

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-11-32>



Механизмы участия микроРНК эндотелиальных клеток в регуляции ангиогенеза

П.С. Климович^{1,2}, В.А. Дзряня¹, Е.В. Семина¹, К.А. Рубина¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119192, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 121552 ул. Академика Чазова, 15а, Москва, Россия

Адрес для корреспонденции: dzreya2016@mail.ru

Аннотация

XX век ознаменовался пониманием того, что более 80% генов имеют дополнительную биологическую функцию в клетке, связанную с регуляцией экспрессии других генов. С таких генов могут экспрессироваться некодирующие регуляторные РНК различного типа, в том числе и микроРНК, способные изменять экспрессию белков в клетке. МикроРНК представляют собой одноцепочечные последовательности РНК длиной 20–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством деградации или репрессии трансляции целевой мРНК. В настоящем обзоре рассмотрены аспекты биогенеза микроРНК в клетках млекопитающих, а также их функции в эндотелиальных клетках и в регуляции ангиогенеза.

Ключевые слова: микроРНК, некодирующие РНК, эндотелиальные клетки, ангиогенез, сосуды, *Plaur-miR1*, микроРНК сосудов

Конфликт интересов: Е.В. Семина и К.А. Рубина являются членами редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2023 года, но не имеют отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ в рамках научного проекта ГЗ НИР № НОКТР 124020200013-3 «Некодирующие РНК как перспективное направление в регуляции обновления и репарации сердечно-сосудистой системы».

Для цитирования: Климович П.С., Дзряня В.А., Семина Е.В., Рубина К.А. Механизмы участия микроРНК эндотелиальных клеток в регуляции ангиогенеза. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(2):59–81. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-11-32>

Поступила 15.03.2024

Обработана 22.05.2024

Принята к публикации 15.06.2024

Endothelial cells microRNAs participation in the angiogenesis regulation

Polina S. Klimovich^{1,2}, Valentina A. Dzreyan¹, Ekaterina V. Semina¹, Kseniya A. Rubina¹

¹ Lomonosov Moscow State University, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1, 119991

² Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 121552 St. Academician Chazova, 15A, Moscow, Russian.

Correspondence address: dzreyan2016@mail.ru

Abstract

The 20th century marked the understanding that more than 80% of genes have an additional biological function in the cell associated with the regulation of the expression of other genes. Non-coding sequential-type RNA regulators, including microRNAs, capable of changing the expression of proteins in the cell, can be expressed with such genes. MicroRNAs are single-stranded RNA sequences 20–25 nucleotides in length that regulate gene expression at the post-transcriptional level through degradation or repression of mRNA translation. This review examines aspects of the biogenesis of microRNAs in mammalian cells, as well as their functions in endothelial cells and in the regulation of angiogenesis.

Keywords: microRNA, non-coding RNA, endothelial cells, angiogenesis, blood vessels, *Plaur-miR1*, vascular microRNA

Conflict of interest: Ekaterina V. Semina, Kseniya A. Rubina are members of the editorial council of the journal “Organ and tissue regeneration” since 2023, but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have declared no other conflicts of interest.

Funding: This work was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment SRW No. RTD 124020200013-3 “Non-coding RNAs as a promising tool for repair and regeneration of cardiovascular system”).

For citation: Klimovich P.S., Dzreyan V.A., Semina E.V., Rubina K.A. Endothelial cells microRNAs participation in the angiogenesis regulation. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(2):59–81. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-11-32>

Received 15.03.2024

Revised 22.05.2024

Accepted 15.06.2024

Список сокращений

ЭК — эндотелиальные клетки (endothelial cells)

ФН — фибронектин (fibronectin)

ЕРС — эндотелиальные прогениторные клетки (endothelial progenitor cells)

HSS — высокое напряжение сдвига (high shear stress)

LSS — низкое напряжение сдвига (low shear stress)

MMP-2 — матриксная металлопротеиназа 2 (matrix metalloproteinase 2)

PIK3R2 — регуляторная бета-субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 2)

PPAR α — рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha)

RISC — РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex)

SCF — фактора стволовых клеток (stem cell factor)

SIRT1 — деацетилаза сиртуин-1 (Sirtuin 1)

SS — напряжение сдвига на эндотелий (shear stress on the endothelium)

uPA — урокиназа (urokinase)

uPAR — урокиназный рецептор (urokinase receptor)

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

Введение

МикроРНК относятся к группе некодирующих РНК и представляют собой одноцепочечные последовательности РНК длиной 20–25 нуклеотидов, которые могут регулировать экспрессию генов на уровне как трансляции, так и транскрипции. Чаще всего у животных микроРНК нацелены на последовательности в 3'-нетранслируемых областях (3'UTR) мРНК. Хотя микроРНК лишь частично комплементарны мРНК, они способны вызывать репрессию синтеза белка. Формируя сложную регуляторную сеть, микроРНК в совокупности изменяют экспрессию более 60% генов человека [1, 2].

Первая микроРНК (*lin-4*) была идентифицирована у нематоды *Caenorhabditis elegans* еще в 1993 г., однако толчком к началу активного изучения микроРНК у позвоночных и беспозвоночных стало обнаружение второй микроРНК (*let-7*) у *C. elegans* в 2000 г. [3, 4]. К настоящему моменту микроРНК обнаружены у животных, растений, протистов и вирусов [5]. Данные о микроРНК хранятся в ряде баз данных, таких как miRBase, microRNA.org, MicroRNadb, miR2Disease, HMDD, PhenomiR miRcode, miRDB, galaxy, KEGG databases, miRTarBase, miRecords, MirGeneDB, TargetScan и DIANA-microT. МикроРНК являются высококонсервативными молекулами [6]. Эволюционно родственные микроРНК объединены в 239 различных семейств, члены которых имеют высокогомологичные последовательности и некоторые общие мишени [5].

По данным последней версии miRBase 22.1 (<http://mirbase.org/>), всего у 271 вида найдено 48 860 зрелых микроРНК [5]. Геномы позвоночных содержат тысячи микроРНК: например, геном человека содержит 2654 зрелых последовательности. При этом геном *Caenorhabdi-*

tis elegans — 437 зрелых последовательностей, а *Arabidopsis thaliana* 428 зрелых последовательностей [5, 6]. На сегодняшний день накоплен большой массив данных, свидетельствующих о важной роли микроРНК в таких процессах, как эмбриогенез и морфогенез, репарация и регенерация органов и тканей [2].

Исследования последних лет показали, что микроРНК необходимы для нормального развития различных физиологических систем организмов и поддержания клеточного гомеостаза. МикроРНК играют важную регуляторную роль в пролиферации, дифференцировке, миграции клеток, а изменение их экспрессии и/или функционирования сопряжено с развитием многих болезней человека, включая онкологические, инфекционные, аутоиммунные, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания [2, 7, 8].

Недавние исследования выявили важную роль микроРНК в регуляции функционирования эндотелиальных клеток (ЭК) и ангиогенеза [8]. Ангиогенез — комплексный процесс формирования новых кровеносных сосудов в органах и тканях из предсуществующих сосудов [9–11]. Ангиогенез необходим при регенерации органов и тканей, поскольку кровеносные сосуды обеспечивают снабжение питательными веществами и кислородом. Образование новых кровеносных сосудов происходит за счет миграции, пролиферации и дифференцировки ЭК, а также последующей стабилизации вновь образовавшихся сосудистых отростков с участием перитцитов и гладкомышечных клеток [8–12]. Известно, что процессы регуляции ангиогенеза часто оказываются нарушены при онкологических, сердечно-сосудистых и ряде других заболеваний человека, характеризующихся избыточным или недостаточным формированием кровеносных сосудов [8, 9, 13].

Было показано, что для мышей со специфичной для ЭК делецией *Dicer*, ключевого фермента биосинтеза микроРНК, характерны нарушения постнатального ангиогенеза и дефекты формирования сосудов. [14].

В англоязычной литературе используется термин «angiomir» для обозначения микроРНК, регулирующих процессы ангиогенеза [9, 15, 16]. На сегодняшний день описаны angiomirs, участвующие в регуляции ангиогенеза *in vivo*. Некоторые из этих angiomirs важны для поддержания целостности сосудов и контролируют эмбриональный ангиогенез, другие модулируют опухолевый неоангиогенез. Считается, что манипуляции angiomirs при патологической васкуляризации представляют собой новый терапевтический подход [9]. Тем не менее роль микроРНК в регуляции процессов ангиогенеза все еще мало изучена.

В настоящем обзоре мы остановимся на биогенезе и механизмах действия микроРНК, а затем рассмотрим данные последних лет о механизмах участия микроРНК ЭК в регуляции ангиогенеза, уделяя особое внимание miR-126 как главному регулятору физиологического ангиогенеза, а также влиянию новой микроРНК Plaur-miR1, экспрессируемой с гена урокиназного рецептора *Plaur*, на ранние этапы ангиогенеза, такие как на миграция/пролиферация сосудистых клеток и формирование капиллярноподобных структур.

Номенклатура микроРНК

Вначале познакомимся с кратким описанием номенклатуры микроРНК, чтобы избежать путаницы в обозначении микроРНК в дальнейшем. Для обозначения гена, кодирующего микроРНК, ее предшественника, а также для обозначения зрелой молекулы микроРНК существует специальная номенклатура. Для гена, кодирующего микроРНК, используют две аббревиатуры: *mir*, или *MIR*, например *mir126* или *MIR126*. Аббревиатуру «*mir*» используют также для обозначения первичной микроРНК и пре-микроРНК, а зрелую микроРНК называют «*miR*». Принадлежность *miR* к какому-либо виду обозначают тремя буквами: «*hsa*» — перед *miR* человека (*Homo sapiens*) и «*rno*» — перед *miR* крысы (*Rattus norvegicus*) или «*mmu*» — перед *miR* мыши (*Mus musculus*). Например, *hsa-miR-126*, или *rno-miR-126*, или *mmu-miR-126*. Группы близкородственных микроРНК, обладающих сходной последовательностью, объединяют в семейства, обозначаемые

номерами (например, *miR-133*), а внутри одного семейства выделяют отдельные микроРНК, добавляя к названию однобуквенный суффикс, например, *miR-133a* и *miR-133b*. Пре-микроРНК, дающие начало идентичным зрелым микроРНК, но кодируемые в разных локусах генома, имеют в названии дополнительную цифру, отделенную дефисом, например из предшественников *hsa-mir-121-1* и *hsa-mir-121-2* получается идентичная зрелая микроРНК *hsa-miR-121*. Если известно, какая из цепей микроРНК-дуплекса преимущественно связывается с мРНК-мишенью (так называемая «направляющая» цепь), то ее обозначают, например, *miR-126*, а комплементарную ей нестабильную («пассажирскую») цепь помечают звездочкой (например, *miR-126**). Если данные о функциональной активности цепей микроРНК-дуплекса отсутствуют, то указывают, с каким из концов пре-микроРНК соотносится образовавшаяся в результате процессинга цепь микроРНК-дуплекса, например *miR-126-5p* (5'-конец пре-микроРНК) и *miR-126-3p* (3'-конец пре-микроРНК).

Биогенез и механизм действия микроРНК

Большинство микроРНК кодируется участками, расположенными в интронах генов, кодирующих белки; однако некоторые микроРНК могут локализоваться в экзонах, 5'- и 3'-нетранслируемых участках генов или в межгенных областях. Биогенез микроРНК начинается в ядре, а затем продолжается в цитоплазме до формирования зрелых одноцепочечных микроРНК длиной около 22 нуклеотидов (рис.). Гены микроРНК транскрибируются полимеразой II (хотя описаны варианты транскрипции полимеразой III), что приводит к образованию первичного предшественника (primary, pri-miRNA) — при-микроРНК, имеющего петлевую (шпильчатую) структуру и длину в среднем 100–1000 нуклеотидов. Эти транскрипты при-микроРНК часто экпированы, сплайсированы и полиаденилированы и могут кодировать сразу несколько микроРНК. Данная структура внутри ядра процессируется микропроцессорным комплексом Дроша (*Drosha*), который состоит из эндонуклеазы типа РНКазы-III в сочетании с РНК-связывающим белком DGCR8 (*DiGeorge syndrome critical region 8*, 8 критической области синдрома ДиДжорджа) (у *Drosophila* данный белок называется Паша (*Pasha*), у *Caenorhabditis elegans* — *PASH-1*), а также других кофакторов, таких как РНК-хеликаз DEAD-бокса p68/DDX5 и p72/DDX17 (канонический путь процессинга) [17].

