

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>

Современные представления о роли микроРНК-125 при сердечно-сосудистых заболеваниях: потенциальные биологические маркёры и терапевтические мишени

А.М. Алиева¹, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, И.Е. Байкова¹, М.Ф. Ахмедова², А.В. Бутенко³, Б.З. Балагова⁴, А.В. Модестова¹, И.А. Котикова¹, Р.К. Валиев⁵, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Клиника АКФА Medline, Ташкент, Узбекистан

³ Научно-клинический центр № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последнее время начали использовать miRNA в качестве диагностических маркёров при различных патологических состояниях. В данном обзоре нами проанализированы основные исследования, посвящённые роли miRNA-125 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Члены семейства miRNA-125 участвуют в дифференцировке клеток, пролиферации и апоптозе посредством нацеливания на mRNA, связанные с данными клеточными процессами. miRNA-125 могут усиливать или подавлять патологические процессы, такие как онкогенез, мышечные аномалии, неврологические расстройства и другие. Кроме того, члены семейства miRNA-125 также влияют на развитие и функцию иммунных клеток и участвуют в иммунологической защите. Всё больше исследований показывают, что семейство miRNA-125 связано с развитием сердца. Кроме того, обнаружено, что miRNA-125 играют важную роль при патофизиологических состояниях сердечно-сосудистой системы. Однако при различных патологических процессах одни и те же члены семейства miRNA-125 играют разные роли. Например, сверхэкспрессия miRNA-125b в кардиомиоцитах может ингибировать их апоптоз и воспалительную реакцию. В то же время miRNA-125b является регулятором сердечного фиброза, её сверхэкспрессия в сердечных фибробластах может усилить их пролиферацию. Поэтому при патологических состояниях избыток miRNA-125b усугубляет фиброз миокарда и его ремоделирование, разрушает первоначальную морфологическую структуру сердца, нарушает процессы неоваскуляризации, усугубляет апоптоз кардиомиоцитов в повреждённой области. Оптимальная доза и время терапевтического вмешательства с использованием членов семейства miRNA-125, их ингибиторов и миметиков должны быть тщательно определены, чтобы избежать побочных реакций. Расширенное и точное понимание функций miRNA-125 в генных регуляторных сетях, связанных с сердечно-сосудистой патологией, позволит разработать новые инновационные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркёры; микроРНК; микроРНК-125; ишемически-реперфузионное повреждение; стволовые клетки и их внеклеточные везикулы.

Как цитировать

Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Ахмедова М.Ф., Бутенко А.В., Балагова Б.З., Модестова А.В., Котикова И.А., Валиев Р.К., Никитин И.Г. Современные представления о роли микроРНК-125 при сердечно-сосудистых заболеваниях: потенциальные биологические маркёры и терапевтические мишени // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 4. С. 311–324. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>

Current insights into the role of miRNA-125 in cardiovascular disease: potential biological markers and therapeutic targets

Amina M. Alieva¹, Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Irina E. Baykova¹,
Madina F. Akhmedova², Aleksey V. Butenko³, Bela Z. Balagova⁴, Anna V. Modestova¹,
Irina A. Kotikova¹, Ramiz K. Valiev⁵, Igor G. Nikitin¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² AKFA Medline Clinic, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Scientific-Clinical Center N 2 of the Russian Research Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Moscow, Russian Federation

⁵ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, miRNAs are being used as diagnostic markers for various pathological conditions. This review analyzed the main studies devoted to the role of miRNA-125 in the development of cardiovascular diseases. Members of the miRNA-125 family are involved in cell differentiation, proliferation, and apoptosis by targeting mRNAs associated with these cellular processes. This miRNA can enhance or inhibit pathological processes such as oncogenesis, muscle abnormalities, neurological disorders, and others. Members of the miRNA-125 family also influence the development and function of immune cells and are involved in immunological defense. Research shows that the miRNA-125 family is associated with cardiac development. They also play an important role in pathophysiological conditions of the cardiovascular system. However, the same miRNA-125 family members play different roles in different pathological processes. For example, miRNA-125b overexpression in cardiomyocytes can inhibit their apoptosis and inflammatory response. However, miRNA-125b is also a regulator of cardiac fibrosis; its overexpression in cardiac fibroblasts can enhance their proliferation. Therefore, in pathological conditions, miRNA-125b excess aggravates myocardial fibrosis and remodeling, destroys the original morphological structure of the heart, disrupts neovascularization processes, and aggravates apoptosis of cardiomyocytes in the damaged area. Thus, to avoid adverse reactions, the optimal dose and timing of therapeutic intervention using members of the miRNA-125 family, their inhibitors, and mimetics must be carefully determined. An expanded and accurate understanding of miRNA-125 functions in gene regulatory networks associated with cardiovascular pathology will enable the development of novel and innovative therapeutic strategies.

Keywords: cardiovascular diseases; biological markers; microribonucleic acids; ischemia-reperfusion injury; stem cells and their extracellular vesicles.

To cite this article

Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baykova IE, Akhmedova MF, Butenko AV, Balagova BZ, Modestova AV, Kotikova IA, Valiev RK, Nikitin IG. Current insights into the role of miRNA-125 in cardiovascular disease: potential biological markers and therapeutic targets. *Russian Medicine*. 2023;29(4):311–324. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>

Received: 27.10.2022

Accepted: 15.11.2022

Published: 11.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из ведущих причин смерти в мире. С 1990 по 2019 год их число увеличилось с 271 до 523 млн, а число сердечно-сосудистых смертей — с 12,1 до 18,6 млн [1]. Определение биологических маркёров произвело революцию в диагностике, прогнозировании течения и контроле за эффективностью проводимого лечения при ССЗ. Наиболее широко используемыми биомаркёрами являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (NT-proBNP), а также сердечные тропонины I и T (сTnI, сTnT) [2, 3]. Идентифицировано и много других биомаркёров, но лишь немногие из них нашли применение в медицинской практике [4–6].

В последнее время начали использовать микроРНК (микроПНК, miRNAs) в качестве диагностических маркёров при многих ССЗ [3, 7–11]. miRNAs представляют собой межклеточные эндогенные молекулы ПНК, регулирующие экспрессию целевых генов путём дегградации матричной ПНК (мПНК, mRNA) и трансляционной репрессии [12]. Более одной miRNA могут нацеливаться и связываться с одними и теми же 3'-нетранслированными областями (3'-UTR) сайтом mRNA [12]. Циркулирующие miRNAs обнаружены в крови, моче, слюне, грудном молоке и сперме [12, 13]. miRNAs защищены от активности эндогенной рибонуклеазы транспортными частицами (экзосомами, микровезикулами) или посредством связывания с белковым комплексом либо липопротеинами высокой плотности [12, 14].

Значимые изменения уровня экспрессии miRNAs при многих болезнях позволили рассматривать их в качестве перспективных биомаркёров. Для них характерны три ключевых критерия так называемого идеального маркёра: 1) достаточно высокая стабильность в биологических жидкостях; 2) устойчивость к влияниям извне, что позволяет эффективно выделять циркулирующие miRNAs из биологических жидкостей; 3) сопоставимость профилей miRNAs в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных категорий. Основным недостатком miRNAs в роли биологического маркёра — высокая вариабельность уровня их экспрессии, зависящая от многих факторов [15, 16].

В данном обзоре нами проанализированы основные актуальные исследования, посвящённые роли miRNA-125 в развитии ССЗ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, Science Direct. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи по следующим ключевым словам и их комбинациям: микроПНК-125, сердце, сердечно-сосудистые заболевания;

miRNA-125, heart, cardiovascular diseases. Выявлено, что существует значительный научный интерес к роли miRNA-125 при кардиоваскулярной патологии.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА miRNA-125

miRNA-125 обнаружена у различных видов живых существ — от нематоды до человека [11]. Члены семейства miRNA-125 участвуют в дифференцировке клеток, пролиферации и апоптозе посредством нацеливания на mRNA, связанные с данными клеточными процессами [11, 17]. Эти miRNA могут усиливать или подавлять патологические процессы, такие как онкогенез, мышечные аномалии, неврологические расстройства и другие [11]. Кроме того, члены семейства miRNA-125 влияют на развитие и функцию иммунных клеток и участвуют в иммунологической защите [11, 18].

