]. Диета с низким содержанием белка у крыс во время беременности снижает активность и экспрессию мРНК плацентарной 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа [Langley-Evans, 1996; Bertram et al, 2001]. Кроме того, блокада синтеза материнских глюкокортикоидов при помощи лекарственной адреналэктомии предотвращает программирование артериальной гипертензии у потомства крыс, получавших корм с низким содержанием белка, демонстрируя зависимость эффектов глюкокортикоидов от характера питания [Langley-Evans, 1996; Langley-Evans, 1997; McMullen,

Langley-Evans, 2005]. Это также справедливо и для людей, у которых экзогенные **глюкокортикоиды тормозят развитие плода и плаценты, приводя к меньшему весу при рождении** [Hofmann et al, 2001]. Это подтверждается тем фактом, что существует сильная корреляция между массой тела при рождении, сывороточной концентрацией кортизола и развитием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [Phillips et al, 2000]. Так как перинатальное воздействие глюкокортикоидов повышает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Holmes et al, 2003; Bouret, 2009], было предложено, что программирование этой оси *in utero* связано с поведенческими модификациями и неврологическими реакциями, а также с эндокринной и сердечно-сосудистой функциями.

Накопленные в совокупности доказательства демонстрируют, что лептин, секретируемый плацентой и жировой тканью плода, может регулировать рост и развитие плода [Stocker et al, 2005]. Введение лептина во время беременности и в период лактации самкам, получавшим питание с низким содержанием белка, приводило к появлению потомства, которое имело высокую скорость метаболизма, и, таким образом, они не страдали ожирением при употреблении пищи с высоким содержанием жиров во взрослом состоянии [Stocker et al, 2005]. Вероятнее всего, неонатальный лептин является важным трофическим фактором для развития гипоталамических осей [Bouret, 2009].

### Эпигенетические механизмы

Несмотря на огромный прогресс в области генных и геномных исследований, включая подробный анализ генома человека, только до 10 % из известных функций генов изучены, а многие другие еще только предстоит открыть. Очевидно, что сама по себе генетика не может объяснить наличие фенотипической гетерогенности сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ и ожирение. Возможно, взаимодействие организма с факторами ок-

ружающей среды определяется рядом других процессов, таких как, например, эпигенетика. Эпигенетика не затрагивает последовательность ДНК, а характеризуется метилированием ДНК, модификацией гистонов, ремоделированием хроматина. Описано более 100 модификаций гистонов, в том числе ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д. [Kouzarides, 2007]. Хотя функции большинства из этих «знаков» остаются неясными, существует вероятность, что они определяют, какие гены транскрибируются в каких клетках при определенных обстоятельствах. Было показано, что необычайно плотные кластеры CpG динуклеотидов, известных как CpG-островки, существуют во всем геноме [Eckhart et al, 2006]. Эти островки локализованы в промоторных зонах определенных генов, и они не подвергаются метилированию во время транскрипции. Это объясняет, почему дифференцированные клетки в многоклеточном организме экспрессируют только те гены, которые необходимы для их собственной деятельности.

Взаимодействие гена и окружающей среды играет важную роль в этиологии связанных с ожирением артериальной гипертензии и других заболеваний. Эпигенетические изменения возникают не только в ходе жизни отдельного индивидуума, но также могут передаваться от поколения к поколению. Вероятно, что условия окружающей среды, влияющие на организм в течение всей его жизни, могут активировать молчащие аллели или подавлять другие. Эпигеном является посредником между факторами окружающей среды и экспрессией генов, влияя, таким образом, на функцию клеток и тканей. Это может быть особенно важно для воздействий на организм в период внутриутробного развития. На самых ранних этапах жизни геном подвергается радикальным изменениям путем деметилирования ДНК с последующим реметилированием [Reik et al, 2001]. В случае если данные образцы импринтинга не уничтожаются после оплодотворения, они могут передавать-

