

А.Н. Рожков<sup>1</sup>, Д.Ю. Щекочихин<sup>1</sup>, Н.М. Баулина<sup>2</sup>,  
Н.А. Матвеева<sup>2</sup>, О.О. Фаворова<sup>2</sup>, А.С. Аксельрод<sup>1</sup>,  
Е.С. Тебенькова<sup>1</sup>, Д.Г. Гогниева<sup>1</sup>, Ф.Ю. Копылов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Российская Федерация

# Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА

**Обоснование.** Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти людей во всем мире. Изучение роли регуляторных некодирующих РНК, к числу которых относятся короткие одноцепочечные молекулы микро-РНК, позволяет более детально понять патологические процессы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза. **Цель исследования** — сопоставить уровни циркулирующих микро-РНК у асимптомных пациентов с выявлением атеросклеротического поражения по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии (МСКТ-КА) с рисками сердечно-сосудистых осложнений и клинико-демографическими характеристиками. Провести сравнительную оценку профилей циркулирующих микро-РНК в группах пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками. **Методы.** Уровни микро-РНК в плазме периферической крови пациентов определяли с использованием набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z (Qiagen). Значимость различий в уровнях микро-РНК между сравниваемыми группами определяли с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляции уровней циркулирующих микро-РНК с клинико-демографическими показателями оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Оценка рисков сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов проводилась по валидированным шкалам (ACC/АНА, Framingham, Score, MESA). Поражение коронарного русла, а также стабильность атеросклеротических бляшек при их выявлении оценивали с помощью МСКТ-КА. **Результаты.** Исследование показало значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровней микро-РНК miR-16, miR-211, miR-195 в плазме пациентов с коронарной болезнью сердца, которое коррелировало с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкалам ACC/АНА, Framingham и MESA. При сравнении групп пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками у последних выявлено повышение уровня циркулирующей микро-РНК let-7b-5p ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Выявлены значимые ассоциации трех исследуемых микро-РНК с расчетным риском ССО. Важным является выделение циркулирующей let-7b-5p в группе пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Установлены корреляции между уровнями циркулирующих микро-РНК и клинико-демографическими показателями пациентов. Исследование показывает участие некоторых микро-РНК в регуляции атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, стабильная атеросклеротическая бляшка, нестабильная атеросклеротическая бляшка, циркулирующие микро-РНК, let-7b-5p

**Для цитирования:** Рожков А.Н., Щекочихин Д.Ю., Баулина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О., Аксельрод А.С., Тебенькова Е.С., Гогниева Д.Г., Копылов Ф.Ю. Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА. Вестник РАМН. 2020;75(4):283–291. doi: 10.15690/vramn1325.

## Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее распространены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения [1], являются главной причиной смерти людей во всем мире. В основе патогенеза ИБС лежит процесс атеросклероза, центральную роль в котором играют факторы воспаления, иммунного ответа, вазоактивные молекулы и др. [2].

В течение последних двух десятилетий активно изучается вопрос участия микро-РНК (коротких одноцепочечных регуляторных молекул РНК) в различных биологических процессах. Многие исследования указывают на важную роль микро-РНК в инициации и прогрессировании ССЗ [3]. Показано, что они вовлечены в регуляцию локальных иммунных процессов при атероскле-

розе, а также в ремоделировании сосудов, способствуя или, наоборот, препятствуя их структурным изменениям [4]. Изменения уровней определенных микро-РНК ассоциированы с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ИБС [5, 6].

Основные исследования сфокусированы на анализе связи тех или иных микро-РНК с отдельными клиническими и демографическими показателями или с сердечно-сосудистыми событиями [6–8]. При этом существуют лишь единичные работы, связанные с определением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на основании интегральной оценки демографических, клинических и средовых (модифицируемых) признаков с помощью имеющихся широкодоступных инструментов — шкал [9, 10]. С клинической точки зрения дополнительный интерес представляет возможность использовать уровни микро-РНК в крови для оценки стабильности ате-

росклеротической бляшки, поскольку она определяет риски сосудистых событий и тактику лечения пациента [11]. В нашем исследовании проведено сравнение уровней различных микро-РНК, вовлеченных в воспалительный процесс, у пациентов со стабильными и нестабильными (мягкими) атеросклеротическими бляшками.

**Цель исследования** — сопоставить уровни циркулирующих микро-РНК у амбулаторных асимптомных пациентов с факторами риска атеросклероза коронарных артерий до начала исследования с данными МСКТ-КА, а также со степенью риска сердечно-сосудистых катастроф, оцененной по стандартным шкалам SCORE, ACC/AHA, Framingham и MESA.

## Методы

### Дизайн исследования

Данная работа по дизайну представляет собой исследование серии случаев. В ней проводится анализ уровней микро-РНК в плазме крови бессимптомных пациентов с факторами риска атеросклероза, которым была выполнена МСКТ-КА как скрининг в рамках научного протокола (Clinicaltrials.gov ID: NCT038558910), характеризующихся разной степенью риска ССО в соответствии с независимыми критериями: прогностические шкалы ССО SCORE, ACC/AHA, Framingham и MESA, ряд независимых клинико-демографических показателей и наличие нестабильных атеросклеротических бляшек.

Общими показателями, включенными во все четыре шкалы, являются: пол, статус курения, возраст, систолическое артериальное давление (АД), уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), наличие сахарного диабета. Все шкалы, кроме SCORE, учитывают расовую принадлежность. Дополнительными показателями шкалы MESA являются коронарный кальциевый индекс (ККИ) по данным бесконтрастного МСКТ-исследования и отягощенный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Независимыми клинико-демографическими показателями были: индекс массы тела (ИМТ), уровни триглицеридов, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), креатинин плазмы крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ).

