Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Швангирадзе Т.А.^{1*}, Бондаренко И.З.¹, Трошина Е.А.¹, Шестакова М.В.^{1,2}, Ильин А.В.¹, Никанкина Л.В.¹, Карпухин А.В.³, Музаффарова Т.А.³, Кипкеева Ф.М.³, Гришина К.А.³, Кузеванова А.Ю.³

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

³ФГБНУ "Медико-генетический научный центр", Москва

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в индустриально развитых странах. Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуются значительно более тяжелым поражением коронарных артерий и плохим прогнозом. Результаты недавних исследований указывают на участие микроРНК (миРНК) в патогенезе различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД2 и ССЗ.

Целью данного исследования стало определение экспрессии миРНК, ассоциированных с развитием ИБС и Трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) в когорте пациентов с СД2 и ожирением.

Материалы и методы. 42 пациента с ожирением 1-2 степени и диагностированным СД2 были разделены на 2 группы. Первая группа с ИБС, вторая группа – без ИБС. Проводилось определение 9 миРНК: миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26a, miРНК-27, miРНК-33a, miРНК-33b, miРНК-133a, miРНК-133b, miРНК-208.

Результаты и обсуждение. Статистически значимые различия между двумя группами были получены по данным экспрессии миРНК-21, miРНК-26a, miРНК-27a. Отмечено повышение экспрессии миРНК-21 и miРНК-27a в группе пациентов с ИБС, в то время как экспрессия miРНК-26a была сниженной в сравнении с группой без ИБС.

Заключение. Результаты настоящего исследования могут стать начальным этапом для определения молекулярных основ патогенеза развития ИБС у этой категории пациентов путем количественной оценки экспрессии миРНК.

Ключевые слова: микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, ожирение

Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes

Shvangiradze T.A.^{1*}, Bondarenko I.Z.¹, Troshina E.A.¹, Shestakova M.V.^{1,2}, Ilyin A.V.¹, Nikankina L.V.¹, Karpukhin A.V.³, Muzaffarova T.A.³, Kipkeeva F.M.³, Grishina K.A.³, Kuzevanova A.Yu.³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Introduction. Cardiovascular disease (CVD) remain the leading cause of death in industrialized countries. Patients with coronary heart disease (CHD) in combination with diabetes mellitus type 2 (T2DM) are characterized by more severe CHD and poor prognosis. Recent data indicate microRNAs (miRNAs) as important participants in the pathogenesis of various pathological conditions, including obesity, T2DM and CVD.

The aim of this study was to determine expression of miRNAs associated with the development of CHD, and transforming growth factor beta (TGF-β) in a patients with T2DM and obesity Materials and methods. 42 patients with 1-2 degrees obesity and diagnosed T2DM were divided into 2 groups. The first group with CHD, the second group - without CHD. 9 miRNAs were evaluated: miRNA-1, miRNA-21, miRNA-26a, m miRNA-27, miRNA-33a, miRNA-33b, miRNA-133a, miRNA-133b, miRNA-208.

Results and discussion. Significant differences were found in expression of miRNA-21, miRNA-26a, miRNA27a. An increased expression of miRNA-21, miRNA-27a was found in patients CHD while the expression of miRNA-26a was reduced in comparison with the group without CHD.

Conclusion. The results of this study may be an initial step for the detection of molecular basis in CHD pathogenesis in these patients by quantifying miRNA expression.

Keywords: microRNA, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, obesity

*Автор для переписки/Correspondence author — teona.endo@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2016434-38

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют свое лидерство в индустриально развитых странах. Более 30 лет назад, по итогам крупномасштабных эпидемиологических исследований, были найдены причины, приводящие к высокой кардиоваскулярной смертности. Внедрение эффективных фармакологических препаратов — ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторов, а также статинов позволило снизить количество фатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов. Известно, что ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) — одни из основных факторов риска развития ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС), в частности. Несмотря на длительные годы изучения роли ожирения в развитии кардиоваскулярных событий, в том числе молекулярно-генетических причин — этот вопрос остается открытым для дискуссий. Известно, что пациенты с ИБС в сочетании с СД2 характеризуются значительно более тяжелым поражением коронарных артерий и плохим прогнозом, что диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [1]. Острота проблемы заключается в том, что заболеваемость артерий сердца и сердечной мышцы, а также артерий другой локализации, приводящих к преждевременной смерти или тяжелой инвалидизации среди этой группы пациентов, остается крайне высокой, несмотря на почти ежегодное ужесточение Рекомендаций по ведению данной категории больных [2]. Таким образом, сохраняется необходимость в поиске новых диагностических и прогностических маркеров ИБС у пациентов с СД и ожирением [3]. Результаты недавних исследований указывают на причастность микроРНК (миРНК) в качестве динамических модификаторов патогенеза различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД2 и ССЗ [4].