Каждый член семейства miRNA-125 имеет два различных варианта зрелых miRNAs — 5p и 3p. Оба варианта происходят из одного и того же неактивного предшественника. Для варианта miRNA-125-5p характерна более высокая экспрессия по сравнению с miRNA-125-3p [19]. У людей семейство miRNA-125 состоит из трёх гомологов: 125a, 125b-1 и 125b-2 [20]. Обнаружено, что miRNA-125a располагается на хромосоме 19; паралоги miRNA-125b транскрибируются из двух локусов на хромосоме 11 и хромосоме 21 [14].

С.У. Chen с соавт. [21] обнаружили, что у грызунов с нокаутом miRNA-125b-1 летальность составила более 60%. У выживших грызунов (40%) отмечена гипертрофия миокарда, а также в митохондриях кардиомиоцитов выявлены патологические изменения.

Согласно данным S. Deng с соавт. [22], сверхэкспрессия miRNA-125b-2 в эмбриональных стволовых клетках (ЭСК) мышей ингибировала их дифференцировку в энтодерму и эктодерму, но не влияла на дифференцировку мезодермы, самообновление и пролиферацию ЭСК. Данное исследование показало, что miRNA-125b-2, возможно, участвует и в нормальном развитии сердца.

D. Grodecka-Szwajkiewicz и соавт. [23] проанализировали профиль miRNAs мононуклеарных клеток пуповинной крови во время родов и обнаружили значимое снижение miRNA-125 в крови недоношенных детей.

S.S. Wong и соавт. [24] профилировали экспрессию miRNAs во время дифференцировки человеческих ЭСК в миокардиальные предшественники и кардиомиоциты. Были определены кластеры человеческих miRNAs, которые специфически регулируются при данном процессе. Исследователи выявили, что сверхэкспрессия miRNA-125b приводила к усилению факторов транскрипции GATA4 и Nkx2-5 и к ускоренной дифференцировке ЭСК в кардиомиоциты. Эксперименты с ингибитором miRNA-125b показали, что miRNA-125b контролирует экспрессию

miRNA let-7d (вероятно, посредством негативного регулирующего воздействия белкового фактора плюрипотентности Lin28 на let-7). Обнаружено также, что сверхэкспрессия miRNA-125b ингибирует экспрессию транскрипционных факторов Nanog и Oct4 и способствует экспрессии эмбрионального транскрипционного фактора Brachyury. Данный факт, вероятно, говорит в пользу того, что miRNA-125b контролирует ранние стадии дифференцировки кардиомиоцитов человека путём ингибирования плюрипотентности ЭСК и стимулирования мезодермальной дифференцировки.

P. Che и соавт. [25] провели исследование, посвящённое изучению miRNAs при дефектах ангиогенеза в эндотелиальных клетках (ЭК) во время старения. Авторы выявили, что экспрессия miRNA-125a-5p была примерно в 2,9 раза выше в ЭК старых мышей по сравнению с ЭК молодых мышей. Продемонстрирован более низкий уровень экспрессии мишени miRNA-125a-5p, транскрипционного фактора RTEF-1, в ЭК старых мышей по сравнению с уровнями его экспрессии в молодых клетках. Сверхэкспрессия miRNA-125a-5p в молодых ЭК приводила к снижению уровня RTEF-1, эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и к нарушению ангиогенеза. Напротив, подавление экспрессии miRNA-125a-5p в ЭК старых мышей увеличивало экспрессию RTEF-1, eNOS и VEGF и улучшало ангиогенез ЭК.

N.L. Cheng с соавт. [26] изучали роль miRNA-125b в регуляции экспрессии хемокина CCL4 в иммунных клетках человека. Авторы проанализировали уровень miRNA CCL4 в восьми типах иммунных клеток, включая субпопуляции Т-клеток CD4 и CD8 (наивные, центральные и эффекторные клетки памяти), В-клетки и моноциты в крови как у молодых (≤ 42 лет), так и у пожилых (≥ 70 лет) людей. Обнаружено, что моноциты и наивные Т-клетки CD8 экспрессировали более высокие уровни CCR4 и демонстрировали возрастное увеличение содержания CCL4. Кроме того, уровень miRNA-125b обратно коррелировал с уровнем CCL4 в этих клетках. Уровень miRNA-125b был снижен в моноцитах и наивных Т-клетках CD8 у пожилых людей по сравнению с молодыми. Нокаунт miRNA-125b в моноцитах и наивных CD8 Т-клетках приводил к повышению концентрации CCL4, тогда как усиление экспрессии miRNA-125b путём трансфекции в наивных CD8 Т-клетках — к снижению уровня mRNA CCL4. Таким образом, полученные результаты показали, что miRNA-125b является негативным регулятором CCL4 и её снижение частично ответственно за возрастное увеличение CCL4.

S.R. Xu и Q.J. Fang [27] продемонстрировали, что miRNA-34a и miRNA-125b подавляются в сердцах при гипергликемии. Более того, данные *in vitro* по первичным кардиомиоцитам крыс показали, что непродолжительное введение высоких доз глюкозы стимулирует экспрессию miRNA-34a и miRNA-125b. Ключевые ферменты метаболизма глюкозы, гексокиназа 2 (HK2) и лактатдегидрогеназа-A (LDHA), оказались прямыми мишенями miRNA-125b

и miRNA-34a. Сверхэкспрессия miRNA-125b и miRNA-34a предотвращала гибель кардиомиоцитов, индуцированную гипергликемией.

РОЛЬ miRNA-125 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз связан с изменениями интимы артерий, включающими накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения меди артерий. Он является основной причиной формирования ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы [28].

P. Maitrias с соавт. [29] определяли шесть miRNA (miRNA-100, miRNA-125a, miRNA-127, miRNA-133a, miRNA-145 и miRNA-221) в каротидных бляшках у больных с симптомным (1-я группа) и бессимптомным течением стеноза сонных артерий (2-я группа). Все исследуемые miRNAs были значительно сверхэкспрессированы у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Экспрессия miRNA-125a статистически значимо отрицательно коррелировала с уровнем циркулирующего холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов 1-й группы.

В своем исследовании J.B. Lu с соавт. [30] обнаружили, что miRNA-125b-5p подавляется, в то время как ген бета-лактамаз *LACTB* активируется в атеросклеротических бляшках. Выявлено, что *LACTB* — потенциальная мишень miRNA-125b-5p. Более того, miRNA-125b-5p напрямую ингибировала экспрессию mRNA *LACTB* путём нацеливания на 3'-UTR *LACTB*. Между тем экспрессия моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) снижалась при обработке миметиками miRNA-125b-5p в макрофагах THP-1. Авторы также продемонстрировали, что уровень MCP-1 заметно повышался при трансфекции *LACTB*. Усиление экспрессии MCP-1 с помощью ингибиторов miRNA-125b-5p ослаблялось обработкой siRNA (малые интерферирующие РНК)-*LACTB* в стимулированных липополисахаридом макрофагах THP-1.

Z. Zhaolin и соавт. [31] показали, что после обработки поверхности ЭК окисленными липопротеинами низкой плотности *in vitro* повышенная экспрессия miRNA-125a-5p подавляла экспрессию гена *TET2*. Инактивация *TET2* приводила к аномальному метилированию дезоксирибонуклеиновой кислоты (DNA), транспозиции транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»), воспалительной реакции и последующему пироптозу.

P. Wen и соавт. [32] обработали первичные гладкомышечные клетки сосудов (VSMCs) крыс, культивируемые *in vitro*, β -глицерофосфатом и обнаружили, что последний способствует фенотипическому переходу и кальцификации этих клеток. Кроме того, экспрессия miRNA-125b значительно снизилась. После того как VSMCs трансфицировались имитацией miRNA-125b, они могли противостоять кальцификации, опосредованной β -глицерофосфатом.

С. Сао и соавт. [33] показали, что в клеточной модели пролиферации VSMCs, индуцированной гомоцистеином, miRNA-125b может противодействовать пролиферации VSMCs, нацеливаясь на ген *DNMT3b* и опосредуя метилирование DNA-связывающего домена белка p53.

Результаты исследования X. Wang с коллегами [34] продемонстрировали, что miRNA-125b ингибирует пролиферативные и миграционные способности VSMCs, регулируя уровни экспрессии ангио-ассоциированного мигрирующего клеточного белка (AAMP) и сывороточного фактора ответа (SRF).

