

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-164-180

# ЭПИГЕНЕТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ, ПРЕДИКТИВНАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛ МИКРОРНК (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

С.О. Шарапченко<sup>1</sup>, Д.А. Великий<sup>1</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Эпигенетика – наука, изучающая изменения в экспрессии генов, не связанные с модификациями первичной структуры ДНК. Эти изменения регулируются химическими модификациями ДНК, гистонов и некодирующих РНК, формируя «эпигеном», который определяет функциональную активность генома. Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в дифференцировке клеток, развитии организма и адаптации к внешним условиям. В медицине они стали объектом пристального внимания из-за их связи с онкологическими, аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями. Молекулы микроРНК, будучи элементами эпигенетических механизмов, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, в том числе после трансплантации органов, что открывает новые горизонты для персонализированного подхода к ведению пациентов трансплантологического профиля. Совокупность прежде накопленных данных о роли микроРНК при трансплантации солидных органов свидетельствует о возможности расширения существующего арсенала диагностических критериев путем внедрения омиксных технологий в качестве вспомогательного диагностического инструмента для обеспечения эффективного функционирования трансплантированных органов. В настоящем обзоре представлены результаты систематического анализа современной литературы, посвященной клинической значимости молекул микроРНК в современной трансплантологии; показан диагностический и предиктивный потенциал отдельных микроРНК в отношении развития осложнений у реципиентов сердца, легких, почки, печени; рассмотрены современные подходы к применению микроРНК в качестве мишеней для терапии.

*Ключевые слова:* трансплантация солидных органов, микроРНК, диагностика, прогноз, биомаркеры, дисфункция, отторжение, фиброз.

# EPIGENETICS IN CLINICAL TRANSPLANTOLOGY: DIAGNOSTIC, PREDICTIVE, AND THERAPEUTIC SIGNIFICANCE OF MICRORNA MOLECULES (SYSTEMATIC REVIEW)

S.O. Sharapchenko<sup>1</sup>, D.A. Velikiy<sup>1</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Epigenetics is the study of changes in gene expression that occur without alterations in the primary DNA sequence. These changes are mediated by chemical modifications of DNA, histones, and non-coding RNAs, collectively forming the epigenome, that determines the functional activity of the genome. Epigenetic mechanisms play a fundamental role in cellular differentiation, organismal development, and adaptation to external conditions. In medicine, they have attracted considerable attention due to their involvement in the pathogenesis of oncological,

**Для корреспонденции:** Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

**Corresponding author:** Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

autoimmune, and neurodegenerative diseases. MicroRNAs (miRNAs), as key components of epigenetic mechanisms, play a critical role in controlling immune responses, including those occurring after organ transplantation. This has opened new opportunities for a personalized approach to the management of transplant recipients. Accumulating evidence on the role of miRNAs in solid organ transplantation suggests that integration of omics technologies may expand the existing arsenal of diagnostic criteria, serving as an auxiliary diagnostic tool for monitoring graft function. This systematic review presents a comprehensive analysis of the current literature on the clinical significance of miRNAs in modern transplantology. It highlights the diagnostic and predictive potential of specific miRNAs in relation to the development of complications in recipients of heart, lung, kidney, and liver transplants, and examines current approaches to the use of miRNAs as therapeutic targets.

*Keywords: solid organ transplantation, miRNAs, diagnosis, prognosis, biomarkers, dysfunction, rejection, fibrosis.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов является радикальным и наиболее эффективным методом лечения заболеваний в терминальной стадии. Вместе с тем, несмотря на непрерывное совершенствование техники оперативного вмешательства и расширение арсенала средств фармакологической поддержки, по-прежнему существует риск развития осложнений различной природы, требующих своевременной коррекции терапии [1]. Таким образом, разработка новых эффективных подходов к обеспечению длительной выживаемости трансплантата входит в круг приоритетных задач трансплантологии.

«Золотым стандартом» диагностики патологии трансплантированных органов долгие годы остается биопсия, сопряженная со всеми рисками инвазивных вмешательств. Одним из наиболее доступных путей решения проблемы ранней диагностики и лечения патологий, приводящих к дисфункции и утрате трансплантированных органов, является поиск альтернативных малоинвазивных методов скрининга, основанных на оценке содержания биомаркеров в крови или других биологических жидкостях организма [2].

Появление геномных и постгеномных технологий стало настоящим прорывом в диагностике и лечении сердечно-сосудистых, онкологических и других тяжелых заболеваний. Современные исследования направлены на изучение молекулярных механизмов индукции иммунологической толерантности, поиск новых диагностических и прогностических критериев оценки рисков [3]. Для трансплантологии научное и практическое значение имеют механизмы регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, возможность модуляции экспрессии генов.

Сравнительно молодым направлением научных изысканий является эпигенетика – раздел генетики, изучающий изменения в экспрессии генов, не связанные с модификациями первичной структуры ДНК [4]. С каждым годом число публикуемых работ, посвященных роли эпигенетики в развитии различных патологий, неуклонно растет, отражая за-

интересованность ученых и клиницистов в развитии данного направления.

В роли эффективных индикаторов и мишеней для таргетной терапии ряда социально-значимых заболеваний рассматривается класс малых некодирующих РНК (микроРНК), выступающих ключевыми регуляторами экспрессии генов [5]. Со времени открытия в 1993 году американскими генетиками Виктором Амбросом и Гэри Равканом структуры молекул микроРНК проведено немало исследований роли последних. В геноме человека открыто более двух тысяч молекул, а авторы, описавшие «фундаментальный принцип, регулирующий активность генов», были удостоены в 2024 году Нобелевской премии по физиологии и медицине. Очевидно, возможность применения микроРНК в различных областях медицины, в том числе трансплантологии, станет предметом научных разработок на ближайшие годы. Вместе с тем немногочисленные систематические обзоры, затрагивающие тему микроРНК при трансплантации солидных органов, имеют ряд ограничений дизайна исследования:

- рассматривается роль микроРНК при конкретном виде трансплантации [6];
- изучается роль микроРНК в механизмах повреждения органа в контексте различных патологий, а пациенты трансплантологического профиля являются только частью общей когорты [7];
- изучается участие микроРНК в развитии конкретного осложнения [8].

Приведенные факты указывают на актуальность всестороннего анализа новейших литературных данных о роли микроРНК в трансплантологии в совокупности с уже накопленными знаниями об участии данных молекул в сложных каскадах реакций иммунного ответа и повреждения трансплантата.

**Цель** настоящего обзора – систематизация и анализ опубликованных в научной литературе данных о молекулах микроРНК как элементах эпигенетики и клинической значимости микроРНК при трансплантации солидных органов.

## МЕТОДИКА ПОИСКА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературных данных проводился в электронных базах научного цитирования PubMed ([www/ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) и РИНЦ (<https://www.elibrary.ru>).

Для формирования поисковых запросов в РИНЦ (дата последнего поиска – 20.09.2025) были выбраны следующие комбинации ключевых слов: микроРНК\* транспл\* орган\* эпигенетик\*; microRNA\* transplant\* organ\* epigenetic\*; микроРНК\* транспл\* орган\*; microRNA\* transplant\* organ\*; микроРНК\* транспл\* печень\*; microRNA\* transplant\* liver\*; microRNA\* transplant\* renal\*; микроРНК\* транспл\* почка\*; microRNA\* transplant\* kidn\*; микроРНК\* транспл\* сердце\*; microRNA\* transplant\* heart\*; микроРНК\* транспл\* легкие\*; microRNA\* transplant\* lung\*.

Для формирования поисковых запросов в PubMed (дата последнего поиска – 25.09.2025) были выбраны: microRNA transplant organ; epigenetic transplant organ; microRNA transplant liver; microRNA transplant kidney; microRNA transplant renal; microRNA transplant heart; microRNA transplant lung.

В анализ включались полнотекстовые обзоры, метаанализы и оригинальные статьи на русском и английском языках, содержание которых раскрывало результаты изучения экспрессии различных молекул микроРНК при трансплантации солидных органов – сердца, почки, печени, легких (в клинике и на животных моделях) в контексте:

- связи микроРНК с клиническими результатами трансплантации (развитием патологических состояний/осложнений, выживаемостью);
  - диагностических, прогностических и терапевтических возможностей микроРНК;
  - оценки методик количественного измерения микроРНК и интерпретации результатов в различных локусах;
  - связи уровней микроРНК с антропометрическими и другими показателями реципиентов;
  - изучения сигнальных путей микроРНК, повреждающего и протективного воздействия на трансплантат;
  - связи микроРНК с режимом и эффективностью иммуносупрессивной терапии;
  - клинического применения.
- Критериями исключения стали:
- применение микроРНК при трансплантации клеток костного мозга, стволовых клеток;
  - метилирование ДНК;
  - модификация гистонов;
  - публикации в виде препринтов, материалов конференций;
  - дублирующиеся публикации.

Структура поиска литературных данных представлена на рис. 1.

