doi : 10.52485/19986173_2021_4_123
УДК 616-092:577.2

Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ NF-KB-ЗАВИСИМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ МИКРОРНК

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003. г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме. *Сосудистый эндотелий представляет собой сложную систему, являющуюся механическим и биологическим барьером и активно участвующую в поддержании сосудистого гомеостаза. Нарушение эндотелий-зависимой дилатации при воспалительном процессе является отличительным признаком артериальной эндотелиальной дисфункции, которая является предиктором будущих сердечно-сосудистых нарушений. Семейство факторов транскрипции NF-κB играет центральную роль в индуцируемой экспрессии генов, регулирующих воспалительный ответ. Результатом активации сигнального пути NF-κB является синтез эндотелиоцитами молекул клеточной адгезии, которые обеспечивают взаимодействие клеток друг с другом в процессе воспаления и атерогенеза. Поэтому NF-κB сигнальный путь регулируется несколькими механизмами, в т. ч. большим количеством разнообразных микроРНК. В обзоре рассмотрены наиболее изученные микроРНК, регулирующие транскрипцию генов классического пути активации NF-κB. Большинство микроРНК взаимодействуют с 3' нетранслируемой областью мРНК, что приводит к ее деградации и подавлению трансляции. Некоторые микроРНК могут служить регуляторами отрицательной обратной связи в процессе воспаления эндотелия, участвующем в атерогенезе, что дает основание рассматривать внутриклеточные микроРНК в качестве возможных антиатеросклеротических мишений.*
Ключевые слова*: факторы транскрипции, микроРНК, пути активациии NF-κB, молекулы клеточной адгезии, воспаление.*

Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminskiy I.Z.

EPIGENETIC REGULATION OF NF-KB-DEPENDENT SIGNALING PATHWAY BY INTRACELLULAR MICRORNA

Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstanya str., Irkutsk, Russia, 664003

Abstract. *The vascular endothelium is a complex system that serves as a mechanical and biological barrier and is actively involved in maintaining vascular homeostasis. Impairment of endothelium-dependent dilatation in inflammatory processes is a hallmark of arterial endothelial dysfunction, which is a predictor of future cardiovascular disorders. The NF-κB family of transcription factors plays a central role in the inducible expression of genes that regulate the inflammatory response. The result of the activation of the NF-κB signaling pathway is the synthesis of cell adhesion molecules by endotheliocytes, and this molecules ensure the interaction of cells with each other during inflammation and atherogenesis. Therefore, the NF-κB signaling pathway is regulated by several mechanisms, including a large number of various microRNAs. The review considers the most well-studied microRNAs that regulate transcription of genes of the classical pathway of NF-κB activation. Most microRNAs interact with the 3'-untranslated region of mRNA, which leads to its degradation and suppression of translation. Some miRNAs can serve as regulators of negative feedback in the process of endothelial inflammation, which is involved in atherogenesis, which gives reason to consider intracellular miRNAs as possible anti-atherosclerotic targets.*
Key words*: transcription factors, microRNAs, NF-κB activation pathways, cell adhesion molecules, inflammation*

Эндотелий сосудов играет значимую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза. Здоровый эндотелий сосудов характеризуется строго регулируемым балансом про- и антиоксидантов, вазодилататоров и вазоконстрикторов, а также про- и противовоспалительных молекул. При формировании эндотелиальной дисфункции баланс этих веществ нарушается и формируется прооксидантный/вазоконстрикторный/провоспалительный профиль эндотелиоцитов [1].

Исследования на людях и животных предполагают важную роль ядерного фактора κB (NF-κB) в провоспалительном и прооксидантно-связанном подавлении эндотелиально-зависимой дилатации [2].

В данном обзоре мы рассмотрим эпигенетическую регуляцию NF-κB-зависимого сигнального пути.

Многие функции клеток регулируются NF-κB, который является основным фактором транскрипции, регулирующим многие функциональные возможности клеток. Этот фактор имеется во всех типах клеток млекопитающих и отвечает за регулирование экспрессии более 150 генов. Он контролирует широкий спектр биологических эффектов, начиная от иммунных и стресс-индуцированных ответов до решений клеточной судьбы, таких как пролиферация, дифференцировка, канцерогенез, апоптоз и ремоделирование тканей, и рассматривается как один из главных регуляторов воспалительных реакций [2].