Цель исследования С. Gareri и соавт. [35] состояла в том, чтобы оценить роль miRNA-125a-5p в фенотипическом переключении VSMCs. Полученные результаты показали, что miRNA-125a-5p высоко экспрессируется в VSMCs, но её экспрессия подавляется после повреждения сосудов *in vivo*. Сверхэкспрессия данной miRNA приводила к уменьшению пролиферации и миграции VSMCs, а также к усилению экспрессии селективных маркеров VSMCs, таких как альфа-актин гладких мышц (ASMA) и тяжёлая цепь миозина 11. Интересно, что miRNA-125a-5p была непосредственно нацелена на ETS-1 — фактор транскрипции, участвующий в пролиферации и миграции клеток, и имела решающее значение для пути PDGF-BB (тромбоцитарный фактор роста BB) в VSMCs. Таким образом, miRNA-125a-5p ингибирует путь PDGF-BB и, следовательно, является потенциальным регулятором фенотипического переключения VSMCs.

Исследование H. Zhou и коллег [36] было направлено на изучение функций miRNA-125a-5p и miRNA-7 в VSMCs. Обнаружено, что PDGF-BB усиливает пролиферацию VSMCs и значительно снижает экспрессию miRNA-125a-5p и miRNA-7. Сверхэкспрессия miRNA-125a-5p или miRNA-7 оказывала влияние на индуцированную PDGF-BB пролиферацию, миграцию и инвазию VSMCs. Кроме того, согласно полученным результатам, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), возможно, является мишенью miRNA-125a-5p и miRNA-7 в VSMCs. Котрансфекция миметиков miRNA-125a-5p или миметиков miRNA-7 отчётливо снижала экспрессию белка EGFR в EGFR-избыточно экспрессируемых VSMCs. Более того, избыточная экспрессия EGFR ослабляла подавляющее влияние miRNA-125a-5p и miRNA-7 на рост, миграцию и инвазию VSMCs. Авторы предположили, что miRNA-125a-5p и miRNA-7 могут использоваться в качестве реальных терапевтических мишеней при ССЗ.

X. Zheng и соавт. [37] исследовали роль гистондеацетилазы 4 (HDAC4) и матерински экспрессируемого гена 3 (*MEG3*)/miRNA-125a-5p/интерферонрегуляторного фактора 1 (IRF1) в пролиферации VSMCs. PDGF-BB использовали для индукции пролиферации и миграции VSMC. Показано, что PDGF-BB снижал экспрессию *MEG3* и IRF1, в то же время повышая экспрессию miRNA-125a-5p и HDAC4. Кроме того, нокдаун HDAC4 ингибировал

пролиферацию и миграцию VSMCs посредством усиления регуляции *MEG3* и подавления регуляции miRNA-125a-5p. Ингибитор miRNA-125a-5p уменьшал пролиферацию и миграцию VSMCs путём прямого усиления экспрессии IRF1. Такие результаты свидетельствуют о том, что интерференция HDAC4 подавляет индуцированную PDGF-BB пролиферацию VSMCs посредством регуляции пути *MEG3*/miRNA-125a-5p/IRF1.

Давно известно, что гипергликемия способствует чрезмерной пролиферации и миграции VSMCs. Цель исследования D. Ye с соавт. [38] состояла в том, чтобы идентифицировать miRNAs, участвующие в вызванном гипергликемией переключении фенотипа VSMCs. Выявлено, что при гипергликемии ингибирование экспрессии miRNA-125a увеличивало миграцию и пролиферацию VSMCs, тогда как сверхэкспрессия miRNA-125a нивелировала это влияние. Кроме того, обнаружено, что 3-гидрокси-3-метилглутарил-коА-редуктаза (HMGCR), один из ключевых ферментов в сигнальном пути мевалоната, является мишенью miRNA-125a. Нокдаун HMGCR, подобно сверхэкспрессии miRNA-125a, подавлял индуцированную гипергликемией пролиферацию и миграцию VSMCs. Используя модель сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином, авторы [38] продемонстрировали, что экспрессия miRNA-125a постепенно снижалась; кроме того, экспрессия ключевых ферментов в сигнальном пути мевалоната была нарушена через несколько недель. Индуцированная гипергликемией чрезмерная активация мевалонатного сигнального пути в VSMCs также подавлялась после трансфекции миметиком miRNA-125a. Таким образом, данные результаты предполагают, что снижение экспрессии miRNA-125a способствовало индуцированной гипергликемией пролиферации и миграции VSMCs за счёт усиления экспрессии HMGCR. Авторы пришли к выводу, что miRNA-125a-опосредованная регуляция сигнального пути мевалоната, по всей вероятности, связана с атеросклерозом [38].

Согласно данным S. Vigili de Kreutzenberg с соавт. [39], кальцификация коронарных артерий была связана с повышением уровня миелоидных кальцифицирующих клеток и повышенной экспрессией гена *RUNX2* в мононуклеарных клетках, тогда как экспрессия сиртуина-7 (*SIRT7*) обратно коррелировала с выраженностью кальцификации. Нокдаун *SIRT7* активировал и усугублял кальцификацию, особенно при высокой гликемии. В миелоидной клеточной линии THP-1 подавление *SIRT7* приводило к прокальцифицирующему эффекту, тогда как избыточная экспрессия *SIRT7* предотвращала кальцификацию, индуцированную высоким содержанием глюкозы. Через янускиназу/сигнальный белок и активатор транскрипции STAT высокий уровень глюкозы индуцировал miRNA-125b-5p, которая в свою очередь нацеливалась на *SIRT7* в миелоидных клетках и была непосредственно связана с кальцификацией коронарных артерий.

miRNA-125 И ИШЕМИЯ МИОКАРДА

Показано, что экспрессия miR-125b в плазме пациентов с ишемической болезнью сердца была ниже, чем у здоровых лиц [11, 40].

Целью исследования X.Q. Ding и коллег [40] была оценка различных miRNAs: miRNA-433, miRNA-485-3p, miRNA-1, miRNA-122, miRNA-133a, miRNA-133b, miRNA-14515, miRNA-21416, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-20a, miRNA-106a, miRNA-92a17, miRNA-130a, miRNA-155, miRNA-221, miRNA-208a, miRNA-208b, miRNA-49918 и miRNA-125b у пациентов с ишемической болезнью сердца. Экспрессия miRNA-125b в крови пациентов с данной патологией была ниже, чем в контрольной группе здоровых людей ($p=0,055$). Корреляционный анализ Спирмена продемонстрировал, что показатель Gensini был отрицательно связан с miRNA-125b ($r=-0,215$; $p=0,017$).

K. Jia и соавт. [41] выявили, что уровни экспрессии miRNA-125b-5p и miRNA-30d-5p в крови были выше у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$). Показано, что miRNA-125b-5p и miRNA-30d-5p могут быть использованы в качестве диагностического маркера при остром инфаркте миокарда (ОИМ). По сравнению с известными маркерами (креатинфосфокиназой MB, сTnI и миоглобином) диагностические возможности miRNAs могут быть сопоставимы или даже превышать их потенциал.

Согласно данным современных исследований, miRNA-125b может также ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, ингибируя экспрессию белков RASSF1 и KLF3 [42, 43]. A.S. Youmi и соавт. [42] показали, что miRNA-125b-5p является чувствительным к ишемическому стрессу протектором против апоптоза кардиомиоцитов. Кардиомиоциты, лишённые miRNA-125b-5p, проявляли повышенную восприимчивость к апоптозу, индуцированному стрессом, в то время как кардиомиоциты, сверхэкспрессирующие miRNA-125b-5p, характеризовались повышенной передачей сигналов протеинкиназы B (Akt), способствующей выживанию. Потеря функции miRNA-125b-5p в сердце мыши вызывала аномалии в сердечной структуре и нарушение сердечной функции после ОИМ. Авторами [42] продемонстрировано, что улучшение структуры и функции сердца, вызванное miRNA-125b-5p, частично связано с репрессией проапоптотических генов *BAK1* и *KLF13* в кардиомиоцитах. Данные исследования показали ключевую роль miRNA-125b-5p в регуляции выживаемости этих клеток во время ОИМ.

РОЛЬ miRNA-125 ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА

Фиброз миокарда, который обычно возникает после инфаркта миокарда, служит основным фактором, участвующим в процессе ремоделирования желудочков

и последующего прогрессирования сердечной недостаточности (CH) [44].