Все публикации, полученные после ввода поисковых запросов на каждом из ресурсов, были оценены на предмет соответствия теме обзора и объединены в общий массив работ. Следующим этапом отбора стало исключение повторяющихся публикаций и работ, не соответствующих критериям включения.



Рис. 1. Блок-схема методики отбора публикаций для систематического анализа

Fig. 1. Flow diagram of the literature selection process for the systematic review

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный поисковый запрос на ресурсе eLIBRARY представил 242 работы по теме эпигенетики и 1199 публикаций по микроРНК при трансплантации органов. Поиск на ресурсе PubMed позволил выделить из общего массива научной литературы 676 публикаций с упоминанием эпигенетики и 1541 публикацию с упоминанием микроРНК.

Первые публикации по теме эпигенетики в трансплантологии датированы 1988 годом, пик числа публикуемых работ пришелся на период с 2016-го по 2020 г. (рис. 2, а). Появление работ с термином «микроРНК» фиксируется значительно позже – в 2009 году, пик числа – в 2019 г. (рис. 2, б). Следующим шагом стал отбор из результатов поиска статей, не соответствующих критериям включения, позволивший сократить общее число анализируемых публикаций до 305 работ, которые распределились по трем основным направлениям:

- эпигенетика и микроРНК при трансплантации солидных органов;
- микроРНК в диагностике и прогнозе осложнений;
- препараты на основе микроРНК, клиническое применение.

Опубликованные работы демонстрируют актуальность изучения эпигенетических механизмов, в

частности микроРНК, при развитии патологических состояний у реципиентов солидных органов. Однако, несмотря на растущий интерес исследователей к микроРНК, большинство работ, посвященных значимости этих молекул при трансплантации органов, являются поисковыми, а внедрение микроРНК в широкую клиническую практику ограничено малым числом рандомизированных и проспективных клинических исследований, отсутствием стандартизированных методов количественной оценки, а также неоднозначностью результатов различных авторов. Последнее отчасти обусловлено многочисленностью молекул микроРНК и плейотропностью их действия в различных тканях и органах.

## ЭПИГЕНЕТИКА КАК НОВОЕ НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Впервые термин «эпигенетика» был предложен английским биологом Конрадом Уоддингтоном в 1942 году для описания концепции «эпигенетического ландшафта», раскрывающего сложные динамические связи между внешней средой и геномом в процессе формирования фенотипа [9]. Воздействие факторов окружающей среды на организм приводит к формированию внутренних каскадов регуляции активности генома, способных к передаче и активации у нескольких поколений потомства. Таким образом,

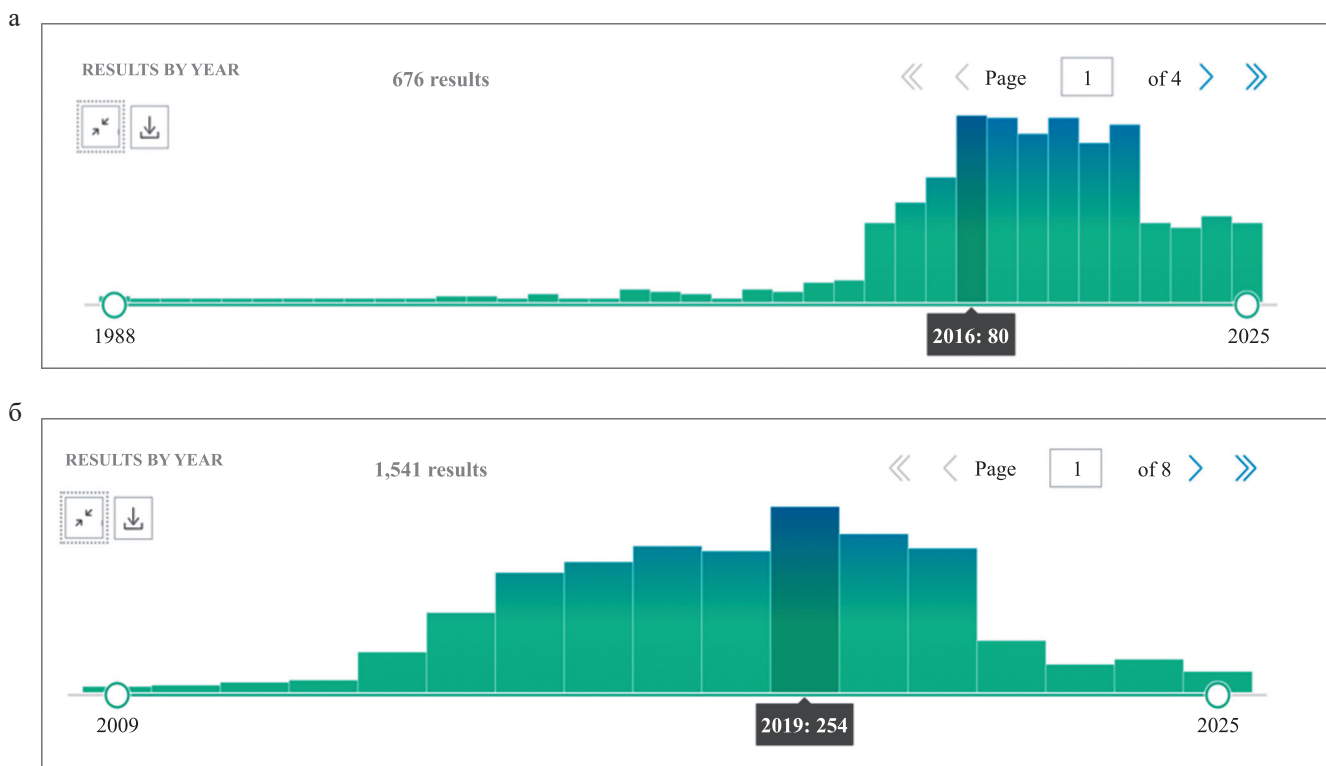


Рис. 2. Диаграмма распределения по годам массива публикаций на ресурсе PubMed по запросу: а – «epigenetic transplant organ»; б – «microRNA transplant organ»

Fig. 2. Distribution by year of publications on PubMed for the following search queries: а – «epigenetic transplant organ»; б – «microRNA transplant organ»

сохранность вида обеспечивается стабильностью генетического материала организма, а адаптация к изменяющимся условиям окружающей среды – совокупностью многообразия и разнонаправленности эпигенетических факторов, направленных на длительное программирование генной активности вплоть до «выключения» конкретных генов фенотипа [10, 11]. Широкий интерес к этой ветви генетики возник на рубеже XX и XXI веков после проведения серии экспериментов, продемонстрировавших возможность организма под воздействием факторов внешней среды наследовать активность тех или иных генов, а также способность к их «выключению» при устранении стимулирующего внешнего фактора [12].

Открытие уникальных свойств обратимости эпигенетических модификаций произвело переворот в классической генетике. Рассуждая о различиях генетики и эпигенетики, выдающийся английский биолог, нобелевский лауреат Питер Медавар говорил следующее: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает», подразумевая, что не столько унаследованный набор генов, сколько совокупность факторов внешней среды в большей степени предопределяет риск развития конкретных патологий на протяжении всей последующей жизни индивида и нескольких поколений его потомков. Доказательством данного феномена стали результаты экспериментов на плодовых мухах дрозофилах, у которых под влиянием температурных изменений внешней среды активировался один хромосомный элемент, который менял цвет глаз потомства с желтого на красный [13].

В 2004 году новозеландскими учеными Питером Глюкманом и Марком Хансоном была сформулирована так называемая гипотеза несоответствия, согласно которой, в период эмбрионального развития запускается процесс адаптации индивида к внешним условиям, позволяя эмбриону «предугадать» условия будущей жизни и максимально приспособиться к ним. В случае подтверждения прогноза сформированный фенотип станет залогом высокой выживаемости, в противном случае невостребованная адаптация может стать причиной патологии [14]. Подтверждение данной гипотезы представил голландский эпидемиолог Ламберт Люми, изучавший жизнь взрослых жителей Нидерландов, появившихся на свет во время голодной зимы 1944–1945 гг. Так, у женщин в условиях недостаточного питания в 3-м триместре беременности впоследствии родились дети со сниженными антропометрическими характеристиками. Эти же дети, выросшие и прожившие в дальнейшем всю жизнь в довольно благоприятных условиях, в зрелом возрасте в 19 раз чаще страдали ожирением, сахарным диабетом второго типа и гипертонической болезнью, чем те, что вынашивались матерями, получавшими достаточное питание [15]. Причиной этому послужил механизм пренатального

метаболического импринтинга (программирования), реализуемый именно на последних месяцах беременности и спровоцировавший внутриутробное прогнозирование голодных условий обитания и включение у плода гена, отвечающего за усиленное запасание питательных веществ. Еще более примечательным стал факт наследования уже следующим поколением как антропометрических характеристик своих «недокормленных» в утробе родителей, так и частоты развития заболеваний во взрослом возрасте.

