

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-126-132

МикроРНК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Д.А. Великий¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, О.П. Шевченко^{1, 2}*¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Представлен анализ данных, посвященных прогностической роли микроРНК при отторжении трансплантационного сердца. МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов и влияющих на различные клеточные функции. Отмечены изменения их профилей при различных патологических процессах и отторжении солидных органов. Предположительно измерение уровней микроРНК при трансплантации сердца может иметь диагностическое и прогностическое значение при оценке риска развития отторжения и возможности минимизации иммуносупрессивной терапии. В настоящее время клинических данных о роли этих биомаркеров при трансплантации сердца накоплено недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования связи уровней микроРНК с различными клиническими и лабораторными показателями у реципиентов сердца.

Ключевые слова: микроРНК, трансплантация сердца, отторжение, васкулопатия.

MicroRNAs IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

*D.A. Velikiy¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, O.P. Shevchenko^{1, 2}*¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature dedicated to the analysis of prognostic role of microRNAs in rejection of the transplanted heart. MicroRNAs are a class of small non-coding RNAs that regulate gene expression and affect various cellular functions. Variations of their profiles are noted at various pathological processes and rejection of solid organs. Presumably, measuring the level of microRNAs in heart transplant may have diagnostic and prognostic value in the assessment of risk of rejection and possibility of minimizing immunosuppressive therapy. Currently, accumulated clinical data on the role of the given biomarkers in heart transplantation are not enough, and further research on the relation of microRNAs levels and different clinical and laboratory parameters in heart recipients is necessary.

Key words: microRNAs, heart transplantation, rejection, vasculopathy.

Основной целью ведения пациентов после трансплантации сердца является предотвращение отторжения трансплантата наряду с минимизацией дозы иммуносупрессивных препаратов. Эндомиокардиальная биопсия, которая используется для верификации и контроля лечения острого отторжения, является инвазивной методикой, достаточно трудоемкой и сопряженной с риском для пациентов. Результаты биопсии сопряжены с ошибками в выборе образцов и вариабельностью получаемых результатов [1–3].

Несмотря на определенные успехи в поиске неинвазивных биомаркеров отторжения трансплантата сердца, до настоящего времени не существует тестов, способных устранить необходимость проведения эндомиокардиальной биопсии [4–6]. Идентификация неинвазивных и надежных биомаркеров для раннего выявления острого клеточного отторжения имеет большое значение при трансплантации всех солидных органов [7, 8]. Особый интерес представляет изучение микроРНК, малых некоди-

Для корреспонденции: Великий Дмитрий Алексеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru.

For correspondence: Velikiy Dmitriy Alekseevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru

рующих РНК, регулирующих экспрессию генов. Возможность точного и быстрого определения содержания микроРНК в биологических жидкостях в сочетании с их тканевой и нозологической специфичностью делает их перспективными кандидатами на роль биомаркеров отторжения [9–11].

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ микроРНК

МикроРНК представляют собой класс малых (около 22 нуклеотидов) некодирующих молекул, которые ингибируют инициирование трансляции и стимулируют тем самым распад соответствующих мишеней [12, 13]. Транскрипция микроРНК происходит в ядре с помощью РНК-полимеразы II/III; далее происходит модификация (процессинг) первичного транскрипта с участием рибонуклеазы Drossha и внутриядерного белка DGCR8, способствующего ее действию, в «шпильчатые» РНК (пре-микроРНК), состоящие из 70 и более нуклеотидов и имеющие

характерную конфигурацию. Затем эти петли экспортируются в цитоплазму с помощью белков внутриядерного транспорта Exportin 5 и Ran-GTP, где расщепляются рибонуклеазой Dicer с образованием 21–23 нуклеотидных дуплексов. Дуплексы разматываются и могут непосредственно внутри клетки образовывать микроРНК-опосредованные блокирующие комплексы (miRISC), контролируемые ингибирование трансляции и деградацию мишеней данной микроРНК. Либо микроРНК могут высвобождаться из клетки в виде комплексов с белком Ago2 или с липопротеинами, секретироваться в экзосомах или упаковываться в микровезикулы (рис.) [14–16].