В основе развития ССЗ — взаимодействие генетических и эпигенетических факторов. Наиболее важные эпигенетические воздействия на клетки млекопитающих связаны с метилированием ДНК, посттранскрипционной модификацией гистонов и классом коротких некодирующих РНК, миРНК. Эти молекулы являются регуляторами, контролирующими пролиферацию, метаболизм, апоптоз и дифференцировку. МиРНК не подвержены разрушению РНКазами, и их концентрация может быть измерена в различных биологических жидкостях, в том числе сыворотке крови [5].

Они контролируют экспрессию на посттранскрипционном уровне и рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических мишеней. МиРНК

вовлечены в патогенез различных ССЗ, в том числе и ИБС. Предполагается, что ИБС имеет многофакторную генетическую основу с участием ряда миРНК и взаимодействующих между собой факторов окружающей среды [6]. МиРНК участвуют в различных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ, включая эндотелиальную дисфункцию, клеточную адгезию, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки [7]. Некоторые миРНК рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ишемической болезни сердца (ИБС), а также острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Таким образом, степень экспрессии ряда миРНК в целом может predispose к большей или меньшей степени атеросклеротического поражения, что позволит определить риск развития ИБС.

Целью данного исследования стало определение экспрессии миРНК, ассоциированных с развитием ИБС, и трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) в когорте пациентов с СД2 и ожирением 1–2 степени как возможных кандидатов ранней диагностики и определения сердечно-сосудистого прогноза у этой категории пациентов.

Материалы и методы

В одномоментное когортное исследование были включены 42 пациента с ожирением 1–2 степени и диагностированным СД2, находившиеся на обследовании в ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ. Первая группа включала 21 пациента (9 женщин и 12 мужчин) с диагностированной ИБС (по данным коронароангиографии), вторая группа — 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин) без ИБС. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Сводные данные по пациентам представлены в табл. 1.

Всем больным осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены. Образцы крови подвергались центрифугированию и заморозке при -80°C . У всех пациентов были собраны следующие анамнестические данные: диета, курение, длительность избыточной массы тела, наследственность, уровень физической активности. Проводился общий осмотр, измерялись рост, масса тела (с подсчетом ИМТ), АД. Рутинное лабораторное обследование включало определение липидного профиля (холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), АСТ, АЛТ, глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Сводные данные представлены в табл. 2. Проводилась

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика групп

Параметр	Все пациенты	Группа 1 n=21, M±SD	Группа 2 n=22, M±SD	p
Пол, n (%):				
Женщины	21 (49)	9 (43)	12 (54,5)	
Мужчины	22 (51)	12 (57)	10 (45,5)	
Возраст, годы	58,73±5,13	59,12±6,16	55,37±6,56	0,051
Курение, n (%)	21 (49)	11 (52,4)	10 (45,5)	0,052
Индекс массы тела, кг/м ²	34,13±3,04	34,35±3,01	34,67±2,92	0,310
Соотношение ОТ/ОБ	1,01±0,10	1,03±0,11	0,98±0,10	0,08

Таблица 2

Данные рутинного лабораторного обследования

Параметр	Все пациенты	Группа 1 n=21, M±SD	Группа 2 n=22, M±SD	p
ХС	4,92±1,40	4,70±1,34	5,21±1,36	0,17
ЛПНП	3,10±1,63	2,74±1,08	3,55±2,06	0,13
ЛПВП	1,20±1,36	0,98±0,25	1,55±2,11	0,13
ТГ	2,65±4,52	3,69±7,64	2,12±1,21	0,88
АСТ	27,47±14,43	30,88±19,79	27,47±10,50	0,75
АЛТ	34,86±22,77	38,47±27,99	34,58±19,05	0,95
HbA _{1c}	7,29±2,52	7,41±1,87	7,28±2,76	0,82

инструментальная диагностика степени атеросклеротического поражения других бассейнов (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА)), тредмил-тест для исключения ИБС среди пациентов 2-й группы. Для статистической обработки материала использовалась программа Statistica 8.0 for Windows. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения для величин с нормальным распределением и в виде медианы [25; 75 процентиля] для показателей, значения которых не соответствовали закону нормального распределения. Связь между различными показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, устанавливалась при $p < 0,05$.