Описанные фундаментальные открытия позволили по-новому взглянуть на проблему распространенных заболеваний с учетом их генетической или эпигенетической природы, а значит, и перспектив обратимости патологических процессов, что в масштабах национального здравоохранения приобретает колоссальное значение. На сегодняшний день получены убедительные данные о связи эпигенетических нарушений с развитием онкологических, метаболических и аутоиммунных заболеваний.

## СТАНОВЛЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЭПИГЕНЕТИКИ

Развитие эпигенетики в России складывалось весьма непросто, тем не менее наши соотечественники внесли значительный вклад в это перспективное направление. Пионером тогда еще советской эпигенетики по праву считают Б.Ф. Ванюшина (1933–2019 гг.), чьи работы стали прочной научной базой для современных исследований в области геронтологии, онкологии и биотехнологий. Уже в начале 1970-х Ванюшин и его команда одними из первых в мире доказали, что метильные группы, присоединяющиеся к цитозину в ДНК, играют важнейшую роль в подавлении активности генов, а паттерны метилирования зависят от внешних факторов (стресс, питание и др.) и меняются в ходе развития организма. Также был открыт механизм гипометилирования ДНК при развитии онкологических заболеваний, заключающийся в нарушении процесса метилирования в опухолевых клетках и приводящий к активации онкогенов [16]. Именно это революционное открытие предвосхитило современные исследования роли эпигенома в онкогенезе. Идеи о связи метилирования и рака, выдвинутые в конце прошлого столетия, стали основой для разработки ДНК-метилтрансферазных ингибиторов (например, азацитидина), используемых сегодня в лечении лейкозов. Позже, в 1980-х, Ванюшиным был описан и механизм накопления в клетках с возрастом ошибок метилирования, нарушающих работу генов и связанных со старением; сформулирована концепция возрастзависимого метилирования [17].

Параллельно с этим в нашей стране успешно изучалась эпигенетика стресса растений и животных в целях повышения эффективности сельского хозяйс-

тва. Эксперименты В.В. Хлебовича (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) продемонстрировали влияние экстремальных внешних условий (засуха, холод) на наследуемость активности генов у сельскохозяйственных культур [18]. В результате серии экспериментов был выведен сорт пшеницы, устойчивый к засолению почв, но главное – стала очевидна возможность так называемого перепрограммирования эпигенома [19].

В начале XXI века как в России, так и во всем мире произошел настоящий технологический скачок – с появлением методов тотального секвенирования геномов, позволяющих проводить картирование белков, значительно расширилось понимание эпигенетических механизмов, определившее вектор новых исследований в мировой медицине и биологии.

## КЛЮЧЕВЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Эпигенетические механизмы регулируют развитие организма и дифференцировку клеток, обеспечивают гибкость и адаптивность генома, позволяя клеткам реагировать на изменения окружающих условий через биохимические реакции, контролируемые конкретными ферментами [20]. Дисрегуляция эпигенетических процессов тесно связана с развитием самых различных патологий.

Выделяют три главных механизма эпигенетических модификаций: геномный, заключающийся в метилировании ДНК при участии ферментов; протеомный (посттрансляционные изменения гистонов в их неструктурированных N-концевых доменах); транскриптомный (регуляция экспрессии генов посредством молекул микроРНК). Все эти процессы не только взаимно влияют на структурную и функциональную организацию хроматина, но и дублируют друг друга, тем самым обеспечивая надежность передачи эпигенетических сигналов.

*Метилирование ДНК* – процесс присоединения метильной группы (CH<sub>3</sub>) к цитозину при наличии комплементарного ему гуанина с образованием двух нуклеотидов, разделенных фосфатом (CpG). Биологическая роль данного процесса состоит в подавлении транскрипции транспозонов (так называемых прыгающих генов, составляющих до 45% генома человека), неконтролируемая активность которых приводит к дестабилизации генома, хромосомным аномалиям, иммунодефициту и онкотрансформации клеток [20]. Будучи центральным эпигенетическим механизмом, метилирование сайтов CpG обеспечивает стабильность генома, контролируя активность транспозонов и обеспечивая долговременное «выключение» генов, критичных для нормального развития и функционирования организма.

*Модификация гистонов* – регуляторный механизм, который связан с модификацией белков (гистонов), отвечающих за упаковку ДНК в ядре, формирование

структуры хроматина и регуляцию активности генов. Гистоны регулируют доступность отдельных участков ДНК для транскрипции, тогда как от различных модификаций гистонов, к которым относят метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование, зависит плотность упаковки ДНК (сворачивания хроматина) и транскрипция отдельных участков генома [12, 21]. Различные комбинации таких модификаций составляют так называемые гистоновые коды, регулирующие тканеспецифическую экспрессию генов.

*Молекулы микроРНК.* Еще один эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов реализуется посредством РНК-интерференции при участии малых некодирующих молекул микроРНК, длина которых составляет 18–25 нуклеотидов. МикроРНК являются относительно устойчивой структурой, свободно циркулирующей в тканях и биологических жидкостях организма. По разным оценкам, количество молекул микроРНК в организме человека может достигать 37 тысяч, каждая из которых способна блокировать сразу несколько генов, создавая сложную сеть молекулярных взаимодействий.

## ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Известно, что эпигенетическая дисрегуляция прямо или косвенно связана с развитием различных патологических состояний. В данной парадигме изучение возможностей практического применения эпигенетических критериев в области трансплантации органов и тканей звучит весьма многообещающе, а поиск новых эпигенетических маркеров отторжения и ремоделирования трансплантированных органов может рассматриваться как перспективный путь решения проблемы ранней диагностики и прогнозирования осложнений после трансплантации.

Теория возрастзависимого метилирования [22] нашла подтверждение в работах ученых по всему миру и стала основой для создания в 2013 г. американским биологом С. Хорватом алгоритма оценки биологического возраста тканей и органов, основанного на анализе 353 участков ДНК и получившего название эпигенетических часов [23, 24]. Было показано, что темп старения органов и тканей может не коррелировать с хронологическим возрастом организма. Проекция данной идеи на область трансплантации органов позволяет предположить, что эпигенетически определенный «биологический возраст» органа может рассматриваться в качестве перспективного самостоятельного критерия отбора доноров, прогноза результатов трансплантации и фактора, определяющего тактику послеоперационного ведения реципиента.

Изучение связи микроРНК с паранатозом, механизмом запрограммированной гибели клеток, органов и тканей, также показало большие перспективы. Выявлена взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК до трансплантации, путями биологи-

ческого старения клеток и клиническими исходами трансплантации, что подтверждает состоятельность идеи малоинвазивного дооперационного прогнозирования исходов у реципиентов сердца, почек, печени и легких [25].

Пациенты после трансплантации органов получают пожизненно иммуносупрессивную терапию для предотвращения отторжения, что сопряжено с риском развития злокачественных новообразований и других нежелательных побочных эффектов в отдаленные сроки после трансплантации. Ключевым в данном процессе является эпигенетическое «молчание» генов-супрессоров опухолей, реализуемое через гиперметилирование их промоторов [26]. Современные исследования фокусируются на разработке безопасных эпигенетических препаратов и биомаркеров для ранней диагностики онкологических заболеваний, в том числе обусловленных длительным приемом иммуносупрессивных препаратов, что крайне актуально для пациентов трансплантологического профиля.

Понимание сложных взаимосвязей эпигенетических aberrаций с реакциями иммунного ответа и развитием патологических состояний при пересадке органов открывает пути для персонализированной таргетной терапии, направленной на индивидуальную долговременную коррекцию эпигенома реципиента [27, 28].

## МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ПАТОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Качественно новым шагом в ранней диагностике осложнений после трансплантации органов явилось исследование потенциальных биомаркеров на дотрансплантационном уровне. В этом смысле транскриптомный анализ позволит выявить профили экспрессии молекул микроРНК, способные не только стратифицировать пациентов в соответствии с иммунологическим риском отторжения или толерантности, но и дифференцировать тип отторжения, предоставляя клиницистам ценную информацию относительно стратегии лечения и показаний к проведению внеплановых инструментальных обследований (биопсия) [29, 30].

Все большее число авторов показывают значение микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях и остром отторжении трансплантированных органов [31, 32]. Поскольку микроРНК модулируют ключевые сигнальные пути, динамика отдельных молекул в тканях донорских органов или в биологических жидкостях реципиентов коррелирует с наличием и выраженностью повреждения трансплантата.

Отмечено изменение профиля молекул микроРНК не только в плазме и сыворотке крови, но и в образцах ткани трансплантата, полученных при биопсии

у реципиентов с острым клеточным отторжением. Тот факт, что некоторые микроРНК происходят из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, позволяет предполагать возможность прогнозирования отторжения еще до развития процесса повреждения органа [33].

Всегда существует риск, что показатели концентрации биомаркеров могут изменяться под действием различных неспецифических факторов, однако изменение профиля циркулирующих микроРНК при отторжении солидных органов, реализованном посредством отдельных сигнальных путей, указывает на возможность воздействия на последние с терапевтической и профилактической целью [34].

В табл. 1 представлены основные результаты исследований, показавших клиническую значимость экспрессии микроРНК при развитии осложнений различного генеза после трансплантации сердца, легких, почки, печени.