Высказываются предположения, что более 60% транскриптома человека может контролироваться с помощью микроРНК, тем самым делая этот путь посттранскрипционной регуляции одним из важнейших для общего функционирования клетки. При

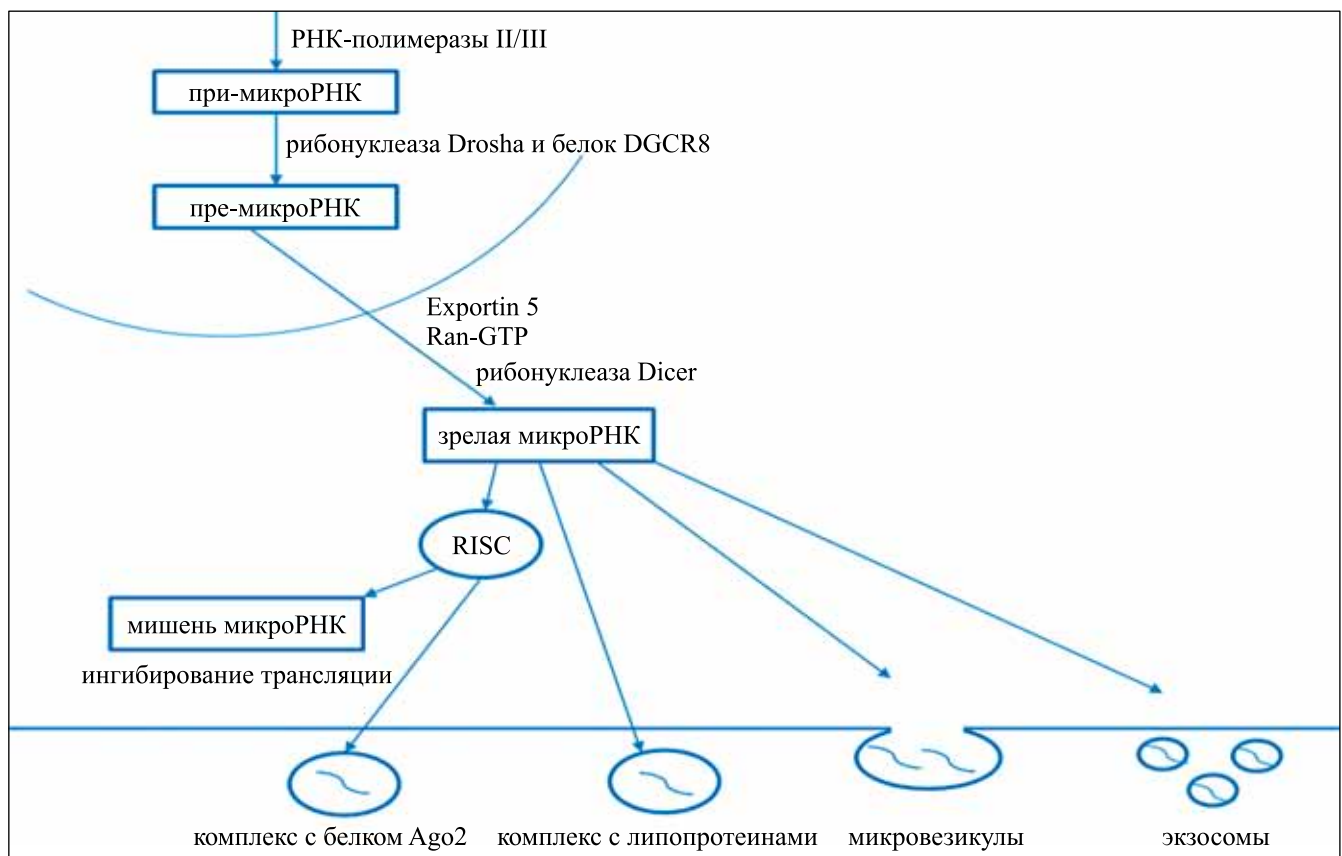


Рис. Синтез микроРНК (Hamdorf et al., 2017). После образования под действием РНК-полимераз II/III, рибонуклеазы Drossha и внутриядерного белка DGCR8, пре-микроРНК с помощью белков внутриядерного транспорта Exportin 5 и Ran-GTP попадают в цитоплазму. Там под действием рибонуклеазы Dicer происходит образование зрелых микроРНК, которые, образуя РНК-опосредованные блокирующие комплексы (RISC), могут непосредственно воздействовать на специфические мишени или экспортироваться из клетки в комплексе с белком Ago2, липопротеинами, в составе микровезикул и экзосом

Fig. 1. Biogenesis of miRNAs (Hamdorf et al., 2017). Pri-miRNAs are transcribed in the nucleus by RNA polymerase II/III and processed by the ribonuclease Drossha into pre-miRNA. Pre-miRNA are exported into the cytoplasm using Exportin 5 and Ran-GTP and further cleaved by Dicer into mature miRNA. Mature miRNA are unwound and can be loaded directly into the RISC complex and guide translational repression of target mRNAs or they can be released from the cells in protein complexes, bound to lipoproteins, packed in microvesicles, or secreted in exosomes

этом микроРНК играют ключевую роль в регулировании разнообразных функций как здоровых, так и поврежденных клеток [17, 18].

Исследования показали, что помимо регуляции процессов внутри клетки микроРНК секретируются и могут быть обнаружены в биологических жидкостях организма, таких как кровь и моча. С точки зрения перспективы клинического использования важно, что циркулирующие микроРНК очень устойчивы и стабильны к различным повреждающим факторам: действию рибонуклеаз, замораживанию–оттаиванию и другим [19]. Исследования показывают, что секретируемые микроРНК могут воздействовать не только на специфические мишени, но и функционировать в качестве вторичных мессенджеров. Так, упакованные в экзосомы микроРНК используются соседними клетками и индуцируют модификацию и/или регуляцию клетки [20].