Чрезмерная активация NF-κB связана со многими заболеваниями, в основе которых лежит воспалительный процесс, такими как рак, артрит, атеросклероз.

Таким образом, понимание того, как информация от различных сигналов передается на NF-κB в сосудистых клетках, особенно в эндотелиальных клетках (ЭК), имеет фундаментальное значение для контроля конкретных провоспалительных транскрипционных программ, связанных с воспалительными заболеваниями, что в первую очередь опосредовано важной ролью NF-κB в рекрутинге циркулирующих лейкоцитов в воспаленные участки.

Выделенные лейкоцитами провоспалительные цитокины активируют ЭК. Активированный эндотелий производит множество молекул, включая молекулы адгезии (молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1)), цитокины и хемокины. Инициирующим событием, опосредующим экспрессию генов, кодирующих цитокины, хемокины и молекулы адгезии, является активация NF-κB [3]. NF-κB находится в цитоплазме многих клеток и состоит из двух субъединиц с молекулярной массой 50 и 65 КДа, которые связаны с белком-ингибитором I-κB. Белок p65 относится к семейству RelA-белков, он содержит терминальный белковый сегмент, так называемый Rel-гомологичный домен. Этот домен участвует в процессах взаимодействия с ингибитором I-κB, в процессах димеризации и переноса NF-κB к ядру, связывания с ДНК после активации.

Известно пять NF-κB/Rel-белков млекопитающих:

– к первой группе относят белок p50 (NF-κB1), образующийся при протеолизе белка-предшественника p105, и белок p52 (NF-κB2), который образуется при протеолизе белка-предшественника p100;
– вторую группу составляют белки RelA (p65), RelB и c-Rel.

Таким образом, NF-κB – это комплекс гомо- и гетеродимеров, который состоит из комбинации различных NF-κB/Rel-белков и может связываться с ДНК.

Путь активации NF-κB в эндотелиоцитах запускается широким спектром стимулов, включая воспалительные цитокины, активные формы кислорода, липиды и механические силы, действующие на стенку эндотелия сосудов, что приводит к стимуляции трансмембранных рецепторов. Это запускает внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к активации фосфорилирования, опосредованного киназой (IKK, киназный комплекс, фосфорилирующий I-κB), и деградации ингибитора NF-κB (I-κB) [4].

Сигнальный путь NFκB регулируется многими факторами, в том числе и микроРНК.

МикроРНК (miRNA) представляют собой класс некодирующих РНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Около половины всех идентифицированных в настоящее время miRNA являются внутригенными и процессируются в основном из интронов и относительно небольшого количества экзонов генов, кодирующих белок, в то время как остальные являются межгенными, транскрибируются независимо от гена-хозяина и регулируются собственными промоторами. Большинство miRNA транскрибируются из последовательностей ДНК в первичные miRNA и процессируются в miRNA-предшественники и, наконец, созревают до miRNA. В большинстве случаев miRNA

взаимодействуют с 3' нетранслируемой областью (3'UTR) мРНК-мишени, чтобы вызвать деградацию мРНК и репрессию трансляции [4]. Однако также сообщалось о взаимодействии miRNA с другими областями, включая 5'UTR, кодирующую последовательность и промоторы генов. При определенных условиях miRNA также могут активировать трансляцию или регулировать транскрипцию. Взаимодействие miRNA с их генами-мишенями динамично и зависит от многих факторов, таких как субклеточное расположение miRNA, обилие miRNA и целевых мРНК, а также сродство взаимодействий miRNA-mRNA. miRNA могут секретироваться во внеклеточные жидкости и транспортироваться к клеткам-мишеням через везикулы, такие как экзосомы, или путем связывания с белками, включая Argonautes (Argonaute – белки, которые являются каталитическими компонентами RISC – белкового комплекса, обеспечивающего сайленсинг генов по механизму РНК-интерференции). Внеклеточные miRNA функционируют как химические посредники, опосредующие межклеточную коммуникацию [4].

МикроРНК, нацеленные на рецепторный комплекс пути NF-κB
(сайленсинг рецепторного участка сигнального пути).