Текущие исследования продемонстрировали, что различные miRNAs, в том числе и miRNA-125b, играют важную роль при фиброзе [11, 15].

Z.D. Bie с коллегами [45] показали, что трансфекция миметиков miR-125b в сердечные фибробласты (СФ) приводила к значительному увеличению экспрессии маркера миофибробластов — альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) — и белка цитоскелета винкулина, в то время как трансфекция ингибиторов miRNA-125b обуславливала противоположный эффект. Анализ предполагаемых генов-мишеней СФ для miRNA-125b показал, что miRNA-125b специфически ингибировала экспрессию секретлируемого белка 5, родственного frizzled (SFRP5). В СФ SFRP5 ингибировал экспрессию α -SMA и коллагена I и III типов, в то время как miRNA-125b стимулировала экспрессию данных белков. miRNA-125b способствовала пролиферации и миграции СФ и ингибировала их апоптоз, в то время как SFRP5 проявлял противоположные эффекты. Такие результаты показывают, что miRNA-125b может регулировать экспрессию SFRP5 и таким образом влиять на рост и активацию СФ. Следовательно, исследование [45] даёт важную информацию о возможных подходах к влиянию на фиброз после инфаркта миокарда.

Известно, что кольцевые RNA (circRNA) играют важную роль при фиброзе миокарда. В своем исследовании L.Y. Sun и коллеги [46] обнаружили, что circ_LAS1L подавляется у пациентов с ОИМ. circ_LAS1L напрямую связывалась с miRNA-125b, тем самым способствуя экспрессии SFRP5, ингибировала активацию, пролиферацию и миграцию СФ. Это свидетельствует в пользу того, что путь circ_LAS1L/miRNA-125b/SFRP5 может играть важную роль в процессе миокардиального фиброза.

miRNA-125 И ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Индукцированная ишемией/реперфузией гибель кардиомиоцитов является основным барьером, ограничивающим восстановление функции сердца у больных ОИМ. Активные формы кислорода, генерируемые митохондриями, приводят к гибели кардиомиоцитов при индуцированном ишемией/реперфузией повреждении (IRI) сердца. Согласно данным H. Ke и соавт. [47], miRNA-125a и miRNA-125b, возможно, являются ключевыми факторами, опосредующими IRI.

X. Wang и коллеги [48] выявили, что повышенная экспрессия miRNA-125b значительно уменьшала размер инфаркта миокарда, индуцированного IRI, и предотвращала индуцированное IRI снижение фракции выброса левого желудочка и фракционное укорочение левого желудочка. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией miRNA-125b продемонстрировали защиту сердца от IRI. Повышенная экспрессия miRNA-125b ослабляла

индуцированный IRI апоптоз миокарда и активность каспаз (CASP) 3, 7 и 8. Повышенная экспрессия miRNA-125b подавляла экспрессию транскрипционного фактора p53 и гена *BAK1* в миокарде. Кроме того, трансфекция лентивируса, экспрессирующего miRNA-125b, снижала фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6), и предотвращала индуцированную IRI активацию NF-κB. Авторы сделали вывод, что miRNA-125 защищает миокард от IRI, предотвращая p53-опосредованную передачу сигналов апоптоза и подавляя TRAF6-опосредованную активацию NF-κB.

L. Li с соавт. [49] обнаружили, что экспрессия длинной некодирующей RNA HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA) значительно снижалась в клетках H9c2 в ответ на окислительные стимулы. Нокдаун HOTAIR дополнительно ослаблял пролиферацию клеток H9c2 и ускорял их апоптоз при окислительном стрессе. Сверхэкспрессия HOTAIR защищала данные клетки от повреждений, вызванных окислительным стрессом. HOTAIR действовала как «губка» для miRNA-125. При окислительном стрессе после нокдауна HOTAIR ингибиторы miRNA-125 восстанавливали пролиферацию и миграцию H9c2. Матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2) была идентифицирована в качестве мишени miRNA-125. При окислительном стрессе нокдаун MMP-2 блокировал защитный эффект ингибиторов miRNA-125 на клетки H9c2. Также ингибирование HOTAIR усиливало вызванное окислительным стрессом повреждение клеток H9c2 через путь HOTAIR/miRNA-125/MMP-2. Таким образом, данное исследование идентифицировало новый регуляторный механизм пролиферации и апоптоза кардиомиоцитов в условиях окислительного стресса.

C. Luo с соавт. [50] показали, что снижение экспрессии circRNA PVT1 (circPVT1) значительно уменьшало зону повреждения при инфаркте миокарда и предотвращало вызванное им снижение фракции выброса левого желудочка. Выявлено, что miRNA-125b и miRNA-200a связаны с circPVT1. Активация miRNA-125b и miRNA-200a частично устраняет влияние circPVT1 на кардиомиоциты. Кроме того, пути p53/TRAF6, SIRT7, Keap1/Nrf2 и PDCD4 регулируются осью circPVT1/miRNA-125b/miRNA-200a. Таким образом, circPVT1 защищает миокард при IRI, предотвращая опосредованную miRNA-125b и miRNA-200a передачу сигналов апоптоза.

Целью исследования W. Hu и соавт. [51] стало изучение miRNA-125a-3p при рестенозировании артерий после интервенционных вмешательств. Количество miRNA-125a-3p в рестенозных артериях оказалось значительно ниже, чем в интактных артериях. Трансфекция миметиков miRNA-125a-3p в культивируемые VSMCs эффективно ингибировала пролиферацию и миграцию клеток. Авторами обнаружено, что рекомбинантная человеческая митоген-активируемая протеинкиназа 1 (MAPK1) является функциональной мишенью miRNA-125a-3p. Избыточная экспрессия miRNA-125a-3p значительно снижала вероятность

образования неоинтимальной мембраны. Таким образом, miRNA-125a-3p может эффективно предотвращать возникновение стеноза сосудов путём нацеливания на MAPK1.

Тиоредоксинредуктаза (TrxR) — антиоксидантный фермент, зависящий от никотинамидадениндинуклеотид-фосфата, играет жизненно важную роль в защите от окислительного стресса. F. Chen и соавт. [52] показали, что miRNA-125a подавляет экспрессию TrxR1, нацеливаясь на его 3'-UTR. Более того, H₂O₂ индуцирует экспрессию TrxR1 частично за счёт подавления miRNA-125a. Эти данные указывают на то, что miRNA-опосредованный посттранскрипционный механизм участвует в H₂O₂-индуцированной экспрессии TrxR1 в клетках эндотелия.

D. Svensson и соавт. [53] установили, что избыточная экспрессия miRNA-125a путём трансфекции имитаторами miRNA-125a снижала пролиферацию и жизнеспособность ЭК пупочной вены человека (HUVEC) и стимулировало апоптоз, о чем свидетельствует индуцированное miRNA-125a увеличение доли аннексин-V-позитивных клеток. Авторы также обнаружили, что миметик miRNA-125a подавлял антиапоптотический белок Bcl2 и активировал CASP 3. Данный факт подтверждает, что эти два белка представляют собой молекулярные мишени для miRNA-125a. Соответственно, трансфекция ингибитором miRNA-125a, подавляющим экспрессию miRNA-125a, способствует пролиферации и жизнеспособности HUVEC и снижает апоптоз. Важно отметить, что трансфекция ингибитором miRNA-125a также способствовала образованию трубочек HUVEC в матригеле. Авторы [53] заключили, что подавление miRNA-125a путём локальной трансфекции ингибитором miRNA-125a может быть новым способом усиления пролиферации и жизнеспособности ЭК, тем самым способствуя повторной эндотелизации, наблюдаемой в ответ на повреждение интимы.

Урокортин 1 и урокортин 2 (Ucn-1 и Ucn-2) обладают защитным действием против IRI. Однако об их роли в посттранскрипционной регуляции в процессе кардиопротекции известно немного [11]. Согласно данным I. Díaz с соавт. [54], Ucn-1 усиливал экспрессию miRNA-125a-3p, miRNA-324-3p и уменьшал экспрессию miRNA-139-3p. Эффект Ucn-1 включает активацию: 1) рецептора релизинг-фактора кортикотропина-2 (CRF); 2) белка непосредственно активируемого цАМФ 2 (Erac2) и 3) внеклеточных сигнал-регулируемых киназ (ERK1/2). Сверхэкспрессия miRNA-125a-3p, miRNA-324-3p и miRNA-139-3p способствовала нарушению регуляции экспрессии генов, участвующих в гибели клеток и апоптозе (*BRCA1*, *BIM*, *STAT2*), в передаче сигналов циклического аденозинмонофосфата (3'5'-cAMP) и Ca²⁺ (*PDE4a*, *CASQ1*), в клеточном стрессе (*NFAT5*, *XBPI*, *MAP3K12*) и в метаболизме (*CPT2*, *FoxO1*, *MTRF1*, *TAZ*). В целом эти данные раскрывают новую роль урокортина в защите миокарда, включая посттранскрипционную регуляцию с помощью miRNAs.

