



Обзоры литературы

Обзор литературы
УДК 616-002-092:577.2
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-17>

РОЛЬ МИКРОРНК В РЕАЛИЗАЦИИ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ЭНДОТЕЛИЯ (СООБЩЕНИЕ 2)

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

^{1,2,3}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 2) / Л.О. Гуцол, И.Э. Егорова, И.Ж. Семинский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 95-99. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-17>.

THE ROLE OF MICRORNAs IN THE SIGNALING PATHWAY OF THE PRO-INFLAMMATORY RESPONSE OF THE ENDOTHELIUM (REPORT 2)

Lyudmila O. Gutzol¹, Irina E. Egorova^{2✉}, Igor Z. Seminskiy³

^{1,2,3}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 manifested by 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. Participation of endothelial micrnas in the regulation of pro-inflammatory receptors (report 2) / L.O. Gutsol, I.E. Egorova, I.Z. Seminskiy // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 2. – P. 95-99. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-17>.

Семейство TLR играет решающую роль в иммунной системе человека. Они представляют собой одно из наиболее хорошо охарактеризованных семейств рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), которые функционируют для распознавания собственных и чужих антигенов, обнаружения различных патогенов, связывания врожденного и адаптивного иммунитета, регулирования продукции цитокинов и регулирования пролиферации и выживания клетки-хозяина [1, 2, 3]. Эти рецепторы повсеместно присутствуют на клетках сосудистой стенки и других тканях и, таким образом, принимают участие в инициации воспаления. В клетке имеются различные механизмы ауторегуляции воспалительного процесса. И одним из них является семейство микроРНК, нацеленных на различные типы TLR.

МикроРНК, регулирующие экспрессию TLR

Хорошо известно, что активация путей передачи сигналов TLR необходима клеткам в качестве одного из этапов процесса элиминации инфекционных патогенов. Однако чрезмерная активация этих путей может также нарушать иммунный гомеостаз, приводя к ряду заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные или опухолевые заболевания [4, 5, 6]. Поэтому особенно важна точная регуляция TLR-сигнальных путей.

Во все большем числе сообщений утверждается, что специфические эпигенетические процессы, такие как модификации гистонов, метилирование ДНК и изменения в экспрессии некодирующих РНК, могут регулировать транскрипционные ответы TLR [7, 8, 9, 10]. Уже выявлено несколько видов воздействия микроРНК на разновидности TLR.

Механизм трансляционной репрессии, осуществляемой микроРНК, основан на комплементарном связывании их с определенными участками-мишенями мРНК. Поэтому гомологичные участки мРНК соединяются с аналогичными микроРНК родственных видов, что говорит о высокой степени консервативности взаимодействия мРНК с микроРНК [11]. Несмотря на наличие обширных исследований функций микроРНК в разных тканях организма человека, именно в эндотелиальных тканях они исследованы на сегодняшний день недостаточно. Поскольку, как показали R.C. Friedman с соавторами, взаимодействия мРНК с микроРНК консервативны, мы приводим в нашем обзоре исследования регуляции экспрессии TLR, присутствующих на эндотелиоцитах, но по аналогии с другими тканями.

Исследования miR-105 при помощи методов нок-ин и нокдаун выявили обратную зависимость между выработкой TLR2 и присутствием miR-105 в оральных кератиноцитах человека, показывающую, что мРНК TLR2 регулируется miR-105 [12]. Анализ показал, что miR-105 обладает комплементарностью

по отношению к мРНК TLR-2. Дальнейшее понимание роли микроРНК в реакциях хозяина может прояснить причины восприимчивости к заболеваниям и способствовать созданию новых противовоспалительных терапевтических средств.

При обследовании пациентов с ревматоидным артритом установлена связь между повышенным количеством TLR2 на мембранах синовиоцитов и снижением в этих клетках miR-19a/b. Введение миметиков miR-19a/b приводило к снижению экспрессии рецептора TLR2 и торможению синтеза провоспалительных молекул. Авторы предполагают, что непосредственной мишенью miR-19a/b является мРНК TLR2 [13, 14].

В исследовании гладкомышечных клеток аорты экспрессия TLR2 подавлялась при сверхэкспрессии miR-143 [15]. Связь между miR-143 и TLR2 была подтверждена в кератиноцитах [16] и клетках колоректальной карциномы человека [17, 18].

Матричная РНК, кодирующая TLR4, регулируется в разных типах клеток двумя микроРНК – let-7i и let-7e. В макрофагах мыши let-7e является одной из miRNA, индуцируемых передачей сигналов с TLR [19]. После стимуляции липополисахаридами (LPS) повышенное содержание let-7e подавляет экспрессию TLR4, что помогает избежать чрезмерного воспаления и повреждения тканей. Однако в эпителиальных клетках мРНК TLR4 регулируется let-7i. Подавление let-7i увеличивает количество TLR4 на мембране эпителиальных клеток и усиливает воспалительную реакцию в этих клетках [20, 21].

Х. Не и соавторы сообщают, что желчные эпителиальные клетки человека (холангиоциты) экспрессируют микроРНК семейства let-7 с комплементарностью к мРНК TLR4. Они обнаружили, что инфицирование культивируемых холангиоцитов человека *C. parvum* приводит к снижению экспрессии let-7i. Снижение экспрессии let-7i приводило к активации TLR4 в инфицированных клетках и усилению передачи сигналов по NF-κB пути.

S. P. O'Nara и соавторы идентифицировали и охарактеризовали полноразмерный первичный транскрипт let-7i. Также их результаты продемонстрировали функциональную роль субъединицы p50 NF-κB в модуляции транскрипции let-7i. Анализы иммунопреципитации хроматина показали, что репрессорный комплекс связывается с промотором let-7i после микробного стимула и способствует деацетилированию гистона-H3 [22].

На сигнальный путь TLR4 влияет также miR-146b, непосредственно модулируя экспрессию нескольких элементов NF-κB-сигнального пути, включая рецептор TLR4 и ключевые адаптерные и сигнальные белки, такие, как цитозольный адаптерный белок, участвующий в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов



MyD88, киназа 1, связанная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK-1) и фактор 6, связанный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6) [23].

В другом исследовании [24] показано, что активация сигнального пути комплексом LPS/TLR4 участвует в развитии фиброза печени. Поскольку микроРНК miR-146a-5p является ключевым регулятором врожденного иммунного ответа, внимание исследователей привлекло её функциональное значение во время опосредованного LPS/TLR4 процесса фиброза печени. Обнаружено, что после стимуляции LPS в линии LX2 звездчатых клеток печени человека miR-146a-5p подавлялись, а TLR4 повышались. Сверхэкспрессия miR-146a-5p ингибировала индуцированную LPS секрецию провоспалительных цитокинов за счет снижения уровня экспрессии TLR4, киназы-1, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IL-1) – IRAK1, фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF6), и фосфорилирования ядерного фактора-каппа В (NF-κB). В совокупности эти результаты позволяют предположить, что miR-146a-5p подавляет секрецию провоспалительных цитокинов и клеточную активацию звездчатых клеток печени человека посредством ингибирования пути TLR4/NF-κB и TLR4/TRAF6/JNK [24].

L. Tserel и соавторы идентифицировали miR-511 как новый мощный модулятор иммунного ответа человека. Исследования проводились на дендритных клетках и макрофагах, поскольку miR-511 является одной из наиболее экспрессируемых микроРНК в этих клетках. Эксперименты показали, что нокдаун MiR-511 приводит к активации синтеза TLR4 [25]. Также было выявлено, что в условиях остановки клеточного цикла miR-511, по-видимому, функционирует как позитивный регулятор TLR4.

На сегодняшний день очень мало известно о роли микроРНК-21-5p (miR-21-5p) в инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* макрофагах. Z. Zhao с соавторами показали, что инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* клеток линий RAW264.7 и THP-1 увеличивает экспрессию miR-21-5p. Было обнаружено, что miR-21-5p негативно регулирует экспрессию TLR4, а усиленная экспрессия TLR4 частично ослабляет супрессивное воздействие miR-21-5p на секрецию воспалительных цитокинов в инфицированных микобактерией макрофагах [26].

miR-155 относится к хорошо изученным микроРНК. Доказано ее участие в онкогенезе [27, 28, 29], воспалении [30, 31] и аутоиммунных заболеваниях [33]. Эта микроРНК влияет на функции иммунных клеток на различных уровнях путем воздействия на различные гены, связанные с воспалением, включая TLR.

miR-155 может нацеливаться на кодирующие последовательности гена TLR3 и регулировать экспрессию TLR3 в макрофагах: ингибирование miR-155 антагонамирами – синтетическими молекулами, комплементарными определенным микроРНК и инактивирующими их, заметно увеличивает экспрессию TLR3,

тогда как сверхэкспрессия miR-155 снижает продукцию цитокинов в клетках фибробластов куриного эмбриона [33].

Мишенью miR-155 находится в кодирующих последовательностях гена TLR3. И, таким образом, экспрессия белка TLR3 может быть ингибирована миметиком miR-155 или кодируемым вирусом ортологом (гомологом гена другого вида) в клетках фибробластов куриного эмбриона. Более того, лечение антагомиром miR-155 повышало уровни TLR3, в то же время значительно уменьшая количество TLR3 с агомиром (двухцепочечной последовательностью, имитирующей эндогенные микроРНК) miR-155. Кроме того, данные, полученные X. Hu с соавторами показали, что miR-155 может ингибировать продукцию интерферона-β, возможно, через сигнальный путь TLR3 [33].

Помимо miR-155, негативно регулирует передачу сигналов TLR3 miR-26a. Было показано, что miR-26a-5p подавляет экспрессию TLR3 в макрофагах крыс, поскольку его избыточная экспрессия приводит к серьезному дозозависимому снижению экспрессии мРНК TLR3. Введение miR-26a-5p крысам с артритом замедляет развитие заболевания за счет подавления TLR3 [34].

Показано, что экспрессия TLR7 имеет существенное значение в ответной реакции альвеолярных макрофагов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на РНК-вирусы. Дефицит TLR7 уменьшает синтез интерферона в ответ на риновирусную инфекцию. Предполагается, что этот дефицит TLR7 может быть обусловлен aberrантной экспрессией трех микроРНК – miR-150, miR-152 и miR-375. Путем блокирования экспрессии этих miRNA можно восстановить экспрессию TLR7 и усилить интерфероновый ответ на риновирус [35].

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов эпигенетической регуляции синтетической функции клеток и, в том числе, роли микроРНК в этом процессе. На современном этапе обнаружены и исследованы десятки микроРНК, ответственных за регуляцию воспаления в сосудистой стенке и, таким образом, принимающих участие в атерогенезе. Мы описали участие основных микроРНК в активации и реализации сигнального пути NF-κB универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака. На примере регуляции этого пути в эндотелиальных клетках было показано многофункциональная роль микроРНК и предполагаемая возможность использования их в качестве фармакологического подхода в экспериментальных моделях сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Хотя терапевтическое использование микроРНК является обсуждаемым вопросом, дальнейшее понимание механизмов действия микроРНК позволит лучше понимать вариации развития воспалительных



реакций эндотелия сосудов и предложить новые противовоспалительные терапевтические средства. Специфическое нацеливание на эндотелиальные воспалительные пути может потенциально умень-

шить развитие органной недостаточности, не влияя на роль лейкоцитов во врожденной иммунной защите и в формировании адаптивных иммунных ответов.

Список источников

1. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. The expression and functions of toll like receptors in atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010, 393946. doi: 10.1155/2010/393946.
2. Sameer A.S., Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility // *Biomed Res Int.* 2021. Vol. 2021. 1157023. doi:10.1155/2021/1157023.
3. Nie L., Cai S.-Yu., Shao J.-Z., Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals // *Front. Immunol.* 02 July 2018. doi.org/10.3389/fimmu.2018.01523.
4. He X.B., Jia H.J., Jing Z.Z., Liu D.X. Recognition of pathogen-associated nucleic acids by the intracellular toll-like receptors // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 241-258. doi: 10.1093/abbs/gms122.
5. O'Neill L.A. When signaling pathways collide: positive and negative regulation of toll-like receptor signal transduction // *Immunity.* – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 12-20. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.004. PMID: 18631453.
6. Kondo T., Kawai T., Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling. *Trends in Immunology.* – 2012. – Vol. 33, № 9. – P. 449-458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002.
7. Bayraktar R., Bertilaccio M.T., Calin G.A. The Interaction Between Two Worlds: MicroRNAs and Toll-Like Receptors // *Front. Immunol.* 14 May 2019. doi.org/10.3389/fimmu.2019.01053.
8. Banerjee S., Winston E.T., Chowdhury I. Emerging roles of microRNAs in the regulation of Toll-like receptor (TLR)-signaling // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2021. – Vol. 26, № 4. – P. 771-796. doi.org/10.2741/4917.
9. Fernández-Hernando C., Suárez Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease // *Current opinion in hematology.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 227-236. doi:10.1097/MOH.0000000000000424.
10. He X., Jing Z., Cheng G. MicroRNAs: new regulators of Toll-like receptor signalling pathways // *BioMed research international.* – 2014. – Vol. 2014. 945169. doi:10.1155/2014/945169.
11. Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 92-105. doi: 10.1101/gr.082701.108.
12. Benakanakere M.R., Li Q., Eskan M.A., Singh A.V., Zhao J., Galicia J.C., Galicia J.C., Stathopoulou P., Knudsen T.B., Kinane D.F. Modulation of TLR2 protein expression by miR-105 in human oral keratinocytes // *The Journal of biological chemistry.* – 2009. – Vol. 284, № 34. – P. 23107-23115. doi.org/10.1074/jbc.M109.013862.
13. Li Y., Shi X. MicroRNAs in the regulation of TLR and RIG-I pathways // *Cell Mol Immunol.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 65-71. doi: 10.1038/cmi.2012.55.
14. Philippe L., Alsaleh G., Suffert G., Meyer A., Georgel P., Sibilia J., Wachsmann D., Pfeffer S. TLR2 expression is regulated by microRNA miR-19 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 1. – P. 454-461. doi: 10.4049/jimmunol.1102348.
15. Wang, Zhenhua; Lin, Feng; Cai, Zhaoling; Lyu, Guorong. MiR-143 Mediates the TLR2/NF- κ B Pathway to Attenuate AngII-induced Damage to VSMCs // *Folia Biologica (Kraków).* – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 81-92. doi.org/10.3409/fb_69-2.10.
16. Xia X., Li Z., Liu K., Wu Y., Jiang D., Lai Y. Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136, № 3. – P. 621-630. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.024.
17. Guo H., Chen Y., Hu X., Qian G., Ge S., Zhang J. The regulation of toll-like receptor 2 by miR-143 suppresses the invasion and migration of a subset of human colorectal carcinoma cells // *Molecular Cancer.* – 2013. – Vol. 12, № 77. doi.org/10.1186/1476-4598-12-77.
18. Liu X., Gong J., Xu B. miR-143 down-regulates TLR2 expression in hepatoma cells and inhibits hepatoma cell proliferation and invasion // *International journal of clinical and experimental pathology.* – 2015. – Vol. 8, № 10. – P. 12738-1273847.
19. Androulidaki A., Iliopoulos D., Arranz A., Doxaki C., Schworer S., Zacharioudaki V., Margioris A.N., Tsiachlis P.N., Tsatsanis C.. The kinase Akt1 controls macrophage response to lipopolysaccharide by regulating microRNAs // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 220-231. doi: 10.1016/j.immuni.2009.06.024.
20. Chen X.M., Splinter P.L., O'Hara S.P., LaRusso N.F. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 39. – P. 28929-28938. doi: 10.1074/jbc.M702633200.
21. O'Hara S.P., Splinter P.L., Gajdos G.B., Trussoni C.E., Fernandez-Zapico M.E., Chen X.-M., LaRusso N.F. NF κ B p50-CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β)-mediated transcriptional repression of microRNA let-7i following microbial infection // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2010. – Vol. 285, № 1. – P. 216-225. doi: 10.1074/jbc.M109.041640.



22. Chen X.M., Splinter P.L., O'Hara S.P., LaRusso N.F. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection // *J Biol Chem.* – 2007. – № 282. – P. 28929-28938. doi: 10.1074/jbc.M702633200.
23. Curtale G., Miolo M., Renzi T.A., Rossato M., Bazzoni F., Locati M. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2013. – Vol. 110, № 28. – P. 11449-11504. doi.org/10.1073/pnas.1219852110.
24. Chen Y., Zeng Z., Shen X., Wu Z., Dong Y., Cheng J.C.-H. MicroRNA-146a-5p Negatively Regulates Pro-Inflammatory Cytokine Secretion and Cell Activation in Lipopolysaccharide Stimulated Human Hepatic Stellate Cells through Inhibition of Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathways // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 1076. doi: 10.3390/ijms17071076.
25. Tserel L., Runnel T., Kisand K., Pihlap M., Bakhoff L., Kolde R., Peterson H., Vilo J., Peterson P., Rebane A. MicroRNA expression profiles of human blood monocyte-derived dendritic cells and macrophages reveal miR-511 as putative positive regulator of toll-like receptor 4 // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 286, № 30. – P. 26487-26495. doi: 10.1074/jbc.M110.213561.
26. Zhao Z., Hao J., Li X., Chen Y., Qi X. MiR-21-5p Regulates Mycobacterial Survival and Inflammatory Responses by Targeting Bcl-2 and TLR4 in Mycobacterium Tuberculosis-Infected Macrophages // *FEBS Lett.* – 2019. – Vol. 593, № 12. – P. 1326-1335. doi: 10.1002/1873-3468.13438.
27. Ferrajoli A., Shanafelt T.D., Ivan C., Shimizu M., Rabe K.G., Nouraei N., et al. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, № 11. – P. 1891-1899. doi: 10.1182/blood-2013-01-478222.
28. Van Roosbroeck K., Fanini F., Setoyama T., Ivan C., Rodriguez-Aguayo C., Fuentes-Mattei E., et al. Combining Anti-Mir-155 with chemotherapy for the treatment of lung cancers // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 2891-2904. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1025.
29. Bayraktar R., Van Roosbroeck K. miR-155 in cancer drug resistance and as target for miRNA-based therapeutics // *Cancer Metastasis Rev.* – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 33-44. doi: 10.1007/s10555-017-9724-7.
30. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation // *J Interferon Cytokine Res.* – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 321-330. doi: 10.1089/jir.2018.0155.
31. Alivernini S., Gremese E., McSharry C., Tulusso B., Ferraccioli G., McInnes I.B., Kurowska-Stolarska M. MicroRNA-155 – at the Critical Interface of Innate and Adaptive Immunity in Arthritis // *Front. Immunol.* 05 January 2018. doi.org/10.3389/fimmu.2017.01932.
32. Pashangzadeh S., Motallebzadeh M., Vafashoar F., Khalvandi A., Mojtavavi N. Implications the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Front. Immunol.* 07 May 2021. doi.org/10.3389/fimmu.2021.669382.
33. Hu X., Ye J., Qin A., Zou H., Shao H., Qian K. Both MicroRNA-155 and virus-encoded MiR-155 ortholog regulate TLR3 expression // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 5. e0126012. doi: 10.1371/journal.pone.0126012.
34. Jiang C., Zhu W., Xu J., Wang B., Hou W., Zhang R., Zhong N., Ning Q., Han Y., Yu H., Sun J., Meng L., Lu S. MicroRNA-26a negatively regulates toll-like receptor 3 expression of rat macrophages and ameliorates pristane induced arthritis in rats // *Arthritis Research & Therapy.* – 2014. – Vol. 16, № 1. R9. doi: 10.1186/ar4435.
35. Rupani H., Martinez-Nunez R. T., Dennison P., Lau L.C.K., Jayasekera N., Havelock T., Francisco-Garcia A. S., Grainge C., Howarth P. H., Sanchez-Elsner T. Toll-like receptor 7 is reduced in severe asthma and linked to an altered microRNA profile // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 1. – P. 26-37. doi: 10.1164/rccm.201502-0280OC.
36. Gouloupoulou S., McCarthy C.G., Webb R.C. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within // *Pharmacol Rev.* – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 142-167. doi:10.1124/pr.114.010090.

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).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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).

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.03.2023.

The article was accepted for publication 10.03.2023.