

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127

Изменение экспрессии гена *MADD* в различных экспериментальных моделях гипертрофии миокарда

А. С. Муравьев^{1,2}, А. А. Князева², Г. С. Павлов²,
А. Н. Крутиков², А. С. Головкин², А. С. Мишанин²,
С. Г. Чефу¹, Н. В. Кузьменко², Т. Д. Власов¹,
М. М. Галагудза^{1,2}, А. Я. Гудкова^{1,2}, А. А. Костарева²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Муравьев Алексей Сергеевич,
ФГБОУ ВПО СПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: Myravyoval@mail.ru

Статья поступила в редакцию
05.11.19 и принята к печати 25.11.19.

Резюме

Цель исследования — оценка экспрессии гена *MADD* при развитии гипертрофии миокарда, вызванной гемодинамическими факторами в модели коарктации аорты, а также в модели реноваскулярной артериальной гипертензии (модель «2 почки, 1 клипса»). **Материалы и методы.** Работа выполнена на крысах линии Вистар ($n = 60$) в возрасте 8 недель. В целях моделирования гипертрофии миокарда использованы две экспериментальные модели: модель коарктации аорты ($n = 30$) и модель «2 почки, 1 клипса» ($n = 21$). Животные были разделены на группы в соответствии с длительностью эксперимента (1 и 10 недель), также была выделена группа интактных животных ($n = 9$). Формирование гипертрофии миокарда верифицировалось посредством эхокардиографии. После эвтаназии и забора миокарда ткани были гомогенизированы в среде Extract RNA reagent (Evrogen) с целью получения РНК. Комплементарную цепь ДНК получали посредством обратной транскрипции при помощи праймеров Random (dN) 10-primer (Evrogen) и MMLV RT kit (Evrogen). Определение относительного уровня экспрессии гена *MADD* в миокарде крыс проводили при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Уровень экспрессии рассчитывался при помощи метода $\Delta\Delta C_t$, в качестве референсного контроля использовались гены *GAPDH* и *HPRT*. **Результаты.** В модели коарктации аорты экспрессия гена *MADD* в группе 1 недели была выше ($p < 0,05$) в сравнении с интактной группой; в данной модели выявлены корреляции экспрессии гена *MADD* с экспрессией гена *NPPA* в виде прямой зависимости, а также с такими показателями эхокардиографии, как конечный систолический размер, конечный диастолический размер, индекс массы миокарда, в виде прямой зависимости ($p < 0,05$) и со значением фракции укорочения в виде обратной зависимости ($p < 0,05$). В модели реноваскулярной гипертензии не выявлено значимого повышения экспрессии гена *MADD* в образцах миокарда животных экспериментальной группы по сравнению с интактными животными. **Заключение.** Экспрессия гена *MADD* увеличивается преимущественно под действием остро развившейся гемодинамической перегрузки и, вероятно, имеет значение для формирования немедленного ответа со стороны кардиомиоцитов на фактор нагрузки давлением. Были обнаружены корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с такими эхокардиографическими параметрами, как фракция укорочения, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка.

Ключевые слова: ген *MADD*, гипертрофия миокарда левого желудочка, гемодинамическая перегрузка, модель коарктации аорты, модель «2 почки, 1 клипса»

Для цитирования: Муравьев А. С., Князева А. А., Павлов Г. С., Крутиков А. Н., Головкин А. С., Мишанин А. С., Чёфу С. Г., Кузьменко Н. В., Власов Т. Д., Галагудза М. М., Гудкова А. Я., Костарева А. А. Изменение экспрессии гена *MADD* в различных экспериментальных моделях гипертрофии миокарда. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):489–497. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-489-497

Changes in the expression of the *MADD* gene in experimental models of myocardial hypertrophy

A. S. Muravyev^{1,2}, A. A. Knyazeva², G. S. Pavlov²,
A. N. Krutikov², A. S. Golovkin², A. S. Mishanin²,
S. G. Chifu¹, N. V. Kuzmenko², T. D. Vlasov¹,
M. M. Galagudza^{1,2}, A. Ya. Gudkova^{1,2}, A. A. Kostareva²

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey S. Muravyev,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6/8 L'va Tolstogo street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: Myravyoval@mail.ru

Received 5 November 2019;
accepted 25 November 2019.

