



Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением

Е.А. Полякова^{1,2}, М.И. Зарайский¹, О.Д. Беляева^{1,2}, О.А. Беркович¹, Е.И. Баранова^{1,2}, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: определить уровень экспрессии микрорибонуклеиновой кислоты 203 (микроРНК-203) в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и абдоминальным ожирением (АО) с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Дизайн: одномоментное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Основная группа — 80 больных ИБС: 49 мужчин и 31 женщина (возраст мужчин — 60,7 ± 0,8 года, женщин — 61,1 ± 1,1 года). Среди больных ИБС 51 человек страдал АО: 34 мужчины и 17 женщин. Группа сравнения-1 — 20 обследованных без ИБС, но с АО, группа сравнения-2 — 20 человек без ИБС и без АО, сопоставимые по возрасту с участниками основной группы. Уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови оценивали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС выше, чем у обследованных без ИБС. Выявлены также различия в содержании микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС и АО: при многососудистом поражении коронарных артерий оно было выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении (145,71 ± 15,73 УЕЭ против 73,70 ± 9,67 УЕЭ соответственно; $p < 0,0001$). У больных ИБС без АО при различном числе пораженных коронарных артерий содержание микроРНК-203 в сыворотке крови не различалось. Установлено, что у пациентов с ИБС в сочетании с АО при уровне микроРНК-203 в сыворотке крови, равном 101,00 УЕЭ или более, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий определяется в 100% случаев.

Заключение. Полученное пороговое значение уровня микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сочетании с АО может рассматриваться в качестве критерия оценки наличия многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС.

Ключевые слова: микроРНК-203, ишемическая болезнь сердца, абдоминальное ожирение, атеросклероз.

Вклад авторов: Полякова Е.А. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Зарайский М.И. — обработка, анализ и интерпретация данных; Беляева О.Д. — отбор, обследование и лечение пациентов; Беркович О.А. — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Баранова Е.И. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Шляхто Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10



Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity

Е.А. Polyakova^{1,2}, М.И. Zاراisky¹, О.Д. Belyaeva^{1,2}, О.А. Berkovich¹, Е.И. Baranova^{1,2}, Е.В. Shlyakhto^{1,2}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022

² V.A. Almazov National Medical Research Center (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health; 2 Akkuratov St., St. Petersburg 197341

Objective of the Study: To measure the serum expression of micro-ribonucleic acid 203 (miRNA-203) in patients with coronary artery disease (CAD), abdominal obesity (AO), and coronary artery atherosclerosis of varying severity.

Study Design: This was a cross-sectional case-control study.

Баранова Елена Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2569-0316. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Беляева Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8836-4768. E-mail: olgad.bel@gmail.com
(Окончание на с. 7.)

Materials and Methods: The main group consisted of 80 CAD patients: 49 men and 31 women (mean age of the male participants, 60.7 ± 0.8 , mean age of the female participants 61.1 ± 1.1). Fifty-one CAD patients had AO: 34 men and 17 women. The first comparison group was made up of 20 people with AO but without CAD, and the second comparison group comprised 20 people without CAD or AO. Participants in the comparison groups were matched by age to those in the main group. Serum expression of miRNA-203 was measured by real-time polymerase chain reaction.

Study Results: In the CAD patients serum expression of miRNA-203 was higher than in the people without CAD. The study also revealed differences in serum expression of miRNA-203 in the subgroup of CAD patients with AO: It was higher in those with involvement of multiple coronary arteries, than in those with involvement of one or two coronary arteries (145.71 ± 15.73 relative expression units [REU] vs. 73.70 ± 9.67 REU, respectively; $p < 0.0001$). In CAD patients with involvement of various numbers of coronary arteries but without AO, serum miRNA-203 expression did not differ. All CAD patients with AO (100%) and serum miRNA-203 expression of 101.00 REU or higher had multivessel coronary artery atherosclerosis.

Conclusion: The threshold level of serum miRNA-203 expression, determined in this study for CAD patients with AO, may be viewed as a diagnostic marker of multivessel coronary artery atherosclerosis in CAD patients.

Keywords: miRNA-203, coronary artery disease, abdominal obesity, atherosclerosis.

Contribution: Polyakova, E.A. — study design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, statistical data processing, manuscript preparation; Zarayskiy, M.I. — data review, analysis and interpretation; Belyaeva, O.D. — patient selection, examination and management; Berkovich, O.A. — patient examination and management, thematic publications reviewing; Baranova, E.I. — review of critically important material, thematic publications reviewing; Shlyakhto, E.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Polyakova E.A., Zarayskiy M.I., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 6–10. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10

Многососудистый атеросклероз коронарных артерий при ИБС сопровождается более тяжелым течением заболевания, ранним развитием осложнений и худшим прогнозом, что требует проведения ранней диагностики и лечения таких пациентов [1, 2].