Ежегодно исследователям открываются новые микроРНК, значимые для диагностики и прогноза различных осложнений после трансплантации. Примечателен тот факт, что механизмы развития отторжения в различных солидных органах сопровождаются экспрессией разных микроРНК, или наоборот – экспрессия конкретной молекулы ассоциирована с целым рядом патологических процессов в различных группах пациентов, что подтверждается результатами многих авторов.

Анализ результатов последних лет показал, что большинство работ по изучению микроРНК относятся к реципиентам сердца и почки, далее следует печень. Меньше всего работ посвящено трансплантации легких, что, вероятно, связано как с общим числом трансплантаций легких, так и со сложностью оценки состояния легочного трансплантата, а значит, и верификацией полученных результатов.

В отношении трансплантированного сердца описано несколько десятков различных микроРНК, связанных с развитием острого отторжения, величина экспрессии которых по большей части измеряется с применением метода ПЦР в образцах плазмы или сыворотки крови реципиентов в различные сроки после трансплантации. Различия в материале, использованном для исследования, обусловлены особенностями реагентов, выпускаемых различными производителями для количественной оценки экспрессии микроРНК.

Наиболее встречаемые из них: miR-10a, miR-31, miR-92a, miR-155 [35, 44]. Sukma Dewi и другие авторы установили, что уровни miR-142-3p, miR-144-3p, miR-101, miR-326 и miR-101-3p также позволяют выделять пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением [6, 37, 41].

В многочисленных работах О.П. Шевченко и соавт. показана диагностическая значимость miR-101 и

Таблица 1

**Основные результаты исследований клинического значения микроРНК при трансплантации  
солидных органов (сердца, легких, почки, печени)**

**Key findings on the clinical significance of miRNAs in solid organ transplantation  
(heart, lungs, kidney, liver)**

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
<b>Сердце</b>					
1	Duong Van Huyen J.P. et al. [35]	2014	miR-10a miR-31 miR-92a miR-155	Сыворотка крови, ткани трансплантата	Диагностика отторжения
2	Singh N. et al. [36]	2015	miR-126 miR-200	Плазма крови	Прогноз развития васкулопатии
3	Sukma Dewi I. et al. [37]	2017	miR-142-3p miR-101-3p	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
4	Neumann A. et al. [38]	2017	miR-628-5p	Плазма крови	Диагностика васкулопатии
5	Великий Д.А. и соавт. [39]	2020	miR-101 miR-27	Плазма крови	Диагностика острого отторжения
6	Шевченко О.П. и соавт. [40]	2021	miR-27 miR-339	Плазма крови	Диагностика фиброза миокарда
7	Pérez-Carrillo L. et al. [41]	2022	miR-144-3p	Сыворотка крови	Диагностика и прогноз острого клеточного отторжения
8	Shevchenko O. et al. [42]	2022	miR-424	Плазма крови	Диагностика грамотрицательной бактериемии
9	Шевченко О.П. и соавт. [43]	2023	miR-101	Плазма крови	Дооперационный прогноз отторжения
10	Bansal S. et al. [44]	2024	miR-155	Плазма крови	Диагностика отторжения
<b>Легкие</b>					
11	Gharib S.A. et al. [45]	2015	117 молекул микроРНК	Клетки эпителия	Диагностика острого клеточного отторжения
12	Zhu L. et al. [46]	2018	miR-199b-5p	Плазма крови	Противовоспалительный эффект при отторжении
13	Dong M. et al. [47]	2019	miR-27a-3p	Ткани трансплантата	Диагностика хронического отторжения, окклюзионного бронхиолита
14	Palleschi A. et al. [48]	2020	let-7f-5p miR-146b-3p miR-22-5p miR-29c-5p miR-362-5p miR-452-5p	Бронхоальвеолярный лаваж	Диагностика острого дистресс- синдрома, дисфункции трансплантата
15	Shevchenko O. et al. [49]	2021	miR-339	Плазма крови	Диагностика обструкции бронха
16	Dong M. et al. [50]	2023	miR-27a-3p	Плазма крови	Диагностика и прогноз синдрома облитерирующего бронхиолита
17	Yang J. et al. [51]	2025	miR-124-3p	Плазма крови	Диагностика острого повреждения
<b>Почка</b>					
18	Danger R. et al. [52]	2013	miR-142-5p	Плазма крови	Диагностика хронического гуморального отторжения
19	Sui W. et al. [53]	2014	miR-181a miR-483-5p miR-557	Сыворотка крови	Прогноз и диагностика отторжения
20	Vahed S.Z. et al. [54]	2017	miR-150 miR-192 miR-200b miR-423-3p	Плазма крови	Диагностика хронической дисфункции
21	Cabral A. et al. [55]	2019	miR-27a-5p miR-331-3p miR-885-5p	Сыворотка крови	Прогноз толерантности к трансплантату

Продолжение табл. 1

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
22	de Necochea Campion R. et al. [56]	2025	let 7a-5p miR-29b-3p miR-99a5p miR-148b-3p miR-148a-3p	Перфузат	Прогноз дисфункции трансплантата
Печень					
23	Wei L. et al. [57]	2013	miR-21 miR-155	Плазма крови	Диагностика отторжения
24	Ruiz P. et al. [58]	2020	miR-122 miR-155 miR-181	Плазма крови	Диагностика острого клеточного отторжения
25	Koch P.F. et al. [6]	2024	miR-483-3p miR-885-5p	Плазма крови, ткани органа	Диагностика острого клеточного отторжения
26	Julian J. et al. [59]	2025	miR-122-5p miR-181a-5p miR-101155-5p	Плазма крови	Диагностика отторжения
27	Anam M. et al. [60]	2025	miR-452-5p miR-224-5p	Перфузат	Диагностика и прогноз отторжения
Оценка различных органов в одном исследовании					
28	Zhou M. et al. [61]	2016	Печень: miR-22 miR-125b miR-99a miR-192	Ткани органа	Прогноз дисфункции трансплантата
			Сердце: miR-1 miR-133a miR-296 miR-208 miR-499	Ткани органа	Диагностика и прогноз сердечно-сосудистых событий
			Почка: miR-126 miR-152 miR-182 miR-192 miR-194 miR-204 miR-215 miR-216	Моча	Диагностика дисфункции, рака
			Легкие: let-7b miR-16 miR-26a miR-92 miR-125a miR-125b miR-200c	Ткани органа	Диагностика фиброза тканей, рака
29	Harris A., Krams S.M., Martinez O.M. [62]	2010	Почка: miR-142-5p miR-155 miR-223	Ткани органа	Прогноз рака
			Печень: miR-155	Ткани органа	Прогноз отторжения
30	Mas V.R. et al. [63]	2013	Печень: miR-30e miR-296	Перфузат	Диагностика дисфункции
			Почка: miR-142-5p miR-155 miR-223	Моча	Прогноз отторжения

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
31	Amrouche L., Rabant M., Anglicheau D. [64]	2014	Сердце: miR-133a miR-133b miR-208a	Плазма крови	Диагностика сердечно-сосудистых событий
			Печень: miR-30b miR-34a miR-155 miR-222 miR-361 miR-455	Плазма крови	Диагностика фиброза
			Почка: miR-99a miR-200b miR-200 miR-142-3p	Моча	Прогноз фиброза
32	Hamdorf M., Kawakita S., Everly M. [65]	2017	Сердце: miR-326 miR-142-3p miR-101	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
			Печень: miR-122 miR-148a miR-194	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
			Легкие: miR-126 miR-146a	Сыворотка крови	Диагностика отторжения

miR-27 при развитии острого отторжения трансплантационного сердца, более того, измерение уровня miR-101 позволяет прогнозировать отторжение еще на этапе дооперационного обследования потенциального реципиента [39, 43]. Кроме того, изменение экспрессии miR-27 отмечалось и при развитии фиброза миокарда, наряду с miR-339 [40].

N. Singh et al. отмечают связь экспрессии miR-126 и miR-200 в образцах плазмы крови реципиентов с развитием васкулопатии трансплантационного сердца, показав возможности прогнозирования данной патологии.

Информативной оказалась оценка динамики уровня miR-424 в образцах плазмы крови реципиентов сердца и легких при развитии грамтрицательной бактериемии, вызванной антибиотикорезистентными грамтрицательными бактериями, представляющими существенную угрозу тяжелых инфекционных осложнений с неблагоприятным исходом для иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся реципиенты органов, нуждающиеся в пожизненной иммуносупрессивной терапии [42]. В данной работе авторы показали значимое повышение уровня miR-424 при обнаружении возбудителя в посевах крови.

Диагностика отторжения и фиброза легких является принципиально сложным вопросом в трансплан-

тологии, поскольку проведение трансбронхиальной биопсии для верификации патологического процесса и связанной с ним дисфункции представляется особенно травматичной процедурой, сопряженной с высоким риском кровотечений, бактериальной и грибковой инвазии и других нежелательных событий. В этом контексте разработка малоинвазивных методов мониторинга отторжения или иных структурных изменений является крайне важной.