РОЛЬ miRNA-125 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Согласно данным В. Zhang и соавт. [55], экспрессия miRNA-125b была значительно снижена в тканях миокарда мышей с СН. Более того, активация miRNA-125b у таких мышей, которым вводили агомир-125b, эффективно улучшала сердечную функцию. Активация miRNA-125b значительно снизила уровень белков, связанных с апоптозом (CASP3 и Bax), и увеличила экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2. Ген *BAK1* был идентифицирован как прямая мишень miRNA-125b: сверхэкспрессия miRNA-125b эффективно уменьшала нарушение сердечной функции у мышей с СН путём нацеливания на него. Авторы пришли к выводу, что miRNA-125b/*BAK1* может быть потенциальной мишенью для диагностики и лечения СН.

А. Galluzzo с соавт. [56] провели анализ различных miRNAs у больных с прогрессирующей хронической СН. Шесть miRNAs (miRNA-210-3p, miRNA-22-5p, miRNA-22-3p, miRNA-21-3p, miRNA-339-3p и miRNA-125a-5p) значимо коррелировали с концентрацией NT-proBNP. В когорте поздних стадий СН идентифицировали три miRNAs (miRNA-125a-5p, miRNA-10b-5p и miRNA-9-5p), изменённые у пациентов с СН, достигших конечной точки (сердечной смерти, трансплантации сердца или имплантации искусственного сердца). Эти три miRNAs добавили значительную прогностическую силу шкале Barcelona Bio-HF — многопараметрическому инструменту стратификации риска СН.

miRNA-125: СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в несколько типов клеток при соответствующих условиях. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что внеклеточные везикулы, происходящие из МСК и известные как экзосомы, играют существенную роль в терапевтических эффектах этих клеток, главным образом перенося биологически активные факторы [57].

miRNA-125b-5p была высоко экспрессирована в профилях miRNAs внеклеточных везикул, выделенных из МСК, полученных из пуповинной крови и жировых тканей [58].

У мышей с дефицитом апополипротеина Е (ApoE)–/– F. Lin и соавт. [59] обнаружили, что экзосомальная miRNA-125b-5p из МСК костного мозга мышей уменьшает образование атеросклеротических бляшек путём подавления экспрессии сигнального пути MAP4K4.

С. Xiao с соавт. [60] показали, что после инфаркта миокарда трансплантация МСК или их экзосом может эффективно уменьшать аутофаговый поток, гибель

клеток и экспрессию p53. Таким образом, МСК и их экзосомы, вероятно, ингибируют аутофаговый поток и нацеливаются на p53 через miRNA-125b, тем самым ингибируя процесс апоптоза кардиомиоцитов, опосредованных этим геном.

Согласно данным С.С. Huang и соавт. [61], при ишемических состояниях МСК после предварительной гипоксии улучшали функциональный ангиогенез.

У мышей с инфарктом миокарда, получавших экзосомы МСК костного мозга после 72 ч гипоксии, показано уменьшение площади повреждения сердца. При гипоксии значительно увеличивалось содержание miRNA-125b-5p в экзосомах МСК костного мозга. Это, вероятнее всего, было обусловлено способностью miRNA-125b ингибировать экспрессию *p53* и *BAK1* в кардиомиоцитах [62].

Прогениторные клетки — стволовые клетки, детерминированные на дифференцировку в определённый тип клеток. Данные клетки в отличие от плюрипотентных стволовых клеток имеют стойкие биологические маркёры, которые позволяют отличить их и их потомство от клеток других типов [11]. Способность к пролиферации у прогениторных клеток ниже, чем у плюрипотентных стволовых клеток [11]. Прогениторные клетки сердца (СПК) обладают способностью регенерировать у пациентов после инфаркта миокарда, что представляет собой многообещающий подход к лечению СН, вызванной этим заболеванием. Известно, что гипоксическая среда необходима для пролиферации СПК [11, 63].

В своей работе L. Li и коллеги [64] обнаружили, что индуцированная CoCl₂ (дихлорид кобальта) гипоксия может способствовать пролиферации и миграции СПК. Ингибитор miRNA-125 восстанавливал пролиферацию и миграцию этих клеток после нокдауна некодирующей RNA MALAT1 в условиях гипоксии. Обнаружено, что бифункциональная аргининдеметилаза и лизилгидроксилаза JMJD6 являются мишенью miRNA-125. Нокдаун JMJD6 блокировал защитное действие ингибитора miRNA-125 на СПК при гипоксии. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что при гипоксии MALAT1 может модулировать пролиферацию и миграцию СПК при участии оси miR-125/JMJD6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день многие доклинические исследования идентифицировали miRNAs, которые потенциально могут регулировать различные сложные клеточные процессы, в том числе и при сердечно-сосудистой патологии. Однако по-прежнему отсутствует подробная информация о функциональной значимости экспрессии miRNAs и их регуляторных механизмах. Поскольку одна miRNA способна одновременно нацеливаться на несколько генов через различные сигнальные пути,

манипулирование экспрессией конкретной miRNA может повлиять на весь биологический процесс и представлять риск неизвестных патологических исходов. Любые вмешательства на основе miRNAs должны быть тщательно разработаны и спланированы с целью обеспечения их безопасности.

Все больше исследований показывают, что семейство miRNA-125 связано с развитием сердца. Кроме того, обнаружено, что miRNA-125 играют важную роль при патофизиологических состояниях сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, индуцированное ишемией/реперфузией повреждение сердца, фиброз миокарда, повреждение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов. Однако при различных патологических процессах одни и те же члены семейства miRNA-125 играют разные роли. Например, сверхэкспрессия miRNA-125b в кардиомиоцитах может ингибировать их апоптоз и воспалительную реакцию. В то же время miRNA-125b является регулятором сердечного фиброза, её сверхэкспрессия в сердечных фибробластах может усилить их пролиферацию. Поэтому при патологических состояниях избыток miRNA-125b усугубляет фиброз миокарда и его ремоделирование, разрушает первоначальную морфологическую структуру сердца, нарушает процессы неоваскуляризации, усугубляет апоптоз кардиомиоцитов в повреждённой области. Оптимальная доза и время терапевтического вмешательства с использованием членов семейства miRNA-125, их ингибиторов и миметиков должны быть тщательно определены, чтобы избежать побочных реакций. Расширенное и точное понимание функций miRNA-125 в генных регуляторных сетях, связанных с сердечно-сосудистой патологией, позволит разработать новые инновационные терапевтические стратегии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mensah G., Roth G., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 74, N 20. P. 2529–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
2. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
3. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 5. С. 83–86. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186
5. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, редактирование; Е.В. Резник — редактирование; И.Е. Байкова, М.Ф. Ахмедова, А.В. Бутенко, Б.З. Балагова, А.В. Модестова, И.А. Котикова — поиск литературных источников; Р.К. Валиев — научное консультирование; И.Г. Никитин — редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work: A.M. Alieva, conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; N.V. Teplova, collaboration of authors, text editing; E.V. Reznik, text editing; I.E. Baykova, M.F. Akhmedova, A.V. Butenko, B.Z. Balagova, A.V. Modestova, I.A. Kotikova, search for literary sources; R.K. Valiev, scientific advice; I.G. Nikitin, text editing, approval of the final manuscript.