МикроРНК ПРИ ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ОРГАНОВ

В настоящее время описана взаимосвязь концентрации определенных микроРНК с отторжением трансплантированных органов. В ряде исследований установлено, что отторжение трансплантированных легких может коррелировать с уровнем 48 различных микроРНК (miR), среди которых наиболее диагностически перспективна miR-126. Механизм действия этой тканеспецифичной микроРНК, экспрессируемой под действием плазматоидных дендритных клеток, связан с регулированием выживаемости и функции этих клеток [21, 22]. Кроме этого, miR-126 влияет на продукцию интерферонов I типа (IFN1) через регуляцию экспрессии встраиваемого доменного рецептора киназы (KDR), который действует на фактор роста эндотелия сосудов 2 (VEGF-2) [23]. Наибольшее количество исследований роли микроРНК при трансплантации органов посвящено отторжению пересаженной почки. В этих работах установлено 40 микроРНК, так или иначе связанных с этим процессом. Тканеспецифичная miR-146a была описана как сильный фактор риска развития отторжения почки, в связи с тем что мутация данной микроРНК ассоциировалась с двукратным возрастанием случаев отторжения [24]. При этом экспрессия самой miR-146a значительно увеличивается в ответ на повышение уровня провоспалительных цитокинов [25, 26]. Другой специфичной при отторжении почки микроРНК является miR-10b, механизм действия которой связывают с регуляцией экспрессии активатора апоптоза BCL2L11. Показано, что введение (трансфекция) miR-10b в гломерулярные эндотелиальные клетки почки человека приводила к появлению ключевых признаков, характерных для острого отторжения