A. Palleschi et al. было показано участие let-7f-5p, miR-146b-3p, miR-22-5p, miR-29c-5p, miR-362-5p, miR-452-5p в диагностике острого дистресс-синдрома и дисфункции трансплантата. Уровень микроРНК анализировался в образцах бронхоальвеолярного лаважа [48].

Попытки найти индикаторы острого клеточного отторжения были предприняты коллективом S.A. Gharib, однако найденные 117 молекул микроРНК анализировались в клетках эпителия, что не вполне отвечает критериям малоинвазивной диагностики [45], как и в работе группы M. Dong, которые выделили miR-27a-3p в качестве маркера хронического отторжения и окклюзионного бронхолита, но в образцах ткани трансплантата [47]. Позже авторы проанализировали уровни miR-27a-3p в крови реципиентов легких, доказав диагностическую и пре-

диктивную значимость этой микроРНК в отношении синдрома облитерирующего бронхиолита [50].

Исследования L. Zhu и J. Yang отражают участие молекул miR-199b-5p и miR-124-3p в развитии острого повреждения и отторжения легочного трансплантата, основываясь на результатах анализа экспрессии в крови реципиентов [46, 51].

Подробно изучена роль miR-339 в развитии фиброза тканей, эти данные стали основой для новых данных об участии miR-339 в развитии обструкции бронхов трансплантированных легких. Авторы показали значительное повышение уровня miR-339 в плазме крови реципиентов легких при развитии структурных изменений трансплантата и стенозе бронхов, верификация которого производится по результатам инвазивной процедуры видеобронхоскопии [49]. Также авторы отмечают, что эффективность теста на микроРНК значительно выше в комбинации с измерением протеомного биомаркера галектина-3.

Изучение значимости микроРНК при трансплантации почки демонстрирует широкое разнообразие локусов для анализа, включающее непосредственно ткани органа, плазму и сыворотку крови, перфузат трансплантата и мочу.

В работе W. Sui проанализированные микроРНК позволили выделить miR-181a, miR-483-5p, miR-557 в качестве эффективных маркеров крови для диагностики и прогноза отторжения пересаженной почки [53]. Идентификация хронической формы отторжения, по мнению Danger et al., возможна путем анализа miR-142-5p в плазме крови [52].

L. Amrouche et al. продемонстрировали связь miR-142-3p, а также miR-99a, miR-200b и miR-200 в моче с фиброзом нефротрансплантата [64]. В исследованиях V.R. Mas и A. Harris отражена связь miR-142-5p с развитием отторжения и рака [62, 63].

По данным публикаций, микроРНК при трансплантации печени чаще всего изучаются в плазме крови реципиентов или перфузате трансплантата. Среди наиболее значимых для выявления отторжения можно выделить широкий круг молекул: miR-122, miR-155, miR-181, miR-224-5p, miR-483-3p, miR-452-5p, miR-885-5p [6, 57–60]. В качестве маркера фиброза пересаженной печени исследователи указывают miR-30b, miR-34a, miR-155, miR-222, miR-361, miR-455 [64].

В отечественной литературе данных об особенностях регуляции микроРНК у реципиентов солидных органов существенно меньше в сравнении с зарубежными коллегами, а львиная доля работ российских ученых по теме малых молекул посвящена значимости микроРНК при лечении рака. Таким образом, лишь единичные учреждения в РФ занимаются изучением микроРНК у реципиентов органов, и лидером среди них выступает ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, долгие

годы занимающееся созданием малоинвазивных технологий скрининга и детекции осложнений [66–68]. Изложенные данные отражают разнонаправленность действия различных микроРНК, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований на больших группах пациентов с целью валидации потенциальных биомаркеров и формирования специфичных диагностических панелей для каждого конкретного вида патологии и трансплантата.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКРОРНК

Открытие связи между микроРНК и множеством заболеваний послужило побудительным мотивом к изучению их потенциала в качестве нового класса лекарственных препаратов. Это привело к значительным инвестициям в междисциплинарные области исследований, такие как биология, химия и медицина, для разработки методов лечения на основе микроРНК. Так, РНК-терапия стала новым методом лечения онкологических заболеваний. Кроме того, достижения в области методов доставки РНК сыграли ключевую роль в развитии иммунотерапии, в том числе с использованием микроРНК, создав новый импульс для разработок в фармацевтической отрасли.

Разработка лекарственных препаратов на основе микроРНК является весьма перспективным направлением исследований за счет возможности прицельного воздействия на мишени, а также способности микроРНК к регуляции в пределах одного сигнального пути сразу нескольких генов, запуская сложные каскады специфических реакций организма и открывая широкие перспективы клинического применения. В этом отношении микроРНК изучены наиболее глубоко в области онкологии, и ряд препаратов на их основе проходят различные этапы клинических испытаний и регистрации [69].

На сегодняшний день среди множества молекул микроРНК, изученных в различной степени, с позиции их прикладного значения в медицине можно выделить две большие группы – миметики и антагонисты.

МикроРНК-миметики – синтетические молекулы, имитирующие функцию естественных микроРНК и представляющие собой короткие двуцепочечные РНК, которые после введения в клетку включаются в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), как и естественные микроРНК. МикроРНК-миметики способны связываться с целевыми матричными РНК и подавлять их экспрессию, что позволяет регулировать уровень определенных белков в клетке. Сегодня изучаются возможности миметиков в коррекции патологических состояний, связанных с нарушением регуляции микроРНК.

Антагонисты микроРНК – химически модифицированные олигонуклеотиды, ингибирующие целевую

микроРНК. В современной литературе часто упоминаются под терминами «anti-miRs» или «block-miRs». Антагонисты микроРНК используются для специфического ингибирования эндогенных микроРНК путем связывания с микроРНК-мишенью для нарушения трансляции. В области трансплантации органов микроРНК-терапия исследуется в целях улучшения выживаемости реципиентов, сокращения риска отторжения и ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. В табл. 2 приведены примеры использования миметиков и антагонистов микроРНК в различных областях медицины, в том числе трансплантации солидных органов; показан их терапевтический эффект.

На сегодняшний день ряд препаратов, действующих на принципе РНК-интерференции, уже одобрены Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и используются в клинической практике [82], ниже приведены международные непатентованные названия действующих веществ:

– ratisiran – для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза (одна из цепей РНК препарата связывается с молекулой матричной РНК, считанной с гена TTR, приводя к угнетению синтеза белка транстиретина);

- givosiran – для лечения острой печеночной недостаточности (малая интерферирующая РНК подавляет производство белка синтазы δ-аминолевулиновой кислоты (ALAS1) и участвует в производстве гема, действуя избирательно на клетки печени посредством углеводного маркера GalNAc и не попадая в клетки других органов) [83];
- lumasiran – для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа (нацелен на печеночный фермент гидроксикислотную оксидазу 1, снижает уровень оксалатов в моче и плазме крови);
- nedosiran – для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа (ингибирует активность печеночного фермента лактатдегидрогеназы, участвующего в образовании оксалатов);
- inclisiran – для лечения первичной гиперхолестеринемии (избирательно влияет на ген, контролирующей выработку белка пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) в печени, усиливая захват циркулирующих липопротеидов низкой плотности специфическими рецепторами гепатоцитов и снижая их концентрацию в крови) [84];
- vutrisiran – для лечения наследственной и приобретенной транстиретиновой амилоидной кар-

Таблица 2

**Препараты на основе микроРНК, области их применения и наблюдаемый терапевтический эффект**  
**MiRNA-based therapeutics: applications and observed therapeutic effects**

Автор, ссылка	Препарат	Мишень	Применение	Эффект
<b>Миметики</b>				
Ryu Y. et al. [70]	MRX34	miR-34	Лечение рака (гепатоцеллюлярная карцинома, меланома)	Противоопухолевая активность, но испытания приостановлены из-за высокой токсичности
Trang P. et al. [71]	let-7 миметики	let-7	Лечение рака легких	Подавление опухолевого роста в доклинических исследованиях
Zhao J.L. et al. [72]	miR-125a миметики	miR-125a	Лечение рака	Перепрограммирование макрофагов в микроокружении опухоли
Ramchandani D et al. [73]	miR708-NP	miR-708	Лечение рака	Подавление опухолевого роста и метастазирования
Chioccioli M. et al. [74] Montgomery R.L. et al. [75]	Remlarsen, MRG-229	miR-29	Лечение фиброза печени и легких	Восстановление уровня miR-29 и снижение фиброза в доклинических моделях
<b>Антагонисты</b>				
Montgomery R.L. et al. [76]	anti-miR-208a	miR-208a	Лечение сердечной недостаточности	Предотвращает патологическое ремоделирование сердца и активацию Mdh7 в ответ на перегрузку давлением
Thum T. et al. [77]	anti-miR-21	miR-21	Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и рака	Ингибирование фиброза и улучшение сердечной функции в доклинических исследованиях
Janssen H.L. et al. [78], Drury R.E. et al. [79], Bonneau E. et al. [80]	Миравирсен (RG-101)	miR-122	Лечение гепатита С	Снижение вирусной нагрузки у пациентов с HCV
Seto A.G. et al. [81]	Cobomarsen (MRG-106)	miR-155	Лечение кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL)	Противоопухолевая активность на фоне хорошей переносимости

диомиопатии, транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (подавляет информационную РНК, регулирующую выработку транстиретиногена, снижает уровень белка TTR в сыворотке и уменьшает количество отложений амилоидных фибрилл).

