

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.4.8>

УДК: 543.9, 577.1, 615.03

Тип статьи: Оригинальная статья / Original Research



## MiR-378a-3p и miR-491-5p как маркеры применения ксеноновых ингаляций в допинг-контроле: пилотное исследование

П.В. Постников<sup>1\*</sup>, З.Г. Орджоникидзе<sup>2</sup>, Р.А. Ханферьян<sup>3</sup>, Ю.А. Ефимова<sup>4</sup>, И.В. Пронина<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> *Национальная антидопинговая лаборатория (Институт) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

<sup>2</sup> *ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия*

<sup>3</sup> *ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия*

<sup>4</sup> *ФГБОУ «ВО МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова)» Москва, Россия*

<sup>5</sup> *ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия*

### РЕЗЮМЕ

Ингаляции ксенона потенциально могут стимулировать синтез в организме эритропоэтина, что привело к запрету на использование этого метода спортсменами Всемирным антидопинговым агентством как в соревновательный, так и внесоревновательный периоды. Определение ксенона в биологических жидкостях, в частности в образцах плазмы крови, затруднено ввиду небольшого окна детектирования. Косвенная детекция агентов, стимулирующих эритропоэз, возможна по изменению некоторых параметров крови при проведении общего клинического анализа, однако данный анализ неспецифичен.

**Цель:** поиск новых микроРНК-маркеров, экспрессия которых специфична и значимо изменяется при применении ингаляций ксенона здоровыми добровольцами.

**Методы:** количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени с использованием прибора CFX96 Bio-Rad с помощью наборов miRCURY<sup>®</sup> LNA<sup>®</sup> miRNA SYBR<sup>®</sup> Green PCR Kit и панелей для исследования профилей экспрессии зрелых микроРНК сигнального пути гипоксии miRCURY LNA<sup>™</sup> miRNA Focus Panel.

**Результаты:** установлено, что экспрессия hsa-miR-378a-3p и hsa-miR-491-5p в плазме крови существенно возрастает (более чем в 70 раз) при применении ингаляций ксенона. При этом показатели гематологических параметров до и после подобных ингаляций не показали существенных изменений, что свидетельствует о неэффективности их определения при допинг-контроле для косвенного определения употребления ингаляций ксенона.

**Заключение:** разница в уровнях экспрессии микроРНК до и после использования ксеноновой смеси (Xe/O<sub>2</sub> (25:75 v/v)) делает hsa-miR-378a-3p и hsa-miR-491-5p потенциальными претендентами на роль маркеров косвенного определения использования ингаляций ксенона спортсменами.

**Ключевые слова:** ксенон, qPCR-RT, микроРНК, антидопинговый контроль, стимуляторы эритропоэза

**Для цитирования:** Постников П.В., Орджоникидзе З.Г., Ханферьян Р.А., Ефимова Ю.А., Пронина И.В. MiR-378a-3p и miR-491-5p как маркеры злоупотреблений ксеноном в допинг-контроле. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2023;13(4):54–64. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.4.8>

Поступила в редакцию: 21.09.2023

Принята к публикации: 04.03.2024

Online first: 12.04.2024

Опубликована: 21.05.2024

\* Автор, ответственный за переписку

## MiR-378a-3p and miR-491-5p as markers of xenon abuse in doping control

Pavel V. Postnikov<sup>1,\*</sup>, Zurab G. Ordzhonikidze<sup>2</sup>, Roman A. Khanferyan<sup>3</sup>, Yulia A. Efimova<sup>4</sup>,  
Irina V. Pronina<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (NADL MSU)

<sup>2</sup> State Autonomous Healthcare Institution "Moscow Centre for research and practice in medical rehabilitation, restorative and sports medicine of Moscow healthcare Department"

<sup>3</sup> Medical Institute of People's Friendship University of Russia (RUDN)

<sup>4</sup> M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of General Pathology and Pathophysiology"

### ABSTRACT

Xenon stimulates the synthesis of the hormone erythropoietin, which leads to improved oxygen supply to tissues, increased endurance and can be used by athletes to gain an undue advantage in competitions. The World Anti-Doping Agency (WADA) banned its use. The determination of xenon in biological fluids, in particular, in blood plasma samples, is difficult due to the narrow detection window. Its indirect detection is possible by changing in some blood parameters during a clinical analysis (RET%, HGB, HCT, etc.), however, this analysis is nonspecific and the use of other erythropoiesis-stimulating agents can lead to similar changes.

**Aims:** The aim of the study was to search for long-term microRNA markers, the expression of which is specific and markedly altered by inhaled xenon.

**Methods:** Quantitative real-time PCR was performed on CFX96 Bio-Rad analyser using miRCURY<sup>®</sup> LNA<sup>®</sup> miRNA SYBR<sup>®</sup> Green PCR Kit and panels for studying the expression profiles of mature microRNAs of the hypoxia signaling pathway miRCURY LNA<sup>™</sup> miRNA Focus Panel.

**Results:** Based on statistical data analysis, it was found that the expression of hsa-miR-378a-3p and hsa-miR-491-5p in blood plasma increases significantly (more than 70 times) when xenon inhalations are used as an erythropoiesis stimulator. Measurement of hematological parameters before and after inhalation showed no significant changes that could affect endurance or give competitive advantages.

**Conclusion:** The evaluated difference in microRNA expression levels before and after administration of the xenon mixture (Xe/O<sub>2</sub>) makes hsa-miR-378a-3p and hsa-miR-491-5p potential candidates for the role of long-term markers of xenon abuse.