Микропроцессорный комплекс распознает вторичную структуру петли при-микроРНК, что приводит к вырезанию и высвобождению ~70 нуклеотидных шпилек-предшественников, называемых прекурсорной пре-микроРНК (pre-miRNA) [18, 19]. Недавние исследования показывают, что активность компонентов микропроцессорного комплекса регулируется по принципу обратной связи: Drosha может расщеплять и дестабилизировать DGCR8, в то время как сам DGCR8 стабилизирует белок Drosha. Предполагается, что эта ауторегуляция обратной связи контролирует синтез микроРНК и минимизирует клеточные колебания активности микропроцессорного комплекса [19].

Еще один подкласс микроРНК, именуемый митронами, также кодируется в интронах генов, но может обходить Drosha-опосредованный процессинг и генерировать предшественники пре-микроРНК непосредственно из побочных продуктов альтернативного сплайсинга [20]. В конечном итоге оба варианта пре-микроРНК экспортируются из ядра в цитоплазму с участием комплекса экспортина-5/Ran-GTP. [18, 21]. Попадая в цитоплазму, пре-микроРНК процессируется РНКазой Dicer в комплексе с РНК-связывающим белком TAR (TRBP) и белком Argonaute (AGO1-4), что приводит к образованию дуплекса микроРНК-миРНК* из ~22 нуклеотидов.

Только одна цепь дуплекса, называемая «направляющей» цепью и обычно являющаяся термодинамически наименее стабильной, а именно 5'-цепь, загружается в большой мультибелковый рибонуклеопротеиновый комплекс микроРНК (миРНКП, также называемый RISC, или RNA-induced silencing complex), который модулирует экспрессию целевых генов. «Пассажирская» 3'-цепь дуплекса миРНК-миРНК* (называемая миРНК*) исключается из комплекса RISC и впоследствии деградирует. Существуют случаи, когда обе цепи дуплекса миРНК-миРНК* стабильны и входят в RISC-комплекс, нацеливаясь на отдельные подмножества мРНК (рис.).

Для связывания микроРНК в составе комплекса RISC с мРНК-мишенью критичным является небольшой участок микроРНК размером 6–8 нуклеотидов — «seed region» (затравочная область). Степень комплементарности между этим участком микроРНК и мРНК-мишенью во многом определяет механизм регуляции экспрессии генов. Полное комплементарное свя-

зывание микроРНК с мРНК приводит к разрезанию и деградации последней. При неполной комплементарности микроРНК и мРНК-мишени трансляция мРНК подавляется на стадиях инициации или элонгации, мРНК дестабилизируется в результате отщепления полиА-последовательности и направляется в Р-тельца (processing bodies) рибосомы, представляющие собой цитоплазматические гранулы, обогащенные факторами деградации мРНК и подавления трансляции, но лишенные рибосом и факторов инициации трансляции [19, 22].

Транскрипция самих микроРНК регулируется на уровне промотора. Факторы транскрипции с-Мус и p53 могут связываться с различными промоторными элементами генов микроРНК и модулировать их экспрессию. Определенные локусы микроРНК также находятся под эпигенетическим контролем и метилируются ДНК-метилтрансферазами (DNMT1, DNMT3b) в зависимости от стадии клеточного цикла [19]. Функционирование микроРНК характеризуется вырожденностью (избыточностью) и плейотропностью. Способность одной микроРНК «нацеливаться» на несколько мРНК, особенно на те, которые функционируют в одном и том же внутриклеточном пути, а также возможность связывания с одной мРНК нескольких микроРНК обуславливают широкий спектр регуляции экспрессии генов: изменение экспрессии одной микроРНК может приводить к изменениям в профиле экспрессии многих мРНК-мишеней. Однако для каждой отдельной мРНК конечный эффект будет зависеть также от связывания со всеми регулируемыми ее микроРНК [9]. Показано, что микроРНК могут в совокупности привести к изменению экспрессии 60% генов организма [23].

Недавние работы показали, что способность одной микроРНК взаимодействовать сразу с несколькими мРНК часто встречается среди кластеризованных микроРНК, которые могут совместно транскрибироваться и, следовательно, вместе экспрессироваться. Так, например, Chawla с коллегами (2016) показали, что у дрозофилы существуют две совместно транскрибируемые с общего полицистронного транскрипта микроРНК, let-7 и miR-125 (локус *let-7-Complex*), которые регулируют общую мишень — транскрипционный фактор Chinmo (Chronologically Inappropriate Morphogenesis), который участвует в формировании пола, развитии нервной системы и регуляции полимеризации актинового

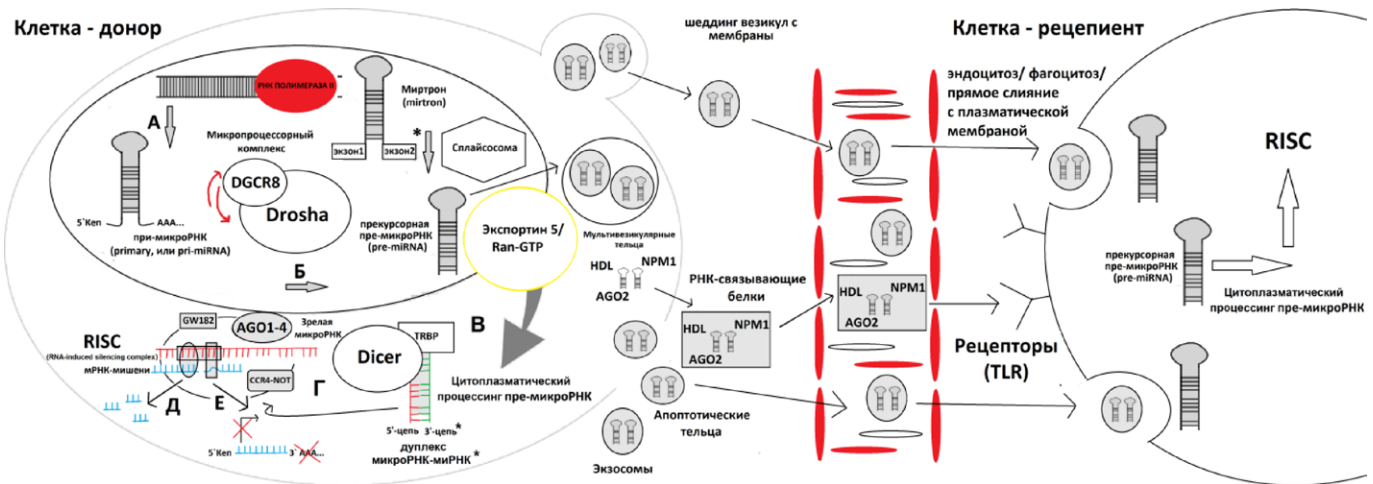


Рис. Биогенез, упаковка и транспорт микроРНК. МикроРНК обычно транскрибируются РНК-полимеразой II в виде первичного предшественника при-миРНК (primary, pri-miRNA) (А), которые в дальнейшем расщепляются микропроцессорным комплексом, состоящим из РНКазы III Дроша и белком DGCR8, а также других кофакторов (РНК-хеликаз DEAD-бокса р68/DDX5 и р72/DDX17), с получением предшественников микроРНК в форме шпильки, называемых прекурсорной пре-микроРНК (pre-miRNA) (Б). Известен также неканонический путь, при котором пре-микроРНК образуется в результате сплайсинга митрона и последующего вырезания пре-микроРНК с помощью белка Ldb1. Далее пути объединяются (*). Пре-миРНК затем экспортируются в цитоплазму с помощью фактора ядерного экспорта Exportin-5/Ran GTP (В), где они далее процессируются до дуплексов микроРНК:миРНК* цитоплазматическим ферментом РНКазой Dicer с участием белка TRBP и белков AGO1-4. Впоследствии зрелая микроРНК включается в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (миРНК, или RNA-induced silencing complex, RISC) и связывается с 3'-нетранслируемыми областями (3'UTR) мРНК в определенных затравочных последовательностях (затравочная область, seed region) (Г) и вызывает либо расщепление (Д), либо подавление трансляции целевых мРНК (Е). МикроРНК могут попадать в кровоток путем пассивного транспорта из поврежденных клеток, например в составе апоптотических телец, путем активной секреции через везикулы (экзосомы) и в процессе шеддинга везикул с мембраны либо совместно с РНК-связывающим белком. Примерами РНК-связывающих белков являются NPM1, HDL и AGO2. После секреции микроРНК транспортируются по жидкостям организма и доставляются к клеткам-реципиентам. Клетками-реципиентами микроРНК могут захватываться через интернализацию везикул путем эндоцитоза, фагоцитоза или прямого слияния с плазматической мембраной. МикроРНК, секретируемые в составе РНК-связывающего белка, могут поглощаться через специфические рецепторы на поверхности клетки, например TLRs. Экзоны 1 и 2 — экзоны гена, в интроне которого расположен ген микроРНК. AGO1-4 — Argonaute1-4; HDL — high-density lipoprotein; NPM1 — nucleophosmin 1; TLR — Toll-like receptors. Рисунок составлен автором

Fig. Biogenesis, packaging, and transport of microRNAs. MicroRNAs are typically transcribed by RNA polymerase II as primary pri-miRNAs (A), which are then cleaved by the microprocessor complex consisting of Drosha RNase III and the DGCR8 protein, as well as other cofactors (DEAD-box RNA helicases p68/DDX5 and p72/DDX17), to yield hairpin-shaped microRNA precursors called precursor pre-miRNAs (B). A non-canonical pathway is also known in which pre-miRNAs are formed by mirtron splicing and subsequent excision of the pre-miRNA by the Ldb1 protein. The pathways then merge (*). Pre-microRNAs are then exported to the cytoplasm by the nuclear export factor Exportin-5/Ran GTP (B), where they are further processed to microRNA:miRNA* duplexes by the cytoplasmic RNase Dicer with the participation of TRBP and AGO1-4 proteins. Subsequently, mature miRNA is recruited into the RNA-induced gene silencing complex (RISC) and binds to the 3'-untranslated regions (3'UTRs) of mRNAs at specific seed regions (D) and causes either cleavage (E) or translational repression of target mRNAs (E). MicroRNAs can enter the bloodstream by passive transport from damaged cells, such as within apoptotic bodies, by active secretion through vesicles (exosomes), by vesicle shedding from the membrane, or together with an RNA-binding protein. Examples of RNA-binding proteins are NPM1, HDL, and AGO2. After secretion, microRNAs are transported through body fluids and delivered to recipient cells. MicroRNAs can be taken up by recipient cells through vesicle internalization by endocytosis, phagocytosis, or direct fusion with the plasma membrane. MicroRNAs secreted within an RNA-binding protein can be taken up through specific cell surface receptors, such as TLRs. Exons 1 and 2 are the exons of the gene in whose intron the microRNA gene is located. AGO1-4 — Argonaute1-4; HDL — high-density lipoprotein; NPM1 — nucleophosmin 1; TLR — Toll-like receptors. Figure provided by the authors

цитоскелета. При этом роли let-7 и miR-125 в регуляции Chinmo различны: let-7 подавляет Chinmo в эмбриогенезе, а miR-125 — в постнатальном развитии, то есть действие этих микроРНК разнесено во времени. Активность этих микроРНК контролируется скоростью и степенью их деградации. Pre-let-7 и pre-miR-125 транскрибируются, но зрелая let-7 накапливается быстрее, чем зрелая miR-125, во время эмбрионального развития из-за более высокой скорости процессинга с участием Droscha и Dicer. При этом более длинный период полураспада miR-125 приводит к выраженному относительному накоплению этой микроРНК во взрослом состоянии и, соответственно, обеспечивает подавление экспрессии Chinmo у взрослой особи. Такая дифференциальная по времени экспрессия обеспечивает различные функции этих двух микроРНК в течение жизни, а именно, две совместно транскрибируемые микроРНК функционируют независимо друг от друга на разных стадиях развития, регулируя общую мишень [24, 25].

