

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192145-174>

УДК 6.61.612:084

Биологическая роль микроРНК-146а при вирусных инфекциях. Современная стратегия поиска новых безопасных фармакологических средств лечения



© П.Д. Шабанов, В.И. Ващенко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Клеточные микроРНК (miRNA) были идентифицированы как ключевые игроки в посттранскрипционной регуляции клеточных генов. Кроме того, они также являются важным регулятором иммунного ответа. В частности, микроРНК-146а действует как важный модулятор функции и дифференцировки клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Она связана с различными болезнями, включая рак и вирусные инфекции. Учитывая ее значение в регуляции ключевых клеточных процессов, показано, что вирусы в процессе эволюции нашли пути к нарушению регуляции микроРНК. МикроРНК-146а была идентифицирована в экзосомах (exosomal miR-146a). После высвобождения экзосом из донорских клеток они поглощаются клеткой-реципиентом, и, вероятно, экзосомальные микроРНК-146а способны модулировать противовирусный ответ в клетке-реципиенте, в результате делает эти клетки более восприимчивыми к вирусной инфекции. В этой обзорной статье мы обсуждаем современные данные об уровнях экспрессии микроРНК-146а, генах-мишенях, функциях и роли микроРНК в патогенезе вирусных инфекций, а также перспективы по разработке новых профилактических и терапевтических стратегий для лечения пациентов с вирусными заболеваниями, включая COVID-19.

Ключевые слова: микроРНК-146а; вирусные инфекции; иммунитет; лекарства; SARS-CoV-2.

Как цитировать:

Шабанов П.Д., Ващенко В.И. Биологическая роль микроРНК-146а при вирусных инфекциях. Современная стратегия поиска новых безопасных фармакологических средств лечения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 2. С. 145–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192145-174>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192145-174>

Biological role of miRNA-146a at virus infections. Modern strategy of search of new safe pharmacological agents for treatment

© Petr D. Shabanov, Vladimir I. Vaschenko

Kirov Military-Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Cellular microRNAs (miRNAs) were identified as a key player in the posttranscriptional regulation of cellular-genes regulatory pathways. Here, we review the current knowledge on the interaction between RNA viruses and cellular miRNAs. We also discuss how cell and tissue-specific expression of miRNAs can directly affect viral pathogenesis. They also emerged as a significant regulator of the immune response. In particular, miR-146a acts as an importance modulator of function and differentiation cells of the innate and adaptive immunity. It has been associated with disorder including cancer and viral infections. Given its significance in the regulation of key cellular processes, it is not surprising which virus infection have found ways to dysregulation of miRNAs. miR-146a has been identified in exosomes (exosomal miR-146a). After the exosomes release from donor cells, they are taken up by the recipient cell and probably the exosomal miR-146a is able to modulate the antiviral response in the recipient cell and result in making them more susceptible to virus infection. In this review, we discuss recent reports regarding miR-146a expression levels, target genes, function, and contributing role in the pathogenesis of the viral infection and provide a clue to develop the new preventive and therapeutic strategies for medical treatment viral disease, and COVID-19.

Keywords: microRNA-146a; viruses diseases; immunity; drugs; SARS-CoV-2.

To cite this article:

Shabanov PD, Vaschenko VI. Biological role of miRNA-146a at virus infections. Modern strategy of search of new safe pharmacological agents for treatment. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):145–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192145-174>

Received: 05.04.2021

Accepted: 14.05.2021

Published: 25.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время значительно возросло число работ, посвященных изучению малых некодирующих РНК или интерферирующих РНК (RNAi), модифицирующих процесс транскрипции и трансляции [1, 2]. Известны три основных класса интерферирующих РНК: короткие интерферирующие РНК (short interfering RNA — siRNA), микроРНК (miRNA), пиРНК (piinteracting RNA). Короткие РНК действуют в составе белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex), который включает в себя такие важные ферменты, как хеликаза и нуклеаза. При комплементарном взаимодействии с таргетным участком информационной (матричной) мРНК данный комплекс вызывает расщепление мРНК на фрагменты и последующую деградацию.

МикроРНК (miRNA) как малые некодирующие РНК также участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Название микроРНК происходит от их небольшого размера (размером 19–25 нуклеотидов). МикроРНК, выполняя свою ключевую функцию, влияют на различные биологические функции организма, нарушая регуляцию генов-мишеней во время патологических реакций и нормального развития. Физиологические функции микроРНК крайне разнообразны — фактически они выступают основными небелковыми регуляторами онтогенеза. МикроРНК не отменяют, а дополняют «классическую» схему регуляции генов (индукторы, супрессоры, компактизация хроматина и т. д.). Кроме того, синтез самих микроРНК регулируется сложным образом, определенные пулы микроРНК могут включаться интерферонами, интерлейкинами, фактором некроза опухолей (ФНО-α) и многими другими цитокинами. В результате вырисовывается потрясающая по своей сложности и гибкости многоуровневая сеть настройки «оркестра» из тысяч генов, но и этим дело не заканчивается.

МикроРНК более «универсальны», чем киРНК: «подопечные» гены не обязательно должны быть на 100 % комплементарны, все равно регуляция осуществляется и при частичном взаимодействии. На сегодняшний день одна из самых горячих точек в молекулярной биологии — это поиск микроРНК, которые выступают альтернативными регуляторами ключевых физиологических процессов. Например, уже описаны микроРНК, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза у растений, дрозофилы и нематоды; у человека микроРНК участвуют в регуляции иммунной системы [165, 169] и дифференцировке гематопозитических стволовых клеток [128]. Применение технологий на основе биочипов (micro-array screening) показало, что на различных этапах жизни клеток включаются и выключаются целые пулы малых РНК. Для биологических процессов уже идентифицировали десятки специфических микроРНК, уровень экспрессии которых при определенных условиях изменяется в тысячи раз, подчеркивая исключительно управляемость этих процессов.

Последовательные события обработки вызывают получение зрелых микроРНК из первичных транскриптов (pri-микроРНК). В ядре пре-микроРНК перерабатываются в короткую шпильку из примерно 70 нуклеотидов (пре-микроРНК) с помощью РНК-полимеразного комплекса (фермент РНК-полимеразы III, Drosha/DGCR8 и другие факторы) [93]. Этот продукт содержит несущую нить микроРНК и зрелую направляющую нить микроРНК. Нагруженный комплекс RISC (RNA-induced silencing complex — RISC) спаривается с целевыми мРНК, что приводит к снижению экспрессии целевого гена [31, 150].

Пре-микроРНК экспортируются в цитоплазму через взаимодействие с Ran-GTP и Exportin-5, где она подвергается дальнейшей обработке с помощью фермента Dicer для получения приблизительно 20–22 нуклеотидов двухцепочечной микроРНК (рис. 1).

Значение уровня биогенеза микроРНК в иммунной системе подчеркивается тем, что условия действия факторов, участвующих в обработке микроРНК, например белка Dicer, приводит к подавлению нормального функционирования Т- и В-клеток. Кроме того, повышенная или пониженная регуляция отдельных микроРНК приводит к глубокому нарушению целевой функции и/или полному блокированию клеток иммунной системы [75, 150].

Установлено, что различные вирусные инфекции могут по-разному влиять на уровень экспрессии определенных микроРНК в клетках человека. Отмечают также, что нарушение регуляции экспрессии микроРНК при вирусной инфекции играет существенную роль на разных этапах деятельности вирусов, включая уклонение от иммунной системы человека, стимулирование выживания клеток, регуляцию экспрессии вирусных генов и поддержание латентной и персистирующей вирусной инфекции [20].

Различные микроРНК были известны как опухоль-супрессивные или опухоль-стимулирующие биомаркеры (oncomiR), основанные на характере целевого гена. Опухольсупрессивные микроРНК могут быть нацелены на вызывающие рак гены, и уровень их экспрессии в раковых клетках снижается. И наоборот, онкомикроРНК ингибируют экспрессию генов-ингибиторов опухоли и в основном сверхэкспрессируются при патологических состояниях [3–5]. Следует отметить, что индивидуальная микроРНК (например, микроРНК-146a) может быть супрессором для одной злокачественной опухоли и онкомикроРНК — для другой. Следовательно, механизм РНК-интерференции может быть использован для разработки противовирусных средств, а также препаратов для лечения онкологических и некоторых генетических заболеваний [1, 6].

Таким образом, изучение малых регуляторных РНК в настоящее время представляется одной из наиболее перспективных и бурно развивающихся областей молекулярной биологии и фармакологии.

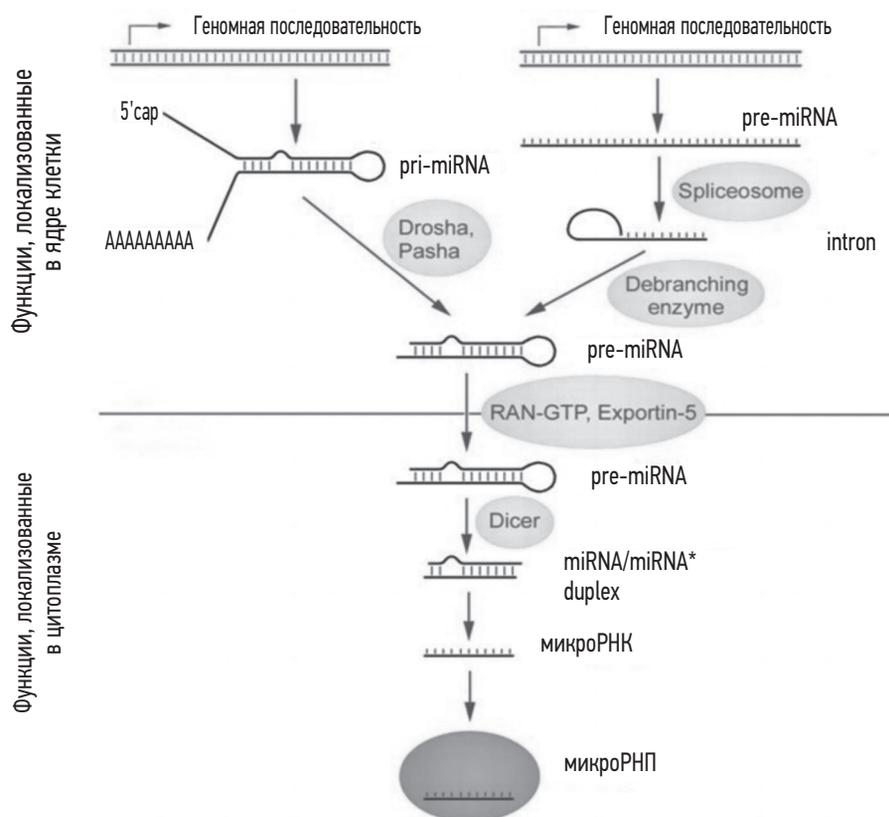


Рис. 1. Схема биогенеза микроРНК в организме млекопитающих (по: [85] с изменениями)

Общая характеристика микроРНК-146а

Несколько микроРНК, например микроРНК-146а, хотя и имеют одну и ту же последовательность нуклеотидов, кодируются через разные позиции или локусы в геноме. Установлено, что микроРНК-146а — это хорошо экспрессируемая микроРНК в различных видах клеток млекопитающих, имеет многочисленные доказательства своего участия в воспалении, дифференцировке и функционировании специализированных клеток адаптивного и врожденного иммунитета [75, 150]. Ген микроРНК-146а расположен на хромосомах 5, 10 и 19 человека, в то время как у мышей он обнаружен только на хромосоме 11. Только по двум нуклеотидам различаются последовательности микроРНК-146b и микроРНК-146а, в то время как благодаря одной и той же последовательности нуклеотидов они должны были распознавать одни и те же мишени [95, 150]. Накопленные данные свидетельствуют, что микроРНК-146а действует как модулятор функции и дифференцировки клеток врожденного и адаптивного иммунитета [150]. Было показано, что микроРНК-146а экспрессируется по-разному в субпопуляциях Т-лимфоцитов человека. Так, уровень экспрессии микроРНК-146а повышается в Т-клетках памяти и понижается в нативных Т-лимфоцитах. Экспрессия этой микроРНК индуцируется при стимуляции Т-клеточного рецептора и, соответственно, в Т-лимфоцитах для запуска транскрипции микроРНК-146а необходимы сайты

связывания С-ETS и NF- κ B [30, 107, 164]. Кроме того, такая индукция регулирует гибель Т-клеток путем нацеливания fas-ассоциированного белка на домен смерти и последующего повреждения продукции ИЛ-2 и активности апоптозного белка AP-1 [30]. Регуляторные Т-клетки являются подсемейством CD4⁺ Т-клеток и играют важную роль в различных иммунных процессах, включая поддержание иммунного гомеостаза путем ограничения воспаления и предотвращения ослабления аутоиммунных реакций. Их ингибирующая функция необходима для выживания организмов и поддержания иммунного гомеостаза. L.-F. Lu и соавт. [107] сообщили, что микроРНК-146а обычно экспрессируется в регуляторных Т-клетках, и проиллюстрировали, что это важно для функционирования этих клеток. Кроме того, пониженная регуляция микроРНК-146а, хотя и приводила к повышению количества регуляторных Т-клеток, однако нарушала их функции и в результате приводила к нарушению иммунологической толерантности во многих органах [107]. Кроме того, STAT1 и интерферон- γ участвуют в повреждениях, опосредованных иммунным ответом, индуцированным дефицитом этой микроРНК в регуляторных Т-клетках [150].

Клетки врожденного иммунитета хозяина, включая естественные киллеры (НК), а также моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные клетки и нейтрофилы, как известно, являются первой линией защиты хозяина

от патогенов. Было показано, что отдельные микроРНК участвуют в функционировании и развитии клеток врожденного иммунитета. Например, уровень экспрессии нескольких микроРНК (микроРНК-21, микроРНК-9, микроРНК-146а, микроРНК-147 и микроРНК-155) повышается во время индуцированной инфекцией воспалительной реакции макрофагов [86]. В некоторых исследованиях наблюдалась связь между сигнальным путем NF-κB и экспрессией микроРНК-146а [150]. Так, в своей работе K.D. Taganov и соавт. [164] обнаружили, что экспрессия микроРНК-146а индуцируется при стимуляции липополисахаридами NF-κB-зависимым образом, а микроРНК-146а нацелена на гены *IRAK1* и *TRAF6* [150]. После активации рецептора клеточной поверхности (например, Толл-4) молекулярный каскад, включающий гены *IRAK1* и *TRAF6*, вызывает фосфорилирование и деградацию IκBα, что приводит к активации NF-κB и его ядерную транслокацию. Кроме того, активация NF-κB запускает экспрессию нескольких генов, в частности, *gri-miR-146a*. После загрузки микроРНК-146а в RISC зрелая микроРНК-146а способствует ослаблению рецепторной сигнализации при помощи подавления активности генов *TRAF6* и *IRAK1*. Таким образом, микроРНК-146а контролирует сигнальный путь при помощи обратной регуляции, сопровождаемой активацией NF-κB [164, 165]. В нескольких работах опубликованы данные, что микроРНК-146а сверхэкспрессируется при ряде вирусных заболеваний и может выступать в качестве критического фактора развития вирусной инфекции при помощи подавления противовирусных факторов хозяина. Таким образом, наличие столь многочисленных функций у микроРНК-146а выдвигает ее на передний план в борьбе с вирусными инфекциями [75, 164].

МикроРНК-146а и вирусы гепатита

Инфекции, вызванные вирусом гепатита С (HCV) и вирусом гепатита В (HBV), — наиболее существенная причина фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы — стали одними из самых опасных вирусных инфекционных заболеваний во всем мире [13, 17, 170]. Гепатит-ассоциированные болезни в основном обусловлены определенными иммунологическими причинами, а не самими вирусами [14, 110] и являются итогом вирусной инфекции, поэтому эффективность противовирусного лечения в первую очередь зависит от иммунных факторов при взаимодействии вируса с организмом человека [114, 125, 171]. Таким образом, изучение механизмов, вовлеченных в инфекцию гепатитов, имеет решающее значение для разработки новых эффективных методов лечения от этих заболеваний [23, 91, 117]. Известно, что большинство эффекторных клеток врожденной иммунной системы экспрессируют рецепторы распознавания образов (PRRs), которые обладают достаточной специфичностью для распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) [166].

В настоящее время к семейству PRRs относятся цитоплазматические белки, а также Толл-подобные рецепторы (RLRs), C-лектиновые рецепторы, NOD-подобные рецепторы и RIG-I-рецепторы [166].

Интерфероны I типа являются важнейшим узлом обороны естественного иммунитета и срабатывают через рецепторы PRRs, поэтому производные интерферона стали начальным этапом в разработке средств лечения от многих вирусных заболеваний, например гепатита В и С [15, 40, 174]. Интерферон I типа взаимодействует с общими рецепторными комплексами, которые широко экспрессируются на дендритных клетках, Т-клетках и NK-клетках. После взаимодействия интерферона со своим рецептором он активирует путь STAT-JAK, а затем фосфорилированный STAT1/2 перемещается в ядро [69]. Кроме того, этот комплекс связывается с интерферон-стимулированным элементом ответа, активируя таким образом транскрипцию различных интерферон-индуцибельных генов. Продукты этих генов функционируют как интерферон-индуцибельные противовирусные эффекторы [134]. Показано, что в гепатоцитах, инфицированных вирусом гепатита В, интерферон-α может привести к повышенной деградации вирусных РНК через протеасомно-зависимый путь, а также ингибировать образование частиц ядра, предотвращать синтез вирусного белка и, наконец, приводить к полному подавлению продукции вирионов [79, 121]. Кроме того, интерферон-α может активировать ответ адаптивной и врожденной противовирусной иммунной системы для достижения непрерывного антивирусного эффекта за счет усиления экспрессии интерферона-I, усиления вирус-специфичной пролиферации CD8⁺ Т-клеток, а также усиления секреции интерферона-С и ФНО-α [108]. Хотя препараты на основе интерферона-α, вакцины и измененные нуклеозид/нуклеотидные ингибиторы широко применяются в клинике, профилактика и лечение от гепатита В по-прежнему является значимой и трудоемкой задачей [58]. В настоящее время установлено, что многие микроРНК играют существенную роль в модуляции иммунного ответа, и они предоставили нам новый инструмент для изучения того, как работает иммунная система человека [18]. Установлено, что микроРНК-146а — это одна из тех микроРНК, которая была сверхэкспрессирована при нескольких известных вирусных инфекционных заболеваниях. Кроме того, микроРНК-146а участвует в противоопухолевых и противовирусных врожденных иммунных реакциях, а также является критическим негативным регулятором иммунных путей, включая сигнальные пути RLR и TLR [67, 90]. В некоторых исследованиях продемонстрирована повышенная регуляция микроРНК-146а у гепатит-положительных пациентов с гепатокарциномой по сравнению с контрольными группами [123, 193]. Последующие экспериментальные исследования показали, что потеря Толл-рецепторов активирует сигнальные проводящие пути и эффективно

повышает клиренс гепатит В-инфекции, что предполагает, что блокировка путей активации эффективна для подавления репликации вируса гепатита В [55].

Примечательно, что блокировка сигнальных проводящих путей обладает двойным эффектом, действуя в течение инфекции гепатита В, одновременно выступая в качестве индикатора врожденного иммунитета и антигепатит-фактора [153]. Таким образом, распознавание гепатита через уровень микроРНК и индукцию связанных сигнальных путей, вероятно, является важнейшим внутриклеточным механизмом против вируса гепатита В, играющим существенную роль во взаимодействии вируса с клеткой человека. Исследователи Z. Нои и соавт. [68] показали, что вирус гепатита В подавляет внутреннюю иммунную сигнализацию RIG-G и RIG-I, индуцируя экспрессию микроРНК-146а, что приводит к ингибированию продукции интерферона-I и последующую стимуляцию интерфероном генного ответа. Эти события приводят к нарушению противовирусных врожденных иммунных реакций человека.

В 2013 г. S. Wang и соавт. [175] исследовали механизм, лежащий в основе роли микроРНК-146а в регуляции Т-клеточных иммунных реакций при хроническом гепатите В. Они обнаружили, что экспрессия микроРНК-146а в Т-клетках значительно повышается при хроническом гепатите. Как вирусные факторы, так и воспалительные цитокины приводят к увеличению экспрессии микроРНК-146а в Т-клетках, а подавление, как показано *in vitro*, микроРНК-146а в Т-клетках способствует вирус-специфической активности Т-клеток человека. Результаты этого экспериментального исследования свидетельствуют, что повышенная регуляция микроРНК-146а при хроническом гепатите ухудшает активность Т-клеток, нацеливаясь на STAT1, и, вероятно, способствует ухудшению иммунопатогенеза и иммунным дефектам при хронической инфекции гепатита В [175].

