

МикроРНК как биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза

Баулина Н.М.¹, Киселев И.С.¹, Кулакова О.Г.¹, Попова Е.В.^{1,2}, Фаворова О.О.¹, Бойко А.Н.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ³отдел нейроиimmunологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Заболевание характеризуется гетерогенностью клинического течения, что отражается в существовании его различных типов, таких как ремиттирующий РС, первично- и вторично-прогрессирующий РС. В настоящее время продолжается активный поиск биомаркеров РС, позволяющих с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, что существенно помогло бы в определении тактики лечения и оценке его эффективности. МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК, которые в основном участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. МикроРНК играют существенную роль в развитии тканей, гомеостазе, регуляции иммунной системы и созревании иммунных клеток; было показано, что они вовлечены и в патофизиологию РС. Кроме того, на микроРНК возлагают большие надежды с точки зрения их использования в качестве биомаркеров заболевания, что в первую очередь обусловливается их стабильностью и возможностью высвобождаться из клеток во внеклеточное пространство и там длительно циркулировать. В статье рассмотрены опубликованные данные о микроРНК при различных формах РС, изменения в уровнях которых могут в перспективе быть использованы для составления панели прогностических маркеров прогрессирования заболевания. Проанализированы работы, посвященные изучению уровней микроРНК как в циркулирующих жидкостях (плазма, сыворотка, цереброспинальная жидкость), так и в ткани мозга больных РС. На основании совокупности рассматриваемых исследований можно констатировать, что накопленных данных вполне достаточно для утверждения, что регуляторные молекулы микроРНК участвуют в формировании патофизиологических механизмов, вовлеченных в прогрессирование РС. Однако для создания панели циркулирующих микроРНК, прогнозирующих темп прогрессирования РС, предстоит пройти еще немалый путь.

Ключевые слова: рассеянный склероз; микроРНК; прогрессирование заболевания; биомаркер.

Контакты: Наталья Михайловна Баулина; tasha.baulina@gmail.com

Для ссылки: Баулина НМ, Киселев ИС, Кулакова ОГ, Попова ЕВ, Фаворова ОО, Бойко АН. МикроРНК как биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):4–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-4-7

MicroRNAs as biomarkers of multiple sclerosis progression

Baulina N.M.¹, Kiselev I.S.¹, Kulakova O.G.¹, Popova E.V.^{1,2}, Favorova O.O.¹, Boyko A.N.^{1,3}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²10, Pistsovaya St., Moscow

127015, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory neurodegenerative disease of the central nervous system. The disease is characterized by a heterogeneous clinical course, which is reflected in the fact that there are various types, such as relapsing–remitting MS (RRMS), primary and secondary progressive MS (PPMS and SPMS, respectively). Currently, there is an active search for MS biomarkers capable of predicting and assessing disease progression with high sensitivity and specificity, which would be of great benefit in determining treatment tactics and evaluating their efficacy. MicroRNAs (miRNAs) are short (21–25 nucleotides) non-coding RNA molecules that are primarily involved in post-transcriptional regulation of gene expression. miRNAs play an essential role in tissue development, homeostasis, immune system regulation, and immune cell maturation; they are also involved in the pathophysiology of MS. In addition, high hopes are pinned on miRNAs as disease biomarkers, mainly due to their stability and ability to be released from cells into the extracellular space and circulate there for a long time. The review considers published data on miRNAs in different types of MS. In the future, changes in their levels may be used to create a panel of prognostic markers for disease progression. Studies of miRNAs levels in both circulating fluids (plasma, serum, cerebrospinal fluid) and brain tissue of MS patients were reviewed. Based on the aggregated data from the studies reviewed, it can be confirmed that the accumulated data are quite sufficient to recognize that regulatory miRNAs molecules are involved in the pathophysiological mechanisms of MS progression. However, there is still a long way to go to establish a panel of circulating miRNAs that predict the rate of progression of MS.

Keywords: multiple sclerosis; miRNA; disease progression; biomarker.

