

Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек

К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{2,3}, В.В. Фомин⁴

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

³Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, отражающее прогрессирующий характер хронических заболеваний почек, в основе которых лежат механизмы формирования нефросклероза. Диагностика ХБП на самых ранних стадиях имеет большое значение, так как позволяет своевременно начать лечение и замедлить прогрессирование почечной дисфункции и развитие сердечно-сосудистых осложнений ХБП. Однако имеющиеся сегодня методы диагностики нарушений почечной функции, в том числе определение клиренса эндогенного креатинина, способны выявлять ренальную дисфункцию слишком поздно, когда около 40–50% почечной паренхимы уже становятся обратимо или необратимо поврежденными. В связи с этим ведется активный поиск новых, более чувствительных и специфических биомаркеров для ранней диагностики ХБП. Недавние исследования на клеточных и животных моделях ХБП продемонстрировали важную роль микроРНК – нового класса посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов – в физиологии и патофизиологии почек. В частности, показано, что их профиль экспрессии в крови или моче может отражать изменения в клетках, участвующих в конкретном патологическом процессе, поскольку эти клетки могут выделять определенную популяцию микроРНК, например через секрецию микроРНК-содержащих экзосом. Это дало основание рассматривать повышение или снижение экспрессии отдельных микроРНК в почечной ткани или биологических жидкостях (в том числе в моче) в качестве новых биомаркеров для диагностики и мониторинга ХБП. В настоящем обзоре представлены результаты последних экспериментальных и клинических исследований по обсуждаемой проблеме.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, биомаркер, микроРНК.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 131–136. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046

Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease

K.A. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{2,3}, V.V. Fomin⁴

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is a supra-nosological term that reflects the progressive nature of chronic kidney diseases, which are based on the mechanisms of nephrosclerosis. Diagnosis of CKD at the earliest stages is of great importance, because it allows, by using therapeutic agents, to slow the progression of renal dysfunction and the development of cardiovascular complications. However, the currently available methods for diagnosing renal function impairment, including the determination of endogenous creatinine clearance, can detect renal dysfunction too late, when around 40–50% of the renal parenchyma is already reversibly or irreversibly damaged. In this regard, there is an active search for new, more sensitive and specific biomarkers for early diagnosis of CKD. Recent studies in cellular and animal models of CKD have demonstrated the important role of microRNA, a new class of posttranscriptional regulators of gene expression, in physiology and pathophysiology of kidneys. In particular, it has been shown that their expression profile in blood or urine can reflect changes in cells involved in a particular pathological process, since these cells can secrete a specific population of microRNAs, for example, through secretion of microRNA-containing exosomes. This gave grounds for considering increased or decreased expression of individual microRNAs in renal tissue or biological fluids (including urine) as new biomarkers for the diagnosis and monitoring of CKD. This review presents the results of recent experimental and clinical studies on these issues.

Key words: chronic kidney disease, biomarker, microRNA.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 131–136. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046

ОПН – острая почечная недостаточность
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
sCr – содержание креатинина в сыворотке крови

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) среди причин смерти занимает в мире 12-е, а среди причин инвалидности – 17-е место [1]. Глобальная распространенность ХБП составляет 10–16%,

при этом заболеваемость почечной недостаточностью в терминальной стадии резко возросла за последнее десятилетие [2–5]. Таким образом, ХБП представляет значительную проблему для общественного здравоохранения всех стран с серьезными последствиями для развития их экономик [6, 7].

Характерными особенностями ХБП являются прогрессирующее повреждение почечной паренхимы и потеря функционирующих нефронов [8, 9]. Потеря функционирующих нефронов, в свою очередь, вызывает стимуляцию молекулярных и клеточных механизмов, ответственных за компенсаторную гипертрофию и гиперфильтрацию в остальных нефронах [10]. Эти механизмы могут стать патологическими, способствовать дальнейшему прогрессированию повреждения нефронов и привести, в конечном итоге, к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [11, 12].

В настоящее время диагностика ХБП проводится на основании выявления маркеров повреждения почек при клинико-лабораторном обследовании. Критерием нарушения функции почек является снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для оценки которого определяют содержание креатинина в сыворотке крови (sCr). Однако, как было показано, sCr не имеет высокой прогностической ценности. Более того, D. Steubl и соавт. [13] продемонстрировали нелинейную зависимость между sCr и расчетной СКФ (pСКФ). Концентрация креатинина в сыворотке крови стойко повышается тогда, когда уже приблизительно 40–50% почечной паренхимы становятся обратимо или необратимо поврежденными. Это способствует тому, что ранние стадии повреждения пропускаются и, следовательно, несвоевременно начинается лечение. В то же время выявление ХБП на ранних стадиях может замедлить ее прогрессирование, отсрочить начало заместительной почечной терапии, своевременно предупреждать сердечно-сосудистые осложнения [14, 15].

В качестве маркеров ХБП могут представлять интерес микроРНК (miRNA) – новый, недавно идентифицированный класс посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов, присутствующий в периферической крови. В настоящее время активно изучается возможное влияние микроРНК на ключевые механизмы повреждения почечной ткани при различных нефропатиях.

Снижение pСКФ, увеличение экскреции белка и альбумина с мочой, а также более высокие степени тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза связаны с более тяжелым прогнозом при ХБП [16]. Развитию тубулоинтерстициального фиброза предшествуют инфильтрация интерстиция воспалительными клетками, активация и накопление пула интерстициальных фибробластов, продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса, расширение площади тубулоинтерстиция с разрежением перитубулярных капилляров [16–18]. В настоящее время активно изучается возможное влияние микроРНК на механизмы формирования тубулоинтерстициального фиброза при различных нефропатиях.