Как уже упоминалось выше, первой линией защиты человека от инфекционных агентов является врожденный иммунитет, развившийся для распознавания PAMP. PAMP распознаются клеточными рецепторами (например, RLR и TLR), которые экспрессируются в клетках иммунной системы и затем индуцируют широкий спектр экспрессии цитокинов, которые, в свою очередь, активируют воспалительные и адаптивные иммунные реакции. После активации рецептора TLR адаптерный белок IRAK1/TRAF6 и ген первичного ответа дифференцировки *Mud88* рекрутируются в комплекс сигнальных молекул, которые активируют фактор транскрипции NF- κ B и приводят к сверхэкспрессии генов, связанных с иммунным ответом, включая про- и противовоспалительные цитокины (ИЛ-23, ИЛ-12, TGF- β и ИЛ-10) и интерфероны I типа (IFN- α и IFN- β), которые играют критическую роль в удалении вторгшихся патогенов. С другой стороны, вирусы, способствующие персистирующей инфекции, в том числе ВИЧ, вирусы гепатита С и В, выработали

множество стратегий, направленных на подрыв иммунных реакций человека или уклонение от них. Механизмы этой стратегии бегства от иммунных реакций человека еще предстоит выяснить [88, 101, 112, 145]. Было показано, что микроРНК-146а регулирует выработку воспалительных цитокинов, нацеливаясь на фактор IRAK1. Другой фактор FOXP3 (Forkhead-box transcription factors), который известен как специфический маркер Т-регуляторных клеток, контролирует функцию и развитие этих клеток. Имея FOXP3 Т-регуляторные клетки сохраняют иммунный гомеостаз, ограничивая различные типы воспалительных реакций. Было продемонстрировано, что микроРНК-146а в норме экспрессируется в Т-регуляторных клетках и играет ключевую роль в их ингибирующих функциях [107]. Исследователями J.P. Rep и соавт. [146] в 2016 г. было продемонстрировано, что уровень микроРНК-146а повышен в моноцитах от гепатит-инфицированных пациентов по сравнению с контролем, в то время как он был понижен в моноцитах пациентов с гепатитом С. Индукция микроРНК-146а при инфицировании вирусом гепатита С и различные ответы на стимуляцию рецепторов TLR восстанавливаются в моноцитах, культивируемых совместно с гепатоцитами без или с вирусной инфекцией [38]. Примечательно, что ингибирование микроРНК-146а в моноцитах пациентов, инфицированных гепатитом С, приводит к снижению экспрессии ИЛ-10, TGF- β и ИЛ-23 опосредуемой ингибированием STAT3 и индуцированием супрессора цитокиновой сигнализации SOCS1, а это впоследствии приводит к снижению Т-регуляторных клеток, накопленных во время гепатит-инфекции. Результаты этого исследования свидетельствуют, что микроРНК-146а от гепатитных пациентов регулирует STAT3/SOCS1 и экспрессию цитокинов в моноцитах, способствуя росту количества Т-регуляторных клеток [144].

МикроРНК-146а при ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1, являющийся возбудителем синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), был открыт более трех десятилетий назад. Способность ВИЧ-1 связываться и проникать в CD4⁺ Т-лимфоциты зависит от оптимальной экспрессии рецептора CD4⁺ на поверхности этих клеток. Тем не менее рецепторы хемокинов, в частности CXCR4 и CCR5, являются не менее важными корецепторами, которые наряду с молекулами CD4⁺ на мембране Т-лимфоцитов и других клеток, таких как дендритные клетки, а также макрофаги/моноциты, позволяют ВИЧ-1 проникать в эти клетки [118, 179]. Кроме того, CXCR4 и CCR5 — подходящие мишени для лекарственных препаратов, направленных на подавление проникновения ВИЧ-1 в первичные Т-лимфоциты и макрофаги [60, 72, 156]. Препарат AMD3100 (plerixafor, Mozobil®) впервые был признан очень специфичным антагонистом CXCR4 и рассматривался исследователями для лечения ВИЧ-1 [61].

В 2008 г. С. Labbaye и соавт. [89] показали, что CXCR4 является мишенью для микроРНК-146а в клетках онкогематологических больных, а также определили, что промиелоцитарный лейкозный рецептор PLZF действует как ингибитор этой микроРНК в мегакариоцитах. Позже, в 2015 г. исследователь М.Т. Quaranta и соавт. [144] установили, что подавление микроРНК-146а при помощи PLZF приводит к усилению регуляции CXCR4 и TRAF6, что способствует ингибированию ВИЧ-инфекции в первичных CD4⁺ Т-клетках человека. Кроме того, сверхэкспрессия микроРНК-146а при блокировке PLZF или лечении AMD3100 снижает уровень экспрессии CXCR4 и ингибирует ВИЧ-1-инфицированные CD4⁺ Т-клетки и клеточную линию моноцитарного лейкоза [144].

Инфекция ВИЧ-1 часто связана с хроническим воспалением головного мозга, где микроглиальные клетки/макрофаги, вероятно, являются основным резервуаром для ВИЧ-1 [32]. Когда микроглиальные клетки инфицированы ВИЧ, то они выделяют различные хемокины и цитокины, в том числе MCP. Кроме того, хемокиновые рецепторы играют свою особую роль в вирусных заболеваниях; например, CCR-5 — основной корецептор для проникновения ВИЧ-1 в клетки человека [10, 36]. MCP-2, также известный как CCL8 у человека, — эффективный лиганд для CCR5, CCR1 и CCR2, и поэтому обладает потенциалом ингибировать проникновение ВИЧ-1, опосредованное CD4/CCR5 [45, 46]. Исследователи J.P. Ren и соавт. [146] проанализировали изменение уровня экспрессии микроРНК-146а в первичных клетках микроглии головного мозга человека, инфицированных ВИЧ-1. Они установили, что экспрессия микроРНК-146а значительно повышается в клетках микроглии, инфицированных ВИЧ-1, по сравнению с неинфицированными. Кроме того, в этом же исследовании показано, что повышенная экспрессия микроРНК ингибирует индуцированное ВИЧ высвобождение CCL8/MCP-2 и приводит к предотвращению супрессивных эффектов CCL8/MCP-2 на проникновение вируса [49]. Клиническая значимость этого факта была оценена между этими находками и образцами от пациентов с ВИЧ-энцефалитом, было замечено, что в образцах микроглии головного мозга уровень CCL8/MCP-2 был понижен, а уровень экспрессии микроРНК-146а, наоборот, повышен. Этот результат указывает на важную роль микроРНК-146а в поддержании хронического воспаления головного мозга при ВИЧ-1 [146].

Один из хемокинов, высвобождаемых макрофагами после вирусной инфекции, — хемокиновый лиганд CCL5, нередко обозначаемый как RANTES. CCL5 служит хемоаттрактантом иммунных клеток, которые в основном экспрессируют CCR5, а также другие CCL5-чувствительные рецепторы, включая CCR1 и CCR3 [48, 157]. Позже было обнаружено, что CCL5, по сравнению с другими хемокинами, является более мощным рекрутером Т-клеток. Все больше исследований доказывают, что CCL5 связан с патогенезом ВИЧ-1 [42, 78, 82].

Кроме того, одна из важных ролей CCL5 в макрофагах состоит в привлечении моноцитов из кровотока в ткани. Примечательно, что мРНК CCL5 также была идентифицирована как мишень микроРНК-146а в макрофагах человека, полученных из моноцитов, и, нацеливаясь на 3'-нетранслируемую область (3'НТО) CCL5, микроРНК-146а приводит к ограничению продукции CCL5, индуцированной ВИЧ-1 в макрофагах. Однако обмен моноцитами вызывает многогранные функции. Во-первых, потребность в моноцитах имеет важное значение для контроля и клиренса инфекций. С другой стороны, рекрутирование моноцитов способствует патогенезу дегенеративных и воспалительных заболеваний. Кроме того, рекрутирование моноцитов повышает доступный пул макрофагов/моноцитов для ВИЧ-инфекции [28, 82]. Однако вклад регулирующего направления CCL5/микроРНК-146а в моноцитарно-макрофагальное взаимодействие в патогенезе ВИЧ-1 остается еще мало изученным. В целом, ВИЧ-1-индуцированная микроРНК-146а уменьшает миграцию моноцитов через таргетинг CCL5 в первичных макрофагах и, вероятно, вносит свой важный вклад в патогенез ВИЧ-1 [22].

МикроРНК-146а при гриппе

У людей вирус гриппа А — это самый распространенный респираторный патоген, потенциально способный привести к глобальным пандемиям. Примечательно, что этот вирус способен размножаться в клетках по всему дыхательному тракту [21, 119, 124]. Клетки эпителия в носу человека выполняют роль важнейшего барьера, защищающего нас от респираторных инфекций. Модуляция воспалительных процессов в дыхательных путях, вызывающая снижение дыхательных функций и повреждение эпителия, является альтернативной стратегией защиты от гриппозной инфекции. Считается, что эпителиальные клетки в носу как главный ответ на вирус гриппа в первую очередь отвечают за активацию и усиление воспаления и повреждения [44, 70, 176].

Было продемонстрировано, что Толл-рецепторы (TLR) участвуют в распознавании патогенов, включая вирусы. Вирусный геном обладает уникальными характеристиками, в том числе двуцепочечной РНК и высоким содержанием CpG, чего нет в геноме млекопитающих [52]. У человека к настоящему времени описано 11 функциональных рецепторов TLR. Так, TLR7 может распознавать вирусную или бактериальную одноцепочечную РНК (ssRNA) и находиться в мембранах эндосомального компартмента [197]. В исследованиях 2013–2016 гг. продемонстрировано, что рецептор TLR7 чрезмерно экспрессируется в макрофагах, инфицированных вирусом. После стимуляции рецептором TLR7 макрофаги распознают вирусные геномы ssRNA (включая, вирус гриппа) и активируют свои нисходящие сигнальные пути с помощью MyD88-зависимого пути, приводящего к активации рецепторов TRAF6, IRAK1, регуляторного фактора интерферона (IRF7),

усилении продукции цитокинов с последующей инициацией реакций адаптивной иммунной системы [39, 63, 138, 179].

Эпителиальные клетки дыхательных путей человека — основная мишень, а также основное место контакта вирусов гриппа с человеком, поэтому эти клетки реагируют на инфекцию вирусами через экспрессию нескольких воспалительных генов и иммунных реакций, которые защищают клетки от вирусной инфекции [47]. К настоящему времени в ряде исследований *in vivo* и *in vitro* показано, что микроРНК играют различную роль в регуляции реакций врожденной иммунной системы на вирусную инфекцию гриппа, поэтому последующие работы все еще должны быть сосредоточены на первичном месте контакта вирусных инфекций с клетками эпителия носа [186]. МикроРНК-146а-5р, осуществляя регуляцию экспрессии генов в моноцитах и макрофагах, сейчас известна как значимый детерминант врожденных и адаптивных иммунных реакций человека [186]. И хотя микроРНК-146а участвует во множестве клеточных процессов и играет ключевую роль в регуляции генов-мишеней [167], точно до сих пор остается неизвестной ее роль в эпителиоцитах (hNEC) эпителиального барьера носа человека, инфицированного вирусом гриппа. Впервые в 2017 г. V. Deng и соавт. [33] оценили уровень экспрессии микроРНК-146а в клетках инфицированных вирусом гриппа H3N2. Они сообщили, что эта микроРНК сверхэкспрессируется в H3N2-инфицированных эпителиоцитах. Кроме того, они установили, что после сверхэкспрессии микроРНК-146а-5р путем трансфекции имитаторов микроРНК-146а-5р уровень экспрессии рецептора TRAF6 значительно снижается у вирус-инфицированных клеток. Таким образом, результаты этого исследования доказывают, что вирус-индуцированная микроРНК-146а ингибирует транскрипцию мРНК, рецептор TRAF6 при регуляции пути TLR7, а также предотвращает выработку противовирусных интерферонов [33].

Данные недавних работ доказывают, что некоторые микроРНК, такие как miR-33а, miR-302с и miR-let-7с, участвуют в репликации вирусов гриппа [52, 70, 109]. Было также установлено, что микроРНК-146а индуцируется широким спектром вирусных инфекций, и поэтому вполне возможно, что микроРНК-146а способствует репликации вируса гриппа. Однако исследований, указывающих на вовлечение микроРНК-146а в процесс инфекции вирусом гриппа А недостаточно, кроме того лежащие в основе заражения молекулярные механизмы инфекционного цикла гриппа А остаются пока неизвестными. Исследователи F. Zhang и соавт. [189] с помощью микрочипового анализа установили, что микроРНК-146а — одна из наиболее значительно индуцированных микроРНК в клетках линии A549, инфицированных вирусом гриппа А. В данном эксперименте они исследовали функцию микроРНК-146а в вирус-инфицированных клетках A549, трансфицированных

либо ингибиторами микроРНК-146а, либо имитаторами микроРНК. Они выявили, что снижение или повышение экспрессии микроРНК-146а приводит к снижению или увеличению репликации вирусов H1N1/H3N2 соответственно. Кроме того, блокировка микроРНК-146а приводила к снижению экспрессии вирусных белков M1 и NP. Таким образом, данные этой работы доказывают индуцированную микроРНК-146а репликацию вируса А в клетках A549.

Выше уже упоминалось, интерферон-I играет важную противовирусную роль, и многие из его противовирусных действий включают как прямое ингибирование репликации вируса, так и активацию иммунной системы человека против вторгшегося вируса [154]. При этом микроРНК могут регулировать интерферон-I-опосредованный противовирусный ответ [24, 149]. Однако точный процесс, в котором микроРНК-146а участвует в противовирусной активности, опосредованной интерфероном-I в клетках, инфицированных вирусом А, до сих пор остается неясным. Недавно в эксперименте на мышах как *in vitro*, так и *in vivo* Z. Zhang и соавт. [194] установили, что повышенная регуляция микроРНК-146а способствует репликации вируса гриппа А, опосредуемой TRAF6, что приводит к ингибированию реакций интерферона-I.

МикроРНК-146а и вирусы папилломы

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству *Papillomaviridae*, присутствующих и у человека, и у животных [35, 84]. К настоящему времени идентифицировано более 200 типов папилломавирусов, причем по уровню инфекции эти вирусы обычно классифицируются как папилломавирусы высокого или низкого риска. В настоящее время установлено 20 типов вирусов высокого риска (например, папилломавирус 16, 18, 26, 31, 33, 39, 45 и т. д.), которые ответственны за цервикальную интраэпителиальную неоплазию и другие орофарингеальные и аногенитальные раковые опухоли [54]. ВПЧ 16 и 18 являются двумя наиболее распространенными штаммами ВПЧ, которые, как установлено, ответственны примерно за 62,6 и 15,7 % злокачественных новообразований шейки матки соответственно [173]. Установлено, что вирус папилломы содержит двуцепочечную кольцевую ДНК, которая кодирует 6 ранних белков (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и 2 поздних белка (L1, L2). Онкопротеины ВПЧ E 6 и E 7 непосредственно участвуют в прогрессировании ВПЧ-индуцированного канцерогенеза [29, 173].

Понимание жизнедеятельности опухолевой клетки и ее основных механизмов может быть полезным для разработки эффективных терапевтических стратегий. Руководствуясь этими соображениями, в ряде экспериментов было продемонстрировано, что микроРНК связаны с дифференцировкой, жизнеспособностью, миграцией, адгезией и апоптозом раковых клеток [81, 123]. В работе B. Yan и соавт. [184] при анализе спектра микроРНК и при сравнении сопоставимых по возрасту

клеток здоровых тканей и клеток рака шейки матки было показано, что микроРНК-146а сверхэкспрессируется в клетках рака шейки матки, а ее повышенная регуляция индуцирует жизнеспособность клеток, в то время как в исследовании A. Sathyanarayanan и соавт. [152] было продемонстрировано, что микроРНК-146а ингибирует инвазию, жизнеспособность и миграцию клеток рака шейки матки. В 2016 г. было установлено, что в этом процессе фактор NF-κB представляется как важный сигнальный фактор, участвующий в прогрессировании и развитии рака человека, при этом показано, что этот фактор является ключевой мишенью для терапии рака человека [130]. Показано также, что NF-κB играет критическую роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях человека и действует как ингибитор развития опухоли на начальных стадиях ВПЧ-инфекции и подавляется во время начальной стадии рака шейки матки [98]. Поскольку факторы TRAF6 и IRAK1 являются ключевыми регуляторами активации классического пути контроля транскрипционного фактора NF-κB, то пониженная регуляция факторов TRAF6 и IRAK1 подавляет ФНО-α-индуцированную активацию NF-κB [86, 179]. Другие исследователи [16] показали, что микроРНК-146а может действовать как негативный регулятор NF-κB путем снижения метастатического потенциала в опухолевых клетках рака молочной железы. В эксперименте на кардиомиоцитах продемонстрировано, что микроРНК-146а может полностью блокировать активность NF-κB через факторы TRAF6 и IRAK1. Позже исследователи Q. Hu и соавт. [71] установили, что повышенная регуляция микроРНК-146а способствует прогрессированию рака шейки матки через таргетирование факторов TRAF6 и IRAK1. С другой стороны, пониженная регуляция TRAF6 и IRAK1 предотвращала активность NF-κB, что подавляло рост клеток, а это, по мнению этих авторов, может способствовать персистенции ВПЧ [71].

В ряде исследований установлено, что уровень экспрессии микроРНК-146а-5р снижается у нескольких видов рака человека, а ее целевые гены NOTCH1, ROCK1, CXCR4 принимают участие в миграции, образовании метастазов и их распространении [90]. Имеется несколько контрастных исследований по экспрессии микроРНК146а-5р в связанных с ВПЧ видах рака в ВПЧ-инфицированных кератиноцитах. X. Wang и соавт. [173] показали, что после временной трансфекции этой микроРНК, с целью подавления ее сверхэкспрессии этот процесс сопровождается усиленной пролиферацией в клетках рака шейки матки. E. Peta и соавт. [135] в своей работе показали, что уровень экспрессии микроРНК-146а снижается в клетках плоскоклеточной карциномы полового члена, инфицированных ВПЧ, а также в кератиноцитах человека, трансдуцированных онкогеном E6 ВПЧ-16. Исследователи обнаружили значимую отрицательную корреляцию между экспрессией EGFR и уровнем микроРНК-146а-5р в клетках плоскоклеточной

карциномы полового члена и показали, что повышенная регуляция микроРНК-146а приводит к подавлению пролиферации клеток HeLa и HFKs. В другом исследовании экспрессии микроРНК-146а-5р при ВПЧ-связанном раке эти авторы наблюдали, что белки E6 ВПЧ-16 подавляют экспрессию микроРНК146а-5р в первичных кератиноцитах полости рта [136]. Они также установили, что повышенная регуляция микроРНК-146а-5р в линейных клетках карциномы шейки матки и в клетках HFKs приводит к ингибированию миграции и пролиферации опухолевых клеток. Был сделан вывод, что белки E6 и E7 HPV-16, вероятно, ингибируют микроРНК-146а-5р при помощи с-MYC, так как с-MYC обладает способностью связываться с промотором микроРНК-146а [135]. Мы упомянули, что онкобелки E6 и E7 могут подавлять микроРНК-146а-5р, однако, другие вирусные онкобелки, такие как vFLIP K13 при саркоме Капоши или LMP1 онкобелок HTLV-1, индуцируют микроРНК-146а-5р и экспрессию фактора NF-κB [137, 142]. Однако принудительная экспрессия этой микроРНК в ВПЧ-положительных клетках рака шейки матки и в кератиноцитах человека ингибирует миграцию и пролиферацию опухолевых клеток [136].

Известно, что гистондеметилаза KDM2B — значимый регулятор клеточного роста, который может заблокировать пролиферацию первичных клеток и остановить их старение [161]. Кроме того, этот фермент индуцирует развитие опухоли и участвует в развитии лейкемии, рака молочной железы и рака поджелудочной железы [185]. Полный блок KDM2B уменьшает миграцию и пролиферацию клеток рака шейки матки. Отметим, что E. Peta и соавт. [135] продемонстрировали, что микроРНК-146а-5р ингибирует KDM2B. Отсюда следует, что именно эта микроРНК непосредственно нацелена на транскрипты KDM2B и KDM2B, уровень которых повышался в клетках рака шейки матки и в кератиноцитах при трансдукции онкобелка E6. Кроме того, онкобелок E6 и, менее эффективно, онкобелок E7 увеличивали экспрессию KDM2B через регуляторный путь, включающий повышенную регуляцию с-MYC, что, в свою очередь, снижало экспрессию микроРНК-146а-5р [135].