Contact: Natalia Mikhailovna Baulina; tasha.baulina@gmail.com

For reference: Baulina NM, Kiselev IS, Kulakova OG, Popova EV, Favorova OO, Boyko AN. MicroRNAs as biomarkers of multiple sclerosis progression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):4–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-4-7

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие эндогенные молекулы РНК, которые в основном участвуют в регуляции экспрессии генов, особенно на посттранскрипционном уровне, путем связывания с мРНК-мишенями, что приводит либо к деградации мишени, либо к репрессии ее трансляции [1, 2]. Благодаря плеiotропности действия микроРНК модулируют экспрессию до 60% белок-кодирующих генов организма, а также, опосредованно, — генов других микроРНК. Они образуют сложную регуляторную систему, подобную цитокиновой сети, которая играет решающую роль в контроле функционирования многих биологических процессов, включая аутоиммунные и воспалительные реакции; при этом незначительные изменения в уровнях микроРНК могут влиять на экспрессию их генов-мишеней, что приводит к патологическим изменениям в функционировании контролируемых ими процессов [3, 4]. Было идентифицировано более 2500 микроРНК человека [3]. МикроРНК играют существенную роль в развитии тканей, гомеостазе, регуляции иммунной системы и созревании иммунных клеток; было показано, что они вовлечены в патофизиологию аутоиммунных заболеваний, к числу которых относится рассеянный склероз (РС) [3–5]. МикроРНК функционируют в клетках, но с помощью различных механизмов могут попадать во внеклеточное пространство (кровь, цереброспинальная жидкость — ЦСЖ — и пр.) и там длительно циркулировать, а впоследствии эндоцитироваться другими клетками. Стабильные, устойчивые к эндогенным РНКазам и несложные для определения циркулирующие микроРНК были изучены в качестве возможных биомаркеров прогрессирования РС [3, 4, 6].

МикроРНК и прогрессирование РС

В ряде исследований продемонстрирована различная экспрессия определенных микроРНК при ремиттирующем и прогрессирующем типах течения РС, вследствие чего эти микроРНК могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров прогрессирования РС. Так, полное транскриптомное профилирование микроРНК в ЦСЖ 53 пациентов с различными типами РС (с ремиттирующим РС — РРС, вторично-прогрессирующим РС — ВПРС, первично-прогрессирующим РС — ППРС) и 39 пациентов с другими неврологическими патологиями позволило идентифицировать 50 микроРНК, уровень которых различался у больных РС и пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Валидационный анализ пяти выбранных микроРНК подтвердил, что уровни miR-922, miR-181c и miR-633 значительно различаются между двумя группами пациентов. Было также показано, что уровни miR-633 и miR-181c в ЦСЖ значительно снижены при ВПРС по сравнению с РРС. Комбинация этих двух микроРНК с высокой чувствительностью и специфичностью (69 и 82% соответственно) дифференцировала эти типы течения РС

[7]. В следующей работе те же авторы подтвердили свои результаты об отличии уровней miR-181 и miR-633 в большей когорте пациентов с РС (n=218) от пациентов с различными другими неврологическими патологиями (n=211). Однако статистические различия были недостаточны, чтобы дифференцировать пациентов с РРС от пациентов с ВПРС и ППРС [8].

Другая группа авторов сравнивала уровни 368 циркулирующих в плазме крови микроРНК у пациентов с РРС, ВПРС и ППРС [9]. Уровни восьми микроРНК (hsa-miR-92a-1, hsa-miR-135a, hsa-miR-454, hsa-miR-500, hsa-miR-574-3p, hsa-let-7c, hsa-let-7d и hsa-miR-145) значительно различались у пациентов с РРС и ВПРС. Из этих микроРНК самую сильную ассоциацию с РРС наблюдали для miR-92a-1 (отношение шансов 1,35; p=0,022); уровень miR-92a-1 коррелировал также с тяжестью РС по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и с продолжительностью заболевания [9].

