



Обзор литературы
УДК 616-002-092:577.2
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-18>

РОЛЬ МИКРОРНК В РЕАЛИЗАЦИИ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ЭНДОТЕЛИЯ (СООБЩЕНИЕ 1)

Людмила Олеговна Гуцол¹, Ирина Эдуардовна Егорова^{2✉}, Игорь Жанович Семинский³

^{1,2,3}Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

¹gutzol@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

^{2✉}bh.38@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>,

³i.seminskiy@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Аннотация. Сосудистый эндотелий играет огромную роль в атерогенезе и связанном с этим процессом воспалении. Процесс воспаления во многом реализуется через активацию сигнального пути ядерного фактора-κВ. Он первым реагирует на провоспалительные стимулы и активирует синтез провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул. Существует множество факторов, инициирующих этот сигнальный путь и действующих через ряд рецепторов. Эндотелиальные клетки имеют несколько эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию этих рецепторов, в том числе и через различные микроРНК. В этом сообщении рассматриваются микроРНК, регулирующие экспрессию рецепторов фактора некроза опухоли, тромбина, мелатонина. Снижение экспрессии этих рецепторов приводит к снижению воспалительного ответа эндотелиоцитов.

Ключевые слова: воспаление, микроРНК, рецепторы фактора некроза опухолей, рецептор мелатонина 1, рецептор тромбина

Для цитирования: Гуцол Л.О. Роль микроРНК в реализации сигнального пути провоспалительного ответа эндотелия (сообщение 1) / Л.О. Гуцол, И.Э. Егорова, И.Ж. Семинский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 109-113. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-18>.

THE ROLE OF MICRORNAs IN THE SIGNALING PATHWAY OF THE PRO-INFLAMMATORY RESPONSE OF THE ENDOTHELIUM (REPORT 1)

Lyudmila O. Gutsol¹, Irina E. Egorova^{2✉}, Igor J. Seminskiy³

^{1,2,3}Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

¹gutzol@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

^{2✉}bh.38@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

³i.seminskiy@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Abstract. The vascular endothelium plays a very important role in atherogenesis and the inflammation associated with this process. The process of inflammation is largely implemented through the activation of the nuclear factor-κB signaling pathway. It is the first to respond to pro-inflammatory stimuli and activates the synthesis of pro-inflammatory cytokines and adhesive molecules. There are many factors that initiate this signaling pathway and act through a number of receptors. Endothelial cells have several epigenetic mechanisms that regulate the expression of these receptors, including through various miRNAs. This article discusses miRNAs that regulate the expression of tumor necrosis factor receptors, thrombin and melatonin. A decrease in the expression of these receptors leads to a decrease in the inflammatory response of endotheliocytes.

Keywords: inflammation, miRNA, tumor necrosis factor receptors, melatonin 1 receptor, thrombin receptor

For citation: Gutsol L.O. The role of microRNAs in the signaling pathway of the pro-inflammatory response of the endothelium (report 1) / L.O. Gutsol, I.E. Egorova, I.J. Seminskiy // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 109-113. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-18>.



Эндотелий кровеносных сосудов выполняет ряд важных функций, в том числе регуляцию воспалительного ответа и проницаемости сосудов и, таким образом, активно участвует в атерогенезе. Инструментами участия эндотелиальных клеток в этом процессе выступают рецепторы к различным провоспалительным агентам, при участии которых и поддерживается воспалительный ответ эндотелия. В клетке имеется несколько внутриклеточных сигнальных путей ответа на провоспалительные стимулы. Одним из основных таких посредников можно назвать сигнальный путь NF-κB (nuclear factor κB).

Ядерный фактор-κB (NF-κB) представляет собой семейство индуцируемых факторов транскрипции, которое регулирует большой набор генов, участвующих в различных процессах иммунного и воспалительного ответа.

Активация NF-κB включает два основных сигнальных пути – канонический и неканонический (или альтернативный), они оба важны для регуляции иммунных и воспалительных реакций, несмотря на различия в их сигнальных механизмах. Канонический путь NF-κB отвечает на различные стимулы, включая лиганды различных рецепторов цитокинов, рецепторы распознавания образов (PRR), члены суперсемейства рецепторов туморнекротизирующих факторов (TNFR) и других рецепторов. NF-κB относится к категории «быстродействующих» первичных факторов транскрипции, то есть факторов транскрипции, которые постоянно присутствуют в клетках в неактивном состоянии. Это позволяет NF-κB первым реагировать на провоспалительные стимулы.