Папилломавирусы и некоторые другие вирусы могут действовать как онковирусы через дисрегуляцию различных микроРНК, включая микроРНК-146а. В комбинированных иммунологических исследованиях было отмечено, что в клетках метастатического рака молочной железы повышенный уровень микроРНК-146а/b был ассоциирован со значительным снижением экспрессии TRAF6 и IRAK1, и следовательно, такой процесс негативно регулирует активность NF-κB [16]. Снижение экспрессии TRAF6 и IRAK1 приводит к значительному ухудшению способности к миграции и инвазии, связанной со здоровыми клетками. Показано также, что микроРНК-146а входит в число других микроРНК, обнаруженных сверхэкспрессированными в клетках

рака шейки матки по сравнению со здоровыми клетками нормальной ткани шейки матки. Было показано, что при трансдукции микроРНК-146а в линейные клетки рака шейки матки она индуцирует пролиферацию раковых клеток [184]. В экспериментальной работе Q. Hu и соавт. [71] было показано, что при трансдукции синтетизированной микроРНК-146а в клетки клеточной линии рака шейки матки происходит снижение уровней TRAF6 и IRAK1 и одновременно повышается экспрессия циклина D1. И хотя частота апоптоза не изменялась, значительное количество клеток переходило в S-фазу, что указывает на повышенную скорость пролиферации. Эти результаты являются весьма существенными, поскольку в других исследованиях сообщалось, что снижение экспрессии TRAF6 и IRAK1 оказывает противоопухолевое действие [75]. МикроРНК-146а хорошо изучена при злокачественных новообразованиях предстательной железы, причем исследования показали, что эта микроРНК действует как ингибитор развития опухоли. В экспериментах S-L. Lin и соавт. [102] показано, что экспрессия микроРНК-146а снижается в клетках гормонально-рефрактерных карцином предстательной железы. Причем принудительная экспрессия микроРНК-146а снижала скорость пролиферации и инвазии в клетках рака предстательной железы. Примечательным фактом, установленным в этом исследовании, является то, что микроРНК-146а может быть нацелена на киназу ROCK1, которая играет важную роль в опухолевом генезе клеток рака предстательной железы [183]. Кроме того, используя в качестве мишени Rac1, микроРНК-146а опосредует подавление миграции и инвазии в клетках рака предстательной железы [160]. Анализ клинических данных показывает, что у пациентов, имевших тенденцию к повышению частоты рецидивов после простатэктомии, уровень экспрессии микроРНК-146а был снижен. Экспериментальные исследования показали, что микроРНК-146а способна *in vitro* стимулировать апоптоз в клетках [182]. Установлено также, что ген *EGFR* в клетках рака предстательной железы регулируется через микроРНК-146а [181]. Таким образом, эти результаты показывают, что микроРНК-146а воздействует на клетки эпителия предстательной железы человека разными регуляторными путями [75].

МикроРНК-146а и вирусы герпеса

Вирусы герпеса (*Herpesviridae*) — это большое семейство ДНК-содержащих вирусов [62]. Эти вирусы способны сохранять пожизненную персистенцию в инфицированных клетках человека благодаря обмену между латентной (непродуктивной) и литической (продуктивной) инфекцией. Восемь вирусов герпеса человека делятся на три подсемейства:

а) семейство *Alphaherpesvirinae* включает вирусы простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2) и вирус ветряной оспы (ВВО);

б) семейство *Betaherpesvirinae* включает цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса 6-го и 7-го типа (ВГЧ-6 и ВГЧ-7);

с) семейство *Gammaherpesvirinae* включает в себя вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ) и вирус саркомы Капоши (KSHV).

Герпесвирусная инфекция человека связана с несколькими важными заболеваниями, охватывающими от поражений слизистых оболочек/кожи до некоторых злокачественных новообразований. Герпесвирусы имеют две основные формы репликации в своем жизненном цикле: латентную и литическую репликацию. Во время латентности экспрессируется только ограниченное подмножество вирусных генов для поддержания вирусного генома в эписомальном состоянии и предотвращения гибели клеток-хозяев. Таким образом, латентная фаза позволяет герпесвирусам эффективно ускользать от механизма иммунного надзора хозяина и устанавливать персистирующую вирусную инфекцию [50]. Кроме того, при определенных условиях, включая иммуносупрессию, вирус может переключаться с латентной инфекции на литическую инфекцию и приводить к активации экспрессии вирусных генов и продукции инфекционных вирионов [50, 129].

Неудивительно, что вирусы приводят к модуляции (отрицательной или положительной) сигнального пути NF-κB, способствующей вирусной инфекции и/или избеганию антивирусных реакций. Было замечено, что несколько вирусных семейств вмешиваются в каждый этап сигнального пути NF-κB. Например, полимераза HBV и белок ЗС вируса гепатита А предотвращают активность тримерного комплекса NF-κB-зависимой киназы — основного компонента активации NF-κB. Вирусы ВПГ-1, ВЭБ, вирус осповакцины и поксовирус тормозят косвенно или напрямую ядерную транслокацию компонента Р65 NF-κB, что является важным шагом для поддержания противовирусного ответа, опосредованного фактором NF-κB [196]. Таким образом, для вирусного захвата клеток человека в процессе совместной эволюции вирусом было разработано множество стратегий, чтобы ингибировать активность NF-κB и способствовать выживаемости вирус-инфицированной клетки. Напротив, некоторые семейства вирусов приводят к стойкому усилению активации NF-κB, тесно связанной с онкогенной трансформацией. Онкогенные вирусные факторы активируют сигнальный путь NF-κB для улучшения приспособленности вирусной инфекции. В частности, было продемонстрировано, что связывание между гликопротеином EBV gp350/220 и рецептором комплемента 2 / рецептором CD21 запускает активацию NF-κB, что приводит к последующей сверхэкспрессии рецептора CD21. Эта обратная связь положительно повышает восприимчивость клеток к проникновению ВЭБ [158]. Аналогичные эффекты, опосредованные белком vFLIP KSHV и белком Tax HTLV-1, косвенно или непосредственно активируют

комплекс NF- κ B-зависимой киназы и, следовательно, путь NF- κ B по усилению онкогенной трансформации [193]. А. Venuti и соавт. [170] установили, что сверхэкспрессия микроРНК-146а при репликации ВПГ-1 строго зависит от активации NF- κ B и связана с жестким контролем фактора IRAK1. Они исследовали способность HSV-1 рекрутировать NF- κ B. Используя белок EGFP, который известен так же как HSV-1/EGFP, авторы установили, что в клетках THP-1 он повышает экспрессию микроРНК-146а NF- κ B-зависимым образом. Таким образом, их исследование дало новое понимание потенциальной терапии ВПГ-1, показав, что микроРНК-146а, нацеленная на IRAK1, действует как негативный регулятор регуляторного пути NF- κ B [170]. Следует отметить, что неадекватная воспалительная активность вредна для организма и может вызвать иммунные нарушения или иммунопатологические состояния [129]. В последнее время в эксперименте на мышинной модели *in vitro* было показано, что ингибирование микроРНК-146а способствует продукции интерферона- β путем восстановления экспрессии TRAF6 и IRAK1 и приводит к снижению вирусной нагрузки [66]. Таким образом, эти сообщения подчеркивают взаимодействующий регуляторный механизм между микроРНК-146а и состоянием NF- κ B во время инфекции HSV-1, подчеркивая вероятность контроля активности NF- κ B в качестве новой терапевтической стратегии при вирусиндуцированных воспалительных заболеваниях [140]. Кроме того, J.M. Hill и соавт. [64] опубликовали данные, что в клетках головного мозга человека, инфицированных ВПГ-1, индуцируется сверхэкспрессия микроРНК-146а, которая, как показано ранее, связана с провоспалительной сигнализацией в стрессорных клетках головного мозга человека и при болезни Альцгеймера. Они также наблюдали опосредованное микроРНК-146а снижение регуляции фактора комплемента Н (ФКН), можно предположить, что это успешная стратегия, используемая вирусом для подрыва клеточных механизмов человека для развития инфекции [64].

Показано, что инфекция, связанная с саркомой Капоши может сопровождаться различными проангиогенными мигрирующими провоспалительными хемокинами и цитокинами для индуцирования вирусного патогенеза, а также выживания инфицированных вирусом клеток. Кроме того, чтобы обеспечить персистирующую инфекцию, вирус разработал сложную стратегию, с помощью которой вирусные белки приспособливают адаптивный и врожденный иммунитет человека [143]. Например, в клетках, инфицированных KSHV, или в клетках, трансдуцированных белком vFLIP KSHV, экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 была подавлена. Ингибирование белком vFLIP рецептора CXCR4 KSHV связано с чрезмерной экспрессией клеточной микроРНК-146а, кроме того известно, что эта микроРНК связывается с 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО) мРНК [147]. Дальнейшие данные подтвердили, что сверхэкспрессия микроРНК-146а

требует активации фактора NF- κ B при помощи vFLIP, так как эта способность теряется в клетках дефектных по этому белку. Для клинических исследований важно сообщение о снижении уровня экспрессии CXCR4, связанного с повышением регуляции микроРНК-146а в тканях, полученных при прионной болезни. Показано, что снижение экспрессии CXCR4 способствует прогрессированию прионной болезни, за счет индукции преждевременного выброса инфицированных эндотелиальных клеток-предшественников в кровотоки [66].

Белок LMP1 ВЭБ является функциональным гомологом семейства ФНО-рецепторов и, активируя NF- κ B, вносит свой вклад в онкогенный потенциал ВЭБ [11, 77, 120]. Исследователи J.E. Cameron и соавт. [23] посредством анализа микроРНК на микрочипах показали, что белок LMP1 дисрегулирует экспрессию различных клеточных микроРНК, в том числе микроРНК-146а. Исследование уровня ее экспрессии в клеточной линии типов I и III BL показало, что экспрессия этой микроРНК была значительно изменена в клетках латентного типа III (экспрессирующих белок LMP1) [122], однако она была изменена незначительно в клеточных линиях латентного типа I. В основном LMP1 индуцирует экспрессию микроРНК-146а двумя сайтами связывания NF- κ B в промоторе этой микроРНК. Кроме того, массивный анализ уровней мРНК в клетках Аката, трансфицированных ретровирусными векторами, которые экспрессируют микроРНК-146а, распознает гены, косвенно или непосредственно регулируемые через микроРНК-146а, такие как группа интерферон-чувствительных генов, подавляемых этой микроРНК. Поскольку микроРНК-146а продвигается агентом, который активирует путь ответа интерферонов (например, LMP1), то она работает в петле отрицательной обратной связи путем подавления генов, реагирующих на интерфероны, чтобы регулировать продолжительность и/или интенсивность ответа интерферонов [23]. Это может быть средством «тонкой настройки» уровней сигнализации интерферона и/или может быть средством обеспечения процесса отключения после стимуляции при нормальной физиологической коммуникации между клетками. Примечательно, что повышенный уровень микроРНК-146а был выявлен в клетках некоторых видов опухолей [96, 97, 163]. Вероятно, дисрегулированная микроРНК-146а может вызывать ингибирование пути интерферонового ответа в опухолевых клетках, что приводит к подавлению интерферон-зависимого иммунного надзора за опухолью. При ВЭБ-инфекции сверхэкспрессия этой микроРНК может привести к модуляции или подавлению опосредованного интерфероном противовирусного ответа, что защищает вирус. Было также замечено, что сам интерфероновый путь индуцирует клеточные микроРНК, которые ингибируют репликацию вируса, показывая, что индукция клеточных микроРНК во время вирусной инфекции может быть либо вредной, либо весьма

полезной для вируса [23, 132]. Один из важных регуляторных генов для интерферон-зависимых иммунных реакций — это регуляторный фактор интерферона IRF7, который может ингибироваться микроРНК-146а. Было продемонстрировано, что IRF7 обладает способностью связывать и активировать промотор LMP1 мРНК. Таким образом, возможно, что экспрессия LMP1 является отрицательной обратной связью, регулируемой прямым действием этой микроРНК на сигнализацию интерферона-1, и, вероятно, устанавливает механизм, который корректирует регуляцию экспрессии LMP1, чтобы избежать некоторых вредных эффектов внутриклеточного повышенного уровня LMP1 [23].

МикроРНК-146а и энтеровирусы

Энтеровирус EV71 — одноцепочечный неинвазивный РНК-вирус, относится к виду семейства *Enterovirus* рода *Picornaviridae*. EV71 — один из основных этиологических агентов, вовлеченных в болезни рук, ног и рта, весьма распространенную инфекцию у детей. Инфекция EV71 часто связана с асептическим менингитом, поражением центральной нервной системы с сильной дегенерацией нейронов, отеком легких, воспалением и некрозом или кровоизлиянием [185]. Точный патогенетический механизм инфекции EV71 остается неизвестным, однако считается, что его механизм у человека, особенно реакции иммунной системы, вероятно, являются более значимыми, чем сам вирус, детерминантами тяжести заболевания [92]. Чрезмерные провоспалительные хемокиновые и цитокиновые реакции способствуют тяжести заболевания при инфекции EV71. Кроме того, эта инфекция вызывает частичную блокировку выработки интерферона-1 [131]. Исследователи В.-С. Но и соавт. [66] в 2016 г. показали, что экспрессия микроРНК-146а, стимулируемая внедрением вируса EV71, приводит к подавлению продукции интерферона посредством ингибирования TRAF6 и IRAK1, двух ключевых факторов, вовлеченных в сигнальные пути Толл-рецепторов и продукции интерферонов. РНК вируса EV71 была недавно обнаружена в экзосомах, высвобожденных из клеток нейробластомы при инфицировании EV71. Однако молекулярные механизмы, контролирующие содержание и состав экзосом при инфекции EV71, изучены еще недостаточно [111].

МикроРНК и коронавирус SARS-CoV-2

Стремительное распространение SARS-CoV-2 привлекло широкий круг ученых к изучению особенностей этого нового коронавируса [191]. Было выяснено, что так же, как и при других патологиях, в вирусной инфекции принимают участие многочисленные микроРНК [8, 56]. Более того, в нескольких работах была выдвинута гипотеза, что микроРНК, активируемые коронавирусом SARS-CoV-2, могут регулировать противовирусные иммунные реакции человека, включая вирусное

зондирование, секрецию цитокинов и опосредованное Т-клетками уничтожение клеток [22, 99]. Например, нуклеокапсидный белок OC43 коронавируса, присоединяясь к микроРНК-9, включает ядерный фактор NF-κB В-клеток, который является прототипом провоспалительного сигнального пути, связанного с несколькими хроническими и вирусными заболеваниями, если экспрессия фактора NF-κB нарушается инвазией вируса SARS-CoV-2 [91]. В своих исследованиях Md.A.-A.-K. Khan и соавт. [83] установили, что из 106 микроРНК host-anti-SARS-CoV-2 только 3 (host-miR-17-5p, host-miR-206-5p, hsa-miR-323a-5p) обладают постоянным противовирусным действием против SARS-CoV-2 в течение развития инфекции. Уровни мРНК и белка Ace2 ингибировались miR-200c в первичных кардиомиоцитах крыс и в кардиомиоцитах человека, полученных из iPSC, таким образом, микроРНК могли снижать инфекцию SARS-CoV-2 (поскольку АПФ2 служит входными воротами для SARS-CoV-2) [106].

Установлено, что микроРНК человека также могут играть хорошо зарекомендовавшую себя роль в предотвращении вирусной инвазии в клеточную систему человека путем блокирования путей-мишеней, необходимых для проникновения вируса, а также других важных путей репликации вируса и трансляции вирусных белков (рис. 2). Например, блокируя некоторые молекулы, регулирующие сигнальный путь p38 MAPK [65], сигнальный путь FAK [37], сигнальный путь p13K-Akt [35]. Это может контролироваться вирусом для эффективной обработки и репликации рге-микроРНК. Кроме того, эти микроРНК человека могут изменять некоторые воспалительные реакции хозяина, чтобы ингибировать сопутствующее повреждение восприимчивых органов, таких как легкие, таким образом, защищая легкие от возможного повреждения, нацеливаясь на сигнализацию IGF1, сигнализацию VEGF, сигнализацию PAR1, сигнализацию интегрин и сигнализацию TGF-β [83]. Интересно, что есть доказательства, что помимо защитной роли микроРНК некоторые микроРНК человека играют активную роль в вирусной инфекции путем подавления некоторых путей, предназначенных для обеспечения эффективного иммунного ответа, таким образом поддерживая выживание вируса в инфицированных клетках путем предотвращения ранних иммунных реакций, таких как вирусный апоптоз и аутофагия, следовательно, могут ингибировать пути иммунного надзора в организме человека и функционировать как провирусный фактор.

Недавно было обнаружено, что некоторые вирусные микроРНК также могут регулировать экспрессию генов человека, имитируя клеточные микроРНК или вступая в новые модуляторные отношения, таким образом, используя преимущества предопределенных регуляторных путей организма человека и, следовательно, влияя на репликацию и патогенез вируса [196]. Несмотря на то что основное действие, инициируемое микроРНК

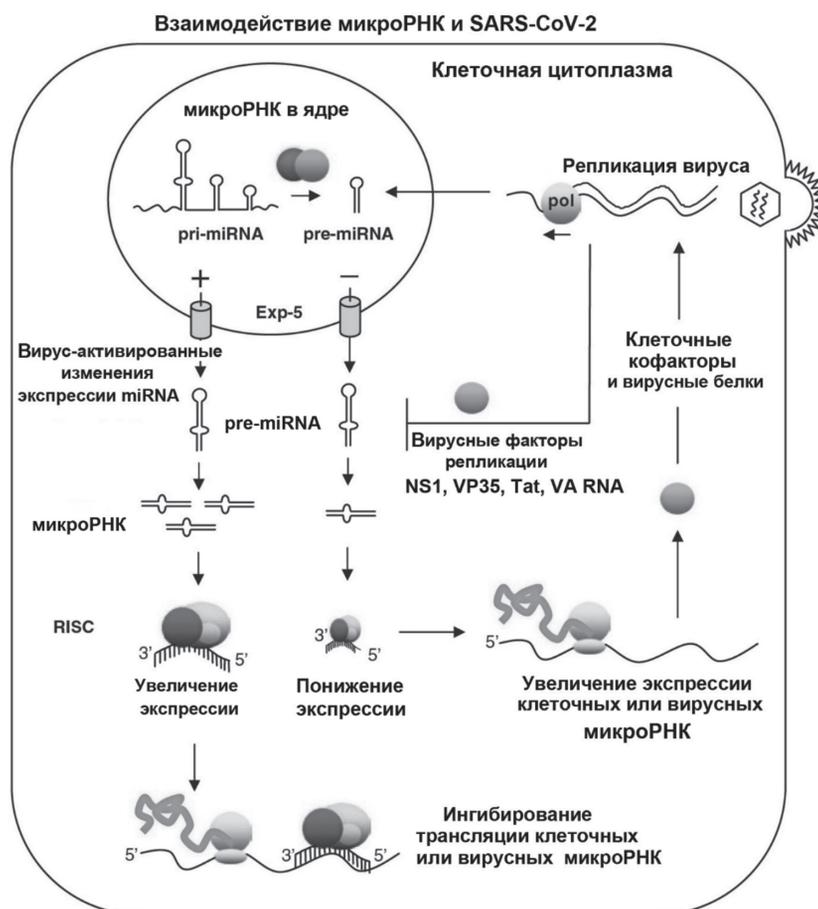


Рис. 2. Многообразие функций микроРНК при инфекции SARS-CoV-2 (по: [57] с изменениями)

человека, заключается в ингибировании вирусной РНК, тем не менее роль микроРНК можно описать как обоюдоострый меч, который облегчает инвазию вируса и функции иммунной системы человека, вмешиваясь в отдельные критические иммунные пути [19, 20]. Этот поразительный факт иллюстрируется тем, что микроРНК человека могут способствовать распространению вирусной репликации в присутствии факторов иммунной системы. Кроме того, вирусные факторы могут подавлять экспрессию микроРНК человека, которые обычно функционируют как репрессоры вирусной репликации. В соответствии с этими соображениями Md. A.-A.-K. Khan и соавт. [83] выделили несколько важных путей в иммунной системе человека. Это прежде всего регуляторные пути γ -интерферона, TGF- β , интерлейкинов, IGF1, путь TRAIL, которые связаны с несколькими важными провоспалительными путями, сигнализирующими о высвобождении цитокинов во время вирусной инфекции. Важно отметить, что авторы при этом задокументировали, что микроРНК человека также активируются при заражении вирусом SARS-CoV-2 и могут специфически подавлять различные сигнальные пути Толл-подобных рецепторов, которые рассматриваются как важные иницирующие молекулы для продуцирования факторов противовирусной защитной системы человека, в частности индукцию воспалительных цитокинов и ряда

интерферонов. В дополнение к этому, специализированные микроРНК могут также блокировать отдельные рецепторы, которые участвуют в регуляторных противовирусных реакциях, таких как сигнальный путь uPA-UPAR, сигнальный путь TRAF6, сигнальный путь S1P1, сигнальный путь морфогенетических факторов BMP, приводя к понижению защитных функций противовирусного механизма [83].