Недавние исследования с помощью высокоточной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что поражения коры головного мозга намного чаще отмечаются при прогрессировании РС, однако при рутинной МРТ эти изменения выявить крайне сложно [10]. В попытке обойти это затруднение была исследована связь между наличием корковых очагов по данным МРТ и уровнями микроРНК, которые можно было бы использовать в качестве прогностических биомаркеров прогрессирования РС. В работе А. Tripathi и соавт. [11] была изучена экспрессия 27 микроРНК, которые были дифференциально экспрессированы в очагах в сером веществе по сравнению с «кажущимся нормальным» серым веществом, из которых 10 микроРНК характеризовались повышенным уровнем и 17 — пониженным уровнем экспрессии. При сопоставлении результатов исследования А. Tripathi и соавт. с другим исследованием, в котором была выявлена дифференциальная экспрессия 31 микроРНК в корковых очагах при РС в сравнении с контролем (здоровые лица) [12], идентифицированы четыре микроРНК со специфической экспрессией в очагах в сером веществе, наблюдавшиеся в обоих исследованиях: miR-1180-3p, miR-219a-2-3p, miR-328-3p и miR-432-5p. К. Regev и соавт. [13] идентифицировали 87 сывороточных микроРНК, уровни которых коррелировали со степенью атрофии коры головного мозга при РС. Четыре из этих микроРНК характеризовались измененной экспрессией в очагах в сером веществе согласно данным А. Tripathi и соавт. [11]: has-miR-149, has-miR-20a, has-miR-25 и has-miR-29c, а также ранее были обнаружены в лимфоцитах периферической крови при РС [14]. Эти результаты предполагают возможность использования этих четырех циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров прогрессирования РС в силу их специфической экспрессии в корковых очагах и связи с церебральной атрофией.

Проведен поиск ассоциаций между различными параметрами МРТ, такими как объем очагов на Т2-взвешенных изображениях (ВИ), отношение объема очагов на Т1- и Т2-ВИ, выраженность общей атрофии головного мозга и атрофии серого вещества, поражений шейного отдела спинного мозга, и уровнями циркулирующих в ЦСЖ микроРНК в двух когортах больных РС [13]. Выявлены две микроРНК (has-miR-375 и has-miR-629-5p), уровень которых в обеих когортах значимо коррелировал с церебральной атрофией, свидетельствующей о нейродегенеративных процессах, и две другие микроРНК (miR-486-5p и miR-92a-5p), для которых отмечалась корреляция их уровня с соотношением объемов очагов на Т1- и Т2-ВИ, отражающих изменения воспалительного и демиелинизирующего характера. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что сывороточные микроРНК могут служить биомаркерами РС для мониторинга прогрессирования заболевания и выступать в качестве маркеров для выявления основных патологических процессов, таких как воспаление или разрушение тканей.

В исследовании К. Regev и соавт. [15] также проведен поиск циркулирующих микроРНК, которые можно было бы использовать для дифференциации фенотипов РРС (обострение) и прогрессирующего РС (ВППС + ППРС). На первом этапе была идентифицирована 21 микроРНК с различающимися уровнями между сравниваемыми группами пациентов, из которых на этапе валидации была идентифицирована только одна — miR-27a-3p, которая отличала пациентов с прогрессирующим РС от пациентов с РРС в фазе обострения (значение площади под кривой — 0,68). Принимая во внимание потенциальные различия между двумя типами прогрессирующего РС, авторы провели также сравнение уровней микроРНК при РРС и ВППС и выявили на первом этапе 27 микроРНК с различающимися уровнями, из которых были валидированы две — miR-27a-3p и miR-376b-3p, причем miR-27a-3p оказалась лучшим биомаркером (значение площади под кривой — 0,78). Дополнительные исследования продемонстрировали, что miR-27a-3p ингибирует дифференцировку Th1- и Th17-лимфоцитов и участвует в регуляции сигнального пути, активируемого нейротрофинами (обобщено в [3]). Уровни 10 микроРНК также коррелировали со степенью инвалидизации по EDSS, и самая высокая корреляция была для miR-199a-5p [15].

Те же авторы исследовали связь между уровнями циркулирующей в сыворотке микроРНК и инвалидизацией, измеренной с помощью EDSS, в международном мультицентровом исследовании и идентифицировали микроРНК miR-337-3p в качестве потенциального биомаркера уровня прогрессирования РС [16]. Кроме того, в этой когорте уровень miR-337-3p был значимо ниже у пациентов с ВППС по сравнению с пациентами с РРС [16]. Мишенью miR-337-3p служит мРНК гена *RAP1A*, который кодирует ключевой компонент активации и интегрин-опосредованной клеточной адгезии. Поскольку *RAP1A* является хорошо известным основным компонентом активации интегрина, эти результаты указывают на потенциальную роль hsa-miR-337-3p в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на терапию натализумабом — ингибитором $\alpha 4\beta 1$ -интегрин [17].

При исследовании уровней циркулирующих микроРНК при различных демиелинизирующих заболеваниях, в том числе РС, было выявлено, что содержание в сы-

воротке miR-326-5p было увеличено при РРС по сравнению с ВППС [18]. Кроме того, оценки уровней этой микроРНК в различных сочетаниях с двумя другими (miR-145-5p + miR-326-5p, miR-223-3p + miR-326-5p и miR-145-5p + miR-223-3p + miR-326-5p) позволили более точно дифференцировать РРС и ВППС. Однако из-за небольшой когорты эти данные нуждаются в проверке на большей популяции.

Еще один пока мало изученный аспект, касающийся вовлечения микроРНК в механизмы прогрессирования микроРНК, связан с функционированием экзосом — внеклеточных везикул, выделяемых в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов и участвующих в межклеточном транспорте и сигналинге. Установлено, что молекулы микроРНК в составе экзосом могут пересекать гематоэнцефалический барьер [19]. Была выдвинута гипотеза, что патофизиологические процессы, связанные с разными типами течения РС, могут отражать различную представленность экзосомальных микроРНК в сыворотке пациентов с ремиттирующей и прогрессирующей формами РС [20]. Авторы идентифицировали девять микроРНК (miR-15b-5p, miR-23a-3p, miR-223-3p, miR-374a-5p, miR-30b-5p, miR-433-3p, miR-485-3p, miR-342-3p, miR-432-5p), которые предложены для дифференциации пациентов с РРС от пациентов с ВППС и ППРС. Комбинация miR-223-3p + miR-485-3p + miR-30b-5p дифференцировала подтипы с точностью 95%. Результаты этого исследования открывают перспективу использования экзосомальных микроРНК для раннего выявления прогрессирования РС.

Собственные данные о связи микроРНК и прогрессирования РС

В нашем генетическом исследовании на большой группе обследуемых (110 пациентов с ППРС, 564 — с РРС и 424 здоровых индивидов в контрольной группе) был проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов трех микроРНК с риском развития ППРС как по отдельности, так и в составе биаллельных сочетаний с вариантами 30 генов, вовлеченных в развитие иммунного ответа [21]. Показано, что в составе сочетаний с аллелями белок-кодирующих генов *CCL5*G* и *PSMB9*G* аллель *MIR196A2*C* ассоциирован с риском развития ППРС. Более того, аллель *MIR196A2*C* оказался дискриминирующим в отношении двух основных форм РС как по отдельности, так и (с большей значимостью) в составе сочетаний с аллелями генов *IFNAR2*, *IL7RA*, *IL6*, *PVT1*, *CD86*, *CCL5* и *PSMB9* [21]. Таким образом, не только уровни микроРНК, но и полиморфные варианты их генов в принципе могут служить маркерами прогрессирования РС. Для оценки такой возможности необходимы новые исследования.

Заключение

Подводя итоги сказанному в этом небольшом обзоре, можно констатировать, что накопленных данных вполне достаточно для утверждения, что регуляторные молекулы микроРНК участвуют в формировании патофизиологических механизмов, вовлеченных в прогрессирование РС. Однако для создания панели циркулирующих микроРНК, с помощью которых можно прогнозировать прогрессирование РС, предстоит пройти еще немалый путь.

- Gao Y, Han D, Feng J. MicroRNA in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2021 May;516:92-9. doi: 10.1016/j.cca.2021.01.020. Epub 2021 Feb 2.
- Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1202-7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034. Epub 2017 Oct 23.
- Pietrasik S, Dziedzic A, Miller E, et al. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers Distinguishing Relapsing-Remitting from Secondary Progressive Multiple Sclerosis. A Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 2;22(21):11887. doi: 10.3390/ijms222111887
- Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae*. 2016 Jan-Mar;8(1):21-33.
- Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression. *Neural Regen Res*. 2020 Apr;15(4):606-19. doi: 10.4103/1673-5374.266905
- Baulina N, Kulakova O, Kiselev I, et al. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission. *J Neuroimmunol*. 2018;317:67-76. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.005
- Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, et al. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2166-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759621. Epub 2012 Oct 17.
- Kramer S, Haghikia A, Bang C, et al. Elevated levels of miR-181c and miR-633 in the CSF of patients with MS: A validation study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Oct 1;6(6):e623. doi: 10.1212/NXI.0000000000000623
- Gandhi R, Healy B, Gholipour T, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):729-40. doi: 10.1002/ana.23880. Epub 2013 Jul 8.
- Park CC, Thongkham DW, Sadigh G, et al. Detection of Cortical and Deep Gray Matter Lesions in Multiple Sclerosis Using DIR and FLAIR at 3T. *J Neuroimaging*. 2021 Mar;31(2):408-14. doi: 10.1111/jon.12822. Epub 2020 Dec 22.
- Tripathi A, Pandit I, Perles A, et al. Identifying miRNAs in multiple sclerosis gray matter lesions that correlate with atrophy measures. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun;8(6):1279-91. doi: 10.1002/acn3.51365. Epub 2021 May 12.
- Fritsche L, Teuber-Hanselmann S, Soub D, et al. MicroRNA profiles of MS gray matter lesions identify modulators of the synaptic protein synaptotagmin-7. *Brain Pathol*. 2020 May;30(3):524-40. doi: 10.1111/bpa.12800. Epub 2019 Nov 17.
- Regev K, Healy BC, Khalid F, et al. Association Between Serum MicroRNAs and Magnetic Resonance Imaging Measures of Multiple Sclerosis Severity. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):275-85. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.5197
- Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):295-303. doi: 10.1177/1352458513496343. Epub 2013 Jul 8.
- Regev K, Paul A, Healy B, et al. Comprehensive evaluation of serum microRNAs as biomarkers in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Aug 23;3(5):e267. doi: 10.1212/NXI.0000000000000267. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Oct 07;3(6):e296.
- Regev K, Healy BC, Paul A, et al. Identification of MS-specific serum miRNAs in an international multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Aug 20;5(5):e491. doi: 10.1212/NXI.0000000000000491
- Morrow SA, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Sep;65:103995. doi: 10.1016/j.msard.2022.103995. Epub 2022 Jun 26.
- Sharaf-Eldin WE, Kishk NA, Gad YZ, et al. Extracellular miR-145, miR-223 and miR-326 expression signature allow for differential diagnosis of immune-mediated neuroinflammatory diseases. *J Neurol Sci*. 2017 Dec 15;383:188-98. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.014. Epub 2017 Nov 15.
- Xu B, Zhang Y, Du XF, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. *Cell Res*. 2017 Jul;27(7):882-97. doi: 10.1038/cr.2017.62. Epub 2017 Apr 21.
- Ebrahimkhani S, Vafaei F, Young PE, et al. Exosomal microRNA signatures in multiple sclerosis reflect disease status. *Sci Rep*. 2017 Oct 30;7(1):14293. doi: 10.1038/s41598-017-14301-3
- Киселев ИС, Кулакова ОГ, Баулина НМ и др. Вариативность гена *MIR196A2* как фактор риск развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Молекулярная биология*. 2019;53(2):282-9. doi: 10.1134/S0026898419020071 [Kiselev IS, Kulakova OG, Baulina NM, et al. Variability of the *MIR196A2* Gene as a Risk Factor in Primary-Progressive Multiple Sclerosis Development. *Molekulyarnaya biologiya*. 2019;53(2):282-9. doi: 10.1134/S0026898419020071 (In Russ. and Engl.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2023/30.05.2023/02.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Баулина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

Киселев И.С. <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>