

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРО-РНК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

И.А. Пирожков, М.Е. Мальшев, О.Н. Резник, В.А. Мануковский, А.Е. Скворцов

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аллогенная трансплантация почки является оптимальным подходом для лечения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. При этом посттрансплантационный мониторинг и оптимизация иммуносупрессивной терапии с помощью ранних неинвазивных молекулярно-биологических маркеров может значительно улучшить долгосрочный результат трансплантационного лечения. В качестве маркеров повреждения почечного трансплантата предлагается использовать микро-РНК, играющие фундаментальную роль в регуляции активности различных генов. Уровень экспрессии микро-РНК в различных тканях может коррелировать с определенными патологическими состояниями. В настоящем обзоре рассмотрены литературные данные, касающиеся изучения перспектив применения микро-РНК в качестве биомаркеров течения посттрансплантационного периода у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: микро-РНК, трансплантация почки, острое повреждение почки, острое отторжение трансплантата

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF USING MICRO-RNA FOR KIDNEY TRANSPLANTATION

I.A. Pirozhkov, M.E. Malyshev, O.N. Reznik, V.A. Manukovsky, A.E. Skvortsov

Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze State Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Allogeneic kidney transplantation is the optimal approach for the treatment of patients with terminal stage of chronic kidney disease. Moreover, post-transplant monitoring and optimization of immunosuppressive therapy with early non-invasive molecular-biological markers can significantly improve the long-term outcome of transplantation. As markers of damage to the kidney transplant, it is proposed to use micro-RNAs that play a fundamental role in the regulation of the activity of various genes. The level of expression of micro-RNA in different tissues can correlate with certain pathological conditions. In this review, the literature data on the study of the perspectives for the use of micro-RNA as biomarkers of the post-transplantation period in kidney transplant recipients are considered.

Key words: micro-RNA, kidney transplantation, acute kidney injury, acute allograft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является лучшим методом заместительной почечной терапии для пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, позволяющим существенно повысить продолжительность и качество жизни реципиентов трансплантата. Появление новых иммуносупрессивных препаратов, улучшение тактики ведения пациентов в посттрансплантационном периоде и тщательный подбор пары донор – реципиент по HLA-антигенам значительно улучшили показатели

выживаемости трансплантатов. Однако несмотря на это, риск развития острого отторжения остается существенным фактором, значительно сокращающим срок выживания трансплантата. В связи с этим существует необходимость в разработке неинвазивных предиктивных маркеров для ранней диагностики посттрансплантационных осложнений и оценки эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии.

Морфологическое исследование биоптата трансплантата является «золотым стандартом» для диаг-

Для корреспонденции: Пирожков Иван Александрович. Адрес: 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Тел. (911) 709-90-14. E-mail: ipir@mail.ru.

For correspondence: Pirozhkov Ivan Aleksandrovich. Address: 3, Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192242, Russian Federation. Tel. (911) 709-90-14. E-mail: ipir@mail.ru

ности острого отторжения, токсичности препаратов иммуносупрессии, возврата первичного заболевания почек. Однако, несмотря на информативность, существует ряд недостатков. Прежде всего получение биоптата является инвазивной процедурой. Также имеет значение область трансплантата, откуда получен биоптат, поскольку отторжение может являться фокальным процессом. При этом существует вероятность того, что полученная из определенной зоны трансплантата ткань окажется нерепрезентативна для исследования [1–3]. Мониторинг состояния пациента в посттрансплантационном периоде с помощью биохимических показателей крови и мочи, в частности измерения уровней сывороточного креатинина и протеинурии с целью определения функции почек, является недостаточно эффективным, поскольку изменения в биохимических маркерах происходят на фоне уже развившегося тканевого повреждения [4, 5]. Диагностическим критерием наличия антитело-опосредованного отторжения может считаться обнаружение в сыворотке реципиента донор-специфических антител (ДСА). В то же время существуют свидетельства того, что отторжение может развиваться и в отсутствие ДСА [6, 7].