Специалистами Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) разработан уникальный в своем классе препарат на основе микроРНК, предназначенный для лечения онкологических заболеваний путем ингибирования перехода микрометастазов в макрометастазы [85]. Препарат успешно прошел доклинические испытания.

Приведенные данные демонстрируют потенциал РНК-терапии в лечении различных заболеваний путем прицельного воздействия на основе РНК-интерференции, что в перспективе может быть направлено на решение проблемы отторжения у реципиентов солидных органов.

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С каждым годом растет число исследований, посвященных регуляции гомеостаза и иммунного ответа с помощью микроРНК, однако сохраняется существенный пробел в представлениях о вкладе отдельных микроРНК в патогенез посттрансплантационных осложнений, что обусловлено рядом методологических и технологических трудностей, сопровождающих изучение микроРНК. Немногие препараты дошли до клинических испытаний, отдельные из которых были приостановлены ввиду обнаружившейся токсичности препаратов. Осложняет изучение микроРНК и факт их вовлеченности в широкий спектр сигнальных путей с взаимным влиянием, что создает неоднозначность в определении мишеней, а значит, и рисков нежелательных сопутствующих эффектов. В этом контексте актуальны дальнейшие исследования по усовершенствованию методов адресной доставки препаратов и оптимизации их дозировки для достижения терапевтической эффективности при минимальных побочных эффектах.

Геномные технологии открыли возможность для поиска новых эффективных биомаркеров патологии трансплантированных органов. Растущее количество публикаций способствовало формированию больших массивов данных, а развитие информационных технологий создало условия для их системного анализа с применением алгоритмов машинного обучения. Совершенствование методик интерпретации результатов позволило обобщить и проанализировать огромные объемы медицинской информации и выделить множество неочевидных закономерностей, заслуживающих внимания исследователей для более глубокого понимания сложных биологических процессов в организме реципиента [86, 87].

С применением данного подхода в генетическом профилировании были разработаны действующие панели биомаркеров среди наиболее известных – AlloMap (для выявления пациентов высокого риска отторжения трансплантированного сердца путем анализа уровней экспрессии 11 генов в крови пациентов); AlloSure (тест на донорскую внеклеточную ДНК dd-cfDNA, разработанный для мониторинга острого клеточного отторжения у реципиентов сердца и почки, за счет секвенирования способный выявлять 266 однонуклеотидных полиморфизмов для точного определения процентной составляющей донорских dd-cfDNA); ImmuKnow Cylex (для анализа уровня иммуносупрессии у реципиентов трансплантата почки) [88]. Вместе с тем данные платформы не получили достаточного внедрения в практику трансплантологических центров, что обусловлено эффективностью перечисленных тестов лишь в отношении клинически выраженного отторжения и невозможностью раннего выявления субклинического процесса [89].

Уход от идеи связи одного гена с одной патологией привел к формированию современной концепции молекулярных сетей и их интеграции в организме, затрагивающего в том числе и совокупность биологических функций молекул микроРНК [90, 91]. Вероятно, данный подход с течением времени даст возможность ответить на самые сложные вопросы трансплантологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетика – это динамично развивающаяся наука, которая уже прочно вошла в современные биотехнологии, медицину и сельское хозяйство. Она изучает наследуемые свойства организмов, не связанные с изменениями в последовательности ДНК, но опосредованно закодированные в геноме. Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция с помощью микроРНК, играют ключевую роль в контроле экспрессии генов, дифференцировке клеток и развитии заболеваний. Эта наука открывает новые возможности для диагностики и лечения.

Опираясь на результаты проведенного систематического анализа литературных данных, опубликованных в российских и международных электронных базах данных и посвященных роли эпигенетических механизмов в трансплантации солидных органов, можно судить о стойкой тенденции всестороннего развития данного направления генетики. И хотя безопасность и эффективность применения микроРНК в качестве мишеней для терапии только предстоит выяснить, очевидные преимущества циркулирующих молекул в качестве диагностических критериев уже не вызывают сомнений. Благодаря стабильности содержания в организме пациента и непосредствен-

ному участию в эпигенетической программе жизни и функционирования клеток органов и тканей микроРНК открывает новые горизонты для понимания эпигенетической детерминированности потенциальных реципиентов и доноров органов к тем или иным исходам трансплантации, а значит – перспектив эффективной таргетной терапии для реципиентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cippà PE. New ideas for old problems: how scientific advances can change the future of organ transplantation. *Transpl Int*. 2019; 32 (6): 561–562. doi: 10.1111/tri.13419.
2. Guetta O, Osyntsov A, Rahamimov R, Tobar A, Israeli M, Masarwa Y et al. The Role of Early Sequential Biopsies in Delayed Renal Graft Function of Transplanted Kidney Is Reduced in Modern Immunosuppression Era. *Nephron*. 2023; 147 (3–4): 127–133. doi: 10.1159/000525912.
3. Elisseeff J, Badylak SF, Boeke JD. Immune and Genome Engineering as the Future of Transplantable Tissue. *N Engl J Med*. 2021; 385 (26): 2451–2462. doi: 10.1056/NEJMra1913421.
4. Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, Faenza M, De Rosa P, Maiello C et al. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: An update. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35 (2): 100609. doi: 10.1016/j.tre.2021.100609.
5. Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001; 107 (7): 823–826. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x.
6. Koch PF, Ludwig K, Krenzien F, Hillebrandt KH, Schöning W, Pratschke J et al. miRNA as potential biomarkers after liver transplantation: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2024; 38 (2): 100831. doi: 10.1016/j.tre.2024.100831.
7. Douvris A, Viñas JL, Akbari S, Taylor K, Lalu MM, Burger D, Burns KD. Systematic review of microRNAs in human acute kidney injury. *Ren Fail*. 2024; 46 (2): 2419960. doi: 10.1080/0886022X.2024.2419960.
8. Paladini SV, Pinto GH, Bueno RH, Calloni R, Recamonde-Mendoza M. Identification of Candidate Biomarkers for Transplant Rejection from Transcriptome Data: A Systematic Review. *Mol Diagn Ther*. 2019; 23 (4): 439–458. doi: 10.1007/s40291-019-00397-y.
9. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*. 2012; 41 (1): 10. doi: 10.1093/ije/dyr184.
10. Смирнов ВВ, Леонов ГЕ. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач*. 2016; 12: 26–30. Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical value. *Lechashchij vrach*. 2016; 12: 26–30.
11. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Экологозависимые болезни человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. *Медицинский академический журнал*. 2015; 15 (3): 7–23. Patkin E.L., Sofronov G.A. Environment-dependent human diseases: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance. *Medical academic journal*. 2015; 15 (3): 7–23. [In Russ, English abstract] doi: 10.17816/MAJ115019.
12. Щуко АГ, Веселов АА, Юрьева ТН, Волкова НВ, Шабанов ГА, Рыбченко АА, Почтаренко ТВ. Эпигенетика и способы ее реализации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37 (4): 26–35. Shchuko AG, Veselov AA, Yurieva TN, Volkova NV, Shabanov GA, Rybchenko AA, Pochtarenko TV. Epigenetics and methods of its realization. *The siberian scientific medical journal*. 2017; 37 (4): 26–35.
13. Wakimoto BT. Beyond the nucleosome: epigenetic aspects of position-effect variegation in *Drosophila*. *Cell*. 1998; 93 (3): 321–324. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81159-9.
14. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*. 2005; 1 (3): 130–141. doi: 10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x.
15. Tobi EW, Slieker RC, Luijk R, Dekkers KF, Stein AD, Xu KM et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv*. 2018; 4 (1): eaao4364. doi: 10.1126/sciadv.aao4364.
16. Mirzabekov AD et al. DNA methylation and gene regulation. *Proceedings of the USSR Academy of Sciences*. 1978; 241 (3): 732–735.
17. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Aging as an Epigenetic Phenomenon. *Curr Genomics*. 2017; 18 (5): 385–407. doi: 10.2174/1389202918666170412112130.
18. Khlebovich VV. Stress-induced epigenetic changes in plants. *Russian Journal of Genetics*. 1998; 34 (8): 912–918.
19. Salina EA et al. Epigenetic engineering of salt-tolerant wheat. *Plant Biotechnology Journal*. 2020; 18 (2): 210–225.
20. Вохмянина НВ. Эпигенетика и мультифакторные болезни. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3 (6): 42–49. Vokhmyanina NV. Epigenetics and multifactorial diseases. *Russian Journal For Personalized Medicine*. 2023; 3 (6): 42–49. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49>.
21. Das A. Epigenetics, the Environment, and Children's Health Across Lifespans. *Berlin: Springer*. 2016: 353–359.
22. Ашапкин ВВ, Линькова НС, Хавинсон ВХ, Ванюшин БФ. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека. *Биохимия*. 2015; 80 (3): 374–388. Ashapkin VV, Linkova NS, Khavinson VK, Vanyushin BF. Epigenetic mechanisms of peptidergic regulation of gene expression during aging of human cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2015; 80 (3): 310–322.
23. Skulachev VP. Programmed aging: Mitochondria, oxygen radicals, and epigenetics. *Biochemistry*. 2005; 70 (3): 247–258.
24. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*. 2013; 14 (10): R115.
25. Dugger DT, Calabrese DR, Gao Y, Deiter F, Tsao T, Maheshwari J et al. Lung Allograft Epithelium DNA Methylation Age Is Associated With Graft Chronologic Age and Primary Graft Dysfunction. *Front Immunol*. 2021; 12: 704172. doi: 10.3389/fimmu.2021.704172.

