

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf111180>

МикроРНК-122 как новый игрок при сердечно-сосудистых заболеваниях

А.М. Алиева¹, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, И.Е. Байкова¹, Л.М. Шнахова², Г.Г. Тотолян¹, Р.К. Валиев³, Э.А. Скрипниченко¹, И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Идентификацию нового значимого уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты — miRNA — можно уверенно считать одним из наиболее выдающихся открытий современной науки. Стало очевидным, что подавление экспрессии генов под влиянием miRNA — исключительно важный универсальный механизм, широко вовлечённый в большинство внутриклеточных сигнальных путей. В обзоре представлены современные данные о роли miRNA-122 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Она позиционируется в качестве перспективного биологического маркера при кардиоваскулярной патологии, способствует воспалению, окислительному стрессу и апоптозу при сердечно-сосудистых заболеваниях. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают патофизиологическую роль miRNA-122 при фиброзе и дисфункции сердца. Гиперэкспрессия miRNA-122 усугубляет потерю аутофагии и усиливает воспаление, апоптоз, фиброз и дисфункцию сердца, которые опосредованы ангиотензином II. Необходимо рассматривать miRNA-122 не только в качестве перспективного диагностического и прогностического инструмента, но и в качестве мишени для современной медицины. Ингибирование miRNA-122 приводит к антифибротическим, антиапоптотическим, противовоспалительным, антиоксидантным и проаутофагическим эффектам. Необходимо её дальнейшее изучение для оценки реальных диагностических и терапевтических возможностей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; рибонуклеиновая кислота; воспаление; апоптоз; аутофагия; фиброз; ремоделирование; сердечная недостаточность.

Как цитировать:

Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Шнахова Л.М., Тотолян Г.Г., Валиев Р.К., Скрипниченко Э.А., Котикова И.А., Никитин И.Г. МикроРНК-122 как новый игрок при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 6. С. 451–463.

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf111180>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf111180>

miRNA-122 as a new player in cardiovascular disease

Amina M. Alieva¹, Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Irina E. Baykova¹,
Lidiya M. Shnakhova², Gayane G. Totolyan¹, Ramiz K. Valiev³,
Elina A. Skripnichenko¹, Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Identification of a new significant level of regulation of gene activity using small non-coding molecules of ribonucleic acid — miRNA — can be confidently considered as one of the most outstanding discoveries of modern science. It became clear that the suppression of gene expression caused by miRNA is an extremely important universal mechanism widely involved in most intracellular signaling pathways. Current data on the role of miRNA-122 in the development of cardiovascular diseases is included in this review. miRNA-122 is positioned as a promising biological marker in cardiovascular pathology. miRNA-122 promotes inflammation, oxidative stress, and apoptosis in cardiovascular disease. Clinical and experimental studies support the pathophysiological role of miRNA-122 in fibrosis and cardiac dysfunction. Overexpression of miRNA-122 exacerbates the loss of autophagy and enhances angiotensin II-mediated inflammation, apoptosis, fibrosis, and cardiac dysfunction. miRNA-122 should be considered not only as a promising diagnostic and prognostic tool, but also as a target for modern medicine. Inhibition of miRNA-122 results in antifibrotic, antiapoptotic, anti-inflammatory, antioxidant, and pro-autophagic effects. Further study is required to evaluate the real diagnostic and therapeutic potential of miRNA-122.

Keywords: cardiovascular disease; ribonucleic acid; inflammation; apoptosis; autophagy; fibrosis; remodeling; heart failure.

To cite this article:

Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baykova IE, Shnakhova LM, Totolyan GG, Valiev RK, Skripnichenko EA, Kotikova IA, Nikitin IG. miRNA-122 as a new player in cardiovascular disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2022;28(4):451–463.

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf111180>

Received: 03.10.2022

Accepted: 18.10.2022

Published: 25.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Идентификацию нового значимого уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК, ribonucleic acid, RNA) — микроРНК (miRNA) — можно уверенно считать одним из наиболее выдающихся открытий современной науки. Стало очевидным, что подавление экспрессии генов под влиянием miRNA — исключительно важный универсальный механизм, широко вовлечённый в большинство внутриклеточных сигнальных путей [1]. Дисбаланс данного механизма выявлен при самой разной патологии [1–3]. В настоящем обзоре представлены современные данные о роли miRNA-122 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, ScienceDirect. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи. Поиск выполняли по следующим ключевым словам: микроРНК-122, сердце, сердечно-сосудистые заболевания, miRNA-122, heart, cardiovascular diseases.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ miRNA-122

miRNAs — класс коротких (18–25 нуклеотидов, в среднем 22) некодирующих молекул РНК.

Первая miRNA, lin-4, обнаружена у *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) — свободноживущей почвенной нематоды длиной около 1 мм — в 1993 году [4]. lin-4 регулирует развитие *C. elegans* посредством связывания с miRNA lin-14 и угнетения экспрессии белка lin-14 [4]. Первая miRNA у человека (let-7) выявлена в 2000 году [5].

miRNAs принимают участие в эмбриогенезе, пролиферации и дифференцировке клеток, апоптозе, туморогенезе и других важных процессах [1, 3]. Они генерируются из первичных транскриптов (pri-miR), которые трансформируются эндонуклеазными комплексами в предшественники miRNA (pre-miR) и далее — в дуплекс из двух нитей miRNA (нити 5p и 3p) [6]. В большинстве случаев только одна из этих двух нитей (называемая направляющей, или зрелой, нитью) является стабильной и биологически активной. miRNAs способны модифицировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, связываясь с 3'-нетранслируемыми областями целевых матричных РНК и тем самым вызывая их деградацию или подавляя трансляцию [7]. Они часто имеют несколько мишеней в пределах одного биологического пути, тесно взаимодействуют друг с другом и нацелены как на активаторы, так и на ингибиторы функционального регулятора [8]. Таким образом, miRNAs — это своего рода механизм эпигенетической регуляции, который обеспечивает дополнительный контроль сложных процессов, таких как метаболизм, рост клеток, дифференцировка, реакция на стресс и ремоделирование тканей, а также стабильность биологических систем [1].

miRNA-122 является преобладающей miRNA в печени и регулирует ряд генов, связанных с холестерином и метаболизмом жирных кислот (ЖК) [9]. J. Krutzfeldt с соавт.