Abstract

Objective. The aim of the work was to evaluate the expression of the *MADD* gene during the development of myocardial hypertrophy caused by hemodynamic factors in the model of aortic coarctation, as well as in the model of renovascular arterial hypertension (model “2 kidney — 1 clip”). **Design and methods.** The study involved Wistar rats (n = 60) at the age of 8 weeks. Two experimental models of myocardial hypertrophy were used: the aortic coarctation model (n = 30) and the “2 kidneys — 1 clip” model (n = 21). Animals were divided into groups according to the duration of the experiment (1 and 10 weeks), we also formed a group of intact animals (n = 9). Myocardial hypertrophy was verified by echocardiography. After euthanasia and myocardial extraction, the tissues were homogenized in Extract RNA reagent (Evrogen) in order to obtain RNA. A complementary DNA strand was obtained by reverse transcription using Random (dN) 10-primer (Evrogen) and MMLV RT kit (Evrogen) primers. The relative expression level of the *MADD* gene in rat myocardium was determined using real-time polymerase chain reaction. The expression level was calculated using the $\Delta\Delta C_t$ method; the GAPDH and HPRT genes were used as a reference control. **Results.** In the aortic coarctation model, *MADD* gene expression in the 1-week group was significantly higher ($p < 0,05$) compared with the intact group. In this model, there was a direct correlation of the expression of the *MADD* gene with NPPA gene, as well as with echocardiography indicators (final systolic size, final diastolic size, and myocardial mass index, $p < 0,05$), and an inverse relationship between *MADD* gene expression and the shortening fraction ($p < 0,05$). The renovascular hypertension model did not show a significant increase in the expression of the *MADD* gene in myocardium in experimental group compared to intact animals. **Conclusions.** The expression of the *MADD* gene increases mainly under the influence of acute hemodynamic overload, and is likely to be important for the immediate response by cardiomyocytes to pressure load. Correlation was found between the expression level of the *MADD* gene and such echocardiographic parameters as the shortening fraction, end-diastolic and end-systolic sizes of the left ventricle.

Key words: MADD gene, left ventricular myocardial hypertrophy, hemodynamic overload, aortic coarctation model, “2 kidney — 1 clip” model

For citation: Muravyev AS, Knyazev AA, Pavlov GS, Krutikov AN, Golovkin AS, Mishanin AS, Chefu SG, Kuzmenko NV, Vlasov TD, Galagudza MM, Gudkova AY, Kostareva AA. Changes in the expression of the MADD gene in experimental models of myocardial hypertrophy. Atrial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):489–497. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-489-497

Введение

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) отражает способность миокарда адаптироваться к гемодинамическим нагрузкам, представляя собой важное компенсаторное звено в патологических процессах, ведущих к увеличению как преднагрузки, так и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ). Изучение генетических детерминант ГЛЖ и поиск маркеров, ассоциированных с ее развитием, может способствовать более полному пониманию патофизиологии ГЛЖ и наметить новые мишени для терапевтического воздействия. Среди генетических факторов, способствующих проявлению ГЛЖ, обсуждаются варианты в генах *MYBPC3*, *MYH7*, *TNN*, *ACTC* и других. Недавно была показана значимость полиморфных вариантов гена *MADD* в развитии гипертрофической кардиомиопатии и диастолической сердечной недостаточности [1, 2].

Ген домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы (*MADD*) и его молекулярные эффекты ранее являлись мишенью исследований преимущественно в онкологии, где большинство работ было посвящено активации его связывания с рецепторами TNFR1 и TNFR2 [3]. В частности, было установлено, что кодируемый геном *MADD* белок связывается с одним из рецепторов TNF- α , TNFR1, тем самым активируя MAPK и реализуя ее влияние на NF- κ B, ERK1/2, JNK и p38 киназы [4]. Вследствие этого в онкологии и неврологии ген *MADD*, благодаря описанным выше эффектам, является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия [5–8]. В ткани миокарда TNFR1 и TNFR2 также представлены, и синтез РНК данного гена активно происходит в кардиомиоцитах, однако белковый продукт самого гена *MADD* отсутствует.

Впервые актуальность исследования роли гена *MADD* и его полиморфных вариантов в кардиологии, и в частности, в реализации гипертрофии миокарда ЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, была показана в исследовании С. К. Wu и соавторов в 2012 году [9]. В данной работе была выявлена связь полиморфного варианта rs2290149 с наличием диастолической сердечной недостаточности при ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска у пациентов старше 45 лет. Также было высказано предположение о механизме реализации гипертрофического

эффекта гена *MADD* посредством его регуляторного влияния за счет расположения совместно с геном *MYBPC3* в едином регуляторном кластере генов. Таким образом, предполагается влияние гена *MADD* на уровень экспрессии гена *MYBPC3*, поскольку повышение его экспрессии связано с формированием гипертрофического ответа [10] и развитием диастолической сердечной недостаточности [11]. Также существуют исследования, показывающие кардиопротективные свойства фосфорилированного миозинсвязывающего белка при повышении его экспрессии [12].