26. Flippin MS, Canter CE, Balzer DT. Increased morbidity and high variability of cyclosporine levels in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transpl.* 2000; 19 (4): 343–349. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00061-9.
27. Boer K, Hesselink DA, Baan CC. Variations in DNA methylation and allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021; 26 (1): 30–36. doi: 10.1097/MOT.0000000000000833.
28. Suárez-Álvarez B, Baragaño Raneros A, Ortega F, López-Larrea C. Epigenetic modulation of the immune function: a potential target for tolerance. *Epigenetics.* 2013; 8 (7): 694–702. doi: 10.4161/epi.25201.
29. Xiang X, Zhu J, Dong G, Dong Z. Epigenetic Regulation in Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13: 861498. doi: 10.3389/fimmu.2022.861498.
30. McCaughan JA, McKnight AJ, Courtney AE, Maxwell AP. Epigenetics: time to translate into transplantation. *Transplantation.* 2012; 94 (1): 1–7. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db9bd.
31. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, BayésGenís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet.* 2019; 10: 950. doi: 10.3389/fgene.2019.00950.
32. Wang K, Long B, Liu F, Wang JX, Liu CY, Zhao B et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. *Eur Heart J.* 2016; 37 (33): 2602–2611. doi: 10.1093/eurheartj/ehv713.
33. Van Aelst LN, Summer G, Li S, Gupta SK, Heggermont W, De Vusser K et al. RNA Profiling in Human and Murine Transplanted Hearts: Identification and Validation of Therapeutic Targets for Acute Cardiac and Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant.* 2016; 16 (1): 99–110. doi: 10.1111/ajt.13421.
34. Vitalone MJ, Sigdel TK, Salomonis N, Sarwal RD, Hsieh SC, Sarwal MM. Transcriptional Perturbations in Graft Rejection. *Transplantation.* 2015; 99 (9): 1882–1893. doi: 10.1097/TP.0000000000000809.
35. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J.* 2014; 35 (45): 3194–3202. doi: 10.1093/eurheartj/ehu346.
36. Singh N, Heggermont W, Fieuws S, Vanhaecke J, Van Cleemput J, De Geest B. Endothelium-enriched microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (11): 1376–1384. doi: 10.1016/j.healun.2015.06.008.
37. Sukma Dewi I, Hollander Z, Lam KK, McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT et al. Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170842. doi: 10.1371/journal.pone.0170842.
38. Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA, Benecke N, Pfanne A, Haverich A et al. MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation.* 2017; 101 (1): e26–e33. doi: 10.1097/TP.0000000000001477.
39. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шарапченко СО, Можейко НП, Курабекова РМ, Шевченко ОП. Диагностическое значение микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (4): 20–26. Velikiy DA, Gichkun OE, Sharapchenko SO, Mozheiko NP, Kurabekova RM, Shevchenko OP. Diagnostic value of miRNA-101 and miRNA-27 in acute heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (4): 20–26. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-20-26.
40. Шевченко ОП, Великий ДА, Шарапченко СО, Гичкун ОЕ, Марченко АВ, Улыбышева АА и др. МикроРНК-27 и -339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца: анализ диагностической значимости. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 73–81. Shevchenko OP, Velikiy DA, Sharapchenko SO, Gichkun OE, Marchenko AV, Ulybysheva AA et al. Diagnostic value of microRNA-27 and -339 in heart transplant recipients with myocardial fibrosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 73–81. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-73-81.
41. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al. Diagnostic value of serum miR-144-3p for the detection of acute cellular rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2022; 41 (2): 137–147. doi: 10.1016/j.healun.2021.10.004.
42. Shevchenko O, Tsirulnikova O, Sharapchenko S, Gichkun O, Velikiy D, Gabrielyan N et al. Upregulated circulating miR-424 and its diagnostic value for gram-negative bacteremia after thoracic transplantation. *Noncoding RNA Res.* 2022; 7 (4): 217–225. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.08.001.
43. Способ дооперационного прогнозирования острого клеточного отторжения трансплантированного сердца. Шевченко О.П., Великий Д.А., Шарапченко С.О., Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Колоскова Н.Н., Шевченко А.О., Готье С.В. Патент на изобретение RU 2798948 C1, 29.06.2023. Method for preoperative prediction of acute cellular rejection of a transplanted heart. Shevchenko O.P., Velikiy D.A., Sharapchenko S.O., Gichkun O.E., Mozheiko N.P., Koloskova N.N., Shevchenko A.O., Gote S.V. Patent for invention RU 2798948 C1, 29.06.2023.
44. Bansal S, Itabashi Y, Guerrero-Alba A, Fleming T, Smith MA, Bremner RM, Mohanakumar T. Regulation of cardiac allograft immune responses by microRNA-155. *Transpl Immunol.* 2024; 87: 102113. doi: 10.1016/j.trim.2024.102113.
45. Gharib SA, Edelman JD, Ge L, Chen P. Acute cellular rejection elicits distinct microRNA signatures in airway epithelium of lung transplant patients. *Transplant Direct.* 2015; 1 (10): e44. doi: 10.1097/TXD.0000000000000551.
46. Zhu L, Xu H, Lv W, He Z, Ye P, Wang Y, Hu J. miR-199b-5p Regulates Immune-Mediated Allograft Rejection after Lung Transplantation Through the GSK3 $\beta$  and NF- $\kappa$ B Pathways. *Inflammation.* 2018; 41 (4): 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-018-0799-2.
47. Dong M, Wang X, Guan Y, Li T. MiR-27a-3p downregulation contributes to the development of occlusive bronchiolitis. *Cell Stress Chaperones.* 2019; 24 (5): 883–889. doi: 10.1007/s12192-019-01026-7.