Поскольку NF-κB принадлежит центральная роль в развитии воспаления, все этапы реализации его эффектов находятся под контролем различных факторов, в том числе и микроРНК.

МикроРНК (miR, miRNA) представляют собой класс некодирующих РНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов. В большинстве случаев miRNA взаимодействуют с 3'-нетранслируемой областью (3'UTR) мРНК-мишеней, вызывая деградацию мРНК и репрессию трансляции. МикроРНК посредством этого механизма посттранскрипционной регуляции играют решающую роль в различных видах биологических процессов, таких как клеточное развитие и дифференцировка, метаболизм, пролиферация, миграция и апоптоз [1, 2, 3], а их измененная экспрессия связана со многими патологиями человека [4, 5, 6].

Изучение регуляции микроРНК канонического пути активации NF-κB направлено на детализацию всех этапов активации и реализации его провоспалительных эффектов.

Была показана роль miR-155 и miR-145 в регуляции передачи сигнала с рецептора на начало сигнального пути NF-κB [7, 8], изменении активности ферментов канонического пути miR-146(a) [9, 10], miR-23(b) [11, 12], miR-132 [13, 14, 15].

В данном обзоре мы рассмотрим микроРНК, регулирующие рецепторы, отвечающие за активацию NF-κB в эндотелиоцитах по каноническому пути.

Индукторы активности NF-κB очень разнообразны и включают активные формы кислорода, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα, TNFα), интерлейкин 1 (IL-1), бактериальные липополисахариды и другие стимулы [1, 2, 3].

Регуляция экспрессии рецептора фактора некроза опухоли

Одним из наиболее частых инициаторов воспаления сосудистой стенки является высвобождение из макрофагов и лимфоцитов ФНОα [16]. Связываясь с рецептором TNFR1, ФНОα индуцирует несколько внутриклеточных сигнальных путей, включая путь NF-κB [17, 18, 19]. Этот процесс приводит к повышению адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелиоцитов и снижению барьерной функции сосудов [20, 21].

Эндотелиоциты человека экспрессируют два подтипа рецептора ФНОα, однако, обнаружено, что для активации транскрипционных путей NF-κB и стимуляции синтеза адгезивных молекул ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1) и VCAM-1 (молекула сосудистой адгезии-1), ФНОα действует через свой подтип рецептора TNFR1 [22, 23]. Обнаружен ряд микроРНК, регулирующих экспрессию этого рецептора на мембранах эндотелиоцитов: miR-511, miR-218, miR-29a-3p [24, 25, 26, 27]. В эксперименте на мышцах было показано, что сверхэкспрессия miR-511 подавляет TNFR1 и защищает клетки от патогенного действия ФНОα, в то же время анти-miR-511 активирует TNFR1 и повышает чувствительность к ФНОα. Поскольку эта микроРНК индуцируется, в том числе, и глюкокортикостероидами, L. Puimège и соавторы предполагают, что часть противовоспалительных эффектов глюкокортикостероидов опосредуется индукцией этой miR, что приводит в клетках к снижению экспрессии рецептора TNFR1 [24].

Передачу провоспалительных сигналов на NF-κB путем нацеливания на TNFR1 подавляет также miR-218 [28]. Н. Ху с соавторами показали, что эта микроРНК связывается с нетранслируемой областью 3'UTR мРНК TNFR1 и блокирует активацию NF-κB [26].

Результаты исследований X. Deng с соавторами показали, что экспрессия TNFα-индуцированных молекул адгезии в эндотелиальных клетках сосудов была значительно снижена после трансфекции miR-29a-3p. Как ключевая мишень miR-29a-3p, рецептор 1 фактора некроза опухоли опосредует действие этой микроРНК. Более того, miR-29a-3p снижала *in vivo* синтез ФНОα-индуцированных молекул адгезии: VCAM-1 – на 32,62%, ICAM-1 – на 38,22% и Е-селектина – на 39,32% [29]. Таким образом, эти данные показывают, что miR-29a-3p, miR-218, miR-511 играют защитную роль в ФНОα-индуцированной эндотелиальной дисфункции.



Регуляция экспрессии рецептора тромбина

Тромбин – молекула с многофункциональными свойствами: помимо участия в свертывании крови, он также участвует в воспалении – инициирует адгезию нейтрофилов к эндотелиоцитам, экспрессию молекул адгезии (Р- и Е-селектина) и продукцию хемокинов в эндотелиальных клетках [30].

Тромбин является мощным модулятором эндотелиальной функции и посредством стимуляции NF-κB индуцирует эндотелиальную экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1).

Основным рецептором тромбина на эндотелиальных клетках является активируемый протеазой рецептор-1 (PAR-1), член надсемейства рецепторов, связанных с G-белком. Хотя известно, что передача сигналов PAR-1 к NF-κB зависит от начальной активации PKC (Protein kinase C), последующие шаги, ведущие к стимуляции канонического аппарата NF-κB, остаются неясными [31, 32, 33].

Исследование регуляции микроРНК рецептора PAR-1 проводилось не на эндотелиальных клетках, а на клетках меланомы. В результате было обнаружено, что с 3'-UTR областью рецептора PAR-1 взаимодействует miR-20b и при этом эта микроРНК подавляет его экспрессию. Трансфекция ингибитора miR-20b в первичные клетки меланомы обращала этот процесс вспять [34].

Регуляция экспрессии рецептора мелатонина 1

Мелатонин, более известный как гормон сна, также обладает антиоксидантными, противовоспалительными, антиапоптотическими и многими другими важными свойствами [35, 36, 37].

Антиоксидантные свойства мелатонина в основном обусловлены его ароматическим индольным кольцом, богатым электронами, что делает его мощным донором электронов, который может значительно снизить окислительный стресс [38]. Кроме того, мелатонин подавляет экспрессию циклооксигеназы и индуцибельной синтазы оксида азота и, тем самым, ограничивает производство чрезмерного количества простагландинов и оксида азота, а также других медиаторов воспалительного процесса, таких как

хемокины и молекулы адгезии. Противовоспалительные свойства мелатонина также широко изучались на моделях поражения сердца при сепсисе, где было показано, что мелатонин нарушает связь и, соответственно активацию, NF-κB с белком криопирином (NLRP-3). Поскольку, NLRP-3 – основной компонент NLRP-3 инфламмасом, отвечающих за активацию воспалительного ответа, нарушение его активации снижает воспалительный ответ клетки [39]. Согласно другим исследованиям мелатонин снижает воспалительное повреждение за счет блокады деградации негативного регулятора передачи сигнала по NF-κB-сигнальному пути – IκBα (белка-ингибитора NF-κB) [40].

Исследования S.-C. Su с соавторами показали, что miR-29b подавляет экспрессию рецептора мелатонина 1 – MT-1 [34]. Диета с высоким содержанием жиров стимулирует у мышей экспрессию miR-29b, которая нацелена на MT-1, чтобы модулировать активность NF-κB и экспрессию ICAM-1. В свою очередь, это опосредует эндотелиальную проницаемость и апоптоз, индуцированный диетой с высоким содержанием жиров [42].

Фактор NF-κB регулирует несколько важных физиологических процессов, включая воспаление и иммунные реакции, рост клеток, апоптоз и экспрессию определенных вирусных генов. Таким образом, сигнальный путь NF-κB является привлекательным объектом фармакологического вмешательства. Детали NF-κB пути в настоящее время изучены достаточно подробно: от активации до эффекторных механизмов. Модулировать этот путь можно на разных этапах, в том числе и на этапе активации этого пути.

С момента первого открытия микроРНК в 1993 г. их участие в различных аспектах сосудистых заболеваний стало важной областью исследований. Было обнаружено, что микроРНК являются критическими модуляторами эндотелиального гомеостаза, в том числе инициирующего звена провоспалительного NF-κB сигнального пути и это открывает новые возможности использования miRNAs в качестве потенциальных терапевтических мишеней при сосудистых заболеваниях.

Список источников

1. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF-κB signaling in inflammation // *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2, 17023 (2017). doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23.
2. Zhong L., Simard M.J., Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF-κB pathway and cell adhesion molecules during inflammation // *The FASEB Journal*. – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 4070-4084. doi.org/10.1096/fj.201701536R.
3. Zhou Y., Cui C., Ma X., Luo W., Zheng G.S., Qiu W. Nuclear Factor κB (NF-κB) – Mediated Inflammation in Multiple Sclerosis // *Front. Immunol.* 11:391. doi: 10.3389/fimmu.2020.00391.
4. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation // *Front. Endocrinol.* 2018. № 9. P. 402. doi.org/10.3389/fendo.2018.00402.
5. Condrat C.E., Thompson D.C., Barbu M.G., Bugnar O.L., Boboc A., Cretoiu D., Suciu N., Cretoiu S.M., Voinea S.C. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis // *Cells*. – 2020. – № 9 (2). – P. 276. doi: 10.3390/cells9020276.
6. Zhao C., Sun X., Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs // *ExRNA*. – 2019. – Vol. 1, Article number: 38.



7. 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. – P. 1481-1486.
8. Virtue A., Wang H., Yang X.-f. MicroRNAs and Toll-like Receptor/Interleukin-1 Receptor Signaling // *J. Hematol. Oncol.* – 2012. – Vol. 5, № 66. doi: 10.1186/1756-8722-5-66.
9. 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. – P. 486-498. doi: org/10.1159/000452563.
10. 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). – P. 1017-1034. doi:10.1002/emmm.201202318.
11. 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. – P. 1125-1132.
12. 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- κ B Activation // *Inflammation.* – 2019. – № 42(3). – P. 973-986. doi: 10.1007/s10753-019-00958-7.
13. 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 in-flammation through blockade of the SREBP-1c metabolic pathway // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2014. – № 28. – P. 303-311.
14. 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. – P. 513-519.
15. 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. – P. 75-84.
16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* – 2008. – № 454. – P. 428-435. doi: 10.1038/nature07201.
17. Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – № 12 (1). – P. 49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015. 169.
18. Van Quickenberg E., De Sutter D., van Loo G., Sven E., Kris G. A protein-protein interaction map of the TNF-induced NF- κ B signal transduction pathway // *Sci Data.* 2018. Dec. 18 (5), 180289. doi.org/10.1038/sdata.2018.289.
19. Adrian T.T., Mathieu J.M., Bertrand. More to Life than NF- κ B in TNFR1 Signaling // *Trends Immunol.* – 2016. – № 37 (8). – P. 535-545. doi: 10.1016/j.it.2016.06.002.
20. Rahman A., Fazal F. Blocking NF-kappa B: an inflammatory issue // *Proc Am Thorac Soc.* – 2011. – № 8. – P. 497-503. doi: 10.1513/pats.201101-009MW.
21. Wajant H., Scheurich P. TNFR1-induced activation of the classical NF- κ B pathway // *FEBS J.* – 2011. – № 278 (6). – P. 862-876. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08015.x.
22. Zhou Z., Connell M.C., MacEwan D. J. TNFR1-induced NF-kappaB, but not ERK, p38MAPK or JNK activation, mediates TNF-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression on endothelial cells // *Cell Signal.* – 2007. – № 19 (6). – P. 1238-1248. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.12.013.
23. Gough P., Myles I.A. Tumor Necrosis Factor Receptors: Pleiotropic Signaling Complexes and Their Differential Effects // *Front. Immunol.* – 2020. 11:585880. doi: 10.3389/fimmu.2020.585880.
24. Puimège L., Hauwermeiren F.V., Steeland S., Ryckeghem S.V., Vandewalle J., Lodens S., Dejager L., Vandevyver S., Staelens J., Timmermans S., Vandenbroucke R.E., Libert C. Glucocorticoid-induced microRNA-511 protects against TNF by down-regulating TNFR1 // *EMBO Mol Med.* – 2015. – № 7 (8). – P. 1004-1017. doi: 10.15252/emmm.201405010.
25. Wang W., Yang L., Zhang D., Gao C., Wu J., Zhu Y., Zhang H. MicroRNA-218 Negatively Regulates Osteoclastogenic Differentiation by Repressing the Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway and Targeting Tumor Necrosis Factor Receptor 1 // *Cell Physiol Biochem.* – 2018. – № 48 (1). – P. 339-347. doi: 10.1159/000491740.
26. Xu H., Sun Q., Luo F., Liu J., Cao L., Wang Q., Xue J., Yang Q., Yang P., Lu J., Xiang Q., Liu Q. MicroRNA-218 acts by repressing TNFR1-mediated activation of NF- κ B, which is involved in MUC5AC hyper-production and inflammation in smoking-induced bronchiolitis of COPD // *Toxicology Letters.* – 2017. – Vol. 280, № 5. – P. 171-180.
27. Deng X., Chu X., Wang P., Ma X., Wei C., Sun C., Yang J., Li Y. MicroRNA-29a-3p Reduces TNFa-Induced Endothelial Dysfunction by Targeting Tumor Necrosis Factor Receptor 1 // *Molecular Therapy: Nucleic Acids.* – 2019. – № 18. – P. 903-915.
28. Wang W., Yang L., Zhang D., Gao C., Wu J., Zhu Y., Zhang H. MicroRNA-218 Negatively Regulates Osteoclastogenic Differentiation by Repressing the Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway and Targeting Tumor Necrosis Factor Receptor 1 // *Cell Physiol Biochem.* – 2018. – № 48 (1). – P. 339-347. doi: 10.1159/000491740.