В последнее время обсуждается вопрос использования микро-РНК в трансплантологии в качестве ранних неинвазивных биомаркеров при мониторинге посттрансплантационного периода. Такая возможность обусловлена особыми свойствами молекулы:

микро-РНК имеет высокую стабильность в биологических средах, в частности в сыворотке крови, показана значительная устойчивость молекулы к внешним воздействиям и эндогенным рибонуклеазам, вследствие чего циркулирующие микро-РНК могут успешно выделяться из образцов различных тканей организма, уровни экспрессии микро-РНК не имеют половых или возрастных различий, количественный анализ экспрессии микро-РНК может быть проведен с помощью стандартных лабораторных методик, например методом ПЦР в реальном времени. Циркулирующие микро-РНК были обнаружены в разных биологических средах, в частности в крови, моче, слюне, амниотической жидкости, при этом уровень экспрессии микро-РНК в биологических жидкостях коррелировал с уровнем экспрессии микро-РНК в тканях [8–10].

БИОГЕНЕЗ И ФУНКЦИИ МИКРО-РНК

Микро-РНК относится к классу малых (размер порядка 21–25 пар нуклеотидов) одноцепочечных некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов посредством комплементарного или частично комплементарного связывания с матричной РНК (мРНК). Это приводит к ингибированию инициации трансляции или разрушению таргетной мРНК [11, 12]. Схема биогенеза микро-РНК представлена на рисунке.

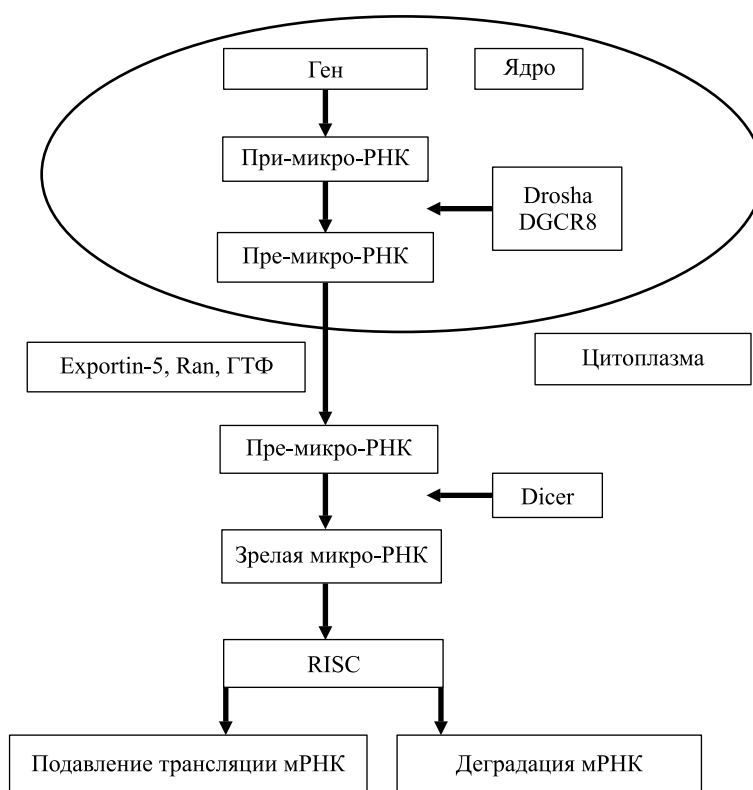


Рис. Биогенез микро-РНК

Fig. The biogenesis of micro-RNA

Транскрипция микро-РНК происходит в ядре клетки с участием РНК-полимеразы II (Pol II), при этом образуется первичная микро-РНК (при-микро-РНК) размером около 1000 нуклеотидов. В составе первичной микро-РНК содержится шпилькоподобный участок величиной около 70 нуклеотидов, содержащий зрелую микро-РНК. Затем в ядре первичная микро-РНК расщепляется с помощью ядерного микропроцессорного комплекса, включающего в себя эндонуклеазу Droscha и DGCR8-белок, это приводит к образованию пре-микро-РНК, которая переносится в цитоплазму после формирования комплекса переноса, состоящего из белка Ran, гуанозинтрифосфата (ГТФ), белка Exportin-5 и пре-микро-РНК. После этого пре-микро-РНК в цитоплазме превращается в зрелую двухцепочечную микро-РНК с помощью рибонуклеазы III Dicer. Цепи этого дуплекса не полностью комплементарны, вследствие этого они расходятся, при этом одна из цепей дуплекса участвует в формировании РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RNA-induced silencing complex – RISC) с белком Argonaute 2 (Ago2). Связывание микро-РНК с мРНК в составе комплекса RISC осуществляется при участии особого затравочного региона микро-РНК величиной 6–8 нуклеотидов. При условии полной комплементарности микро-РНК таргетной области мРНК, белок Ago2, обладающий эндонуклеазной активностью, разрезает мРНК, что приводит к ее деградации. В случае частичной комплементарности микро-РНК и мРНК-мишени происходит подавление трансляции мРНК на этапах инициации или элонгации [13–17]. Известно, что микро-РНК являются ключевыми регуляторами иммунного ответа, оказывая значительное влияние на формирование иммунной системы на стадиях созревания, пролиферации, дифференцировки и активации факторов врожденного и приобретенного иммунитета [18, 19].