Основываясь на данных литературы, 9 ассоциированных с ССЗ миРНК были выбраны в качестве кандидатов для исследования: миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27, миРНК-33а, миРНК-33б, миРНК-133а, миРНК-133б, миРНК-208.

Выделение РНК проводилось с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Выделение производили согласно предложенной производителем инструкции. Концентрация водного раствора РНК определялась на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратная транскрипция проводилась, используя набор реагентов для обратной транскрипции миРНК TaqMan (MicroRNA Reverse Transcription Kit). Перед проведением реакции обратной транскрипции концентрации РНК выравнивались в контрольных и экспериментальных образцах. Количественное определение экспрессии генов осуществлялось с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) на приборе Step One Plus фирмы Applied Biosystems (США). ПЦР-РВ проводилось с использованием наборов для определения экспрессии всех исследуемых миРНК производства Applied Biosystems (США) TaqMan® Gene Expression Assays в соответствии с инструкцией изготовителя.

Для анализа полученных результатов использовалась встроенная программа Applied Biosystems Step One Plus. В качестве эндогенного контроля, согласно данным литературы, было выбрано сочетание трех миРНК let7 d, let7 g и let7 i. Значения их экспрессии усредняли. В результате обработки измерений получены значения уровней экспрессии генов в образце относительно контрольных миРНК.

Результаты и обсуждение

Для определения профиля миРНК среди пациентов с СД2, ожирением и наличием или отсутствием ИБС сравнивались данные экспрессии 9 миРНК в сопоставимых группах. Статистически значимые различия между двумя группами были получены по данным экспрессии миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27а (табл. 3).

У пациентов с ожирением и СД2 без ИБС экспрессия миРНК-26а достоверно ниже, чем у их сверстников с ожирением, СД с диагностированной ИБС ($p=0,021$) (рис. 1; б). При анализе связи данных экспрессии миРНК с факторами роста получена достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь миРНК-26а с ТФР-β у пациентов 2 группы, в то время как у пациентов с сопутствующей ИБС (1 группа пациентов), эта корреляция исчезает, но есть тенденция к отрицательной корреляционной взаимосвязи. миРНК-26а среди всех пациентов имеет достоверную положительную связь с уровнем ХС. В свою очередь, ТФР-β достоверно положительно коррелирует с ИМТ, лептином (в условиях, если степень ожирения менее 2 степени), отрицательно – с атерогенной фракцией липидного спектра ЛПНП. Более того, ТФР-β имеет отрицательную корреляцию со степенью стеноза внутренней сонной артерии у пациентов 2 группы ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов с сопутствующей ИБС (1 группа) имеется достоверная отрицательная корреляция ТФР-β с длительностью существования избыточной массы тела, с процессами патологического ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки), а также с количеством гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, что определяет тяжесть течения ИБС.

Корреляционные взаимосвязи ТФР-β с миРНК21 и миРНК-27а имеют противоположный характер (положительная связь в 1-й группе и отрицательная во 2-й), однако значения не достигли достоверных, что, возможно, связано с небольшой выборкой.

По результатам данного исследования экспрессия миРНК-21 была значимо выше в первой группе ($p=0,011$) (рис. 1; а). Согласно данным ряда исследований, увеличение экспрессии микроРНК-21 может быть характерно для пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля [8]. Данные изменения авторы связывают с участием микроРНК-21 в развитии дисфункции ангиогенных прогениторных клеток как в *in vivo*, так и *in vitro* исследованиях.