В дальнейшем в ряде исследований была установлена ассоциация аллеля Т и генотипа ТТ полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена *MADD* с наличием ГЛЖ у пациентов в старшей возрастной группе независимо от этиологии развития гипертрофии миокарда. При этом не было выявлено влияния данного генотипа на степень выраженности гипертрофии [2]. Таким образом, при наличии сведений об ассоциации определенных полиморфизмов гена *MADD* с наличием ГЛЖ и диастолической сердечной недостаточностью вопрос о точном механизме реализации его влияния в отношении гипертрофического ответа остается открытым. В связи с этим **целью** данного **исследования** являлся анализ изменения экспрессии гена *MADD* в экспериментальных моделях гипертрофии миокарда ЛЖ, вызванных гемодинамической нагрузкой и нейрогуморальными факторами.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Модель коарктации аорты

Модель коарктации аорты [13–15], создавая гемодинамическую перегрузку, призвана выявить острые (на 1-й неделе реализации модели) реакции миокарда на перегрузку давлением, а также позволяет отследить развитие отсроченного ремоделирования (на 10-й неделе реализации модели). Для этого здоровым крысам-самцам линии Вистар на 8-й неделе жизни проводилось оперативное вмешательство в виде перевязки дуги аорты. Во время операции анестезия была достигнута при помощи

1,8–2,2 % изофлурана (Foran, Abbott Laboratories, США). Хирургический доступ реализован левой передне-латеральной торакотомией в 4-м межреберном промежутке с частичной резекцией 3-го ребра между парастернальной и срединно-ключичной линиями. Для доступа к дуге аорты в левой доле тимуса тупым способом было образовано небольшое отверстие, перевязка дуги аорты осуществлена проленовой нитью 6–0. Вследствие серьезной острой перегрузки давлением послеоперационная летальность составила 3,4 %. Далее крысы были разделены на группы в зависимости от времени воздействия модели и взятия материала миокарда — 1-я неделя и 10-я недели.

Модель «2 почки, 1 клипса»

Данная модель вызывает развитие гипертрофии миокарда, вызванной преимущественно нейрогуморальными факторами (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация симпатoadреналовой системы, формирование артериальной гипертензии), в противоположность гемодинамической нагрузке, описанной в предыдущей модели [16]. Для ее создания здоровым крысам-самцам линии Вистар на 8-й неделе жизни проводилось оперативное вмешательство в виде наложения небольшой серебряной клипсы на левую почечную артерию. Во время операции анестезия была достигнута массочным наркозом при помощи 2,2 % изофлурана (Foran, Abbott Laboratories, США). Операционный доступ был произведен через разрез на спине крысы слева и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. В ходе операции выделялись левая почка и ее сосудистый пучок, на почечную артерию был установлен зажим калибром 0,30 мм, рана послойно ушивалась и обрабатывалась антисептическим гелем (Sterisol, Швеция). Правая почка оставалась интактной. Крысы были также разделены по времени реализации модели и взятия аутопсийного материала — 1-я неделя и 10-я неделя.

В дополнение была выделена контрольная группа здоровых крыс-самцов линии Вистар, на которых не производились оперативные вмешательства.

На 1-й или 10-й неделях (в зависимости от распределения по вышеописанным группам) реализации моделей под анестезией 2,2 % изофлураном было произведено изъятие сердец крыс. Сначала были отделены предсердия, магистральные сосуды и верхушка сердца, произведена их заморозка путем погружения в жидкий азот и далее их хранение при –80 градусах по Цельсию. Оставшаяся ткань сердца делилась на левый, правый желудочки, межжелудочковую перегородку, и эти части также были заморожены при –80 градусах по Цельсию.