МИКРО-РНК И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Острое повреждение почек (ОПП) представляет из себя синдром, характеризующийся многообразными клиническими проявлениями от минимального повышения сывороточного креатинина до анурии. ОПП – это достаточно распространенное, тяжелое состояние, имеющее неблагоприятный прогноз, вплоть до летального исхода. Патогенез ОПП связан с повреждением различных структур почки с быстрым нарушением функции органа в результате главным образом снижения клубочковой фильтрации [20–22]. Острое повреждение почек является частым осложнением в посттрансплантационном периоде, поражая до 25% реципиентов, по разным данным, и приводит к уменьшению срока выживания трансплантата [23–26]. При этом одной из главных причин разви-

тия острого повреждения почек при трансплантации считаются повреждения трансплантата, вызванные ишемическими и реперфузионными изменениями [27]. Микро-РНК оказываются вовлечены в многокомпонентный патологический процесс, вызванный ишемическими и реперфузионными повреждениями трансплантата. Так, в эксперименте было показано, что воздействие ишемических и реперфузионных факторов приводит к лимфоцит-независимому изменению экспрессии микро-РНК-20а, микро-РНК-21, микро-РНК-146а, микро-РНК-187, микро-РНК-192, микро-РНК-194, микро-РНК-199а-3р, микро-РНК-214, микро-РНК-805, отражающему истинную картину внутренних повреждений трансплантата. При этом в обоих исследованиях выявлено различие продукции специфичных микро-РНК – повышение экспрессии микро-РНК-21, микро-РНК-199, микро-РНК-214 и снижение экспрессии для микро-РНК-192, микро-РНК-194 [28, 29]. В другом исследовании на экспериментальной модели обнаружено статистически значимое повышение экспрессии микро-РНК-18а, микро-РНК-21, микро-РНК-151 после ишемического и реперфузионного повреждения почечных канальцев [30]. Корреляционный анализ сывороточных уровней микро-РНК при ОПП показал положительную регуляцию микро-РНК-21, микро-РНК-34 и микро-РНК-210 и отрицательную регуляцию микро-РНК-16, а также связь этих микро-РНК с тяжестью течения патологического процесса, что обуславливает возможность использования их в качестве биомаркеров для диагностики ОПП [31].

МИКРО-РНК И ОСТРОЕ ОТПОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Существуют данные о значительном влиянии микро-РНК на патогенез острого отторжения трансплантата почки. Так, идентифицированы 20 микро-РНК, по-разному проявляющиеся при развитии острого отторжения трансплантата – для 8 из них характерно повышение сывороточной концентрации, уровень 12 микро-РНК снижался у реципиентов с зафиксированными эпизодами острого отторжения [32]. Сывороточная концентрация микро-РНК-10а и микро-РНК-223 была значительно ниже у пациентов со стабильной функцией трансплантата, чем у реципиентов с установленными случаями острого отторжения в течение первого года после трансплантации [33]. Другие исследователи выявили повышенный уровень микро-РНК-99а и микро-РНК-100 в сыворотке пациентов с острым отторжением [34]. Экспрессия микро-РНК-142-5р, микро-РНК-155 и микро-РНК-223 повышалась в клетках мононуклеарной фракции периферической крови реципиентов с доказанным острым отторжением со специфичностью и чувствительностью свыше 90% [35]. При