ся последующим поколениям лабораторных животных [Zambrano et al, 2005; Pinheiro et al, 2008; Torrens et al, 2008] и даже людей [Veenendaal et al, 2013]. Эти изменения могут быть обращены вспять при изменении образа жизни [Gallou-Kabani, Junien, 2005]. Например, было отмечено, что низкобелковая диета у крыс во время беременности может привести к гипометилированию у потомства рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом альфа [Lillycrop et al, 2008], промотора печеночных глюкокортикоидных рецепторов [Lillycrop et al, 2005] и рецептора ангиотензина AT1b [Bogdarina et al, 2007]. Трансгенерационные эффекты могут быть спровоцированы факторами окружающей среды, такими как пищевые предпочтения, физическая активность. Например, добавление фолиевой кислоты во время зачатия самкам мышей агутти усиливает метилирование ДНК гена агутти и увеличивает продолжительность жизни потомства [Cooney et al, 2002].

Не только генная сеть, но и факторы окружающей среды и эпигеном могут вносить свой вклад в клинические проявления специфических болезненных состояний. На основании животных моделей заболеваний и результатов клинических исследований в настоящее время выделено три класса эпигенетической терапии: 1) ингибиторы метилирования ДНК, 2) ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC), 3) подходы на основе РНК [Ptak, Petronis, 2008].

Изучение вклада эпигенетики в формирование связанной с ожирением артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний очень важно для развития новых терапевтических подходов [Wong и др., 2005; Турунен и др. 2009; Ordova's и Смит 2010; Lillycrop и Burdge 2012].

### Заключение

Артериальная гипертензия, связанная с ожирением, является важной медицинской проблемой. Согласно эпидемиологическим исследованиям можно говорить о пандемии ожирения и, таким образом, час-



тично об эпидемии артериальной гипертензии. Ассоциированная с ожирением артериальная гипертензия представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, со сложной патофизиологией. Несмотря на то что достаточно много известно о развитии и прогрессировании связанной с ожирением АГ, до сих пор не открыт первичный импульс, запускающий патологический процесс, и доподлинно неизвестно, что является первопричиной — ожирение или артериальная гипертензия. В работе Messerli et al (1981) было продемонстрировано, что ожирение само по себе поднимает АД лишь на несколько миллиметров ртутного столба, в то время как 50 % людей с АГ на фоне ожирения имеют гораздо большее повышение артериального давления [Korner, 2007].

Взаимодействие генов и окружающей среды привлекает все больше и больше внимания при изучении этиологии заболеваний человека. Растет уверенность, что эпигенетические варианты наследования могут предоставить недостающую часть головоломки в понимании этих непростых взаимоотношений в развитии многих заболеваний, имеющих, как правило, сложный фенотип, включая связанную с ожирением АГ. Генетические исследования в выделении генов-кандидатов и/или экологических воздействий имели переменный успех. Таким образом, эпигенетические изменения и регуляция становятся еще более важными. Научное сообщество все больше признает роль, которую играет хроматин в координации генов, транскрипции и развитии болезней.

Тем не менее при манифестации артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, полная нормализация АД труднодостижима, если вообще возможна. Таким образом, основной задачей в будущем должна стать профилактика развития ожирения и/или АГ, а также персонализированная медицина. Ранняя диагностика ожирения и артериальной гипертензии наряду с изменением

образа жизни может привести к своевременному вмешательству и, таким образом, улучшить здоровье всей популяции. Тем не менее вопрос о том, сможет ли профилактика ожирения снизить заболеваемость АГ и наоборот, остается открытым. Правильное понимание механизмов развития ассоциированной с ожирением артериальной гипертензии и других многофакторных заболеваний у лабораторных животных вместе с точным определением критических периодов развития для дебюта этих заболеваний может стать первым шагом на пути разработки новых терапевтических подходов.