**Keywords:** Xenon, qPCR-RT, microRNA, antidoping control, erythropoiesis stimulants

**For citation:** Postnikov P.V., Ordzhonikidze Z.G., Khanferyan R.A., Efimova Y.A., Pronina I.V. MiR-378a-3p and miR-491-5p as markers of xenon abuse in doping control. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2023;13(4):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.4.8>

**Received:** 21 September 2023

**Accepted:** 4 March 2024

**Online first:** 12 April 2024

**Published:** 21 May 2024

\*Corresponding author

### 1. Введение

В последние годы популярность ингаляций ксенона в медицине резко возросла. Они широко используются во многих областях медицины, в том числе в качестве анестетика при проведении хирургических операций [1], агента, улучшающего мозговой кровоток, в нейрпсихологии и психиатрии [2], для лечения наркотической зависимости [3] и т. д. Неоднократно описаны лечебные свойства ксенона в процессах восстановления организма в период длительных интенсивных физических нагрузок при использовании его в смеси с кислородом в виде ингаляций [4–7]. Ряд исследований показал [5, 8, 9], что при курсовом использовании ингаляций ксенона происходит активация транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), и, соответственно,

эритропоэтина (ЭПО), что потенциально может создавать преимущество применяющим его спортсменам. И хотя на этот счет в научной литературе приводятся довольно противоречивые данные [9, 10, 11], в 2014 году ВАДА ввело запрет на его использование, включив ксенона в статью S2 «Пептидные гормоны, факторы роста, подобные субстанции и миметики» [12]. В связи с этим перед антидопинговыми организациями встала проблема идентификации ксенона в допинг-пробах спортсменов. При этом на тот или иной его эффект, в том числе увеличение продукции ЭПО, вероятно, влияет процент содержания ксенона в ингаляционной смеси с кислородом.

На сегодня разработано несколько аналитических подходов для определения ксенона, главным образом

основанных на газовой хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ГХ–МС/МС), авторами которых были подобраны характерные для идентификации изотопы с  $m/z$  129, 131 и 132 [13–16]. Однако во всех исследованиях образцы биожидкостей были отобраны или у возрастных пациентов, или после длительной анестезии смесью  $\text{Xe}/\text{O}_2$  55:45 v/v. Кроме того, выведение ксенона из организма происходит слишком быстро: он имеет небольшое окно детектирования — около 4 часов [17]. В одном из исследований было предложено использовать для определения ксенона газовую фазу вакуумных пробирок при отборе цельной крови по программе биологического паспорта спортсмена (БПС) [17, 18]. В результате интенсивность сигнала по сравнению с ГХ–МС/МС анализом, предложенным Thevis и соавт. [13], оказалась существенно выше, а период определения ксенона в газовой фазе таких пробирок составил около 28 дней в случае своевременного отобранной пробы.

Использование ксенона может определяться и посредством косвенных методов. Так, при применении ингаляций анализ цельной крови по программе БПС может показывать незначительный рост показателей гемоглобина и процентного содержания ретикулоцитов [10], но эти изменения не являются специфичными и характерны также и для приема других эритропоэз-стимулирующих агентов.

Известно, что изменения профиля экспрессии микроРНК могут выступать в качестве ранней реакции организма на физиологический или патологический стимул и быть даже более чувствительными, чем биохимические маркеры [19, 20]. МикроРНК детектируются практически во всех биологических жидкостях [21] и стабильны после многочисленных циклов замораживания-оттаивания [19], что упрощает процесс отбора и требования по хранению образцов, являясь важным преимуществом для целей допинг-контроля. В данном исследовании предлагается ранее не использовавшийся в практике работы антидопинговых лабораторий подход, основанный на изменении уровней экспрессии специфичных микроРНК после проведения курса ингаляций ксеноновой смесью  $\text{Xe}/\text{O}_2$  25:75 (v/v).

Целью исследования было определение оптимальных микроРНК-маркеров косвенного определения использования ингаляций ксенона с целью антидопингового контроля в образцах плазмы крови методом количественной ПЦР в реальном времени.

## 2. Материалы и методы

### Образцы для исследования

Для исследования брали образцы плазмы крови добровольцев ( $n = 10$ , 7 мужчин, 3 женщины), ведущих активный образ жизни, в возрасте 22–35 лет до и после курса ингаляций смесью  $\text{Xe}/\text{O}_2$  25:75 (v/v). Забор крови после окончания курса проводили через 24 часа после последней из ингаляций. При этом в данном исследовании половая принадлежность добровольцев

не учитывалась. Курс ксеноновых ингаляций смесью  $\text{Xe}/\text{O}_2$  25:75 (v/v) проводили в течение 5 дней подряд по 30 минут в одно и то же время утром. Образцы крови добровольцев отбирали по правилам, установленным программой биологического паспорта спортсменов, в вакуумные пробирки BD Vacutainer® Plus ЭДТА ( $\text{K}_2\text{EDTA}$ ) для гематологических исследований объемом 4 мл по две пробирки от каждого добровольца до и после курса ингаляций. Для получения плазмы одну пробирку центрифугировали (1500 об/мин, 10 мин, 20 °С Rotixa 50 RS, Hettich Zentrifugen, Германия), весь объем плазмы отбирали и замораживали при –20 °С до проведения исследований микроРНК. Вторая пробирка использовалась для получения гематологических показателей по программе БПС.

Добровольцы были проинформированы о целях эксперимента, от них было получено письменное согласие на использование их биологического материала в научных целях. Протокол исследования не противоречит Хельсинкской декларации [22], разрешение на использование медицинского ксенона (Ксемед®) для клинических исследований было получено Советом по этике Министерства здравоохранения РФ (№ 55292 от 27 августа 2019 г., протокол № 197). Образцы плазмы крови отбирали согласно пункту 5.3.12.2 Международного стандарта для лабораторий (МСЛ) [23].

### Измерение гематологических параметров образцов цельной крови на автоматическом анализаторе Sysmex XN-1000

Измерение гематологических параметров проводили в автоматическом режиме CBC+DIFF+RET с определением лейкоцитарной формулы и процентного содержания ретикулоцитов на приборе XN-1000 Sysmex (Германия). Перед анализом образцы цельной крови гомогенизировали на роллерном шейкере Stuart SRT9D (Bibby Scientific, Великобритания) при 40 об/мин в течение 15 минут. Для калибровки анализатора использовали образцы контрольной крови Sysmex XN-Check уровней 1, 2 и 3 (Sysmex, Германия). Определение параметров крови каждого образца проводили дважды, для дальнейшего анализа учитывалось среднее значение. После анализа оценивались значения гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), процентного содержания ретикулоцитов (RET %) и количества эритроцитов (RBC).