48. *Palleschi A, Gaudio G, Edefonti V, Musso V, Terrasi A, Ambrogio F et al.* Bronchoalveolar Lavage-microRNAs Are Potential Novel Biomarkers of Outcome After Lung Transplantation. *Transplant Direct.* 2020; 6 (5): e547. doi: 10.1097/TXD.0000000000000994.
49. *Shevchenko O, Tsiurulnikova O, Sharapchenko S, Pashkov I, Bekov M, Shigaev E et al.* MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transpl Int.* 2021; 34 (9): 1733–1739. doi: 10.1111/tri.13986.
50. *Dong M, Wang X, Li T, Jing Y, Liu Y, Zhao H.* MiR-27a-3p alleviates lung transplantation-induced bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) via suppressing Smad-mediated myofibroblast differentiation and TLR4-induced dendritic cells maturation. *Transpl Immunol.* 2023; 78: 101806. doi: 10.1016/j.trim.2023.101806.
51. *Yang J, Yin X, Zhang T.* miR-124-3p derived from plasma exosomes enhances M2 macrophage polarization to treat acute lung injury. *J Immunol.* 2025; 214 (9): 2281–2297. doi: 10.1093/jimmun/vkaf097.
52. *Danger R, Paul C, Giral M, Lavault A, Foucher Y, Degauque N et al.* Expression of miR-142-5p in peripheral blood mononuclear cells from renal transplant patients with chronic antibody-mediated rejection. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60702. doi: 10.1371/journal.pone.0060702.
53. *Sui W, Yang M, Li F, Chen H, Chen J, Ou M et al.* Serum microRNAs as new diagnostic biomarkers for pre- and post-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (10): 3358–3362. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.050.
54. *Zununi Vahed S, Poursadegh Zonouzi A, Mahmood-poor F, Samadi N, Ardalan M, Omidi Y.* Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive Biomarkers of Chronic Allograft Dysfunction. *Arch Med Res.* 2017; 48 (1): 96–104. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.004.
55. *Cabral A, da Silva Cândido D, Monteiro SM, Lemos F, Saitovitch D, Noronha IL et al.* Differential microRNA Profile in Operational Tolerance: A Potential Role in Favoring Cell Survival. *Front Immunol.* 2019; 10: 740. doi: 10.3389/fimmu.2019.00740.
56. *De Necochea Campion R, Pesqueira M, Vallejos P, McCullough C, Bloesch A, LaRosa SP.* A lectin affinity plasmapheresis device removes extracellular vesicles and microRNAs from renal perfusates following controlled oxygenated rewarming of discarded donor kidneys. *Transpl Immunol.* 2025; 90: 102215. doi: 10.1016/j.trim.2025.102215.
57. *Wei L, Gong X, Martinez OM, Krams SM.* Differential expression and functions of microRNAs in liver transplantation and potential use as non-invasive biomarkers. *Transpl Immunol.* 2013; 29 (1–4): 123–129. doi: 10.1016/j.trim.2013.08.005.
58. *Ruiz P, Millán O, Ríos J, Díaz A, Sastre L, Colmenero J et al.* MicroRNAs 155-5p, 122-5p, and 181a-5p Identify Patients With Graft Dysfunction Due to T Cell-Mediated Rejection After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020; 26 (10): 1275–1286. doi: 10.1002/lt.25842.
59. *Julian J, Millán O, Titos E, Ruiz P, Fundora Y, Díaz A et al.* Donor-derived cell-free DNA and miRNA monitoring for the early prediction and diagnosis of liver allograft rejection and patient outcomes. *Front Immunol.* 2025; 16: 1604200. doi: 10.3389/fimmu.2025.1604200.
60. *Anam M, Watkins C, Rucker G, Marlow K, Khalil M, Dogan M et al.* Comparative Landscape of Small RNAs in Tissue and Liquid Biopsies for Liver Transplant Outcomes. *bioRxiv [Preprint].* 2025 Sep 18:2025.09.16.676609. doi: 10.1101/2025.09.16.676609.
61. *Zhou M, Hara H, Dai Y, Mou L, Cooper DK, Wu C, Cai Z.* Circulating Organ-Specific MicroRNAs Serve as Biomarkers in Organ-Specific Diseases: Implications for Organ Allo- and Xeno-Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): 1232. doi: 10.3390/ijms17081232.
62. *Harris A, Krams SM, Martinez OM.* MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10 (4): 713–719. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03032.x.
63. *Mas VR, Dumur CI, Scian MJ, Gehrau RC, Maluf DG.* MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (1): 11–19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04313.x.
64. *Amrouche L, Rabant M, Anglicheau D.* MicroRNAs as biomarkers of graft outcome. *Transplant Rev (Orlando).* 2014; 28 (3): 111–118. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.003.
65. *Hamdorf M, Kawakita S, Everly M.* The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 4072364. doi: 10.1155/2017/4072364.
66. *Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко ОП.* МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (2): 126–132. *Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP.* MicroRNAs in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (2): 126–132. doi: 10.15825/1995-1191-2017-2-126-132.
67. *Великий ДА, Шарапченко СО, Шевченко АО, Шевченко ОП.* Молекулярная диагностика отторжения трансплантата у реципиентов сердца: векторы развития и перспективы клинического применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2025; 27 (2): 171–178. *Velikiy DA, Sharapchenko SO, Shevchenko AO, Shevchenko OP.* Molecular diagnostics of cardiac allograft rejection: development pathways and future clinical prospects. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2025; 27 (2): 171–178. doi: 10.15825/1995-1191-2025-2-171-178.
68. *Шевченко ОП, Шарапченко СО, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Гичкун ОЕ, Великий ДА и др.* Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (2): 86–96. *Shevchenko OP, Sharapchenko SO, Tsiurulnikova OM, Pashkov IV, Gichkun OE, Velikiy DA et al.* MicroRNA expression levels in lung recipients: correlations with clinical and laboratory data. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 86–96. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-86-96.
69. *Abdelaal AM, Sohal IS, Iyer S, Sudarshan K, Kothandaraman H, Lanman NA et al.* A first-in-class fully modified version of miR-34a with outstanding stability, activity, and anti-tumor efficacy. *Oncogene.* 2023; 42: 2985–2999. doi: 10.1038/s41388-023-02801-8.

70. Ryu Y, Kim EH, Jang H, Kim Y, Park B, Choi J et al. Targeted Delivery of miR-34a via Anti-CD47 Antibody Conjugates for Enhanced Cancer Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer. *Small*. 2025; 21 (36): e04468. doi: 10.1002/sml.202504468.
71. Trang P, Wiggins JF, Daige CL, Cho C, Omotola M, Brown D et al. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice. *Mol Ther*. 2011; 19 (6): 1116–1122. doi: 10.1038/mt.2011.48.
72. Zhao JL, Huang F, He F, Gao CC, Liang SQ, Ma PF et al. Forced Activation of Notch in Macrophages Represses Tumor Growth by Upregulating miR-125a and Disabling Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Res*. 2016; 76 (6): 1403–1415. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2019.
73. Ramchandani D, Lee SK, Yomtoubian S, Han MS, Tung CH, Mittal V. Nanoparticle Delivery of miR-708 Mimetic Impairs Breast Cancer Metastasis. *Mol Cancer Ther*. 2019; 18 (3): 579–591. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0702.
74. Chioccioli M, Roy S, Newell R, Pestano L, Dickinson B, Rigby K et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis. *EBioMedicine*. 2022; 85: 104304. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104304.
75. Montgomery RL, Yu G, Latimer PA, Stack C, Robinson K, Dalby CM et al. MicroRNA mimicry blocks pulmonary fibrosis. *EMBO Mol Med*. 2014; 6 (10): 1347–1356. doi: 10.15252/emmm.201303604.
76. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*. 2011; 124 (14): 1537–1547. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030932.
77. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008; 456: 980–984. <https://doi.org/10.1038/nature07511>.
78. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013; 368 (18): 1685–1694. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.
79. Drury RE, O'Connor D, Pollard AJ. The Clinical Application of MicroRNAs in Infectious Disease. *Front Immunol*. 2017; 8: 1182. doi: 10.3389/fimmu.2017.01182.
80. Bonneau E, Neveu B, Kostantin E, Tsongalis GJ, De Guire V. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC*. 2019; 30 (2): 114–127. PMID: 31263388.
81. Seto AG, Beatty X, Lynch JM, Hermreck M, Tetzlaff M, Duvic M, Jackson AL. Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018; 183 (3): 428–444. doi: 10.1111/bjh.15547.
82. Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M. Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Mar 20. PMID: 35593797.
83. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.
84. Воевода МИ, Гуревич ВС, Ежов МВ, Сергиенко ИВ. Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022; 62 (6): 57–62. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
85. Способ ингибирования метастазирования опухолей путем подавления дедифференцировки опухолевых клеток. Невская К.В., Першина А.Г., Кжышковска Ю.Г., Хмелевская Е.С., Ефимова Л.В., Ибрагимова М.К., Долгашева Д.С., Цыденова И.А., Уфандеев А.А., Буйко Е.Е., Перина Е.А., Гаптулбарова К.А., Кравцова Е.А., Кривошеков С.В., Иванов В.В., Гурьев А.М., Федорова О.С., Удут Е.В., Литвяков Н.В. Патент на изобретение RU 2840966 С1, 30.05.2025. Заявка № 2023133361 от 15.12.2023. Nevskaja K.V., Pershina A.G., Kzhyshkovska Ju.G., Khmelevskaia E.S., Efimova L.V., Ibragimova M.K., Dolgasheva D.S., Tsydenova I.A., Ufandeev A.A., Buiko E.E., Perina E.A., Gaptulbarova K.A., Kravtsova E.A., Krivoshechokov S.V., Ivanov V.V., Gurev A.M., Fedorova O.S., Udut E.V., Litviakov N.V. Method for inhibiting tumour metastasis by suppressing dedifferentiation of tumour cells. Patent for invention RU 2840966 C1, 30.05.2025. Application No. 2023133361 dated December 15, 2023.
86. Silverman EK, Schmidt HHHW, Anastasiadou E, Altucci L, Angelini M, Badimon L et al. Molecular networks in Network Medicine: development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2020 Nov; 12 (6): e1489. doi: 10.1002/wsbm.1489.
87. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
88. Benincasa G, Viglietti M, Coscioni E, Napoli C. «Transplantomics» for predicting allograft rejection: real-life applications and new strategies from Network Medicine. *Hum Immunol*. 2023; 84 (2): 89–97. doi: 10.1016/j.humimm.2022.11.00460.
89. Alam A, Van Zyl J, Paul Milligan G, Michelle McKean S, Patel R, Anne Hall S. Evolving the surveillance and workup of heart transplant rejection: A real-world analysis of the molecular microscope diagnostic system. *Am J Transplant*. 2022; 22: 2443–2450. doi: 10.1111/ajt.17087.
90. Benincasa G, Mansueto G, Napoli C. Fluid-based assays and precision medicine of cardiovascular diseases: the ‘hope’ for Pandora’s box? *J Clin Pathol*. 2019; 72: 785–799. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206178.
91. Picascia A, Grimaldi V, Pignatola O, De Pascale MR, Schiano C, Napoli C. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol*. 2015; 157: 1–15. doi: 10.1016/j.clim.2014.12.013.

Статья поступила в редакцию 15.10.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 15.10.2025