Таблица 3

	Экспрессия миРНК			
	Все пациенты n=43, Ме [Q1; Q3]	1 группа n=22, Ме [Q1; Q3]	2 группа n=21, Ме [Q1; Q3]	p
миРНК-1	0,009750 [0,0060;0,0587]	0,0073 [0,0057;0,0144]	0,0310 [0,0097;0,1604]	0,147
миРНК-21	1,871300 [0,4234;3,4983]	3,4224 [1,7897;3,8115]	0,3670 [0,1312;1,3915]	0,011
миРНК-26а	1,205850 [0,5152;2,7447]	0,9976 [0,3978;1,2184]	2,1425 [1,1594;8,3397]	0,021
миРНК-27а	0,593200 [0,1843;0,8546]	0,7891 [0,4257;1,0282]	0,3064 [0,1436;0,3455]	0,021
миРНК-33а	0,001100 [0,0006;0,0098]	0,0009 [0,0005;0,0032]	0,0072 [0,0006;0,0129]	0,222
миРНК-33б	0,000200 [0,0001;0,0013]	0,0002 [0,0001;0,0005]	0,0006 [0,0001;0,0018]	0,869
миРНК-133а	0,031500 [0,0185;0,5987]	0,0234 [0,0133;0,0403]	0,2719 [0,0310;0,8807]	0,166
миРНК-133б	0,029700 [0,0169;0,0514]	0,0221 [0,0144;0,0441]	0,042400 [0,0221;0,0616]	0,448
миРНК-208	0,0000 [0,0000;0,0001]	0,0000 [0,0000;0,0001]	0,0000 [0,0000;0,0001]	0,710

Рис. 1. Экспрессия миРНК в 1-й и 2-й группах
а. миРНК-21; б. миРНК-26а; в. миРНК-27а

МикроРНК-21 участвует в регуляции гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает их пролиферацию и способствует развитию апоптоза [9]. Экспрессия микроРНК-21 значимо повышена в атеросклеротических бляшках [10].

По данным исследований, повышение экспрессии микроРНК-21 отмечается в макрофагах пациентов с некальцифицированными атеросклеротическими бляшками в сравнении с пациентами с кальцифици-

рованными бляшками или группой контроля. Таким образом, повышение экспрессии микроРНК-21 может указывать на нестабильность атеросклеротических бляшек [11].

По данным работы, экспрессия миРНК-27а была выше в группе пациентов с ИБС ($p=0,021$) (рис. 1; в). Согласно данным исследований, миРНК-27а может участвовать в регуляции синтеза рецептора ЛПНП. Повышенная экспрессия миРНК-27а характеризовалась повышением циркулирующего уровня ЛПНП, в то время как экспериментальная блокировка экспрессии миРНК-27а приводила к снижению ЛПНП на 70% [12]. Таким образом, миРНК-27а в будущем может стать одной из таргетных мишеней в лечении атеросклеротического поражения коронарных артерий, так же как и сосудов других локализаций.

Некоторые фенотипические изменения в измененных гладкомышечных клетках сосудов в атеросклеротической бляшке могут быть чувствительны к изменениям экспрессии ряда миРНК, в том числе и миРНК-27а [13]. МиРНК-27а может принимать участие практически во всех известных процессах, способствующих или непосредственно приводящих к развитию и прогрессированию атеросклероза, включая воспаление, обмен липидов, окислительный стресс, инсулинорезистентность, гипергликемию [14].

Заключение

Таким образом, предпринята попытка исследовать взаимодействия экспрессии миРНК как диагностического маркера развития и прогрессирования ИБС у пациентов с ожирением и СД2. На основании данных 43 пациентов с ожирением и СД2 были обнаружены различия в экспрессии миРНК-21, миРНК-26а и миРНК-27а. Результаты настоящего исследования могут стать начальным этапом для лучшего понимания этиологии и патогенеза ИБС у этой категории пациентов путем количественной оценки экспрессии миРНК. Учитывая, что ИБС является многофакторным и мультигенным заболеванием, развивающимся под воздействием различных экологических и генетических компонентов, взаимодействующих друг с другом, результаты данного исследования также подтверждают гипотезу о том, что миРНК могут усиливать/ослаблять действие классических факторов риска в развитии ИБС. Тем не менее, исследование проведено на небольшой когорте пациентов, и выводы, сделанные на основе результатов этого исследования, являются предварительными. Кроме того, требуется дальнейшее исследование механизмов, лежащих в основе данной дисрегуляции. Поэтому очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для определения потенциальной роли циркулирующих миРНК в развитии и диагностике стенотического поражения коронарных артерий у пациентов с ожирением и СД2.