различных типах острого отторжения почечного трансплантата по-разному изменяется уровень циркулирующих микро-РНК периферической крови. Показано, что клеточное отторжение характеризуется снижением уровней микро-РНК-15b, микро-РНК-16, микро-РНК-103a, микро-РНК-106a и микро-РНК-107 в периферической крови [36]. Известен ряд тканеспецифичных микро-РНК. Так, микро-РНК-10b и микро-РНК-146a являются специфичными для тканей почки. Микро-РНК-10b показала наибольшее снижение в тканях почки на фоне развития острого отторжения. В эксперименте показано, что ингибирование экспрессии микро-РНК-10b в клетках эндотелия почечных клубочков приводило к характерным для острого отторжения изменениям – апоптозу этих клеток, высвобождению провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ), и стимулировало хемотаксис макрофагов, тогда как трансфекция микро-РНК-10b вызывала противоположные эффекты [37]. Микро-РНК-146a считается фактором риска развития отторжения, после выявления ассоциации между полиморфными вариантами гена микро-РНК-146a и двукратным риском развития отторжения [38]. В недавнем исследовании 2017 года выявлена корреляция между повреждением микрокапиллярного русла при остром отторжении почечного трансплантата и уровнем циркулирующих микро-РНК. Концентрация в периферической крови микро-РНК-15a, микро-РНК-135a и микро-РНК-199a-3p оказалась значимо ниже, чем в контрольной группе пациентов со стабильной функцией трансплантата, напротив, уровень микро-РНК-17, микро-РНК-140-3p, микро-РНК-130b, микро-РНК-122 и микро-РНК-192 был существенно выше [39].

МИКРО-РНК И ХРОНИЧЕСКОЕ ОТПОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Опубликованы результаты исследований об участии микро-РНК в патогенезе хронического отторжения почечного трансплантата. Так, выявлена различная экспрессия микро-РНК в биоптатах трансплантатов и моче реципиентов почки: повышался уровень микро-РНК-32, микро-РНК-142-3p и снижался уровень микро-РНК-107, микро-РНК-204, микро-РНК-211 у пациентов с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев [40]. Сывороточный уровень микро-РНК-21 показал значительное снижение у реципиентов почечного трансплантата с выраженными проявлениями интерстициального фиброза и атрофии канальцев [41]. Экспрессия микро-РНК-142-5p существенно повышалась во фракции мононуклеарных клеток периферической крови и тканях трансплантированной почки у пациентов с

хроническим антитело-опосредованным отторжением [42].

МИКРО-РНК И ЛЕКАРСТВЕННАЯ НЕФРОПАТИЯ

Микро-РНК вовлечены в процесс развития нефропатии, обусловленной рядом нефротоксических препаратов. Известно, что долгосрочное применение в посттрансплантационном периоде ингибиторов кальциневрина может сопровождаться формированием тубулоинтерстициального фиброза почек. В эксперименте показано, что культивирование человеческих эпителиальных клеток проксимальных канальцев с циклоспорином А приводило к дисрегуляции 46 микро-РНК, было отмечено существенное повышение уровней микро-РНК-21 и микро-РНК-124, при этом значение микро-РНК-21 было повышено в 5,5 раза [43]. Кроме того, имеются данные об участии микро-РНК-494 в развитии эпителиально-мезенхимального перехода, характерного для формирования фибротических изменений. Концентрация этой микро-РНК была двукратно повышена в почке мыши и нормальных эпителиальных клетках почечных канальцев человека (линия НК-2) после применения циклоспорина А [44].

Сводные данные по различным исследованиям роли микро-РНК при трансплантации почки представлены в таблице.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРО-РНК

Методы детекции микро-РНК в биоматериале включают в себя исследование с помощью ДНК-микрочипов (microarray-анализ) [45], полимеразную цепную реакцию в реальном времени (РТ-ПЦР) [46] и секвенирование нового поколения (NGS) [47]. Каждый метод исследования имеет свои особенности, определенные преимущества и недостатки. Так, технология microarray обеспечивает высокую пропускную способность процесса анализа экспрессии, но в то же время для данного метода необходима высокая концентрация выделенной микро-РНК. Также недостатком метода является значительно меньшая чувствительность и специфичность по сравнению с РТ-ПЦР [48]. Вследствие этого microarray-анализ применяется в основном для скрининга и поиска микро-РНК-кандидатов. РТ-ПЦР является высокочувствительным и высокоспецифичным методом исследования экспрессии микро-РНК, обладающим высокой воспроизводимостью. По этим причинам РТ-ПЦР наиболее широко применяется в исследованиях по профилированию экспрессии микро-РНК [49]. Также в настоящее время существует ряд платформ для секвенирования нового поколения, с помощью которых возможно проведение исследований экспрессии микро-РНК. На сегодняшний день секвенирование нового поколения представляет собой

Таблица

Исследование экспрессии микро-РНК при патологиях почек**Examination of micro-RNA expression in renal pathologies**