Выделяют канонические (классические) и неканонические (альтернативные) пути активации NF-κB. В каноническом пути после связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции NF-kB (Nuclear Factor of κ-chain B-lymphocytes), AP-1 (Activator Protein 1), IRF3 (Interferon Regulatory Factor), IRF5 и IRF7, которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов-мишеней.

Белок 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки (Myeloid differentiation primary-response protein 88) – MyD88-зависимый путь. Адаптор MyD88 привлекает киназы IRAK-4 (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4) и IRAK-1 через взаимодействие с их аналогичными DD-доменами (рис 1). Это сопровождается их последовательным фосфорилированием и активацией.

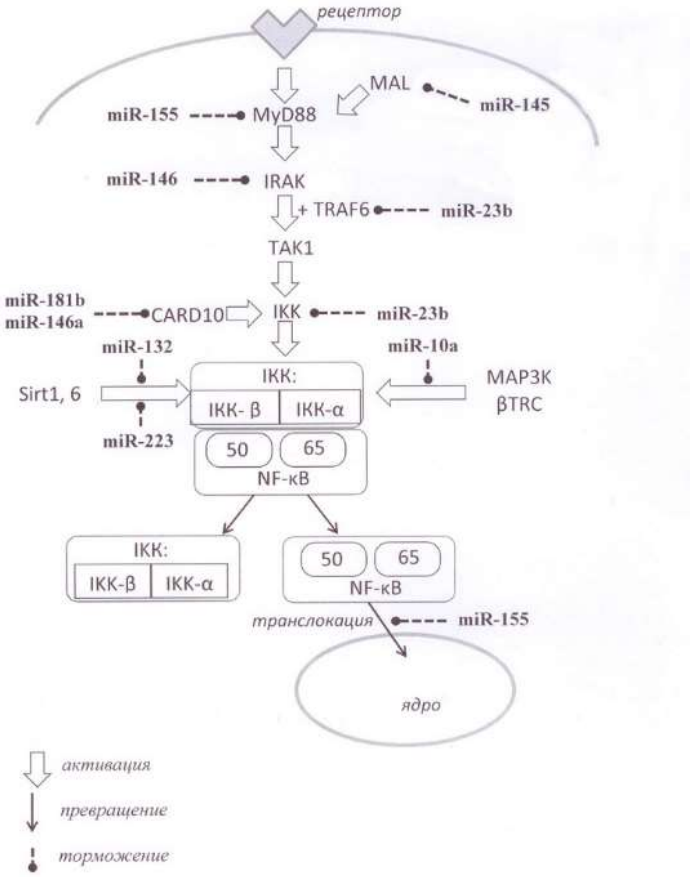

Рис. 1. Канонический MyD88-зависимый путь активации NF-κB и его регуляция микроРНК

После этого IRAK-4 и IRAK-1 отделяются от рецептора и связываются с адаптером TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; TNF receptor-associated factor 6), который, в свою очередь, привлекает киназу TAK1 (трансформирующий фактор роста-β-активируемая киназа 1) и убиквитин-лигазный комплекс, что приводит к активации TAK1. В свою очередь, TAK1 активирует две группы мишеней:

– I-κB-киназу (IKK), состоящую из субъединиц IKKα, IKKβ и IKKγ. В результате фактор транскрипции NF-kB освобождается от ингибирующего его белка I-κB и транслоцируется в клеточное ядро;
– каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ), способствующий активации факторов транскрипции группы AP-1 (активатор протеина 1). Состав AP-1 варьирует и зависит от типа активирующего сигнала. Основные его формы – гомодимеры c-Jun или гетеродимеры c-Jun и c-Fos.

Фосфорилированные субъединицы ингибитора I-κB в последующем подвергаются протеолизу, а димеры NF-κB переносятся из цитоплазмы в ядро клетки.

Результатом активации обоих каскадов является индукция экспрессии адгезивных молекул и развитие воспаления [5].

MyD88 представляет собой интегральную молекулу-адаптер, реализующий передачу сигналов с рецепторов TLR (Toll-like receptor, толл-подобные рецепторы)/IL-1 (интерлейкин). MyD88 функционирует как преобразователь сигнала для IL-1R и всех TLR, кроме TLR-3.

MiR-155 является регулятором активности адаптера MyD88, который воспринимает сигнал непосредственно от рецептора. Как показали исследования, miR-155 модулирует экспрессию белка MyD88 посредством репрессии трансляции мРНК, а не деградации мРНК [6].