- у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 9. С. 145–149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
6. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
7. Song Z., Gao R., Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease // *Rev Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 57–64. doi: 10.31083/j.rcm.2020.01.577
8. Kalayinia S., Arjmand F., Maleki M., et al. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease // *Cardiovasc Pathol*. 2021. Vol. 50. P. 107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296
9. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 1. С. 66–71. doi: 10.18087/cardio.2018.1.10083

10. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // *Терапия*. 2022. Т. 8, № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
11. Wang Y., Tan J., Wang L., et al. MiR-125 family in cardiovascular and cerebrovascular diseases // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 799049. doi: 10.3389/fcell.2021.799049
12. Kong A.S., Lai K.S., Lim S.E., et al. MiRNA in ischemic heart disease and its potential as biomarkers: a comprehensive review // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 16. P. 9001. doi: 10.3390/ijms23169001
13. Vegter E., van der Meer P., de Windt L.J., et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy // *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18, N 5. P. 457–468. doi: 10.1002/ejhf.495
14. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J.L., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units // *Genome Res*. 2004. Vol. 14, N 10A. P. 1902–1910. doi: 10.1101/gr.2722704
15. Siasos G., Bletsas E., Stampouloglou P.K., et al. MicroRNAs in cardiovascular disease // *Hellenic J Cardiol*. 2020. Vol. 61, N 3. P. 165–173. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.003
16. Nader J., Metzinger L., Maitrias P., et al. Aortic valve calcification in the era of non-coding RNAs: the revolution to come in aortic stenosis management? // *Noncoding RNA Res*. 2020. Vol. 5, N 2. P. 41–47. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.02.005
17. Bousquet M., Nguyen D., Chen C., et al. MicroRNA-125b transforms myeloid cell lines by repressing multiple mRNA // *Haematologica*. 2012. Vol. 97, N 11. P. 1713–1721. doi: 10.3324/haematol.2011.061515
18. Wang J., Wang Z., Li G. MicroRNA-125 in immunity and cancer // *Cancer Lett*. 2019. Vol. 454. P. 134–145. doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.015
19. Li G., So A.V., Sookram R., et al. Epigenetic silencing of miR-125b is required for normal B-cell development // *Blood*. 2018. Vol. 131, N 17. P. 1920–1930. doi: 10.1182/blood-2018-01-824540
20. Mehta A., Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic // *Nat Rev Immunol*. 2016. Vol. 16, N 5. P. 279–294. doi: 10.1038/nri.2016.40
21. Chen C.Y., Lee D.S., Choong O.K., et al. Cardiac-specific microRNA-125b deficiency induces perinatal death and cardiac hypertrophy // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 2377. doi: 10.1038/s41598-021-81700-y
22. Deng S., Zhang Y., Xu C., et al. MicroRNA-125b-2 overexpression represses ectodermal differentiation of mouse embryonic stem cells // *Int J Mol Med*. 2015. Vol. 36, N 2. P. 355–362. doi: 10.3892/ijmm.2015.2238
23. Grodecka-Szwajkiewicz D., Ulanczyk Z., Zagrodnik E., et al. Differential secretion of angiopoietic factors and expression of microRNA in umbilical cord blood from healthy appropriate-for-gestational-age preterm and term newborns—in search of biomarkers of angiogenesis-related processes in preterm birth // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 4. P. 1305. doi: 10.3390/ijms21041305
24. Wong S.S., Ritner C., Ramachandran S., et al. miR-125b promotes early germ layer specification through Lin28/let-7d and preferential differentiation of mesoderm in human embryonic stem cells // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 4. P. e36121. doi: 10.1371/journal.pone.0036121
25. Che P., Liu J., Shan Z., et al. MiR-125a-5p impairs endothelial cell angiogenesis in aging mice via RTEF-1 downregulation // *Aging Cell*. 2014. Vol. 13, N 5. P. 926–934. doi: 10.1111/ace.12252
26. Cheng N.L., Chen X., Kim J., et al. MicroRNA-125b modulates inflammatory chemokine CCL4 expression in immune cells and its reduction causes CCL4 increase with age // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14, N 2. P. 200–208. doi: 10.1111/ace.12294
27. Xu C.R., Fang Q.J. Inhibiting glucose metabolism by miR-34a and miR-125b protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death // *Arq Bras Cardiol*. 2021. Vol. 116, N 3. P. 415–422. doi: 10.36660/abc.20190529
28. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16, № 1. С. 64–72. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
29. Maitrias P., Metzinger-Le Meuth V., Massy Z., et al. MicroRNA deregulation in symptomatic carotid plaque // *J Vasc Surg*. 2015. Vol. 62, N 5. P. 1245–1250. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.136
30. Lu J.B., Yao X.X., Xiu J.C., Hu Y.W. MicroRNA-125b-5p attenuates lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production by targeting inhibiting LACTB in THP-1 macrophages // *Arch Biochem Biophys*. 2016. Vol. 590. P. 64–71. doi: 10.1016/j.abb.2015.11.007
31. Zhaolin Z., Jiaojiao C., Peng W., et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway // *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234, N 5. P. 7475–7491. doi: 10.1002/jcp.27509
32. Wen P., Cao H., Fang L., et al. miR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment // *Exp Cell Res*. 2014. Vol. 322, N 2. P. 302–312. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.01.025
33. Cao C., Zhang H., Zhao L., et al. MiR-125b targets DNMT3b and mediates p53 DNA methylation involving in the vascular smooth muscle cells proliferation induced by homocysteine // *Exp Cell Res*. 2016. Vol. 347, N 1. P. 95–104. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.07.007
34. Wang X., Chen S., Gao Y., et al. MicroRNA-125b inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by platelet-derived growth factor BB // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22, N 2. P. 791. doi: 10.3892/etm.2021.10223
35. Gareri C., Iaconetti C., Sorrentino S., et al. MiR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1 // *J Mol Biol*. 2017. Vol. 429, N 12. P. 1817–1828. doi: 10.1016/j.jmb.2017.05.008
36. Zhou H., Lin S., Hu Y., et al. MiR-125a-5p and miR-7 inhibits the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cell by targeting EGFR // *Mol Med Rep*. 2021. Vol. 24, N 4. P. 708. doi: 10.3892/mmr.2021.12347
37. Zheng X., Wu Z., Xu K., et al. Interfering histone deacetylase 4 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells via regulating MEG3/miR-125a-5p/IRF1 // *Cell Adh Migr*. 2019. Vol. 13, N 1. P. 41–49. doi: 10.1080/19336918.2018.1506653
38. Ye D., Lou G.N., Li A.C., et al. MicroRNA-125a-mediated regulation of the mevalonate signaling pathway contributes to high glucose-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells // *Mol Med Rep*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 165–174. doi: 10.3892/mmr.2020.11077
39. Vigili de Kreutzenberg S., Giannella A., Ceolotto G., et al. A miR-125/Sirtuin-7 pathway drives the pro-calcific potential of myeloid cells in diabetic vascular disease // *Diabetologia*. 2022. Vol. 65, N 9. P. 1555–1568. doi: 10.1007/s00125-022-05733-2