трансплантата, таких как апоптоз клеток эндотелия, высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IFN- γ и CCL2) и хемотаксис макрофагов [27]. Среди 18 микроРНК, уровни которых коррелируют с отторжением трансплантата печени, наибольшей специфичностью обладают miR-122, miR-148a и miR-194. Уровни последних в сыворотке крови пациентов значительно увеличиваются при отторжении печени и имеют сильную позитивную корреляцию с активностью аминотрансферазы, используемой в клинике в качестве диагностического маркера [28]. Механизм действия miR-148 связывают с регуляцией кальций/кальмодулин независимой протеинкиназы II, которая может увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на активацию дендритных клеток агонистами толл-подобных рецепторов (TLR) [29].

МикроРНК ПРИ ОСТРОМ КЛЕТОЧНОМ ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

В различных исследованиях было описано 18 микроРНК, связанных с отторжением сердечного трансплантата, среди которых: miR-10a, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-142-3p, miR-155 и др. Было установлено, что уровни miR-142-3p и miR-101-3p позволяют достоверно различить пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением и пациентов без отторжения [30]. miR-142-3p – это специфичная для гематопоэтических тканей микроРНК, экспрессируемая на Т-лимфоцитах, играющих, как известно, основную роль в развитии острого клеточного отторжения. Основным механизмом ее действия является влияние на Т-регуляторные клетки и поддержание толерантности при трансплантации солидных органов [31, 32]. Было отмечено изменение профиля miR-142-3p не только в плазме и сыворотке реципиента, но и в образцах биопсии при остром клеточном отторжении [33]. Тот факт, что miR-142-3p происходит из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, делает возможным прогнозирование отторжения еще до повреждения самого органа [34, 35].

В отличие от miR-142-3p механизм действия miR-101-3p на трансплантационный иммунитет не был подробно изучен. Однако было показано изменение профиля miR-101-3p при отторжении трансплантата печени, что указывает на возможность вовлечения одних и тех же сигнальных путей при отторжении различных солидных органов [36, 37]. Всегда существует риск, что показатели концентрации биомаркеров могут изменяться под действием различных неспецифичных факторов. Было исследовано влияние на уровень miR-142-3p и miR-101-3p таких факторов, как изменение функции почек,

уровень С-реактивного белка, концентрация иммуносупрессантов и цитомегаловирусная инфекция. Отсутствие корреляции с перечисленными факторами указывает на высокую специфичность описанных микроРНК [30].

В другом исследовании был идентифицирован набор из четырех микроРНК (miR-10a, miR-31, miR-92a и miR-155) в качестве специфических маркеров отторжения сердечного трансплантата. С помощью ROC-анализа была показана сильная значимая взаимосвязь между уровнем этих микроРНК и отторжением [35]. Механизм действия miR-10b связывают в основном со способностью ингибировать NFκB сигнальный путь и тем самым регулировать уровень провоспалительных цитокинов: MCP-1, IL-6, IL-8, IL-1 и VCAM [38]. Достаточно подробно изучены провоспалительные функции miR-155, которые включают: усиление ее экспрессии после активации Т-клеточного рецептора, репрессию рецептора интерферона (IFN) и участие в изменении класса иммуноглобулина (Ig) в В-клетках. Повышение экспрессии этой микроРНК также ассоциируется с активацией дендритных клеток. Предполагается, что miR-155 обладает способностью модулировать антиген-презентирующую активность дендритных клеток (ДК), что приводит к активации Т-клеток [39]. Было отмечено, что в дендритных клетках, полученных из моноцитов человека, после активации липополисахаридами экспрессия miR-155 повышалась более чем в 50 раз. При этом выключение miR-155 в активированных ДК приводило к увеличению экспрессии генов некоторых цитокинов, предполагая потенциальную роль этой микроРНК как негативного регулятора продукции цитокинов [40]. В исследованиях на мышах было показано, что увеличение содержания miR-155 происходит в лимфоцитах, инфильтрирующих трансплантат, Т-клетках селезенки и циркулирующих лимфоцитах во время острого отторжения сердечного трансплантата. При этом отмечалось воздействие miR-155 на увеличение пролиферации Т-клеток за счет снижения экспрессии внутриклеточного регулятора – киназы синтеза гликогена 3β (GSK3β) [41]. Механизм действия другой микроРНК – miR-31 – связывают главным образом с регуляцией экспрессии молекул клеточной адгезии E-selectin и ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии I типа), осуществляемой с участием фактора некроза опухоли (TNF). Предполагается, что она также может оказывать влияние на инфильтрацию тканей иммунными клетками. Показано, что miR-92 воздействует на трансмембранные клеточные рецепторы integrin α5 и сфингозин-1-фосфат (S1P1), митоген-активированную протеинкиназу 4 (MKK4), играющую важную роль в активации Т-клеток, и эндотелиальную синтетазу оксида азота (eNOS), потенциально участвуя в ре-