X. Wu с соавторами показали, что miR-155 регулирует экспрессию субъединицы p65 NF-κB [7]. Результаты этих исследований показывают, что miR-155 уменьшает эндотелиальное воспаление, снижая экспрессию NF-κB p65 и молекул адгезии в эндотелиальных клетках. В эксперименте трансфекция miR-155 значительно ингибировала TNFα-индуцированную адгезию моноцитов к эндотелию. Ингибирование miR-155 увеличивает уровень p65 и воспалительный ответ эндотелия. Также в этих исследованиях было показано, что еще одной мишенью miR-155 является эндотелиальная синтаза оксида азота (*eNOS*) [7], катализирующая образование еще одного участника воспалительного ответа оксида азота (*NO).*

Адаптерный белок MAL, который облегчает взаимодействие MyD88 с TLR-2 и TLR-4, также регулируется miRNA. Предполагается, что он является мишенью miR-145 [8]. Другое исследование подтвердило противовоспалительную роль miR-145 в эндотелиальных клетках. Авторы обнаружили, что избыточная экспрессия miR-145 может улучшать функцию эндотелиальных сосудистых клеток при остром воспалении. Также было показано, что при воспалении увеличивается количество циркулирующей miR-145 и было высказано предположение, что эндотелиоциты могут не только повышать экспрессию, но и поглощать miR-145 из крови. Одним из противовоспалительных механизмов сверхэкспрессии miR-145 может быть подавление фактора транскрипции FOXO1 (forkhead box protein O1*)* [9].

Активированный адаптор MyD88 реагирует с киназами IRAK-4 (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4) и IRAK-1 и способствует их активации. После активации IRAK-4 и IRAK-1 отделяются от рецептора и связываются с адаптером TRAF6. На этой стадии контроль процесса осуществляется miR-146a. Провоспалительные цитокины индуцируют транскрипцию miR-146a, и ее накопление совпадает с прерыванием пути NF-κB и ослаблением воспаления. В соответствии с этим у мышей с нокаутом гена MiR-146a наблюдается ярко выраженное воспаление эндотелия [10, 11].

Детальные исследования показали, что miR-146a нацелена на белок 10, содержащий домен рекрутирования каспазы (CARD10), адаптерный белок, участвующий в активации комплекса IKK, для уменьшения воспаления. CARD10 был геном-мишенью miR-146a как на

уровне мРНК, так и на уровне белка. Подавление CARD10 ингибирует ядерную транслокацию p65 в клетках, стимулированных провоспалительными факторами [12, 13].

Во время воспалительных реакций наблюдается синергизм в эффектах miR-155 и miR-146a и формируется баланс этих miR, регулирующих интенсивность и продолжительность воспаления. У мышей с недостаточностью miR-146a развиваются воспалительный синдром, аутоиммунитет и рак. При этом, miR-146a-дефицитные клетки обнаруживают повышенную экспрессию miR-155. Передача сигналов NF-kB во время воспаления является самоограничивающейся, и комбинированное действие miR-146a и miR-155 контролирует активность NF-kB с помощью двухступенчатого механизма. Во-первых, miR-155 быстро активируется в течение первых 12 часов воспалительного ответа. Впоследствии miR-155 активирует комплекс IKK через посредники PI3K/Akt-зависимым образом (фосфоинозитид-3-киназа/киназа Akt), образуя петлю положительной обратной связи, необходимую для усиления сигнала. Во-вторых, miR-146a постепенно активируется с помощью NF-kB и формирует петлю отрицательной обратной связи, воздействуя на IRAK1 и TRAF6, в конечном итоге ослабляя активность NF-kB в поздней фазе воспаления. Комбинаторное действие положительных (NF-kB-miR-155) и отрицательных (NF-kB-miR-146a) регуляторных петель обеспечивает оптимальную активность NF-kB во время воспалительных стимулов и, в конечном итоге, приводит к разрешению воспалительной реакции. Таким образом, miR-155 и miR-146a могут перекрестно регулировать воспалительные реакции [14].