Нестабильность атеросклеротической бляшки определяли по следующим критериям: неровность внутреннего контура бляшки; низкая плотность бляшки (< 30 HU); наличие микрокальцинатов; индекс ремоделирования сосуда > 1,1; признаки разрыва капсулы бляшки [12, 13]. При отсутствии таких изменений бляшки считались стабильными.

### Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст 18–80 лет;
- пациенты, которым показано проведение МСКТ-КА, — бессимптомные пациенты с факторами риска ССО.

A.N. Rozhkov<sup>1</sup>, D.Yu. Shchekochikhin<sup>1</sup>, N.M. Baulina<sup>2</sup>, N.A. Matveeva<sup>2</sup>, O.O. Favorova<sup>2</sup>,  
A.S. Akselrod<sup>1</sup>, E.S. Tebenkova<sup>1</sup>, D.G. Gognieva<sup>1</sup>, Ph.Yu. Kopylov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

## Analysis of Circulating miRNA Levels in Coronary Heart Disease Patients with Varying Degrees of Cardiovascular Complications Risk. Correlations with the MSCT-CA Data

**Rationale.** Cardiovascular diseases remain the leading cause of human death in the world. Studying the role of regulatory non-coding RNAs, which include short single-stranded miRNA molecules, allows a more detailed understanding of the pathological processes underlying the progression of atherosclerosis. **Objective** — to compare the levels of circulating miRNAs in patients with coronary heart disease, confirmed by multislice computed tomography-coronarography (MSCT-CA), with risks of cardiovascular complications and clinical and demographic characteristics. To compare the profiles of circulating miRNAs in groups of patients with stable and unstable atherosclerotic plaques. **Methods.** MicroRNA levels in the plasma of peripheral blood of patients with coronary heart disease were determined using the miScript miRNA PCR Array MIHS-105Z kit (Qiagen). The significance of differences in miRNA levels between the compared groups was determined using the Mann–Whitney U-test. The correlations of the levels of circulating miRNAs with clinical and demographic parameters were evaluated using the Spearman correlation coefficient. Risk assessment of cardiovascular complications in these patients was carried out using validated scales (ACC/AHA, Framingham, SCORE, MESA). Atherosclerotic plaque stability was evaluated using MSCT-CA. **Results.** The study showed a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in miR-16, miR-211, miR-195 miRNA levels in the plasma of patients with coronary heart disease, which correlated with an increase in cardiac vascular risk (CVR) according to ACC/AHA, Framingham and MESA. When comparing groups of patients with stable and unstable atherosclerotic plaques, the latter revealed an increase in the level of let-7b-5p circulating microRNA ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Significant associations of the three studied microRNAs with the estimated risk of CVR were identified. It is important to find circulating let-7b-5p in a group of patients with unstable atherosclerotic plaques. Correlations were established between the levels of circulating microRNAs and clinical and demographic characteristics of patients. The study shows the involvement of some microRNAs in the regulation of atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis, stable atherosclerotic plaque, unstable atherosclerotic plaque, circulating miRNAs, let-7b-5p

**For citation:** Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Baulina NM, Matveeva NA, Favorova OO, Akselrod AS, Tebenkova ES, Gognieva DG, Kopylov PY. Analysis of Circulating miRNA Levels in Coronary Heart Disease Patients with Varying Degrees of Cardiovascular Complications Risk. Correlations with the MSCT-CA Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):283–291. doi: 10.15690/vramn1325.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- беременность, кормление грудью;
  - нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет;
  - известная ИБС или типичная стенокардия;
  - любые оперативные вмешательства на сердце и крупных артериях в анамнезе (в том числе эндоваскулярные);
  - недостаточность кровообращения (I–IV классы по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA);
  - инфаркт миокарда в анамнезе;
  - ИМТ 35 и более;
  - наличие на момент исследования тяжелой соматической патологии (в том числе онкологических заболеваний, нарушений функции печени, почек, системных заболеваний, воспалительных процессов), за исключением атеросклероза коронарных артерий.
- Критерии исключения пациентов из исследования:
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
  - выявление критерия невключения в исследовании на любом этапе наблюдения пациента.

### Условия проведения

В исследование были включены пациенты Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Университетская клиническая больница № 1). Информированное добровольное согласие было получено от каждого участника.

### Продолжительность исследования

Включение пациентов осуществлялось с января по июнь 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Риск сердечно-сосудистых катастроф оценивали по четырем шкалам — SCORE, ACC/АНА, Framingham, MESA. По шкале SCORE риски оценивались как низкие (1–3%), средние (4–6%), высокие (7–9%) и очень высокие ( $\geq 10\%$ ). По шкалам ACC/АНА и MESA риски оценивались как низкие ( $< 5\%$ ), пограничные (5–7,5%), умеренные (7,5–10%) и высокие ( $\geq 10\%$ ). По шкале Framingham риски оценивались как низкие ( $< 10\%$ ), пограничные (10–15%), умеренные (15–20%) и высокие ( $\geq 20\%$ ).

МСКТ-КА проводилась на 640-срезовом томографе нового поколения Toshiba Aquilion ONE с введением контрастного препарата «Ультравист 370». Одномоментно при подготовке к исследованию осуществлялся забор 8–10 мл венозной крови в пробирки с ЭДТА для последующего анализа уровней микро-РНК в плазме.

**Получение свободной от тромбоцитов плазмы.** Пробирку с цельной кровью центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. Плазму, освобожденную от тромбоцитов, получали путем ее дополнительного двойного центрифугирования при 2500g в течение 15 мин.

**Выделение РНК.** Микро-РНК из плазмы, свободной от тромбоцитов, выделяли с помощью коммерческого набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (ThermoFisher Scientific).