В ряде случаев работает механизм, посредством которого связывание микроРНК с определенными белковыми комплексами может не подавлять, а, наоборот, увеличивать экспрессию генов-мишеней по принципу прямого или опосредованного механизмов [19, 26]. К примеру, было показано, что ряд микроРНК могут взаимодействовать со своими мишенями через промоторы генов или через 5'UTR элементы мРНК и стимулировать транскрипцию генов и трансляцию белка по такому же принципу, как малые РНК, связанные с промоторными областями в ядре, могут активировать транскрипцию генов — явление, называемое активацией РНК (RNAa, small RNA-induced gene activation) [27, 28].

Более того, одни и те же микроРНК могут быть как репрессорами, так и активаторами экспрессии в зависимости от стадии клеточного цикла: в пролиферирующих клетках они могут подавлять трансляцию, тогда как при аресте G1/G0, который часто предшествует дифференцировке, они опосредуют активацию. Sh. Vasudevan, Y. Tong и J.A. Steitz (2007) подтвердили, что две широко известные микроРНК — Let-7 и синтетическая микроРНК miRscr4 — вызывают усиление трансляции целевых мРНК при остановке клеточного цикла, однако подавляют их трансляцию в пролиферирующих клетках [26].

В обзоре Breving и Esquela-Kerscher (2010) подробно описаны механизмы, как микроРНК могут переключаться между активацией и репрессией целевого гена в зависимости от стадии клеточного цикла [19]. На примере регуляции экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) было показано, что в условиях депривации сыворотки микроРНК активирует его трансляцию за счет связывания с AU-богатыми элементами (ARE), расположенными в 3'-нетранслируемых областях (3'UTR) мРНК этого цитокина, тогда как в пролиферирующих клетках происходит подавление экспрессии за счет комплекса Argonaute 2 (AGO2) и белка-гомолога FXR [19].

Недавно было показано, что микроРНК негативно регулируют экспрессию новой группы ультраконсервативных генов (ultraconserved genes, UCG). UCG представляют собой некодирующие транскрипты РНК, обнаруженные в геноме человека, которые имеют высокую степень консервативности в геноме человека по сравнению с генами у других видов позвоночных и, таким образом, предположительно являются функционально важными. Это мнение подтверждается тем фактом, что некоторые UCG по-разному экспрессируются при раке человека, например при хроническом лимфоцитарном лейкозе, и могут напрямую модулировать процессы опухолевой прогрессии [19, 29, 30].

Сейчас известно, что микроРНК функционируют не только внутри отдельных клеток, но также могут транспортироваться в кровяное русло и действовать на другие клетки организма у животных. Внеклеточная зрелая микроРНК (90–99%) в плазме крови находится в основном в комплексе с белками семейства AGO2. Другие белки, которые связывают и доставляют микроРНК к клеткам-реципиентам, включают нуклеофосмин 1 [31] и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [32]. Кроме того, пре-микроРНК и их зрелые формы могут секретироваться в кровяное русло в составе экзосом и/или мультивезикулярных телец. Экзосомы, в свою очередь, могут захватываться клетками-реципиентами, в цитоплазме которых пре-микроРНК процессируются и превращаются в зрелые микроРНК [33–35].

Многие исследования показывают, что везикулы (экзосомы) различного клеточного происхождения содержат уникальный набор микроРНК, который может отличаться от микроРНК самих

клеток-доноров [36–38]. Кроме того, известно, что микроРНК могут пассивно высвобождаться из гибнущих клеток и апоптотических телец [39, 40], а также активно секретироваться в виде комплексов «РНК — белок» [32, 41].

Экспрессия и регуляция микроРНК в эндотелиальных клетках (ЭК)

Эндотелий сосудов является необходимым участником регенерации органов и тканей и вовлечен в процессы атеросклероза и опухолевого роста. При этом микроРНК играют важную роль в регуляции функционирования эндотелиальных клеток и процессов ангиогенеза, обладая как про-, так и антиангиогенной активностью. Так, было показано, что при нарушении (подавлении) активности *Dicer* и *Drosha*, двух ключевых ферментов биогенеза микроРНК, функция эндотелия и процессы ангиогенеза оказываются нарушены [14].

В норме РНКазы *Dicer* начинают экспрессироваться на 7 день эмбрионального развития и увеличивается вплоть до 17 дня, достигая максимума в сердце и печени, то есть в высоко васкуляризованных органах, что может свидетельствовать о более специализированной функции *Dicer* в этих органах [42]. Полный нокаут *Dicer* у мышей приводит к летальности уже на 7 день (E07) эмбрионального развития, при этом сами эмбрионы имеют дефекты развития: эмбрионы очень маленькие, у них не формируется основная ось тела, из которой впоследствии формируется хорда, а при окрашивании на Oct4 (маркер плюрипотентных стволовых клеток) наблюдается почти полное отсутствие экспрессии этого фактора плюрипотентности [14].

Эмбрионы гетерозиготных мышей *Dicerex1/2* умирают между E12,5 и E14,5 стадиями эмбрионального развития и при этом имеют дефекты формирования сосудов, что было подтверждено окрашиванием на один из основных маркеров эндотелия *Pecam1* (ортолог у человека — PECAM1, также известный как CD31) [42]. При этом у некоторых эмбрионов полностью отсутствовали сосуды желточного мешка. Эти дефекты были связаны с нарушением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов *Vegfa* (ортолог у человека — VEGFA, vascular endothelial growth factor) и его рецепторов *Kdr* (ортолог у человека — KDR, также известный как VEGFR2) и *Flt1* (ортолог у человека — FLT-1, также известный как VEGFR1), а также рецептора ангиопоэтина-2,

Tie1. В совокупности эти данные указывают на то, что роль *Dicer* в регуляции эмбрионального ангиогенеза реализуется через его функцию в биосинтезе микроРНК, а значит, эмбриональный ангиогенез также может находиться под контролем микроРНК, регулирующих, в свою очередь, экспрессию ключевых ангиогенных факторов.

Нокдаун *DICER* или *DROSHA in vitro* в ЭК человека приводит к нарушению формирования капиллярноподобных структур в Матригеле, хотя эффект нокдауна *DROSHA* менее выражен, чем эффект нокдауна *DICER*. Такое различие объясняется существованием *DROSHA*-независимого биогенеза микроРНК, что характерно для митохондрий, также кодируемых в интронах генов, но способных обходить *DROSHA*-опосредованный процессинг и генерировать предшественники пре-микроРНК непосредственно из побочных продуктов альтернативного сплайсинга (рис. 1) [20].

Специфическая делеция *Dicer* в ЭК у мышей *in vivo* показала, что эндотелиальные микроРНК необходимы для полноценного постнатального ангиогенеза [43]. В этом исследовании авторы при помощи системы *LoxP-Cre* [44] создали две мышинные модели для достижения специфической инактивации *Dicer* в ЭК: мышей с «флоксированными» аллелями *Dicer* (*Dicer*^{flox/flox}) [45], которые экспрессировали либо *Cre*-рекомбиназу под регуляцией эндотелиально-специфичного промотора/энхансера *Tie2* [46], либо *Cre*-рекомбиназу, экспрессия которой была индуцирована тамоксифеном (*Cre-ER T2*), под регуляцией промотора *VE-кадгерина*, специфичного для сосудистого эндотелия (*Tie2-Cre;Dicer*^{flox/flox} и *VECad-Cre;Dicer*^{flox/flox} мыши соответственно) [47]. Обе линии мышей имели нарушения эмбрионального ангиогенеза и сниженную реакцию на ангиогенные стимулы в постнатальном развитии. Так, специфичный нокаут *Dicer* в ЭК приводил к усилению экспрессии тромбоспондина-1 (*Tsp-1*), мощного ингибитора ангиогенеза, а также к изменению экспрессии других ключевых регуляторов ангиогенеза, таких как *TEK/Tie2*, *KDR /VEGFR2*, *Tie-1*, *eNOS* и *IL-8*. *Tsp-1* является предполагаемой мишенью микроРНК семейства *Let-7* и *miR-17~92*. Ингибиторы этих микроРНК нарушают формирование капиллярноподобных структур ЭК *in vitro*. И наоборот, трансфекция ЭК компонентами кластера *miR -17~92*, особен-

но miR-18a, восстанавливала дефекты пролиферации и морфогенеза ЭК, вызванные потерей *Dicer* [9].

Анализ экспрессионного профиля микроРНК в ЭК пупочной вены человека (HUVEC) выявил повышенную экспрессию miR-221/222, miR-21, семейства let-7, кластера miR-17~92, кластера miR-23~24 и miR-126. [9, 48–50]. Известно, что ангиогенные факторы роста, включая VEGF [51] и фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, bFGF), являются основными индукторами экспрессии эндотелиальных микроРНК. Sessa и соавторы (2008) показали, что VEGF индуцирует дифференцированную по времени экспрессию miR-191, -155, -31, -17-5p, -18a и miR-20a, miR-126 и miR-222 [43]. Следует отметить, что этот набор VEGF-индуцируемых микроРНК обычно оказывается гиперэкспрессирован в опухолях человека и вовлечен в процессы опухолевого роста, выживаемости и опухолевого неоангиогенеза [9, 52].

Роль отдельных микроРНК в регуляции функций эндотелиальных клеток

В настоящее время появляется все больше работ, направленных на выявление конкретных функций отдельных микроРНК в ангиогенезе,

в том числе при опухолевом неоангиогенезе. При этом данные микроРНК могут осуществлять регуляцию либо клеточно-автономно, когда микроРНК эндотелиальных клеток регулируют ангиогенный ответ на множественные факторы роста, действуя на ангиогенные факторы, рецепторы и сигнальные молекулы, либо не-клеточно-автономно, когда неэндотелиальные клетки, например опухолевые клетки, экспрессируют микроРНК, которые могут регулировать экспрессию ангиогенных факторов или ингибиторов, тем самым модулируя ангиогенез. Сюда же следует отнести действие микроРНК в составе везикул (экзосом) как участников межклеточной коммуникации [9].