Микро-РНК	Патология	Биоматериал	Метод	Ссылка
Повышение экспрессии: микро-РНК-21, микро-РНК-199, микро-РНК-214 Снижение экспрессии: микро-РНК-192, микро-РНК-194	Ишемическое и реперфузионное повреждение	Почка мыши C57BL/6	Microarray	[28]
Повышение экспрессии: микро-РНК-21	Нефросклероз	Почка мыши. Нормальные эпителиальные клетки почечных канальцев человека (линия НК-2)	Microarray. ПЦР в реальном времени	[29]
Повышение экспрессии: микро-РНК-18a, микро-РНК-21, микро-РНК-151	Ишемическое и реперфузионное повреждение	Почки крыс Wistar. Моча пациентов с ОПП	Microarray. ПЦР в реальном времени	[30]
Повышение экспрессии: микро-РНК-21, микро-РНК-34 и микро-РНК-210 Снижение экспрессии: микро-РНК-16	Острое повреждение почек	Сыворотка пациентов с острым повреждением почек	Microarray. ПЦР в реальном времени	[31]
Повышение экспрессии: микро-РНК-658, микро-РНК-125a_MM1, микро-РНК-320, микро-РНК-381, микро-РНК-628, микро-РНК-602, микро-РНК-629, микро-РНК-125a Снижение экспрессии: микро-РНК-324-3p, микро-РНК-611, микро-РНК-654, микро-РНК-330_MM1, микро-РНК-524, микро-РНК-17-3p_MM1, микро-РНК-483, микро-РНК-663, микро-РНК-516-5p, микро-РНК-326, микро-РНК-197_MM2, микро-РНК-346	Острое отторжение почечного трансплантата	Биоптат почечного трансплантата пациентов с острым отторжением	Microarray	[32]
Снижение экспрессии: микро-РНК-10a, микро-РНК-223	Острое отторжение почечного трансплантата	Сыворотка реципиентов почки	ПЦР в реальном времени	[33]
Повышение экспрессии: микро-РНК-99a, микро-РНК-100	Острое отторжение почечного трансплантата	Сыворотка реципиентов почки	Microarray	[34]
Повышение экспрессии: микро-РНК-142-5p, микро-РНК-155, микро-РНК-223	Острое отторжение почечного трансплантата	Биоптат почечного трансплантата пациентов с острым отторжением. Мононуклеарные клетки периферической крови человека. Нормальные клетки почечного эпителия человека.	Microarray. ПЦР в реальном времени	[35]
Снижение экспрессии: микро-РНК-15b, микро-РНК-16, микро-РНК-103a, микро-РНК-106a и микро-РНК-107	Острое отторжение почечного трансплантата	Периферическая кровь реципиентов почки	Microarray. ПЦР в реальном времени	[36]
Снижение экспрессии: микро-РНК-10b	Острое отторжение почечного трансплантата	Биоптат почечного трансплантата пациентов с острым отторжением	Секвенирование нового поколения. ПЦР в реальном времени	[37]

Окончание табл.

	Патология	Биоматериал	Метод	Ссылка
Повышение экспрессии: микро-РНК-146a	Острое отторжение почечного трансплантата	Периферическая кровь пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и реципиентов почки	ПЦР-ПДРФ	[38]
Повышение экспрессии: микро-РНК-17, микро-РНК-140-3p, микро-РНК-130b, микро-РНК-122 и микро-РНК-192 Снижение экспрессии: микро-РНК-15a, микро-РНК-135a и микро-РНК-199a-3p	Острое отторжение почечного трансплантата	Периферическая кровь реципиентов почки	ПЦР в реальном времени	[39]
Повышение экспрессии: микро-РНК-32, микро-РНК-142-3p Снижение экспрессии: микро-РНК-107, микро-РНК-204, микро-РНК-211	Хроническое отторжение почечного трансплантата	Биоптат почечного трансплантата и моча реципиентов почки	Microarray. ПЦР в реальном времени	[40]
Повышение экспрессии: микро-РНК-21	Хроническое отторжение почечного трансплантата	Сыворотка реципиентов почки	Microarray. ПЦР в реальном времени	[41]
Повышение экспрессии: микро-РНК-142-5p	Хроническое отторжение почечного трансплантата	Мононуклеарные клетки периферической крови и биоптат почечного трансплантата реципиентов почки	Microarray. ПЦР в реальном времени	[42]
Повышение экспрессии: микро-РНК-21, микро-РНК-124	Лекарственная нефропатия	Человеческие эпителиальные клетки проксимальных канальцев	Microarray. ПЦР в реальном времени	[43]
Повышение экспрессии: микро-РНК-494	Лекарственная нефропатия	Почка мыши. Нормальные эпителиальные клетки почечных канальцев человека (линия НК-2)	ПЦР в реальном времени	[44]

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов.