**Оценка уровней микро-РНК.** Обратную транскрипцию выделенной РНК проводили с помощью набора miScript II RT Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Количество РНК-матрицы для обратной транс-

крипции каждого образца составляло 250 нг. Сравнение уровней микро-РНК проводили с использованием набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z (Qiagen). Список 84 микро-РНК в этом наборе представлен в табл. 1. Оценку уровней микро-РНК проводили методом количественной ПЦР в реальном времени с последующим расчетом относительного уровня микро-РНК с использованием дельта-дельта  $C_t$  ( $\Delta\Delta C_t$ ) метода. Для нормализации уровней микро-РНК использовали cel-miR-39-3p, добавляемую на этапе выделения микро-РНК.

### Основной исход исследования

Выявление различий в уровнях отдельных циркулирующих микро-РНК из панели 84 микро-РНК, вовлеченных в воспалительный процесс, в группах пациентов с коронарной болезнью сердца с различной степенью сердечно-сосудистого риска в соответствии с прогностическими шкалами и с учетом присутствия нестабильных атеросклеротических бляшек.

### Этическая экспертиза

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Роль регуляторных РНК в оценке нестабильности атеросклеротических бляшек коронарных артерий». Исследование принято заседанием Локального этического комитета от 5 декабря 2018 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 11-18.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Количественные данные представлены в виде средних со стандартным (среднеквадратическим) отклонением. Для оценки значимости различий в уровнях микро-РНК между сравниваемыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали результаты с  $p < 0,05$ . Корреляции оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Вычисления проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24 (США, 2018).

## Результаты

### Участники исследования

В исследование вошло 10 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. У одного участника исследования максимальная степень стенозирования коронарных артерий составила 55%, в то время как у остальных пациентов были выявлены атеросклеротические бляшки, сужающие просвет сосуда на 20–45%. Анализ ассоциаций уровней микро-РНК проводился при разделении пациентов на две группы — или по клиническим критериями (риски ССО, клинко-демографические показатели), или по наличию стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек.

В плазме крови пациентов определяли уровни 84 циркулирующих микро-РНК. В дальнейшее исследование были включены микро-РНК miR-16, miR-195, miR-211, miR-29a, miR-30a, miR-30e, miR-410, miR-449a, miR-656 и miR-9, присутствие которых в плазме крови наблюдали более чем у 60% пациентов, и let-7b-5p, «уникальная» для одной из двух групп пациентов, сравниваемых по стабильности атеросклеротических бляшек. Разделив пациентов на группы в соответствии с классификацией риска по различным шкалам, сопоставили уровни

**Таблица 1.** Перечень микро-РНК, уровень которых оценивается с помощью набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z

№	Микро-РНК	№	Микро-РНК	№	Микро-РНК
1	hsa-let-7a-5p	29	hsa-miR-19a-3p	57	hsa-miR-374a-5p
2	hsa-let-7b-5p	30	hsa-miR-19b-3p	58	hsa-miR-381-3p
3	hsa-let-7c-5p	31	hsa-miR-202-3p	59	hsa-miR-410-3p
4	hsa-let-7d-5p	32	hsa-miR-20a-5p	60	hsa-miR-424-5p
5	hsa-let-7e-5p	33	hsa-miR-20b-5p	61	hsa-miR-449a
6	hsa-let-7f-5p	34	hsa-miR-21-5p	62	hsa-miR-449b-5p
7	hsa-let-7g-5p	35	hsa-miR-211-5p	63	hsa-miR-454-3p
8	hsa-let-7i-5p	36	hsa-miR-23a-3p	64	hsa-miR-497-5p
9	hsa-miR-101-3p	37	hsa-miR-23b-3p	65	hsa-miR-511-5p
10	hsa-miR-106b-5p	38	hsa-miR-29a-3p	66	hsa-miR-513b-5p
11	hsa-miR-125a-5p	39	hsa-miR-29b-3p	67	hsa-miR-519c-3p
12	hsa-miR-125b-5p	40	hsa-miR-29c-3p	68	hsa-miR-519d-3p
13	hsa-miR-128-3p	41	hsa-miR-300	69	hsa-miR-520d-3p
14	hsa-miR-130a-3p	42	hsa-miR-301a-3p	70	hsa-miR-520e
15	hsa-miR-130b-3p	43	hsa-miR-301b-3p	71	hsa-miR-524-5p
16	hsa-miR-1324	44	hsa-miR-302a-3p	72	hsa-miR-543
17	hsa-miR-144-3p	45	hsa-miR-302b-3p	73	hsa-miR-545-3p
18	hsa-miR-145-5p	46	hsa-miR-302c-3p	74	hsa-miR-548c-3p
19	hsa-miR-15a-5p	47	hsa-miR-30a-5p	75	hsa-miR-548d-3p
20	hsa-miR-15b-5p	48	hsa-miR-30b-5p	76	hsa-miR-548e-3p
21	hsa-miR-16-5p	49	hsa-miR-30c-5p	77	hsa-miR-590-5p
22	hsa-miR-17-5p	50	hsa-miR-30d-5p	78	hsa-miR-607
23	hsa-miR-181a-5p	51	hsa-miR-30e-5p	79	hsa-miR-655-3p
24	hsa-miR-181b-5p	52	hsa-miR-340-5p	80	hsa-miR-656-3p
25	hsa-miR-181c-5p	53	hsa-miR-34a-5p	81	hsa-miR-875-3p
26	hsa-miR-181d-5p	54	hsa-miR-34c-5p	82	hsa-miR-9-5p
27	hsa-miR-186-5p	55	hsa-miR-372-3p	83	hsa-miR-93-5p
28	hsa-miR-195-5p	56	hsa-miR-373-3p	84	hsa-miR-98-5p

286

этих микро-РНК с клиническими параметрами. Аналогичный анализ был проведен и при распределении пациентов по типу атеросклеротических бляшек (вне зависимости от классификации пациентов по различным шкалам).

**Ассоциация уровней микро-РНК с риском сердечно-сосудистых катастроф**

При анализе ассоциации уровней выбранных микро-РНК с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф были выявлены значимые различия для некоторых из них (рис. 1–5). Уровни miR-16 и miR-195 в плазме крови пациентов были ниже при более высоком уровне риска развития ССО согласно шкале MESA. Кроме того, уровни еще одной микро-РНК — miR-211 — также были ниже у пациентов более высокого риска при определении по классическим шкалам ACC/ANA и Framingham.