Обобщая результаты своей работы Md.A.-A.-K. Khan и соавт. [83] выдвинули гипотезу, что геномные различия между вирусами SARS-CoV-2, выделенными от пациентов COVID-19 в разных странах мира, могли способствовать различиям в связывании с микроРНК отдельных людей, следовательно, и различиям в патогенности вируса, а также в симптомах и признаках заболевания в инкубационном периоде. С другой стороны, вирусные микроРНК могут различаться по своему влиянию на регуляцию экспрессии генов человека, что может быть как выгодно, так и невыгодно и вирусу, и человеку [83]. Учитывая высокую частоту мутаций генома вируса в образцах SARS-CoV-2, взятых от пациентов в различных странах мира, в настоящее время принято считать, что именно этот факт мог сыграть решающую роль в определении тяжести заболевания и смертности среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [104, 113].

Экзосомальные микроРНК и вирусные инфекции

Экзосомы, как сейчас хорошо изучено, представляют собой наноразмерные (30–150 нм) внеклеточные везикулы, секретируемые во внеклеточную среду и существующие почти во всех жидкостях организма, включая кровь, сыворотку, грудное молоко, мочу, амниотическую жидкость, слюну, асцит и носовую секрецию [190]. Экзосомы высвобождаются, когда многовезикулярные тела, полученные из поздних эндосом, сливаются с плазматической мембраной. Они также обладают способностью переносить свои соединения в клетки-реципиенты и могут модулировать функцию клеток-реципиентов, транспортируя нуклеиновые кислоты, микроРНК, белки и липиды [37, 190]. Эти везикулы секретируются из различных клеток, включая раковые, инфицированные вирусом клетки и нормальные клетки, чтобы регулировать местную среду. Кроме того, экзосомы могут транспортироваться с кровотоком в отдаленные участки организма и таким образом способствовать распространению инфекции или болезни. Одна из важных функций экзосом — межклеточное взаимодействие между вирусом и иммунными клетками [116].

МикроРНК, избирательно упакованные и переносимые между клетками экзосомами, известны как экзосомальные микроРНК [187, 190]. Уровень экзосомальных микроРНК значительно снижается в экзосомах, выделенных из клеток, инфицированных вирусом. Следовательно, по этому признаку они являются новыми биомаркерами для диагностики и контроля лечения при вирусной инфекции. В некоторых исследованиях

было показано, что и микроРНК-146а также избирательно упаковывается в экзосомы, и что в экзосомах, выделенных из клеток, инфицированных энтеровирусом, присутствует сверхэкспрессированная экзосомальная микроРНК-146а [41].

Однако на сегодняшний день информация о механизме высвобождения экзосом, вызванных вирусной инфекцией, остается ограниченной. Можно предположить, что он подобен тому, как белок Nef ВИЧ-1 повышает продукцию экзосом и секретируется через экзосомы [94]. Позже, S.N. Hurwitz и соавт. [73] продемонстрировали в различных клеточных моделях, что белок LMP1 вируса ВЭБ усиливает секрецию экзосом, связанных с патогенозом этого вируса. Кроме того, Y. Fu и соавт. [41] на клетках THP-1 и HT-29 показали, что инфицирование вирусом EV71 приводит к повышенному высвобождению экзосом, а также к дифференциальной упаковке микроРНК-146а и вирусной геномной РНК в экзосомы. Вследствие этого, экзосомальный геном РНК EV71 может быть перенесен в новую клетку-мишень и реплицироваться в этих клетках, в то время как экзосомальная микроРНК-146а ингибирует интерфероновый ответ в клетках-мишенях, тем самым облегчая репликацию вируса EV71 (рис. 3). Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, доказывают, что хотя свободный вирус EV71 и экзосомальная РНК вируса EV71 эффективно проникали в перmissive клетки, проникновение экзосомальных вирусных РНК в неpermissive клетки было более эффективным, чем проникновение свободного вируса EV71 [185]. В более ранних исследованиях сообщалось, что факторы PSGL-1 и SCARB2 служат рецепторами для входа вируса EV71 в клетку.

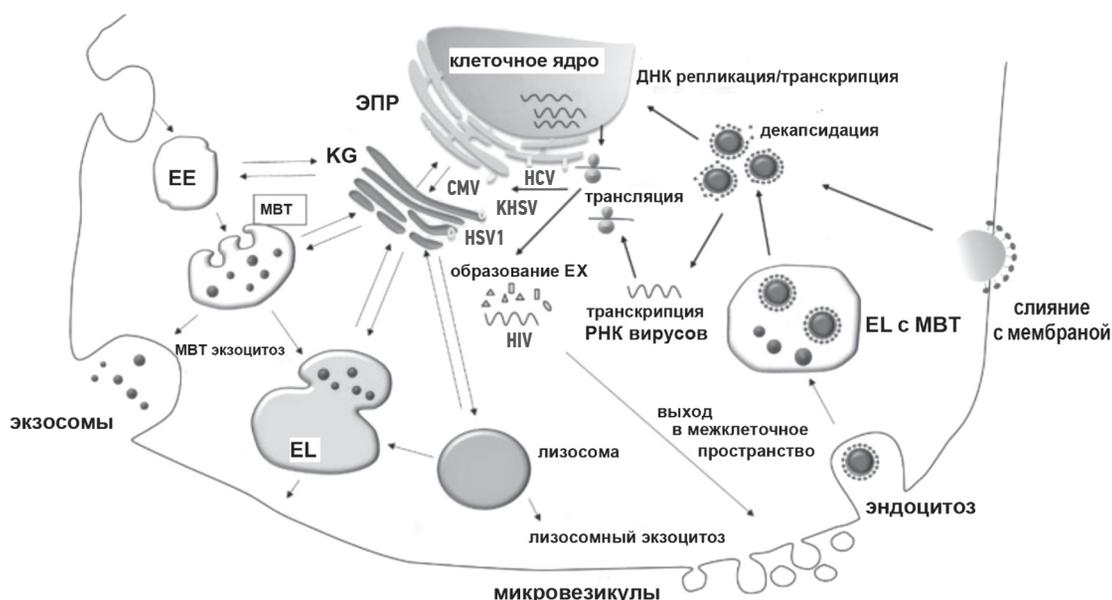


Рис. 3. Общие пути в жизненном цикле вируса и биогенезе внеклеточных везикул (BB). EX — экзосома; ЕЕ — ранняя эндосома; MBT — мультивезикулярные тела; EL — эндолизома; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; KG — комплекс Гольджи; KSHV — герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши; CMV — цитомегаловирус; HSV1 — вирус простого герпеса; HIV — вирус иммунодефицита человека; HCV — вирус гепатита С

А так как непермиссивные клетки L929 не экспрессируют PSGL-1 и SCARB2, то можно предположить, что экзосомальная РНК вируса EV71 может преодолеть отсутствие клеточного рецептора для входа вируса и, следовательно, опосредовать репликацию вируса рецептор-независимым образом. Можно также отметить, что экзосомальная микроРНК-146a способствует репликации экзосомальной вирусной РНК EV71, за счет подавления интерферонового ответа [41].

Экзосомы, как уже упоминалось, получают из различных клеток, в том числе из инфицированных вирусом клеток, чтобы регулировать местную среду. Как уже подчеркивалось выше, эти везикулы кровотоком могут распространяться по организму, переноса, например, вирусную инфекцию. Это еще раз подчеркивает участие экзосом в межклеточных взаимодействиях во время вирусной инфекции либо осуществлении иммунных реакций на нее [9, 51]. Установлено, что экзосомы, полученные из инфицированных вирусом клеток, доставляют вирусный геном, вирусные белки и элементы хозяина в соседние клетки или даже в другие ткани, способствуя модуляции иммунных реакций хозяина и установлению продуктивных вирусных инфекций [9]. Например, экзосомы, выделенные из клетки, инфицированной HCV, содержат геном HCV, который может быть передан в дендритные клетки, чтобы вызвать продуктивную инфекцию [105], а экзосомы, полученные из клеток, инфицированных ВИЧ-1, содержат грузы, способствующие апоптозу неинфицированных клеток [94]. HTLV-инфицированные клетки содержат транскрипты мРНК HBZ, Env и Tax, демонстрируя, что экзосомы могут служить носителем для доставки транскриптов мРНК HTLV-1 в клетки-реципиенты [74]. Между тем экзосомы защищают свое содержимое от распознавания иммунной системой, что особенно важно для вирусов, не имеющих оболочки. Эти исследования предполагают, что экзосомы играют решающую роль в репликации вируса; тем не менее как экзосомы регулируют иммунную систему и влияют на вирусную инфекцию изучено недостаточно.

Генетические материалы экзосом, включая РНК, участвуют в опосредованных экзосомами клеточных функциях. Анализ данных секвенирования внутриэкзосомных РНК показал, что микроРНК — наиболее распространенные медиаторы среди различных классов экзосомальных РНК. Имеющиеся данные показывают, что многие типы клеток, включая эндотелиальные, иммунные, раковые и инфицированные вирусом, могут как высвобождать, так и поглощать экзосомальные микроРНК. Важно отметить, что загрузка микроРНК в экзосомы является избирательным механизмом, а не просто представляет собой комбинацию дисрегулированных микроРНК в родительских клетках. Кроме того, перенос экзосомальных микроРНК может позволить вирусам регулировать иммунную защиту клеток-реципиентов и способствовать распространению вируса (рис. 2) [187, 191].

Перспективы терапевтического применения микроРНК

Известно, что существуют два различных типа интерферирующих молекул РНК: малые шпилечные РНК (shРНК) как предшественники siRNAs и небольшие микроРНК [1, 3]. При этом показано, что экспрессия shРНК может быть достигнута *in vitro* путем доставки внутрь клетки коммерчески доступных реагентов, включающих бактериальные или вирусные векторы или плазмиды [140, 190]. Поскольку микроРНК не кодируются, то естественным образом встречаются в вирусах, разных видах животных и растениях. Недавно при помощи математического моделирования были разработаны искусственные микроРНК для подавления или восстановления функций целого ряда генов [59, 100, 113].

Разработка ингибиторов антисмысловых РНК (тРНК) может быть использована в качестве восстановительного метода для ингибирования чрезмерной экспрессии зрелой последовательности микроРНК, которые участвуют в патогенезе ряда заболеваний [6, 59]. С новым прогрессом в медицинских технологиях становится возможным искусственно синтезировать скорректированные аналоги мРНК, а также siРНК, которые могут модулировать экспрессию генов, связанных с заболеванием, и даже блокировать экспрессию генов патогена. Обеспечение экзогенной микроРНК может помочь восстановить нормальную функцию клетки путем сброса экспрессии микроРНК [7, 133]. В настоящее время концентрация зрелых микроРНК может быть понижена путем экспериментальной регуляции экспрессии сайтов, где они связываются с pre-miRNA (рис. 1), или путем введения антисмысловых олигонуклеотидов с использованием фармакологических подходов [8, 20]. Одним из преимуществ использования ингибиторов мРНК считается предсказуемая специфичность связывания ингибитора с его целевой мРНК. Это важное преимущество по сравнению, например, с малыми молекулами, которые обладают непредсказуемой специфичностью к своей мишени. В результате экспериментальной разработки для микроРНК препаратов-мишеней, имеющих структуру нуклеиновых кислот, появился оптимистичный вариант для изменения перспективы разработки лекарственных препаратов с точки зрения медицинской химии [76], то есть сокращения материальных затрат и времени на разработку. Показано, что применение антимикроРНК-155 в случае лимфомы лечение было эффективным и имело более высокую точность нацеливания на большие клетки по сравнению со стандартным лечением [26]. Исследователи обнаружили, что несколько химических модификаций нуклеотидов могут усилить связывание ингибиторов антимикроРНК с их целевыми микроРНК, а их противодействие нуклеазам может уменьшить отрицательный заряд клетки, который, как известно, ингибирует проникновение вирусов [99]. Поэтому ингибиторы на основе нуклеиновых кислот получили название антимикроРНК.

Несмотря на то что ингибирование микроРНК может происходить *in vivo*, однако наиболее сложным аспектом ингибирования микроРНК *in vivo* является доставка антимикроРНК к целевому гену. Чтобы преодолеть эту проблему, микроРНК конъюгируют с искусственными носителями или упаковывают в различные средства доставки, включая экзосомы [80, 132, 139, 140]. Искусственные носители могут усиливать поглощение клетками ингибиторов *in vivo*, кроме того, они повышают эффективность и точность доставки для клеток-мишеней и органов [12, 115, 157].

Кольцевые нуклеиновые кислоты, способные нацеливаться на промоторную область микроРНК, представляют собой еще один многообещающий класс антимикроРНК [123]. Ингибиторы LNA могут блокировать целые семейства микроРНК, а не только индивидуально-специфичные микроРНК. Можно отметить, что их биодоступность *in vivo* оптимальна и не требует специальных носителей, что делает их перспективным классом антимикроРНК [123]. В недавнем исследовании модифицированная ингибитором LNA антимикроРНК-21 подавляла волчанку у животных и псориаз у пациентов, которым были пересажены ксенотрансплантаты кожи [43, 53]. Это были многообещающие результаты, поскольку применение ингибиторов LNA на мышах с дефицитом микроРНК-21 не выявило никаких обнаруживаемых дефектов, что предполагает, что ингибирование микроРНК-21 в клетках человека будет вызывать немного или вообще не будет иметь побочных эффектов. Более того, поглощение антимикроРНК-21 клетками кожи резко повлияло на исход заболевания. Это говорит о том, что топические способы доставки антимикроРНК в качестве лекарств могут легко получить доступ к поверхности тела (то есть кожа, глаза, полость рта, дыхательные пути, прямая кишка, влагалище) и представляют собой идеальную замену способам систематического введения лекарств *in vivo* [53].

Препараты, усиливающие экспрессию микроРНК

В отличие от упомянутых терапевтических вариантов антимикроРНК, лечебный эффект может быть достигнут фармакологическим воздействием на функции микроРНК, либо для замены утраченной функции микроРНК, либо для снижения регуляции сверхэкспрессированной микроРНК, в зависимости от клиники заболевания. Например, при индукции микроРНК-146а можно ожидать подавления определенных иммунных реакций, поскольку эта РНК будет негативно регулировать различные иммунные клетки и усиливать регуляторную роль Т-клеток [190, 195]. Как альтернатива функций обычной микроРНК-210, данная РНК, активируемая в гипоксических условиях, может отрицательно регулировать дифференцировку Th17. Таким образом, понижающая регуляция Th17-управляемого воспаления может быть достигнута за счет доставки имитаторов микроРНК-210 [173]. Другим привлекательным вариантом коррекции функций микроРНК можно считать индукцию транскрипции эндогенных микроРНК вместо доставки микроРНК-имитаторов. Достичь этого можно было бы с помощью подходов, основанных на использовании искусственного комплекса CRISPR-Cas9 [86, 87]. Кроме того, таргетирование структуры мРНК или процессинга микроРНК — это еще один привлекательный подход, который начали изучать относительно недавно. В целом, наличие обширных вторичных структур микроРНК и многоступенчатый процессинг предлагают отличные возможности для фармакологических вмешательств. Поэтому для усиления функций микроРНК можно использовать несколько стратегий. Например, была проведена модификация олигорибонуклеотида, названного «looptomir» [147], для нейтрализации микроРНК-let-7а в качестве успешного терапевтического подхода (см. таблицу).

Таблица. Предполагаемая лекарственная терапия на основе микроРНК [25, 27, 32, 34, 43, 59, 98, 151]

Фирма	Таргентная микроРНК	Заболевание	Механизм действия	Фаза клинических испытаний
Regulus Therapeutics	miRNA-122	Гепатит С	АнтимикроРНК	Доклиническая
	iR-10b	Глиобластома	АнтимикроРНК	Доклиническая
	miRNA-221	Первичный рак печени	АнтимикроРНК	Доклиническая
	miRNA-21	Фиброз почек	АнтимикроРНК	Доклинические
	miRNA-33	Атеросклероз	АнтимикроРНК	Завершенная доклиническая
	miRNA-17	Генетическая болезнь почек	АнтимикроРНК	Доклиническая
	miRNA-27	Холестатическая болезнь	АнтимикроРНК	Исследования прекращены
	miR103/107	Сахарный диабет 2-го типа	АнтимикроРНК	Фаза-I

Окончание таблицы

Фирма	Таргентная микроРНК	Заболевание	Механизм действия	Фаза клинических испытаний
Santaris Plasma Mirna therapeutics	miRNA-122	Гепатит С	АнтимикроРНК	Фаза-IIa
	miRNA-34	Первичный рак печени	Подражать	Фаза-I
	miRNA-155	Онкологические заболевания	АнтимикроРНК	Завершенная доклиническая
	miRNA-215	Рак	Подражать	Доклиническая
	miRNA-101	Рак	Подражать	Доклиническая
	miRNA-16	Рак	Подражать	В стадии разработки
	miRNA-let-7	Рак	Подражать	В стадии разработки
miRagen therapeutics	miRNA-92	Заболевание периферических артерий	АнтимикроРНК	Доклиническая
	miRNA-15/195	Инфаркт миокарда	АнтимикроРНК	Доклиническая
	miRNA-155	T-клеточные лимфомы кожи	Ингибирование	Фаза-I
	miRNA-208	Хроническая сердечная недостаточность	Ингибирование	В стадии разработки
	miRNA-143/145	Сосудистые заболевания	Ингибирование	В стадии разработки
	miRNA-29	Фиброз сердца	Ингибирование	В стадии разработки
	miRNA-451	Аномальная выработка эритроцитов	АнтимикроРНК	В стадии исследования
	miRNA-92	Заболевания периферических артерий	Ингибирование	В стадии разработки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот обзор иллюстрирует новые исследования по изучению микроРНК, связанных с вирусными инфекциями. Исследователи постоянно пытаются найти новые терапевтические подходы для лечения пациентов с вирусными заболеваниями, а вероятные терапевтические стратегии на основе микроРНК произвели революцию в области биологии микроРНК. Из имеющихся данных известно, что микроРНК-146a играет существенную роль в некоторых вирусных инфекциях, в то время как при других роль микроРНК-146a сложна, особенно при онковирусных инфекциях. Приведенные выше результаты показывают, что индуцированное микроРНК снижение экспрессии некоторых генов-мишеней, включая STAT1,

IRAK1 и TRAF6, защищает вирус от противовирусного ответа клеток хозяина. Кроме того, отдельные эксперименты показали, что микроРНК-146a может быть распознана в жидких средах организма человека, а поскольку уровень экспрессии этой микроРНК значительно изменяется у инфицированных вирусом пациентов по сравнению со здоровыми людьми, то априори предполагается, что эта микроРНК-146a может быть перспективным диагностическим биомаркером уже в ближайшем будущем. В целом, данные этих исследований предполагают, что микроРНК-146a является важным фактором в развитии вирусной инфекции и, таким образом, становится важной мишенью для улучшения терапевтических схем лечения при вирусных инфекциях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева О.Е., Красильников М.А. Феномен РНК-интерференции в онкологии: достижения проблемы и перспективы // Успехи молекулярной онкологии. 2016. Т. 3, № 3. С. 8–15. DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-08-15
2. Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (Обзор) // Биохимия. 2015. Т. 80, № 2. С. 184–203. DOI: 10.1134/S0006297915020029
3. Никитенко Н.А., Прасолов В.С. Невирусные методы доставки и терапевтическое применение малых интерферирующих РНК // Acta Naturae. 2013. Т. 5, № 3. С. 35–53. DOI: 10.32607/20758251-2013-5-3-35-53
4. Снежжина А.В., Лукьянова Е.Н., Федорова М.С., и др. Новые гены, ассоциированные с образованием каротидных параганглиом // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 4. С. 613–626. DOI: 10.1134/S0026898419040141