40. 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 // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 14925. doi: 10.1038/srep14925
41. Jia K., Shi P., Han X., et al. Diagnostic value of miR-30d-5p and miR-125b-5p in acute myocardial infarction // *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 184–194. doi: 10.3892/mmr.2016.5246
42. Bayoumi A.S., Park K.M., Wang Y., et al. A carvedilol-responsive microRNA, miR-125b-5p protects the heart from acute myocardial infarction by repressing pro-apoptotic bak1 and klf13 in cardiomyocytes // *J Mol Cell Cardiol*. 2018. Vol. 114. P. 72–82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.003
43. Xiaochuan B., Qianfeng J., Min X., Xiao L. RASSF1 promotes cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction and is regulated by miR-125b // *J Cell Biochem*. 2020. Vol. 121, N 1. P. 489–496. doi: 10.1002/jcb.29236
44. Dufey C., Daskalopoulos E.P., Castanares-Zapatero D., et al. AMPK α 1 deletion in myofibroblasts exacerbates post-myocardial infarction fibrosis by a connexin 43 mechanism // *Basic Res Cardiol*. 2021. Vol. 116, N 1. P. 10. doi: 10.1007/s00395-021-00846-y
45. Bie Z.D., Sun L.Y., Geng C.L., et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts // *Cell Biol Int*. 2016. Vol. 40, N 11. P. 1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
46. Sun L.Y., Zhao J.C., Ge X.M., et al. Circ_LAS1L regulates cardiac fibroblast activation, growth, and migration through miR-125b/SFRP5 pathway // *Cell Biochem Funct*. 2020. Vol. 38, N 4. P. 443–450. doi: 10.1002/cbf.3486
47. Ke H., Zhang X., Cheng L., et al. Bioinformatic analysis to explore key genes associated with brain ischemia-reperfusion injury in rats // *Int J Neurosci*. 2019. Vol. 129, N 10. P. 945–954. doi: 10.1080/00207454.2019.1595615
48. Wang X., Ha T., Zou J., et al. MicroRNA-125b protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via targeting p53-mediated apoptotic signalling and TRAF6 // *Cardiovasc Res*. 2014. Vol. 102, N 3. P. 385–395. doi: 10.1093/cvr/cvu044
49. Li L., Zhang M., Chen W., et al. LncRNA-HOTAIR inhibition aggravates oxidative stress-induced H9c2 cells injury through suppression of MMP2 by miR-125 // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018. Vol. 50, N 10. P. 996–1006. doi: 10.1093/abbs/gmy102
50. Luo C., Ling G.X., Lei B.F., et al. Circular RNA PVT1 silencing prevents ischemia-reperfusion injury in rat by targeting microRNA-125b and microRNA-200a // *J Mol Cell Cardiol*. 2021. Vol. 159. P. 80–90. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.05.019
51. Hu W., Chang G., Zhang M., et al. MicroRNA-125a-3p affects smooth muscle cell function in vascular stenosis // *J Mol Cell Cardiol*. 2019. Vol. 136. P. 85–94. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.014
52. Chen F., Liu H., Wu J., et al. MiR-125a suppresses TrxR1 expression and is involved in H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells // *J Immunol Res*. 2018. Vol. 2018. P. 6140320. doi: 10.1155/2018/6140320
53. Svensson D., Gidlöf O., Turczyńska K.M., et al. Inhibition of microRNA-125a promotes human endothelial cell proliferation and viability through an antiapoptotic mechanism // *J Vasc Res*. 2014. Vol. 51, N 3. P. 239–245. doi: 10.1159/000365551
54. Díaz I., Calderón-Sánchez E., Toro R.D., et al. miR-125a, miR-139 and miR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 8898. doi: 10.1038/s41598-017-09198-x
55. Zhang B., Mao S., Liu X., et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure // *Mol Med*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 72. doi: 10.1186/s10020-021-00328-w
56. Galluzzo A., Gallo S., Pardini B., et al. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, N 4. P. 2907–2919. doi: 10.1002/ehf2.13371
57. Liu H., Deng S., Han L., et al. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2022. Vol. 209 (Pt 1). P. 112163. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.112163
58. Nazari-Shafti T.Z., Neuber S., Duran A.G., et al. MiRNA profiles of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stromal cells—can they predict potential off-target effects? // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, N 9. P. 1353. doi: 10.3390/biom10091353
59. Lin F., Zhang S., Liu X., Wu M. Mouse bone marrow derived mesenchymal stem cells-secreted exosomal microRNA-125b-5p suppresses atherosclerotic plaque formation via inhibiting Map4k4 // *Life Sci*. 2021. Vol. 274. P. 119249. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119249
60. Xiao C., Wang K., Xu Y., et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts via the exosomal transfer of miR-125b // *Circ Res*. 2018. Vol. 123, N 5. P. 564–578. doi: 10.1161/circresaha.118.312758
61. Huang C.C., Chen D.Y., Wei H.J., et al. Hypoxia-induced therapeutic neovascularization in a mouse model of an ischemic limb using cell aggregates composed of HUVECs and cbMSCs // *Biomaterials*. 2013. Vol. 34, N 37. P. 9441–9450. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.010
62. Zhu L.P., Tian T., Wang J.Y., et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction // *Theranostics*. 2018. Vol. 8, N 22. P. 6163–6177. doi: 10.7150/thno.28021
63. Herrero D., Albericio G., Higuera M., et al. The vascular niche for adult cardiac progenitor cells // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, N 5. P. 882. doi: 10.3390/antiox11050882
64. Li L., Wang Q., Yuan Z., et al. LncRNA-MALAT1 promotes CPC proliferation and migration in hypoxia by up-regulation of JMJD6 via sponging miR-125 // *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Vol. 499, N 3. P. 711–718. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.216

REFERENCES

1. Mensah G, Roth G, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
2. Alieva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

3. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: current and future. *Kardiologija*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83–86. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186
5. Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(9):145–149. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
6. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
7. Song Z, Gao R, Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(1):57–64. doi: 10.31083/j.rcm.2020.01.577
8. Kalayinia S, Arjmand F, Maleki M, et al. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296
9. Romakina VV, Zhiron IV, Nasonova SN, et al. MicroRNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. *Kardiologija*. 2018;58(1):66–71. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2018.1.1008
10. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;8(1):60–70. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
11. Wang Y, Tan J, Wang L, et al. MiR-125 family in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:799049. doi: 10.3389/fcell.2021.799049
12. Kong AS, Lai KS, Lim SE, et al. MiRNA in ischemic heart disease and its potential as biomarkers: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9001. doi: 10.3390/ijms23169001
13. Vegter E, van der Meer P, de Windt LJ, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):457–468. doi: 10.1002/ejhf.495
14. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst J, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004;14(10A):1902–1910. doi: 10.1101/gr.2722704
15. Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(3):165–173. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.003
16. Nader J, Metzinger L, Maitrias P, et al. Aortic valve calcification in the era of non-coding RNAs: the revolution to come in aortic stenosis management? *Noncoding RNA Res*. 2020;5(2):41–47. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.02.005
17. Bousquet M, Nguyen D, Chen C, et al. MicroRNA-125b transforms myeloid cell lines by repressing multiple mRNA. *Haematologica*. 2012;97(11):1713–1721. doi: 10.3324/haematol.2011.061515
18. Wang J, Wang Z, Li G. MicroRNA-125 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. 2019;454:134–145. doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.015
19. Li G, So AV, Sookram R, et al. Epigenetic silencing of miR-125b is required for normal B-cell development. *Blood*. 2018;131(17):1920–1930. doi: 10.1182/blood-2018-01-824540
20. Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(5):279–294. doi: 10.1038/nri.2016.40
21. Chen CY, Lee DD, Choong OK, et al. Cardiac-specific microRNA-125b deficiency induces perinatal death and cardiac hypertrophy. *Sci Rep*. 2021;11(1):2377. doi: 10.1038/s41598-021-81700-y
22. Deng S, Zhang Y, Xu C, et al. MicroRNA-125b-2 overexpression represses ectodermal differentiation of mouse embryonic stem cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(2):355–362. doi: 10.3892/ijmm.2015.2238
23. Grodecka-Szwajkiewicz D, Ulanczyk Z, Zagrodnik E, et al. Differential secretion of angiopoietic factors and expression of microRNA in umbilical cord blood from healthy appropriate-for-gestational-age preterm and term newborns-in search of biomarkers of angiogenesis-related processes in preterm birth. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1305. doi: 10.3390/ijms21041305
24. Wong SS, Ritner C, Ramachandran S, et al. MiR-125b promotes early germ layer specification through Lin28/let-7d and preferential differentiation of mesoderm in human embryonic stem cells. *PLoS One*. 2012;7(4):e36121. doi: 10.1371/journal.pone.0036121
25. Che P, Liu J, Shan Z, et al. MiR-125a-5p impairs endothelial cell angiogenesis in aging mice via RTEF-1 downregulation. *Aging Cell*. 2014;13(5):926–934. doi: 10.1111/acer.12252
26. Cheng NL, Chen X, Kim J, et al. MicroRNA-125b modulates inflammatory chemokine CCL4 expression in immune cells and its reduction causes CCL4 increase with age. *Aging Cell*. 2015;14(2):200–208. doi: 10.1111/acer.12294
27. Xu CR, Fang QJ. Inhibiting glucose metabolism by miR-34a and miR-125b protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):415–422. doi: 10.36660/abc.20190529
28. Sergienko IV, Ansheles AA. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):64–72. (In Russ). doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
29. Maitrias P, Metzinger-Le Meuth V, Massy Z, et al. MicroRNA deregulation in symptomatic carotid plaque. *J Vasc Surg*. 2015;62(5):1245–1250. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.136
30. Lu JB, Yao XX, Xiu JC, Hu YW. MicroRNA-125b-5p attenuates lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production by targeting inhibiting LACTB in THP-1 macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2016;590:64–71. doi: 10.1016/j.abb.2015.11.007
31. Zhaolin Z, Jiaojiao C, Peng W, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):7475–7491. doi: 10.1002/jcp.27509
32. Wen P, Cao H, Fang L, et al. miR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment. *Exp Cell Res*. 2014;322(2):302–312. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.01.025
33. Cao C, Zhang H, Zhao L, et al. MiR-125b targets DNMT3b and mediates p53 DNA methylation involving in the vascular smooth muscle cells proliferation induced by homocysteine. *Exp Cell Res*. 2016;347(1):95–104. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.07.007
34. Wang X, Chen S, Gao Y, et al. MicroRNA-125b inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by platelet-derived growth factor BB. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):791. doi: 10.3892/etm.2021.10223
35. Gareri C, Iaconetti C, Sorrentino S, et al. MiR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1. *J Mol Biol*. 2017;429(12):1817–1828. doi: 10.1016/j.jmb.2017.05.008