Несмотря на всестороннюю изученность процессов атерогенеза, открытыми остаются вопросы: почему одни пациенты с ИБС при равных условиях имеют однососудистое поражение, в то время как у других выявляются стенозы трех и более коронарных артерий и что является причиной такого тяжелого течения заболевания? Принцип персонифицированного подхода в современной медицине диктует необходимость изучения и поиска новых высокочувствительных и специфических маркеров неблагоприятного течения и прогноза ИБС.

Результаты недавних исследований указывают на участие микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза и его клинического проявления — ИБС [3–5].

Доказана роль микроРНК на всех этапах формирования атеросклеротической бляшки, включая эндотелиальную дисфункцию (микроРНК-23/27/24, микроРНК-130а, микроРНК-133 и др.), клеточную адгезию (микроРНК-27а/б, микроРНК-221 и др.), формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (микроРНК-130а, микроРНК-221, микроРНК-144 и др.), хроническое воспаление, миграцию

и активацию моноцитов в стенке сосудов (микроРНК-27а, микроРНК-203 и др.), образование липопротеинов (микроРНК-122, микроРНК-133а/б и др.), активность тромбоцитов (микроРНК-27а, микроРНК-633 и др.), функцию гладкомышечных клеток (микроРНК-26, микроРНК-195 и др.).

Показано, что зрелые молекулы микроРНК могут связываться с комплементарными участками матричной РНК (мРНК) целевых генов. Это взаимодействие может приводить как к разрушению мРНК, так и к обратимой блокаде процесса трансляции. Альтернативно микроРНК способны усиливать процесс трансляции целевых мРНК, например, влияя на активность рибосом. Таким образом, микроРНК обладают мощным регуляторным потенциалом специфической модуляции экспрессии целевых генов [4, 5].

МикроРНК контролируют пролиферацию, дифференцировку, метаболизм и апоптоз клеток на посттранскрипционном уровне. Они не подвержены разрушению РНКазами, и их концентрация может быть измерена в различных биологических жидкостях, в том числе в сыворотке крови [6]. Некоторые микроРНК рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ИБС, а также инфаркта миокарда [7].

Очевидно, что микроРНК вовлечены в каждую фазу развития атеросклеротической бляшки. Следовательно, вопрос может ли определение уровней циркулирующих микроРНК

Беркович Ольга Александровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 3219-7167. E-mail: oberkovich@mail.ru

Зарайский Михаил Игоревич — д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 7722-6396. E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Полякова Екатерина Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-4457. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com
Шлякто Евгений Владимирович — академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6679-7621. E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru (Окончание. Начало см. на с. 6.)

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-203 в сыворотке крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу $2^{-\Delta Ct}$, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК U6 [15].

Статистическую обработку данных производили при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. Вид распределения проверяли путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального.

Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (σ), частот встречаемости признаков. Количественные параметры в исследуемых группах сравнивали с использованием критерия Манна — Уитни. Для нахождения порогового значения микроРНК-203 в сыворотке крови, при котором у больных ИБС в сочетании с АО достоверно определяется многососудистое поражение коронарных артерий, применен метод построения классификационных деревьев.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 5.5). Частотные характеристики качественных показателей сопоставляли с помощью непараметрических методов χ^2 . Количественные параметры сравнивали с использованием модуля ANOVA. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С учетом эффекта множественных сравнений коррективная критическая значимость p была проведена с помощью формулы Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является АО. При анализе окружности талии больных ИБС оказалось, что 69,4% мужчин и 54,8% женщин страдали АО. Показатели окружности талии обследованных пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Окружность талии у обследованных с и без ишемической болезни сердца (ИБС) и абдоминального ожирения (АО)

Группы	Пол	Окружность талии, см	Число больных	P	
Больные ИБС	АО+	Мужчины ₁	110,9 ± 2,1	34	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{1-5} = 0,037$ $p_{1-7} = 0,008$
		Женщины ₂	100,6 ± 1,8	17	$p_{2-4} = 0,009$ $p_{2-6} = 0,180$ $p_{2-8} = 0,006$
	АО–	Мужчины ₃	94,7 ± 1,3	15	$p_{3-5} = 0,390$ $p_{3-7} = 0,026$
		Женщины ₄	78,7 ± 1,1	14	$p_{4-6} = 0,003$ $p_{4-8} = 0,110$
Обследованные без ИБС	АО+	Мужчины ₅	99,5 ± 1,1	10	–
		Женщины ₆	95,8 ± 1,2	10	–
	АО–	Мужчины ₇	87,5 ± 1,1	10	–
		Женщины ₈	78,8 ± 1,2	10	–

Уровни микроРНК-203 в сыворотке крови у обследованных с и без ишемической болезни сердца (ИБС) и абдоминального ожирения (АО), количественное выражение концентрации (условная единица экспрессии)

Группы	$2^{-\Delta Ct}$	P
ИБС без АО ₁	92,31 ± 8,56	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$
ИБС + АО ₂	109,45 ± 11,61	$p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$
АО без ИБС ₃	4,94 ± 0,91	$p_{3-4} = 0,092$
Без АО и ИБС ₄	4,11 ± 0,85	–

Уровни микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС и в группах сравнения приведены в таблице 3.