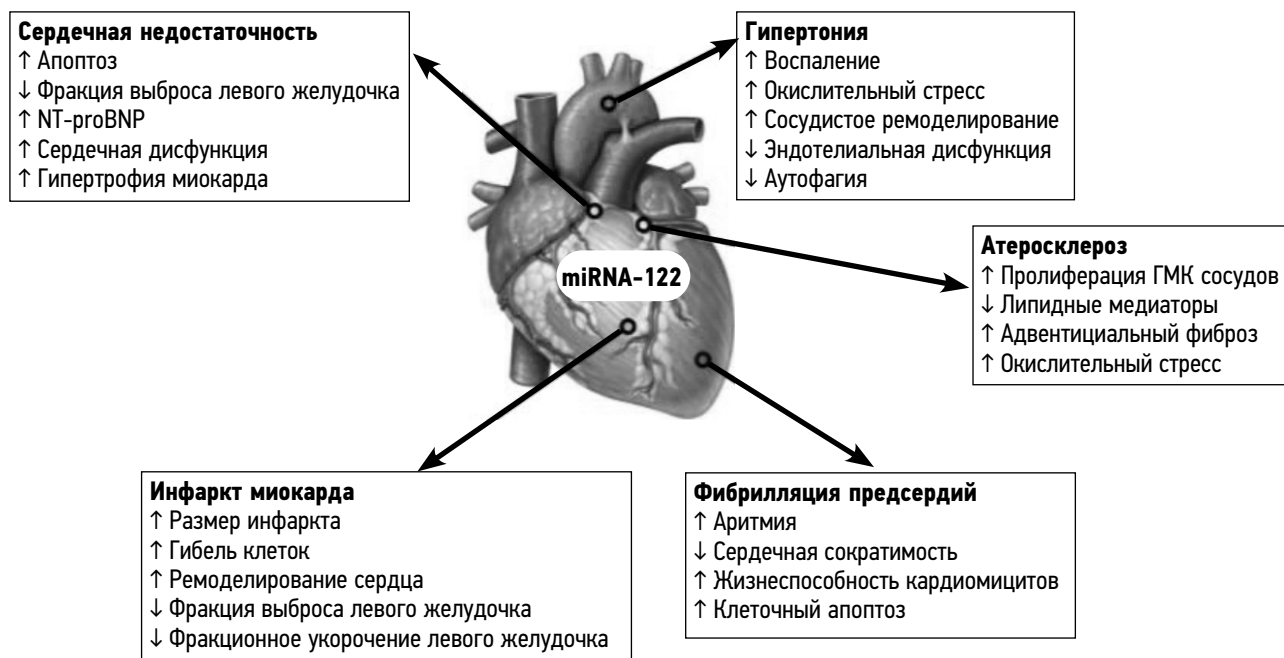


Рис. 1. Роль miRNA-122 при сердечно-сосудистых заболеваниях. Здесь: NT-proBNP — концевой N-отрезок мозгового натрийуретического пептида, ГМК — гладкомышечные клетки.

Fig. 1. The role of miRNA-122 in cardiovascular disease: NT-proBNP— N-terminal pro b-type natriuretic peptide, ГМК — smooth muscle cells.

показали [10], что у мышей ингибирование miRNA-122 с использованием антисмысловых олигонуклеотидов снижало уровень циркулирующего холестерина примерно на 25–35%, уменьшало синтез липидов в печени и усиливало окисление ЖК в печени. С. Fernandez-Hernando с соавт. [11] обнаружили, что miRNA-122 участвует в синтезе важных регуляторных ферментов, влияющих на биосинтез холестерина, секрецию липопротеинов очень низкой плотности и ЖК. Однако механизмы, с помощью которых miRNA-122 опосредует данные эффекты, остаются неизвестными [11–13].

Хотя биологические функции miRNA-122 до конца не изучены, выявлено, что при ССЗ данная miRNA участвует в воспалении, аутофагии, апоптозе, окислительном стрессе и фиброзе [12–16] (рис. 1).

Как известно, сиртуин 6 (SIRT6) является важным регулятором сердечно-сосудистого фиброза, ремоделирования и дисфункции сердца [12]. Авторами работы [12] обнаружено, что SIRT1, SIRT6, апелин (APLN), рецептор апелина (APLNR) и транскрипционный фактор FOXO3 являются мишенями miR-122. Как miRNA-122-3p, так и miRNA-122-5p широко экспрессируются в эндотелиальных клетках (ЭК), кардиомиоцитах, сердечных фибробластах, адипоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и адвентициальных клетках [12]. J.J. Song с соавт. [14], Z. Ma с соавт. [17], A.A. Pinar с соавт. [18], R. Xu с соавт. [19] обнаружили сердечный фиброз, систолическую дисфункцию сердца и его ремоделирование у крыс после поперечного сужения аорты и стимуляции ангиотензином II (Ang II), и данные эффекты были связаны с повышением уровня miRNA-122-5p и снижением уровня SIRT6, элабелы (elabela, ELA), ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) [20]. В ЭК, обработанных мочевой кислотой, введение miRNA-122 усиливало активность криопирин (NLRP3) [21]. X.H. Qu, K. Zhang [22] показали, что при ишемии-реперфузии почек miRNA-122-5p увеличивает степень фиброза, усиливает воспаление и апоптоз. Ингибиторы miRNA-122 предотвращали апоптоз и генерацию активных форм кислорода посредством усиления активности сигнального пути PTEN/PI3K/AKT (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью/фермент фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) [22]. Y. Wang с соавт. [23] показали, что концентрации фактора некроза опухоли α и количество макрофагов F4/80CD11b снижались у мышей с дефицитом miRNA-122. Согласно данным Y. Hu и соавт. [24], в клетках L02, предварительно обработанных олеиновой кислотой, лечение ингибитором miRNA-122 уменьшало накопление липидов и воспаление посредством ингибирования сигнального пути TLR4/MyD88/NF- κ Bp65 (толл-подобный рецептор 4/цитозольный адаптерный белок/ядерный транскрипционный фактор). Уровни miRNA-122 были повышены у мышей с фиброзом лёгких, и это было связано с усилением воспаления и ремоделированием лёгочных сосудов [25].

Важно отметить, что miRNA-122 функционирует как прогностический маркер фиброза и, по-видимому, стимулирует воспаление и окислительный стресс в сердце, кровеносных сосудах и печени [14, 19, 20, 24]. Показано, что miRNA-122 повышает концентрацию коллагена 1 α 1, коллагена 1 α 2, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 [24]. В совокупности эти результаты показывают, что miR-122-5p играет весомую роль при сердечно-сосудистом фиброзе, воспалении, апоптозе, ремоделировании миокарда и дисфункции сердца.

РОЛЬ miRNA-122 ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При артериальной гипертензии (АГ) miRNA-122 играет ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистого фиброза и эндотелиальной функции [14, 19, 26–28]. Согласно данным Y. Wang и соавт. [29], усиление активности Ang II значимо увеличивало экспрессию miRNA-122 в сердечных миоцитах. Введение ингибитора miR-122 эффективно предотвращало потерю аутофагии и увеличение клеточной пролиферации, миграции, апоптоза и сердечно-сосудистого фиброза, индуцированных Ang II посредством модуляции SIRT6-ELA-ACE2, LGR4 (богатые лейцином повторно содержащие рецепторы, связанные с G-белком)/ β -катенина и TGF- β 1-CTGF (фактор роста соединительной ткани)/NFAT5 (ядерный фактор активированных T-клеток) [12].

Согласно данным экспериментального исследования G.J. Weber и соавт. [26], miRNA-122 — независимый предиктор реноваскулярной гипертензии. Ингибирование miRNA-122 уменьшало экспрессию провоспалительного фактора Vach-1, моноцитарного хемотаксического белка 1 и коллагена 1 α 1 у стареющих мышей с Ang II-индуцированной АГ.

Y. Liu с соавт. [30] выявили, что miRNA-122-5p усиливает почечный фиброз, воспалительное и окислительное повреждение у гипертензивных крыс путём подавления экспрессии FOXO3. Кроме того, авторы обнаружили, что фармакологическое ингибирование miRNA-122-5p имеет потенциальное терапевтическое значение при гипертензивном повреждении почек и почечной патологии, связанной с фиброзом.

В работе [31] продемонстрировано, что активация miRNA-122 приводит к уменьшению уровня SIRT6. А как известно, сверхэкспрессия SIRT6 значительно повышает уровни фосфорилирования аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы (pAMPK α), ACE2 и снижает уровни фактора роста соединительной ткани CTGF, TGF- β 1, коллагена I типа и коллагена III типа. Это способствует уменьшению патологической гипертрофии, вызванной Ang II, фиброза миокарда, ультраструктурного повреждения сердца и его дисфункции при АГ.

J. Song с соавт. [32] изучали роль miRNA-122-5p при АГ. В культивируемых сердечных фибробластах крыс Ang II способствовал усилению клеточного онкоза, миграции, воспаления и окислительного стресса со снижением уровней APLN, ELA, ACE2 и GDF-15 (белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета). Введение ингибитора miRNA-122 оказывало положительное влияние на данные процессы. Авторы сделали вывод, что miRNA-122-5p усугубляет фиброз миокарда и дисфункцию у гипертензивных крыс путём модулирования передачи сигналов по пути ELA/APLN-ACE2-GDF-15.