29. Deng X., Chu X., Wang P., Ma X., Wei C., Sun C., Yang J., Li Y. MicroRNA-29a-3p Reduces TNF α -Induced Endothelial Dysfunction by Targeting Tumor Necrosis Factor Receptor 1 // *Mol Ther Nucleic Acids*. – 2019. – Vol. 18. – P. 903-915. doi: 10.1016/j.omtn.2019.10.014.
30. Popović M., Smiljanić K., Dobutović B., Syrovets T., Simmet T., Isenović E.R. Thrombin and vascular inflammation // *Mol Cell Biochem*. – 2012. – Vol. 359 (1-2). – P. 301-313. doi: 10.1007/s11010-011-1024-x.
31. Delekta P.C., Apel I.J., Gu S., Siu K., Hattori Y., McAllister-Lucas L.M., Lucas P.C. Thrombin-dependent NF- κ B Activation and Monocyte/Endothelial Adhesion Are Mediated by the CARMA3 Bcl10 MALT1 Signalosome // *J Biol Chem*. – 2010. – № 285 (53). – P. 41432-41442. doi: 10.1074/jbc.M110.158949.
32. Kaplanski G., Marin V., Fabrigoule M., Boulay V., Benoliel A.-M., Bongrand P., Kaplanski S., Farnarier C. Thrombin-Activate Human Endothelial Cells Support Monocyte Adhesion In Vitro Following Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1; CD54) and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1; CD106) // *Blood*. – 1998. – № 92 (4). – P. 1259-1267.
33. Iannucci J., Renahan W., Grammas P. Thrombin, a Mediator of Coagulation, Inflammation, and Neurotoxicity at the Neurovascular Interface: Implications for Alzheimer's Disease // *Front. Neurosci*. – 2020. – № 14 (762). doi: 10.3389/fnins.2020.00762.
34. Saleiban A., Faxälv L., Claesson K., Jönsson J.-I., Osman A. miR-20b regulates expression of PAR-1 thrombin receptor in melanoma cells // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2014. – № 27 (3). – P. 431-441. doi: 10.1111/pcmr.12217.
35. Chitimus D.M., Popescu M.R., Voiculescu S.E., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Zagrean A.-M. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease // *Biomolecules*. – 2020. – № 10 (9). – P. 1211.
36. Eghbal M.A., Eftekhari A., Ahmadian E., Yadollah A.Y., Parvizpur A. A review of biological and pharmacological actions of melatonin: Oxidant and prooxidant properties // *Pharmaceutical Bioprocessing*. – 2016. – № 4 (4). – P. 69-81.
37. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.-X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *Journal of Pineal Research*. – 2016. – № 61. – P. 253-278. doi.org/10.1111/jpi.12360.
38. Tan D.X., Manchester L.C., Esteban-Zubero E., Zhou Z., Reiter R.J. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism // *Molecules*. – 2015. – № 20 (10). – P. 18886-18906.
39. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G., Wieckowski M.R., Ancora G., Garani G., Pinton P. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care // *Cell Death & Disease*. – 2019. – № 10. – P. 317.
40. Favero G., Franceschetti L., Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation // *International Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 2017. Article ID1835195. – 13 p. doi.org/10.1155/2017/1835195.
41. Su S.-C., Reiter R.J., Hsiao H.-Y., Chung W.-H., Yang S.-F. Functional Interaction between Melatonin Signaling and Noncoding RNAs // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – № 29 (6). – P. 435-445. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.008.

Вклад авторов:

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).

Contribution of the authors:

Gutsol L.O. – 70 % (concept development, data analysis and interpretation, literature analysis on the research topic, scientific editing, approval of the final text of the article).

Egorova I.E. – 20 % (scientific editing, technical editing, approval of the final text of the article).

Seminsky I. Zh. – scientific editing, approval of the final text of the article).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.

The article was accepted for publication 10.12.2022.