Исследования, в которых изучалась роль отдельных микроРНК ЭК в регуляции ангиогенеза, суммированы в таблице.

miR-126

miR-126 считается основным регулятором физиологического ангиогенеза. В литературе ее называют мастер-регулятором по аналогии с генами мастер-регуляторами [53]. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно в органах и тканях, для других характерна тканеспецифическая экспрессия. Примером тканеспеци-

Таблица. Некоторые микроРНК ЭК и их участие в ангиогенезе

Table. Certain endothelial cells microRNAs and their involvement in angiogenesis

МикроРНК	Роль	Мишень	Ссылка
Семейство miR-221/222	Модулирует ангиогенную активность SCF, действуя на его рецептор c-Kit, контролируя способность ЭК формировать новые капилляры. Ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК во время ангиогенеза и восстановления сосудов. Снижает адгезию лейкоцитов и экспрессию VCAM-1. Усиливает апоптоз	c-Kit STAT5A p27/p57 VCAM-1 eNOS	[48, 50, 101, 102]
miR-21	Регуляция экспрессии и эффекты miR-21 зависят от типа напряжения сдвига на эндотелий: в HUVEC miR-21, индуцированная высоким напряжением сдвига, усиливает активность пути PI3K/Akt/eNOS посредством подавления проапоптотической фосфатазы PTEN, отрицательного регулятора пути PI3K/Akt/eNOS, тем самым снижая апоптоз. Напротив, низкое напряжение сдвига может также повышать экспрессию miR-21, которая нацелена на (PPAR α), и запускает петлю положительной обратной связи, подавляя онкоген Jun (AP-1) с последующим усилением воспалительной реакции и увеличением адгезии моноцитов к ЭК	PTEN PPAR α	[48, 103]
miR-17~92	miR-92a ингибирует ангиогенез посредством подавления eNOS и интегрина α 5, ингибирует пролиферацию за счет угнетения циклина D1. miR-17 и miR-20a ингибируют ангиогенез, миграцию ЭК и одновременно индуцируют их пролиферацию через подавление Jak1 и p21 и продукцию фибронектина	eNOS интегрин α 5 Jak1 ФН p21 циклин D1	[101, 104]
miR-155	Активируется при HSS и ограничивает воспалительную реакцию, индуцированную ангиотензином II, путем подавления AT1R и ETS-1	AT1R ETS-1	[48]

Продолжение таблицы

МикроРНК	Роль	Мишень	Ссылка
miR-126	Основной регулятор физиологического ангиогенеза. Способствует ангиогенезу и целостности сосудов во время эмбриогенеза путем воздействия на фактор роста эндотелия сосудов VEGF, PIK3R2 и белок SPRED1. Во время неоангиогенеза, индуцированного ишемией, подавляет CXCL12. В составе экзосом подавляет RGS16, ингибитор CXCR4, который активирует CXCR4-зависимую экспрессию CXCL12 в ЭК и, таким образом, усиливает репарацию эндотелия и ограничивает атеросклероз. Противовоспалительные эффекты через репрессию VCAM-1	Egfl7 Spred-1 PIK3R2 VCAM-1	[9, 48, 54, 58, 59, 64]
miR-19a	Ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток посредством негативной регуляции циклина D1	циклин D1	[105]
miR-146a	Подавляет киназу IRAK	IRAK1	[106]
miR-10a	Уменьшает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток пупочной вены мыши и образование просвета сосудов. Ингибирует экспрессию Hmga2 в эндотелиальных клетках-предшественниках	BMP2 Hmga2	[107, 108]
miR-296	Регулирует HGS и способствует ангиогенезу в HUVEC	HGS	[109]
miR-23~27~24	Ингибирует экспрессию SEMA6A и SPROUTY (белок развития, ингибирующий MAPK/ERK сигналинг), способствуя ангиогенезу	SEMA6A, SPROUTY	[110]
miR-217	Ингибирует SIRT1 и регулирует FoxO1, что приводит к нарушению ангиогенеза и старению ЭК	SIRT1	[75]

Список сокращений: ФН – фибронектин; AT1R – рецептор ангиотензина II типа 1 (angiotensin II receptor type 1); EPC – эндотелиальные прогениторные клетки (endothelial progenitor cells); ETS-1 – вирус эритробластоза V-Ets E26 Онкоген Гомолог 1 (V-Ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog 1 или E26 transformation-specific, или E-twenty-six (Erythroblast Transformation Specific); FoxO1 – белок O1 с вилкообразным боксом (forkhead box protein O1); HGS – субстрат тирозинкиназы, регулируемой фактором роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate); Hmga2 – AT-Hook 2 группы высокой подвижности (High Mobility Group AT-Hook 2); HSS – высокое напряжение сдвига (high shear stress); IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase 1; LSS – низкое напряжение сдвига (low shear stress); MMP-2 – матриксная металлопротеиназа 2 (matrix metalloproteinase 2); PIK3R2 – регуляторная бета-субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 2); PPAR α – рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом; RGS16 – regulator of G Protein Signaling 16; RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex); SCF – фактора стволовых клеток (stem cell factor); SEMA6A – semaphorin 6A; SIRT1 – гистондеацетилаза Sirtuin 1; SPRED1 – белок 1, содержащий домен EVH1, связанный с прорастанием (sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1); SS – напряжение сдвига на эндотелий (shear stress on the endothelium); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

List of abbreviations: FN - fibronectin; AT1R - angiotensin II receptor type 1; EPC - endothelial progenitor cells; ETS-1 – V-Ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog 1; FoxO1 – forkhead box protein O1; HGS – hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate; Hmga2 – High Mobility Group AT-Hook 2; HSS – high shear stress; IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase 1; LSS – low shear stress; MMP-2 – matrix metalloproteinase 2 metalloproteinase 2; PIK3R2 – phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 2; PPAR α – peroxisome proliferator-activated receptor- α ; RGS16 – regulator of G Protein Signaling 16; RISC – RNA-induced silencing complex; SCF – stem cell factor; SEMA6A – semaphorin 6A; SIRT1 – histone deacetylase Sirtuin 1; SPRED1 – sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1; SS – shear stress on the endothelium; VEGF – vascular endothelial growth factor.

фической экспрессии является как раз miR-126, которая экспрессируется только в зрелых ЭК и в эндотелиальных прогениторных клетках (endothelial progenitor cells, EPC). Во взрослом организме экспрессия микроРНК-126 выявляется в хорошо васкуляризованных тканях, таких как сердце, легкие и печень.

miR-126 также является первой микроРНК, которая была нокаутирована у мышей. У таких мышей были описаны различные дефекты,

а именно: хрупкость сосудов, кровоизлияния, нарушения пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, что в итоге приводило к гибели эмбрионов у мышей [53, 54].

При эмбриональном васкулогенезе эта микроРНК участвует в индукции ангиогенного сигнального пути, стимулирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток в эндотелиальные прогениторы и зрелые ЭК. Во взрослом организме miR-126 обеспечивает

физиологический гомеостаз в сосудистой стенке, сдерживая избыточный ангиогенез и способствуя поддержанию фенотипа покоящихся ЭК сосудов. miR-126 способна подавлять пролиферацию и миграцию ЭК, что необходимо для поддержания целостности и стабильности сосудов. В случае повреждения сосудистой стенки и/или в условиях гипоксии повышение уровня miR-126 активирует эндотелиальные прогениторные и зрелые ЭК, тем самым способствуя регенерации за счет формирования новых сосудов. У miR-126 также описаны протективные эффекты в сосудистой стенке и антиатерогенные свойства. В настоящее время в силу описанных проангиогенных свойств использование miR-126 считается перспективным подходом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и другие патологии.

Кроме того, miR-126 интересна с точки зрения того, что у нее реализуются все варианты регуляции, описанные выше: эта микроРНК механочувствительная, и на определенной стадии развития сердечно-сосудистой системы происходит переключение с проангиогенных на антиангиогенные свойства miR-126. Кроме того, miR-126 способна транспортироваться обратно в ядро и там регулировать экспрессию генов, связываясь напрямую с промоторами генов *VEGF-α*, *MMP9*, *CXCL12* и инсулинового рецептора (IR), регулируя фенотип ЭК и целостность сосудов, стабильность сосудистой стенки.

miR-126 представляет собой интронную микроРНК, которая экспрессируется с гена *Egfl7*, кодирующего EGF-like domain-containing protein 7 — пептид, действующий как хемоаттрактант для эндотелиальных клеток и ингибитор миграции гладкомышечных клеток. Campragnolo с коллегами (2005) впервые показали, что EGFL7 действует как хемоаттрактант для эмбриональных ЭК и в меньшей степени для эмбриональных фибробластов [55]. Soncin и коллеги (2003) обнаружили, что EGFL7 подавляет миграцию гладкомышечных клеток, вызванную тромбоцитарным фактором роста [56].

miR-126 процессируется с образованием двух зрелых форм: miR-126-3p (известная как miR-126) и miR-126-5p (также известная как miR-126*) — обе являются активными [54]. Последовательности обеих зрелых изоформ miR-126 различаются лишь на 1 нуклеотид [53].

Egfl7 и miR-126 коэкспрессируются, при этом miR-126 регулирует избыток *Egfl7*, избыточная экспрессия которого вызывает эмбриональную летальность. Интересно, что мыши с нокаутом miR-126 имеют такие же сосудистые аномалии, что и мыши с полным нокаутом *Egfl7*, а именно: отеки, дефекты краниальных сосудов и васкуляризации сетчатки [54]. Эти данные вызвали дискуссию относительно того, каков механизм действия и какая именно молекула отвечает за наблюдаемый фенотип. У мышей miR-126^{-/-} экспрессия *Egfl7* оставалась неизменной как на уровне мРНК, так и на уровне белка [54]. Однако данные об экспрессии miR-126 у мышей, нокаутных по *Egfl7*, отсутствовали. В другом исследовании были созданы мыши с флоксированными аллелями *Egfl7* (*Egfl7^Δ*) и miR-126 (*miR-126^Δ*) [57]. Мыши с нокаутом *Egfl7* (*Egfl7^{Δ/Δ}*), но с сохраненной экспрессией miR-126 были фенотипически нормальны; тогда как мыши с нормальной экспрессией *Egfl7*, но нокаутом по изучаемой микроРНК (*miR-126^{Δ/Δ}*) демонстрировали многочисленные нарушения сосудистой системы. Направленная делеция miR-126 у мышей вызывала повышенную проницаемость сосудов, кровоизлияния и частую гибель эмбрионов. [54, 57]. Эти результаты и ряд других работ [54, 57, 58] подтверждают важную роль miR-126 в процессах ангиогенеза и поддержания целостности сосудов у мышей [9, 54, 57].

miR-126 играет важную роль в эмбриональном васкулогенезе за счет того, что она может ингибировать сигнальные пути своих мишеней: Sprd-1 (Sprouty-related EVH domain-containing protein) и регуляторной субъединицы 2 PI3K (PIK3R2/p85-β). miR-126 повышает чувствительность ЭК к VEGF и FGF [59]. Ингибирование PIK3R2 с участием miR-126 приводит к повышению экспрессии проангиогенного фактора ангиопоэтина-1 [9]. В то же время miR-126 ингибирует переход эндотелиальных клеток-предшественников в мезенхимальные клетки (endothelial-to-mesenchymal transition) через сигнальный путь PIK3R2-PI3K/Akt [60].

Интересным аспектом регуляции miR-126 является то, что она механочувствительна. Как только у плода начинает биться сердце, а сосуды приобретают способность к регуляции тонуса, происходит переключение с проангиогенных на антиангиогенные свойства этой микроРНК с участием фактора транскрипции ETS-2 [48, 61–63]. При этом снижается экспрессия EGFL,

VEGFA, MMP9, хемокина CXCL12, а также инсулинового рецептора (IR). Это, в свою очередь, приводит к подавлению пролиферации и миграции, но способствует поддержанию зрелого фенотипа ЭК и целостности сосудов [35, 53]. Помимо Spred-1 и PIK3R2, VCAM-1 также является мишенью miR-126, что влияет на адгезию лейкоцитов к ЭК и предполагает роль miR-126-126 в воспалении [64, 65]. Сообщалось также, что miR-126 ингибирует опухолевый рост и инвазию раковых клеток. При этом CRK (adapter molecule crk, proto-oncogene c-Crk, p38) и PIK3R2 являются основными мишенями для репрессии с участием miR-126 в раковых клетках [66–68].

Влияние гемодинамики на экспрессию miR-126 и роль этой микроРНК при атеросклерозе пока остается неясными. Генетический нокаут miR-126 у мышей ингибировал формирование неоинтимы на модели полного лигирования сонных артерий, тогда как локальное введение miR-126 нокаутным мышам усиливало образование неоинтимы [69]. Это позволило авторам высказать предположение о том, что miR-126 обладает проатерогенными свойствами. В другом исследовании, наоборот, было показано, что локальное применение специфичного для miR-126-5p, но не для miR-126-3p антагомира (синтезированные химически модифицированные антисмысловые РНК-олигонуклеотиды) уменьшало формирование атеросклеротических поражений сонных артерий у мышей *ApoE* $-/-$ [70]. Важным результатом данного исследования оказалось то, что 5p цепь miR-126 также является активной. Авторы связывали антиатерогенный эффект miR-126-5p с тем, что ее мишенью является ингибитор Notch1 — DLP1 (гомолог дельта-подобного пептида 1), который способствует пролиферации ЭК. Однако основные механизмы, с помощью которых miR-126-5p ингибирует атеросклероз, еще предстоит выяснить. [35, 62].

miR-21

Схожий механизм регуляции был описан для miR-21, роль которой в ангиогенезе опосредуется изменением гемодинамических сил, а именно, изменением напряжения сдвига на эндотелий (shear stress on the endothelium, SS) стенки сосуда. Повышенная экспрессия miR-21 после сосудистого повреждения способствует росту неоинтимы, вероятно, за счет подавления PTEN и активации Bcl-2. В ЭК miR-21, индуцированная высоким напряжением сдвига (HSS),

подавляет PTEN. Напротив, низкое напряжение сдвига повышает экспрессию miR-21, которая активирует PPAR α (рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом), и запускает положительную обратную связь, подавляя онкоген Jun (AP-1) (табл.) [48].

miR-129-1 и miR-133

Еще одним примером микроРНК с двумя функциональными цепями и играющими роль в ангиогенезе являются miR-129-1 и miR-133. Однако результаты исследований, посвященных изучению их экспрессии в ЭК в процессе формирования кровеносных сосудов, противоречивы.