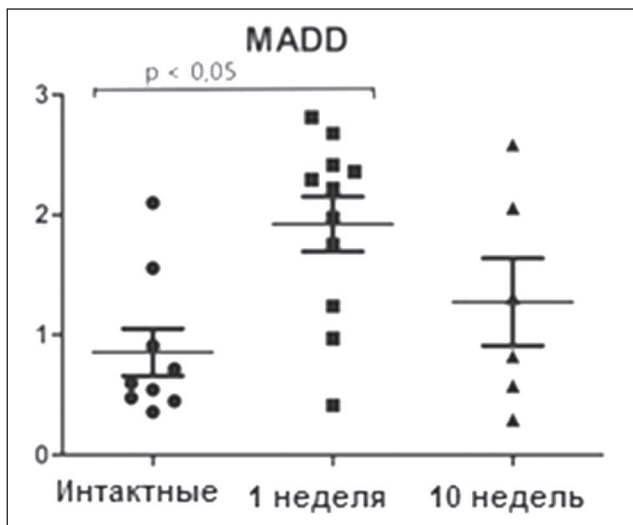
Факт развития гипертрофии миокарда был подтвержден при проведении эхокардиографии на аппарате Vevo-2100 (VisualSonics, Inc.) с частотой 21 МГц, частотой кадров 100–120/сек в 2D-режиме. Анестезия крыс была достигнута при помощи 1,5-процентного изофлурана. Все измерения и подсчеты были произведены на основе рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [17]. 2D и М-изображения получали при рассмотрении продольной и короткой осей ЛЖ. Датчик в М-режиме был позиционирован под контролем 2D-изображения перпендикулярно задней стенке ЛЖ и межжелудочковой перегородке. Внутренний размер ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу были измерены в двух позициях (по продольной и короткой осям) на протяжении трех сердечных циклов. Масса ЛЖ была рассчитана по методам Devereux и Reichek.

Для последующего молекулярно-генетического анализа замороженные образцы ткани ЛЖ были гомогенизированы в аппарате TissueLyzer (QIAGEN) в течение 8 минут при частоте 50 Гц в среде Extract RNA reagent (Evrogen). Качество и количество полученного РНК-материала были подтверждены при помощи аппарата NanoDrop 3300 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific). Полученные образцы подвергли обратной транскрипции с целью получения ДНК-материала с РНК-матриц. Получение комплементарной ДНК в ходе обратной транскрипции проводили при помощи праймеров Random (dN) 10-primer (Evrogen) и MMLV RT kit (Evrogen). Полученная кДНК использовалась для поставки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Уровень экспрессии рассчитывался при помощи метода $\Delta\Delta C_t$, используя гены GAPDH и HPRT в качестве контроля (так как они являются генами «домашнего хозяйства» и должны иметь постоянный уровень экспрессии в клетках) [18].

Результаты

Верификация гемодинамической модели и данные о развитии на ее фоне гипертрофии миокарда представлены в опубликованном нами ранее исследовании [19]. В частности, наличие гипертрофии миокарда было подтверждено на основании данных эхокардиографии, гистологического исследования и уровня экспрессии гена *NPPA* [20], кодирующего белок предсердного натрийуретического пептида. При анализе экспрессии гена *MADD* в миокарде в гемодинамической экспериментальной модели нами было выявлено повышение экспрессии в группе 1 недели по сравнению с интактной группой

Рисунок 1. Результат гемодинамической модели в виде повышения экспрессии гена *MADD* в группе 1 недели