H.G. Zhang и соавт. [33] провели клиническое исследование, посвящённое изучению miRNA-122 у молодых людей с АГ. Авторы показали, что у данной категории пациентов высокая экспрессия miRNA-122 способствовала эндотелиальной дисфункции за счёт подавления выработки CAT-1 — белка-транспортера катионных аминокислот 1. Исследователи пришли к выводу, что высокая экспрессия miRNA-122, по-видимому, является фактором риска эндотелиальной дисфункции при АГ.

miRNA-122 И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Было показано, что изменения уровней miRNA-122 связаны с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы [34–36].

В своем исследовании M.M. Refeat с соавт. [37] исследовали miRNA-33a и miRNA-122 у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Проведено изучение уровней экспрессии miRNA-33a и miRNA-122 в образцах сыворотки крови 100 пациентов с МС и 50 здоровых добровольцев. По сравнению с контрольной группой у пациентов с МС был значительно более высокий уровень сывороточной экспрессии miRNA-33a ($p < 0,001$) и miRNA-122 ($p = 0,0016$). Клинические параметры, такие как индекс массы тела, окружность запястья, масса тела, рост (все $p < 0,001$), общий холестерин ($p = 0,0115$) и триглицериды ($p = 0,0286$), были значительно выше у пациентов с МС по сравнению со здоровыми.

J. Lischka и соавт. [38] оценивали уровень циркулирующих miRNA-122 у детей с ожирением, который отрицательно коррелировал с концентрацией адипонектина в сыворотке крови и положительно — с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

A.L. Hess с соавт. [39] изучали, изменяются ли уровни miRNAs в крови после потери массы тела, обусловленной диетическим питанием, у 85 пациентов с алиментарным ожирением (средняя потеря составила 5,7 кг ($p < 0,001$)). Уровни miRNA-122-5p и miRNA-193a-5p снижались в ответ на потерю массы тела ($p < 0,01$). При этом отмечено статистически значимое увеличение концентраций miRNA-126a-3p и miRNA-222-3p. Кроме того, более

высокий уровень miRNA-122-5p до начала диеты наблюдался у участников исследования с ожирением по сравнению с участниками без него ($p < 0,01$).

miRNA-122 ПРИ ФИБРОЗЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА

Показано, что miRNA-122 участвует в процессах прогрессирования фиброза [14, 19, 26, 27, 40–43]. Сверхэкспрессия miRNA-122 ослабляет аутофагию и увеличивает клеточную миграцию, апоптоз, отложение внеклеточного матрикса, опосредованное ангиотензином [12].

Согласно данным W. Liang и соавт. [41], ингибирование miRNA-122 ослабляло патологическое ремоделирование сердца и уменьшало апоптоз клеток при ишемическом повреждении миокарда.

Полученные G. Song с соавт. [27] данные показали, что miRNA-122 частично ускоряет развитие гипертрофии кардиомиоцитов за счёт прямой регуляции пути FOXO3-кальцинейрин.

В работе Y. Wang с соавт. [29] установлено, что уровни циркулирующей экзосомальной miRNA-122 положительно связаны с дисфункцией сердца у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и повышенными концентрациями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

РОЛЬ miRNA-122 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ряд исследований показали, что уровни miRNA-122 повышены у пациентов с атеросклерозом и коррелируют с его тяжестью [44–46].

Y. Li с соавт. [46] на модели грызунов с дефицитом аполипопротеина Е, получавших западную диету, продемонстрировали, что экспрессия miRNA-122 была увеличена в ЭК аорты, кроме того, ингибитор miRNA-122 значительно подавлял ox-LDL-индуцированный апоптоз ЭК аорты (ox-LDL — окисленный липопротеин низкой плотности). Показано также, что X-сцепленный белок ингибитора апоптоза (XIAP) ингибировался miRNA-122 в ЭК и нокаут XIAP уменьшал проапоптотический эффект данной miRNA.

Согласно результатам исследования X. Wu с соавт. [47], ингибирование miRNA-122 предотвращает атеросклероз и регулирует NPAS3-опосредованный эндотелиально-мезенхимальный переход (NPAS3 — нейронный PAS-доманный белок 3).

Целью работы A. Šatrauskienė с соавт. [48] стало определение связи miRNAs с маркерами субклинического

атеросклероза (182 участника с риском развития ССЗ). Оценивали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту (AlxHR75), скорость пульсовой волны в аорте (AoPWV) и жёсткость сонных артерий. Статистический анализ показал, что miRNA-1, miRNA-133b и miRNA-133a были отрицательно связаны со средним значением CAVI, тогда как miRNA-122 была связана положительно; miRNA-1, miRNA-133b и miRNA-133a, а также miRNA-145 были отрицательно связаны с показателем AlxHR75. В моделях многомерной линейной регрессии miRNA-133b и miRNA-122 прогнозировали среднее значение CAVI, miRNA-133 — AlxHR75, а miRNA-122 — показателя AoPWV. Уровень miRNA-132 прогнозировал значение жёсткости правой сонной артерии, а уровень miRNA-1 — левой сонной артерии. Таким образом, кластер из четырёх miRNAs связан с субклиническим атеросклерозом у лиц с МС. В совокупности они могут иметь более существенное диагностическое или прогностическое значение, чем любая отдельная miRNA.

R. Badacz с соавт. [49], J.Y. Barraclough с соавт. [50] показали, что повышенная экспрессия miRNA-1-3p, miRNA-16-5p и miRNA-122-5p при острой ишемии может быть возможным фактором риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

H. Ling с соавт. [51] анализировали miRNA-122-5p в качестве биомаркера нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ОИМ) и определяли, положительно ли коррелирует показатель экспрессии miRNA-122-5p с тяжестью коронарного атеросклероза. В исследование были включены 34 пациента с ОИМ, 31 пациент с нестабильной стенокардией и 22 здоровых добровольца. Экспрессия miRNA-122-5p у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ была значительно выше, чем в контрольной группе. Обнаружено также, что miRNA-122-5p в сыворотке крови положительно коррелирует с тяжестью стеноза коронарных артерий (согласно шкале Gensini). Концентрация сывороточной miRNA-122-5p была значительно повышена у пациентов со стенозом коронарных артерий более 80%.

Циркулирующая miRNA-122-5p считается перспективным новым диагностическим биологическим маркером для пациентов с ОИМ, поскольку было обнаружено, что её уровни повышены у данной категории больных [50].

Согласно данным X.L. Yao с соавт. [52], экспрессия miRNA-122-5p в крови была увеличена у пациентов с ОИМ через 4, 8, 12 и 24 ч после его развития по сравнению с контрольной группой лиц без ОИМ и демонстрировала тенденцию, аналогичную динамике концентраций высокочувствительного тропонина I у пациентов с ОИМ.

Y. Wang и соавт. [53] оценивали потенциал циркулирующих miRNAs в качестве новых индикаторов ОИМ. У пациентов с ОИМ были повышены уровни miRNA-122-5p в крови ($p < 0,0001$), в то время как miRNA-22-5p — снижены ($p < 0,05$). Кроме того, обнаружены значимые корреляции

между miRNA-22-5p и miRNA-122-5p ($R=0,773$), miRNA-122-5p и изоферментом креатинфосфокиназы СК-МВ ($R=0,6296$). ROC-анализ показал, что miRNA-22-5p обладала значительным диагностическим потенциалом для прогнозирования ОИМ (площадь под кривой [AUC]=0,975).