36. Zhou H, Lin S, Hu Y, et al. MiR-125a-5p and miR-7 inhibits the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cell by targeting EGFR. *Mol Med Rep.* 2021;24(4):708. doi: 10.3892/mmr.2021.12347
37. Zheng X, Wu Z, Xu K, et al. Interfering histone deacetylase 4 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells via regulating MEG3/miR-125a-5p/IRF1. *Cell Adh Migr.* 2019;13(1): 41–49. doi: 10.1080/19336918.2018.1506653
38. Ye D, Lou GN, Li AC, et al. MicroRNA-125a-mediated regulation of the mevalonate signaling pathway contributes to high glucose-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2020;22(1):165–174. doi: 10.3892/mmr.2020.11077
39. Vigili de Kreutzenberg S, Giannella A, Ceolotto G, et al. A miR-125/Sirtuin-7 pathway drives the pro-calcific potential of myeloid cells in diabetic vascular disease. *Diabetologia.* 2022;65(9):1555–1568. doi: 10.1007/s00125-022-05733-2
40. Ding X, Ge P, Liu Z, 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
41. Jia K, Shi P, Han X, et al. Diagnostic value of miR-30d-5p and miR-125b-5p in acute myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2016;14(1):184–194. doi: 10.3892/mmr.2016.5246
42. Bayoumi AS, Park KM, Wang Y, et al. A carvedilol-responsive microRNA, miR-125b-5p protects the heart from acute myocardial infarction by repressing pro-apoptotic bak1 and klf13 in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;114:72–82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.003
43. Xiaochuan B, Qianfeng J, Min X, Xiao L. RASSF1 promotes cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction and is regulated by miR-125b. *J Cell Biochem.* 2020;121(1):489–496. doi: 10.1002/jcb.29236
44. Dufeys C, Daskalopoulos EP, Castanares-Zapatero D, et al. AMPK α 1 deletion in myofibroblasts exacerbates post-myocardial infarction fibrosis by a connexin 43 mechanism. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):10. doi: 10.1007/s00395-021-00846-y
45. Bie ZD, Sun LY, Geng CL, et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts. *Cell Biol Int.* 2016;40(11):1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
46. Sun LY, Zhao JC, Ge XM, et al. Circ_LAS1L regulates cardiac fibroblast activation, growth, and migration through miR-125b/SFRP5 pathway. *Cell Biochem Funct.* 2020;38(4):443–450. doi: 10.1002/cbf.3486
47. Ke H, Zhang X, Cheng L, et al. Bioinformatic analysis to explore key genes associated with brain ischemia-reperfusion injury in rats. *Int J Neurosci.* 2019;129(10):945–954. doi: 10.1080/00207454.2019.1595615
48. Wang X, Ha T, Zou J, et al. MicroRNA-125b protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via targeting p53-mediated apoptotic signalling and TRAF6. *Cardiovasc Res.* 2014;102(3): 385–395. doi: 10.1093/cvr/cvu044
49. Li L, Zhang M, Chen W, et al. LncRNA-HOTAIR inhibition aggravates oxidative stress-induced H9c2 cells injury through suppression of MMP2 by miR-125. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018;50(10):996–1006. doi: 10.1093/abbs/gmy102
50. Luo C, Ling GX, Lei BF, et al. Circular RNA PVT1 silencing prevents ischemia-reperfusion injury in rat by targeting microRNA-125b and microRNA-200a. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;159: 80–90. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.05.019
51. Hu W, Chang G, Zhang M, et al. MicroRNA-125a-3p affects smooth muscle cell function in vascular stenosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:85–94. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.014
52. Chen F, Liu H, Wu J, et al. miR-125a suppresses TrxR1 expression and is involved in H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells. *J Immunol Res.* 2018;2018:6140320. doi: 10.1155/2018/6140320
53. Svensson D, Gidlöf O, Turczyńska KM, et al. Inhibition of microRNA-125a promotes human endothelial cell proliferation and viability through an antiapoptotic mechanism. *J Vasc Res.* 2014;51(3):239–245. doi: 10.1159/000365551
54. Díaz I, Calderón-Sánchez E, Toro RD, et al. miR-125a, miR-139 and miR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep.* 2017;7(1):8898. doi: 10.1038/s41598-017-09198-x
55. Zhang B, Mao S, Liu X, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure. *Mol Med.* 2021;27(1):72. doi: 10.1186/s10020-021-00328-w
56. Galluzzo A, Gallo S, Pardini B, et al. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2907–2919. doi: 10.1002/ehf2.13371
57. Liu H, Deng S, Han L, et al. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;209(Pt 1):112163. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.112163
58. Nazari-Shafti T, Neuber S, Duran A, et al. MiRNA profiles of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stromal cells—can they predict potential off-target effects? *Biomolecules.* 2020;10(9):1353. doi: 10.3390/biom10091353
59. Lin F, Zhang S, Liu X, Wu M. Mouse bone marrow derived mesenchymal stem cells-secreted exosomal microRNA-125b-5p suppresses atherosclerotic plaque formation via inhibiting Map4k4. *Life Sci.* 2021;274:119249. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119249
60. Xiao C, Wang K, Xu Y, et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts via the exosomal transfer of miR-125b. *Circ Res.* 2018;123(5):564–578. doi: 10.1161/circresaha.118.312758
61. Huang CC, Chen DY, Wei HJ, et al. Hypoxia-induced therapeutic neovascularization in a mouse model of an ischemic limb using cell aggregates composed of HUVECs and cbMSCs. *Biomaterials.* 2013;34(37):9441–9450. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.010
62. Zhu LP, Tian T, Wang JY, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction. *Theranostics.* 2018;8(22):6163–6177. doi: 10.7150/thno.28021
63. Herrero D, Albericio G, Higuera M, et al. The vascular niche for adult cardiac progenitor cells. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):882. doi: 10.3390/antiox11050882
64. Li L, Wang Q, Yuan Z, et al. LncRNA-MALAT1 promotes CPC proliferation and migration in hypoxia by up-regulation of JMJD6 via sponging miR-125. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;499(3): 711–718. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.216

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-7181-4680;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Байкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Ахмедова Мадина Фатхуллаевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-6184-6742;
eLibrary SPIN: 7395-4676;
e-mail: drmadina@yandex.ru

Бутенко Алексей Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-4390-9276;
eLibrary SPIN: 6880-2039;
e-mail: callcenter@ckbran.ru

Балагова Бэла Зауровна, ординатор;
ORCID: 0009-0009-4556-1534;
e-mail: 3088919@mail.ru

Модестова Анна Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-7980-5500;
eLibrary SPIN: 7599-3170;
e-mail: a.modestowa@yandex.ru

Котикова Ирина Александровна, студент;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Валиев Рамиз Камрадинович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-1613-3716;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: radiosurgery@bk.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Natalia V. Teplova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-7181-4680;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Madina F. Akhmedova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6184-6742;
eLibrary SPIN: 7395-4676;
e-mail: drmadina@yandex.ru

Aleksey V. Butenko, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-4390-9276;
eLibrary SPIN: 6880-2039;
e-mail: callcenter@ckbran.ru

Bela Z. Balagova, intern;
ORCID: 0009-0009-4556-1534;
e-mail: 3088919@mail.ru

Anna V. Modestova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0002-7980-5500;
eLibrary SPIN: 7599-3170;
e-mail: a.modestowa@yandex.ru

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Ramiz K. Valiev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-1613-3716;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: radiosurgery@bk.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author