5. Талипов О.А. Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе лечения рака молочной железы: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2020. 126 с.
6. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15, № 2. С. 112–126. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126
7. Филиппова Е.А., Логинов В.И., Пронина И.В., и др. Группа гиперметилованных генов микроРНК при раке молочной железы: диагностический потенциал // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 3. С. 421–429. DOI: 10.1134/S0026898419030054
8. Abedi F., Rezaee R., Hayes A.W., et al. MicroRNAs and SARS-CoV-2 life cycle, pathogenesis, and mutations: biomarkers or therapeutic agents? // Cell Cycle. 2021. Vol. 20. No. 2. P. 143–153. DOI: 10.1080/15384101.2020.1867792
9. Alenquer M., Amorim M. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection // Viruses. 2015. Vol. 7. No. 9. P. 5066–5083. DOI: 10.3390/v7092862
10. Alkhatib G., Combadiere C., Broder C., et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1 beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1 // Science. 1996. Vol. 272. No. 5270. P. 1955–1958. DOI: 10.1126/science.272.5270.1955
11. Anastasiadou E., Boccellato F., Vincenti S., et al. Epstein-Barr virus encoded IMP1 downregulates TCL1 oncogene through miR-29b // Oncogene. 2010. Vol. 29. No. 9. P. 1316–1328. DOI: 10.1038/onc.2009.439
12. Ansari M.A., Badrealam K.F., Alam A., et al. Recent Nano-based therapeutic intervention of Bioactive Sesquiterpenes: Prospects in cancer therapeutics // Curr Pharm Des. 2020. Vol. 26. No. 11. P. 1138–1144. DOI: 10.2174/1381612826666200116151522
13. Bandiera S., Pernot S., El Saghire H., et al. Hepatitis C virus-induced upregulation of microRNA miR-146a-5p in hepatocytes promotes viral infection and deregulates metabolic pathways associated with liver disease pathogenesis // Viral. 2016. Vol. 90. No. 14. P. 6387–6400. DOI: 10.1128/JVI.00619-16
14. Bartosch B. Hepatitis Band C viruses and hepatocellular carcinoma // Viruses. 2010. Vol. 2. No. 8. P. 1504–1509. DOI: 10.3390/v2081504
15. Bhattacharya D., Thio C.L. Review of hepatitis B therapeutics // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 51. No. 10. P. 1201–1208. DOI: 10.1086/656624
16. Bhaumik D., Scott G.K., Schokrpur S., et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF-kappaB activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells // Oncogene. 2008. Vol. 27. P. 5643–5647. DOI: 10.1038/onc.2008.171
17. Bhaumik I., Kar R.K., Bhunia A., Misra A.K. Expedient synthesis of the pentasaccharide repeating unit of the O-antigen of *Escherichia coli* O86 and its conformational analysis // Glycoconj J. 2016. Vol. 33. No. 6. P. 887–896. DOI: 10.1007/s10719-016-9687-x
18. Bi Y., Liu G., Yang R. MicroRNAs: Novel regulators during the immune response // Cell Physiol. 2009. Vol. 218. No. 3. P. 467–472. DOI: 10.1002/jcp.21639
19. Broderick J.A., Zamore P.D. MicroRNA therapeutics // Gene Ther. 2011. Vol. 18. No. 12. P. 1104–1110. DOI: 10.1038/gt.2011.50
20. Bruscella P., Bottini S., Baudesson C., et al. Viruses and miRNAs: More friends than foes // Front Microbiol. 2017. Vol. 8. P. 824. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00824
21. Buggele W.A., Johnson K.E., Horvath C.M. Influenza A virus infection of human respiratory cells induces primary microRNA expression // Biol Chem. 2012. Vol. 287. No. 37. P. 31027–31040. DOI: 10.1074/jbc.M112.387670
22. Bukhari M.M.M., Mir I., Idrees M., et al. Role of MicroRNAs in Establishing Latency of Human Immunodeficiency Virus // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2020. Vol. 30. No. 4. P. 337–348. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020034571
23. Cameron J.E., Vin Q., Fewell C., et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cellular MicroRNA miR-146a, a modulator of lymphocyte signaling pathways // Virol. 2008. Vol. 82. No. 4. P. 1946–1958. DOI: 10.1128/JVI.02136-07
24. Castillo Ramirez J.A., Urcuqui-Inchima S. Dengue virus control of type I IFN responses: A history of manipulation and control // Interferon Cytokine Res. 2015. Vol. 35. No. 6. P. 421–430. DOI: 10.1089/jir.2014.0129
25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Lee S.-S. Therapeutic advances of miRNAs: a preclinical and clinical update // J Adv Res. 2020. Vol. 28. P. 127–138. DOI: 10.1016/j.jare.2020.08.012
26. Chang Y., Cui M., Fu X., et al. MiRNA-155 regulates lymphangiogenesis in natural killer/T-cell lymphoma by targeting BRG1 // Cancer Biol Ther. 2019. Vol. 20. No. 1. P. 31–41. DOI: 10.1080/15384047.2018.1504721
27. Chen F., Li X.F., Fu D.S., et al. Clinical potential of miRNA-221 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma // Cancer Biomark. 2017. Vol. 18. No. 2. P. 209–214. DOI: 10.3233/CBM-161671
28. Coleman C.M., Wu L. HIV interactions with monocytes and dendritic cells: Viral latency and reservoirs // Retrovirology. 2009. Vol. 6. No. 1. P. 51. DOI: 10.1186/1742-4690-6-51
29. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener He. Human papillomavirus and cervical cancer // Lancet. 2013. Vol. 382. No. 9895. P. 889–899. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
30. Curtale G., Citarella F., Carissimi C., et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes // Blood. 2010. Vol. 115. No. 2. P. 265–273. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225987
31. Davis-Dusenbery B.N., Hata A. MicroRNA in cancer: The involvement of aberrant microRNA biogenesis regulatory pathways // Genes Cancer. 2010. Vol. 1. No. 11. P. 1100–1114. DOI: 10.1177/1947601910396213
32. Ding K., Yu Z.H., Yu C., et al. Effect of gga-miR-155 on cell proliferation, apoptosis and invasion of Marek's disease virus (MDV) transformed cell line MSB1 by targeting RORA // BMC Veterinary Research. 2020. Vol. 16. No. 1. P. 23. DOI: 10.1186/s12917-020-2239-4
33. Deng V., Van V., Tan K.S., et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs) // Exp Cell Res. 2017. Vol. 352. No. 2. P. 184–192. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.01.011
34. Dickey L.L., Worne C.L., Glover J.L., et al. MicroRNA-155 enhances T cell trafficking and antiviral effector function in a model of coronavirus-induced neurologic disease // J Neuroinflammation. 2016. Vol. 13. No. 1. P. 240. DOI: 10.1186/s12974-016-0699-z
35. Diehl N., Schaal H. Make yourself at home: viral hijacking of the PI3K/Akt signaling pathway // Viruses. 2013. Vol. 5. No. 12. P. 3192–3212. DOI: 10.3390/v5123192

36. Dragic T., Litwin V., Allaway G.P., et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 // *Nature*. 1996. Vol. 381. No. 6584. P. 667–673. DOI: 10.1038/381667a0
37. Edgar J.R. Q&R: What are exosomes, exactly? // *BMC Biol*. 2016. Vol. 14. No. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s12915-016-0268-z
38. El-Ekiaby N., Hamdi N., Negm M., et al. Repressed induction of interferon-related microRNAs miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells infected with HCV genotype 4 // *FEBS Open Biol*. 2012. Vol. 2. No. 1. P. 179–186. DOI: 10.1016/j.fob.2012.07.005
39. Elbahesh H., Cline T., Baranovich T., et al. Novel roles of focal adhesion kinase in cytoplasmic entry and replication of influenza A viruses // *J Virol*. 2014. Vol. 88. No. 12. P. 6714–6728. DOI: 10.1128/JVI.00530-14
40. Flisiak R., Halota W., Jaroszewicz J., et al. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017 // *Clin Exp Hepatol*. 2017. Vol. 3. No. 2. P. 35–46. DOI: 10.5114/ceh.2017.67626
41. Fu V., Zhang L., Zhang F., et al. Exosome-mediated miR-146a transfer suppresses type I interferon response and facilitates EV71 infection // *PLoS Pathog*. 2017. Vol. 13. No. 9. P. e1006611. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006611
42. Gangwani M.R., Noel R.J., Shah A., et al. Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) induces CCL5 expression in astrocytes via PI3K and MAPK signaling pathways // *Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. No. 1. P. 902. DOI: 10.1186/1742-2094-10-136
43. Garchow B.G., Bartulos Encinas O., Leung Y.T., et al. Silencing of microRNA-21 in vivo ameliorates autoimmune splenomegaly in lupus mice // *EMBO Mol Med*. 2011. Vol. 3. No. 10. P. 605–615. DOI: 10.1002/emmm.201100171
44. Głobińska A., Pawełczyk M., Kowalski M.L. MicroRNAs and the immune response to respiratory virus infections // *Expert Rev Clin Immunol*. 2014. Vol. 10. No. 7. P. 963–971. DOI: 10.1586/1744666X.2014.913482
45. Gong W., Howard O.L., Turpin J.A., et al. Monocyte chemotactic protein-2 activates CCR5 and blocks CD4/CCR5-mediated HIV-1 entry/replication // *Biol Chem*. 1998. Vol. 273. No. 8. P. 4289–4292. DOI: 10.1074/jbc.273.8.4289
46. Gong X., Gong W., Kuhns D.B., et al. Monocyte chemotactic protein-2 (MCP-2) uses CCR1 and CCR2B as its functional receptors // *Biol Chem*. 1997. Vol. 272. No. 18. P. 11682–11685. DOI: 10.1074/jbc.272.18.11682
47. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // *Chest*. 2013. Vol. 144. No. 6. P. 1906–1912. DOI: 10.1378/chest.12-1944
48. Grayson M.H., Holtzman M.J. Chemokine complexity: The case for CCL5 // *Am Respir Cell Mol Biol*. 2006. Vol. 35. No. 2. P. 143–146. DOI: 10.1165/rcmb.f318
49. Greco O., Kivi N., Qian K., et al. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No. 7. P. e21646. DOI: 10.1371/journal.pone.0021646
50. Greene W., Kuhne K., Ye F., et al. Molecular biology of KSHV in relation to AIDS-associated oncogenesis // *Cancer Treat Res*. 2007. Vol. 133. P. 69–127. DOI: 10.1007/978-0-387-46816-7_3
51. Greening D.W., Gopal S.K., XU R., et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer // *Semin Cell Dev Biol*. 2015. Vol. 40. P. 72–81. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.009
52. Gui S., Chen X., Zhang M., et al. Mir-302c mediates influenza A virus-induced IFN13 expression by targeting NF-κB inducing kinase // *FEBS Lett*. 2015. Vol. 589. No. 24. P. 4112–4118. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.11.011
53. Guinea-Viniegra J., Jiménez M., Schonhaler H.B., et al. Targeting miR-21 to treat psoriasis // *Sci Transl Med*. 2014. Vol. 6. No. 225. P. 225re1. DOI: 10.1126/scitranslmed.300809
54. Gunasekharan V., Laimins L.A. Human papillomaviruses modulate microRNA 145 expression to directly control genome amplification // *Virology*. 2013. Vol. 87. No. 10. P. 6037–6043. DOI: 10.1128/JVI.00153-13
55. Guo H., Jiang D., Ma D., et al. Activation of pattern recognition receptor-mediated innate immunity inhibits the replication of hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells // *Virology*. 2009. Vol. 83. No. 2. P. 847–858. DOI: 10.1128/JVI.02008-08
56. Guterres A., Henrique de Azeredo Lima C., Miranda R.L., et al. What is the potential of microRNAs as biomarkers and therapeutic targets in COVID-19? // *Infect Gen Evol*. 2020. Vol. 85. ID104417. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104417
57. Haasnoot J., Berkhout B. RNAi and mirNAs in infections by mammalian viruses. In: Ronald P. van Rij (editors). *Antiviral RNAi: Concepts, Methods, and Applications // Methods in Molecular Biology*. 2011. Vol. 721. P. 23–41. DOI: 10.1007/978-1-61779-037-9_2
58. Hadziyannis S.J. Milestones and perspectives in viral hepatitis B // *Liver Int*. 2011. Vol. 31. No. S1. P. 129–134. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02406.x
59. Hanna J., Hossain G.S., Kocerha J. The potential for microRNA therapeutics and clinical research // *Front Genet*. 2019. Vol. 10. P. 478. DOI: 10.3389/fgene.2019.00478
60. Henrich T.J., Kuritzkes D.R. HIV-1 entry inhibitors: Recent development and clinical use // *Curr Opin Virol*. 2013. Vol. 3. No. 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.12.002
61. Hendrix C.W., Collier A.C., Lederman M.M., et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004. Vol. 37. No. 2. P. 1253–1262.
62. *Herpesviridae*. Ongradi J. (editor) *BoD-Books*. Demand, Hungary: Semmelweis University, 2016. DOI: 10.5772/61923
63. Hicks J.A., Yoo O., Liu H.-C. Characterization of the microRNAome in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected macrophages // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No. 12. P. e82054. DOI: 10.1371/journal.pone.0082054
64. Hill J.M., Zhao V., Clement C., et al. HSV-1 infection of human brain cells induces miRNA-146a and Alzheimer-type inflammatory signaling // *Neuroreport*. 2009. Vol. 20. No. 16. P. 1500–1505. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283329c05
65. Hirasawa K., Kim A., Han H.-S., et al. Effect of p38 mitogen-activated protein kinase on the replication of encephalomyocarditis virus // *J Virol*. 2003. Vol. 77. No. 10. P. 5649–5656. DOI: 10.1128/jvi.77.10.5649-5656.2003
66. Ho B.-C., Yu I.-S., Lu L.-F., et al. Inhibition of miR-146a prevents enterovirus-induced death by restoring the production of type I interferon // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. ID3344. DOI: 10.1038/ncomms4344
67. Hou J., Wang P., Lin L., et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2 // *Immunol*. 2009. Vol. 183. No. 3. P. 2150–2158. DOI: 10.4049/jimmunol.0900707
68. Hou Z., Zhang J., Han Q., et al. Hepatitis B virus inhibits intrinsic RIG-I and RIG-G immune signaling via inducing miR146a // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. ID26150. DOI: 10.1038/srep26150

- 69.** Hou Z.H., Han Q.J., Zhang C., et al. miR146a impairs the IFN-induced anti-HBV immune response by down regulating STAT 1 in hepatocytes // *Liver Int.* 2014. Vol. 34. No. 1. P. 58–68. DOI: 10.1111/liv.12244
- 70.** Hu Y., Jiang L., Lai W., et al. MicroRNA-33a disturbs influenza A virus replication by targeting ARCN1 and inhibiting viral ribonucleoprotein activity // *Gen Virol.* 2016. Vol. 97. No. 1. P. 27–38. DOI: 10.1099/jgv.0.000311
- 71.** Hu Q., Song J., Ding B., et al. miR-146a promotes cervical cancer cell viability via targeting IRAK1 and TRAF6 // *Oncol Rep.* 2018. Vol. 39. No. 6. P. 3015–3024. DOI: 10.3892/or.2018.6391
- 72.** Huang Q., Chen L., Luo M., et al. HIV-1-induced miR-146a attenuates monocyte migration by targeting CCL5 in human primary macrophages // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018. Vol. 34. No. 7. P. 580–589. DOI: 10.1089/AID.2017.0217
- 73.** Hurwitz S.N., Nkosi D., Conlon M.M., et al. CD63 regulates Epstein–Barr virus LMP1 exosomal packaging, enhancement of vesicle production, and noncanonical NF- κ B signaling // *Virol.* 2017. Vol. 91. No. 5. P. e02251–e02216. DOI: 10.1128/JVI.02251-16
- 74.** Jaworski E., Narayanan A., Van Ouyne R., et al. Human T-lymphotropic virus type 1-infected cells secrete exosomes that contain Tax protein // *Biol Chem.* 2014. Vol. 289. No. 32. P. 22284–22305. DOI: 10.1074/jbc.M114.549659
- 75.** Iacona J.R., Lutz C.S. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer // *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2019. Vol. 10. No. 4. P. e1533. DOI: 10.1002/wrna.1533
- 76.** Iwamoto N., Butler D.C.D., Svrzikapa N., et al. Control of phosphorothioate stereochemistry substantially increases the efficacy of antisense oligonucleotides // *Nat Biotechnol.* 2017. Vol. 35. No. 9. P. 845–851. DOI: 10.1038/nbt.3948
- 77.** Izumi K.M., Kieft E.D. The Epstein-Barr virus oncogene product latent membrane protein 1 engages the tumor necrosis factor receptor-associated death domain protein to mediate B lymphocyte growth transformation and activate NF- κ B // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997. Vol. 94. No. 23. P. 12592–12597. DOI: 10.1073/pnas.94.23.12592
- 78.** Kalsdorf B., Skolimowska K.H., Scriba T.J., et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur J Immunol.* 2013. Vol. 43. No. 2. P. 540–549. DOI: 10.1002/eji.201242804
- 79.** Kao J.H. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B // *Hepatol Res.* 2007. Vol. 37. No. s1. P. S47–S54. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00105.x
- 80.** Kanasty R., Dorkin J., Vegas A., et al. Delivery materials for siRNA therapeutics // *Nature Mater.* 2013. Vol. 12. No. 11. P. 967–977. DOI: 10.1038/nmat3765
- 81.** Kasinski A.L., Slack F.J. MicroRNAs en route to the clinic: Progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* 2011. Vol. 11. No. 12. P. 849–864. DOI: 10.1038/nrc3166
- 82.** Kemp V., Laconi A., Cocciolo G., et al. miRNA repertoire and host immune factor regulation upon avian coronavirus infection in eggs // *Arch Virol.* 2020. Vol. 165. No. 4. P. 835–843. DOI: 10.1007/s00705-020-04527-4
- 83.** Khan A.-A.-K., Sany R.U., Islam S., Islam K. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19 // *Front Genet.* 2020. Vol. 11. P. 765. DOI: 10.3389/fgene.2020.00765
- 84.** Khodabandehlou N., Mostafaei S., Etemadi A., et al. Human papilloma virus and breast cancer: The role of inflammation and viral expressed proteins // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. No. 1. P. 61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0
- 85.** Kim V.N. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005. Vol. 6. No. 5. P. 376–385. DOI: 10.1038/nrm1644
- 86.** Kim J.K., Kim T.S., Basu J., Jo E.K. MicroRNA in innate immunity and autophagy during mycobacterial infection // *Cell Microbiol.* 2017. Vol. 19. No. 1. P. e12687. DOI: 10.1111/cmi.12687
- 87.** Konermann S., Brigham M.D., Trevino A.E., et al. Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex // *Nature.* 2015. Vol. 517. No. 7536. P. 583–588. DOI: 10.1038/nature14136
- 88.** Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // *Int Rev Immunol.* 2011. Vol. 30. No. 1. P. 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
- 89.** Labbaye C., Spinello I., Quaranta M.T., et al. A three-step pathway comprising PLZF/miR-146a/CXCR4 controls megakaryopoiesis // *Nat Cell Biol.* 2008. Vol. 10. No. 7. P. 788–801. DOI: 10.1038/ncb1741
- 90.** Labbaye C., Testa U. The emerging role of MIR-146a in the control of hematopoiesis, immune function and cancer // *Hematol Oncol.* 2012. Vol. 5. No. 1. P. 13. DOI: 10.1186/1756-8722-5-13
- 91.** Laxton C., Brady K., Moschos S., et al. Selection, optimization, and pharmacokinetic properties of a novel, potent antiviral locked nucleic acid-based antisense oligomer targeting hepatitis C virus internal ribosome entry site // *Antimicrob Agents Chemother.* 2011. Vol. 55. No. 7. P. 3105–3114. DOI: 10.1128/AAC.00222-11
- 92.** Lee K.Y. Enterovirus 71 infection and neurological complications // *Korean Pediatr.* 2016. Vol. 59. No. 10. P. 395–401. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.395
- 93.** Lee V., Ahn C., Han J., et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing // *Nature.* 2003. Vol. 425. No. 6956. P. 415–419. DOI: 10.1038/nature01957
- 94.** Lenassi M., Cagney G., Liao M., et al. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD4+ T cells // *Traffic.* 2010. Vol. 11. No. 1. P. 110–122. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2009.01006.x
- 95.** Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets // *Cell.* 2005. Vol. 120. No. 1. P. 15–20. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035
- 96.** Li H., Xie S., Liu M., et al. The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis // *Int Oncol.* 2014. Vol. 45. No. 1. P. 197–208. DOI: 10.3892/ijo.2014.2415
- 97.** Li L., Chen X.P., Li Y.J. MicroRNA-146a and human disease // *Scand Immunol.* 2010. Vol. 71. No. 4. P. 227–231. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02383.x
- 98.** Li Y., Kowdley K.V. MicroRNAs in common human diseases // *Genomics, Proteomics Bioinform.* 2012. Vol. 10. No. 5. P. 246–253. DOI: 10.1016/j.gpb.2012.07.005
- 99.** Li Z., Rana T.M. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges // *Nat Rev Drug Discov.* 2014. Vol. 13. No. 8. P. 622–638. DOI: 10.1038/nrd4359