При анализе данных выявлено, что содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС существенно выше, чем у обследованных без нее. Пациенты с ИБС в сочетании с АО отличались более высоким уровнем изучаемой микроРНК, чем больные ИБС с нормальными показателями окружности талии.

Различия в концентрации микроРНК-203 в сыворотке крови наблюдались также у больных ИБС и АО в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий: при многососудистом поражении коронарных артерий уровень был выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении (145,71 ± 15,73 УЕЭ против 73,70 ± 9,67 УЕЭ соответственно; $p < 0,0001$). Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС без АО с различным числом пораженных коронарных артерий значимо не различалось: при многососудистом поражении — 85,58 ± 8,16 УЕЭ, при одно-/двухсосудистом — 77,42 ± 7,83 УЕЭ ($p > 0,05$).

В процессе анализа связей исследуемых показателей стала возможной обработка данных посредством построения классификационных деревьев. Найдено пороговое значение микроРНК-203, определяющее риск многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС в сочетании с АО. У пациентов с ИБС в сочетании с АО при уровне микроРНК-203 в сыворотке крови, равном 101,00 УЕЭ или более, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий определялось в 100% случаев. Полученное пороговое значение уровня микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сочетании с АО может рассматриваться в качестве критерия оценки наличия многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что большая доля больных ИБС страдала АО. Распространение ожирения в последнее десятилетие достигло масштабов эпидемии во всем мире. Его развитие ассоциировано с большим количеством коморбидных состояний, таких как ИБС и другие сердечно-сосудистые заболевания [16]. Связь между ожирением и ИБС подтверждена в многочисленных исследованиях.

Так, установлено, что по мере увеличения ИМТ значительно увеличивается и распространенность ИБС в различных возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин [17].

Обращает на себя внимание, что в последние годы наряду с ожирением возрастает частота ИБС и случаев ее тяжелого течения, что требует поиска новых чувствительных и специфических подходов к ранней диагностике и профилактике этого жизнеугрожающего состояния [16]. Традиционные факторы риска, к которым относится и АО, могут объяснить около 70% случаев ИБС, в других 30% случаев связи с известными факторами риска нет [18].

В недавнем исследовании Q. He и соавт. (2017) показано, что избыточное содержание микроРНК-203 в культуре кардиомиоцитов мыши (*in vitro*) снижало экспрессию генов трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), фактора роста соединительной ткани и фибронектина (CTGF), принимающих участие в регуляции активности фибробластов миокарда в условиях хронической ишемии. Напротив, ингибирование экспрессии микроРНК-203 сопровождалось повышением уровней TGF-β1, CTGF и фибронектина, потенцируя развитие фиброза [8].

Молекула микроРНК-203 участвует в регуляции функций по меньшей мере 21 гена-мишени, в ряду которых *EDNRA* — ген рецептора эндотелина типа А (активация этого типа рецепторов приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки), *TNF* — ген фактора некроза опухоли (ФНО) (влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, чувствительность к инсулину, функцию эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), *CTGF* — ген фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе, адгезии и миграции макрофагов), ряд генов интерлейкинов, принимающих участие в процессах хронического воспаления [19]. Роль микроРНК-203 в посттрансляционной регуляции генов при атерогенезе практически не изучена.

В экспериментальной работе Y. Li и соавт. (2018) на культурах кардиомиоцитов показано, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов, влияя на активность

каспазы-3, каспазы-3/7 и с-каспазы-3. Добавление в клеточную среду антагомира микроРНК-203 (фактора, искусственно ослабляющего экспрессию микроРНК) сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8). По данным авторов, микроРНК-203 может связываться с 3'-нетранслируемыми областями ядерного фактора ИЛ-3 и негативно регулировать его экспрессию. Эти находки позволили Y. Li и соавт. сделать предположение о том, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов и воспалению [10].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными литературы о возможном участии микроРНК-203 в патогенезе атеросклеротического повреждения коронарных артерий у больных АО, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, уровень микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС выше, чем у обследованных без ИБС, а у лиц с ИБС в сочетании с абдоминальным ожирением (АО) — выше, чем у участников с ИБС и нормальными показателями окружности талии. У больных ИБС и АО содержание изучаемой микроРНК при многососудистом коронарном атеросклерозе было выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении, в то время как концентрации микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС без ожирения с различным числом пораженных коронарных артерий не различались.