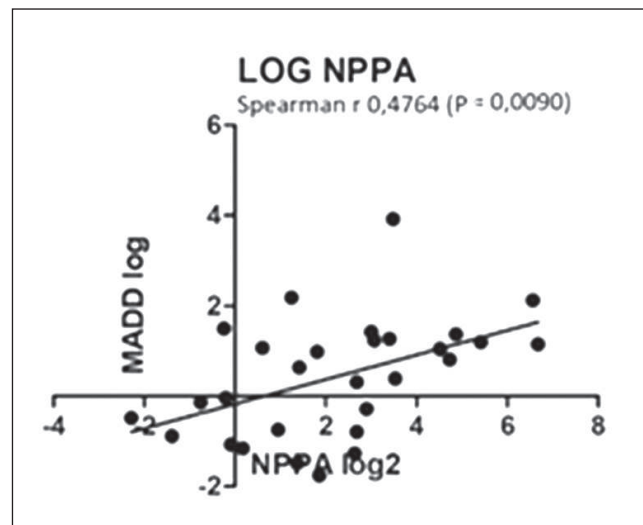


(рис. 1). Однако к 10 неделям экспрессия данного гена снижалась до начального уровня. Нами был проведен корреляционный анализ уровня экспрессии гена *MADD* с уровнем экспрессии гена *NPPA*, и было выявлено, что между экспрессией гена *MADD* и экспрессией гена *NPPA* в группе 1 недели существует прямая зависимость (рис. 2).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ уровня экспрессии гена *MADD* с такими эхокардиографическими параметрами, как конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, фракция укорочения ЛЖ, ударный объем ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ, размер левого предсердия, размер ЛЖ в систолу и диастолу, фракция выброса ЛЖ (рис. 3 А–З). Была установлена прямая зависимость между уровнем экспрессии гена *MADD* и показателями конечного диастолического и конечного систолического объема ЛЖ, а также обратная зависимость между экспрессией гена *MADD* и фракцией укорочения. Нами не было установлено значимой корреляции с параметрами размеров левого предсердия, ударного объема, относительной толщины стенки ЛЖ, размерами ЛЖ в систолу и диастолу, а также фракцией выброса ЛЖ.

На последующих этапах нами был проведен анализ экспрессии в миокарде гена *MADD* в модели гипертрофии миокарда «2 почки, 1 клипса». Было выявлено отсутствие значимого изменения экспрессии гена *MADD* по сравнению с интактной группой как на сроке 1 неделя, так и на сроке 10 недель от начала эксперимента (рис. 4). В то же время нами показано повышение экспрессии гена *NPPA* в миокарде экспериментальных животных по сравнению с интактной группой, что является свидетельством запуска программы гипертрофического ответа в кар-

Рисунок 2. Корреляция между экспрессией генов *MADD* и *NPPA* в группе 1 недели



диомиоцитах при формировании модели «2 почки, 1 клипса». Проведение корреляционного анализа показано отсутствие значимых корреляций между экспрессией гена *MADD* и экспрессией гена *NPPA*, что доказывает опосредованный характер их корреляции в предыдущей модели (рис. 5). Дальнейший анализ корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с эхокардиографическими параметрами не проводился вследствие отсутствия значимого изменения экспрессии гена *MADD* в данной модели.

Обсуждение

Вследствие отсутствия белкового продукта в миокарде ген *MADD*, вероятно, реализует свой эффект в виде ГЛЖ через усиление активации близко расположенного гена *MYBPC3*, экспрессия которого непосредственно влияет на степень выраженности гипертрофии. Поиск молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием ГЛЖ, позволяет более детально изучить патофизиологию данного процесса для выявления возможных мишеней лекарственного терапевтического воздействия.

В проведенном исследовании мы установили, что экспрессия гена *MADD* увеличивается преимущественно под действием остро развившейся гемодинамической перегрузки и, вероятно, имеет значение для формирования немедленного ответа со стороны кардиомиоцитов на фактор нагрузки давлением. Значимость высокого уровня экспрессии данного гена в формировании долгосрочного гипертрофического ответа остается дискутируемой, так как нами не обнаружено повышения экспрессии гена на экспериментальном сроке 10 недель, когда начальные процессы, отвечающие за развитие гипертрофии, уже завершены. Таким образом, может обсуждаться инициирующее влияние повы-

Рисунок 3. Корреляции между экспрессией гена MADD и эхокардиографическими параметрами в группе 1 недели