Группа miR-146 включает несколько членов. Исследование R. Echavarria с соавторами показали, что другой член этой группы – miR-146b-5p – также оказывает противовоспалительный эффект, воздействуя на белки IRAK1 и TRAF6 [15]. В недавнем исследовании было показано, что miR-146b-5p также может поступать в эндотелиоциты из циркулирующих везикул, синтезируемых другими клетками. Такой механизм снижения воспалительных реакций эндотелия формируется у инфицированных ВИЧ-1: CD4 Т-клетки выделяют везикулы с miR-146b-5p, которые поступают в ЭК [16].

miR-23b представляет собой многофункциональную miRNA, которая участвует в регуляции множества сигнальных путей [17]. Сообщалось, что miR-23b предотвращает множественные аутоиммунные заболевания посредством регуляции путей воспалительных цитокинов. В эндотелиоцитах эта микроРНК нацеливается одновременно на две мишени: TRAF6 и IKK [18]. Таким образом предотвращается активация NF-κB. В эндотелиальных клетках липополисахариды (ЛПС) бактерий подавляют miR-23b и обеспечивает экспрессию NF-κB и, следовательно, молекул клеточной адгезии E-селектина, молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), молекулу сосудистой адгезии 1 (VCAM-1) [17].

I-κB-киназный комплекс (IKK) катализирует фосфорилирование I-κB – белка-ингибитора NF-κB. Фосфорилированные субъединицы ингибитора I-κB подвергаются протеолизу, а димеры NF-κB переносятся из цитоплазмы в ядро клетки. Деградацию комплекса IKK-α контролируют митоген-активируемая белковая трикиназы 7 (MAP3K7; TAK1) и повтор бета-трансдуцина, содержащий белок 2 (βTRC). miR-10a действует как посттранскрипционный модулятор, ингибируя MAP3K7 и βTRC [19], которые тормозят распад комплекса I-κB/NF-κB. В результате этого ингибирования происходит повышенный протеолиз IKK-α и ядерного p65 в эндотелиоцитах, что приводит к значительному усилению экспрессии воспалительных биомаркеров, включая VCAM-1, IL-6 и др. В другом исследовании при нокауте MiR-10a значительно активировалось фосфорилирование IKK-α и это сопровождалось повышенной ядерной экспрессией NF-κB p65 [20].

В инактивированном состоянии NF-κB состоит из двух субъединиц 50 КДа и 65 КДа, которые связаны с белком-ингибитором I-κB. При деацетилировании p65 белком-сиртуином SIRT1 функция NF-κB- нарушается. miR-132 может ингибировать активность SIRT1 и, таким образом, предотвращает инактивацию NF-κB, т.е. miR-132 способствует воспалению и продукции молекул клеточной адгезии и хемотаксических факторов [21].

Другой мишенью miR-132 является транскрипционный коактиватор NF-κB p300, который посредством белок-белковых взаимодействий связывает различные белковые трансактиваторы транскрипции с основным транскрипционным комплексом. При индуцировании воспалительного процесса вирусом герпеса или ЛПС бактерий miR-132 нацеливается на p300 и приводит к торможению активации NF-κB-сигнального пути [22].

Также miR-132 нацелен на ключевой компонент miRNA-индуцированный комплекс сайленсинга (miRISC) – Argonaute Ago2. Исследовалась активность miR-132 в эндотелиоцитах лимфатических сосудов. Было обнаружено, что miR-132-опосредованная супрессия Ago2 снижает уровни по крайней мере miR-146a и miR-221, которые контролируют воспалительные ответы эндотелиальных клеток. Это показывает наличие механизма miRNA-саморегуляции в эндотелиальных клетках посредством miR-132 [23].

MiR-223-3p подавляет экспрессию ICAM-1 посредством прямого нацеливания на компоненты сигнального пути ядерного фактора каппа B (NF-κB): SIRT6 и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). В результате транслокация NF-κB p65 из цитоплазмы в ядро ингибируется. При этом обнаружено, что miR-223-3p практически не экспрессируется в эндотелиальных клетках. Исследования показали, что эндотелиоциты могут поглощать miR-223-3p из ЛПВП или из экзосом, выделенных активированными тромбоцитами. Активированные тромбоциты проявляют проатеросклеротический эффект, однако, экзосомы, полученные из активированных тромбоцитов, защищают от атеросклероза и эндотелиального воспаления [24].