#### Литература

1. Agapitov AV, Correia ML, Sinkey CA & Haynes WG 2008 Dissociation between sympathetic nerve traffic and sympathetically mediated vascular tone in normotensive human obesity // *Hypertension* 52 687–695 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.109603).
2. Aghamohammadzadeh R & Heagerty AM 2012 Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue // *Annals of Medicine* 44 (Suppl 1) S74–S84 (doi:10.3109/07853890.2012.663928).
3. Aguilera CM, Olza J & Gil A 2013 Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood // *Nutricioñ Hospitalaria* 28(Suppl 5) 44–55.
4. Armitage JA, Burke SL, Prior LJ, Barzel B, Eikelis N, Lim K & Head GA 2012 Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a highfat diet // *Hypertension* 60 163–171 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190413).
5. de Artinano A & Castro M 2009 Experimental rat models to study the metabolic syndrome // *British Journal of Nutrition* 102 1246–1253 (doi:10.1017/S0007114509990729).
6. Baltatzis M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F & Zamboulis C 2008 Neuropeptide Y and  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension // *International Journal of Clinical Practice* 62 1432–1440 (doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01823.x).
7. Barker DJ & Osmond C 1986 Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales // *Lancet* 1 1077–1081 (doi:10.1016/S0140-6736(86)91340-1).
8. Barker DJ & Osmond C 1988 Low birth weight and hypertension // *BMJ* 297 134–135 (doi:10.1136/bmj.297.6641.134-b).
9. Barker DJ, Bull AR, Osmond C & Simmonds SJ 1990 Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life // *BMJ* 301 259–262 (doi:10.1136/bmj.301.6746.259).

10. Bell CG, Walley AJ & Froguel P 2005 The genetics of human obesity // *Nature Reviews. Genetics* 6 221–234 (doi:10.1038/nrg1556).
11. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR & Edwards CR 1993 Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension // *Lancet* 341 339–341 (doi:10.1016/0140-6736(93)90138-7).
12. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA & Whorwood CB 2001 The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero // *Endocrinology* 142 2841–2853 (doi:10.1210/en.142.7.2841).
13. Bouret SG 2009 Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 48 (Suppl 1) S31–S38 (doi:10.1097/MPG.0b013e3181977375).
14. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC & Cassis LA 2004 Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 287 R943–R949 (doi:10.1152/ajpregu.00265.2004).
15. Callaghan B, Hunne B, Hirayama H, Sartor DM, Nguyen TV, Abogadie FC, Ferens D, McIntyre P, Ban K, Baell J et al. 2012 Sites of action of ghrelin receptor ligands in cardiovascular control // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 303 H1011–H1021 (doi:10.1152/ajpheart.00418.2012).
16. Callaghan B, Kosari S, Pustovit RV, Sartor DM, Ferens D, Ban K, Baell J, Nguyen TV, Rivera LR, Brock JA et al. 2014 Hypotensive effects of ghrelin receptor agonists mediated through a novel receptor // *British Journal of Pharmacology* 171 1275–1286 (doi:10.1111/bph.12527).
17. Campbell DJ & Habener JF 1987 Cellular localization of angiotensinogen gene expression in brown adipose tissue and mesentery: quantification of messenger ribonucleic acid abundance using hybridization in situ // *Endocrinology* 121 1616–1626 (doi:10.1210/endo-121-5-1616).
18. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A & Di Daniele N 2013 Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity // *International Journal of Endocrinology* 2013 865–965 (doi:10.1155/2013/865965).
19. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ & Hall JE 2002 Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity // *Hypertension* 39 496–501 (doi:10.1161/hy0202.104398).
20. do Carmo JM, da Silva AA, Rushing JS & Hall JE 2012 Activation of the central melanocortin system contributes to the increased arterial pressure in obese Zucker rats // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative*

- Physiology 302 R561–R567 (doi:10.1152/ajpregu.00392.2011).
21. do Carmo JM, da Silva AA, Sessums PO, Ebaady SH, Pace BR, Rushing JS, Davis MT & Hall JE 2014 Role of Shp2 in forebrain neurons in regulating metabolic and cardiovascular functions and responses to leptin // *International Journal of Obesity* 38 775–783 (doi:10.1038/ijo.2013.177).
  22. Cassis LA, Lynch KR & Peach MJ 1988 Localization of angiotensinogen messenger RNA in rat aorta // *Circulation Research* 62 1259–1262 (doi:10.1161/01.RES.62.6.1259).
  23. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F & Thatcher SE 2008 Local adipose tissue renin–angiotensin system // *Current Hypertension Reports* 10 93–98 (doi:10.1007/s11906-008-0019-9).
  24. Chung S, Park CW, Shin SJ, Lim JH, Chung HW, Youn DY, Kim HW, Kim BS, Lee JH, Kim GH et al. 2010 Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats // *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 25 389–399 (doi:10.1093/ndt/gfp472).
  25. Cooney CA, Dave AA & Wolff GL 2002 Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring // *Journal of Nutrition* 132 2393S–2400S.
  26. Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI & Mark AL 2002 The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice // *Diabetes* 51 439–442 (doi:10.2337/diabetes.51.2.439).
  27. Dodić M, Hantzis V, Duncan J, Rees S, Koukoulas I, Johnson K, Wintour EM & Moritz K 2002 Programming effects of short prenatal exposure to cortisol // *FASEB Journal* 16 1017–1026 (doi:10.1096/fj.01-1045com).
  28. Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, Rakyan VK, Attwood J, Burger M, Burton J, Cox TV, Davies R, Down TA et al. 2006 DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22 // *Nature Genetics* 38 1378–1385 (doi:10.1038/ng1909).
  29. Egger G, Liang G, Aparicio A & Jones PA 2004 Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // *Nature* 429 457–463 (doi:10.1038/nature02625).
  30. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC & Sharma AM 2005 Weight loss and the renin–angiotensin–aldosterone system // *Hypertension* 45 356–362 (doi:10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3).
  31. Ernberger P, Johnson JL, Rosenthal T, Mirelman D & Koletsky RJ 2007 Therapeutic actions of allylmercaptocaptopril and captopril in a rat model of metabolic syndrome // *American Journal of Hypertension* 20 866–874 (doi:10.1016/j.amjhyper.2007.02.015).
  32. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finan N, Whincup P, Lawlor DA, Davey Smith G, Sattar N & Deanfield JE 2010 Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children // *European Heart Journal* 31 3063–3072 (doi:10.1093/eurheartj/ehq355).
  33. Feinberg AP 2008 Epigenetics at the epicenter of modern medicine // *Journal of the American Medical Association* 299 1345–1350 (doi:10.1001/jama.299.11.1345).
  34. Fellmann L, Nascimento AR, Tibiric?Ca E & Bousquet P 2013 Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome // *Pharmacology & Therapeutics* 137 331–340 (doi:10.1016/j.pharmthera.2012.11.004).
  35. Friedman JE, de Vente?L JE, Peterson RG & Dohm GL 1991 Altered expression of muscle glucose transporter GLUT-4 in diabetic fatty Zucker rats (ZDF/Drtfa) // *American Journal of Physiology* 261 E782–E788.
  36. Gallou-Kabani C & Junien C 2005 Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic // *Diabetes* 54 1899–1906 (doi:10.2337/diabetes.54.7.1899).
  37. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, Burdge GC & Hanson MA 2007 Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status // *PNAS* 104 12796–12800 (doi:10.1073/pnas.0705667104).
  38. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F & Mancia G 1995 Sympathetic activation in obese normotensive subjects // *Hypertension* 25 560–563 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.560).
  39. Hall JE 2003 The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension* 41 625–633 (doi:10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78).
  40. Hall JE, Brands MW, Kivlighn SD, Mizelle HL, Hildebrandt DA & Gaillard CA 1990 Chronic hyperinsulinemia and blood pressure. Interaction with catecholamines? // *Hypertension* 15 519–527 (doi:10.1161/01.HYP.15.5.519).
  41. Hall JE, Hildebrandt DA & Kuo J 2001 Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system // *American Journal of Hypertension* 14 1035–115S (doi:10.1016/S0895-7061(01)02077-5).
  42. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinin J, Hamza S, Munusamy S, Smith G & Stec DE 2010 Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins // *Journal of Biological Chemistry* 285 17271–17276 (doi:10.1074/jbc.R110.113175).
  43. Hausberg M, Morgan DA, Chapple MA, Sivitz WI, Mark AL & Haynes WG 2002 Differential modulation of leptin-induced sympathoexcitation by baroreflex activation // *Journal of Hypertension* 20 1633–1641 (doi:10.1097/00004872-200208000-00027).
  44. Hilzendeger AM, Morgan DA, Brooks L, Dellsperger D, Liu X, Grobe JL, Rahmouni K, Sigmund CD & Mark AL 2012 A brain leptin–renin–angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 303 H197–H206 (doi:10.1152/ajpheart.00974.2011).
  45. Holmes MC, Yau JL, Kotelevtsev Y, Mullins JJ & Seckl JR 2003 11b-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain: two enzymes two roles // *Annals of the New York Academy of Sciences* 1007 357–366 (doi:10.1196/annals.1286.035).
  46. Huber DA & Schreihof AM 2010 Attenuated baroreflex control of sympathetic nerve activity in obese Zucker rats by central mechanisms // *Journal of Physiology* 588 1515–1525 (doi:10.1113/jphysiol.2009.186387).
  47. Huber DA & Schreihof AM 2011 Altered regulation of the rostral ventrolateral medulla in hypertensive obese Zucker rats // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 301 H230–H240 (doi:10.1152/ajpheart.00075.2011).
  48. Julius S, Valentini M & Palatini P 2000 Overweight and hypertension: a 2-way street? // *Hypertension* 35 807–813 (doi:10.1161/01.HYP.35.3.807).
  49. Kalil GZ & Haynes WG 2012 Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications // *Hypertension Research* 35 4–16 (doi:10.1038/hr.2011.173).
  50. Kalupahana NS & Moustaid-Moussa N 2012 The renin–angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance // *Obesity Reviews* 13 136–149 (doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x).
  51. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjo?Nstro?Nm L, Carlsson B & Carlsson LM 1998 Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 3925–3929 (doi:10.1210/jc.83.11.3925).
  52. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE & Granger JP 1995 Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity // *Hypertension* 25 893–897 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.893).
  53. Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A & Imig JD 2008 Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet // *Hypertension* 51 352–359 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099499).
  54. Koletsky S 1975 Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats // *American Journal of Pathology* 80 129–142.
  55. Korner PI 2007 *Essential Hypertension and Its Causes: Neural and Non-Neural Mechanisms*, pp 408–409. Oxford: Oxford University Press.
  56. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z & Parati G 2010 Mechanisms of obesity-induced hypertension // *Hypertension Research* 33 386–393 (doi:10.1038/hr.2010.9).
  57. Kouzarides T 2007 Chromatin modifications and their function // *Cell* 128 693–705 (doi:10.1016/j.cell.2007.02.005).
  58. Kunes J & Zicha J 2006 Developmental windows and environment as important factors in the expression of genetic information: a cardiovascular physiologist’s