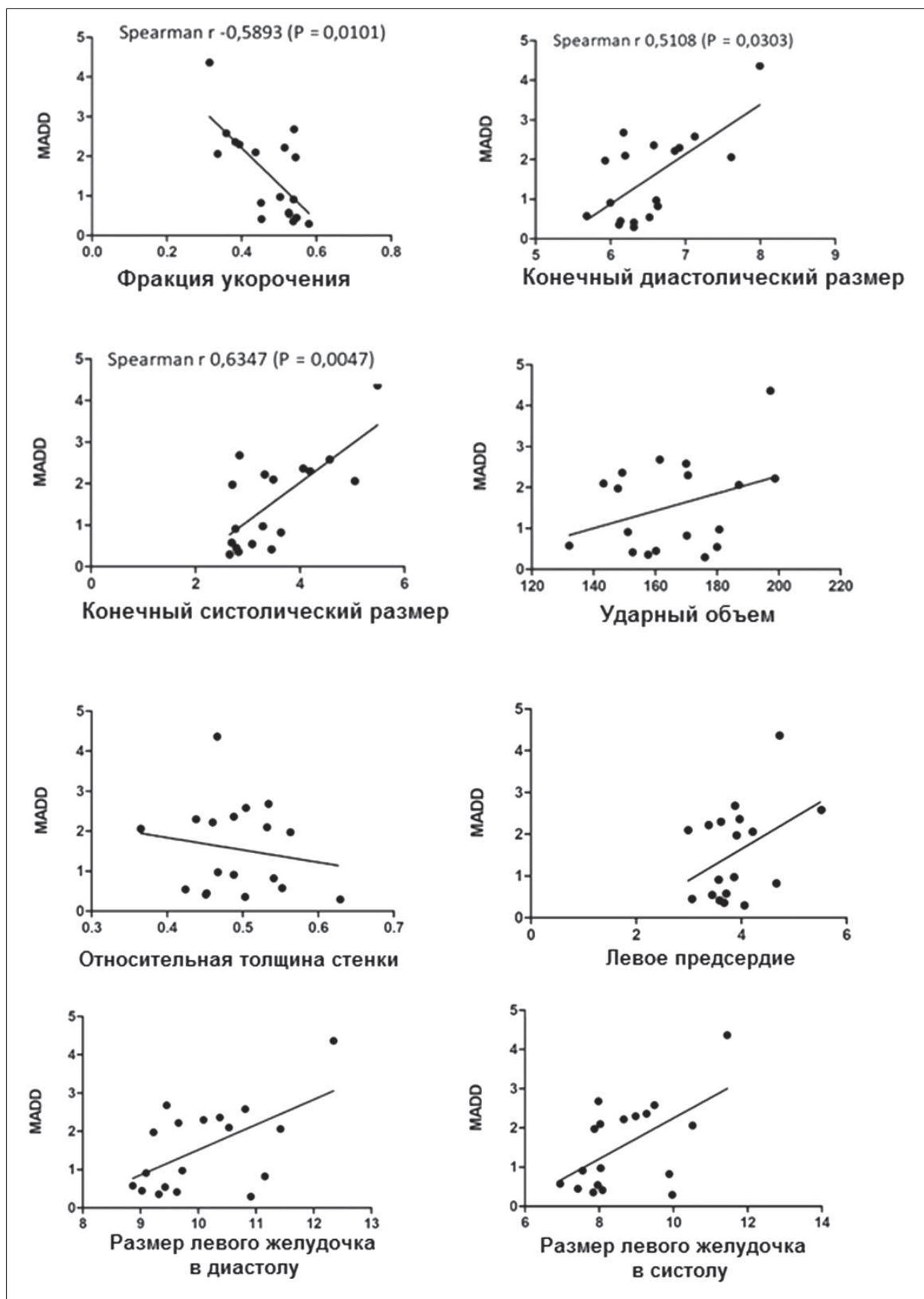


Рисунок 4. Отсутствие повышения экспрессии гена *MADD* и повышения экспрессии гена *NPPA* в модели «2 почки, 1 клипса»

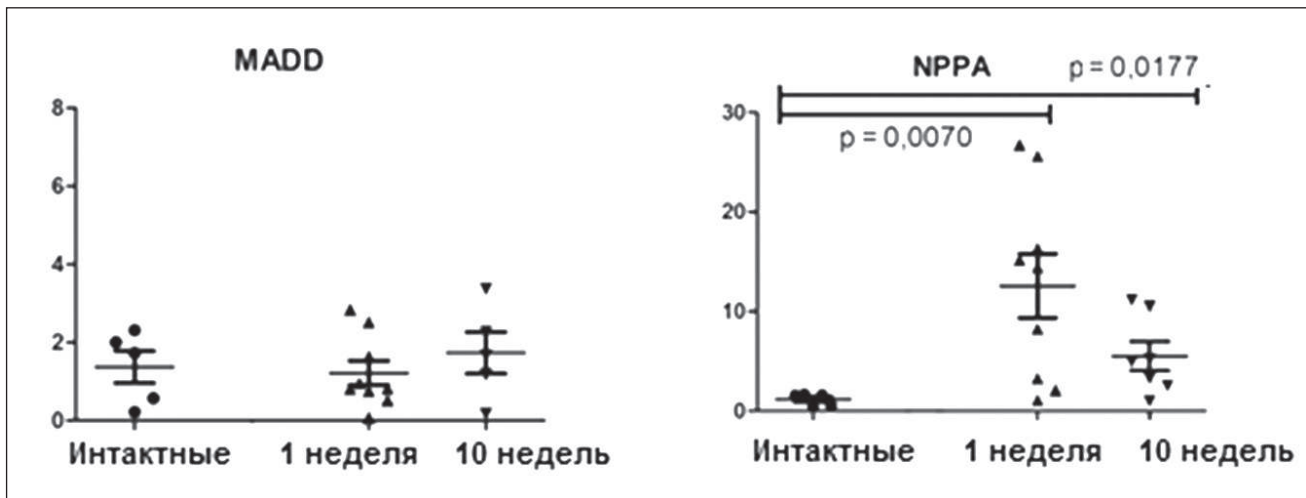
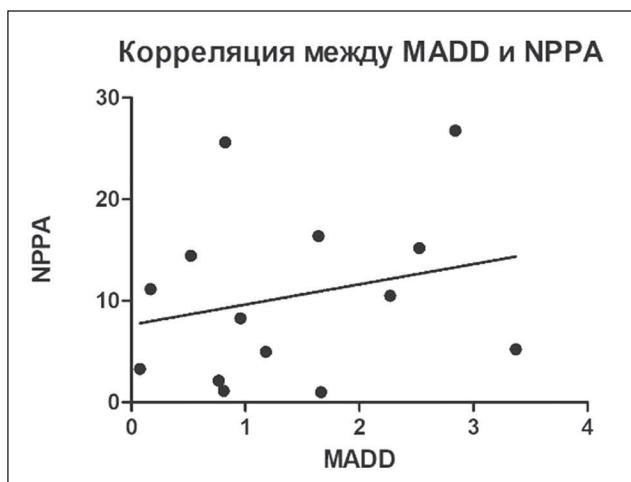


Рисунок 5. Отсутствие корреляции между экспрессией гена *MADD* и экспрессией гена *NPPA* в модели «2 почки, 1 клипса»



шенной экспрессии гена *MADD* в отношении молекулярных событий при развитии гипертрофии миокарда ЛЖ.

Выявленная нами прямая корреляция уровня экспрессии гена *MADD* и экспрессии гена *NPPA* в гемодинамической модели, вероятнее всего, является опосредованной, поскольку данная корреляция не наблюдается в модели «2 почки, 1 клипса», где нет значимого повышения экспрессии гена *MADD*. Таким образом, наличие прямой взаимосвязи между экспрессией этих двух генов представляется сомнительным. В то же время в некоторых случаях уровень их экспрессии может повышаться синхронно под действием сходных стимулов и гемодинамических параметров.

В ходе исследования были обнаружены корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с некоторыми параметрами эхокардиографии (с фракцией укорочения, конечным диастолическим, конечным си-

столическим размерами ЛЖ). В частности, прямая зависимость с конечно-систолическим и конечно-диастолическим размерами и обратная зависимость с фракцией укорочения ЛЖ могут свидетельствовать об участии гена *MADD* в реализации молекулярных механизмов развития систолической дисфункции миокарда и снижения его сократительной способности при развитии дезадаптивной гипертрофии.