### Выделение микроРНК из образцов плазмы крови

МикроРНК выделяли из 2 мл плазмы при помощи набора PAXgene Blood miRNA Kit по протоколу производителя с некоторыми модификациями (подробно описано Postnikov и соавт. [24]). МикроРНК смывали с колонок двумя объемами по 40 мкл деионизированной воды. Измерение концентрации микроРНК проводили с использованием флуориметра Allsheng Fluo 100B (Китай) и набора Qubit microRNA Assay Kit (ThermoFisher Scientific, США) согласно инструкции. Выделенную

микроРНК хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до дальнейшего использования.

### Проведение обратной транскрипции и количественной ПЦР

Реакцию обратной транскрипции проводили при помощи набора miRCURY<sup>®</sup> LNA<sup>®</sup> RT Kit (Qiagen, США) по протоколу производителя на приборе C1000 Touch Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Для реакции брали 200 нг микроРНК, конечный объем реакционной смеси 20 мкл. Полученную кДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед постановкой количественной ПЦР кДНК разводили добавлением 200 мкл деионизованной воды. Количественную ПЦР с детекцией в реальном времени проводили на ДНК-амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с помощью наборов miRCURY<sup>®</sup> LNA<sup>®</sup> miRNA SYBR<sup>®</sup> Green PCR Kit (Qiagen, США) и панелей для исследования профилей экспрессии зрелых микроРНК сигнального пути гипоксии miRCURY LNA<sup>™</sup> miRNA Focus Panel YAH5-221ZD-4 (Qiagen, США). Используемая программа ПЦР включала в себя инициацию в течение 15 минут при температуре  $95^{\circ}\text{C}$  и 40 циклов ( $94^{\circ}\text{C}$  — 15 секунд,  $55^{\circ}\text{C}$  — 30 секунд,  $70^{\circ}\text{C}$  — 30 секунд). Контроли прохождения обратной транскрипции и ПЦР, а также референсные гены были включены в состав панели.

### Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного обеспечения CFX Maestro Software (Bio-Rad, США). В работе определяли нормализованную экспрессию микроРНК ( $\Delta\text{Ct}$ ) и относительную нормализованную экспрессию ( $\Delta\Delta\text{Ct}$ ). Нормализацию проводили на референсные РНК, содержащиеся

в использованной панели miRCURY LNA<sup>™</sup> miRNA Focus Panel. При расчете относительной нормализованной экспрессии микроРНК ( $\Delta\Delta\text{Ct}$ ) использовались усредненные значения  $\Delta\text{Ct}$  опытной и контрольной групп. Значимыми признавались изменения экспрессии в четыре и более раз в сторону уменьшения или увеличения ( $p < 0,05$ ). Статистическая обработка результатов измерений параметров цельной крови до и после курса ксеноновых ингаляций проводилась с использованием точного критерия Фишера. Оценка изменений уровней экспрессии 84 зрелых микроРНК, входящих в коммерциализированную панель для исследования сигнального пути гипоксии, осуществлялась посредством программного обеспечения CFX Maestro Software и использования критерия Манна—Уитни для связанных выборок,  $t$ -критерия Стьюдента.

### 3. Результаты

В ходе пилотного исследования было оценено возможное влияние ксеноновых ингаляций  $\text{Xe}/\text{O}_2$  (25:75 v/v) на ряд гематологических параметров крови. В большей части исследованных образцов наблюдалось незначительное увеличение гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов и количества эритроцитов спустя 5 дней применения смеси  $\text{Xe}/\text{O}_2$  (табл.).

Были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения для каждой выборки из 10 измерений, оценена статистическая значимость изменения каждого из параметров крови, где  $F_{\text{эксп.}} = S^2(\text{большее})/S^2(\text{меньшее}) < F_{\text{табл.}}$ . При сравнении выборок гематологических параметров до и после проведения курса ингаляций ( $p = 0,95$ ) сделан вывод, что  $F_{\text{эксп.}} < F_{\text{табл.}}$  и соответственно расхождение между средними значениями выборок не является статистически значимым.

Таблица

Значения параметров крови добровольцев до и после проведения ингаляций смесью  $\text{Xe}/\text{O}_2$  (25:75 v/v)

Table

Blood parameters of volunteers before and after inhalation of  $\text{Xe}/\text{O}_2$  (25:75 v/v)

№ п/п	Параметры крови до курса ингаляций				Параметры крови после курса ингаляций			
	HGB, г/л	HCT, %	RET, %	RBC, $10^{12}/\text{л}$	HGB, г/л	HCT, %	RET, %	RBC, $10^{12}/\text{л}$
1	165	46,1	1,81	5,59	169	49,4	2,09	5,76
2	148	41,9	1,44	4,82	157	45,6	1,84	5,11
3	149	42,3	1,66	5,02	158	45,6	1,79	5,38
4	122	34,7	1,10	3,95	125	36,9	1,24	4,08
5	157	43,6	1,51	4,80	161	45,0	1,62	5,02
6	158	43,8	1,16	4,87	162	46,3	1,00	5,07
7	134	36,8	1,24	4,77	138	37,0	1,28	4,81
8	142	36,4	1,15	5,10	144	36,7	1,16	5,15
9	160	44,3	1,48	5,93	165	45,5	1,56	6,02
10	124	36,3	1,32	5,54	129	37,6	1,41	5,56
Среднее значение	145,9	40,6	1,39	5,04	150,8	42,6	1,50	5,20
Станд. отклонение ( $S^2$ )	15,10	4,12	0,24	0,55	15,64	4,89	0,34	0,53