самый точный метод определения последовательности микро-РНК и исследование новых, неизвестных микро-РНК [50]. Существенным недостатком данной технологии является крайне высокая стоимость оборудования и реагентов [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день данные о ключевой роли микро-РНК в физиологических и патофизиологических процессах, а также различие уровней экспрессии микро-РНК, специфичное для определенных тканей и органов, позволяют обсуждать возможность их применения в качестве молекулярно-генетических маркеров различных патологий. В трансплантологии идентификация ранних неинвазивных биомаркеров для мониторинга пациентов в посттрансплантационном периоде является существенной проблемой. Накоплена дока-

зательная база, подтверждающая диагностическую значимость микро-РНК при различных патологиях, в том числе при трансплантационных осложнениях. Однако надежная воспроизводимая методика для применения в практической медицине не разработана. Также ограничен объем клинических данных о связи микро-РНК и различных осложнений течения посттрансплантационного периода. Вследствие этого проведение исследований, направленных на дальнейшее изучение профилирования микро-РНК у реципиентов почечного трансплантата, разработка эффективной методики определения экспрессии микро-РНК и создание панели диагностически значимых микро-РНК представляется актуальной задачей.

*Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.*

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Williams WW, Taheri D, Tolkoﬀ-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8 (2): 110–121.
- Seryn D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int.* 2007; 72 (6): 690–697.
- Kozakowski N, Regele H. Biopsy diagnostics in renal allograft rejection: from histomorphology to biological function. *Transpl. Int.* 2009; 22 (10): 945–953.
- Gwinner W. Renal transplant rejection markers. *World J. Urol.* 2007; 25: 445–455.
- Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1131–1144.
- Buob D, Grimbert P, Glowacki F, Labalette M, Dufosse F, Nochy D et al. Three-year outcome of isolated glomerulitis on 3-month protocol biopsies of donor HLA antibody negative patients. *Transpl. Int.* 2012; 25 (6): 663–670.
- Willicombe M, Roufosse C, Brookes P, McLean AG, Galliford J, Cairns T et al. Acute cellular rejection: impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation.* 2014; 97: 433–439.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010; 56 (11): 1733–1741.
- Allegra AI, Alonci A, Campo S, Penna G, Petrungaro A, Gerace D et al. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review). *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (6): 1897–1912.
- Xiao YF, Yong X, Fan YH, Lü MH, Yang SM, Hu CJ. MicroRNA detection in feces, sputum, pleural effusion and urine: novel tools for cancer screening (Review). *Oncol. Rep.* 2013; 30 (2): 535–544.
- Chekulaeva M, Filipowicz W. Mechanisms of miRNA mediated post-transcriptional regulation in animal cells. *Current Opinion in Cell Biology.* 2009; 21 (3): 452–460.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116; 2: 281–297.
- Аушев ВН. Микро-РНК: малые молекулы с большим значением. *Клин. онкогематол.* 2015; 8 (1): 1–12. Aushev VN. MicroRNA: small molecules of great significance. *Klin. onkogematol.* 2015; 8 (1): 1–12.
- Zhuo Y, Gao G, Shi JA, Zhou X, Wang X. miRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-host interaction. *Cell. Physiol. Biochem.* 2013; 32 (3): 499–510.
- Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014; 15 (8): 509–524.
- Dalmay T. Mechanism of miRNA-mediated repression of mRNA translation. *Essays Biochem.* 2013; 54: 29–38.
- Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-mediated gene regulation from common downregulation to mRNA-Specific upregulation. *Int. J. Genomics.* 2014; 970607.
- Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ. Micromanagement of the immune system by miRNAs. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (2): 120–130.
- Spiegel JC, Lorenzen JM, Thum T. Role of miRNAs in immunity and organ transplantation. *Expert Rev. Mol. Med.* 2011; 13: e37.
- Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (1): 5–14.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care (London, England).* 2004; 8 (4).
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АИ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология.* 2016; 20 (1): 79–104. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG et al. National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology.* 2016; 20 (1): 79–104.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004; 364: 1814–1827.
- Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2279–2296.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: asystematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1039–1047.
- Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2014; 27 (1): 19–27.
- Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (11): 1391–1401.
- Godwin JG, Ge X, Stephan K, Jurisch A, Tullius SG, Iacomini J. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (32): 14339–14344.
- Zarjou A, Yang S, Abraham E, Agarwal A, Liu G. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011; 301 (4): 793–801.
- Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, Gonzalez VR, Zhang Q, Goering PL et al. Expression, circulation and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol. Sci.* 2012; 129 (2): 256–267.
- Yinfeng M, Jun F, Le Q, Tingting T. Serum miRNA expression and correlation with clinical characteristics in acute kidney injury. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10 (8): 8721–8726.
- Sui W, Dai Y, Huang Y, Lan H, Yan Q, Huang H. Microarray analysis of MicroRNA expression in acute rejection after renal transplantation. *Transpl. Immunol.* 2008; 19 (1): 81–85.