Повышение экспрессии гена *MADD* может быть необходимо для реализации гипертрофического ответа в виде увеличения синтеза сократительных белков миофибрилл и, в итоге, увеличения диаметра кардиомиоцитов. Поскольку в кардиомиоцитах белковый продукт экспрессии данного гена отсутствует, из двух рассмотренных ранее теорий действия гена *MADD* более объективной в отношении реализации гипертрофии является вторая, основывающаяся на регуляции геном *MADD* экспрессии гена *MYBPC3* и, возможно, других сократительных белков. Остается открытым вопрос о механизмах влияния гена *MADD* на уровень экспрессии гена *MYBPC3*. Установлено, что в пределах кодирующей части гена или его интронных последовательностей известных микроРНК для реализации такого влияния в миокарде нет. В то же время нельзя исключить потенциальную возможность наличия в структуре данного гена длинных некодирующих РНК или других регуляторных последовательностей, участвующих в реализации процесса гипертрофии миокарда под воздействием гемодинамических факторов. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов участия гена *MADD* в развитии адаптивной и дезадаптивной гипертрофии миокарда является актуальным и перспективным как для фундаментальной биомедицинской, так и для клинической науки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Полякова А. А., Давыдова В. Г., Стрельцова А. А., Крутиков А. Н., Пыко С. А., Кленина И. С. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов MADD и MYH7 и гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 45 лет. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;(1):47–54. [Polyakova AA, Davidova VG, Streltsova AA, Krutikov AN, Pyko SA, Klenina IS et al. Association of polymorphic variants of genes MADD, MYH7 and hypertrophic cardiomyopathy in patients older than 45. *Kremlin Medicine. Klinicheskiy Vestnik*. 2017;(1):47–54. In Russian].
2. Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М., Куулар А. А., Муравьев А. С., Козырева А. А. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 [Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, Kuular AA, Muraviev AS, Kozyreva AA et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodelling and chronic heart failure. *Trans Med*. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 In Russian].
3. Defer N, Azroyan A, Pecker F, Pavoine C. TNFR1 and TNFR2 signaling interplay in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 2007;282(49):35564–35573. PubMed PMID:17913704; doi:10.1074/jbc.M704003200
4. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000;102(16):1944–1949. doi:10.1161/01.cir.102.16.1944
5. Kurada BR, Li LC, Mulherkar N, Subramanian M, Prasad KV, Prabhakar BS. MADD, a splice variant of IG20, is indispensable for MAPK activation and protection against apoptosis upon tumor necrosis factor- α treatment. *J Biol Chem*. 2009;284(20):13533–13541. doi:10.1074/jbc.M808554200
6. Saini S, Sripada L, Tulla K, Kumar P, Yue F, Kunda N et al. Loss of MADD expression inhibits cellular growth and metastasis in anaplastic thyroid cancer. *Cell Death Dis*. 2019;10(2):145. doi:10.1038/s41419-019-1351-5
7. Zhang T, Hu Y, Ju J, Hou L, Li Z, Xiao D et al. Downregulation of miR-522 suppresses proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer cells by directly targeting DENN/MADD domain containing 2D. *Sci Rep*. 2016;6:19346. PMID: 26783084; PMCID: PMC4726064; doi:10.1038/srep19346
8. Del Villar K, Miller CA. Down-regulation of DENN/MADD, a TNF receptor binding protein, correlates with neuronal cell death in Alzheimer's disease brain and hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(12):4210–4215. doi:10.1073/pnas.0307349101
9. Wu CK, Huang YT, Lee JK, Chiang LT, Chiang FT, Huang SW et al. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure. *PLoS One*. 2012;7(4):e35242. doi:10.1371/journal.pone.0035242
10. Sadayappan S, Gulick J, Osinska H, Martin LA, Hahn HS, Dorn GW et al. Cardiac myosin-binding protein-C phosphorylation and cardiac function. *Circ Res*. 2005;97(11):1156–1163. doi:10.1161/01.RES.0000190605.79013.4d

11. Tong CW, Nair NA, Doersch KM, Liu Y, Rosas PC. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2014;466(3):451–457. doi:10.1007/s00424-014-1442-1
12. Sadayappan S, Osinska H, Klevitsky R, Lorenz JN, Sargent M, Molkentin JD et al. Cardiac myosin binding protein C phosphorylation is cardioprotective. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(45):16918–16923. doi:10.1073/pnas.0607069103
13. Cho JS, Cho EJ, Lee J, Choi HD, Park KC, Lee KH et al. Myocardial mechanics in a rat model with banding and debanding of the ascending aorta. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(4):189–195. doi:10.4250/jcu.2014.22.4.189
14. Friehs I, Cowan DB, Choi YH, Black KM, Barnett R, Bhasin MK et al. Pressure-overload hypertrophy of the developing heart reveals activation of divergent gene and protein pathways in the left and right ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(5): H697–H708. doi:10.1152/ajpheart.00802.2012
15. van den Bosch BJ, Lindsey PJ, van den Burg CM, van der Vlies SA, Lips DJ, van der Vusse GJ et al. Early and transient gene expression changes in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice. *Genomics*. 2006;88(4):480–488. doi:10.1016/j.ygeno.2006.04.012
16. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russ J Physiol*. 2017;103(12):1377–1394. In Russian].
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
18. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻($\Delta\Delta C_T$) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–8. doi:10.1006/meth.2001.1262
19. Knyazeva A, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Pavlov G, Smolina N et al. Time- and ventricular-specific expression profiles of genes encoding Z-Disk proteins in pressure overload model of left ventricular hypertrophy. *Front Genet*. 2019;9:684. doi:10.3389/fgene.2018.00684
20. Sergeeva IA, Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2403–13. doi:10.1016/j.bbdis.2013.07.003

Информация об авторах

Муравьев Алексей Сергеевич — студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0171-2475;

Князева Анастасия Алексеевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: knyazeva.aa26@gmail.com;

Крутиков Александр Николаевич — внешний научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфилтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, внешний научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0156-8821;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Author information

Alexey S. Muraviev, VI year Student, Medical Faculty, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0171-2475;

Anastasia A. Knyazeva, PhD Student, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: knyazeva.aa26@gmail.com;

Aleksandr N. Krutikov, External Researcher, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Aleksandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, External Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0156-8821;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9349-6257.