1. Иванникова Е.В., Мелкозеров К.В., Калашников В.Ю., и др. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGFβ1), маркеров воспаления (IL-6, TNF-α, CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №3 — С. 64-70. [Ivannikova EV, Melkozorov KV, Kalashnikov VYe, et al. bFGF and TGFβ1 growth factors, inflammatory markers (IL-6, TNF-α, CRP) and advanced glycation end-products (AGE, RAGE) in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013(3):64-70 (in Russ)]. doi: 10.14341/2072-0351-819.
2. Obesity and overweight Fact sheet N°311 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
3. Sayed ASM, Xia K, Salma U, et al. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(6):503-510. doi: 10.1016/j.hlc.2014.01.001.
4. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88. — № 10. — С. 87-92. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV. MiRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Tерапевтический архив*. 2016;88(10):87-92. doi: 10.17116/terarkh201688115-120.
5. Лапшина А.М., Хандаева П.М., Белая Ж.Е., и др. Роль микроРНК в онкогенезе опухолей гипофиза и их практическая значимость // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88. — № 8. — с. 115-120. Lapshina AM, Khandaeva PM, Belaya ZE, et al. Role of microRNA in oncogenesis of pituitary tumors and their practical significance. *Tерапевтический архив*. 2016;88(8):115-120. doi: 10.17116/terarkh201688115-120.
6. Ding X-Q, Ge P-C, Liu Z, et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific Reports*. 2015;5:14925. doi: 10.1038/srep14925.
7. Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-14. doi: 10.1155/2015/682857.
8. Fleissner F, Jazbutyte V, Fiedler J, et al. Short Communication: Asymmetric Dimethylarginine Impairs Angiogenic Progenitor Cell Function in Patients With Coronary Artery Disease Through a MicroRNA-21-Dependent Mechanism. *Circ Res*. 2010;107(1):138-143. doi: 10.1161/circresaha.110.216770.
9. Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA Expression Signature and Antisense-Mediated Depletion Reveal an Essential Role of MicroRNA in Vascular Neointimal Lesion Formation. *Circ Res*. 2007;100(11):1579-1588. doi: 10.1161/circresaha.106.141986.
10. Raitoharju E, Lyytikäinen L-P, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211-217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
11. Fan X, Wang E, Wang X, et al. MicroRNA-21 is a unique signature associated with coronary plaque instability in humans by regulating matrix metalloproteinase-9 via reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs. *Exp Mol Pathol*. 2014;96(2):242-249. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.02.009.
12. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595-604. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
13. Aranda JF, Madrigal-Matute J, Rotllan N, Fernández-Hernando C. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:31-39. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.014.
14. Chen W-J, Yin K, Zhao G-J, et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):314-323. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.

Информация об авторах [Authors Info]

Швангирадзе Теона Альбертовна, аспирант [Teona A. Shvangiradze, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 9658-6509 Email: teona.endo@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, ScD] eLibrary SPIN: 4524-4803. Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, ScD, prof., correspondence fellow of Russian Academy of Sciences] eLibrary SPIN: 8821-8990. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, ScD, prof., academician of Russian Academy of Sciences] eLibrary SPIN: 7584-7015. Ильин Александр Викторович [Alexander V. Ilyin, MD] eLibrary SPIN: 3182-5396. Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]. Карпукхин Александр Васильевич, д.б.н., проф. [Aleksandr V. Karpukhin, Sc.D., prof.] eLibrary SPIN: 2929-1276. Музаффарова Татьяна Александровна [Tat'yana A. Muzaffarova, MD] eLibrary SPIN: 4657-2770. Кипкеева Фатимат Магомедовна [Fatimat M. Kipkeeva, MD]. Гришина Кристина Александровна [Kristina A. Grishina, MD]. Кузеванова Анна Юрьевна [Anna Yu. Kuzevanova, MD] eLibrary SPIN: 6020-8439

Цитировать:

Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — № 4 — С.34-38. doi: 10.14341/OMET2016434-38

To cite this article:

Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34-38. doi: 10.14341/OMET2016434-38