Результаты исследования также позволили определить уровень микроРНК-203 в сыворотке крови, равный 101,00 УЕЭ или более, который сопровождается значимым многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Полученные данные дополняют представления о возможных эпигенетических факторах неблагоприятного течения ИБС в сочетании с АО и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- de Waha S., Eitel I., Desch S., Fuernau G., Pösch J., Schuler G. et al. Impact of multivessel coronary artery disease on reperfusion success in patients with ST-elevation myocardial infarction: a substudy of the AIDA STEMI trial. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6(7): 592–600. DOI: 10.1177/2048872615624240
- Fuster J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016; 118(11): 1786–807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885
- Chen C., Ponnusamy M., Liu C., Gao J., Wang K., Li P. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 1278436. DOI: 10.1155/2017/1278436
- Mirzaei H., Ferns G.A., Avan A., Mobarhan M.G. Cytokines and MicroRNA in coronary artery disease. *Adv. Clin. Chem.* 2017; 82: 47–70. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.06.004
- Kim Y.K., Kook H. Diverse roles of noncoding RNAs in vascular calcification. *Arch. Pharm. Res.* 2019; 42(3): 244–51. DOI: 10.1007/s12272-019-01118-z
- Nishiguchi T., Imanishi T., Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 682857. DOI: 10.1155/2015/682857
- Li L., Li S., Wu M., Chi C., Hu D., Cui Y. et al. Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction. *J. Cell Physiol.* 2019; 234(8): 13649–58. DOI: 10.1002/jcp.28045
- He Q., Wang C., Qin J., Zhang Y.J., Xia D.S., Chen X. et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017; 21:837–42.
- Ge X., Li G.Y., Jiang L., Jia L., Zhang Z., Li X. et al. Long noncoding RNA CAR10 promotes lung adenocarcinoma metastasis via miR-203/30/SNAI1 axis. *Oncogene.* 2019; 38(16): 3061–76. DOI: 10.1038/s41388-018-0645-x
- Li Y., Liu X., Du A., Zhu X., Yu B. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes. *J. Cell Biochem.* 2018; 120(4): 6605–13. DOI: 10.1002/jcb.27955
- Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35(37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. August 24, 2005. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome> (дата обращения — 15.04.2019).

- Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардио Соматика.* 2016; 7(3–4): 5–71. [Bokeriya L.A., Aronov D.M. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Koronarnoe shuntirovanie bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdca: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. *Kardio Somatika.* 2016; 7(3–4): 5–71. (in Russian)]
- Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина.* 2018; 5(3): 5–14. [Polyakova E.A., Zaraiskii M.I., Berkovich O.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Rol' malykh nekodiruyushchikh RNK v patogeneze ateroskleroza koronarnykh arterii. *Translyatsionnaya meditsina.* 2018; 5(3): 5–14. (in Russian)]
- Епринцев А.Т., Попов В.Н., Федорин Д.Н. Идентификация и исследование экспрессии генов. Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета; 2008. 64 с. [Eprintsev A.T., Popov V.N., Fedorin D.N. Identifikatsiya i issledovanie ekspressii genov. *Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskii tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta;* 2008. 64 s. (in Russian)]
- Беляева О.Д., Березина А.В., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Баженова Е.А., Полякова Е.А. и др. Уровень адипоцитарного белка-4, связывающего жирные кислоты (FABP4), при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме у человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017; 103(4): 460–8. [Belyaeva O.D., Berezina A.V., Karonova T.L., Vasil'eva E.Yu., Bazhenova E.A., Polyakova E.A. i dr. Uroven' adipotsitarnogo belka-4, svyazyvayushchego zhirnye kisloty (FABP4), pri abdominal'nom ozhirenii i metabolicheskom sindrome u cheloveka. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova.* 2017; 103(4): 460–8. (in Russian)]
- Yang Q., Wang J.H., Huang D.D., Li D.G., Chen B., Zhang L.M. et al. Clinical significance of analysis of the level of blood fat, CRP and hemorheological indicators in the diagnosis of elder coronary heart disease. *Saudi J. Biol. Sci.* 2018; 25(8): 1812–16. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.09.002
- Ding X.Q., Ge P.C., Liu Z., Jia H., Chen X., An F.H. et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14925. DOI: 10.1038/srep14925
- miRTarBASE. URL: <http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/detail.php?mirtid=MIRTO06496> (дата обращения — 15.04.2019). 