гуляции сосудистого компонента воспалительной реакции [42, 43].

МИКРОРНК ПРИ ВАСКУЛОПАТИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Васкулопатия сердечного трансплантата является лимитирующим фактором долгосрочного выживания реципиентов сердца [44, 45]. Она характеризуется развитием диффузных концентрических фибромышечных гиперпластических повреждений интимы в эпикардиальных и небольших интрамиокардиальных артериях, наряду с фокальными эксцентрическими атеросклеротическими бляшками в крупных эпикардиальных артериях [46, 47]. Развитие этих поражений приводит к прогрессирующему сужению просвета сосудов [48]. Причиной данных процессов является совокупное поражение эндотелия, индуцированное аллоиммунными реакциями и неиммунологическими факторами, такими как ишемическо-реперфузионное поражение, вирусные инфекции и метаболические расстройства [46, 49]. Для ранней диагностики васкулопатии сердечного трансплантата могут использоваться как метаболические показатели – отношение триглицеридов к липопротеинам высокой плотности [50, 51], уровень инсулина в плазме [52, 53], – так и иммунологические/воспалительные – уровни донор-специфичных анти-HLA антител [54], антител против гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина K [55], С-реактивного белка [56, 57], VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистой клетки-1) [57, 58] и циркулирующего С-Х-С фрагмента хемокина 12 [59]. Однако прогностическая способность этих биомаркеров вне связи с развившимися клиническими проявлениями достоверно не установлена. Потенциальный интерес для неинвазивной диагностики васкулопатии вызывает исследование эндотелиальных микроРНК [60, 61].

Было установлено, что уровни эндотелиальных miR-126-5p и miR-92a-3p в плазме крови могут выступать в качестве диагностических маркеров распространенной васкулопатии независимо от клинических предикторов или других биомаркеров [62]. miR-92a-3p представляет собой зрелую микроРНК, образованную из предшественника pre-miR-92a-1. Механизм ее действия связан с подавлением ангиогенеза [63, 64] и стимулированием активации эндотелия [65]. Было описано повышение уровня miR-92a-3p в плазме у пациентов с васкулопатией сердечного трансплантата по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца [66]. miR-126 является одной из наиболее распространенных микроРНК в клетках эндотелия и участвует в регуляции целостности сосудов и ангиогенеза [67]. miR-126-5p – это зрелая

микроРНК, образованная из предшественника pre-miR-126. Механизм ее действия связан с усилением пролиферации эндотелия за счет ингибирования трансмембранного белка – дельта-подобного гомолога лиганда 1 (Dlk1) [68]. miR-126 участвует в механизме восстановления эндотелия и репарации в ответ на длительное воспаление и апоптоз клеток эндотелия. Биологическим обоснованием того, что эндотелиальные микроРНК могут быть диагностически значимы при васкулопатии трансплантата, независимо от клинических предикторов и таких специфических факторов, как апоптотические циркулирующие эндотелиальные клетки (CECs) и циркулирующие эндотелиальные микрочастицы (CEMPs), является тот факт, что эти микроРНК высвобождаются в циркуляторное русло в экзосомах, а не вследствие апоптоза или некроза [69].