Целью исследования N. Cortez-Dias и соавт. [54] было определить потенциал циркулирующей miRNA-122-5p в качестве биомаркера для ранней прогностической стратификации пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST). В исследование были включены 142 пациента с ИМпST, которым провели первичную ангиопластику. Уровни miRNA-1-3p, -122-5p, -133a-3p, -133b, -208b-3p и -499a-5p в крови измеряли во время катетеризации сердца. В течение 20,8 мес наблюдения 9 пациентов умерли, у 6 развился рецидив инфаркта миокарда и у 26 — другие неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Безсобытийная выживаемость была статистически значимо намного хуже у пациентов с более высоким соотношением miRNA-122-5p/miRNA-133b. Установлено, что соотношение miRNA-122-5p/miRNA-133b служит новым прогностическим лабораторным маркером для раннего выявления пациентов с ИМпST с более высоким риском развития серьёзных нежелательных явлений после первичного чрескожного коронарного вмешательства.

Исследование M. Hänninen и соавт. [55] посвящено оценке роли miRNA-21-5p, miRNA-122-5p и miRNA-320a-3p в прогнозировании риска кардиогенного шока, наиболее частой причиной которого (80%) являлся острый коронарный синдром. Уровни циркулирующих miRNA-21-5p, miRNA-122-5p и miRNA-320a-3p измеряли у 179 пациентов в течение первых 5–10 дней после развития коронарного шока. Исходные уровни miRNA-21-5p, miRNA-122-5p и miRNA-320a-3p были значительно повышены у умерших по сравнению с выжившими лицами ($p < 0,05$ для всех).

J. Lin и X. Zheng [56] на экспериментальной модели инфаркта миокарда показали, что сальвианолат (китайское лекарственное средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантным, противовоспалительным и антикоагулянтным эффектами) индуцирует антиапоптотный механизм кардиомиоцитов посредством подавления экспрессии miRNA-122-5p, активатора апоптоза Вах, каспазы-3, а также повышения экспрессии белка-регулятора апоптоза Bcl-2.

R.R. Gaddam и соавт. [57] синтезировали ингибитор miRNA-122 на основе γ -пептидной нуклеиновой кислоты. Данный ингибитор уменьшал эндотелиальную дисфункцию у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Комплексный анализ безопасности установил, что данный ингибитор не влиял ни на общий анализ крови, ни на биохимические показатели функционального состояния печени и почек. Кроме того, длительное его введение не изменило гистологическую картину почек, печени и сердца.

РОЛЬ miRNA-122 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Физиологические, фармакологические и клинические исследования показали, что ряд miRNAs являются важными медиаторами прогрессирования СН [12, 58–60].

Х. Liu с соавт. [59] продемонстрировали, что уровень miRNA-122-5p повышен при СН, и доказали её проапоптотическую роль.

В модели кардиогенного шока свиней установлен значительно повышенный уровень miRNA-122 в крови [60].

Согласно данным Y. Shi и соавт. [61], у мышей, сверхэкспрессирующих miRNA-122, в сердце наблюдались сердечная дисфункция (по оценке трансторакальной эхокардиографии), морфологические аномалии сердца и апоптоз кардиомиоцитов, характерные для СН. Авторы также продемонстрировали, что miRNA-122 вызывает апоптоз кардиомиоцитов путём ингибирования гена *Hand2* и, следовательно, усиления Drp1-опосредованного деления митохондрий (Drp1 — белок, родственник динамину).

В исследовании S. Kouyama и соавт. [62] были включены 42 пациента с острой СН (возраст 74 ± 1 год), из них 24 мужчины. С момента поступления до 7-го дня пребывания в стационаре у большинства пациентов наблюдалось клиническое улучшение. При этом авторы обнаружили, что у пациентов с клиническим улучшением концентрация miRNA-122-5p значительно снизилась с 1-го по 7-й день нахождения в стационаре.

B. Vogel с соавт. [63], H.A. Sakmak с соавт. [64] в своих исследованиях показали высокий диагностический потенциал miRNA-122 у больных с систолической СН.

Целью исследования S. Stojkovic и соавт. [65] стало изучение прогностического значения циркулирующих miRNAs у 234 больных СН со сниженной ФВ ЛЖ. Первичными конечными точками исследования были общая и сердечно-сосудистая смертность. В течение среднего периода наблюдения (3,2 года) умерло 76 пациентов (32,5%). Добавление miRNA-122 к многопараметрической модели, включающей клинические факторы риска и NT-proBNP, улучшило чистый индекс реклассификации на 40,4% ($p=0,004$), а добавление miRNA-423 — на 35,3% ($p=0,012$). Добавление miRNA-122, но не miRNA-423, к той же модели улучшило C-индекс Харрелла с 0,78 (95% ДИ: 0,73–0,83) до 0,81 (95% ДИ: 0,76–0,86, $p=0,030$).

M.R. Hosen с соавт. [66] изучали экспрессию miRNAs (miRNA-122-5p, miRNA-26a, miRNA-192, miRNA-483-5p, miRNA-720, miRNA-885-5p и miRNA-1274) в циркулирующих внеклеточных везикулах у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI). Авторы обнаружили отрицательную корреляционную связь уровня miRNA-122-5p с ФВ ЛЖ как на 7-й день ($r=-0,264$ и $p=0,015$), так и через 6 мес ($r=-0,328$ и $p=0,0018$) после проведения TAVI.

РОЛЬ miRNA-122 ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В работах [12, 67, 68] показано, что уровень miRNA-122 может являться предиктором развития фибрилляции предсердий (ФП).

Согласно данным Z. Zhang и соавт. [69], по сравнению с мышами контрольной группы уровни miRNA-122 были значительно повышены у мышей, страдающих ФП.

Целью исследования X. Zhang и W. Jing [67] стало изучение роли miRNA-122 при ФП. Кардиомиоциты, выделенные от мышей в группе ФП, трансфицировали ингибиторами miRNA-122. Согласно полученным результатам, экспрессия miRNA-122 в группе ФП была значительно повышена по сравнению с контрольной группой здоровых мышей. Отмечено уменьшение экспрессии miRNA-122, улучшение жизнеспособности кардиомиоцитов и снижение скорости их апоптоза после трансфекции miRNA-122. Кроме того, экспрессия антиапоптотического белка повысилась, тогда как экспрессия проапоптотической каспазы-3 и фосфорилирование ERK1/2 (внеклеточные сигнал-регулируемые киназы 1 и 2) снизилась после ингибирования miRNA-122.

Работа C. Vai и соавт. [70] направлена на выявление различий в экзосомальных miRNAs и дальнейшее изучение их роли в диагностике послеоперационной ФП. Дифференциально экспрессируемые miRNAs (DEMs) были получены с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК. Выявлено 23 DEMs у пациентов с послеоперационной ФП. Кроме того, анализ функции генов показал, что DEMs могут влиять на структуру предсердий посредством многих сигнальных путей. Обнаружено также, что уровень miRNA-122 повышался у пациентов с послеоперационной ФП, но значительных изменений в miRNA-191-5p, miRNA-181a-5p, miRNA-155-5p и miRNA-151a-5p не наблюдалось. Исследование показало, что экзосомальные miRNAs обладают огромным потенциалом в оценке тяжести или прогноза послеоперационной ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

miRNA-122 позиционируется в качестве перспективного биологического маркера при кардиоваскулярной патологии. Согласно данным современной литературы, miRNA-122 при сердечно-сосудистых заболеваниях способствует воспалению, окислительному стрессу и апоптозу. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают патофизиологическую роль miRNA-122 при фиброзе и дисфункции сердца. Гиперэкспрессия miRNA-122 усугубляет потерю аутофагии и усиливает воспаление, апоптоз, фиброз и дисфункцию сердца, опосредованные ангиотензином II. Необходимо рассматривать miRNA-122 в качестве не только перспективного диагностического и прогностического инструмента, но и важного патогенетического звена, на которое должны быть