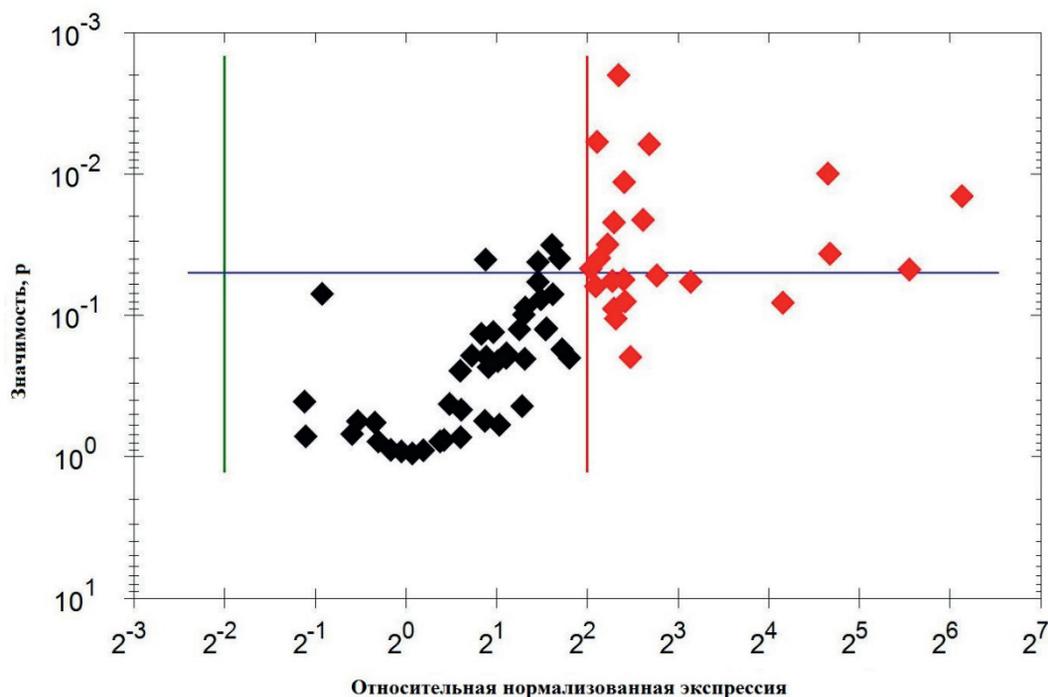


Рис. 1. Изменение уровней экспрессии 84 микроРНК панели сигнальных путей гипоксии после ксеноновых ингаляций в сравнении с их уровнями до ингаляций (усредненные данные по всем образцам). Вертикальными линиями на графике обозначен порог 4-кратного изменения экспрессии

Fig. 1. Changes in the expression levels of 84 microRNAs of the panel of hypoxia signaling pathways after xenon inhalations in comparison with their levels before inhalations

Основной задачей исследования было сравнение профилей экспрессии циркулирующих микроРНК плазмы после ксеноновых ингаляций добровольцам по сравнению с уровнями экспрессии микроРНК до ингаляций. Сравнение уровней экспрессии 84 циркулирующих микроРНК продемонстрировало, что их экспрессия изменяется под воздействием ксеноновых ингаляций в экспериментальной группе (рис. 1). Изменения экспрессии микроРНК, попавших в данные пределы, пренебрежимо малы. Красным обозначены те микроРНК, экспрессия которых повышалась в 4 и более раз после ксеноновых ингаляций, причем наибольший интерес представляют микроРНК, расположенные выше горизонтальной линии на графике, т. е. изменения экспрессии этих микроРНК обладают уровнем значимости  $p < 0,05$ .

На основании анализа изменений уровней экспрессии циркулирующих микроРНК при помощи ANOVA теста отобраны две микроРНК, экспрессия которых стабильно определялась во всех образцах и изменялась при применении ксеноновых ингаляций: hsa-miR-378a-3p и hsa-miR-491-5p (рис. 2). Уровень hsa-miR-378a-3p в плазме крови добровольцев после вдыхания смеси Xe/O<sub>2</sub> увеличился в 69,96 раза (вариабельность от 5,17 до 1475,68,  $p = 0,014$ ), а hsa-miR-491-5p — в 46,86 раза (вариабельность от 7,06 до 2070,61,  $p = 0,047$ ) по сравнению с их уровнем до курса ингаляций.

#### 4. Обсуждение

Ингаляции ксенона могут стимулировать выработку ЭПО за счет стабилизации HIF, даже несмотря на отсутствие явной гипоксии [10, 25]. В статье [10] ЭПО повысился у добровольцев только после однократной ингаляции, а после курсового использования подобного эффекта не наблюдалось. В работе [25] участниками исследования стали мыши, которые подвергались однократному воздействию смеси Xe/O<sub>2</sub> (70:30 v/v) в течение двух часов. Авторы прямо продемонстрировали, что предварительное кондиционирование ксеноном индуцирует экспрессию HIF-1 $\alpha$  и его нижестоящих эффекторов, ЭПО и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), посредством сигнального пути mTOR в почках взрослых мышей [25]. Также в работе [10] приводятся сведения о значительном увеличении объема плазмы крови после воздействия ксенона.

Механизмы такого увеличения объема плазмы в настоящее время неизвестны, но существует предположение, что вдыхание ксеноново-кислородной смеси может влиять на гормоны, регулирующие объем крови [10]. Практически отсутствуют какие-либо исследования о возможном влиянии терапевтических концентраций Xe/O<sub>2</sub> в разных соотношениях и длительности воздействия на общие показатели крови добровольцев.

Учитывая полученные в ходе исследования результаты (табл.), маловероятно, что такие незначительные изменения параметров крови после проведения курса



ксеноновых ингаляций могут влиять на выносливость или дать конкурентные преимущества спортсменам. Ранее были приведены результаты нескольких фаз клинических испытаний влияния различных ксеноновых смесей с кислородом на параметры цельной крови здоровых представителей общей популяции [10]. По их данным, масса гемоглобина в крови после 7 дней ежедневного применения ксеноновых ингаляций с 70 % его содержанием остается неизменной, а статистически значимое увеличение объема плазмы привело к снижению концентрации гемоглобина ( $-1 \text{ г/100 мл}$ ), гематокрита ( $-3,1 \%$ ,  $p = 0,001$ ), и количества эритроцитов ( $-0,3 \text{ М/мкл}$ ,  $p = 0,002$ ), но не привело к изменению процентного содержания ретикулоцитов. При этом, по их данным, даже однократное вдыхание ксенона в различных концентрациях приводит к небольшому, но длительному увеличению концентрации ЭПО [9, 10]. Таким образом, изменения гематологических параметров не могут выступать в качестве косвенных показателей применения ксенона.

Известно, что прием различных фармакологических средств и препаратов влияет на уровни циркулирующих в плазме микроРНК [19, 26]. В нашем случае изменением экспрессии более половины из 84 входящих в панель микроРНК можно было пренебречь, а изменения экспрессии некоторых микроРНК не были достоверными ( $p > 0,05$ ). Отсутствие достоверности связано с тем, что экспрессия группы микроРНК повышалась не у всех добровольцев или верхний уровень экспрессии некой микроРНК до ингаляций перекрывался с нижним уровнем ее экспрессии у других добровольцев после ингаляций. В ходе проведенных экспериментов были отобраны две микроРНК, которые могут выступать в качестве потенциальных маркеров косвенного определения злоупотребления ксеноном — hsa-miR-378 a-3p и hsa-miR-491-5p.

Hsa-miR-378-3p локализуется в гене, кодирующем гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом, коактиватор 1 бета (PGC-1 $\beta$ ), что предполагает ее участие в процессах метаболизма. Экспрессия PGC-1 $\beta$  усиливается в ответ на гипоксию, ограничение калоража питания и физическую нагрузку [27]. Ряд исследований показал, что hsa-miR-378-3p влияет на метаболизм липидов и их депонирование, а также функцию митохондрий, в частности потенцируя сдвиг в сторону гликолитического пути [28, 29]. В исследованиях Krist и соавт. и Gagan и соавт. было продемонстрировано, что данная микроРНК влияет на дифференцировку мышц посредством регуляции миогенного рецептора MyoR [28, 30]. Помимо этого, приводятся данные, что hsa-miR-378-3p регулирует массу скелетной мускулатуры у регулярно тренирующихся представителей общей популяции [31]. Экспрессия микроРНК была значительно снижена у мужчин с низким приростом мышечной массы по сравнению с мужчинами, у которых наблюдался высокий прирост мышечной массы вследствие различной интенсивности тренировочного процесса. В статье Kim

и соавт. было показано, что подавление hsa-miR-378-3p повышает выживаемость стволовых клеток сердца мышцей за счет активации фокальной киназы адгезии и высвобождения фактора роста соединительной ткани, последний является мишенью данной микроРНК [32]. Также есть данные о предотвращении hsa-miR-378-3p гипертрофии сердца посредством MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнального пути [33]. В исследовании Jeon и соавт. с участием мышцей с сердечной недостаточностью было обнаружено, что фактор транскрипции ядерный респираторный фактор-1 (NRF-1), являющийся важным регулятором экспрессии некоторых метаболических генов в митохондриях, которые регулируют клеточный рост, ингибируется hsa-miR-378a-3p [34]. Поэтому ее можно рассматривать в качестве потенциального регулятора митохондриальной функции в клетках.

Доставка питательных веществ в ткани зависит от кровообращения, поэтому метаболически активные ткани, например скелетные мышцы, нуждаются в высокой плотности капилляров и сосудов. В работах Chen и соавт. и Lee и соавт. было продемонстрировано, что hsa-miR-378-3p регулируют неоангиогенез в опухолях [35, 36]. HIF является одним из основных регуляторов процесса ангиогенеза и контролирует работу более ста генов, вовлеченных в гликолитический путь и формирование кровеносных сосудов, включая VEGF-A [28, 37]. В статье Hua и соавт. было показано, что hsa-miR-378-3p напрямую воздействует на VEGF-A, конкурируя с hsa-miR-125a за 3' UTR нетранслируемую область в мРНК VEGF-A, и вызывает активацию VEGF-A [38]. Косвенная регуляция VEGF-A данной микроРНК происходит за счет влияния на передачу SHH (sonic hedgehog)-сигналов посредством ингибирования SuFu, являющегося ингибирующим компонентом этого сигнального пути [28].

Приведенные выше данные свидетельствуют о роли hsa-miR-378a в качестве потенциального медиатора процессов метаболизма, ангиогенеза, дифференцировки и регенерации мышц. Данный факт может быть важен в ближайшем будущем для антидопингового контроля, так как в Запрещенный список ВАДА включены «модуляторы метаболизма», куда входят в том числе агонисты рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом, и «факторы роста и модуляторы факторов роста» [12].

В исследовании Jia и соавт. было показано, что hsa-miR-491-5p вызывает заметное снижение экспрессии транспортера дофамина (DAT), участвуя в aberrантной регуляции дофаминергической нейротрансмиссии (влияя на транспорт дофамина в нейронах) [39]. Дофамин (DA) является одним из основных нейротрансмиттеров центральной нервной системы, участвующим в управлении движениями, эмоциях, нейроэндокринной регуляции и других жизненно важных процессах посредством активации дофаминовых рецепторов [40, 41]. При помощи механизма обратного захвата нейротрансмиттеры

проходят через пресинаптическую мембрану, а затем удаляются из синаптической щели. Обратный захват через клеточную мембрану, опосредованный транспортером DAT, уменьшает передачу сигналов DA натрий-зависимым образом, и это играет решающую роль в поддержании гомеостаза дофамина в нейронах [39, 42].

Интересно, что повышение экспрессии hsa-miR-491-5p в ответ на гипоксию клеток и тканей отмечается во многих исследованиях [43–45]), однако ее влияние скорее можно отнести к патологическому, чем физиологическому. Сообщается, что hsa-miR-491-5p подавляет экспрессию гена металлотионеина-2 (MT2), осложняя восстановление клеток мозга после оксидативного стресса [46]. Подавление hsa-miR-491-5p способствует неоваскуляризации, восстанавливает мозговой кровоток и улучшает восстановление неврологических функций после черепно-мозговых травм. В исследовании Yang и соавт. также было показано, что повышенная экспрессия hsa-miR-491-5p препятствует ангиогенезу [47]. Однако в задачи данного не входило исследование биологической роли выбранных в качестве потенциальных маркеров применения ксеноновых ингаляций

#### **Соблюдение этических стандартов**

От всех добровольцев было получено письменное согласие на использование их биологического материала в научных целях, исследование не противоречит Хельсинкской декларации. Разрешение на использование

#### **Благодарности**

Авторы выражают благодарность С. В. Потапову, заместителю директора по науке и производству ООО «Акела-Н», г. Химки, Московская область,

#### **Вклад авторов**

**Постников Павел Викторович** — написание текста статьи, формулирование целей и задач, проведение экспериментальных исследований, обсуждение экспериментов и результатов, редактирование рукописи, утверждение финальной версии статьи, подготовка материалов к публикации;

**Орджоникидзе Зураб Гивиевич** — редактирование рукописи, подготовка материалов к публикации;

**Ханферьян Роман Авакович** — редактирование рукописи, подготовка материалов к публикации;

**Ефимова Юлия Александровна** — редактирование рукописи, подготовка материалов к публикации;

**Пронина Ирина Валерьевна** — написание текста статьи, формулирование целей и задач, обсуждение экспериментов и результатов, проведение экспериментальных исследований, редактирование рукописи.

микроРНК, а основным интересом была возможность их использования в целях допинг-контроля.

#### **5. Заключение**

Анализ гематологических параметров образцов цельной крови добровольцев до и после воздействия курсового использования ингаляций ксенона в большинстве случаев показал незначительное статистически недостоверное ( $p > 0,05$ ) увеличение показателей гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и процентного содержания ретикулоцитов. Данные изменения не являются специфичными для косвенной детекции ксенона. В ходе проведенного пилотного исследования были отобраны два возможных микроРНК-маркера косвенного определения применения газа-стимулятора эритропоэза ксенона — hsa-miR-378 a-3p и hsa-miR-491-5p.

Поиск новых долгосрочных микроРНК-маркеров злоупотребления активаторами синтеза ЭПО имеет несомненную практическую значимость для целей современного антидопингового контроля, так как они могут выступать в качестве дополнительного подтверждения присутствия в организме запрещенных миметиков гипоксии.

медицинского ксенона (Ксемед®) для клинических исследований одобрено Советом по этике Министерства здравоохранения РФ (Вн. № 55292 от 27 августа 2019 г., выписка из протокола № 197).

за предоставление медицинского ксенона для проведения исследований и д. м. н. Е. В. Жовнерчуку, НИИ медицины труда, за содействие в организации эксперимента.

#### **Authors' contributions**

**Pavel V. Postnikov** — writing the text of the article, formulation of aims and objectives, discussion of experiments and results, conducting experimental research, editing the manuscript, editing the final version of the article, and preparing materials for publication;

**Zurab G. Ordzhonikidze** — editing the manuscript, preparing materials for publication;

**Roman A. Khanferyan** — editing the manuscript, preparing materials for publication;

**Yulia A. Efimova** — editing the manuscript, and preparing materials for publication;

**Irina V. Pronina** — writing the text of the article, formulation of aims and objectives, discussion of experiments and results, conducting experimental research, editing the manuscript.

**Список литературы / References**

1. Hou B., Li F., Ou S., Yang L., Zhou S. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2016;29:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.10.018>
2. Risberg J. Regional cerebral blood flow measurements by <sup>133</sup>Xe-inhalation: methodology and applications in neuropsychology and psychiatry. *Brain Lang.* 1980;9(1):9–34. [https://doi.org/10.1016/0093-934x\(80\)90069-3](https://doi.org/10.1016/0093-934x(80)90069-3)
3. Цыганков Б.Д., Шамо́в С.А., Рыхлецкий П.З., Давлетов Л.А. Возможности применения ксенона в комплексной терапии психопатологических расстройств у больных наркологического профиля. *Российский медицинский журнал.* 2013;(4):11–13.  
**Tzigankov B.D., Shamov S.A., Rykhletskiy P.Z., Davletov L.A.** The possibilities of xenon application in complex therapy of psychopathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russian Medicine.* 2013;(4):11–13 (In Russ.).
4. Brücken A., Coburn M., Rex S., Rossaint R., Fries M. Current developments in xenon research. Importance for anesthesia and intensive care medicine. *Anaesthesist.* 2010;59(10):883–895. <https://doi.org/10.1007/s00101-010-1787-6>
5. Tassel C., Le Dare B., Morel I., Gicquel T. Xenon: from rare gas to doping product. *Presse Med.* 2016;45(4):422–430. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.025>
6. Bukhtiyarov I.V., Kalmanov A.S., Kislyakov U.U., Nikiforov D.A., Christov S.D., Shvetskiy F.M., Bubeyev U.A. Studying of xenon adaptability within training process for functional state correction of sportsmen. *Phys. Ther. Sports Med.* 2010;78:22–29
7. Maze M., Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(1):118–124. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01761-z>
8. Goetzenich A., Hatam N., Preuss S., Moza A., Bleilevens C., Roehl A. B., Autschbach R., Bernhagen J., Stoppe C. The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in late-phase preconditioning with xenon, isoflurane and levosimendan in rat cardiomyocytes. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;18(3):321–328. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt450>
9. Stoppe C., Coburn M., Fahlenkamp A., Ney J., Kraemer S., Rossaint R., Goetzenich A. Elevated serum concentrations of erythropoietin after xenon anaesthesia in cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2015;114:701–703. <https://doi.org/10.1093/bja/aev060>
10. Dias K.A., Lawley J.S., Gatterer H., Howden E.J., Sarma S., Cornwell 3rd W.K., et al. Effect of acute and chronic xenon inhalation on erythropoietin, hematological parameters, and athletic performance. *J. Appl. Physiol.* 2019;127(6):1503–1510. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00289.2019>
11. Bezuglov E., Morgans R., Khalikov R., Bertholz V., Emanov A., Talibov O., Astakhov E., Lazarev A., Shoshorina M. Effect of xenon and argon inhalation on erythropoiesis and steroidogenesis: A systematic review. *Heliyon.* 2023;9(5):e15837. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15837>
12. The 2023 List of prohibited substances and methods [internet]. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/prohibited-list> (accessed 19 July 2023).
13. Thevis M., Piper T., Geyer H., Thomas A., Schaefer M.S., Kienbaum P., Schänzer W. Measuring xenon in human plasma and blood by gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2014;28(13):1501–1506. <https://doi.org/10.1002/rcm.6926>
14. Thevis M., Piper T., Geyer H., Schaefer M.S., Schneemann J., Kienbaum P., Schänzer W. Urine analysis concerning xenon for doping control purposes. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2015;29(1):61–66. <https://doi.org/10.1002/rcm.7080>
15. Frampas C., Ney J., Coburn M., Augsburger M., Varlet V. Xenon detection in human blood: Analytical validation by accuracy profile and identification of critical storage parameters. *J. Forensic Leg. Med.* 2018;58:14–19. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.04.005>
16. Kwok W.H., Choi T.L.S., So P.-K., Yao Z.-P., Wan T.S.M. Simultaneous detection of xenon and krypton in equine plasma by gas chromatography-tandem mass spectrometry for doping control. *Drug Test. Anal.* 2017;9(2):317–322. <https://doi.org/10.1002/dta.1971>
17. Postnikov P.V., Ishutenko G.V., Polosin A.V., Potapov S.V., Zhovnerchuk E.V., Mochalova E.S. Study of a Possibility of the Direct Determination of Xenon in the Equilibrium Vapor Phase of Whole Blood and Plasma Samples by GC-MS/MS after Inhalation by Healthy Volunteers. *Journal of Analytical Chemistry.* 2022;77:1737–1743. <https://doi.org/10.1134/s1061934822140064>
18. Athlete biological passport (ABP) operating guidelines [internet]. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/athlete-biological-passport-abp-operating-guidelines> (accessed 19 July 2023).
19. Postnikov P.V., Efimova Yu.A., Pronina I.V. Circulating MicroRNAs as a New Class of Biomarkers of Physiological Reactions of the Organism to the Intake of Dietary Supplements and Drugs. *Microna.* 2022;11(1):25–35. <https://doi.org/10.2174/2211536611666220422123437>
20. Постников П.В., Пронина И.В. Преаналитические особенности определения циркулирующих микроРНК как новых специфических биомаркеров реакции организма на физическую нагрузку. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2021;11(4):90–103. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.1>
21. Postnikov P.V., Pronina I.V. Preanalytical features of the determination of circulating microRNAs as new specific biomarkers of the body's response to physical activity. *Sports medicine: research and practice.* 2021;11(4):90–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.1>
22. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., Galas D.J., Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010;56(11):1733–1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
23. Declaration of Helsinki of the World medical association [internet]. Available at: [http://acto-russia.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=21](http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21) (accessed 19 July 2023).
24. International Standard for Laboratories [internet]. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/international-standard-laboratories-isl> (accessed 21 July 2023).
25. Postnikov P.V., Radus F.V., Efimova Yu.A., Pronina I.V. Determination of possible microRNA-markers of cobalt abuse by real-time qPCR using hypoxia signaling pathway panels. *Fine Chem. Tech.* 2023;18(1):65–74. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-1-65-74>
26. Ma D., Lim T., Xu J., Tang H., Wan Y., Zhao H., Hossain M., Maxwell P.H., Maze M. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1 $\alpha$  activation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(4):713–720 <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070712>
27. Sessa F., Salerno M., Bertozzi G., Cipolloni L., Messina G., Aromatario M., Polo L., Turillazzi E., Pomara C. miRNAs as Novel Biomarkers of Chronic Kidney Injury in Anabolic-Androgenic Steroid Users: An Experimental Study. *Front. Pharmacol.* 2020;11:563756. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.563756>

27. Patten I.S., Arany Z. PGC-1 coactivators in the cardiovascular system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012;23(2):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.007>
28. Krist B., Florczyk U., Pietraszek-Gremplewicz K., Józkowicz A., Dulak J. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:281756. <https://doi.org/10.1155/2015/281756>
29. Eichner L.J., Perry M.-C., Dufour C.R., Bertos N., Park M., St-Pierre J., Giguère V. miR-378(\*) mediates metabolic shift in breast cancer cells via the PGC-1 $\beta$ /ERR $\gamma$  transcriptional pathway. *Cell Metab.* 2010;12(4):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.002>
30. Gagan J., Dey B.K., Layer R., Yan Z., Dutta A. MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2011;286(22):19431–19438. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.219006>
31. Davidsen P.K., Gallagher I.J., Hartman J.W., Tarnopolsky M.A., Dela F., Helge J.W., Timmons J.A., Phillips S.M. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2011;110(2):309–317. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00901.2010>
32. Kim S.W., Kim H.W., Huang W., Okada M., Welge J.A., Wang Y., Ashraf M. Cardiac stem cells with electrical stimulation improve ischaemic heart function through regulation of connective tissue growth factor and miR-378. *Cardiovasc. Res.* 2013;100(2):241–251. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt192>
33. Nagalingam R.S., Sundaresan N.R., Gupta M.P., Geenen D.L., Solaro R.J., Gupta M. A cardiac-enriched microRNA, miR-378, blocks cardiac hypertrophy by targeting Ras signaling. *J. Biol. Chem.* 2013;288(16):11216–11232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442384>
34. Jeon T.-I., Park J.W., Ahn J., Hwa Jung C., Ha T.Y. Fisetin protects against hepatosteatosis in mice by inhibiting miR-378. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57(11):1931–1937. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300071>
35. Chen L.-T., Xu S.-D., Xu H., Zhang J.-F., Ning J.-F., Wang S.-F. MicroRNA-378 is associated with non-small cell lung cancer brain metastasis by promoting cell migration, invasion and tumor angiogenesis. *Med. Oncol.* 2012;29(3):1673–1680. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0083-x>
36. Lee D.Y., Deng Z., Wang C.-H., Yang B.B. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007;104(51):20350–20355. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706901104>
37. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2 is one more important than the other? *Vascul. Pharmacol.* 2012;56(5–6):245–251. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.006>
38. Hua Z., Lv Q., Ye W., Amy Wong C.-K., Cai G., Gu D., et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One.* 2006;1(1):e116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000116>
39. Jia X., Wang F., Han Y., Geng X., Li M., Shi Y., Lu L., Chen Y. miR-137 and miR-491 Negatively Regulate Dopamine Transporter Expression and Function in Neural Cells. *Neurosci Bull.* 2016;32(6):512–522. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0061-6>
40. Pramod A.B., Foster J., Carvelli L., Henry L.K. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol. Aspects Med.* 2013;34(2-3):197–219. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.002>
41. Nikolaus S., Antke C., Hautzel H., Mueller H.W. Pharmacological treatment with L-DOPA may reduce striatal dopamine transporter binding in in vivo imaging studies. *Nuklearmedizin.* 2016;55(1):21–28. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0764-15-08>
42. Cheng M.H., Bahar I. Molecular mechanism of dopamine transport by human dopamine transporter. *Structure.* 2015;23(11):2171–2181 <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.09.001>
43. Shen G., Li X., JIA Y.-F., Piazza G. A., Xi Y. Hypoxia-regulated microRNAs in human cancer. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2013;34(3):336–341. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.195>
44. Choudhry H., Mole D.R. Hypoxic regulation of the non-coding genome and NEAT1. *Briefings in Functional Genomics.* 2016;15(3):174–185. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elv050>
45. Nallamshetty S., Chan S.Y., Loscalzo J. Hypoxia: A master regulator of microRNA biogenesis and activity. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;64:20–30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.022>
46. Tang W., Guo Z.-D., Chai W.-N., Du D.-L., Yang X.-M., Cao L., et al. Downregulation of miR-491-5p promotes neovascularization after traumatic brain injury. *Neural Regen. Res.* 2022;17(3):577–586. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314326>
47. Yang Y., Wang H., Yang S. Meta-Analysis of miRNA Expression and Diagnostic Value in Human Glioma. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.* 2023;37(4):1783–1790. <https://doi.org/10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233704.177>

#### Информация об авторах:

**Постников Павел Викторович\***, к.х.н., начальник отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Россия, 105005, Москва, Елизаветинский переулок, 10, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582> (+7 925 8438130); РИНЦ индекс SPIN-code 7251-9937 ([drpavelpostnikov@gmail.com](mailto:drpavelpostnikov@gmail.com))

**Орджоникидзе Зураб Гивиевич**, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по спортивной медицине, первый заместитель директора ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-0883> ([ozg003@gmail.com](mailto:ozg003@gmail.com))

**Ханферьян Роман Авакович**, д.м.н., профессор, Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534> ([khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com))

**Ефимова Юлия Александровна**, к.х.н., доцент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Россия, 119571, Москва, Вернадского просп., 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012> ([efimov\\_yulia@bk.ru](mailto:efimov_yulia@bk.ru))

**Пронина Ирина Валерьевна**, к.б.н., главный специалист отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Россия, 105005, Москва, Елизаветинский переулок, 10, стр. 1; старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>; Web of Science Research ID G-3951-2014; Scopus Author ID 8161867200 ([zolly\\_sten@mail.ru](mailto:zolly_sten@mail.ru)).

**Information about the authors:**

**Pavel V. Postnikov\***, Ph.D. (Chemistry), Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (NADL MSU), Russia, 105005, Moscow, Elizavetinskii per., 10-1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582> (+7 925 8438130); RSCI Science Index SPIN-code 7251-9937 ([drpavelpostnikov@gmail.com](mailto:drpavelpostnikov@gmail.com))

**Zurab G. Ordzhonikidze**, M.D., D.Sc. (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Chief freelance specialist in sports medicine, First Deputy Director of the State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Centre for research and practice in medical rehabilitation, restorative and sports medicine of Moscow healthcare Department», Russia, 105120, Moscow, Zemlyanoy Val str., 53. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-0883> ([ozg003@gmail.com](mailto:ozg003@gmail.com))

**Roman A. Khanferyan**, M.D., D.Sc. (Medicine), professor, Medical Institute of People's Friendship University of Russia (RUDN), Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534> ([khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com))

**Yuliya A. Efimova**, Ph.D. (Chemistry), Assistant Professor, I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA — Russian Technological University, Russia, 119571, Moscow, Vernadskogo prospect, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012> ([efimova\\_yulia@bk.ru](mailto:efimova_yulia@bk.ru))

**Irina V. Pronina**, Ph.D. (Biology), the main specialist of Doping control Department of the National anti-doping laboratory (Institute) of Moscow State University named after M.V. Lomonosov (NADL MSU), Russia, 105005, Moscow, Elizavetinskii per., 10-1; senior scientist of pathogenomic and transcriptomic Laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of General Pathology and Pathophysiology", Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>; Web of Science Researcher ID G-3951-2014; Scopus Author ID 8161867200 ([zolly\\_sten@mail.ru](mailto:zolly_sten@mail.ru))

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author