Являясь важными регуляторами транскрипции, miRNA могут активировать или подавлять многие гены-мишени, участвующие в сигнальном пути NF-κB через отрицательные или положительные петли обратной связи. Таким образом, miRNA можно использовать в качестве мишеней молекулярной терапии различных заболеваний, в том числе и воспаления сосудистой стенки.

Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения прогностических побочных эффектов миметиков и антагонистов miRNA.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов в отношении публикации данной статьи.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Гуцол Л.О. – 70% (разработка концепции, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Егорова И.Э. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Семинский И.Ж. – (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Список литературы:

1. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F.Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol. 2003. 42. 1149-1160.
2. Donato A.J., Pierce G.L., Lesniewski L.A., Seals D.R. Role of NFκB in age-related vascular endothelial dysfunction in humans. Impact Journals: Aging. 2009. Aug.1(8). 678-680. doi: 10.18632/aging.100080.
3. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H.. Endothelial Responses in Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. [cited 2020 February 26]. 202 (3). doi.org/10.1164/rccm.201910-1911TR.

4. Brien J.O.', Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018. 9.402 [cited 2018 Aug 3]. doi: 10.3389/fendo.2018.00402.
5. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы : учебное пособие М : ГЭОТАР-Медиа. 2018. 280 с.
6. Tang B., Xiao B., Liu Z., Li N., Zhu E.D., Li B.S., Xie Q.H., Zhuang Y., Zou Q.M, Mao X.H. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of Helicobacter pylori-induced inflammation. FEBS Lett. 2010. 584.1481-1486.
7. Wu X.-Y., Fan W.-D., Fang R., Wu G.-F. Regulation of microRNA-155 in endothelial inflammation by targeting nuclear factor (NF)-kB P65. J. Cell. Biochem. 2014. 115. 1928-1936.
8. Virtue A., Wang H., Yang X.-f. MicroRNAs and Toll-like Receptor/Interleukin-1 Receptor Signaling. J. Hematol. Oncol. 2012. 5. 66. doi: 10.1186/1756-8722-5-66.
9. Wu S., Sun H., Sun B. MicroRNA-145 is involved in endothelial cell dysfunction and acts as a promising biomarker of acute coronary syndrome. Eur J Med Res. 2020. 25. 2. doi: 10.1186/s40001-020-00403-8.
10. Yin Y., Li F., Shi J., Li S., Cai J., Jiang Y. MiR-146a regulates inflammatory infiltration by macrophages in polymyositis/dermatomyositis targeting TRAF6 and affecting IL-17/ICAM-1 pathway. Cell. Physiol. Biochem. 2016. 40. 486-498. doi: org/10.1159/000452563.
11. Cheng H. S., Sivachandran N., Lau A., Boudreau E., Zhao J.L., Baltimore D., Delgado-Olguin P., Cybulsky M.I. Fish J.E. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. EMBO Mol. Med. 2013. 5(7). 1017-1034. doi:10.1002/emmm.201202318.
12. Cowan C., Muraleedharan C.K., O'Donnell J.J.III, Singh P.K., Lum H., Kumar A., Xu S. MicroRNA-146 inhibits thrombin-induced NF-kB activation and subsequent inflammatory responses in human retinal endothelial cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. 55. 4944-4951.
13. Rau C.-S., Yang J. C.-S., Chen Y.-C., Wu C.-J., Lu T.-H., Tzeng S.-L., Wu Y.-C., Hsieh C.-H. Lipopolysaccharide induced microRNA-146a targets CARD10 and regulates angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. Toxicol. Sci. 2014. 140. 315-326. doi: 10.1089/jir.2018.0155/.
14. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2019. 39(6). 321-330.
15. Echavarria R., Mayaki D., Neel J.-C., Harel S., Sanchez V., Hussain S.N.A. Angiopoietin-1 inhibits toll-like receptor 4 signalling in cultured endothelial cells: role of miR-146b-5p. Cardiovasc. Res. 2015. 106. 465-477.
16. Balducci E., Leroyer A.S., Lacroix R., Robert S., Todorova D., Simoncini S., Lyonnet L., Chareyre C., Zaegel-Faucher O., Micallef J., Poizot-Martin I., Roll P., Dignat-George F. Extracellular vesicles from T cells overexpress miR-146b-5p in HIV-1 infection and repress endothelial activation.. Scientific Reports. 2019. 9(1). doi:10.1038/s41598-019-44743-w.
17. Wu M., Gu J.-T., Yi B., Tang Z.-Z., Tao G.-C. microRNA-23b regulates the expression of inflammatory factors in vascular endothelial cells during sepsis. Exp. Ther. Med. 2015. 9. 1125-1132.
18. Cao C., Zhang Y., Chai Y., Wang L., Yin C., Shou S., Jin H. Attenuation of Sepsis-Induced Cardiomyopathy by Regulation of MicroRNA-23b Is Mediated Through Targeting of MyD88-Mediated NF-κB Activation. Inflammation. 2019. 42(3). 973-986. doi: 10.1007/s10753-019-00958-7.
19. Njock M.S., Cheng H.S., Dang L.T., Nazari-Jahantigh M., Lau A.C., Boudreau E. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing antiinflammatory micrornas. Blood 2015. 125. 3202-3212. doi: 10.1182/blood-2014-11-611046.
20. Fang Y., Shi C., Manduchi E., Civelek M., Davies P.F. Microrna-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. 107. 13450-13455. doi: 10.1073/pnas.1002120107.