направлены средства современной медицины. Ингибирование miRNA-122 приводит к антифибротическим, антиапоптотическим, противовоспалительным, антиоксидантным и проаутофагическим эффектам. Необходимо дальнейшее изучение для оценки реальных диагностических и терапевтических возможностей miRNA-122.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

Вклад авторов: А.М. Алиева — идея рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, редактирование текста; Е.В. Резник — редактирование текста; И.Е. Байкова, Л.М. Шнахова, Г.Г. Тотолян, Э.А. Скрипниченко, И.А. Котикова — поиск литературных источников; Р.К. Валиев — научное консультирование; И.Г. Никитин — редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author's contribution: 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, L.M. Shnakhova, G.G. Totolyan, E.A. Skripnichenko, I.A. Kotikova, search for literary sources; R.K. Valiev, scientific advice; I.G. Nikitin, text editing, approval of the final manuscript. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // Клиническая онкогематология. 2015. Т. 8, № 1. С. 1–12.
2. 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
3. Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Бейлерли А.Т. Микро-РНК как новые игроки в контроле функций гипоталамуса // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9, № 2. С. 138–143. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143
4. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // Cell. 1993. Vol. 75, N 5. P. 843–854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
5. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // Nature. 2000. Vol. 403, N 6772. P. 901–906. doi: 10.1038/35002607
6. Meijer H.A., Smith E.M., Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? // Biochem Soc Trans. 2014. Vol. 42, N 4. P. 1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
7. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // Cell. 2009. Vol. 136, N 2. P. 215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002
8. Small E.M., Olson E.N. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology // Nature. 2011. Vol. 469, N 7330. P. 336–342. doi: 10.1038/nature09783
9. Willeit P., Skrobilin P., Kiechl S., et al. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? // Eur Heart J. 2016. Vol. 37, N 43. P. 3260–3266. doi: 10.1093/eurheartj/ehw146
10. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs' // Nature. 2005. Vol. 438, N 7068. P. 685–689. doi: 10.1038/nature04303
11. Fernandez-Hernando C., Ramirez C.M., Goedeke L., Suarez Y. MicroRNAs in metabolic disease // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013. Vol. 33, N 2. P. 178–185. doi: 10.1161/atvbaha.112.300144
12. Liu Y., Song J.W., Lin J.Y., et al. Roles of microRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases // Cardiovasc Toxicol. 2020. Vol. 20, N 5. P. 463–473. doi: 10.1007/s12012-020-09603-4
13. Peterlin A., Pocivavsek K., Petrovic D., Peterlin B. The role of microRNAs in heart failure: a systematic review // Front Cardiovasc Med. 2020. Vol. 7. P. 161. doi: 10.3389/fcvm.2020.00161
14. Song J.J., Yang M., Liu Y., et al. MicroRNA-122 aggravates angiotensin II-mediated apoptosis and autophagy imbalance in rat aortic adventitial fibroblasts via the modulation of SIRT6-elabela-ACE2 signaling // Eur J Pharmacol. 2020. Vol. 883. P. 173374. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173374
15. Zhao Z., Zhong L., Li P., et al. Cholesterol impairs hepatocyte lysosomal function causing M1 polarization of macrophages via exosomal miR-122-5p // Exp Cell Res. 2020. Vol. 387, N 1. P. 111738. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111738
16. Rivoli L., Vliegthart A.D., de Potter C.M., et al. The effect of renal dysfunction and haemodialysis on circulating liver specific miR-122 // Br J Clin Pharmacol. 2017. Vol. 83, N 3. P. 584–592. doi: 10.1111/bcp.13136
17. Ma Z., Song J.J., Martin S., et al. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure // Heart Fail Rev. 2020. Vol. 26, N 5. P. 1249–1258. doi: 10.1007/s10741-020-09957-5
18. Pinar A.A., Scott T.E., Huuskens B.M., et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis // Pharmacol Ther. 2020. Vol. 209. P. 107511. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107511
19. Xu R., Zhang Z.Z., Chen L.J., et al. Ascending aortic adventitial remodeling and fibrosis are ameliorated with Apelin-13 in rats after TAC via suppression of the miRNA-122 and LGR4- β -catenin signaling // Peptides. 2016. Vol. 86. P. 85–94. doi: 10.1016/j.peptides.2016.10.005
20. Song J.J., Ma Z., Wang J., et al. Gender differences in hypertension // J Cardiovasc Transl Res. 2020. Vol. 13, N 1. P. 47–54. doi: 10.1007/s12265-019-09888-z
21. Hu J., Wu H., Wang D., et al. LncRNA ANRIL promotes NLRP3 inflammasome activation in uric acid nephropathy through miR-