33. Betts G, Shankar S, Sherston S, Friend P, Wood KJ. Examination of serum miRNA levels in kidney transplant recipients with acute rejection. *Transplantation*. 2014; 97: e28–30.
34. Tao J, Yang X, Han Z, Lu P, Wang J, Liu X et al. Serum microRNA-99a helps detect acute rejection in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 1683–1687.
35. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (13): 5330–5335.
36. Matz M, Fabritius K, Lorkowski C, Dürr M, Gaedeke J, Durek P. Identification of T Cell-Mediated Vascular Rejection After Kidney Transplantation by the Combined Measurement of 5 Specific MicroRNAs in Blood Transplantation. 2016; 100 (4): 898–907.
37. Liu X, Dong C, Jiang Z, Wu WK, Chan MT, Zhang J et al. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L1. *Exp. Cell Res.* 2015; 333 (1): 155–163.
38. Misra MK, Pandey SK, Kapoor R, Sharma RK, Agrawal S. Genetic variants of MicroRNA-related genes in susceptibility and prognosis of end-stage renal disease and renal allograft outcome among north Indians. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24 (9): 442–450.
39. Bijkerk R, Florijn BW, Khairoun M, Duijs JMGJ, Ocak G, de Vries APJ et al. Acute rejection after kidney transplantation associates with circulating microRNAs and vascular injury. *Transplant. Direct*. 2017; 3 (7): e174.
40. Scian MJ, Maluf DG, David KG, Archer KJ, Suh JL, Wolen AR et al. MicroRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (10): 2110–2122.
41. Glowacki F, Savary G, Gnemmi V, Buob D, Van der Hauwaert C, Lo-Guidice JM et al. Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e58014.
42. 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.
43. Chen J, Zmijewska A, Zhi D, Mannon R B. Cyclosporine-mediated allograft fibrosis is associated with microRNA-21 through AKT signaling. *Transpl. Int.* 2015; 28: 232–245.
44. Yuan J, Benway CJ, Bagley J, Iacomini J. MicroRNA-494 promotes cyclosporine-induced nephrotoxicity and epithelial to mesenchymal transition by inhibiting PTEN. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1682–1691.
45. Lodes MJ, Caraballo M, Suci D, Munro S, Kumar A, Anderson B. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray. *PLoS One*. 2009; 4: e 6229.
46. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K et al. Detection of elevated levels of tumour associated microRNAs in serum of patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 672–675.
47. Tam S, de Borja R, Tsao MS, McPherson JD. Robust global microRNA expression profiling using next-generation sequencing technologies. *Lab. Invest.* 2014; 94: 350–358.
48. Chen Y, Gelfond JA, McManus LM, Shireman PK. Reproducibility of quantitative RT-PCR array in miRNA expression profiling and comparison with microarray analysis. *BMC Genomics*. 2009; 10: 407.
49. Linsen SE, de Wit E, Janssens G, Heater S, Chapman L, Parkin RK et al. Limitations and possibilities of small RNA digital gene expression profiling. *Nat. Methods*. 2009; 6: 474–476.
50. Sablok G, Milev I, Minkov G, Minkov I, Varotto C, Yahubyan G et al. Isomirex: Web-based identification of microRNAs, isomir variations and differential expression using next generation sequencing datasets. *FEBS Lett.* 2013; 587: 2629–2634.
51. Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: e179.

Статья поступила в редакцию 16.05.2018 г.
The article was submitted to the journal on 16.05.2018