- 100.** Liao Y., Li H., Cao H., et al. Therapeutic silencing miR-146b-5p improves cardiac remodeling in a porcine model of myocardial infarction by modulating the wound reparative phenotype // *Protein Cell*. 2021. Vol. 12. No. 3. P. 194–212. DOI: 10.1007/s13238-020-00750-6
- 101.** Liew F.Y., Xu D., Brint E.K., O'Neill L.A. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses // *Nat Rev Immunol*. 2005. Vol. 5. No. 6. P. 446–458. DOI: 10.1038/nri1630
- 102.** Lin S.-L., Chiang A., Chang D., Ying S.-Y. Loss of miR-146a function in hormone-refractory prostate cancer // *RNA*. 2008. Vol. 14. No. 3. P. 417–424. DOI: 10.1261/rna.874808
- 103.** Lin Y., Bai L., Chen W., Xu S. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy // *Expert Opin Ther Targets*. 2010. Vol. 14. No. 1. P. 45–55. DOI: 10.1517/14728220903431069
- 104.** Liu C., Zhou Q., Li Y., et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases // *ACS Cent Sci*. 2020. Vol. 6. No. 3. P. 315–331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272
- 105.** Liu Z., Zhang X., Yu Q., He J.J. Exosome-associated hepatitis C virus in cell cultures and patient plasma // *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. Vol. 455. No. 3–4. P. 218–222. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.10.146
- 106.** Lu D., Chatterjee S., Xiao K., et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes // *J Mol Cell Cardiol*. 2020. Vol. 148. P. 46–49. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.08.017
- 107.** Lu L.-F., Boldin M.P., Chaudhry A., et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses // *Cell*. 2010. Vol. 142. No. 6. P. 914–929. DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.012
- 108.** Ma Z., Cao Q., Xiong Y., et al. Interaction between hepatitis B virus and Toll-like receptors: Current status and potential therapeutic use for chronic hepatitis B // *Vaccine*. 2018. Vol. 6. No. 1. P. 6. DOI: 10.3390/vaccines6010006
- 109.** Ma V.J., Vang J., Fan X.L., et al. Cellular micro RNA let-7c inhibits M1 protein expression of the H1N1 influenza A virus in infected human lung epithelial cells // *Cell Mol Med*. 2012. Vol. 16. No. 10. P. 2539–2546. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01572.x
- 110.** Machlin E.S., Sarnow P., Sagan S.M. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108. No. 8. P. 3193–3198. DOI: 10.1073/pnas.1012464108
- 111.** Mallick B., Ghosh Z., Chakrabarti J. MicroRNome analysis unravels the molecular basis of SARS infection in bronchoalveolar stem cells // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4. No. 11. P. e7837. DOI: 10.1371/journal.pone.0007837
- 112.** Mao L., Wu J., Shen L., et al. Enterovirus 71 transmission by exosomes establishes a productive infection in human neuroblastoma cells // *Virus Genes*. 2016. Vol. 52. No. 2. P. 189–194. DOI: 10.1007/s11262-016-1292-3
- 113.** Maracy M.R., Mostafaei S., Moghoofei M., Mansourian M. Impact of HIV risk factors on survival in Iranian HIV-infected patients: A Bayesian approach to retrospective cohort // *HIV AIDS Rev*. 2017. Vol. 16. No. 2. P. 100–106. DOI: 10.5114/hivar.2017.68117
- 114.** Marchi R., Sugita B., Ariana Centa A., et al. The role of microRNAs in modulating SARS-CoV-2 infection in human cells: a systematic review // *Infect Genet Evol*. 2021. Vol. 91. ID104832. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104832
- 115.** McMahon B.J. Natural history of chronic hepatitis B. Clinical implications // *Medscapej Med*. 2008. Vol. 10. No. 4. P. 91.
- 116.** Mashouri L., Vousefi H., Aref A.R., et al. Exosomes: Composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance // *Mol Cancer*. 2019. Vol. 18. No. 1. P. 75. DOI: 10.1186/s12943-019-0991-5
- 117.** Moghoofei M., Mostafaei S., Ashraf-Ganjouei A., et al. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis // *Microb Pathog*. 2018. Vol. 114. P. 436–443. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.014
- 118.** Moghoofei M., Bokharaei-Salim F., Esghaei M., et al. MicroRNAs 29, 150, 155, 223 level and their relation to viral and immunological markers in HIV-1 infected naive patients // *Future Virol*. 2018. Vol. 13. No. 9. P. 637–645. DOI: 10.2217/fvl-2018-0055
- 119.** Moghoofei M., Monavari S.H., Mostafaei S., et al. Prevalence of influenza A infection in the Middle East: A systematic review and meta-analysis // *Clin Respir*. 2018. Vol. 12. No. 5. P. 1787–1801. DOI: 10.1111/crj.12758
- 120.** Moghoofei M., Mostafaei S., Nesaei A., et al. Epstein-Barr virus and thyroid cancer: The role of viral expressed proteins // *Cell Physiol*. 2019. Vol. 234. No. 4. P. 3790–3799. DOI: 10.1002/jcp.27144
- 121.** Hendrix C.W. HIV Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis: Development Challenges and Pipeline Promise // *Clin Pharmacol Ther*. 2018. Vol. 104. No. 6. P. 1082–1097. DOI: 10.1002/cpt.1227
- 122.** Motawi T.K., Shaker O.G., El-Maraghy S.A., Senousy M.A. Serum microRNAs as potential biomarkers for early diagnosis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Egyptian patients // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No. 9. P. e0137706. DOI: 10.1371/journal.pone.0137706
- 123.** Motsch N., Pfuhl T., Mrazek J., et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) induces the expression of the cellular microRNA miR-146a // *RNA Biol*. 2007. Vol. 4. No. 3. P. 131–137. DOI: 10.4161/rna.4.3.5206
- 124.** Nahand J.S., Taghizadeh-boroujeni S., Karimzadeh M., et al. microRNAs: New prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer // *Cell Physiol*. 2019. Vol. 234. No. 10. P. 17064–17099. DOI: 10.1002/jcp.28457
- 125.** Neumann G., Kawaoka V. Transmission of influenza A viruses // *Virology*. 2015. Vol. 479. P. 234–246. DOI: 10.1016/j.virol.2015.03.009
- 126.** Ng J., Wu J. Hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and differences // *Hepat Mon*. 2012. Vol. 12. No. 10 HCC. P. e7635. DOI: 10.5812/hepatmon.7635
- 127.** Nowicki M., Szemraj J., Wierzbowska A., et al. miRNA-15a, miRNA-16, miRNA-126, miRNA-146a, and miRNA-223 expressions in autologous hematopoietic stem cell transplantation and their impact on engraftment // *Eur J Haematol*. 2018. Vol. 100. No. 5. P. 426–435. DOI: 10.1111/ejh.13036
- 128.** O'Connell R.M., Baltimore D. Chapter six – microRNAs and hematopoietic cells development. Hornstein E. (editor). *Current topics in developmental Biology*. Academic Press, 2012. P. 145–174. DOI: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9
- 129.** O'Connell R.M., Rao D.S., Chaudhuri A.A., et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder // *J Exp Med*. 2008. Vol. 205. No. 3. P. 585–594. DOI: 10.1084/jem.20072108

- 130.** Ongradi J. Herpesviridae. Semmelweis University, Hungary, 2016.
- 131.** Park M., Hong J. Roles of NF- κ B in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches // *Cell*. 2016. Vol. 5. No. 2. P. 15. DOI: 10.3390/cells5020015
- 132.** Pathinayake P., Hsu A., Wark P. Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71 // *Viruses*. 2015. Vol. 7. No. 12. P. 6613–6630. DOI: 10.3390/v7122961
- 133.** Pedersen L.M., Cheng G., Wieland S., et al. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism // *Nature*. 2007. Vol. 449. No. 7164. P. 919–922. DOI: 10.1038/nature06205
- 134.** Peer D. A daunting task: manipulating leukocyte function with RNAi // *Immunol Rev*. 2013. Vol. 253. No. 1. P. 185–197. DOI: 10.1111/imr.12044
- 135.** Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol Rev*. 2004. Vol. 202. No. 1. P. 8–32. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x
- 136.** Peta E., Cappellesso R., Masi G., et al. Down-regulation of microRNA-146a is associated with high-risk human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor overexpression in penile squamous cell carcinoma // *Hum Pathol*. 2017. Vol. 61. P. 33–40. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.10.019
- 137.** Peta E., Sinigaglia A., Masi G., et al. HPV16 E6 and E7 upregulate the histone lysine demethylase KDM2B through the c-MVCLmiR-146a-5p axis // *Oncogene*. 2018. Vol. 37. No. 12. P. 1654–1668. DOI: 10.1038/s41388-017-0083-1
- 138.** Pichler K., Schneider G., Grassmann R. MicroRNA miR-146a and further oncogenesis-related cellular microRNAs are dysregulated in HTLV-1-transformed T lymphocytes // *Retrovirology*. 2008. Vol. 5. No. 1. P. 100. DOI: 10.1186/1742-4690-5-100
- 139.** Pillai P.S., Molony R.D., Martinod K., et al. Mx1 reveals innate pathways to antiviral resistance and lethal influenza disease // *Science*. 2016. Vol. 352. No. 6284. P. 463–466. DOI: 10.1126/science.aaf3926
- 140.** Pottoo F.H., Barkat A., Ansari M.A., Javed N., et al. Nanotechnology based miRNA intervention in the therapeutic management of neuroblastoma // *Semin Cancer Biol*. 2021. Vol. 69. P. 100–108. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.017
- 141.** Pottoo F.H., Javed N., Rahman J.U., et al. Targeted delivery of miRNA based therapeutics in the clinical management of glioblastoma multiforme // *Semin Cancer Biol*. 2021. Vol. 69. P. 391–398. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.001
- 142.** Pu J., Wu S., Xie H., et al. miR-146a inhibits dengue-virus-induced autophagy by targeting TRAF6 // *Arch Virol*. 2017. Vol. 162. No. 12. P. 3645–3659. DOI: 10.1007/s00705-017-3516-9
- 143.** Punj V., Matta H., Schamus S., et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded viral FLICE inhibitory protein (vFLIP) K13 suppresses CXCR4 expression by upregulating miR-146a // *Oncogene*. 2010. Vol. 29. No. 12. P. 1835–1844. DOI: 10.1038/onc.2009.460
- 144.** Qin Z., Peruzzi F., Reiss K., Dai L. Role of host microRNAs in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus pathogenesis // *Viruses*. 2014. Vol. 6. No. 11. P. 4571–4580. DOI: 10.3390/v6114571
- 145.** Quaranta M.T., Olivetta E., Sanchez M., et al. miR-146a controls CXCR4 expression in a pathway that involves PI3F and can be used to inhibit HIV-1 infection of CD4+ T lymphocytes // *Virology*. 2015. Vol. 478. P. 27–38. DOI: 10.1016/j.virol.2015.01.016
- 146.** Ren J.P., Ving R.S., Cheng V.Q., et al. HCV-induced miR146a controls SOCS1/STAT 3 and cytokine expression in monocytes to promote regulatory T-cell development // *Viral Hepat*. 2016. Vol. 23. No. 10. P. 755–766. DOI: 10.1111/jvh.12537
- 147.** Rom S., Rom I., Passiatore G., et al. CCL8/MCP-2 is a target for mir-146a in HIV-1-infected human microglial cells // *FASEB J*. 2010. Vol. 24. No. 7. P. 2292–2300. DOI: 10.1096/fj.09-143503
- 148.** Roos M., Rebhan M.A.E., Lucic M., et al. Short loop-targeting oligoribonucleotides antagonize Lin28 and enable pre-let-7 processing and suppression of cell growth in let-7-deficient cancer cells // *Nucleic Acids Res*. 2015. Vol. 43. No. 2. P. e9. DOI: 10.1093/nar/gku1090
- 149.** Rosato P., Anastasiadou E., Garg N., et al. Differential regulation of miR-21 and miR-146a by Epstein-Barr virus-encoded EBNA2 // *Leukemia*. 2012. Vol. 26. No. 11. P. 2343–2352. DOI: 10.1038/leu.2012.108
- 150.** Ru J., Sun H., Fan H., et al. MiR-23a facilitates the replication of HSV-1 through the suppression of interferon regulatory factor 1 // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 12. P. e114021. DOI: 10.1371/journal.pone.0114021
- 151.** Rusca N., Monticelli S. MiR-146a in immunity and disease // *Mol Biol Int*. 2011. Vol. 2011. P. 1–7. DOI: 10.4061/2011/437301
- 152.** Sadri Nahand J., Bokharaei-Salim F., Salmaninejad A., et al. microRNAs: Key players in virus-associated hepatocellular carcinoma // *Cell Physiol*. 2019. Vol. 234. No. 8. P. 12188–12225. DOI: 10.1002/jcp.27956
- 153.** Sathyanarayanan A., Chandrasekaran K.S., Karunakaran D. microRNA-146a inhibits proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Vol. 480. No. 4. P. 528–533. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.054
- 154.** Sato S., Li K., Kameyama T., et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus // *Immunity*. 2015. Vol. 42. No. 1. P. 123–132. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.016
- 155.** Schoggins J.W., Wilson S.J., Panis M., et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response // *Nature*. 2011. Vol. 472. No. 7344. P. 481–485. DOI: 10.1038/nature09907
- 156.** Shah A., Singh D.P., Buch S., Kumar A. HIV-1 envelope protein gp120 up regulates CCL5 production in astrocytes which can be circumvented by inhibitors of NF- κ B pathway // *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 414. No. 1. P. 112–117. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.033
- 157.** Sharma N., Verma R., Kumawat K.L., et al. miR-146a suppresses cellular immune response during Japanese encephalitis virus-ja0ArS982 strain infection in human microglial cells // *Neuroinflammation*. 2015. Vol. 12. No. 1. P. 30. DOI: 10.1186/s12974-015-0249-0
- 158.** Sharma S., Javed M.N., Pottoo F.H., et al. Bioresponse inspired nanomaterials for targeted drug and gene delivery // *Pharm Nanotechnol*. 2019. Vol. 7. No. 3. P. 220–233. DOI: 10.2174/2211738507666190429103814
- 159.** Stanford M.M., Issekutz T.B. The relative activity of CXCR3 and CCR5 Ligands in T lymphocyte migration: Concordant and disparate activities in vitro and in vivo // *Leukoc Biol*. 2003. Vol. 74. No. 5. P. 791–799. DOI: 10.1189/jlb.1102547
- 160.** Sugano N., Chen W., Roberts M.L., Cooper N.R. Epstein-Barr virus binding to CD21 activates the initial viral promoter via

- NF- κ B induction // *Exp Med*. 1997. Vol. 186. No. 5. P. 731–737. DOI: 10.1084/jem.186.5.731
- 161.** Sun Q., Zhao X., Liu X., et al. miR-146a functions as a tumor suppressor in prostate cancer by targeting Rac1 // *Prostate*. 2014. Vol. 74. No. 16. P. 1613–1621. DOI: 10.1002/pros.22878
- 162.** Suva M.L., Riggi N., Bernstein B.E. Epigenetic reprogramming in cancer // *Science*. 2013. Vol. 339. No. 6127. P. 1567–1570. DOI: 10.1126/science.1230184
- 163.** Squadrito M.L., Etzrodt M., Oe Palma M., Pittet M.J. MicroRNA-mediated control of macrophages and its implications for cancer // *Trends Immunol*. 2013. Vol. 34. No. 7. P. 350–359. DOI: 10.1016/j.it.2013.02.003
- 164.** Svoronos M., Engelman D.M., Slack F.J. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of microRNAs in cancer // *Cancer Res*. 2016. Vol. 76. No. 13. P. 3666–3670. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- 165.** Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.-J., Baltimore D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103. No. 33. P. 12481–12486. DOI: 10.1073/pnas.0605298103
- 166.** Taganov K.D., Boldin M.P., Baltimore D. MicroRNAs and immunity: Tiny players in a big field // *Immunity*. 2007. Vol. 26. No. 2. P. 133–137. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.02.005
- 167.** Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140. No. 6. P. 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
- 168.** Terrier O., Textoris J., Carron C., et al. Host microRNA molecular signatures associated with human H1 N1 and H3N2 influenza A viruses reveal an unanticipated antiviral activity for miR-146a // *Gen Virol*. 2013. Vol. 94. No. 5. P. 985–995. DOI: 10.1099/vir.0.049528-0
- 169.** Tomita M., Tanaka V., Mori N. MicroRNA miR-146a is induced by HTLV-1 tax and increases the growth of HTLV-1-infected T-cells // *Int Cancer*. 2012. Vol. 130. No. 10. P. 2300–2300. DOI: 10.1002/ijc.25115
- 170.** Trobaugh D.W., Klimstra W.B. MicroRNA regulation of RNA replication and pathogenesis // *Trends Mol Med*. 2017. Vol. 23. No. 1. P. 80–93. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.003
- 171.** Venuti A., Musarra-Pizzo M., Pennisi R., et al. HSV-1/EGFP stimulates miR-146a expression in a NF- κ B-dependent manner in monocytic THP-1 cells // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 5157. DOI: 10.1038/s41598-019-41530-5
- 172.** Vierling J.M. The immunology of hepatitis B // *Clin Liver Dis*. 2007. Vol. 11. No. 4. P. 727–759. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.001
- 173.** Wang C., Hai Y., Liu X., et al. Prediction of high-risk types of human papillomaviruses using statistical model of protein “sequence space” // *Comput Math Methods Med*. 2015. Vol. 2015. P. 1–9. DOI: 10.1155/2015/756345
- 174.** Wang H., Flach H., Onizawa M., et al. Negative regulation of Hif1a expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210 // *Nat Immunol*. 2014. Vol. 15. No. 4. P. 393–401. DOI: 10.1038/ni.2846
- 175.** Wang H., Li X., Li T., et al. Multiple roles of microRNA-146a in immune responses and hepatocellular carcinoma // *Oneol Lett*. 2019. Vol. 18. No. 5. P. 5033–5042. DOI: 10.3892/ol.2019.10862
- 176.** Wang S., Zhang X., Ju V., et al. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting Stat1 in patients with chronic hepatitis B // *Immunol*. 2013. Vol. 191. No. 1. P. 293–301. DOI: 10.4049/jimmunol.1202100
- 177.** Weitnauer M., Mijosek V., Dalpke A. Control of local immunity by airway epithelial cells // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9. No. 2. P. 287–298. DOI: 10.1038/mi.2015.126
- 178.** Wilen C.B., Tilton J.C., Doms R.W. HIV: Cell binding and entry // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. Vol. 2. No. 8. ID a006866. DOI: 10.1101/cshperspect.a006866
- 179.** Wu S., Jiang Z.-V., Sun V.-F., et al. Microbiota regulates the TLR7 signaling pathway against respiratory tract influenza A virus infection // *Cell Microbiol*. 2013. Vol. 67. No. 4. P. 414–422. DOI: 10.1007/s00284-013-0380-z
- 180.** Xiao C., Ghosh S. NF- κ B, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses // *Adv Exp Med Biol*. 2005. Vol. 560. P. 41–45. DOI: 10.1007/0-387-24180-9_5
- 181.** Xu B., Huang Y., Niu X., et al. Hsa-miR-146a-5p modulates androgen-independent prostate cancer cells apoptosis by targeting ROCK1 // *Prostate*. 2015. Vol. 75. No. 16. P. 1896–1903. DOI: 10.1002/pros.23068
- 182.** Xu B., Wang N., Wang X., et al. MiR-146a suppresses tumor growth and progression by targeting EGFR pathway and in ap-ERK-dependent manner in castration-resistant prostate cancer // *Prostate*. 2012. Vol. 72. No. 11. P. 1171–1178. DOI: 10.1002/pros.22466
- 183.** Yan B., Wang H., Tan Y., Fu W. microRNAs in cardiovascular disease: small molecules but big roles // *Curr Top Med Chem*. 2019. Vol. 19. No. 21. P. 1918–1947. DOI: 10.2174/1568026619666190808160241
- 184.** Yan M., Yang X., Wang H., Shao Q. The critical role of histone lysine demethylase KDM2B in cancer // *Am Trans Res*. 2018. Vol. 10. No. 8. P. 2222–2233.
- 185.** Yan V., Tan KS., Li C., et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro // *Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138. No. 1. P. 276–81.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.016
- 186.** Yi E.-J., Shin Y.-J., Kim J.-H., et al. Enterovirus 71 infection and vaccines // *Clin Exp Vaccine Res*. 2017. Vol. 6. No. 1. P. 4–14. DOI: 10.7774/cevr.2017.6.1.4
- 187.** Yin L., Xhang M., He T., Chen S. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome // *J Clin Lab Anal*. 2021. Vol. 35. No. 1. P. e23571. DOI: 10.1002/jkla.23571
- 188.** Yu X., Odenthal M., Fries J. Exosomes as miRNA carriers: Formation-function-future // *Int Mol Sci*. 2016. Vol. 17. No. 12. ID2028. DOI: 10.3390/ijms17122028
- 189.** Zeng J., Gupta V.K., Jiang Y., et al. Cross-kingdom small RNAs among animals, plants and microbes // *Cells*. 2019. Vol. 8. No. 4. P. 371. DOI: 10.3390/cells8040371
- 190.** Zhang F., Sun X., Zhu V., Qin W. Downregulation of miR-146a inhibits influenza A virus replication by enhancing the type I interferon response in vitro and in vivo // *Biomed Pharmacother*. 2019. Vol. 111. P. 740–750. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.103
- 191.** Zhang J., Li S., Li L., et al. Exosome and exosomal microRNA: Trafficking, sorting, and function // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015. Vol. 13. No. 1. P. 17–24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001
- 192.** Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92. No. 5. P. 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
- 193.** Zhang X., Hou J., Lu M. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs // *Front Genet*. 2013. Vol. 4. P. 202. DOI: 10.3389/fgene.2013.00202