- 122-5p/BRCC3 axis // *Biochimie*. 2019. Vol. 157. P. 102–110. doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.011
22. Qu X.H., Zhang K. MiR-122 regulates cell apoptosis and ROS by targeting DJ-1 in renal ischemic reperfusion injury rat models // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24, N 13. P. 7197. doi: 10.26355/eurev_202007_21846
23. Wang Y., Liang H., Jin F., et al. Injured liver-released miRNA-122 elicits acute pulmonary inflammation via activating alveolar macrophage TLR7 signaling pathway // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, N 13. P. 6162–6171. doi: 10.1073/pnas.1814139116
24. Hu Y., Du G., Li G., et al. The miR-122 inhibition alleviates lipid accumulation and inflammation in NAFLD cell model // *Arch Physiol Biochem*. 2021. Vol. 127, N 5. P. 385–389. doi: 10.1080/13813455.2019.1640744
25. Snyder-Talkington B.N., Dong C., Sargent L.M., et al. mRNAs and miRNAs in whole blood associated with lung hyperplasia, fibrosis, and bronchiolo-alveolar adenoma and adenocarcinoma after multi-walled carbon nanotube inhalation exposure in mice // *J Appl Toxicol*. 2016. Vol. 36, N 1. P. 161–174. doi: 10.1002/jat.3157
26. Weber G.J., Purkayastha B., Ren L., et al. Hypertension exaggerates renovascular resistance via miR-122-associated stress response in aging // *J Hypertens*. 2018. Vol. 36, N 11. P. 2226–2236. doi: 10.1097/HJH.0000000000001770
27. Song G., Zhu L., Ruan Z., et al. MicroRNA-122 promotes cardiomyocyte hypertrophy via targeting FoxO3 // *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 519, N 4. P. 682–688. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.09.035
28. Chen L.J., Xu R., Yu H.M., et al. The ACE2/Apelin signaling, microRNAs, and hypertension // *Int J Hypertens*. 2015. Vol. 2015. P. 896861. doi: 10.1155/2015/896861
29. Wang Y., Jin P., Liu J., Xie X. Exosomal microRNA-122 mediates obesity-related cardiomyopathy through suppressing mitochondrial ADP-ribosylation factor-like 2 // *Clin Sci (Lond)*. 2019. Vol. 133, N 17. P. 1871–1881. doi: 10.1042/CS20190558
30. Liu Y., Dong Z.J., Song J.W., et al. MicroRNA-122-5p promotes renal fibrosis and injury in spontaneously hypertensive rats by targeting FOXO3 // *Exp Cell Res*. 2022. Vol. 411, N 2. P. 113017. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113017
31. Zhang Z.Z., Cheng Y.W., Jin H.Y., et al. The sirtuin 6 prevents angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and injury by targeting AMPK-ACE2 signaling // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 42. P. 72302–72314. doi: 10.18632/oncotarget.20305
32. Song J., Zhang Z., Dong Z., et al. MicroRNA-122-5p aggravates angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and dysfunction in hypertensive rats by regulating the Elabela/Apelin-APJ and ACE2-GDF15-porimin signaling // *J Cardiovasc Transl Res*. 2022. Vol. 15, N 3. P. 535–547. doi: 10.1007/s12265-022-10214-3
33. Zhang H.G., Zhang Q.J., Li B.W., et al. The circulating level of miR-122 is a potential risk factor for endothelial dysfunction in young patients with essential hypertension // *Hypertens Res*. 2020. Vol. 43, N 6. P. 511–517. doi: 10.1038/s41440-020-0405-5
34. Solis-Toro D., Mosquera Escudero M., Garcia-Perdomo H.A. Association between circulating microRNAs and the metabolic syndrome in adult populations: a systematic review // *Diabetes Metab Syndr*. 2022. Vol. 16, N 1. P. 102376. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102376
35. Hutny M., Hofman J., Zachurzok A., Matusik P. MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity-A systematic review // *Pediatr Obes*. 2022. Vol. 17, N 6. P. e12880. doi: 10.1111/ijpo.12880
36. Streesse L., Demougin P., Iborra P., et al. Untargeted sequencing of circulating microRNAs in a healthy and diseased older population // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 2991. doi: 10.1038/s41598-022-06956-4
37. Refeat M.M., Hassan N.A., Ahmad I.H., et al. Correlation of circulating miRNA-33a and miRNA-122 with lipid metabolism among Egyptian patients with metabolic syndrome // *J Genet Eng Biotechnol*. 2021. Vol. 19, N 1. P. 147. doi: 10.1186/s43141-021-00246-8
38. Lischka J., Schanzer A., Hojreh A., et al. Circulating microRNAs 34a, 122, and 192 are linked to obesity-associated inflammation and metabolic disease in pediatric patients // *Int J Obes (Lond)*. 2021. Vol. 45, N 8. P. 1763–1772. doi: 10.1038/s41366-021-00842-1
39. Hess A.L., Larsen L.H., Udesen P.B., et al. Levels of circulating miR-122 are associated with weight loss and metabolic syndrome // *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol. 28, N 3. P. 493–501. doi: 10.1002/oby.22704
40. Zhang H.N., Xu Q.Q., Thakur A., et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: role of microRNAs and long non-coding RNAs // *Life Sci*. 2018. Vol. 213. P. 258–268. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.028
41. Liang W., Guo J., Li J., et al. Downregulation of miR-122 attenuates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced myocardial cell apoptosis by upregulating GATA-4 // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Vol. 478, N 3. P. 1416–1422. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.139
42. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzebska A., Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure // *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020. Vol. 130, N 1. P. 59–65. doi: 10.20452/pamw.15137
43. Liao C.H., Wang C.Y., Liu K.H., et al. MiR-122 marks the differences between subcutaneous and visceral adipose tissues and associates with the outcome of bariatric surgery // *Obes Res Clin Pract*. 2018. Vol. 12, N 6. P. 570–577. doi: 10.1016/j.orcp.2018.06.005
44. Martinez-Micaelo N., Beltran-Debon R., Baiges I., et al. Specific circulating microRNA signature of bicuspid aortic valve disease // *J Transl Med*. 2017. Vol. 15, N 1. P. 76. doi: 10.1186/s12967-017-1176-x
45. Wang Y.L., Yu W. Association of circulating microRNA-122 with presence and severity of atherosclerotic lesions // *Peer J*. 2018. Vol. 6. P. e5218. doi: 10.7717/peerj.5218
46. Li Y., Yang N., Dong B., et al. MicroRNA-122 promotes endothelial cell apoptosis by targeting XIAP: therapeutic implication for atherosclerosis // *Life Sci*. 2019. Vol. 232. P. 116590. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116590
47. Wu X., Du X., Yang Y., et al. Inhibition of miR-122 reduced atherosclerotic lesion formation by regulating NPAS3-mediated endothelial to mesenchymal transition // *Life Sci*. 2021. Vol. 265. P. 118816. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118816
48. Šatrauskienė A., Navickas R., Laucevičius A., et al. MiR-1, miR-122, miR-132, and miR-133 are related to subclinical aortic atherosclerosis associated with metabolic syndrome // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 4. P. 1483. doi: 10.3390/ijerph18041483
49. Badacz R., Kleczyński P., Legutko J., et al. Expression of miR-1-3p, miR-16-5p and miR-122-5p as possible risk factors of secondary cardiovascular events // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, N 8. P. 1055. doi: 10.3390/biomedicines9081055

50. Barraclough J.Y., Joan M., Joglekar M.V., et al. MicroRNAs as prognostic markers in acute coronary syndrome patients—a systematic review // *Cells*. 2019. Vol. 8, N 12. P. 1572. doi: 10.3390/cells8121572
51. Ling H., Guo Z., Du S., et al. Serum exosomal miR-122-5p is a new biomarker for both acute coronary syndrome and underlying coronary artery stenosis // *Biomarkers*. 2020. Vol. 25, N 7. P. 539–547. doi: 10.1080/1354750X.2020.1803963
52. Yao X.L., Lu X.L., Yan C.Y., et al. Circulating miR-122-5p as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. Vol. 8, N 12. P. 16014–16019.
53. Wang Y., Chang W., Zhang Y., et al. Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction // *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234, N 4. P. 4778–4786. doi: 10.1002/jcp.27274
54. Cortez-Dias N., Costa M.C., Carrilho-Ferreira P., et al. Circulating miR-122-5p/miR-133b ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction // *Circ J*. 2016. Vol. 80, N 10. P. 2183–2191. doi: 10.1253/circj.cj-16-0568
55. Hänninen M., Jäntti T., Tolppanen H., et al. Association of miR-21-5p, miR-122-5p, and miR-320a-3p with 90-day mortality in cardiogenic shock // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 21. P. 7925. doi: 10.3390/ijms21217925
56. Lin J., Zheng X. Salvianolate blocks apoptosis during myocardial infarction by down regulating miR-122-5p // *Curr Neurovasc Res*. 2017. Vol. 14, N 4. P. 323–329. doi: 10.2174/1567202614666171026114630
57. Gaddam R.R., Dhuri K., Kim Y.R., et al. γ peptide nucleic acid-based miR-122 inhibition rescues vascular endothelial dysfunction in mice fed a high-fat diet // *J Med Chem*. 2022. Vol. 65, N 4. P. 3332–3342. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01831
58. Peterlin A., Počivavšek K., Petrovič D., Peterlin B. The role of microRNAs in heart failure: a systematic review // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. P. 161. doi: 10.3389/fcvm.2020.00161
59. Liu X., Meng H., Jiang C., et al. Differential microRNA expression and regulation in the rat model of post-infarction heart failure // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 8. P. e0160920. doi: 10.1371/journal.pone.0160920
60. Andersson P., Gidlöf O., Braun O.O., et al. Plasma levels of liver-specific miR-122 is massively increased in a porcine cardiogenic shock model and attenuated by hypothermia // *Shock*. 2012. Vol. 37, N 2. P. 234–238. doi: 10.1097/shk.0b013e31823f1811
61. Shi Y., Zhang Z., Yin Q., et al. Cardiac-specific overexpression of miR-122 induces mitochondria-dependent cardiomyocyte apoptosis and promotes heart failure by inhibiting Hand2 // *J Cell Mol Med*. 2021. Vol. 25, N 11. P. 5326–5334. doi: 10.1111/jcmm.16544
62. Koyama S., Kuragaichi T., Sato Y., et al. Dynamic changes of serum microRNA-122-5p through therapeutic courses indicates amelioration of acute liver injury accompanied by acute cardiac decompensation // *ESC Heart Fail*. 2017. Vol. 4, N 2. P. 112–121. doi: 10.1002/ehf2.12123
63. Vogel B., Keller A., Frese K.S., et al. Multivariate MiRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 36. P. 2812–2823. doi: 10.1093/eurheartj/ehs256
64. Cakmak H.A., Coskunpinar E., Ikitimur B., et al. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015. Vol. 16, N 6. P. 431–437. doi: 10.2459/jcm.0000000000000233
65. Stojkovic S., Koller L., Sulzgruber P., et al. Liver-specific microRNA-122 as prognostic biomarker in patients with chronic systolic heart failure // *Int J Cardiol*. 2020. Vol. 303. P. 80–85. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.090
66. Hosen M.R., Goody P.R., Zietzer A., et al. Circulating microRNA-122-5p is associated with a lack of improvement in left ventricular function after transcatheter aortic valve replacement and regulates viability of cardiomyocytes through extracellular vesicles // *Circulation*. 2022. Vol. 122. P. 060258. doi: 10.1161/circulationaha.122.060258
67. Zhang X., Jing W. Upregulation of miR-122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 18, N 2. P. 1745–1751. doi: 10.3892/mmr.2018.9124
68. Chen C., Li R., Ross R.S., Manso A.M. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis // *J Mol Cell Cardiol*. 2016. Vol. 93. P. 162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010
69. Zhang Z., Li H., Cui Z., et al. Long non-coding RNA UCA1 relieves cardiomyocytes H9c2 injury aroused by oxygen-glucose deprivation via declining miR-122 // *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019. Vol. 47, N 1. P. 3492–3499. doi: 10.1080/21691401.2019.1652630
70. Bai C., Liu Y., Zhao Y., et al. Circulating exosome-derived miR-122-5p is a novel biomarker for prediction of postoperative atrial fibrillation // *J Cardiovasc Transl Res*. 2022. Vol. 15, N 6. P. 1393–1405. doi: 10.1007/s12265-022-10267-4