Проводили также аналогичное сопоставление уровней микро-РНК с различными клинико-демографическими характеристиками (см. дизайн исследования). Значимые ассоциации представлены в табл. 2. Показано, что уровень циркулирующей miR-16 имеет положительную корреляцию с ИМТ ( $p = 0,034$ ). Уровень miR-30a также положительно коррелирует с ИМТ ( $p = 0,029$ ) и с уровнем ЛПНП в крови ( $p = 0,029$ ). Уровни miR-30a, miR-30e

и miR-29a имеют положительную корреляцию с уровнем ЛПНП ( $p = 0,029$  для обеих микро-РНК). Анализ уровня miR-195 выявил отрицательную корреляцию с ИМТ ( $p = 0,003$ ), положительную — с уровнем ЛПВП ( $p = 0,005$ ). Уровень miR-211 повышался с возрастом ( $p = 0,021$ ), других значимых корреляций для этой микро-РНК не выявлено. Положительная корреляция с возрастом, а также с уровнем общего холестерина в крови была показана для miR-9 ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,016$  соответственно). Уровень циркулирующей miR-410 был повышен у пациентов женского пола ( $p = 0,046$ ) и снижен у курильщиков ( $p = 0,046$ ). Уровень циркулирующей miR-656 положительно коррелирует с уровнем креатинина в плазме крови ( $p = 0,038$ ). Уровень микро-РНК let-7b-5p положительно коррелирует с уровнем креатинина ( $p < 0,05$ ) и ЛПНП ( $p < 0,05$ ). Таким образом, показано изменение уровней всех исследованных циркулирующих микро-РНК, кроме miR-449a, при наличии коронарного атеросклероза.

**Ассоциация уровней микро-РНК с типом атеросклеротических бляшек**

Сравнение клинических характеристик пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками представлено в табл. 3. Пациенты из двух групп значимо не различались по возрасту и полу, а также по основным клиническим показателям, в том числе степени



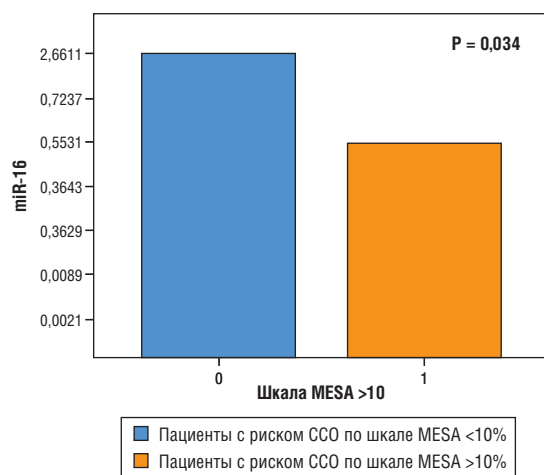


Рис. 1. Значимые различия в уровнях miR-16 у пациентов с риском ССО по шкале MESA менее и более 10% за 10 лет

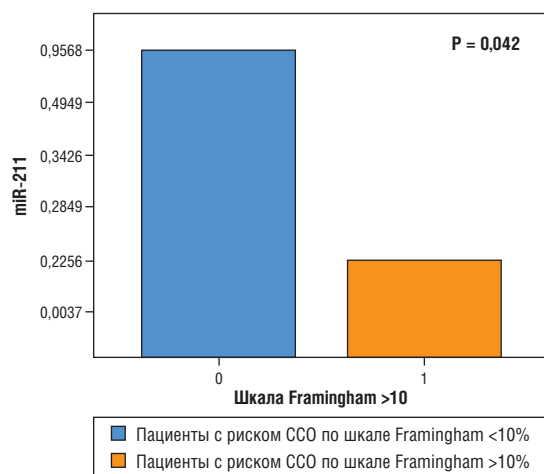


Рис. 2. Значимые различия в уровнях miR-211 у пациентов с риском ССО по шкале Framingham менее и более 10% за 10 лет

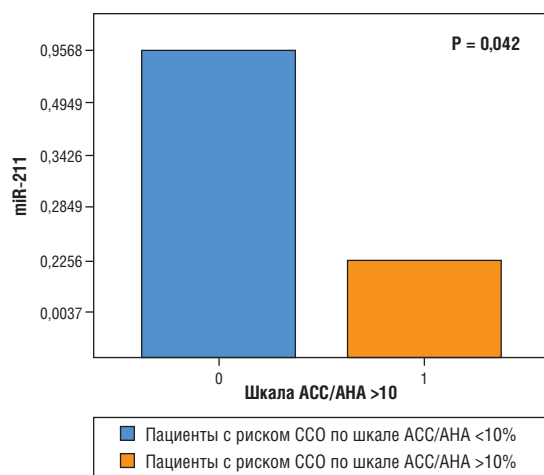


Рис. 3. Уровни miR-211 у пациентов с риском ССО по шкале ACC/АНА менее и более 10% за 10 лет

стенозирования коронарных артерий. Хотя в сравниваемых группах наблюдается большая разница средних значений ККИ, значимого отличия по этому показателю из-за их высокого разброса не выявлено. Согласно классическим шкалам, определяющим сердечно-сосудистый риск (ACC/АНА, Framingham, Score), пациенты с нестабильными бляшками имеют тенденцию к более высокому сердечно-сосудистому риску, однако при использовании

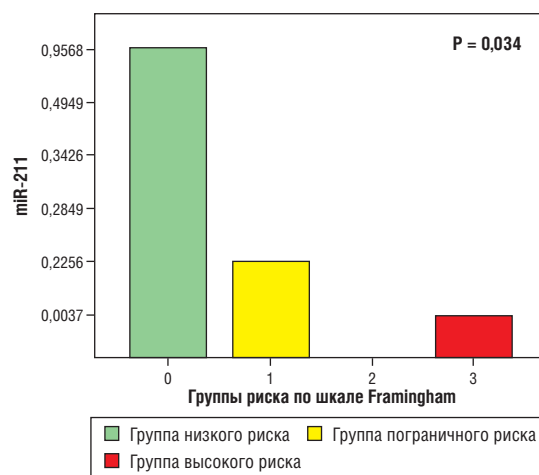


Рис. 4. Уровни miR-211 у пациентов с очень низким, низким, умеренным и высоким рисками по шкале Framingham

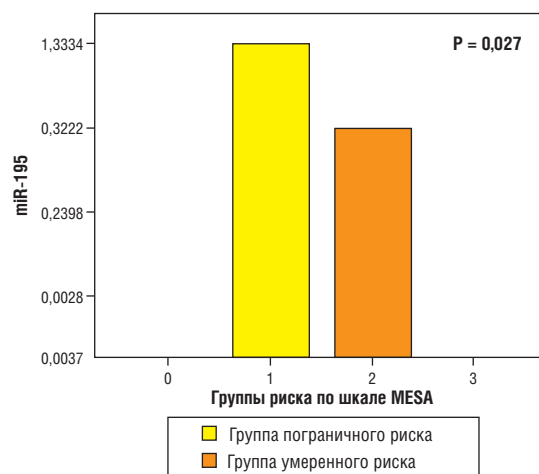


Рис. 5. Уровни miR-195 у пациентов с низким, пограничным, умеренным и высоким рисками по шкале MESA

шкалы MESA наблюдается противоположная тенденция. Тем не менее значимой разницы между группами не выявлено.

При сравнительном анализе уровней микро-РНК в зависимости от типа бляшки обнаружено значимое ( $p < 0,05$ ) различие в уровне let-7b-5p: ее присутствие в плазме наблюдали только у пациентов с нестабильными бляшками. У пациентов со стабильными бляшками она отсутствовала.

#### Нежелательные явления

За время проведения исследования ни у одного из пациентов не возникло нежелательных явлений, связанных с проведением МСКТ-КА или с процедурой забора венозной крови.

#### Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведен анализ ассоциации уровней циркулирующих в плазме крови микро-РНК, вовлеченных в процесс воспаления, у пациентов с ИБС различной степени риска ССО. Степень риска определялась с помощью инструментов интегральной оценки — классических шкал (ACC/АНА, SCORE и Framingham), а также актуальной современной шкалы MESA со специфическим показателем ККИ, от-

**Таблица 2.** Корреляции между уровнями циркулирующих микро-РНК и клинико-демографическими показателями пациентов

Микро-РНК	ИМТ	Креатинин	ОХ	ЛПНП	ЛПВП	Возраст	Курение	Женский пол
miR-9	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,016$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-16	$p = 0,034$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-195	$p = 0,003$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,005$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-211	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,021$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-29a	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-30a	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-30e	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-410	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,046$	$p = 0,046$
miR-656	$p > 0,05$	$p = 0,038$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
let-7b	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание. Салатовым цветом обозначены положительные корреляции, голубым — отрицательные.

**Таблица 3.** Сравнение клинических характеристик двух групп пациентов — с нестабильными и стабильными атеросклеротическими бляшками

Показатель	Больные с нестабильными атеросклеротическими бляшками (N = 5)	Больные со стабильными атеросклеротическими бляшками (N = 5)	P-value
Возраст, годы	69,4±10,5	63,4±7,4	0,33
Женский пол, %	40	40	1,00
Курящие, %	40	40	1,00
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,99±2,45	26,73±3,86	0,55
Креатинин, мкмоль/л	82,12±5,45	95,7±14,48	0,08
рСКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,74±16,79	62,05±7,09	0,27
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±1,06	5,29±1,04	0,42
Триглицериды, ммоль/л	1,60±0,93	1,20±0,43	0,41
ЛПНП, ммоль/л	3,31±1,29	3,25±0,82	0,93
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,18	1,62±0,61	0,40
Артериальная гипертензия, %	100	60	0,31
Отягощенный анамнез, %	60	60	1,00
Антигипертензивная терапия, %	100	60	0,31
Прием статинов, %	100	80	0,69
Кальциевый индекс по шкале Agatson, баллы	35,6	196,6	0,08
Шкала CadRads, баллы	2,0	2,2	0,35
Шкала ACC/АНА, баллы	22,2	11,2	0,13
Шкала Framingham, баллы	15,3	7,6	0,12
Шкала SCORE, баллы	7,0	5,6	0,71
Шкала MESA, баллы	9,8	15,04	0,23

Примечание. CadRads — шкала рентгенологической классификации тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, основанная на рекомендациях Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), American College of Radiology (ACR) и North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) [33].

ражающим стабилизацию атеросклеротической бляшки [14, 15].

Следует отметить, что, несмотря на ряд исследований, описывающих взаимосвязь уровней циркулирующих микро-РНК с прогнозом сердечно-сосудистых катастроф при ИБС, данные по сопоставлению с классическими шкалами ограничены, а со шкалой MESA отсутствуют. Стоит отметить исследование Zampetaki et al., в котором указывается на потенциальную (диагностическая значи-

мость не была достигнута) способность miR-126, miR-197 и miR-223 для оценки стандартного риска ССО по шкале Framingham.

Тем не менее авторы отметили общее улучшение точности в стратификации риска с применением данных микро-РНК [9]. Keller et al. для улучшения стратификации риска ССО согласно шкалам Framingham и SCORE использовали уровни циркулирующих в плазме крови miR-34a, miR-133, miR-223, miR-378 и miR-499. В ре-

зультате исследования улучшение чистой реклассификации без категорий (NRI) составило 0,42 для Framingham и 0,49 для SCORE ( $p = 0,014$  и  $0,005$  соответственно), что указывает на возможность использования этих микро-РНК для более точной оценки риска развития ССО [10].

Полученные нами данные об уровнях циркулирующих miR-16, miR-195 и miR-211 у пациентов из разных групп риска ССО получены впервые и требуют дальнейшей валидации на более крупной выборке пациентов.

Большая часть исследований miR-16 при ССЗ указывает на защитную функцию данной микро-РНК, поскольку она тормозит пролиферацию и миграцию клеток эндотелия [16], а также снижает провоспалительную активацию макрофагов в атеросклеротических бляшках при исследовании на мышах [17]. В исследовании O'Sullivan et al. уровень miR-16 значимо повышен в группе 50 пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля [18]. В исследовании уровней микро-РНК, ассоциированных с ЛПВП, полученного при заборе крови из коронарного синуса, правого предсердия и восходящего отдела аорты пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией (в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС)) и группой контроля, было обнаружено, что уровни miR-223, miR-92a и miR-16 из правого предсердия были связаны с активностью ИБС. Так, уровень miR-16 при ОКС был достоверно выше, чем в контрольной группе. Более того, он был несколько выше, чем в группе стабильной ИБС. Авторы выдвинули предположение о том, что сердце может или захватывать, или выделять специфические микро-РНК в зависимости от природы повреждения миокарда или активности течения ИБС [19–21]. Интересно, что в нашей работе уровень miR-16 у пациентов более высокого риска ССО по шкале MESA был ниже, чем у пациентов более низкого риска. Вероятно, это связано с истощением защитных сил организма по мере прогрессирования заболевания.

Анализ корреляций уровней микро-РНК с клинико-демографическими данными пациентов с коронарным атеросклерозом в нашем исследовании показал отрицательную корреляцию уровня miR-195 с ИМТ, положительную — с уровнем ЛПВП; пониженный уровень miR-195 ассоциирован с более высоким риском ССО по шкале MESA. По данным Bras J. et al., miR-195 регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосудов и препятствует провоспалительной активности макрофагов, что в конечном итоге обеспечивает антиатерогенную функцию miR-195 [22]. Полученные нами данные согласуются с результатами этого исследования, однако несколько противоречат данным Long G. et al., в исследовании которых значимое повышение уровня циркулирующих miR-195 (равно как и miR-30a и let-7b) в плазме крови наблюдали у пациентов с инфарктом миокарда (по сравнению с группой контроля) [23].

Участие miR-211 в патогенезе ССЗ изучено недостаточно. В исследовании Jiang Y. et al. показано повышение уровня циркулирующей miR-211 в плазме пациентов с атеросклерозом по сравнению с группой контроля [24]. В то же время в другой работе было показано, что частота инсультов (как ишемических, так и геморрагических) ниже у пациентов с аллелем rs2507800\*Т гена ангиопоэтина-1 (*ANGPT1*), который ассоциирован с резистентностью к тормозящему влиянию miR-211 на экспрессию гена *ANGPT1* [25]. Продукт этого гена ангиопоэтин-1 участвует в патологических процессах, в основе которых лежит воспаление [26, 27].

Обращает на себя внимание уникальность let-7b-5p для группы пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Сведения о вовлеченности let-7b-5p в процессы атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки ограничены. Так, Brennan E. et al. описывают снижение уровня экспрессии let-7b в культурах гладкомышечных клеток, а также препаратах атеросклеротических бляшек человека при сахарном диабете, что ассоциировано с повышением маркеров внутрисосудистого воспаления [28]. В то же время в работе Parahuleva M. et al. показано снижение уровня let-7b в атеросклеротической бляшке у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с уровнями этой микро-РНК в стенках интактных артерий [29]. Интересно, что при сравнении уровней циркулирующих let-7b у пациентов с инфарктом миокарда и у группы здоровых добровольцев Long J. et al. получили противоположные данные [23]. Уровень let-7b-5p снижался в течение часа у пациентов, которым проводили разрушение бляшки при баллонной ангиопластике, однако при валидации на крупной выборке достоверной разницы получено не было [30]. В исследовании Bao M. et al. было показано, что let-7b наряду с let-7a участвует в функционировании эндотелия посредством ингибирования экспрессии рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX-1), которые под воздействием окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) инициируют воспаление и гибель клеток эндотелия, что способствует развитию атеросклероза. При этом избыток oxLDL подавляет экспрессию let-7b, что, в свою очередь, увеличивает количество LOX-1 и замыкает порочный круг [31]. Также описано противовоспалительное действие let-7b при атеросклерозе за счет воздействия на провоспалительный интерлейкин-6 [32].

На основании этих данных можно высказать предположение, что в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки изменение уровня let-7b-5p происходит нелинейно: в начале процесса дестабилизации ее уровень компенсаторно увеличивается, обеспечивая снижение повреждения эндотелия, однако затем под воздействием внешних провоцирующих факторов уровень этой микро-РНК снижается, что способствует разрыву бляшки. В пользу этого предположения могут свидетельствовать данные о нелинейной динамике изменения уровней ряда микро-РНК при ССЗ, например после инфаркта миокарда. Гипотеза о диагностической значимости динамики изменений уровня let-7b-5p при дестабилизации атеросклеротической бляшки требует дальнейшего изучения.

### Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малый размер выборки.

### Заключение

Настоящее исследование показало значимые ассоциации miR-16, miR-211 и miR-195 с расчетным риском ССО согласно валидированным шкалам Framingham, ACC/АНА и MESA. Кроме того, было выявлено присутствие циркулирующей let-7b-5p в группе пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками в отличие от пациентов со стабильными бляшками, у которых данная микро-РНК в плазме не обнаружена. Также были выявлены корреляции уровней ряда микро-РНК с клинико-демографическими данными пациентов.

Результаты работы указывают на участие некоторых микро-РНК в регуляции атеросклероза, однако требуются дополнительные исследования для валидации полученных данных и уточнения их функциональной роли.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено на средства гранта РФФИ № 18-54-53036 и зарегистрировано на Clinicaltrials.gov (ID: NCT038558910).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Ф.Ю. Копылов — руководитель проекта; Ф.Ю. Копылов, Е.С. Тебенькова — руководители

группы клинической части; О.О. Фаворова — руководитель группы биологической части; Ф.Ю. Копылов, О.О. Фаворова, Д.Ю. Шекочихин — концепция исследования; А.Н. Рожков, Д.Ю. Шекочихин, А.С. Аксельрод, Е.С. Тебенькова, Д.Г. Гогниева — набор пациентов, подготовка биоматериала и проведение обследований; Н.М. Баулина, Н.А. Матвеева — выделение микро-РНК и оценка их уровней в плазме крови; А.Н. Рожков, Н.М. Баулина, Н.А. Матвеева — статистическая обработка результатов; А.Н. Рожков, Д.Ю. Шекочихин, Д.Г. Гогниева — написание текста; А.С. Аксельрод, О.О. Фаворова, Ф.Ю. Копылов — редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — № 14 (3). — С. 434–440. [Gaisenkov OV, Rozhkov AN, Lishuta AS. Hypolipidemic therapy in stroke prevention: existing standards, evidence-based medicine data and real practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):434–440. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32:2045–2051. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
3. Zhang X, Dong H, Tian Y. MicroRNA Detection and Pathological Functions: Introduction. In: Zhang X, Dong H, Tian Y. eds. *MicroRNA Detection and Pathological Functions*, 1–6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
4. Wei Y, Schober A, Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304:H1050–9. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
5. Siddeek B, Mauduit C, Zydorczyk C, Benahmed M, Simeoni U. At the heart of programming: the role of micro-RNAs. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2018;9(6):615–631. doi: 10.1017/S2040174418000387.
6. Kim JS, Pak K, Goh TS, Jeong DC, Han ME, Kim J, Oh SO, Kim CD, Kim YH. Prognostic Value of MicroRNAs in Coronary Artery Diseases: a Meta-Analysis. *Yonsei Medical Journal*. 2018;59(4):495–500. doi: 10.3349/yjm.2018.59.4.495.
7. Li Y-H, Lin G-M, Lai C-P, Lin C-L, Wang J-H. The “smoker’s paradox” in Asian versus non-Asian patients with percutaneous coronary intervention longer than 6 months follow-up: a collaborative meta-analysis with the ET-CHD registry. *International Journal of Cardiology*. 2013;168:4544–4548. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.093.
8. McManus DD, Rong J, Huan T, Lacey S, Tanriverdi K, Munson PJ, Larson MG, Joehanes R, Murthy V, Shah R, Freedman JE, Levy D. Messenger RNA and MicroRNA transcriptomic signatures of cardiometabolic risk factors. *BMC Genomics*. 2017;18:139. doi: 10.1186/s12864-017-3533-9.
9. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard J-M, Mayr A, Weger S, Schett G, Shah A, Boulanger CM, Willeit J, Chowienczyk PJ, Kiechl S, Mayr M. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:290–299. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
10. Keller T, Boeckel J-N, Groß S, Klotsche J, Palapies L, Leistner D, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, Pittrow D, Maerz W, Dörr M, Wittchen H-U, Baumeister SE, Völker U, Felix SB, Dimmeler S, Zeiher AM. Improved risk stratification in prevention by use of a panel of selected circulating microRNAs. *Scientific Reports*. 2017;7:4511. doi: 10.1038/s41598-017-04040-w.
11. Raitoharju E, Oksala N, Lehtimäki T. MicroRNAs in the atherosclerotic plaque. *Clinical Chemistry*. 2013;59:1708–1721. doi: 10.1373/clinchem.2013.204917.
12. Веселова Т.Н., Терновой С.К. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2014. — № 4. — С. 7–13. [Veselova TN, Ternovoy SK. MDCT in detection of unstable coronary plaques. *REJR*. 2014;4:7–13. (In Russ.)]
13. Yoo SM, Lee HY, Jin KN, Chun EJ, Ann FA, White CS. Current Concepts of Vulnerable Plaque on Coronary CT Angiography. *Cardiovascular Imaging Asia*. 2017;1:4. doi: 10.22468/cvia.2016.00073.
14. Van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, Hussein A, Alawamlh O, Dunham PC, Peña JM, Lee S-E, Andreini D, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, Conte E, Cury RC, Feuchtnr G, Hadamitzky M, Kim Y-J, Leipsic J, Maffei E, Marques H, de Araújo Gonçalves P, Plank F, Pontone G, Raff GL, Villines TC, Weirich HG, Al’Aref SJ, Baskaran L, Cho I, Danad I, Han D, Heo R, Lee JH, Rivzi A, Stuijzand WJ, Gransar H, Lu Y, Sung JM, Park H-B, Samady H, Stone PH, Virmani R, Budoff MJ, Berman DS, Chang H-J, Bax JJ, Min JK, Shaw LJ. Association of High-Density Calcified IAK Plaque with Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):282. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5315.
15. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, Carr JJ, Budoff MJ, Allison MA. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311:271–278. doi: 10.1001/jama.2013.282535.
16. Stather PW, Sylvius N, Wild JB, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Differential microRNA expression profiles in peripheral arterial disease. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2013;6:490–497. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.000053.
17. Liang X, Xu Z, Yuan M, Zhang Y, Zhao B, Wang J, Zhang A, Li G. MicroRNA-16 suppresses the activation of inflammatory macrophages in atherosclerosis by targeting PDCD4. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;37:967–975. doi: 10.3892/ijmm.2016.2497.
18. O’Sullivan JF, Neylon A, McCorrigan C, Blake GJ. MiRNA-93-5p and other miRNAs as predictors of coronary artery disease and



- STEMI. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:310–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.016.
19. Choteau SA, Cuesta Torres LF, Barraclough JY, Elder AMM, Martínez GJ, Chen Fan WY, Shrestha S, Ong KL, Barter PJ, Celermajer DS, Rye K-A, Patel S, Tabet F. Transcoronary gradients of HDL-associated MicroRNAs in unstable coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2018;253:138–144. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.190.
  20. De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation*. 2011;124:1936–1944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037572.
  21. Marques FZ, Vizi D, Khammy O, Mariani JA, Kaye DM. The transcardiac gradient of cardio-microRNAs in the failing heart. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:1000–1008. doi: 10.1002/ejhf.517.
  22. Bras JP, Silva AM, Calin GA, Barbosa MA, Santos SG, Almeida MI. MiR-195 inhibits macrophages pro-inflammatory profile and impacts the crosstalk with smooth muscle cells. *PLoS One*. 2017;12:e0188530. doi: 10.1371/journal.pone.0188530.
  23. Long G, Wang F, Duan Q, Yang S, Chen F, Gong W, Yang X, Wang Y, Chen C, Wang DW. Circulating miR-30a, miR-195 and let-7b associated with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2012;7: e50926. doi: 10.1371/journal.pone.0050926.
  24. Jiang Y, Wang H-Y, Li Y, Guo S-H, Zhang L, Cai J-H, Cao H-M, Wang C-Y, Wang H, Liu L. Peripheral blood miRNAs as a biomarker for chronic cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2014;4:5026. doi: 10.1038/srep05026.
  25. Chen J, Yang T, Yu H, Sun K, Shi Y, Song W, Bai Y, Wang X, Lou K, Song Y, Zhang Y, Hui R. A functional variant in the 3'-UTR of angiopoietin-1 might reduce stroke risk by interfering with the binding efficiency of microRNA 211. *Human Molecular Genetics*. 2019;19:2524–2533. doi: 10.1093/hmg/ddq131.
  26. Fujisawa T, Wang K, Niu X-L, Egginton S, Ahmad S, Hewett P, Kontos CD, Ahmed A. Angiopoietin-1 promotes atherosclerosis by increasing the proportion of circulating Gr1+ monocytes. *Cardiovascular Research*. 2017;113:81–89. doi: 10.1093/cvr/cvw223.
  27. Ou X, Gao J-H, He L-H, Yu X-H, Wang G, Zou J, Zhao Z-W, Zhang D-W, Zhou Z-J, Tang C-K. Angiopoietin-1 aggravates atherosclerosis by inhibiting cholesterol efflux and promoting inflammatory response. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865:158535. doi: 10.1016/j.bbali.2019.158535.
  28. Brennan E, Wang B, McClelland A, Mohan M, Marai M, Beuscart O, Derouiche S, Gray S, Pickering R, Tikellis C, de Gaetano M, Barry M, Belton O, Ali-Shah ST, Guiry P, Jandeleit-Dahm KAM, Cooper ME, Godson C, Kantharidis P. Protective Effect of let-7 miRNA Family in Regulating Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Diabetes*. 2017;66:2266–2277. doi: 10.2337/db16-1405.
  29. Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, Hölschermann H, Schieffer B, Schulz R, Euler G. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques. *Scientific Reports*. 2018;8:7823. doi: 10.1038/s41598-018-25690-4.
  30. Li S, Lee C, Song J, Lu C, Liu J, Cui Y, Liang H, Cao C, Zhang F, Chen H. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture. *Oncotarget*. 2017;8:48145–48156. doi: 10.18632/oncotarget.18308.
  31. Bao M-H, Zhang Y-W, Lou X-Y, Cheng Y, Zhou H-H. Protective effects of let-7a and let-7b on oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell injuries. *PLoS One*. 2014;9:e106540. doi: 10.1371/journal.pone.0106540.
  32. Hulsmans M, Holvoet P. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovascular Research*. 2013;100:7–18. doi: 10.1093/cvr/cvt161.
  33. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADS™ Coronary Artery Disease – Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(4):269–281. doi: 10.1016/j.jcct.2016.04.005.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рожков Андрей Николаевич**, врач-кардиолог [Andrey A. Rozhkov, MD]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya str. 119992, Moscow, Russia]; e-mail: arozhkov@outlook.com, SPIN-код: 4073-3954, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-076X>;

**Щекокихин Дмитрий Юрьевич**, к.м.н., доцент [Dmitriy Yu. Shchekochikhin, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: agishm@list.ru, SPIN-код 3753-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

**Баулина Наталья Михайловна**, к.б.н., н.с. [Natalia M. Baulina, MD, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: tati.90@mail.ru, SPIN-код: 4704-0104, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

**Матвеева Наталья Алексеевна**, к.б.н., н.с. [Natalia A. Matveeva, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: natalijamat@rambler.ru, SPIN-код: 8760-4002, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>

**Фаворова Ольга Олеговна**, д.б.н., профессор [Olga O. Favorova, PhD in Biology, Professor]; e-mail: olga\_favorova@mail.ru, SPIN-код: 8500-7456, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

**Аксельрод Анна Сергеевна**, д.м.н., профессор [Anna S. Akselrod, MD, PhD, Professor]; e-mail: 7402898@mail.ru, SPIN-код: 4566-7759, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-794X>

**Тебенкова Екатерина Сергеевна**, к.м.н., доцент [Ekaterina S. Tebenkova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: flor670@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4991-675X>

**Гогниева Дарья Геннадиевна**, врач-кардиолог, аспирант [Daria G. Gognieva, MD, PhD Student]; e-mail: dashkagog@mail.ru, SPIN-код: 4011-5405, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0451-2009>

**Копылов Филипп Юрьевич**, д.м.н., профессор [Philipp Yu. Kopylov, MD, PhD, Professor]; e-mail: fjk@inbox.ru, SPIN-код: 8287-6897, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>