Таким образом, микроРНК можно рассматривать как важные молекулы, регулирующие экспрессию генов. Эти соединения играют значительную роль во многих физиологических и патологических процессах и заставили пересмотреть многие подходы в клеточной биологии в последнее десятилетие. В настоящее время исследования направлены в основном на поиск различий в профилях экспрессии при норме и различных патологических состояниях. В области трансплантологии некоторые микроРНК были описаны в качестве потенциальных новых диагностических маркеров, являющихся перспективными кандидатами не только для раннего выявления отторжения органов, но и для изменения тактики лечения [70]. Необходимы дальнейшие исследования концентрации различных микроРНК в образцах (сыворотка, плазма и др.) для определения надежного диагностического маркера, а также возможного воздействия на реакции, ответственные за процесс отторжения, в качестве нового терапевтического средства. Так, на сегодняшний день уже имеются данные о первых клинических испытаниях использования микроРНК (miR-34 в I фазе клинических испытаний и anti-miR-122 – во II фазе), показывающие обнадеживающие результаты при лечении гепатита С и первичного рака печени [71, 72]. Технологии использования микроРНК должны войти в широкую клиническую практику для улучшения диагностики и лечения пациентов с пересаженными органами и повышения качества их жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, Lewis NP, Kirklin JK. Cardiac Transplant Research Database Group. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (12): 1402–1409.
2. Winters GL, McManus BM. Consistencies and controversies in the application of the International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for heart transplant biopsy specimens. Rapamycin Cardiac Rejection Treatment Trial Pathologists. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (7): 728–735.
3. Nielsen H, Sørensen FB, Nielsen B, Bagger JP, Thaysen P, Baandrup U. Reproducibility of the acute rejection diagnosis in human cardiac allografts. The Stanford Classification and the International Grading System. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12 (2): 239–243.
4. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, Kao A et al. IMAGE Study Group. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (20): 1890–1900.
5. Насырова АА, Шевченко АО. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантированного сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VII. 2015 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 331–351. Nasyrova AA, Shevchenko AO. Funktsional'nye pokazateli magistral'nykh arteriy i risk ottorzheniya transplantirovannogo serdtsa. *Transplantologiya: itogi i perspektivy.* Tom VII. 2015 god. Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2016: 331–351.
6. Стаханова ЕА, Шевченко ОП. Роль мультиплексного анализа биомаркеров неоангиогенеза и воспаления при трансплантации сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VII. 2015 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 422–443. Stakhonova EA, Shevchenko OP. Rol' mul'tipleksnogo analiza biomarkerov neoangiogeneza i vospaleniya pri transplantatsii serdtsa. *Transplantologiya: itogi i perspektivy.* Tom VII. 2015 god. Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2016: 422–443.
7. Heidt S, San Segundo D, Shankar S, Mittal S, Muthusamy AS, Friend PJ, Fuggle SV, Wood KJ. Peripheral blood sampling for the detection of allograft rejection: biomarker identification and validation. *Transplantation.* 2011; 92 (1): 1–9.
8. Roedder S, Vitalone M, Khatri P, Sarwal MM. Biomarkers in solid organ transplantation: establishing personalized transplantation medicine. *Genome Med.* 2011; 3 (6): 37.
9. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat. Res.* 2011; 717 (1–2): 85–90.
10. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, Benjamin H et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One.* 2008; 3 (9): e3148.
11. 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.
12. Chekulaeva M, Filipowicz W. Mechanisms of miRNA-mediated post-transcriptional regulation in animal cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009; 21 (3): 452–460.
13. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116 (2): 281–297.

14. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19 (1): 92–105.
15. Sood P, Krek A, Zavolan M, Macino G, Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (8): 2746–2751.
16. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136 (2): 215–233.
17. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (3): 827–887.
18. Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant regulation and function of microRNAs in cancer. *Curr. Biol.* 2014; 24 (16): R762–R776.
19. Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9 (9): 513–521.
20. Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, Mi S. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13 (1): 17–24.
21. Zhang W, Zhou T, Ma SF, Machado RF, Bhorade SM, Garcia JG. MicroRNAs Implicated in Dysregulation of Gene Expression Following Human Lung Transplantation. *Transpl. Respir. Med.* 2013 1; 1 (1).
22. Guo Z, Maki M, Ding R, Yang Y, Zhang B, Xiong L. Genome-wide survey of tissue-specific microRNA and transcription factor regulatory networks in 12 tissues. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5150.
23. Agudo J, Ruza A, Tung N, Salmon H, Leboeuf M, Hashimoto D, Becker C et al. The miR-126-VEGFR2 axis controls the innate response to pathogen-associated nucleic acids. *Nat. Immunol.* 2014; 15 (1): 54–62.
24. 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. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24 (9): 442–450.
25. Sheppard HM, Verdon D, Brooks AE, Feisst V, Ho YY, Lorenz N, Fan V et al. MicroRNA regulation in human CD8⁺ T-cell subsets – cytokine exposure alone drives miR-146a expression. *J. Transpl. Med.* 2014; 12: 292.
26. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, Yoshimura A et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell.* 2010; 142 (6): 914–929.
27. Liu X, Dong C, Jiang Z, Wu WK, Chan MT, Zhang J, Li H et al. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L1. *Exp. Cell Res.* 2015; 333 (1): 155–163.
28. Farid WR, Pan Q, van der Meer AJ, de Ruiter PE, Ramakrishnaiah V, de Jonge J, Kwekkeboom J et al. Hepatocyte-derived microRNAs as serum biomarkers of hepatic injury and rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18 (3): 290–297.
29. Liu X, Zhan Z, Xu L, Ma F, Li D, Guo Z, Li N, Cao X. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKII α . *J. Immunol.* 2010; 185 (12): 7244–7251.
30. Sukma Dewi I, Hollander Z, Lam KK, McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT, Keown PA 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.
31. Huang B, Zhao J, Lei Z, Shen S, Li D, Shen GX, Zhang GM, Feng ZH. miR-142-3p restricts cAMP production in CD4⁺CD25⁻ T cells and CD4⁺CD25⁺ TREG cells by targeting AC9 mRNA. *EMBO Rep.* 2009; 10 (2): 180–185.
32. Danger R, Pallier A, Giral M, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, Degauque N, Sanchez-Fueyo A et al. Upregulation of miR-142-3p in peripheral blood mononuclear cells of operationally tolerant patients with a renal transplant. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (4): 597–606.
33. Asaoka T, Sotolongo B, Island ER, Tryphonopoulos P, Selvaggi G, Moon J, Tekin A et al. MicroRNA signature of intestinal acute cellular rejection in formalin-fixed paraffin-embedded mucosal biopsies. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (2): 458–468.
34. Van Aelst LN, Summer G, Li S, Gupta SK, Heggermont W, De Vusser K, Carai P 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.
35. Duong Van Huyen JP, Tibble M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S, Iserin F et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (45): 3194–3202.
36. Vitalone MJ, Sigdel TK, Salomonis N, Sarwal RD, Hsieh SC, Sarwal MM. Transcriptional Perturbations in Graft Rejection. *Transplantation.* 2015; 99 (9): 1882–1893.
37. 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.
38. Fang Y, Shi C, Manduchi E, Civelek M, Davies PF. MicroRNA-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium *in vivo* and *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (30): 13450–13455.
39. Smyth LA, Boardman DA, Tung SL, Lechler R, Lombardi G. MicroRNAs affect dendritic cell function and phenotype. *Immunology.* 2015; 144 (2): 197–205.
40. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Barras E, Reith W, Santos MA, Pierre P. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (8): 2735–2740.
41. Feng Z, Xia Y, Zhang M, Zheng J. MicroRNA-155 regulates T-cell proliferation through targeting GSK3 β in cardiac allograft rejection in a murine transplantation model. *Cell Immunol.* 2013; 281 (2): 141–149.
42. Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 703–720.
43. 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).
44. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 996–1008.
 45. Seki A, Fishbein MC. Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovasc. Pathol.* 2014; 23: 253–260.
 46. Vassalli G, Gallino A, Weis M et al. Alloimmunity and non-immunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1180–1188.
 47. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ. Res.* 2006; 99: 801–815.
 48. Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 140–150.
 49. Pober JS, Jane-wit D, Qin L, Tellides G. Interacting mechanisms in the pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1609–1614.
 50. Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 826–833.
 51. Singh N, Jacobs F, Rader DJ, Vanhaecke J, Van Cleemput J, De Geest B. Impaired cholesterol efflux capacity and vasculoprotective function of high-density lipoprotein in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 499–506.
 52. Biadi O, Potena L, Fearon WF et al. Interplay between systemic inflammation and markers of insulin resistance in cardiovascular prognosis after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 324–330.
 53. Valentine H, Rickenbacker P, Kemna M et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation.* 2001; 103: 2144–2152.
 54. Nath DS, Angaswamy N, Basha HI et al. Donor-specific antibodies to human leukocyte antigens are associated with and precede antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A in antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy after human cardiac transplantation. *Hum. Immunol.* 2010; 71: 1191–1196.
 55. Acevedo MJ, Caro-Oleas JL, Alvarez-Marquez AJ et al. Antibodies against heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in patients with cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 1051–1059.
 56. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R et al. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 477–482.
 57. Arora S, Gunther A, Wennerblom B et al. Systemic markers of inflammation are associated with cardiac allograft vasculopathy and an increased intimal inflammatory component. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1428–1436.
 58. Arora S, Andreassen A, Simonsen S et al. Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. *Transplantation.* 2007; 84: 149–154.
 59. Schober A, Hristov M, Kofler S et al. CD34+CD140+ cells and circulating CXCL12 correlate with the angiographically assessed severity of cardiac allograft vasculopathy. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 476–484.
 60. Scott E, Loya K, Mountford J, Milligan G, Baker AH. MicroRNA regulation of endothelial homeostasis and commitment-implications for vascular regeneration strategies using stem cell therapies. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 64: 52–60.
 61. Yamakuchi M. MicroRNAs in vascular biology. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 2012: 794898.
 62. Singh N, Heggermont W, Fieuws S, Vanhaecke J et al. Endothelium-enriched microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 1376–1384.
 63. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324: 1710–1713.
 64. Daniel JM, Penzkofer D, Teske R et al. Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc. Res.* 2014; 103: 564–572.
 65. Loyer X, Potteaux S, Vion AC et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ. Res.* 2014; 114: 434–443.
 66. Singh N, Vanhaecke J, Van Cleemput J, De Geest B. Markers of endothelial injury and platelet microparticles are distinct in patients with stable native coronary artery disease and with cardiac allograft vasculopathy. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179: 331–333.
 67. Fish JE, Santoro MM, Morton SU et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev. Cell.* 2008; 15: 272–284.
 68. Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat. Med.* 2014; 20: 368–376.
 69. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9: 654–659.
 70. Hamdorf M, Kawakita S, Everly M. The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 4072364.
 71. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, Kaur A, Gupta V, Bansal P. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect. Clin. Res.* 2016; 7 (2): 68–74.
 72. Bader AG, Brown D, Stoudemire J, Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011; 18 (12): 1121–1126.

Статья поступила в редакцию 14.02.2017 г.

The article was submitted to the journal on 14.02.2017