REFERENCES

1. Aushev VN. microRNA: small molecules of great significance. *Klin Onkogematol*. 2015;8(1):1–12. (In Russ).
2. 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
3. Beylerli OA, Gareev IF, Beylerli AT. Micro RNAs as new players in control of hypothalamic functions. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(2):138–143. (In Russ). doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143
4. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
5. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901–906. doi: 10.1038/35002607
6. Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*. 2014;42(4):1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
7. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002
8. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature*. 2011;469(7330):336–342. doi: 10.1038/nature09783

9. Willeit P, Skroblin P, Kiechl S, et al. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2016;37(43):3260–3266. doi: 10.1093/eurheartj/ehw146
10. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature*. 2005;438(7068):685–689. doi: 10.1038/nature04303
11. Fernandez-Hernando C, Ramirez CM, Goedeke L, Suarez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(2):178–185. doi: 10.1161/atvbaha.112.300144
12. Liu Y, Song JW, Lin JY, et al. Roles of microRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(5):463–473. doi: 10.1007/s12012-020-09603-4
13. Peterlin A, Pocivavsek K, Petrovic D, Peterlin B. The role of microRNAs in heart failure: a systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:161. doi: 10.3389/fcvm.2020.00161
14. Song JJ, Yang M, Liu Y, et al. MicroRNA-122 aggravates angiotensin II-mediated apoptosis and autophagy imbalance in rat aortic adventitial fibroblasts via the modulation of SIRT6-elabela-ACE2 signaling. *Eur J Pharmacol*. 2020;883:173374. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173374
15. Zhao Z, Zhong L, Li P, et al. Cholesterol impairs hepatocyte lysosomal function causing M1 polarization of macrophages via exosomal miR-122-5p. *Exp Cell Res*. 2020;387(1):111738. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111738
16. Rivoli L, Vliegthart AD, de Potter CM, et al. The effect of renal dysfunction and haemodialysis on circulating liver specific miR-122. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):584–592. doi: 10.1111/bcp.13136
17. Ma Z, Song JJ, Martin S, et al. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1249–1258. doi: 10.1007/s10741-020-09957-5
18. Pinar AA, Scott TE, Huuskas BM, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107511. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107511
19. Xu R, Zhang ZZ, Chen LJ, et al. Ascending aortic adventitial remodeling and fibrosis are ameliorated with Apelin-13 in rats after TAC via suppression of the miRNA-122 and LGR4- β -catenin signaling. *Peptides*. 2016;86:85–94. doi: 10.1016/j.peptides.2016.10.005
20. Song JJ, Ma Z, Wang J, et al. Gender differences in hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(1):47–54. doi: 10.1007/s12265-019-09888-z
21. Hu J, Wu H, Wang D, et al. LncRNA ANRIL promotes NLRP3 inflammasome activation in uric acid nephropathy through miR-122-5p/BRCC3 axis. *Biochimie*. 2019;157:102–110. doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.011
22. Qu XH, Zhang K. MiR-122 regulates cell apoptosis and ROS by targeting DJ-1 in renal ischemic reperfusion injury rat models. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(13):7197. doi: 10.26355/eurrev_202007_21846
23. Wang Y, Liang H, Jin F, et al. Injured liver-released miRNA-122 elicits acute pulmonary inflammation via activating alveolar macrophage TLR7 signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(13):6162–6171. doi: 10.1073/pnas.1814139116
24. Hu Y, Du G, Li G, et al. The miR-122 inhibition alleviates lipid accumulation and inflammation in NAFLD cell model. *Arch Physiol Biochem*. 2021;127(5):385–389. doi: 10.1080/13813455.2019.1640744
25. Snyder-Talkington BN, Dong C, Sargent LM, et al. mRNAs and miRNAs in whole blood associated with lung hyperplasia, fibrosis, and bronchiolo-alveolar adenoma and adenocarcinoma after multi-walled carbon nanotube inhalation exposure in mice. *J Appl Toxicol*. 2016;36(1):161–174. doi: 10.1002/jat.3157
26. Weber GJ, Purkayastha B, Ren L, et al. Hypertension exaggerates renovascular resistance via miR-122-associated stress response in aging. *J Hypertens*. 2018;36(11):2226–2236. doi: 10.1097/hjh.0000000000001770
27. Song G, Zhu L, Ruan Z, et al. MicroRNA-122 promotes cardiomyocyte hypertrophy via targeting FoxO3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;519(4):682–688. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.09.035
28. Chen LJ, Xu R, Yu HM, et al. The ACE2/Apelin signaling, microRNAs, and hypertension. *Int J Hypertens*. 2015;2015:896861. doi: 10.1155/2015/896861
29. Wang Y, Jin P, Liu J, Xie X. Exosomal microRNA-122 mediates obesity-related cardiomyopathy through suppressing mitochondrial ADP-ribosylation factor-like 2. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(17):1871–1881. doi: 10.1042/CS20190558
30. Liu Y, Dong ZJ, Song JW, et al. MicroRNA-122-5p promotes renal fibrosis and injury in spontaneously hypertensive rats by targeting FOXO3. *Exp Cell Res*. 2022;411(2):113017. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113017
31. Zhang ZZ, Cheng YW, Jin HY, et al. The sirtuin 6 prevents angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and injury by targeting AMPK-ACE2 signaling. *Oncotarget*. 2017;8(42):72302–72314. doi: 10.18632/oncotarget.20305
32. Song J, Zhang Z, Dong Z, et al. MicroRNA-122-5p aggravates angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and dysfunction in hypertensive rats by regulating the Elabela/Apelin-APJ and ACE2-GDF15-porimin signaling. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022;15(3):535–547. doi: 10.1007/s12265-022-10214-3
33. Zhang HG, Zhang QJ, Li BW, et al. The circulating level of miR-122 is a potential risk factor for endothelial dysfunction in young patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(6):511–517. doi: 10.1038/s41440-020-0405-5
34. Solis-Toro D, Mosquera Escudero M, Garcia-Perdomo H.A. Association between circulating microRNAs and the metabolic syndrome in adult populations: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(1):102376. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102376
35. Hutny M, Hofman J, Zachurzok A, Matusik P. MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity-A systematic review. *Pediatr Obes*. 2022;17(6):e12880. doi: 10.1111/ijpo.12880
36. Streese L, Demougin P, Iborra P, et al. Untargeted sequencing of circulating microRNAs in a healthy and diseased older population. *Sci Rep*. 2022;12(1):2991. doi: 10.1038/s41598-022-06956-4
37. Refeat MM, Hassan NA, Ahmad IH, et al. Correlation of circulating miRNA-33a and miRNA-122 with lipid metabolism among Egyptian patients with metabolic syndrome. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):147. doi: 10.1186/s43141-021-00246-8
38. Lischka J, Schanzer A, Hojreh A, et al. Circulating microRNAs 34a, 122, and 192 are linked to obesity-associated inflammation and metabolic disease in pediatric patients. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(8):1763–1772. doi: 10.1038/s41366-021-00842-1
39. Hess AL, Larsen LH, Udesen PB, et al. Levels of circulating miR-122 are associated with weight loss and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(3):493–501. doi: 10.1002/oby.22704
40. Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci*. 2018;213:258–268. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.028

41. Liang W, Guo J, Li J, et al. Downregulation of miR-122 attenuates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced myocardial cell apoptosis by upregulating GATA-4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478(3):1416–1422. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.139
42. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzebska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2020;130(1):59–65. doi: 10.20452/pamw.15137
43. Liao CH, Wang CY, Liu KH, et al. MiR-122 marks the differences between subcutaneous and visceral adipose tissues and associates with the outcome of bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(6):570–577. doi: 10.1016/j.orcp.2018.06.005
44. Martinez-Micaelo N, Beltran-Debon R, Baiges I, et al. Specific circulating microRNA signature of bicuspid aortic valve disease. *J Transl Med.* 2017;15(1):76. doi: 10.1186/s12967-017-1176-x
45. Wang YL, Yu W. Association of circulating microRNA-122 with presence and severity of atherosclerotic lesions. *Peer J.* 2018;6:e5218. doi: 10.7717/peerj.5218
46. Li Y, Yang N, Dong B, et al. MicroRNA-122 promotes endothelial cell apoptosis by targeting XIAP: therapeutic implication for atherosclerosis. *Life Sci.* 2019;232:116590. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116590
47. Wu X, Du X, Yang Y, et al. Inhibition of miR-122 reduced atherosclerotic lesion formation by regulating NPAS3-mediated endothelial to mesenchymal transition. *Life Sci.* 2021;265:118816. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118816
48. Štrauskienė A, Navickas R, Laucevičius A, et al. MiR-1, miR-122, miR-132, and miR-133 are related to subclinical aortic atherosclerosis associated with metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1483. doi: 10.3390/ijerph18041483
49. Badacz R, Kleczynski P, Legutko J, et al. Expression of miR-1-3p, miR-16-5p and miR-122-5p as possible risk factors of secondary cardiovascular events. *Biomedicines.* 2021;9(8):1055. doi: 10.3390/biomedicines9081055
50. Barraclough JY, Joan M, Joglekar MV, et al. MicroRNAs as prognostic markers in acute coronary syndrome patients—a systematic review. *Cells.* 2019;8(12):1572. doi: 10.3390/cells8121572
51. Ling H, Guo Z, Du S, et al. Serum exosomal miR-122-5p is a new biomarker for both acute coronary syndrome and underlying coronary artery stenosis. *Biomarkers.* 2020;25(7):539–547. doi: 10.1080/1354750X.2020.1803963
52. Yao XL, Lu XL, Yan CY, et al. Circulating miR-122-5p as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):16014–16019.
53. Wang Y, Chang W, Zhang Y, et al. Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):4778–4786. doi: 10.1002/jcp.27274
54. Cortez-Dias N, Costa MC, Carrilho-Ferreira P, et al. Circulating miR-122-5p/miR-133b ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Circ J.* 2016;80(10):2183–2191. doi: 10.1253/circj.cj-16-0568
55. Hänninen M, Jäntti T, Tolppanen H, et al. Association of miR-21-5p, miR-122-5p, and miR-320a-3p with 90-day mortality in cardiogenic shock. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7925. doi: 10.3390/ijms21217925
56. Lin J, Zheng X. Salvianolate blocks apoptosis during myocardial infarction by down regulating miR-122-5p. *Curr Neurovasc Res.* 2017;14(4):323–329. doi: 10.2174/1567202614666171026114630
57. Gaddam RR, Dhuri K, Kim YR, et al. γ peptide nucleic acid-based miR-122 inhibition rescues vascular endothelial dysfunction in mice fed a high-fat diet. *J Med Chem.* 2022;65(4):3332–3342. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01831
58. Peterlin A, Počivavšek K, Petrovič D, Peterlin B. The role of microRNAs in heart failure: a systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:161. doi: 10.3389/fcvm.2020.00161
59. Liu X, Meng H, Jiang C, et al. Differential microRNA expression and regulation in the rat model of post-infarction heart failure. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160920. doi: 10.1371/journal.pone.0160920
60. Andersson P, Gidlöf O, Braun OO, et al. Plasma levels of liver-specific miR-122 is massively increased in a porcine cardiogenic shock model and attenuated by hypothermia. *Shock.* 2012;37(2):234–238. doi: 10.1097/shk.0b013e31823f1811
61. Shi Y, Zhang Z, Yin Q, et al. Cardiac-specific overexpression of miR-122 induces mitochondria-dependent cardiomyocyte apoptosis and promotes heart failure by inhibiting Hand2. *J Cell Mol Med.* 2021;25(11):5326–5334. doi: 10.1111/jcmm.16544
62. Koyama S, Kuragaichi T, Sato Y, et al. Dynamic changes of serum microRNA-122-5p through therapeutic courses indicates amelioration of acute liver injury accompanied by acute cardiac decompensation. *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):112–121. doi: 10.1002/ehf2.12123
63. Vogel B, Keller A, Frese KS, et al. Multivariate MiRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2812–2823. doi: 10.1093/eurheartj/ehf256
64. Cakmak HA, Coskuncinar E, Ikitimur B, et al. The prognostic value of circulating micrornas in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(6):431–437. doi: 10.2459/jcm.0000000000000233
65. Stojkovic S, Koller L, Sulzgruber P, et al. Liver-specific microRNA-122 as prognostic biomarker in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2020;303:80–85. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.090
66. Hosen MR, Goody PR, Zietzer A, et al. Circulating microRNA-122-5p is associated with a lack of improvement in left ventricular function after transcatheter aortic valve replacement and regulates viability of cardiomyocytes through extracellular vesicles. *Circulation.* 2022;122:060258. doi: 10.1161/circulationaha.122.060258
67. Zhang X, Jing W. Upregulation of miR-122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1745–1751. doi: 10.3892/mmr.2018.9124
68. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;93:162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010
69. Zhang Z, Li H, Cui Z, et al. Long non-coding RNA UCA1 relieves cardiomyocytes H9c2 injury aroused by oxygen-glucose deprivation via declining miR-122. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3492–3499. doi: 10.1080/21691401.2019.1652630
70. Bai C, Liu Y, Zhao Y, et al. Circulating exosome-derived miR-122-5p is a novel biomarker for prediction of postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(6):1393–1405. doi: 10.1007/s12265-022-10267-4

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Шнахова Лидия Мухамедовна, врач;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: shnakhova_lm@staff.sechenov.ru

Тотоян Гаяне Гургеновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>;
eLibrary SPIN: 1441-7740;
e-mail: tgg03@mail.ru

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

Скрипниченко Элина Альбертовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>;
e-mail: elkaskrip@gmail.com

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

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
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: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

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

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

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

Lidiya M. Shnakhova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: shnakhova_lm@staff.sechenov.ru

Gayane G. Totolyan, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>;
eLibrary SPIN: 1441-7740;
e-mail: tgg03@mail.ru

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

Elina A. Skripnichenko, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>;
e-mail: elkaskrip@gmail.com

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

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author