- view // *Clinical Science* 111 295–305 (doi:10.1042/CS20050271).
59. Kunes J & Zicha J 2009 The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension // *Physiological Research* 58(Suppl 2) S33–S41.
  60. Kunes J, Kadlecova LM, Vaneckova LI & Zicha J 2012 Critical developmental periods in the pathogenesis of hypertension // *Physiological Research* 61 (Suppl 1) S9–S17.
  61. Kurtz TW, Morris RC & Pershadsingh HA 1989 The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension // *Hypertension* 13 896–901 (doi:10.1161/01.HYP.13.6.896).
  62. Laederach-Hofmann K, Mussgay L & Rüdiger H 2000 Autonomic cardiovascular regulation in obesity // *Journal of Endocrinology* 164 59–66 (doi:10.1677/joe.0.1640059).
  63. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, Dixon JB & Schlaich MP 2010 Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome: causes, consequences and therapeutic implications // *Pharmacology & Therapeutics* 126 159–172 (doi:10.1016/j.pharmthera.2010.02.002).
  64. Landsberg L 1986 Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Quarterly Journal of Medicine* 61 1081–1090.
  65. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D & Sowers J 2013 Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension // *Journal of Clinical Hypertension* 15 14–33 (doi:10.1111/jch.12049).
  66. Langley-Evans SC 1996 Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions // *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Physiology* 114 327–333 (doi:10.1016/0300-9629(96)00018-7).
  67. Langley-Evans SC 1997 Hypertension induced by foetal exposure to a maternal low-protein diet, in the rat, is prevented by pharmacological blockade of maternal glucocorticoid synthesis // *Journal of Hypertension* 15 537–544 (doi:10.1097/00004872-199715050-00010).
  68. Langley-Evans SC 2006 Developmental programming of health and disease // *Proceedings of the Nutrition Society* 65 97–105 (doi:10.1079/PNS2005478).
  69. Lillycrop KA & Burdge GC 2012 Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health // *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 667–676 (doi:10.1016/j.beem.2012.03.009).
  70. Lithell H, Pollare T, Berne C & Saltin B 1992 The metabolic and circulatory response to  $\beta$ -blockade in hypertensive men is correlated to muscle capillary density // *Blood Pressure* 1 20–26 (doi:10.3109/08037059209065120).
  71. Lohmeier TE, Iliescu R, Liu B, Henegar JR, Maric-Bilkan C & Irwin ED 2012 Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension // *Hypertension* 59 331–338 (doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.111.185074).
  72. Mark AL 2013 Selective leptin resistance revisited // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 305 R566–R581 (doi:10.1152/ajpregu.00180.2013).
  73. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD & Haynes WG 1999 Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice // *Journal of Hypertension* 17 1949–1953 (doi:10.1097/00004872-199917121-00026).
  74. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K & Haynes WG 2002 Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // *Journal of Hypertension* 20 1245.1250 (doi:10.1097/00004872-200207000-00001).
  75. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K & Haynes WG 2004 Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications // *Clinical and Experimental Hypertension* 26 629–636 (doi:10.1081/CEH-200031948).
  76. Massié-Lra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J et al. 2001 Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // *FASEB Journal* 15 2727–2729 (doi:10.1096/fj.01-0457fje).
  77. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K & Iida M 2003 Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides // *Regulatory Peptides* 114 79–86. (doi:10.1016/S0167-0115(03)00116-2).
  78. McMullen S & Langley-Evans SC 2005 Maternal low-protein diet in rat pregnancy programs blood pressure through sex-specific mechanisms // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 288 R85–R90 (doi:10.1152/ajpregu.00435.2004).
  79. Morgan DA, Anderson EA & Mark AL 1995 Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats // *Hypertension* 25 834–838 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.834).
  80. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H et al. 2011 Epigenetic modulation of the renal  $\beta$ -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension // *Nature Medicine* 17 573–580 (doi:10.1038/nm.2337).
  81. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R & Law CM 2003 Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? // A systematic review *Diabetic Medicine* 20 339–348 (doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00871.x).
  82. Nyirenda MJ & Seckl JR 1998 Intrauterine events and the programming of adulthood disease: the role of fetal glucocorticoid exposure (Review) // *International Journal of Molecular Medicine* 2 607–614 (doi:10.3892/ijmm.2.5.607).
  83. Ordovas JM & Smith CE 2010 Epigenetics and cardiovascular disease // *Nature Reviews. Cardiology* 7 510–519 (doi:10.1038/nrcardio.2010.104).
  84. Paul M, Poyan Mehr A & Kreutz R 2006 Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiological Reviews* 86 747–803 (doi:10.1152/physrev.00036.2005).
  85. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ & Whorwood CB 2000 Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations // *Hypertension* 35 1301–1306 (doi:10.1161/01.HYP.35.6.1301).
  86. Piccirillo G, Vetta F, Viola E, Santagada E, Ronzoni S, Cacciafesta M & Marigliano V 1998 Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 22 741–750 (doi:10.1038/sj.ijo.0800650).
  87. Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, Davern PJ, Burke SL, Montani JP, Barzel B & Head GA 2010 Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits // *Hypertension* 55 862–868 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141119).
  88. Ptak C & Petronis A 2008 Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 48 257–276 (doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094731).
  89. Rahmouni K & Morgan DA 2007 Hypothalamic arcuate nucleus mediates the sympathetic and arterial pressure responses to leptin // *Hypertension* 49 647–652 (doi:10.1161/01.HYP.0000254827.59792.b2).
  90. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA & Mark AL 2002 Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice // *Hypertension* 39 486–490 (doi:10.1161/hy0202.102836).
  91. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA & Mark AL 2003 Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin // *Journal of Neuroscience* 23 5998–6004.
  92. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL & Haynes WG 2005a Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension // *Diabetes* 54 2012–2018 (doi:10.2337/diabetes.54.7.2012).
  93. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG & Mark AL 2005b Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // *Hypertension* 45 9–14 (doi:10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4).
  94. Reik W, Dean W & Walter J 2001 Epigenetic reprogramming in mammalian development // *Science* 293 1089–1093 (doi:10.1126/science.1063443).
  95. Rocchini AP, Yang JQ & Gokee A 2004 Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs // *Hypertension* 43 1011–1016 (doi:10.1161/01.HYP.0000123073.48855.e9).
  96. Roche HM, Phillips C & Gibney MJ 2005 The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics //

- Proceedings of the Nutrition Society 64 371–377 (doi:10.1079/PNS2005445).
97. Russell JC & Proctor SD 2006 Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis // *Cardiovascular Pathology* 15 318–330 (doi:10.1016/j.carpath.2006.09.001).
  98. Russo P, Lauria F & Siani A 2010 Heritability of body weight: moving beyond genetics // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 20 691–697 (doi:10.1016/j.numecd.2010.09.007).
  99. Sakaguchi T, Takahashi M & Bray GA 1988 Diurnal changes in sympathetic activity. Relation to food intake and to insulin injected into the ventromedial or suprachiasmatic nucleus // *Journal of Clinical Investigation* 82 282–286 (doi:10.1172/JCI113584).
  100. Sartor DM 2013 Sympathoinhibitory signals from the gut and obesity-related hypertension // *Clinical Autonomic Research* 23 33–39 (doi:10.1007/s10286-012-0171-9).
  101. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, Farley G, Paranjape SY, Davis SN & Biaggioni I 2007 Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity // *Hypertension* 49 27–33 (doi:10.1161/01.HYP.0000251679.87348.05).
  102. Shinde UA, Desai KM, Yu C & Gopalakrishnan V 2005 Nitric oxide synthase inhibition exaggerates the hypotensive response to ghrelin: role of calcium-activated potassium channels // *Journal of Hypertension* 23 779–784 (doi:10.1097/01.hjh.0000163146.20330.bc).
  103. da Silva AA, Kuo JJ & Hall JE 2004 Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin // *Hypertension* 43 1312–1317 (doi:10.1161/01.HYP.0000128421.23499.b9).
  104. da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B, Dubinion J, Brandon E & Hall JE 2008 Endogenous melanocortin system activity contributes to the elevated arterial pressure in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension* 51 884–890 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100636).
  105. da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J & Hall JE 2009 The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension // *Current Hypertension Reports* 11 206–211 (doi:10.1007/s11906-009-0036-3).
  106. da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z & Hall JE 2014 The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension // *Physiology* 29 196–202 (doi:10.1152/physiol.00061.2013).
  107. Spotswood HT & Turner BM 2002 An increasingly complex code // *Journal of Clinical Investigation* 110 577–582 (doi:10.1172/JCI216547).
  108. Stocker CJ, Arch JR & Cawthorne MA 2005 Fetal origins of insulin resistance and obesity // *Proceedings of the Nutrition Society* 64 143–151 (doi:10.1079/PNS2005417).
  109. Sweeney G 2010 Cardiovascular effects of leptin // *Nature Reviews Cardiology* 7 22–29 (doi:10.1038/nrcardio.2009.224).
  110. Tallam LS, da Silva AA & Hall JE 2006 Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin // *Hypertension* 48 58–64 (doi:10.1161/01.HYP.0000227966.36744.d9).
  111. Taylor PD & Poston L 2007 Developmental programming of obesity in mammals // *Experimental Physiology* 92 287–298 (doi:10.1113/expphysiol.2005.032854).
  112. Tentolouris N, Tsigos C, Perea D, Koukou E, Kyriaki D, Kitsou E, Daskas S, Dafotis Z, Makrilakis K, Raptis SA et al. 2003 Differential effects of highfat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women // *Metabolism* 52 1426–1432 (doi:10.1016/S0026-0495(03)00322-6).
  113. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M & Cassis L 2009 The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease // *Molecular and Cellular Endocrinology* 302 111–117 (doi:10.1016/j.mce.2009.01.019).
  114. Townsend RR & Klein S 1997 Lipolytic sensitivity and response to fasting in normotensive and hypertensive obese humans // *Metabolism* 46 1080–1084 (doi:10.1016/S0026-0495(97)90282-1).
  115. Turunen MP, Lehtola T, Heinonen SE, Assefa GS, Korpisalo P, Girnary R, Glass CK, Va?Nisa?Nnen S & Yla?N-Herttuaala S 2009 Efficient regulation of VEGF expression by promoter-targeted lentiviral shRNAs based on epigenetic mechanism: a novel example of epigenetherapy // *Circulation Research* 105 604–609 (doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.200774).
  116. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G & Esler M 1997 Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects // *Circulation* 96 3423–3429 (doi:10.1161/01.CIR.96.10.3423).
  117. Velliquette RA, Koletsky RJ & Ernsberger P 2002 Plasma glucagon and free fatty acid responses to a glucose load in the obese spontaneous hypertensive rat (SHROB) model of metabolic syndrome X // *Experimental Biology and Medicine* 227 164–170.
  118. Vickers SP, Jackson HC & Cheetham SC 2011 The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents // *British Journal of Pharmacology* 164 1248–1262 (doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01245.x).
  119. Waterland RA & Michels KB 2007 Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis // *Annual Review of Nutrition* 27 363–388 (doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705).
  120. WHO 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series 894 i.xii, 1.253.
  121. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME & Hall JE 2001 Antihypertensive effect of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *American Journal of Hypertension* 14 694–698 (doi:10.1016/S0895-7061(01)01293-6).
  122. Wong AH, Gottesman II & Petronis A 2005 Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective // *Human Molecular Genetics* 14 R11–R18 (doi:10.1093/hmg/ddi116).
  123. Yach D, Stuckler D & Brownell KD 2006 Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes // *Nature Medicine* 12 62–66 (doi:10.1038/nm106-62).
  124. Yagi K, Kim S, Wanibuchi H, Yamashita T, Yamamura Y & Iwao H 1997 Characteristics of diabetes, blood pressure, and cardiac and renal complications in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats // *Hypertension* 29 728–735 (doi:10.1161/01.HYP.29.3.728).
  125. Yasue S, Masuzaki H, Okada S, Ishii T, Kozuka C, Tanaka T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Katsurada A et al. 2010 Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // *American Journal of Hypertension* 23 425–431 (doi:10.1038/ajh.2009.263).
  126. Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A & Cassis LA 2012a Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 302 R244–R251 (doi:10.1152/ajpregu.00323.2011).
  127. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R, Rateri DL, Daugherty A & Cassis LA 2012b Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice // *Hypertension* 60 1524–1530 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.192690).
  128. Zicha J & Kunes J 1999 Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // *Physiological Reviews* 79 1227–1282.
  129. Zicha J, Kunes J & Jelinek J 1986 Experimental hypertension in young and adult animals // *Hypertension* 8 1096–1104 (doi:10.1161/01.HYP.8.12.1096).
  130. Zucker LM & Zucker TF 1961 Fatty, a new mutation in the rat // *Journal of Heredity* 52 275–278.