Так, было показано, что VEGFR2 и FGFR1 являются мишенями miR-129-1 и miR-133 соответственно. miR-133a является одной из так называемых *myo-miRNAs*, которая экспрессируется преимущественно в мышечной ткани. ЭК экспрессируют очень низкий уровень miR-133a в физиологических условиях, однако ее экспрессия сильно увеличивается в эндотелии при повреждении [71]. Было обнаружено, что miR-129-1 и miR-133, подавляя экспрессию мРНК своих мишеней, снижают жизнеспособность, пролиферацию и миграцию ЭК пупочной вены человека HUVEC в условиях *in vitro* [16]. Также сообщалось, что ингибирование miR-133a улучшает реперфузию ишемизированных конечностей у мышей с диабетом [72].

В то же время в исследовании Чжу и др. (2021) была продемонстрирована противоположная роль miR-133a и обнаружены ее эффекты как положительного регулятора ангиогенеза [73]. Впоследствии было показано, что данное противоречие объясняется разными мишенями двух зрелых цепей miR-133a. Гиперэкспрессия как miR-133a-3p, так и miR-133a-5p ингибировала формирование капиллярноподобных структур, пролиферацию и миграцию HUVEC, стимулированных VEGFA. Аналогичный эффект был продемонстрирован на клетках эндотелия аорты человека (Human Aortic Endothelial Cells, HАоЕС). Однако эффекты miR-133a-5p были менее эффективны. Было показано, что miR-133a-3p реализует свой антиангиогенный эффект через повышение экспрессии генов, кодирующих белки сигнального пути DLL4/Notch, активация которых подавляет ангиогенез (DLL4, Hey1, Jag2, Notch4, NRARP, Hes4), тогда как miR-133a-5p в основном не оказывала на эти гены никакого влияния (за исключением DLL4). При этом miR-133a-3p и -5p в одинаковой

степени подавляли экспрессию CD44 и ID1, которые известны как стимуляторы ангиогенеза. Снижение уровня экспрессии *CD44* и *ID1* в клетках, экспрессирующих miR-133a, коррелировало с негативным влиянием miR-133a на формирование капиллярноподобных структур.

В клетках HUVEC и HAoEC, трансфицированных miR-133a-3p, было обнаружено значительное снижение экспрессии генов, кодирующих регуляторы клеточного цикла, такие как циклин-зависимая киназа 1 (*CDK1*), циклин A2 (*CCNA2*) и циклин B1 (*CCNB1*), а также генов инициации репликации генома, таких как белок поддержания мини-хромосомы 2 (*MCM2*) и 4 (*MCM4*). В то же время уровни экспрессии генов, кодирующих циклин D3 (*CCND3*) и G1 (*CCNG1*), были повышены. miR-133a-5p оказывала аналогичный эффект на гены, ингибируемые miR-133a-3p, но не изменила экспрессию *CCNG1* и *CCND3*, что позволило предположить, что эти два гена специфично связываются с цепью miR-133a-3p [12]. Эти результаты опосредованных miR-133a-3p изменений в экспрессии ключевых регуляторов клеточного цикла совпадают с наблюдаемым снижением пролиферации клеток и данными проточной цитометрии, согласно которым в популяции HUVEC, трансфицированных miR-133a-3p, был обнаружен более высокий процент клеток в фазах G0/G1, но меньший — в фазах S и G2/M клеточного цикла [12]. Кроме того, экспрессия miR-133a-3p подавляла экспрессию ключевых медиаторов миграции эндотелиальных клеток, таких как uPAR и моззин [12].

В дополнение к описанной роли микроРНК в регуляции ангиогенеза Nikolajevic с соавторами (2022) недавно опубликовали данные о роли микроРНК в старении ЭК [74]. Так, было показано, что miR-217 ингибирует SIRT1 и регулирует FoxO1, что приводит к нарушению процессов ангиогенеза и старению ЭК, о чем свидетельствовало увеличение процента клеток, положительных по SA- β -gal, и снижение активности теломеразы (табл.) [74, 75].

Plaur-miR1

Совсем недавно (Rysenkova et al., 2022) была идентифицирована абсолютно новая микроРНК Plaur-miR1, которая экспрессируется с гена *Plaur* и процессируется с образованием двух зрелых форм Plaur-miR1-3p и Plaur-miR1-5p [76]. Однако функции Plaur-miR1 в настоящий момент остаются малоизученными.

Урокиназный рецептор (uPAR), являясь частью системы активаторов плазминогена, фокусирует протеолитическую активность урокиназы (uPA), активатора плазминогена урокиназного типа, на поверхности ЭК, тем самым способствуя ангиогенезу. uPA при связывании с uPAR вызывает превращение плазминогена в плазмин, который разрушает внеклеточный матрикс, облегчая миграцию ЭК [77]. Урокиназная система продолжает интенсивно изучаться, в том числе нашей группой [78–80] и нашими коллегами [81–83]. Уже известны ее различные эффекты в сердечно-сосудистой системе, включая индукцию экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2), активацию рецептора VEGF 2 (VEGFR2; Flk-1/KDR), стимуляцию формирования ламеллоподий за счет взаимодействия с витронектином, и др. [84]. Кроме того, показано, что в отсутствие uPAR процессы ангиогенеза ингибируются. Так, в миокарде у мышей C57BL/129 (uPAR^{-/-}) с нокаутом гена *Plaur* наблюдаются признаки васкулопатии: уменьшение количества капилляров/артериол, ремоделирование сосудистой стенки и отложение компонентов внеклеточного матрикса. Эти изменения коррелируют с увеличением экспрессии урокиназы и активных форм Tgfb1 [85]. Однако наблюдаемые множественные эффекты нокаута гена *Plaur* сложно объяснить одними лишь белковыми взаимодействиями, что позволило нам сделать предположение о том, что эти процессы могут регулироваться на уровне экспрессии микроРНК с гена *Plaur*.

Ген *Plaur* состоит из семи экзонов и шести интронов, и прежде в нем не было обнаружено последовательностей микроРНК. Общий размер гена *Plaur* составляет 16 000 п.н., тогда как зрелая мРНК (только экзоны) состоит всего из 1000 п.н. [86]. Предполагается, что некодирующие РНК, включая микроРНК, могут быть закодированы в этом гене. В итоге мы подтвердили Plaur-зависимую экспрессию Plaur miR1-3p и Plaur miR1-5p в мозге мыши и в клетках мышинной нейробластомы Neuro2a [76]. Возможные функции Plaur miR1-3p и Plaur miR1-5p заключаются в определении судьбы клеток и имеют решающую роль в апоптозе нейронов в развивающейся центральной нервной системе, что реализуется через целевые гены этих микроРНК: *Emx2* и *Mef2d*, *Nrip3* и *Snrnp200*. Экспрессия *Emx2*, *Mef2d* и *Snrnp200* в мозге мыши, а также *Mef2d* и *Snrnp200* в клетках Neuro2a коррелирует с экспрессией самого гена *Plaur*,

а также с экспрессией Plaur-miR1-3p и Plaur-miR1-5p. Кроме того, показана Plaur-miR1-5p-опосредованная активация экспрессии гена *Mef2d* в клетках Neuro2a и мозге мыши. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что, помимо классического механизма действия микроРНК, основанного на подавлении генов-мишеней, возникающего при связывании микроРНК с 3'-нетранслируемой областью гена-мишени, существует активирующая функция микроРНК, реализуемая посредством взаимодействия микроРНК с 3'-UTR. Доказательства, подтверждающие эту концепцию, были опубликованы в 2020 году Chu и соавторами [87], а также и ранее другими научными группами [19]. Кроме того, недавно (апрель 2022 г.) был предложен механизм, включающий белки, которые связывают микроРНК Argonaute 2 (AGO-2) и белок FXR. Показано, например, что микроРНК повышают экспрессию белков и гликанов посредством прямой активации в пролиферирующих клетках [88]. Таким образом, накопленные данные требуют дальнейшего изучения канонического и неканонического действия микроРНК.

Широко известно, что функции многих микроРНК не ограничиваются их внутриклеточной экспрессией, но также возможна их секреция в кондиционированную среду в составе везикул (экзосом), что также характерно и для МСК [89]. Было показано, что одна из зрелых форм (Plaur-miR1-5p) входит в состав везикул, выделенных из кондиционированной среды от МСК из жировой ткани мышей дикого типа, при этом Plaur-miR1-3p там обнаружено не было, а значит, 3p микроРНК действует только внутриклеточно [76]. Отличия в регуляции и функциях 3p и 5p микроРНК до сих пор недостаточно изучены. Например, имеются данные литературы о том, что одна из цепей может являться менее стабильной и лишь «направляющей», необходимой для того, чтобы микроРНК проходила процессинг комплексом RISC, после чего она деградирует. В то же время другие данные литературы свидетельствуют о том, что каждая из цепей микроРНК может быть стабильна и имеет свои мишени [3]. Возможно, Plaur-miR1-5p более стабильна, чем Plaur-miR1-3p, благодаря чему может быть упакована в мультивезикулярные тельца. С другой стороны, мультивезикулярные тельца, как и экзосомы, защищают молекулы микроРНК от деградации РНКазой фосфолипидного бислоя. Фактически экзосомальные микроРНК более стабильны и устойчивы к де-

градации во времени и циклов замораживания-оттаивания, чем клеточные микроРНК [36].

Среди мишеней Plaur-miR1-5p оказались гены как стимулирующие (*Emcn*, *Prkx*, *Rhoj*, *Col4a3*, *Prokr1*), так и подавляющие ангиогенез (*Mmrn2*). На эксплантной модели сосудистого колечка в Матригеле [90, 91] было показано, что везикулы от МСК из жировой ткани мышей стимулируют миграцию сосудистых клеток Plaur-зависимым образом. При этом везикулы от МСК из жировой ткани мышей *Plaur*^{-/-}, не экспрессирующих Plaur-miR1-5p, стимулируют миграцию сосудистых клеток еще сильнее, однако при этом не оказывая стимулирующего эффекта на миграцию ЭК и формирование ими капиллярноподобных структур [76]. Однако эти везикулы усиливали миграцию/пролиферацию других сосудистых клеток, не экспрессирующих VE-кадгерин — основной маркер эндотелиальных клеток [92]. Известно, что в данной модели из эксплантов в Матригель помимо эндотелиальных клеток могут мигрировать гладкомышечные клетки, перicytes или МСК [13, 90, 93]. Предполагается, что экзосомальная Plaur-miR1-5p, полученная из кондиционированной среды МСК жировой ткани мышей дикого типа, может транспортироваться и непосредственно проникать в ЭК сосудов нашей модели либо оказывать на них действие паракринным образом и тем самым способствовать миграции ЭК. Однако это утверждение является дискуссионным и требует ряда дополнительных исследований.

Эти новые данные углубляют понимание фундаментальных процессов регуляции ангиогенеза с участием внеклеточных везикул и содержащихся в них микроРНК, а также расширяют представления о функции самого гена *Plaur* как ангиогенном факторе ЭК, реализующим свое действие через Plaur-miR1-5p.

Таким образом, на примерах рассмотренных микроРНК становится очевидно, насколько сложна регуляция с участием этих малых молекул, способных влиять на развитие целого организма в эмбриогенезе, а также процессы регенерации в норме и в контексте патологий.

Терапевтическая и клиническая значимость микроРНК в ЭК

МикроРНК представляют собой привлекательную мишень для терапии широкого спектра заболеваний, включая патологии, связанные

с нарушением ангиогенеза [94]. Однако основным ограничением микроРНК в данном контексте является их низкая стабильность и проблема доставки в клетки. Одним из способов доставки микроРНК в клетки является использование углеродных нанотрубок [95].

Другой и более перспективный способ доставки — это разработка аналогов экзосом с использованием липидов. Липидные наночастицы представляют собой передовую платформу для клинически одобренной доставки РНК-препаратов [96]. Aday и коллеги (2021) показали, что искусственные экзосомы на основе липидных наночастиц, несущие let-7b-5p, способствуют ангиогенезу *in vitro* и *in vivo* [96]. Другая научная группа, используя каркас из коллаген-наногидроксиапатита (coll-nHA) в сочетании с наночастицами проникающего в клетки пептида (RALA), разработала эффективную систему доставки miR-26a для регенерации дефектов костей *in vivo*. Этими авторами был разработан и внедрен новый готовый продукт, способный лечить сложные травмы костей [97]. Кроме того, было показано, что использование miR-542-3p в составе экзосом, полученных из МСК костного мозга, для обработки кожной раны у мышей способствует заживлению [98].

Стоит также сказать о перспективной роли микроРНК, индуцирующих ангиогенез, в такой активно развивающейся области, как тканевая инженерия. Регулирующие ангиогенез микроРНК, а также их антагомиры или миметики [99] являются многообещающими инструментами для создания тканеинженерных конструкций, для которых необходимым условием функциональности является обеспечение кровоснабжением. Следует отметить, что в ближайшем будущем особое внимание следует уделить оптимизации способов доставки микроРНК для повышения их эффективности. Однако также следует с осторожностью рассматривать возможность использования описанных микроРНК для активации ангиогенеза при недостаточности кровоснабжения в связи с их потенциальным стимулирующим влиянием на опухолевый рост [100].

Заключение и перспективы

Описанные в обзоре данные указывают на сложность и многообразие генетических механизмов регуляции с участием микроРНК, помимо хорошо известных и давно описанных белок-белковых взаимодействий. МикроРНК представляют

собой один из крупнейших классов регуляторов генов, обладающих способностью контролировать экспрессию множества различных мРНК, что делает их биологическую активность чрезвычайно многообразной. Вероятно, эволюция привела к развитию целой плеяды механизмов для осуществления четкого контроля за функционированием микроРНК на уровне транскрипции, процессинга и взаимодействия с мишенями микроРНК.

Эндотелий играет ключевую роль в регенерации тканей, вовлечен в процессы атеросклероза и опухолевого роста. Возможность влиять на процессы дифференцировки, специализации и функционирования эндотелиальных клеток кажется перспективной стратегией для лечения целого ряда заболеваний человека. МикроРНК, обладающие как про-, так и антиангиогенной активностью, представляют собой уникальный инструмент, позволяющий осуществлять тонкие настройки в регуляции дифференцировки и функционирования эндотелиальных клеток. Возможность управлять процессами роста и регрессии сосудов с помощью микроРНК кажется исключительно привлекательной.

Идентификация микроРНК ЭК как ключевых регуляторов ангиогенеза открывает новые возможности для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Использование микроРНК может в будущем оказаться высоко эффективно при лечении целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, не обладая при этом побочными эффектами в виде токсичности или развивающейся лекарственной устойчивости. Регулирующие ангиогенез микроРНК и их антагомиры или миметики с про- либо антиангиогенной активностью могут быть использованы для стимуляции ангиогенеза в патологических условиях недостаточного кровоснабжения, таких как инфаркт миокарда и ишемия, и, наоборот, при патологической васкуляризации (опухолевый неоангиогенез или ретинопатии). Так, например, поскольку известно, что miR-126 необходима для стимуляции ангиогенеза после инфаркта миокарда, использование миметиков miR-126 может оказаться эффективно для улучшения кровоснабжения при этой патологии.

Потенциальные проблемы в клинике, которые могут возникнуть при использовании микроРНК ЭК, включают недостаточную эффективность системы доставки и неполное понимание

биологических механизмов действия отдельных микроРНК [100]. Ожидается, что исследования в ближайшем будущем будут сосредоточены на выявлении новых функций все расширяющегося семейства микроРНК, регулирующих ангиогенез *in vivo*. Особое внимание будет уделено

идентификации спектров мишеней этих микроРНК, специфического для каждого типа ткани и клеток, а также комбинаторным эффектам родственных микроРНК. Между тем набор специфичных для каждого конкретного заболевания микроРНК еще предстоит идентифицировать.

Литература

1. Pelletier D, Rivera B, Fabian MR, Foulkes WD. miRNA biogenesis and inherited disorders: clinico-molecular insights. *Trends Genet.* 2023 May;39(5):401–414. DOI: 10.1016/j.tig.2023.01.009. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36863945
2. Jafri I. MiRNA a New Insight in Metabolic and Human Diseases: A Review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023 Aug 31;69(8):102–110. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.8.16. PMID: 37715412
3. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):281–297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438
4. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2000 Feb 24;403(6772):901–906. DOI: 10.1038/35002607. PMID: 10706289
5. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D155–D162. DOI: 10.1093/nar/gky1141. PMID: 30423142; PMCID: PMC6323917
6. Tastsoglou S, Alexiou A, Karagkouni D, Skoufos G, Zacharopoulou E, Hatzigeorgiou AG. DIANA-microT 2023: including predicted targets of virally encoded miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jul 5;51(W1):W148–W153. DOI: 10.1093/nar/gkad283. PMID: 37094027; PMCID: PMC10320106
7. Sen CK. MicroRNAs as new maestro conducting the expanding symphony orchestra of regenerative and reparative medicine. *Physiol Genomics.* 2011 May 1;43(10):517–520. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00037.2011. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21467158; PMCID: PMC3110892
8. Sun LL, Li WD, Lei FR, Li XQ. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med.* 2018 Oct;22(10):4568–4587. DOI: 10.1111/jcmm.13700. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29956461; PMCID: PMC6156236
9. Wang S, Olson EN. AngiomiRs--key regulators of angiogenesis. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 Jun;19(3):205–211. DOI: 10.1016/j.gde.2009.04.002. Epub 2009 May 14. PMID: 19446450; PMCID: PMC2696563
10. Senger DR, Davis GE. Angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 Aug 1;3(8):a005090. DOI: 10.1101/cshperspect.a005090. PMID: 21807843; PMCID: PMC3140681
11. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Mohaqiq M, Taheri M. Non-coding RNAs regulate angiogenic processes. *Vascul Pharmacol.* 2020 Oct-Nov;133-134:106778. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106778. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32784009
12. Ahmed S, Kurusamy S, David ELS, Khan K, Kalyanakrishnan K, Ian-Gobo M, et al. Aberrant expression of miR-133a in endothelial cells inhibits angiogenesis by reducing pro-angiogenic but increasing anti-angiogenic gene expression. *Sci Rep.* 2022 Aug 30;12(1):14730. DOI: 10.1038/s41598-022-19172-x. PMID: 36042288; PMCID: PMC9427859
13. Davis PJ, Leinung M., Mousa SA. *Anti-Angiogenesis Strategies in Cancer Therapeutics.* Academic Press (2017). 194 p, DOI <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02385-4>
14. Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, Murchison EP, Alcorn H, Li MZ, et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet.* 2003 Nov;35(3):215–217. DOI: 10.1038/ng1253. Epub 2003 Oct 5. Erratum in: *Nat Genet.* 2003 Nov;35(3):287. PMID: 14528307
15. Lam B, Nwadozi E, Haas TL, Birot O, Roudier E. High Glucose Treatment Limits Drosha Protein Expression and Alters AngiomiR Maturation in Microvascular Primary Endothelial Cells via an Mdm2-dependent Mechanism. *Cells.* 2021 Mar 27;10(4):742. DOI: 10.3390/cells10040742. PMID: 33801773; PMCID: PMC8065922

16. Soufi-Zomorrod M, Hajifathali A, Kouhkan F, Mehdizadeh M, Rad SM, Soleimani M. MicroRNAs modulating angiogenesis: miR-129-1 and miR-133 act as angio-miR in HUVECs. *Tumour Biol.* 2016 Jul;37(7):9527–9534. DOI: 10.1007/s13277-016-4845-0. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26790441
17. Malan-Müller S, Hemmings SM, Seedat S. Big effects of small RNAs: a review of microRNAs in anxiety. *Mol Neurobiol.* 2013 Apr;47(2):726–739. DOI: 10.1007/s12035-012-8374-6. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150170; PMCID: PMC3589626
18. Johnson KC, Johnson ST, Liu J, Chu Y, Arana C, Han Y, et al. Consequences of depleting TNRC6, AGO, and DROSHA proteins on expression of microRNAs. *RNA.* 2023 Aug;29(8):1166–1184. DOI: 10.1261/rna.079647.123. Epub 2023 May 11. PMID: 37169394; PMCID: PMC10351893
19. Breving K, Esquela-Kerscher A. The complexities of microRNA regulation: mirandering around the rules. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010 Aug;42(8):1316–1329. DOI: 10.1016/j.bio-cel.2009.09.016. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19800023
20. Chan SP, Slack FJ. And now introducing mammalian mirtrons. *Dev Cell.* 2007 Nov;13(5):605–607. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.10.010. PMID: 17981129
21. Nakanishi K. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate Argonaute proteins? *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2016 Sep;7(5):637–660. DOI: 10.1002/wrna.1356. Epub 2016 May 16. PMID: 27184117; PMCID: PMC5084781
22. Liu J, Rivas FV, Wohlschlegel J, Yates JR 3rd, Parker R, Hannon GJ. A role for the P-body component GW182 in microRNA function. *Nat Cell Biol.* 2005 Dec;7(12):1261–1266. DOI: 10.1038/ncb1333. Epub 2005 Nov 13. Erratum in: *Nat Cell Biol.* 2006 Jan;8(1):100. PMID: 16284623; PMCID: PMC1804202
23. Diao L, Marçais A, Norton S, Chen KC. MixMir: microRNA motif discovery from gene expression data using mixed linear models. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(17):e135. DOI: 10.1093/nar/gku672. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25081207; PMCID: PMC4176157
24. Chawla G, Deosthale P, Childress S, Wu YC, Sokol NS. A let-7-to-miR-125 MicroRNA Switch Regulates Neuronal Integrity and Lifespan in *Drosophila*. *PLoS Genet.* 2016 Aug 10;12(8):e1006247. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006247. PMID: 27508495; PMCID: PMC4979967
25. Sokol NS. Small temporal RNAs in animal development. *Curr Opin Genet Dev.* 2012 Aug;22(4):368–373. DOI: 10.1016/j.gde.2012.04.001. Epub 2012 May 9. PMID: 22578317; PMCID: PMC3419770
26. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science.* 2007 Dec 21;318(5858):1931–1934. DOI: 10.1126/science.1149460. Epub 2007 Nov 29. PMID: 18048652
27. Janowski BA, Younger ST, Hardy DB, Ram R, Huffman KE, Corey DR. Activating gene expression in mammalian cells with promoter-targeted duplex RNAs. *Nat Chem Biol.* 2007 Mar;3(3):166–173. DOI: 10.1038/nchembio860. Epub 2007 Jan 28. PMID: 17259978
28. Li LC, Okino ST, Zhao H, Pookot D, Place RF, Urakami S, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Nov 14;103(46):17337–17342. DOI: 10.1073/pnas.0607015103. Epub 2006 Nov 3. PMID: 17085592; PMCID: PMC1859931
29. Bejerano G, Pheasant M, Makunin I, Stephen S, Kent WJ, Mattick JS, Haussler D. Ultraconserved elements in the human genome. *Science.* 2004 May 28;304(5675):1321–1325. DOI: 10.1126/science.1098119. Epub 2004 May 6. PMID: 15131266
30. Bozgeyik I. The dark matter of the human genome and its role in human cancers. *Gene.* 2022 Feb 15;811:146084. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146084. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34843880
31. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2010 Nov;38(20):7248–7259. DOI: 10.1093/nar/gkq601. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20615901; PMCID: PMC2978372
32. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol.* 2011 Apr;13(4):423–433. DOI: 10.1038/ncb2210. Epub 2011 Mar 20. Erratum in: *Nat Cell Biol.* 2015 Jan;17(1):104. PMID: 21423178; PMCID: PMC3074610
33. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvald JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007 Jun;9(6):654–659. DOI: 10.1038/ncb1596. Epub 2007 May 7. PMID: 17486113

34. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, Boettger T, Horrevoets AJ, Zeiher AM, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol.* 2012 Feb 12;14(3):249–256. DOI: 10.1038/ncb2441. PMID: 22327366
35. Zerneck A, Bidzhekov K, Noels H, Shagdarsuren E, Gan L, Denecke B, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal.* 2009 Dec 8;2(100):ra81. DOI: 10.1126/scisignal.2000610. PMID: 19996457
36. Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, Hidalgo-Miranda A, Rodríguez-Dorantes M. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *Onco Targets Ther.* 2014 Jul 21;7:1327–1338. DOI: 10.2147/OTT.S61562. PMID: 25092989; PMCID: PMC4114916
37. Mayers JR, Audhya A. Vesicle formation within endosomes: An ESCRT marks the spot. *Commun Integr Biol.* 2012 Jan 1;5(1):50–56. DOI: 10.4161/cib.18208. PMID: 22482010; PMCID: PMC3291314
38. Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol.* 2008 Dec;10(12):1470–1476. DOI: 10.1038/ncb1800. Epub 2008 Nov 16. PMID: 19011622; PMCID: PMC3423894
39. Shah MY, Calin GA. The mix of two worlds: non-coding RNAs and hormones. *Nucleic Acid Ther.* 2013 Feb;23(1):2–8. DOI: 10.1089/nat.2012.0375. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23051203; PMCID: PMC3569955
40. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem.* 2009 Nov;55(11):1944–1949. DOI: 10.1373/clinchem.2009.125310. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696117
41. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Mar 22;108(12):5003–5008. DOI: 10.1073/pnas.1019055108. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383194; PMCID: PMC3064324
42. Yang WJ, Yang DD, Na S, Sandusky GE, Zhang Q, Zhao G. Dicer is required for embryonic angiogenesis during mouse development. *J Biol Chem.* 2005 Mar 11;280(10):9330–9335. DOI: 10.1074/jbc.M413394200. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613470
43. Suárez Y, Fernández-Hernando C, Yu J, Gerber SA, Harrison KD, Pober JS, et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 16;105(37):14082–14087. DOI: 10.1073/pnas.0804597105. Epub 2008 Sep 8. PMID: 18779589; PMCID: PMC2544582
44. Rajewsky K, Gu H, Kühn R, Betz UA, Müller W, Roes J, Schwenk F. Conditional gene targeting. *J Clin Invest.* 1996 Aug 1;98(3):600–603. DOI: 10.1172/JCI118828. PMID: 8698848; PMCID: PMC507466
45. Cobb BS, Nesterova TB, Thompson E, Hertweck A, O'Connor E, Godwin J, et al. T cell lineage choice and differentiation in the absence of the RNase III enzyme Dicer. *J Exp Med.* 2005 May 2;201(9):1367–1373. DOI: 10.1084/jem.20050572. PMID: 15867090; PMCID: PMC2213187
46. Kisanuki YY, Hammer RE, Miyazaki J, Williams SC, Richardson JA, Yanagisawa M. Tie2-Cre transgenic mice: a new model for endothelial cell-lineage analysis in vivo. *Dev Biol.* 2001 Feb 15;230(2):230–242. DOI: 10.1006/dbio.2000.0106. PMID: 11161575
47. Monvoisin A, Alva JA, Hofmann JJ, Zovein AC, Lane TF, Iruela-Arispe ML. VE-cadherin-CreERT2 transgenic mouse: a model for inducible recombination in the endothelium. *Dev Dyn.* 2006 Dec;235(12):3413–3422. DOI: 10.1002/dvdy.20982. PMID: 17072878
48. Wei Y, Schober A, Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Apr 15;304(8):H1050–H1059. DOI: 10.1152/ajpheart.00267.2012. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23396454
49. Kuehnbacher A, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis. *Circ Res.* 2007 Jul 6;101(1):59–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.153916. Epub 2007 May 31. PMID: 17540974
50. Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood.* 2006 Nov 1;108(9):3068–3071. DOI: 10.1182/blood-2006-01-012369. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16849646

51. Chamorro-Jorganes A, Lee MY, Araldi E, Landskroner-Eiger S, Fernández-Fuertes M, Sahraei M, et al. VEGF-Induced Expression of miR-17-92 Cluster in Endothelial Cells Is Mediated by ERK/ELK1 Activation and Regulates Angiogenesis. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):38–47. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307408. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472816; PMCID: PMC4703066
52. Amini S, Abak A, Sakhinia E, Abhari A. MicroRNA-221 and MicroRNA-222 in Common Human Cancers: Expression, Function, and Triggering of Tumor Progression as a Key Modulator. *Lab Med*. 2019 Oct 10;50(4):333–347. DOI: 10.1093/labmed/lmz002. PMID: 31049571
53. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:47–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.007. Epub 2016 May 12. PMID: 27180261
54. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, Qi X, McAnally J, Hill JA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008 Aug;15(2):261–271. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.002. PMID: 18694565; PMCID: PMC2685763
55. Campagnolo L, Leahy A, Chitnis S, Koschnick S, Fitch MJ, Fallon JT, et al. EGFL7 is a chemoattractant for endothelial cells and is up-regulated in angiogenesis and arterial injury. *Am J Pathol*. 2005 Jul;167(1):275–284. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62972-0. PMID: 15972971; PMCID: PMC1451775
56. Soncin F, Mattot V, Lionneton F, Spruyt N, Lepretre F, Begue A, Stehelin D. VE-cadherin, an endothelial repressor of smooth muscle cell migration. *EMBO J*. 2003 Nov 3;22(21):5700–5711. DOI: 10.1093/emboj/cdg549. PMID: 14592969; PMCID: PMC275406
57. Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, Stankunas K, Asano T, Chen CZ, Kuo CJ. Attribution of vascular phenotypes of the murine *Egfl7* locus to the microRNA miR-126. *Development*. 2008 Dec;135(24):3989–3993. DOI: 10.1242/dev.029736. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18987025
58. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008 Aug;15(2):272–284. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008. PMID: 18694566; PMCID: PMC2604134
59. Lu W, Du X, Zou S, Fang Q, Wu M, Li H, Shi B. IFN- γ enhances the therapeutic efficacy of MSCs-derived exosome via miR-126-3p in diabetic wound healing by targeting SPRED1. *J Diabetes*. 2024 Jan;16(1):e13465. DOI: 10.1111/1753-0407.13465. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646268; PMCID: PMC10809290
60. Zhang J, Zhang Z, Zhang DY, Zhu J, Zhang T, Wang C. microRNA 126 inhibits the transition of endothelial progenitor cells to mesenchymal cells via the PI3K2-PI3K/Akt signalling pathway. *PLoS One*. 2013 Dec 13;8(12):e83294. DOI: 10.1371/journal.pone.0083294. PMID: 24349482; PMCID: PMC3862723
61. Nicoli S, Standley C, Walker P, Hurlstone A, Fogarty KE, Lawson ND. MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and Vegf signalling during angiogenesis. *Nature*. 2010 Apr 22;464(7292):1196–1200. DOI: 10.1038/nature08889. Epub 2010 Apr 4. Erratum in: *Nature*. 2010 Sep 16;467(7313):356. PMID: 20364122; PMCID: PMC2914488
62. Kumar S, Kim CW, Simmons RD, Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Oct;34(10):2206–2216. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303425. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25012134; PMCID: PMC4169332
63. Kobus K, Kopycinska J, Kozłowska-Wiechowska A, Urasinska E, Kempinska-Podhorodecka A, Haas TL, et al. Angiogenesis within the duodenum of patients with cirrhosis is modulated by mechanosensitive Kruppel-like factor 2 and microRNA-126. *Liver Int*. 2012 Sep;32(8):1222–1232. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02791.x. Epub 2012 May 10. PMID: 22574900
64. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Feb 5;105(5):1516–1521. DOI: 10.1073/pnas.0707493105. Epub 2008 Jan 28. PMID: 18227515; PMCID: PMC2234176
65. Asgeirsdóttir SA, van Solingen C, Kurniati NF, Zwiers PJ, Heeringa P, van Meurs M, et al. MicroRNA-126 contributes to renal microvascular heterogeneity of VCAM-1 protein expression in acute inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Jun 15;302(12):F1630–F1639. DOI: 10.1152/ajprenal.00400.2011. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22419694

66. Yue S, Shi H, Han J, Zhang T, Zhu W, Zhang D. Prognostic value of microRNA-126 and CRK expression in gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Oct 11;9:6127–6135. DOI: 10.2147/OTT.S87778. PMID: 27785060; PMCID: PMC5066993
67. Tang X, Chen Y, Luo H, Bian Q, Weng B, Yang A, et al. miR-126 Controls the Apoptosis and Proliferation of Immature Porcine Sertoli Cells by Targeting the PIK3R2 Gene through the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Animals (Basel).* 2021 Jul 30;11(8):2260. DOI: 10.3390/ani11082260. PMID: 34438716; PMCID: PMC8388524
68. Miko E, Margitai Z, Czimmerer Z, Várkonyi I, Dezso B, Lányi A, et al. miR-126 inhibits proliferation of small cell lung cancer cells by targeting SLC7A5. *FEBS Lett.* 2011 Apr 20; 585(8):1191–1196. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.039. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21439283
69. Zhou J, Li YS, Nguyen P, Wang KC, Weiss A, Kuo YC, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: role of shear stress. *Circ Res.* 2013 Jun 21;113(1):40–51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.280883. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23603512; PMCID: PMC3772783
70. Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med.* 2014 Apr;20(4):368–376. DOI: 10.1038/nm.3487. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24584117; PMCID: PMC4398028
71. Li P, Yin YL, Guo T, Sun XY, Ma H, Zhu ML, et al. Inhibition of Aberrant MicroRNA-133a Expression in Endothelial Cells by Statin Prevents Endothelial Dysfunction by Targeting GTP Cyclohydrolase 1 in Vivo. *Circulation.* 2016 Nov 29;134(22):1752–1765. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017949. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27765794; PMCID: PMC5120771
72. Chen L, Liu C, Sun D, Wang T, Zhao L, Chen W, et al. MicroRNA-133a impairs perfusion recovery after hindlimb ischemia in diabetic mice. *Biosci Rep.* 2018 Jul 2;38(4):BSR20180346. DOI: 10.1042/BSR20180346. PMID: 29789398; PMCID: PMC6028757
73. Zhu W, Sun L, Zhao P, Liu Y, Zhang J, Zhang Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p. *J Nanobiotechnology.* 2021 Feb 27; 19(1):61. DOI: 10.1186/s12951-021-00808-5. PMID: 33639970; PMCID: PMC7916292
74. Nikolajevic J, Ariaee N, Liew A, Abbasnia S, Fazeli B, Sabovic M. The Role of MicroRNAs in Endothelial Cell Senescence. *Cells.* 2022 Mar 31;11(7):1185. DOI: 10.3390/cells11071185. PMID: 35406749; PMCID: PMC8997793
75. Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, Martelli E, Terrinoni A, Amati F, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation.* 2009 Oct 13;120(15):1524–1532. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864629. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19786632
76. Rysenkova KD, Troyanovskiy KE, Klimovich PS, Bulyakova TR, Shelomentseva EM, Shmakova AA, et al. Identification of a Novel Small RNA Encoded in the Mouse Urokinase Receptor uPAR Gene (Plaur) and Its Molecular Target Mef2d. *Front Mol Neurosci.* 2022 Jul 6;15:865858. DOI: 10.3389/fnmol.2022.865858. PMID: 35875662; PMCID: PMC9298986
77. Larusch GA, Merkulova A, Mahdi F, Shariat-Madar Z, Sitrin RG, Cines DB, Schmaier AH. Domain 2 of uPAR regulates single-chain urokinase-mediated angiogenesis through β 1-integrin and VEGFR2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Aug 1;305(3):H305–H320. DOI: 10.1152/ajpheart.00110.2013. Epub 2013 May 24. PMID: 23709605; PMCID: PMC3742872
78. Semina E, Rubina K, Sysoeva V, Rysenkova K, Klimovich P, Plekhanova O, Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur J Cell Biol.* 2016 Sep;95(9):295–310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27324124
79. Klimovich PS, Semina EV, Karagyaur MN, Rysenkova KD, Sysoeva VY, Mironov NA, et al. Urokinase receptor regulates nerve regeneration through its interaction with α 5 β 1-integrin. *Biomed Pharmacother.* 2020 May;125:110008. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110008. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32187956
80. Rysenkova KD, Klimovich PS, Shmakova AA, Karagyaur MN, Ivanova KA, Aleksandrushkina NA, et al. Urokinase receptor deficiency results in EGFR-mediated failure to transmit