194. Zhan Y., Liu L., Zhao T., et al. MicroRNAs involved in innate immunity regulation in the sea cucumber: A review // *Fish Shellfish Immunol.* 2019. Vol. 95. P. 297–304. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.10.049

195. Zhang Z., Zhang C., Li F., et al. Regulation of memory CD8⁺ T cell differentiation by MicroRNAs // *Cell Physiol Biochem.* 2018. Vol. 47. No. 6. P. 2187–2198. DOI: 10.1159/000491532

196. Zhang Z., Ohto U., Shibata T., et al. Structural analysis reveals that Toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA // *Immunity.* 2016. Vol. 45. No. 4. P. 737–748. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.011

197. Zhao J., He S., Minassian A., et al. Recent advances on viral manipulation of NF- κ B signaling pathway // *Curr Opin Virol.* 2015. Vol. 15. P. 103–111. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.08.013.

REFERENCES

1. Andreeva OE, Krasil'nikov MA. The phenomenon of RNA interference in oncology: advances, problems and perspectives. *Advances in molecular oncology.* 2016;3(3):8–15. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-08-15

2. Loginov VI, Rykov SV, Fridman MV, Braga EA. Methylation of mirna genes and oncogenesis. *Biochemistry.* 2015;80(2):184–203. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297915020029

3. Nikitenko NA, Prassolov VS. Non-Viral Delivery and Therapeutic Application of Small Interfering RNAs. *Acta Naturae.* 2013;5(3): 35–53. (In Russ.) DOI: 10.32607/20758251-2013-5-3-35-53

4. Snezhkina AV, Lukyanova EN, Fedorova MS, et al. Novel genes associated with the development of carotid paragangliomas. *Molecular Biology.* 2019;53(4):547–559. DOI: 10.1134/S0026898419040141

5. Talipov OA. *Rol' metilirovaniya genov mikrORNK v prognoze lecheniya raka molochnoi zhelezy* [dissertation]. Moscow, 2020. 126 p. (In Russ.)

6. Tiguntsev VV, Ivanova SA, Serebrov VYu, Buhareva MB. Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies. *Bulletin Siberian Medicine.* 2016;15(2):112–126. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126

7. Filippova EA, Loginov VI, Pronina IV, et al. A group of hypermethylated miRNA genes in breast cancer and diagnostic potential. *Molecular Biology.* 2019;53(3):421–429. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0026898419030054

8. Abedi F, Rezaee R, Hayes AW, et al. MicroRNAs and SARS-CoV-2 life cycle, pathogenesis, and mutations: biomarkers or therapeutic agents? *Cell Cycle.* 2021;20(2):143–153. DOI: 10.1080/15384101.2020.1867792

9. Alenquer M, Amorim M. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection. *Viruses.* 2015;7(9):5066–5083. DOI: 10.3390/v7092862

10. Alkhatib G, Combadiere C, Broder C, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1 beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science.* 1996;272(5270):1955–1958. DOI: 10.1126/science.272.5270.1955

11. Anastasiadou E, Boccellato F, Vincenti S, et al. Epstein–Barr virus encoded LMP1 downregulates TCL1 oncogene through miR-29b. *Oncogene.* 2010;29(9):1316–1328. DOI: 10.1038/onc.2009.439

12. Ansari MA, Badrealam KF, Alam A, et al. Recent Nano-based therapeutic intervention of Bioactive Sesquiterpenes: Prospects in cancer therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2020;26(11):1138–1144. DOI:10.2174/1381612826666200116151522

13. Bandiera S, Pernot S, El Saghire H, et al. Hepatitis C virus-induced upregulation of microRNA miR-146a-5p in hepatocytes promotes viral infection and deregulates metabolic pathways associated with liver disease pathogenesis. *Viral.* 2016;90(14):6387–6400. DOI: 10.1128/JVI.00619-16

14. Bartosch B. Hepatitis Band C viruses and hepatocellular carcinoma. *Viruses.* 2010;2(8):1504–1509. DOI: 10.3390/v2081504

15. Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10): 1201–1208. DOI: 10.1086/656624

16. Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF- κ B activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells. *Oncogene.* 2008;27(42): 5643–5647. DOI: 10.1038/onc.2008.171

17. Bhaumik I, Kar RK, Bhunia A, Misra AK. Expedient synthesis of the pentasaccharide repeating unit of the O-antigen of *Escherichia coli* O86 and its conformational analysis. *Glycoconj J.* 2016;33(6):887–896. DOI: 10.1007/s10719-016-9687-x

18. Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: Novel regulators during the immune response. *Cell Physiol.* 2009;218(3):467–472. DOI: 10.1002/jcp.21639

19. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. *Gene Ther.* 2011;18(12):1104–1110. DOI: 10.1038/gt.2011.50

20. Bruscella P, Bottini S, Baudesson C, et al. Viruses and miRNAs: More friends than foes. *Front Microbiol.* 2017;8:824. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00824

21. Buggele WA, Johnson KE, Horvath CM. Influenza A virus infection of human respiratory cells induces primary microRNA expression. *Biol Chem.* 2012;287(37):31027–31040. DOI: 10.1074/jbc.M112.387670

22. Bukhari MMM, Mir I, Idrees M, et al. Role of MicroRNAs in Establishing Latency of Human Immunodeficiency Virus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):337–348. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020034571

23. Cameron JE, Vin Q, Fewell C, et al. Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 induces cellular MicroRNA miR-146a, a modulator of lymphocyte signaling pathways. *Viral.* 2008;82(4):1946–1958. DOI: 10.1128/JVI.02136-07

24. Castillo Ramirez JA, Urcuqui-Inchima S. Dengue virus control of type I IFN responses: A history of manipulation and control. *Interferon Cytokine Res.* 2015;35(6):421–430. DOI: 10.1089/jir.2014.0129

25. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Lee S-S. Therapeutic advances of miRNAs: a preclinical and clinical update. *J Adv Res.* 2020;28:127–138. DOI: 10.1016/j.jare.2020.08.012

26. Chang Y, Cui M, Fu X, et al. MiRNA-155 regulates lymphangiogenesis in natural killer/T-cell lymphoma by targeting BRG1. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(1):31–41. DOI: 10.1080/15384047.2018.1504721

27. Chen F, Li XF, Fu DS, et al. Clinical potential of miRNA-221 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark.* 2017;18(2):209–214. DOI: 10.3233/CBM-161671

28. Coleman CM, Wu L. HIV interactions with monocytes and dendritic cells: Viral latency and reservoirs. *Retrovirology.* 2009;6(1):51. DOI: 10.1186/1742-4690-6-51

29. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener He. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889–899. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
30. Curtale G, Citarella F, Carissimi C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood*. 2010;115(2):265–273. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225987
31. Davis-Dusenbery BN, Hata A. MicroRNA in cancer: The involvement of aberrant microRNA biogenesis regulatory pathways. *Genes Cancer*. 2010;1(11):1100–1114. DOI: 10.1177/1947601910396213
32. Ding K, Yu ZH, Yu C, et al. Effect of gga-miR-155 on cell proliferation, apoptosis and invasion of Marek's disease virus (MDV) transformed cell line MSB1 by targeting RORA. *BMC Veterinary Research*. 2020;16(1):23. DOI: 10.1186/s12917-020-2239-4
33. Deng V, Van V, Tan KS, et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs). *Exp Cell Res*. 2017;352(2):184–192. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.01.011
34. Dickey LL, Worne CL, Glover JL, et al. MicroRNA-155 enhances T cell trafficking and antiviral effector function in a model of coronavirus-induced neurologic disease. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):240. DOI: 10.1186/s12974-016-0699-z
35. Diehl N, Schaal H. Make yourself at home: viral hijacking of the PI3K/Akt signaling pathway. *Viruses*. 2013;5(12):3192–3212. DOI: 10.3390/v5123192
36. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381(6584):667–673. DOI: 10.1038/381667a0
37. Edgar JR. Q&R: What are exosomes, exactly? *BMC Biol*. 2016;14(1):46. DOI: 10.1186/s12915-016-0268-z
38. El-Ekiaby N, Hamdi N, Negm M, et al. Repressed induction of interferon-related microRNAs miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells infected with HCV genotype 4. *FEBS Open Biol*. 2012;2(1):179–186. DOI: 10.1016/j.fob.2012.07.005
39. Elbahesh H, Cline T, Baranovich T, et al. Novel roles of focal adhesion kinase in cytoplasmic entry and replication of influenza A viruses. *J Virol*. 2014;88(12):6714–6728. DOI: 10.1128/JVI.00530-14
40. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(2):35–46. DOI: 10.5114/ceh.2017.67626
41. Fu V, Zhang L, Zhang F, et al. Exosome-mediated miR-146a transfer suppresses type I interferon response and facilitates EV71 infection. *PLoS Pathog*. 2017;13(9): e1006611. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006611
42. Gangwani MR, Noel RJ, Shah A, et al. Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) induces CCL5 expression in astrocytes via PI3K and MAPK signaling pathways. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):902. DOI: 10.1186/1742-2094-10-136
43. Garchow BG, Bartulos Encinas O, Leung YT, et al. Silencing of microRNA-21 in vivo ameliorates autoimmune splenomegaly in lupus mice. *EMBO Mol Med*. 2011;3(10):605–615. DOI: 10.1002/emmm.201100171
44. Głobińska A, Pawełczyk M, Kowalski ML. MicroRNAs and the immune response to respiratory virus infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(7):963–971. DOI: 10.1586/1744666X.2014.913482
45. Gong W, Howard OL, Turpin JA, et al. Monocyte chemotactic protein-2 activates CCR5 and blocks CD4/CCR5-mediated HIV-1 entry/replication. *Biol Chem*. 1998;273(8):4289–4292. DOI: 10.1074/jbc.273.8.4289
46. Gong X, Gong W, Kuhns DB, et al. Monocyte chemotactic protein-2 (MCP-2) uses CCR1 and CCR2B as its functional receptors. *Biol Chem*. 1997;272(18):11682–11685. DOI: 10.1074/jbc.272.18.11682
47. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest*. 2013;144(6):1906–1912. DOI: 10.1378/chest.12-1944
48. Grayson MH, Holtzman MJ. Chemokine complexity: The case for CCL5. *Am Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(2):143–146. DOI: 10.1165/rcmb.f318
49. Greco O, Kivi N, Qian K, et al. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs. *PLoS One*. 2011;6(7): e21646. DOI: 10.1371/journal.pone.0021646
50. Greene W, Kuhne K, Ye F, et al. Molecular biology of KSHV in relation to AIDS-associated oncogenesis. *Cancer Treat Res*. 2007;133:69–127. DOI: 10.1007/978-0-387-46816-7_3
51. Greening DW, Gopal SK, Xu R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:72–81. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.009
52. Gui S, Chen X, Zhang M, et al. Mir-302c mediates influenza A virus-induced IFN13 expression by targeting NF-κB inducing kinase. *FEBS Lett*. 2015;589(24):4112–4118. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.11.011
53. Guinea-Viniegra J, Jiménez M, Schonhaler HB, et al. Targeting miR-21 to treat psoriasis. *Sci Transl Med*. 2014;6(225):225re1. DOI: 10.1126/scitranslmed.300809
54. Gunasekharan V, Laimins LA. Human papillomaviruses modulate microRNA 145 expression to directly control genome amplification. *Virology*. 2013;87(10):6037–6043. DOI: 10.1128/JVI.00153-13
55. Guo H, Jiang D, Ma D, et al. Activation of pattern recognition receptor-mediated innate immunity inhibits the replication of hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells. *Virology*. 2009;83(2):847–858. DOI: 10.1128/JVI.02008-08
56. Guterres A, Henrique de Azeredo Lima C, Miranda RL, et al. What is the potential of microRNAs as biomarkers and therapeutic targets in COVID-19? *Infect Gen Evol*. 2020;85:104417. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104417
57. Haasnoot J, Berkhout B. RNAi and miRNAs in infections by mammalian viruses. In: van Rij RP (editor). *Antiviral RNAi: Concepts, Methods, and Applications. Methods in Molecular Biology*. 2011;721:23–41. DOI: 10.1007/978-1-61779-037-9_2
58. Hadziyannis SJ. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int*. 2011;31(s1):129–134. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02406.x
59. Hanna J, Hossain GS, Kocerha J. The potential for microRNA therapeutics and clinical research. *Front Genet*. 2019;10:478. DOI: 10.3389/fgene.2019.00478
60. Henrich TJ, Kuritzkes DR. HIV-1 entry inhibitors: Recent development and clinical use. *Curr Opin Virol*. 2013;3(1):51–57. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.12.002
61. Hendrix CW, Collier AC, Lederman MM, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(2):1253–1262.
62. Ongradi J (editor). *Herpesviridae*. BoD-Books on Demand, Hungary, Semmelweis University; 2016. DOI: 10.5772/61923

- 63.** Hicks JA, Yoo O, Liu H-C. Characterization of the microRNAome in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected macrophages. *PLoS One*. 2013;8(12): e82054. DOI: 10.1371/journal.pone.0082054
- 64.** Hill JM, Zhao V, Clement C, et al. HSV-1 infection of human brain cells induces miRNA-146a and Alzheimer-type inflammatory signaling. *Neuroreport*. 2009;20(16):1500–1505. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283329c05
- 65.** Hirasawa K, Kim A, Han H-S, et al. Effect of p38 mitogen-activated protein kinase on the replication of encephalomyocarditis virus. *J Virol*. 2003;77(10):5649–5656. DOI: 10.1128/jvi.77.10.5649-5656.2003
- 66.** Ho B-C, Yu I-S, Lu L-F, et al. Inhibition of miR-146a prevents enterovirus-induced death by restoring the production of type I interferon. *Nat Commun*. 2014;5:3344. DOI: 10.1038/ncomms4344
- 67.** Hou J, Wang P, Lin L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2. *Immunol*. 2009;183(3):2150–2158. DOI: 10.1093/jimmunol.0900707
- 68.** Hou Z, Zhang J, Han Q, et al. Hepatitis B virus inhibits intrinsic RIG-I and RIG-G immune signaling via inducing miR146a. *Sci Rep*. 2016;6:26150. DOI: 10.1038/srep26150
- 69.** Hou ZH, Han QJ, Zhang C, et al. miR146a impairs the IFN-induced anti-HBV immune response by down regulating STAT 1 in hepatocytes. *Liver Int*. 2014;34(1):58–68. DOI: 10.1111/liv.12244
- 70.** Hu Y, Jiang L, Lai W, et al. MicroRNA-33a disturbs influenza A virus replication by targeting ARCN1 and inhibiting viral ribonucleoprotein activity. *Gen Virol*. 2016;97(1):27–38. DOI: 10.1099/jgv.0.000311
- 71.** Hu Q, Song J, Ding B, et al. miR-146a promotes cervical cancer cell viability via targeting IRAK1 and TRAF6. *Oncol Rep*. 2018;39(6):3015–3024. DOI: 10.3892/or.2018.6391
- 72.** Huang Q, Chen L, Luo M, et al. HIV-1-induced miR-146a attenuates monocyte migration by targeting CCL5 in human primary macrophages. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(7):580–589. DOI: 10.1089/AID.2017.0217
- 73.** Hurwitz SN, Nkosi D, Conlon MM, et al. CD63 regulates Epstein–barr virus LMP1 exosomal packaging, enhancement of vesicle production, and noncanonical NF- κ B signaling. *Virol*. 2017;91(5):e02251–e02216. DOI: 10.1128/JVI.02251-16
- 74.** Jaworski E, Narayanan A, Van Ouyne R, et al. Human T-lymphotropic virus type 1-infected cells secrete exosomes that contain Tax protein. *Biol Chem*. 2014;289(32):22284–22305. DOI: 10.1074/jbc.M114.549659
- 75.** Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2019;10(4): e1533. DOI: 10.1002/wrna.1533
- 76.** Iwamoto N, Butler DCD, Svrzikapa N, et al. Control of phosphorothioate stereochemistry substantially increases the efficacy of antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol*. 2017;35(9):845–851. DOI: 10.1038/nbt.3948
- 77.** Izumi KM, Kieft ED. The Epstein–Barr virus oncogene product latent membrane protein 1 engages the tumor necrosis factor receptor-associated death domain protein to mediate B lymphocyte growth transformation and activate NF- κ B. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(23):12592–12597. DOI: 10.1073/pnas.94.23.12592
- 78.** Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to Mycobacterium tuberculosis. *Eur J Immunol*. 2013;43(2):540–549. DOI: 10.1002/eji.201242804
- 79.** Kao JH. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2007;37(s1): S47–S54. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00105.x
- 80.** Kanasty R, Dorkin J, Vegas A, et al. Delivery materials for siRNA therapeutics. *Nature Mater*. 2013;12(11):967–977. DOI: 10.1038/nmat3765
- 81.** Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNAs en route to the clinic: Progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):849–864. DOI: 10.1038/nrc3166
- 82.** Kemp V, Laconi A, Cocciolo G, et al. miRNA repertoire and host immune factor regulation upon avian coronavirus infection in eggs. *Arch Virol*. 2020;165(4):835–843. DOI: 10.1007/s00705-020-04527-4
- 83.** Khan A-A-K, Sany RU, Islam S, Islam K. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet*. 2020;11:765. DOI: 10.3389/fgene.2020.00765
- 84.** Khodabandehlou N, Mostafaei S, Etemadi A, et al. Human papilloma virus and breast cancer: The role of inflammation and viral expressed proteins. *BMC Cancer*. 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0
- 85.** Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):376–385. DOI: 10.1038/nrm1644
- 86.** Kim JK, Kim TS, Basu J, Jo EK. MicroRNA in innate immunity and autophagy during mycobacterial infection. *Cell Microbiol*. 2017;19(1): e12687. DOI: 10.1111/cmi.12687
- 87.** Konermann S, Brigham MD, Trevino AE, et al. Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR–Cas9 complex. *Nature*. 2015;517(7536):583–588. DOI: 10.1038/nature14136
- 88.** Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
- 89.** Labbaye C, Spinello I, Quaranta MT, et al. A three-step pathway comprising PLZF/miR146a/CXCR4 controls megakaryopoiesis. *Nat Cell Biol*. 2008;10(7):788–801. DOI: 10.1038/ncb1741
- 90.** Labbaye C, Testa U. The emerging role of MIR-146a in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. *Hematol Oncol*. 2012;5(1):13. DOI: 10.1186/1756-8722-5-13
- 91.** Laxton C, Brady K, Moschos S, et al. Selection, optimization, and pharmacokinetic properties of a novel, potent antiviral locked nucleic acid-based antisense oligomer targeting hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3105–3114. DOI: 10.1128/AAC.00222-11
- 92.** Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications. *Korean Pediatr*. 2016;59(10):395–401. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.395
- 93.** Lee V, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415–419. DOI: 10.1038/nature01957
- 94.** Lenassi M, Cagney G, Liao M, et al. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD4+ T cells. *Traffic*. 2010;11(1):110–122. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2009.01006.x
- 95.** Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of hu-