21. Zhang L., Huang D., Wang Q., Shen D., Wang Y., Chen B., Zhang J., Gai L. MiR-132 inhibits expression of SIRT1 and induces pro-inflammatory processes of vascular endothelial inflammation through blockade of the SREBP-1c metabolic pathway. Cardiovasc. Drugs Ther. 2014. 28. 303-311.
22. Lagos D., Pollara G., Henderson S., Gratrix F., Fabani M., Milne R. S. B., Gotch F., Boshoff C. miR-132 regulates antiviral innate immunity through suppression of the p300transcriptional co-activator. Nat. Cell Biol. 2010. 12. 513-519.
23. Leonov G., Shah K., Yee D., Timmis J., Sharp T.V., Lagos D. Suppression of AGO2 by miR-132 as a determinant of miRNA-mediated silencing in human primary endothelial cells. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2015. 69. 75-84.
24. Zhang M.-W., Shen Y.-J., Shi J., Yu J.-G.. MiR-223-3p in Cardiovascular Diseases: A Biomarker and Potential Therapeutic Target. Front Cardiovasc Med. 2020. [cited 2021 Jan 20]. 7. 610561. doi: 10.3389/fcvm.2020.610561.

References:

1. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F.Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol. 2003. 42. 1149-1160.
2. Donato A.J., Pierce G.L., Lesniewski L.A., Seals D.R. Role of NFκB in age-related vascular endothelial dysfunction in humans. Impact Journals: Aging. 2009. Aug.1(8). 678-680. doi: 10.18632/aging.100080.
3. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine .2019. [cited 2020 February 26]. 202 (3). doi.org/10.1164/rccm.201910-1911TR.
4. Brien J.O.', Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018. 9.402 [cited 2018 Aug 3]. doi: 10.3389/fendo.2018.00402.
5. Khaitov R.M. Immunologiya: struktura i funktsii immunnoy sistemy : uchebnoye posobiye M : GEOTAR-Media 2018. in Russian.
6. Tang B., Xiao B., Liu Z., Li N., Zhu E.D., Li B.S., Xie Q.H., Zhuang Y., Zou Q.M, Mao X.H. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of Helicobacter pylori-induced inflammation. FEBS Lett. 2010. 584.1481-1486.
7. Wu X.-Y., Fan W.-D., Fang R., Wu G.-F. Regulation of microRNA-155 in endothelial inflammation by targeting nuclear factor (NF)-kB P65. J. Cell. Biochem. 2014. 115. 1928-1936.
8. Virtue A., Wang H., Yang X.-f. MicroRNAs and Toll-like Receptor/Interleukin-1 Receptor Signaling. J. Hematol. Oncol. 2012. 5. 66. doi: 10.1186/1756-8722-5-66.
9. Wu S., Sun H., Sun B. MicroRNA-145 is involved in endothelial cell dysfunction and acts as a promising biomarker of acute coronary syndrome. Eur J Med Res. 2020. 25. 2. doi: 10.1186/s40001-020-00403-8.
10. Yin Y., Li F., Shi J., Li S., Cai J., Jiang Y. MiR-146a regulates inflammatory infiltration by macrophages in polymyositis/dermatomyositis targeting TRAF6 and affecting IL-17/ICAM-1 pathway. Cell. Physiol. Biochem. 2016. 40. 486-498. doi: org/10.1159/000452563.
11. Cheng H.S., Sivachandran N., Lau A., Boudreau E., Zhao J.L., Baltimore D., Delgado-Olguin P., Cybulsky M.I. Fish J.E. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. EMBO Mol. Med. 2013. 5(7). 1017-1034. doi: 10.1002/emmm.201202318.
12. Cowan C., Muraleedharan C.K., O'Donnell J.J.III, Singh P.K., Lum H., Kumar A. Xu S. MicroRNA-146 inhibits thrombin-induced NF-kB activation and subsequent inflammatory responses in human retinal endothelial cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. 55. 4944-4951.
13. Rau C.-S., Yang J. C.-S., Chen Y.-C., Wu C.-J., Lu T.-H., Tzeng S.-L., Wu Y.-C., Hsieh C.-H. Lipopolysaccharide induced microRNA-146a targets CARD10 and regulates angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. Toxicol. Sci. 2014. 140. 315-326. doi: 10.1089/jir.2018.0155/.

14. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2019. 39(6). 321-330.
15. Echavarria R., Mayaki D., Neel J.-C., Harel S., Sanchez V., Hussain, S.N.A. Angiopoietin-1 inhibits toll-like receptor 4 signalling in cultured endothelial cells: role of miR-146b-5p. Cardiovasc. Res. 2015. 106. 465-477.
16. Balducci E., Leroyer A.S., Lacroix R., Robert S., Todorova D., Simoncini S., Lyonnet L., Chareyre C., Zaegel-Faucher O., Micallef J., Poizot-Martin I., Roll P., Dignat-George F. Extracellular vesicles from T cells overexpress miR-146b-5p in HIV-1 infection and repress endothelial activation.. Scientific Reports. 2019. 9(1) doi: 10.1038/s41598-019-44743-w.
17. Wu M., Gu J.-T., Yi B., Tang Z.-Z., Tao G.-C. microRNA-23b regulates the expression of inflammatory factors in vascular endothelial cells during sepsis. Exp. Ther. Med. 2015. 9. 1125-1132.
18. Cao C., Zhang Y., Chai Y., Wang L., Yin C., Shou S., Jin H. Attenuation of Sepsis-Induced Cardiomyopathy by Regulation of MicroRNA-23b Is Mediated Through Targeting of MyD88-Mediated NF-κB Activation. Inflammation. 2019. 42(3). 973-986. doi: 10.1007/s10753-019-00958-7.
19. Njock M.S., Cheng H.S., Dang L.T., Nazari-Jahantigh M., Lau A.C., Boudreau E. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing antiinflammatory microrna s. Blood 2015. 125. 3202-3212. doi: 10.1182/blood-2014-11-611046.
20. Fang Y., Shi C., Manduchi E., Civelek M., Davies P.F. Microrna-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. 107. 13450-13455. doi: 10.1073/pnas.1002120107.
21. Zhang L., Huang D., Wang Q., Shen D., Wang Y., Chen B., Zhang J., Gai L. MiR-132 inhibits expression of SIRT1 and induces pro-inflammatory processes of vascular endothelial inflammation through blockade of the SREBP-1c metabolic pathway. Cardiovasc. Drugs Ther. 2014. 28. 303-311.
22. Lagos D., Pollara G., Henderson S., Gratrix F., Fabani M., Milne R. S. B., Gotch F., Boshoff C. miR-132 regulates antiviral innate immunity through suppression of the p300transcriptional co-activator. Nat. Cell Biol. 2010. 12. 513-519.
23. Leonov G., Shah K., Yee D., Timmis J., Sharp T.V., Lagos D. Suppression of AGO2 by miR-132 as a determinant of miRNA-mediated silencing in human primary endothelial cells. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2015. 69. 75-84.
24. Zhang M.-W., Shen Y.-J., Shi J., Yu J.-G. MiR-223-3p in Cardiovascular Diseases: A Biomarker and Potential Therapeutic Target. Front Cardiovasc Med. 2020. [cited. 2021 Jan 20]. 7. 610561. doi: 10.3389/fcvm.2020.610561.