- signals for cell survival and neurite formation in mouse neuroblastoma cells. *Cell Signal*. 2020 Nov;75:109741. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109741. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32822758
81. Dzhaui S, Litvinova S, Efimenko A, Aleksandrushkina N, Basalova N, Abakumov M, et al. Urokinase-Type Plasminogen Activator Enhances the Neuroprotective Activity of Brain-Derived Neurotrophic Factor in a Model of Intracerebral Hemorrhage. *Biomedicines*. 2022 Jun 8;10(6):1346. DOI: 10.3390/biomedicines10061346. PMID: 35740368; PMCID: PMC9220139
 82. Shmakova A, Balatskiy A, Kulebyakina M., et al. Urokinase Receptor uPAR Overexpression in Mouse Brain Stimulates the Migration of Neurons into the Cortex during Embryogenesis. *Russ J Dev Biol* 2021;52:53–63. DOI: 10.1134/S1062360421010069
 83. Karagyaur M, Dyikanov D, Makarevich P, Semina E, Stambolsky D, Plekhanova O, et al. Non-viral transfer of BDNF and uPA stimulates peripheral nerve regeneration. *Biomed Pharmacother*. 2015 Aug;74:63–70. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.002. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26349964
 84. Prager GW, Breuss JM, Steurer S, Mihaly J, Binder BR. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces rapid prourokinase (pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells. *Blood*. 2004 Feb 1;103(3):955–962. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2214. Epub 2003 Oct 2. PMID: 14525763
 85. Dergilev KV, Beloglazova IB, Tsokolaeva ZI, Vasilets YD, Parfenova EV. Deficiency of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Is Associated with the Development of Perivascular Fibrosis in Mouse Heart. *Bull Exp Biol Med*. 2022 May;173(1):5–9. DOI: 10.1007/s10517-022-05480-9. Epub 2022 May 27. PMID: 35622258
 86. Kjaergaard M, Hansen LV, Jacobsen B, Gardsvoll H, Ploug M. Structure and ligand interactions of the urokinase receptor (uPAR). *Front Biosci*. 2008 May 1;13:5441–5461. DOI: 10.2741/3092. PMID: 18508598
 87. Chu Y, Kilikevicius A, Liu J, Johnson KC, Yokota S, Corey DR. Argonaute binding within 3'-untranslated regions poorly predicts gene repression. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jul 27; 48(13):7439–7453. DOI: 10.1093/nar/gkaa478. PMID: 32501500; PMCID: PMC7367155
 88. Faezeh Jame-Chenarboo, Hoi Hei Ng, Dawn Macdonald, Lara K. Mahal. miRNA upregulate protein and glycan expression via direct activation in proliferating cells. *bioRxiv*. 2022.04.01.486772; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.01.486772>
 89. Basalova N. et al. Mesenchymal stromal cells facilitate resolution of pulmonary fibrosis by miR-29c and miR-129 intercellular transfer. *Exp Mol Med*. 2023 Jul;55(7):1399–1412. DOI: 10.1038/s12276-023-01017-w. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37394579; PMCID: PMC10393964
 90. Kanugula AK, Adapala RK, Guarino BD, Bhavnani N, Dudipala H, Paruchuri S, Thodeti CK. Studying Angiogenesis Using Matrigel In Vitro and In Vivo. *Methods Mol Biol*. 2024;2711:105–116. DOI: 10.1007/978-1-0716-3429-5_9. PMID: 37776452
 91. Mehta V, Mahmoud M. Ex Vivo Mouse Aortic Ring Angiogenesis Assay. *Methods Mol Biol*. 2022;2475:229–238. DOI: 10.1007/978-1-0716-2217-9_17. PMID: 35451762
 92. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Feb;28(2):223–232. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158014. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18162609
 93. Nicosia RF. The aortic ring model of angiogenesis: a quarter century of search and discovery. *J Cell Mol Med*. 2009 Oct;13(10):4113–4136. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00891.x. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19725916; PMCID: PMC4496118
 94. Celluzzi A, Paolini A, D'Oria V, Risoluti R, Materazzi S, Pezzullo M, et al. Biophysical and biological contributions of polyamine-coated carbon nanotubes and bidimensional buckypapers in the delivery of miRNAs to human cells. *Int J Nanomedicine*. 2017 Dec 18;13:1–18. DOI: 10.2147/IJN.S144155. Erratum in: *Int J Nanomedicine*. 2018 Jun 27;13:3729. DOI: 10.2147/IJN.S172673. PMID: 29296082; PMCID: PMC5739113
 95. Masotti A, Miller MR, Celluzzi A, Rose L, Micciulla F, Hadoke PW, et al. Regulation of angiogenesis through the efficient delivery of microRNAs into endothelial cells using polyamine-coated carbon nanotubes. *Nanomedicine*. 2016 Aug;12(6):1511–1522. DOI: 10.1016/j.nano.2016.02.017. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27013131; PMCID: PMC4949379
 96. Aday S, Hazan-Halevy I, Chamorro-Jorganes A, Anwar M, Goldsmith M, Beazley-Long N, et al. Bioinspired artificial exosomes based on lipid nanoparticles carrying let-7b-5p

- promote angiogenesis in vitro and in vivo. *Mol Ther*. 2021 Jul 7;29(7):2239–2252. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.03.015. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33744469; PMCID: PMC8261169
97. Sadowska JM, Ziminska M, Ferreira C, Matheson A, Balouch A, Bogle J, et al. Development of miR-26a-activated scaffold to promote healing of critical-sized bone defects through angiogenic and osteogenic mechanisms. *Biomaterials*. 2023 Dec;303:122398. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122398. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37979514
 98. Xiong QH, Zhao L, Wan GQ, Hu YG, Li XL. Engineered BMSCs-Derived Exosomal miR-542-3p Promotes Cutaneous Wound Healing. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(3):336–346. DOI: 10.2174/1871530322666220523151713. PMID: 35616673
 99. Murata K, Ito H, Yoshitomi H, Yamamoto K, Fukuda A, Yoshikawa J, et al. Inhibition of miR-92a enhances fracture healing via promoting angiogenesis in a model of stabilized fracture in young mice. *J Bone Miner Res*. 2014 Feb;29(2):316–326. DOI: 10.1002/jbmr.2040. PMID: 23857760
 100. Ding MH, Lozoya EG, Rico RN, Chew SA. The Role of Angiogenesis-Inducing microRNAs in Vascular Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2020 Dec;26(23–24):1283–1302. DOI: 10.1089/ten.TEA.2020.0170. Epub 2020 Oct 1. PMID: 32762306
 101. Bonauer A, Boon RA, Dimmeler S. Vascular microRNAs. *Curr Drug Targets*. 2010 Aug;11(8):943–49. DOI: 10.2174/138945010791591313. PMID: 20415654
 102. Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res*. 2007 Apr 27;100(8):1164–1173. DOI: 10.1161/01.RES.0000265065.26744.17. Epub 2007 Mar 22. PMID: 17379831
 103. Weber M, Baker MB, Moore JP, Searles CD. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Mar 19;393(4):643–648. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.045. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20153722; PMCID: PMC3717387
 104. Yang P, Cai L, Zhang G, Bian Z, Han G. The role of the miR-17-92 cluster in neurogenesis and angiogenesis in the central nervous system of adults. *J Neurosci Res*. 2017 Aug;95(8):1574–1581. DOI: 10.1002/jnr.23991. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869313
 105. Qin X, Wang X, Wang Y, Tang Z, Cui Q, Xi J, et al. MicroRNA-19a mediates the suppressive effect of laminar flow on cyclin D1 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Feb 16;107(7):3240–3244. DOI: 10.1073/pnas.0914882107. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20133739; PMCID: PMC2840357
 106. Olivieri F, Lazzarini R, Recchioni R, Marcheselli F, Rippo MR, Di Nuzzo S, et al. Procopio AD. MiR-146a as marker of senescence-associated pro-inflammatory status in cells involved in vascular remodelling. *Age (Dordr)*. 2013 Aug;35(4):1157–1172. DOI: 10.1007/s11357-012-9440-8. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22692818; PMCID: PMC3705128
 107. Li J, Zhang Y, Zhao Q, Wang J, He X. MicroRNA-10a Influences Osteoblast Differentiation and Angiogenesis by Regulating β -Catenin Expression. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(6):2194–2208. DOI: 10.1159/000438576. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26610149
 108. Zhu S, Deng S, Ma Q, Zhang T, Jia C, Zhuo D, et al. MicroRNA-10A* and MicroRNA-21 modulate endothelial progenitor cell senescence via suppressing high-mobility group A2. *Circ Res*. 2013 Jan 4;112(1):152–164. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.280016. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23072816; PMCID: PMC3719009
 109. Grundmann S, Hans FP, Kinniry S, Heinke J, Helbing T, Bluhm F, et al. MicroRNA-100 regulates neovascularization by suppression of mammalian target of rapamycin in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2011 Mar 8;123(9):999–1009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000323. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339483
 110. Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, Li X, Olson EN, Wang S. Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23-27-24 clusters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 May 17;108(20):8287–8292. DOI: 10.1073/pnas.1105254108. Epub 2011 May 2. PMID: 21536891; PMCID: PMC3100947

Об авторах

Климович Полина Сергеевна — к.б.н., старший научный сотрудник факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова.

Дзрелян Валентина Александровна — к.б.н., научный сотрудник факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Семина Екатерина Владимировна — д.б.н., ведущий научный сотрудник факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Рубина Ксения Андреевна — д.б.н., заведующая лабораторией морфогенеза и репарации тканей факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Authors

Polina S. Klimovich — Cand. Sci. (Biology), Senior researcher of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University and of Chazov National Medical Research Centre of Cardiology.

Valentina A. Dzreyan — Cand. Sci. (Biology), researcher of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Ekaterina V. Semina — Dr. Sci. (Biology), Leading researcher of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Kseniya A. Rubina — Dr. Sci. (Biology), Head of the laboratory of morphogenesis and tissue repair of Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University.

Вклад авторов

Климович П.С. — разработка концепции, анализ литературы, написание текста.

Дзрелян В.А. — написание текста.

Семина Е.В. — редактирование статьи.

Рубина К.А. — редактирование статьи.

Authors' contribution

Polina S. Klimovich — concept development, collecting and analyzing literary sources, writing of the article.

Valentina A. Dzreyan — writing of the article.

Ekaterina V. Semina — editing of the article.

Kseniya A. Rubina — editing of the article.