- man genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15–20. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035
96. Li H, Xie S, Liu M, et al. The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis. *Int Oncol*. 2014;45(1):197–208. DOI: 10.3892/ijo.2014.2415
97. Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and human disease. *Scand Immunol*. 2010;71(4):227–231. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02383.x
98. Li Y, Kowdley KV. MicroRNAs in common human diseases. *Genomics, Proteomics Bioinform*. 2012;10(5):246–253. DOI: 10.1016/j.gpb.2012.07.005
99. Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(8):622–638. DOI: 10.1038/nrd4359
100. Liao Y, Li H, Cao H, et al. Therapeutic silencing miR-146b-5p improves cardiac remodeling in a porcine model of myocardial infarction by modulating the wound reparative phenotype. *Protein Cell*. 2021;12(3):194–212. DOI: 10.1007/s13238-020-00750-6
101. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(6):446–458. DOI: 10.1038/nri1630
102. Lin S-L, Chiang A, Chang D, Ying S-Y. Loss of miR-146a function in hormone-refractory prostate cancer. *RNA*. 2008;14(3):417–424. DOI: 10.1261/rna.874808
103. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(1):45–55. DOI: 10.1517/14728220903431069
104. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315–331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272
105. Liu Z, Zhang X, Yu Q, He JJ. Exosome-associated hepatitis C virus in cell cultures and patient plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(3–4):218–222. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.10.146
106. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;148:46–49. DOI: 10.1016/j.jmcc.2020.08.017
107. Lu L-F, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell*. 2010;142(6):914–929. DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.012
108. Ma Z, Cao Q, Xiong Y, et al. Interaction between hepatitis B virus and Toll-like receptors: Current status and potential therapeutic use for chronic hepatitis B. *Vaccine*. 2018;6(1):6. DOI: 10.3390/vaccines6010006
109. Ma VJ, Vang J, Fan XL, et al. Cellular micro RNA let-7c inhibits M1 protein expression of the H1N1 influenza A virus in infected human lung epithelial cells. *Cell Mol Med*. 2012;16(10):2539–2546. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01572.x
110. Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(8):3193–3198. DOI: 10.1073/pnas.1012464108
111. Mallick B, Ghosh Z, Chakrabarti J. MicroRNome analysis unravels the molecular basis of SARS infection in bronchoalveolar stem cells. *PLoS ONE*. 2009;4(11): e7837. DOI: 10.1371/journal.pone.0007837
112. Mao L, Wu J, Shen L, et al. Enterovirus 71 transmission by exosomes establishes a productive infection in human neuroblastoma cells. *Virus Genes*. 2016;52(2):189–194. DOI: 10.1007/s11262-016-1292-3
113. Maracy MR, Mostafaei S, Moghoofei M, Mansourian M. Impact of HIV risk factors on survival in Iranian HIV-infected patients: A Bayesian approach to retrospective cohort. *HIV AIDS Rev*. 2017;16(2):100–106. DOI: 10.5114/hivar.2017.68117
114. Marchi R, Sugita B, Ariana Centa A, et al. The role of microRNAs in modulating SARS-CoV-2 infection in human cells: a systematic review. *Infect Genet Evol*. 2021;91:104832. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104832
115. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. Clinical implications. *Medscapej Med*. 2008;10(4):91.
116. Mashouri L, Vousefi H, Aref AR, et al. Exosomes: Composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. *Mol Cancer*. 2019;18(1):75. DOI: 10.1186/s12943-019-0991-5
117. Moghoofei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, et al. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;114:436–443. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.014
118. Moghoofei M, Bokharaei-Salim F, Eshghaei M, et al. MicroRNAs 29, 150, 155, 223 level and their relation to viral and immunological markers in HIV-1 infected naive patients. *Future Virol*. 2018;13(9):637–645. DOI: 10.2217/fvl-2018-0055
119. Moghoofei M, Monavari SH, Mostafaei S, et al. Prevalence of influenza A infection in the Middle-East: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir*. 2018;12(5):1787–1801. DOI: 10.1111/crj.12758
120. Moghoofei M, Mostafaei S, Nesaei A, et al. Epstein-Barr virus and thyroid cancer: The role of viral expressed proteins. *Cell Physiol*. 2019;234(4):3790–3799. DOI: 10.1002/jcp.27144
121. Hendrix CW. HIV Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis: Development Challenges and Pipeline Promise. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(6):1082–1097. DOI: 10.1002/cpt.1227
122. Motawi TK, Shaker OG, El-Maraghy SA, Senousy MA. Serum microRNAs as potential biomarkers for early diagnosis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *PLoS One*. 2015;10(9): e0137706. DOI: 10.1371/journal.pone.0137706
123. Motsch N, Pfuhl T, Mrazek J, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) induces the expression of the cellular microRNA miR-146a. *RNA Biol*. 2007;4(3):131–137. DOI: 10.4161/rna.4.3.5206
124. Nahand JS, Taghizadeh-boroujeni S, Karimzadeh M, et al. microRNAs: New prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer. *Cell Physiol*. 2019;234(10):17064–17099. DOI: 10.1002/jcp.28457
125. Neumann G, Kawaoka V. Transmission of influenza A viruses. *Virology*. 2015;479:234–246. DOI: 10.1016/j.virol.2015.03.009
126. Ng J, Wu J. Hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and differences. *Hepat Mon*. 2012;12(10 HCC): e7635. DOI: 10.5812/hepatmon.7635
127. Nowicki M, Szemraj J, Wierzbowska A, et al. miRNA-15a, miRNA-16, miRNA-126, miRNA-146a, and miRNA-223 expressions in autologous hematopoietic stem cell transplantation and their impact on engraftment. *Eur J Haematol*. 2018;100(5):426–435. DOI: 10.1111/ejh.13036
128. O'Connell RM, Baltimore D. Chapter six – microRNAs and hematopoietic cells development. In: Hornstein E. (editor). *Current topics in developmental Biology*. Academic Press, 2012. P. 145–174. DOI: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9

- 129.** O'Connell RM., Rao DS., Chaudhuri AA, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder. *J Exp Med.* 2008;205(3):585–594. DOI: 10.1084/jem.20072108
- 130.** Ongradi J. *Herpesviridae*. Semmelweis University, Hungary, 2016.
- 131.** Park M, Hong J. Roles of NF-kappaB in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches. *Cell.* 2016;5(2):15. DOI: 10.3390/cells5020015
- 132.** Pathinayake P, Hsu A, Wark P. Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71. *Viruses.* 2015;7(12):6613–6630. DOI: 10.3390/v7122961
- 133.** Pedersen LM, Cheng G, Wieland S, et al. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature.* 2007;449(7164):919–922. DOI: 10.1038/nature06205
- 134.** Peer D. A daunting task: manipulating leukocyte function with RNAi. *Immunol Rev.* 2013;253(1):185–197. DOI: 10.1111/imr.12044
- 135.** Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.* 2004;202(1):8–32. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x
- 136.** Peta E, Cappellesso R, Masi G, et al. Down-regulation of microRNA-146a is associated with high-risk human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor overexpression in penile squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2017;61:33–40. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.10.019
- 137.** Peta E, Sinigaglia A, Masi G, et al. HPV16 E6 and E7 up-regulate the histone lysine demethylase KDM2B through the c-MVCLmiR-146a-5p axis. *Oncogene.* 2018;37(12):1654–1668. DOI: 10.1038/s41388-017-0083-1
- 138.** Pichler K, Schneider G, Grassmann R. MicroRNA miR-146a and further oncogenesis-related cellular microRNAs are dysregulated in HTLV-1-transformed T lymphocytes. *Retrovirology.* 2008;5(1):100. DOI: 10.1186/1742-4690-5-100
- 139.** Pillai PS, Molony RD, Martinod K, et al. Mx1 reveals innate pathways to antiviral resistance and lethal influenza disease. *Science.* 2016;352(6284):463–466. DOI: 10.1126/science.aaf3926
- 140.** Pottoo FH, Barkat A, Ansari MA, et al. Nanotechnology based miRNA intervention in the therapeutic management of neuroblastoma. *Semin Cancer Biol.* 2021;69:100–108. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.017
- 141.** Pottoo FH, Javed N, Rahman JU, et al. Targeted delivery of miRNA based therapeutics in the clinical management of glioblastoma multiforme. *Semin Cancer Biol.* 2021;69:391–398. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.001
- 142.** Pu J, Wu S, Xie H, et al. miR-146a inhibits dengue-virus-induced autophagy by targeting TRAF6. *Arch Virol.* 2017;162(12):3645–3659. DOI: 10.1007/s00705-017-3516-9
- 143.** Punj V, Matta H, Schamus S, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded viral FLICE inhibitory protein (vFLIP) K13 suppresses CXCR4 expression by upregulating miR-146a. *Oncogene.* 2010;29(12):1835–1844. DOI: 10.1038/onc.2009.460
- 144.** Qin Z, Peruzzi F, Reiss K, Dai L. Role of host microRNAs in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus pathogenesis. *Viruses.* 2014;6(11):4571–4580. DOI: 10.3390/v6114571
- 145.** Quaranta MT, Olivetta E, Sanchez M, et al. miR-146a controls CXCR4 expression in a pathway that involves PLZF and can be used to inhibit HIV-1 infection of CD4+ T lymphocytes. *Virology.* 2015;478:27–38. DOI: 10.1016/j.virol.2015.01.016
- 146.** Ren JP, Ving RS, Cheng VQ, et al. HCV-induced miR146a controls SOCS1/STAT 3 and cytokine expression in monocytes to promote regulatory T-cell development. *Viral Hepat.* 2016;23(10):755–766. DOI: 10.1111/jvh.12537
- 147.** Rom S, Rom I, Passiatore G, et al. CCL8/MCP-2 is a target for mir-146a in HIV-1-infected human microglial cells. *FASEB J.* 2010;24(7):2292–2300. DOI: 10.1096/fj.09-143503
- 148.** Roos M, Rebhan MAE, Lucic M, et al. Short loop-targeting oligoribonucleotides antagonize Lin28 and enable pre-let-7 processing and suppression of cell growth in let-7-deficient cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(2): e9. DOI: 10.1093/nar/gku1090
- 149.** Rosato P, Anastasiadou E, Garg N, et al. Differential regulation of miR-21 and miR-146a by Epstein-Barr virus-encoded EBNA2. *Leukemia.* 2012;26(11):2343–2352. DOI: 10.1038/leu.2012.108
- 150.** Ru J, Sun H, Fan H, et al. MiR-23a facilitates the replication of HSV-1 through the suppression of interferon regulatory factor 1. *PLoS One.* 2014;9(12): e114021. DOI: 10.1371/journal.pone.0114021
- 151.** Rusca N, Monticelli S. MiR-146a in immunity and disease. *Mol Biol Int.* 2011;2011:1–7. DOI: 10.4061/2011/437301
- 152.** Sadri Nahand J, Bokharai-Salim F, Salmaninejad A, et al. microRNAs: Key players in virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol.* 2019;234(8):12188–12225. DOI: 10.1002/jcp.27956
- 153.** Sathyanarayanan A, Chandrasekaran KS, Karunakaran D. microRNA-146a inhibits proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;480(4):528–533. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.054
- 154.** Sato S, Li K, Kameyama T, et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. *Immunity.* 2015;42(1):123–132. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.016
- 155.** Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature.* 2011;472(7344):481–485. DOI: 10.1038/nature09907
- 156.** Shah A, Singh DP, Buch S, Kumar A. HIV-1 envelope protein gp120 up regulates CCL5 production in astrocytes which can be circumvented by inhibitors of NF-kB pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;414(1):112–117. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.033
- 157.** Sharma N, Verma R, Kumawat KL, et al. miR-146a suppresses cellular immune response during Japanese encephalitis virus JaOArS982 strain infection in human microglial cells. *Neuroinflammation.* 2015;12(1):30. DOI: 10.1186/s12974-015-0249-0
- 158.** Sharma S, Javed MN, Pottoo FH, et al. Bioresponse inspired nanomaterials for targeted drug and gene delivery. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(3):220–233. DOI: 10.2174/2211738507666190429103814
- 159.** Stanford MM, Issekutz TB. The relative activity of CXCR3 and CCR5 Ligands in T lymphocyte migration: Concordant and disparate activities in vitro and in vivo. *Leukoc Biol.* 2003;74(5):791–799. DOI: 10.1189/jlb.1102547
- 160.** Sugano N, Chen W, Roberts ML, Cooper NR. Epstein-Barr virus binding to CD21 activates the initial viral promoter via NF-kB induction. *Exp Med.* 1997;186(5):731–737. DOI: 10.1084/jem.186.5.731
- 161.** Sun Q, Zhao X, Liu X, et al. miR-146a functions as a tumor suppressor in prostate cancer by targeting Rac1. *Prostate.* 2014;74(16):1613–1621. DOI: 10.1002/pros.22878
- 162.** Suva ML, Riggi N, Bernstein BE. Epigenetic reprogramming in cancer. *Science.* 2013;339(6127):1567–1570. DOI: 10.1126/science.1230184
- 163.** Squadrito ML, Etzrodt M, Oe Palma M, Pittet MJ. MicroRNA-mediated control of macrophages and its implica-

- tions for cancer. *Trends Immunol.* 2013;34(7):350–359. DOI: 10.1016/j.it.2013.02.003
- 164.** Svoronos M, Engelman DM, Slack FJ. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of microRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2016;76(13):3666–3670. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- 165.** Taganov KD, Boldin MP, Chang K-J, Baltimore D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(33):12481–12486. DOI: 10.1073/pnas.0605298103
- 166.** Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs and immunity: Tiny players in a big field. *Immunity.* 2007;26(2):133–137. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.02.005
- 167.** Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
- 168.** Terrier O, Textoris J, Carron C, et al. Host microRNA molecular signatures associated with human H1N1 and H3N2 influenza A viruses reveal an unanticipated antiviral activity for miR-146a. *Gen Virol.* 2013;94(5):985–995. DOI: 10.1099/vir.0.049528-0
- 169.** Tomita M, Tanaka V, Mori N. MicroRNA miR-146a is induced by HTLV-1 tax and increases the growth of HTLV-1-infected T-cells. *Int Cancer.* 2012;130(10):2300–2300. DOI: 10.1002/ijc.25115
- 170.** Trobaugh DW, Klimstra WB. MicroRNA regulation of RNA replication and pathogenesis. *Trends Mol Med.* 2017;23(1):80–93. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.003
- 171.** Venuti A, Musarra-Pizzo M, Pennisi R, et al. HSV-1/EGFP stimulates miR-146a expression in a NF- κ B-dependent manner in monocytic THP-1 cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):5157. DOI: 10.1038/s41598-019-41530-5
- 172.** Vierling JM. The immunology of hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):727–759. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.001
- 173.** Wang C, Hai Y, Liu X, et al. Prediction of high-risk types of human papillomaviruses using statistical model of protein “sequence space”. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015:1–9. DOI: 10.1155/2015/756345
- 174.** Wang H, Flach H, Onizawa M, et al. Negative regulation of Hif1a expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nat Immunol.* 2014;15(4):393–401. DOI: 10.1038/ni.2846
- 175.** Wang H, Li X, Li T, et al. Multiple roles of microRNA-146a in immune responses and hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2019;18(5):5033–5042. DOI: 10.3892/ol.2019.10862
- 176.** Wang S, Zhang X, Ju V, et al. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting Stat1 in patients with chronic hepatitis B. *Immunol.* 2013;191(1):293–301. DOI: 10.4049/jimmunol.1202100
- 177.** Weitnauer M, Mijosek V, Dalpke A. Control of local immunity by airway epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2016;9(2):287–298. DOI: 10.1038/mi.2015.126
- 178.** Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8): a006866. DOI: 10.1101/cshperspect.a006866
- 179.** Wu S, Jiang Z-V, Sun V-F, et al. Microbiota regulates the TLR7 signaling pathway against respiratory tract influenza A virus infection. *Cell Microbiol.* 2013;67(4):414–422. DOI: 10.1007/s00284-013-0380-z
- 180.** Xiao C, Ghosh S. NF- κ B, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses. *Adv Exp Med Biol.* 2005;560:41–45. DOI: 10.1007/0-387-24180-9_5
- 181.** Xu B, Huang Y, Niu X, et al. Hsa-miR-146a-5p modulates androgen-independent prostate cancer cells apoptosis by targeting ROCK1. *Prostate.* 2015;75(16):1896–1903. DOI: 10.1002/pros.23068
- 182.** Xu B, Wang N, Wang X, et al. MiR-146a suppresses tumor growth and progression by targeting EGFR pathway and in ap-ERK-dependent manner in castration-resistant prostate cancer. *Prostate.* 2012;72(11):1171–1178. DOI: 10.1002/pros.22466
- 183.** Yan B, Wang H, Tan Y, Fu W. microRNAs in cardiovascular disease: small molecules but big roles. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(21):1918–1947. DOI: 10.2174/1568026619666190808160241
- 184.** Yan M, Yang X, Wang H, Shao Q. The critical role of histone lysine demethylase KDM2B in cancer. *Am Trans Res.* 2018;10(8): 2222–2233.
- 185.** Yan V, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1): 276–81.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.016
- 186.** Yi E-J, Shin Y-J, Kim J-H, et al. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2017;6(1):4–14. DOI: 10.7774/cevr.2017.6.1.4
- 187.** Yin L, Xhang M, He T, Chen S. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1): e23571. DOI: 10.1002/jkla.23571
- 188.** Yu X, Odenthal M, Fries J. Exosomes as miRNA carriers: Formation-function-future. *Int Mol Sci.* 2016;17(12):2028. DOI: 10.3390/ijms17122028
- 189.** Zeng J, Gupta VK, Jiang Y, et al. Cross-kingdom small RNAs among animals, plants and microbes. *Cells.* 2019;8(4):371. DOI: 10.3390/cells8040371
- 190.** Zhang F, Sun X, Zhu V, Qin W. Downregulation of miR-146a inhibits influenza A virus replication by enhancing the type I interferon response in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother.* 2019;111: 740–750. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.103
- 191.** Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: Trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(1):17–24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001
- 192.** Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
- 193.** Zhang X, Hou J, Lu M. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs. *Front Genet.* 2013;4:202. DOI: 10.3389/fgene.2013.00202
- 194.** Zhan Y, Liu L, Zhao T, et al. MicroRNAs involved in innate immunity regulation in the sea cucumber: A review. *Fish Shellfish Immunol.* 2019;95:297–304. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.10.049
- 195.** Zhang Z, Zhang C, Li F, et al. Regulation of memory CD8⁺ T cell differentiation by MicroRNAs. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(6): 2187–2198. DOI: 10.1159/000491532
- 196.** Zhang Z, Ohto U, Shibata T, et al. Structural analysis reveals that Toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA. *Immunity.* 2016;45(4):737–748. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.011
- 197.** Zhao J, He S, Minassian A, et al. Recent advances on viral manipulation of NF- κ B signaling pathway. *Curr Opin Virol.* 2015;15: 103–111. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.08.013

ОБ АВТОРАХ

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

Владимир Иванович Ващенко, д-р биол. наук;
e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Petr D. Shabanov**, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor;
address: 6 Acad. Lebedes str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

Vladimir I. Vashchenko, Dr. Biol. Sci.;
e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru