

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ Z-ДИСКА, ПРИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА, ВЫЗВАННОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В МОДЕЛИ «2 KIDNEY, 1 CLIP»

Князева А.А.<sup>1,2</sup>, Смолина Н.А.<sup>2</sup>, Кашерининов И.Ю.<sup>2</sup>,  
Вербило С.Л.<sup>2</sup>, Костарева А.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Костарева Анна Александровна  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341  
e-mail: akostareva@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 27.10.2017  
и принята к печати 20.11.2017.

### Резюме

**Актуальность.** Гипертрофия миокарда ассоциирована с риском развития различных сердечно-сосудистых заболеваний. Причинами возникновения патологической гипертрофии могут служить гемодинамические и нейрогуморальные факторы. На клеточном уровне в развитии гипертрофии важную роль играет элемент кардиомиоцита — Z-диск, белки которого участвуют в поддержании строения саркомера и различных сигнальных взаимодействиях. Вовлечение компонентов Z-диска в процесс развития гипертрофии остается недостаточно изученным. **Цель исследования.** Проанализировать экспрессию генов, кодирующих белки Z-диска, при гипертрофии миокарда, вызванной преимущественно нейрогуморальными факторами в модели реноваскулярной гипертензии «2 kidney, 1 clip». **Материалы и методы.** Модель «2 kidney, 1 clip» была реализована на крысах самцах линии Wistar. Животные были разделены на группы в соответствии со временем действия модели. Определение уровня экспрессии генов, кодирующих белки Z-диска, в миокарде крыс проводили при помощи ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Показано изменение экспрессии генов *ctn5*, *actn2*, *nebl*: возрастание на ранних сроках (1, 2 недели) с последующим снижением до контрольного уровня в левом желудочке и постепенное возрастание к поздним срокам (8, 10 недель) в правом желудочке. Экспрессия гена *des* повышается на сроках 1 и 2 недели в левом и правом желудочках. **Выводы.** Время действия модели влияет на профили экспрессии генов, кодирующих структурные и сигнальные белки Z-диска при нейрогуморальном воздействии, и подтверждающих роль белков Z-диска в развитии гипертрофии левого и правого желудочков.

**Ключевые слова:** белки Z-диска, гипертрофия миокарда, реноваскулярная гипертензия

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (5): 61–68.

## EXPRESSION OF GENES ENCODING Z-DISC PROTEINS IN CARDIAC HYPERTROPHY CAUSED BY RENOVASCULAR HYPERTENSION IN «2 KIDNEY, 1 CLIP» MODEL

Knyazeva A.A.<sup>1,2</sup>, Smolina N.A.<sup>2</sup>, Kasherininov I.Y.<sup>2</sup>,  
Verbilo S.L.<sup>2</sup>, Kostareva A.A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University,  
Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg National Research University of Information  
Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Anna A. Kostareva  
Almazov National Medical Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341  
E-mail: akostareva@hotmail.com

Received 27 October 2017;  
accepted 20 November 2017.

### Abstract

**Background.** Cardiac hypertrophy is a violation of myocardium structure, that increases risk for development of various cardiovascular diseases. Pathological hypertrophy can be triggered by hemodynamic and neurohumoral factors. At cellular level structural element of cardiomyocytes Z-disk, containing a great number of proteins, plays a crucial role in hypertrophy progression. Involvement of Z-disk components in cardiac hypertrophy development is not thoroughly investigated. **Objective.** The goal of the work was to investigate expression of genes encoding Z-disk proteins in cardiac hypertrophy caused by renovascular hypertension. **Design and methods.** «2 kidney, 1 clip» model was performed on male Wistar rats. Animals were divided into groups regarding to model duration. Gene expression in right and left ventricles was analyzed by real-time PCR. **Results.** We demonstrated altered expression of *cmya5*, *actn2*, *nebl*: increase at the early stage (1, 2 weeks), followed by decrease to basal level in left ventricle and gradual increase to the later stage (8, 10 weeks) in right ventricle. *Des* was upregulated at the early stage in both ventricles. **Conclusion.** Stage of hypertrophy progression could affect expression of genes, encoding Z-disk proteins. Thus, confirming involvement of Z-disc proteins in cardiac hypertrophy development caused by neurohumoral factors in left and right ventricles.

**Key words:** Z-disk proteins, cardiac hypertrophy, renovascular hypertension

*For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (5): 61–68*

### Список сокращений

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
кДНК — комплементарная ДНК  
мРНК — матричная РНК  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ПЦР-рв — ПЦР в реальном времени  
РАС — ренин-ангиотензиновая система  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СНС — симпатическая нервная система

### Введение

Гипертрофия миокарда — это процесс изменения геометрии камер сердца, при котором увеличивается объем миокарда, как правило, за счет

утолщения стенок левого или правого желудочков. Развитие гипертрофии происходит преимущественно вследствие увеличения размеров, а не количества отдельных кардиомиоцитов, что связано с их терминально дифференцированным состоянием и низким потенциалом к делению.

На ранних этапах гипертрофия миокарда развивается как адаптивный ответ организма на внешние физиологические нагрузки, и, будучи направленным на поддержание работоспособности сердца, является обратимым процессом. При патологической (необратимой) гипертрофии, связанной с хроническими изменениями гемодинамических параметров, например, артериальной гипертензией или стенозом аортального клапана, значительно

повышается риск развития фиброза, ишемии и, как следствие, сердечной недостаточности.

Факторы, влияющие на развитие гипертрофии, можно разделить по типу воздействия. Выделяют гемодинамические факторы, включающие перегрузку объемом или давлением, и негемодинамические, к которым относят нейрогуморальные факторы [1]. Примером нейрогуморального механизма является установление гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) вследствие вторичной гипертензии, вызванной стенозом почечной артерии. В этом случае основную роль играет долгосрочная активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2]. Кроме того, на экспериментальных моделях показано повышение активности симпатической нервной системы при реноваскулярной гипертензии [3].

Детальные клеточные механизмы развития гипертрофии миокарда остаются не до конца описанными. В настоящее время значительное внимание уделяется процессу механотрансдукции — трансформации механического воздействия в последующую активацию эффекторных молекул и сигнальных каскадов в клетках. В процессе механотрансдукции в кардиомиоцитах ключевую роль играет область Z-диска миофибрилл [4]. Было показано, что Z-диск изменяет свою структуру и форму в зависимости от того, в каком состоянии находятся мышечные клетки, покоя или сокращения [5]. Обсуждается роль Z-диска как «рецептора растяжения» в кардиомиоцитах, так как некоторые белки Z-диска являются биохимическими сенсорами и вовлечены в реакцию на напряжение в саркомере [6]. Так, в области Z-диска расположен небольшой участок одного из основных белков мышечных клеток тайтина (titin). Взаимодействие тайтина с некоторыми Z-ассоциированными белками обеспечивает правильную сборку миофибрилл и определяет сигнальные пути при механотрансдукции [7]. Таким образом, Z-диск является не только структурной границей саркомера, но и играет важную роль во внутриклеточном сигналинге, соединяя элементы клеточной мембраны, цитоскелета и ядра [8]. Наиболее изученными белками, входящими в состав Z-диска, являются  $\alpha$ -актинин-2 ( $\alpha$ -actinin-2), десмин (desmin), белки, содержащие LIM-домены, кальсарцин-1 (calsarcin-1), небулетт (nebullette), миоподин (myopodin), миосприн (myosprin), однако их участие в процессе развития гипертрофии миокарда исследовано недостаточно. Целью данной работы стало изучение влияния гипертрофии миокарда, вызванной преимущественно нейрогуморальными факторами, на экспрессию ряда генов, кодирующих белки Z-диска.

## Материалы и методы

**Животные модели.** На базе вивария Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» были проведены операции по экспериментальному моделированию реноваскулярной гипертензии «2 kidney, 1 clip». Крысам-самцам линии Wistar в возрасте 8 недель было выполнено клипирование левой почечной артерии. Все крысы были разделены на группы в зависимости от времени, прошедшего после операции до выведения из эксперимента и забора материала. Каждая группа соответствовала одной временной точке — 1 неделя (n = 12), 2 недели (n = 10), 3 недели (n = 11), 5 недель (n = 11), 8 недель (n = 8) или 10 недель (n = 12) после операции, где n соответствует числу животных в группе. Также существовала контрольная группа интактных животных (n = 14), которым операцию не проводили.

При выведении из эксперимента животным под газовой анестезией изофлураном («Foran», Abbott Laboratories, Великобритания) в концентрации 2,2% проводили вскрытие грудной клетки и изъятие сердца. Сердце помещали в раствор PBS, тщательно отделяли сосуды и предсердия и измеряли массу оставшегося миокарда. Далее выделяли миокард левого и правого желудочков. Образцы замораживали в жидком азоте, затем перемещали на хранение в морозильную камеру (T = -80°C) до момента выделения РНК.

**Выделение РНК из ткани и ПЦР в реальном времени.** Для выделения РНК из ткани небольшую часть замороженного миокарда левого и правого желудочков отдельно гомогенизировали в присутствии реагента Extract RNA (Evrogen, Россия) в гомогенизаторе TissueLyzer (QIAGEN, США) в соответствии с протоколом производителя реагента для выделения. Качественную и количественную оценку выделенных образцов производили при помощи спектрофотометра Nanodrop 3300 (Thermo Scientific, США), также проводили электрофоретический анализ образцов в 1% агарозном геле для контроля целостности выделенной РНК.

ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией. На матрице мРНК, предварительно обработанной ДНКазой, была получена кДНК методом обратной транскрипции в соответствии с рекомендациями набора MMLV RT Kit (Evrogen, Россия). Для определения экспрессии гена ppra при помощи ПЦР в реальном времени (ПЦР-рв) с системой SYBR были подобраны олигонуклеотидные праймеры (прямой : 5' CCCTCCGATAGATCTGCCCT 3', обратный : 5' CTCTGGTCCACAACGAAATTGG 3'). Для всех остальных генов интереса были

использованы коммерческие системы для ПЦР-рв с гидролизной пробой (TaqMan Gene Expression Assay, AppliedBiosystems, США). Расчет относительного количества мРНК производили методом «ΔΔCt» нормировкой на референсный ген actb [9]. В качестве контроля выступала группа интактных животных.

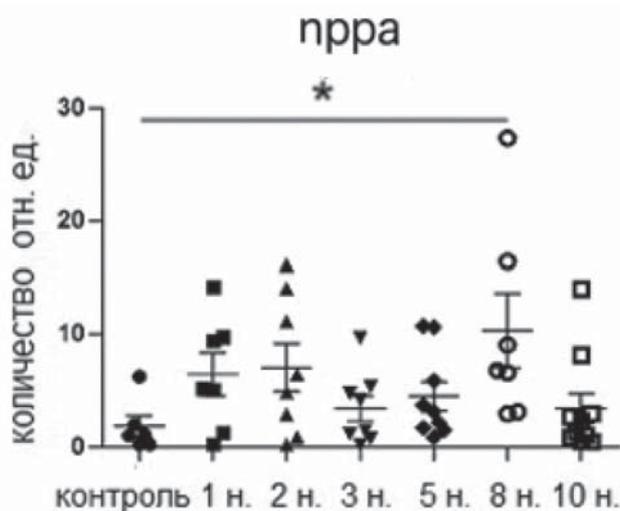
Используемые коммерческие системы праймеров для генов:

1. actn2;
2. des;
3. csrp3;
4. ldb3;
5. fh11;
6. fh12;
7. nebl;
8. smya5;
9. actb.

Реакцию проводили на амплификаторе 7500 Real-TimePCRSYSTEM (LifeTechnologies, США).

**Статистический анализ данных.** Обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения 7500 Real TimePCR SystemsSoftware, предоставленного производителем в комплекте с прибором. Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism (США). Для множественных сравнений с контрольной группой использовали параметрический статистический тест ANOVA. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде точечных диаграмм размаха со средним значением и стандартной ошибкой среднего. Кластеризация генов и временных групп

**Рисунок 1. Увеличение уровня мРНК гена prra в миокарде левого желудочка в модели реноваскулярной гипертензии**



\*  $p < 0,05$  относительно контрольной группы

была выполнена при помощи программы Cluster 3.0, последующая визуализация данных представлена в программе Java TreeView.

### Результаты

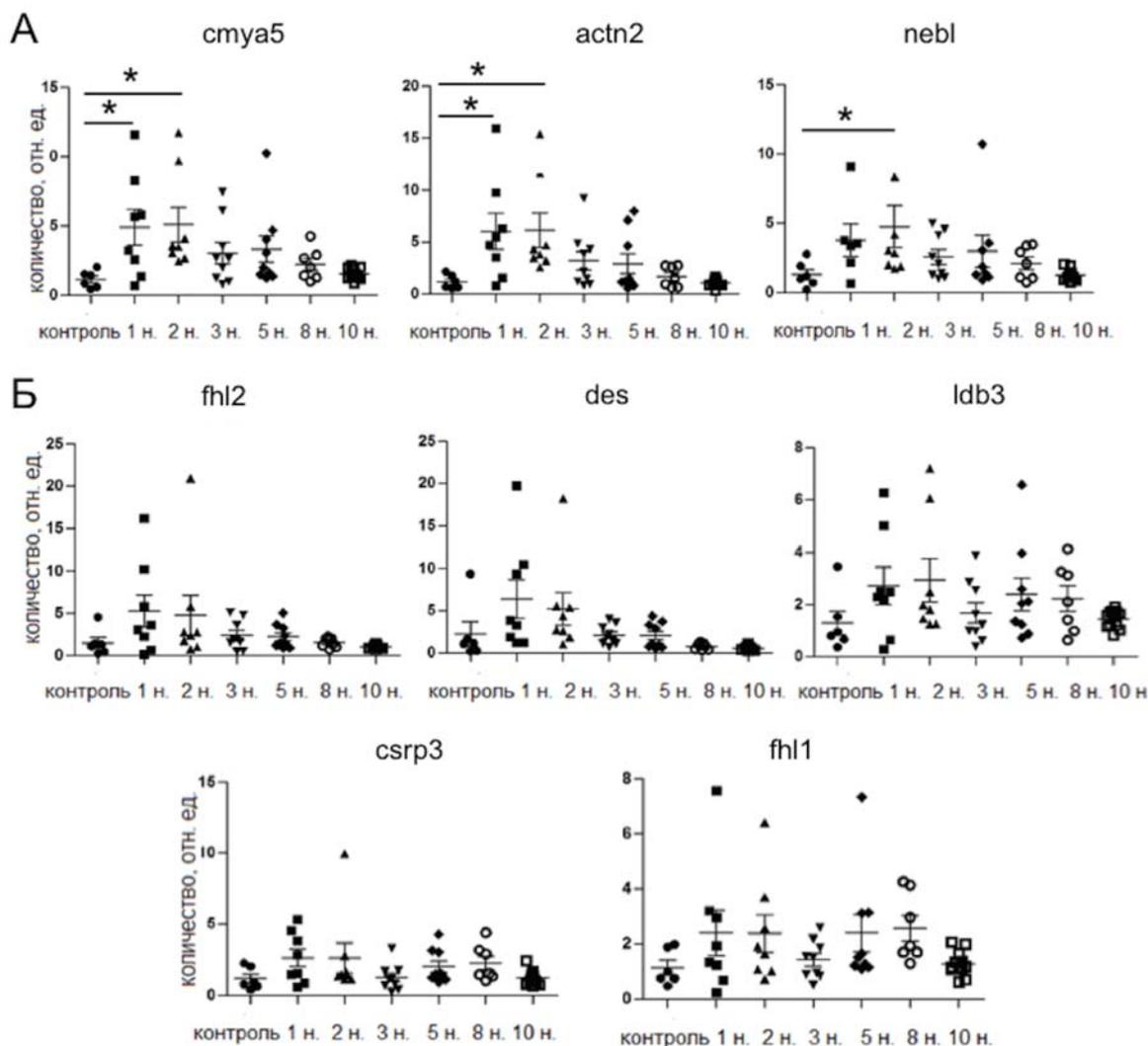
Экспрессия гена prra в качестве молекулярного маркера была измерена для оценки развития гипертрофии в модели «2 kidney, 1 clip». Для этого проводили ПЦР-рв с системой SYBR и образцами кДНК, выделенных из левого желудочка (рис. 1). Уровень мРНК prra имел значительное повышение в группе «8 недель», однако наблюдалось увеличение и на ранних сроках в группах «1 неделя» и «2 недели».

В образцах левого желудочка у животных из временных групп «1 неделя» и «2 недели» отмечалось увеличение уровня экспрессии генов smya5, actn2, nebl, а на поздних сроках (в группах «8 недель» и «10 недель») наблюдалось снижение до контрольного уровня (рис. 2а). Экспрессия следующих анализируемых генов — des, ldb3, fh12, fh11, csrp3 — не изменялась ни в одной временной точке по сравнению с контрольной группой (рис. 2б). Показано, что экспрессия некоторых генов (des, fh12, ldb3) соответствовала динамике возрастания на ранних сроках подобно тому, что наблюдается для smya5, actn2, nebl.

Для более наглядного представления профилей экспрессии проводили иерархическую кластеризацию генов и экспериментальных групп на основе данных экспрессии (рис. 3). Снижение или повышение экспрессии определяли после нормализации входных данных относительного количества мРНК.

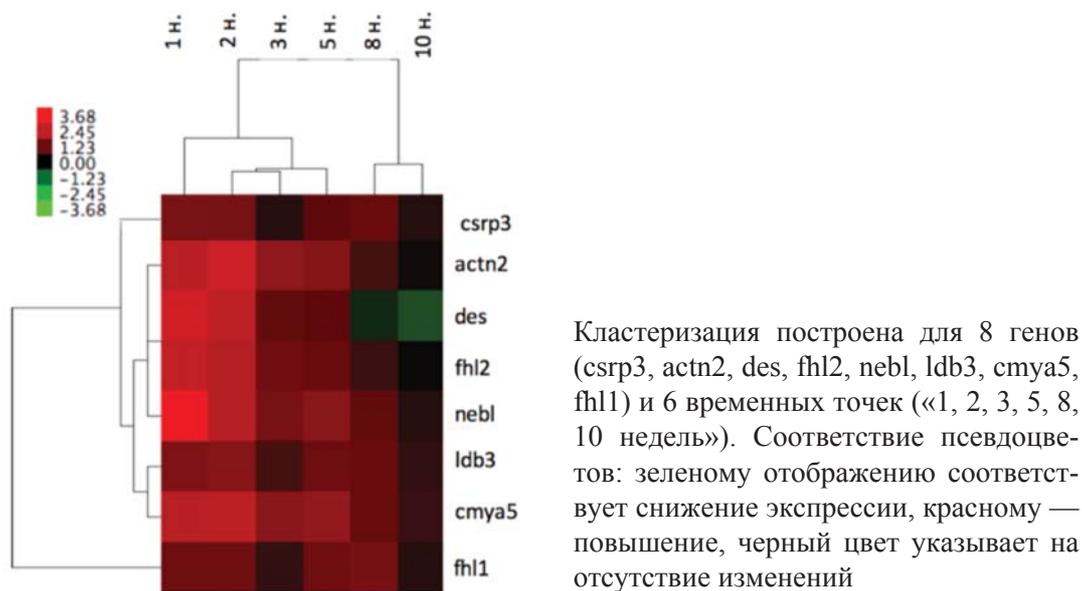
Опираясь на полученные результаты по экспрессии генов в левом желудочке, а именно на отсутствие каких-либо изменений в профилях групп «3 недели» и «5 недель», для правого желудочка выделение РНК и последующий анализ при помощи ПЦР-рв проводили только для образцов четырех временных групп: «1 неделя», «2 недели», «8 недель», «10 недель». При анализе экспрессии генов в правом желудочке были обнаружены различия в динамике экспрессии, в соответствии с чем все гены были разделены на две группы. В первую группу были включены гены: smya5, actn2, ldb3, nebl, экспрессия которых постепенно возрастала к поздним срокам в течение всего эксперимента со значимым увеличением в группах 8 и 10 недель (Рис. 4а). Во второй группе экспрессия генов des, fh11, csrp3 усиливалась только на ранних сроках (во временных точках «1 неделя» и «2 недели») с последующим снижением, либо с поддержанием уровня (рис. 4б).

Рисунок 2. Уровень мРНК генов, кодирующих белки Z-диска, в левом желудочке



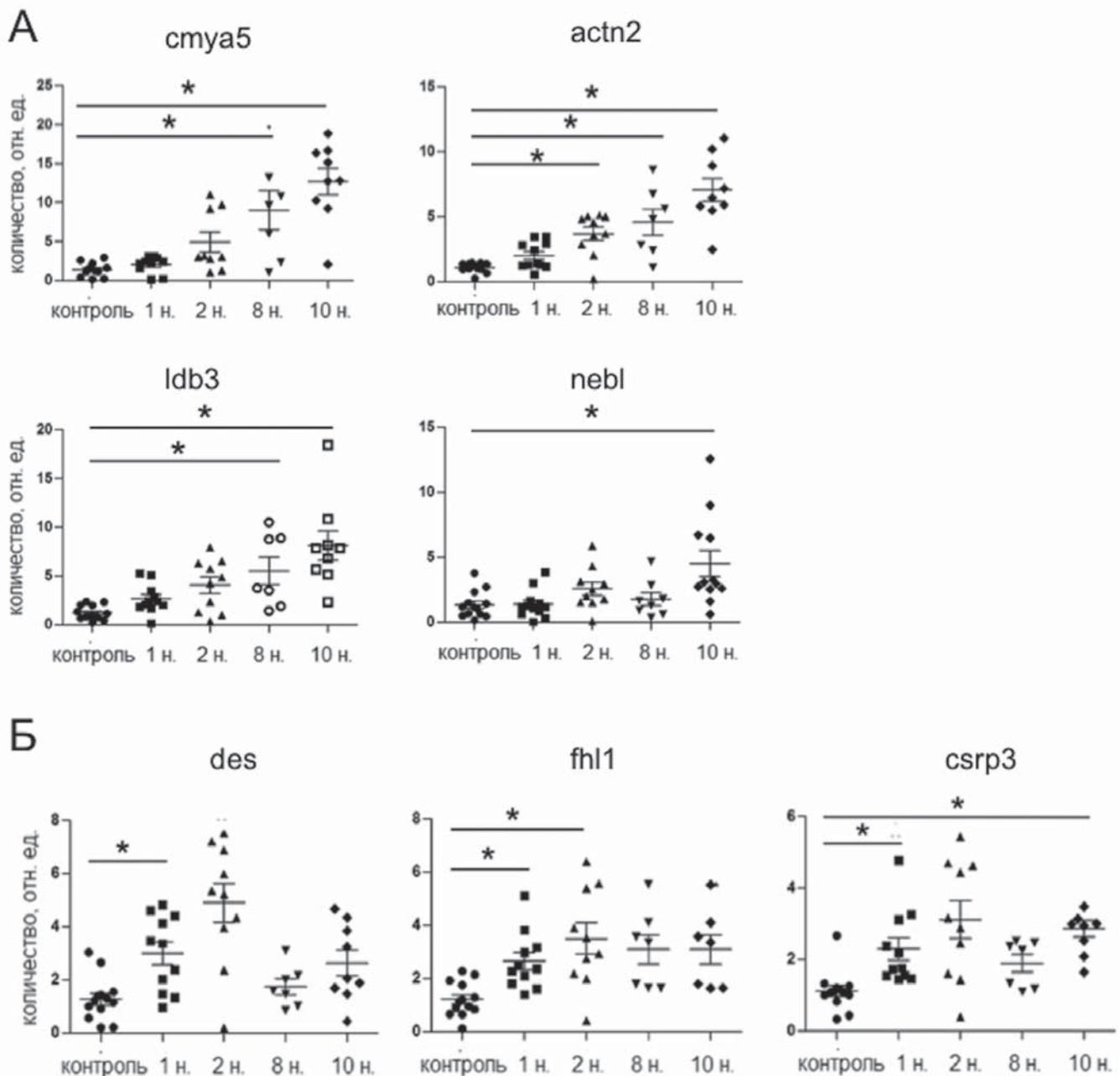
А — уровень мРНК генов *cmya5*, *actn2*, *nebl* в миокарде левого желудочка в группах «1, 2, 3, 5, 8, 10 недель»; \*  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; Б — уровень мРНК генов *fh12*, *des*, *ldb3*, *csrp3*, *fh11* в миокарде левого желудочка в группах «1, 2, 3, 5, 8, 10 недель»; \*  $p < 0,05$  относительно контрольной группы

Рисунок 3. Динамика экспрессии генов в левом желудочке



Кластеризация построена для 8 генов (*csrp3*, *actn2*, *des*, *fh12*, *nebl*, *ldb3*, *cmya5*, *fh11*) и 6 временных точек («1, 2, 3, 5, 8, 10 недель»). Соответствие псевдоцветов: зеленому отображению соответствует снижение экспрессии, красному — повышение, черный цвет указывает на отсутствие изменений

Рисунок 4. Уровень мРНК генов, кодирующих белки Z-диска, в правом желудочке



А — уровень мРНК генов *ctmya5*, *actn2*, *ldb3*, *nebl* в миокарде правого желудочка в группах: «1, 2, 8, 10 недель»; \*  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; Б — уровень мРНК генов *des*, *fh11*, *csrp3* в миокарде правого желудочка в группах «1, 2, 8, 10 недель»; \*  $p < 0,05$  относительно контрольной группы

Аналогично была проведена кластеризация генов и экспериментальных групп на основе данных по относительному количеству мРНК генов интереса для образцов миокарда правого желудочка (рис. 5).

**Обсуждение.** В настоящей работе показано, что в модели реноваскулярной гипертензии «2 kidney, 1 clip» можно выделить группу генов, которые демонстрируют схожие профили экспрессии на уровне мРНК. В левом желудочке гены *ctmya5*, *actn2* и *nebl* увеличивали экспрессию на ранних сроках

(1–2 недели). Ранее было выявлено, что усиление активности симпатической нервной системы происходит на начальной стадии развития гипертензии в модели «2 kidney, 1 clip» [10]. Можно предположить, что гены *ctmya5*, *actn2* и *nebl* участвуют в развитии гипертрофии левого желудочка при реализации реноваскулярной модели в ответ на быструю активацию СНС при гипертензии вследствие угнетения барорефлекса.

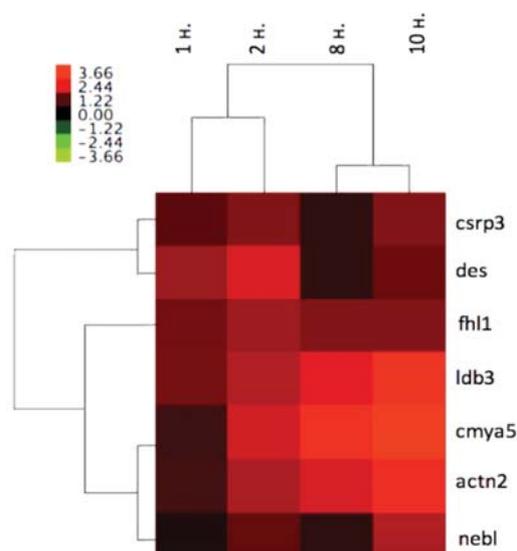
В нашей работе показано, что при гипертрофии миокарда, индуцируемой реноваскулярной ги-

пертензией, в левом желудочке на ранних сроках возрастает уровень экспрессии гена *сmya5*, кодирующего белок миосприн. Литературные данные подтверждают повышение экспрессии миосприн при гипертрофии. Предыдущие работы по исследованию гипертрофии кардиомиоцитов крыс показали, что обработка изолированных клеток фенилэфрином индуцировала увеличение уровня мРНК миосприн по сравнению с контролем [11].

Белки альфа-актинин-2 (*actn2*) и небулетт (*nebl*) в основном выполняют структурные функции. Молекулы  $\alpha$ -актинина-2 представляют гомодимеры, выравненные в антипараллельную структуру и образующие поперечные сшивки актиновых филаментов, определяя их поляризованную ориентацию, кроме того, к  $\alpha$ -актинину-2 присоединяются многие сигнальные белки, например, принадлежащие семейству LIM-белков [12]. Существуют доказательства того, что функции белка небулетт заключаются в стабилизации актиновых филаментов, более того, небулетт напрямую взаимодействует с десмином [13]. Десмин (*des*) является главным промежуточным филаментом кардиомиоцитов и отвечает за поддержание структуры цитоскелета клетки и правильной организации миофибрилл. На экспериментальных моделях показано, что при ремоделировании миокарда вследствие гипертрофии экспрессия десмина увеличивается [14]. Таким образом, белки, формирующие структуру такого важного компонента цитоскелета, как Z-диск, демонстрируют усиленный синтез мРНК при общем увеличении размера клетки.

Эффекты в правом желудочке при гипертрофии левого желудочка могут иметь более адаптивную природу. Такая связь может быть опосредована физическим взаимодействием общих мышечных волокон, внутрисердечной гемодинамикой и динамикой в малом кругу кровообращения [15]. Адаптация может объяснять различия профилей экспрессии генов *сmya5*, *actn2* и *nebl* в правом по сравнению с левым желудочком, а именно, стабильность на ранних и повышение на поздних сроках действия модели (8-10 недель). На поздних сроках большое влияние может оказывать активация РАС (повышение уровня ангиотензина-2 в плазме) и, как следствие, вазоконстрикция и развитие гиперволемии [16]. Рост экспрессии генов *fhl1* и *csrp3* на ранних сроках, а гена *ldb3* на поздних сроках в правом желудочке свидетельствует о том, что каскады с участием сигнальных белков (FHL1, MLP и LDB3 соответственно) возможно подвержены влиянию разных нейрогуморальных систем. Таким образом, более раннее изменение уровня мРНК некоторых генов может быть связано с активацией СНС. Дол-

**Рисунок 5. Динамика экспрессии генов в правом желудочке**



Кластеризация построена для 7 генов (*csrp3*, *des*, *fhl1*, *ldb3*, *cmya5*, *actn2*, *nebl*) и 4 временных точек («1, 2, 8, 10 недель»). Соответствие псевдоцветов: зеленому отображению соответствует снижение экспрессии, красному — повышение, черный цвет указывает на отсутствие изменений

госрочная регуляция кровяного давления опосредована преимущественно РАС, поэтому изменение экспрессии некоторых белков Z-диска на поздних сроках, вероятно, регулируются данной нейрогуморальной системой.

### Выводы

При негемодинамической нагрузке, опосредованной вазоренальной гипертензией, гены *actn2*, *des*, *nebl*, *cmya5*, *fhl2*, *ldb3*, кодирующие белки Z-диска, имеют схожую динамику возрастания экспрессии в левом желудочке на ранних сроках, что, возможно, связано эффектом активации симпатической нервной системы, в то время как в правом желудочке эти гены усиливают экспрессию на более поздних сроках, что может быть опосредовано другим нейрогуморальным механизмом, связанным с гиперволемией и активацией РАС.

### Финансирование / Funding

Представленные в работе данные были получены при поддержке гранта Российского Научного Фонда, соглашение 14-15-00745-П.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*. 2005; 91: 250–256.
2. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017. [Epub ahead of print].
3. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko N V., Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial Baroreceptor Reflex Counteracts Long-Term Blood Pressure Increase in the Rat Model of Renovascular Hypertension. *PLoS One*. 2013; 8 (6): 1–9.
4. Hoshijima M. Mechanical stress-strain sensors embedded in cardiac cytoskeleton: Z disk, titin, and associated structures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006; 290 (4): H1313-25.
5. Knöll R, Buyandelger B, Lab M. The sarcomeric Z-disc and Z-discopathies. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2011; 2011: 569–628.
6. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, Sheikh F. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*. 2015; 116 (8): 1462–1476.
7. Tabish AM, Azzimato V, Alexiadis A, Buyandelger B, Knöll R. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophys Rev* [Internet]. 2017; 9 (3): 207–223.
8. Frank D, Frey N. Cardiac Z-disc signaling network. *J Biol Chem*. 2011; 286 (12): 9897–9904.
9. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2<sup>-ΔΔCT</sup> Method. *Methods* [Internet]. 2001; 25 (4): 402–408.
10. Oliveira-sales EB, Colombari E, Abdala AP, Campos RR, Paton JFR. Sympathetic overactivity occurs before hypertension in the two-kidney, one-clip model. 2016; 1(November 2015): 67–80.
11. Nakagami H, Kikuchi Y, Katsuya T, Morishita R, Akasaka H, Saitoh S, et al. Gene polymorphism of myospryn (cardiomyopathy-associated 5) is associated with left ventricular wall thickness in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30 (12): 1239–1246.
12. Sequeira V, Nijenkamp LLAM, Regan JA, Velden J Van Der. Biochimica et Biophysica Acta The physiological role of cardiac cytoskeleton and its alterations in heart failure. *BBA - Biomembr* [Internet]. 2014; 1838 (2): 700–722.
13. Hernandez DA, Bennett CM, Dunina-Barkovskaya L, Wedig T, Capetanaki Y, Herrmann

H, et al. Nebulette is a powerful cytolinker organizing desmin and actin in mouse hearts. *Mol Biol Cell* [Internet]. 2016; 27: mbc.E16-04-0237.

14. Monreal G, Nicholson LM, Han B, Joshi MS, Phillips AB, Wold LE, et al. Cytoskeletal remodeling of desmin is a more accurate measure of cardiac dysfunction than fibrosis or myocyte hypertrophy. *Life Sci* [Internet]. 2008; 83 (23–24): 786–794.

15. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006; 114 (17): 1883–1891.

16. Te Riet L, Van Esch JHM, Roks AJM, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Alterations. *Circ Res*. 2015; 116 (6): 960–975.

**Информация об авторах:**

Князева Анастасия Алексеевна, магистр ФГАОУ ВО «СПбПУ Петра Великого»;

Смолина Наталья Александровна, к.б.н., н.с. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кашерининов Игорь Юрьевич, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вербилло Сергей Леонидович, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

**Author information:**

Anastasia A. Knyazeva, master student Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic university;

Natalia A. Smolina, PhD, researcher Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Igor Y. Kasherininov, anesthesiologist-resuscitator Almazov National Medical Research Centre;

Sergey L. Verbillo, functional diagnostic practitioner Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, Director of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.