Развитие дисфункции почек при протеинурических формах нефропатий, независимо от их природы, тесно связано со структурно-функциональным изменением подоцитов и последующей их потерей с мочой, поэтому определение маркеров подоцитарного повреждения и ассоциированных с ним микроРНК может быть полезным для раннего выявления ХБП [19].

Прогрессирование ХБП сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, развитию аритмий, сердечной недостаточности и повышению смертности от всех сердечно-сосудистых событий [20]. Кроме того, на продвинутых стадиях ХБП происходит значительное накопление в крови уремических токсинов, в том числе индоксилсульфата (IS), индол-3-уксусной кислоты (IAA) и p-крезилсульфата (PCS), которые плохо удаляются посредством диализа и также способствуют повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [21]. Поэтому необходимы новые, высокочувствительные биомаркеры, способные на самых ранних этапах выявлять и более точно стратифицировать прогрессирование ХБП и риски ее осложнений. Эти биомаркеры должны быть специфичными для заболеваний почек, а методы их исследования – обеспечивать возможность проведения быстрых, неинвазивных измерений, хорошо коррелирующих с патологией [14].

В настоящем обзоре представлены в основном результаты исследований иностранных авторов, хотя в последние 3–4 года и в российских научных журналах появились публикации аналогичного характера, посвященные исследованиям связи микроРНК с отдельными заболеваниями почек – диабетической нефропатией, хроническим гломерулонефритом, амилоидозом [22–24].

Циркулирующие микроРНК

МикроРНК являются эволюционно консервативными, эндогенными, некодирующими РНК. Они состоят примерно из 21–25 нуклеотидов и регулируют экспрессию гена путем связывания с 3'-нетранслируемой областью целевых матричных РНК (мРНК). До сих пор определены примерно 3000 человеческих микроРНК, которые регулируют до 30% всех транскриптов мРНК человека [25]. В 2007 г. H. Valadi и соавт. [26] сообщили, что микроРНК могут выделяться из клеток во внеклеточное пространство *in vitro*, а через год S.S. Chim и соавт. [27] удалось изолировать плацентарную микроРНК из материнской плазмы. Точные роли циркулирующих микроРНК еще предстоит определить, но существует несколько линий доказательств, свидетельствующих о том, что они не просто являются «отработанными» продуктами клеток, но и играют значительную роль в межклеточных взаимодействиях [25]. Так, недавно показано, что у пациентов с почечной недостаточностью сердечно-сосудистая адаптация к физическим нагрузкам опосредуется изменениями экспрессии микроРНК, вовлеченных в процессы ангиогенеза (miR-126, miR-210), воспаления (miR-21, miR-146a), гипоксии/ишемии (miR-21, miR-210) [28], а на модели животных установлено, что эффекты эритропоэтина в почке также опосредуются микроРНК [29].

Циркулирующие микроРНК привлекательны в качестве потенциальных биомаркеров, поскольку содержание их в крови очень стабильное [30], что объясняется защищенностью микроРНК от деградации либо путем включения их в различные типы везикул (например, экзосомы), либо посредством связывания с РНК-ассоциированными белками

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеночич – д.м.н., проф., зав. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики
Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии № 1, член-корр. РАН, проректор по лечебной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; Scopus Author ID: 34769949900

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., врач-нефролог, ассистент каф. факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

[25]. Полагают, что профиль экспрессии микроРНК в крови или моче может отражать изменения в клетках, участвующих в конкретном патологическом процессе, так как эти клетки могут выделять определенную популяцию микроРНК, например через секрецию микроРНК-содержащих экзосом [31].

МикроРНК стабильны в различных жидкостях тела и устойчивы к воздействию высоких температур, изменениям pH и циклам заморозки – разморозки [32, 33]. МикроРНК обладают высокой чувствительностью (быстро и в значительном количестве выделяются при развитии патологии) и специфичностью (способны дифференцировать патологию конкретных пораженных органов). Кроме того, экспрессия микроРНК ткане- и клеточноспецифична, изменяется во время патологических процессов и, что наиболее важно, изменения уровней микроРНК в циркуляции коррелируют с изменениями в пораженных тканях. Наконец, получение клинических образцов, которые содержат циркулирующие микроРНК, – малоинвазивный и простой процесс.

Роль микроРНК в физиологии и патофизиологии почек

Роль микроРНК в физиологии и патофизиологии почек четко продемонстрирована на моделях мышей, нокаутных по гену *Dicer*, который кодирует одноименный фермент, отвечающий за превращение предшественника микроРНК (miR) в зрелую микроРНК (miR). При этом созданы различные нокаутные модели животных, у которых *Dicer* отсутствовал либо в подоцитах, либо в клетках проксимальных канальцев или юкстагломерулярных клетках. Так, подоцит-специфическая модель нокаута *Dicer* способствовала развитию массивной протеинурии, тубулоинтерстициального фиброза, сглаживанию ножек подоцитов и гломерулосклерозу уже через 2–4 нед после рождения мышей [34–36]. Мыши, у которых отсутствовал *Dicer* в почечных канальцах и в собирательных трубках, характеризовались развитием гидронефроза, гидроуретера и формированием кист [37]. Q. Wei и соавт. [38] создали модель нокаутной мыши с удаленным *Dicer* в клетках проксимальных канальцев. После индуцирования двусторонней почечной ишемии-реперфузии эти мыши показали устойчивость к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). При этом анализ микрочипов, проведенный в течение 12–48 ч реперфузии, выявил некоторые сдвиги в содержании микроРНК (miR-132, miR-362, miR-379, miR-668, miR-687). На другой модели ОПН, индуцированной *цисплатином*, наблюдалось повышение концентрации miR-34a [39]. Введение *лифитрина-а* (ингибитор miR-34a) значительно улучшало функцию почек. Дальнейшие исследования смогут выявить различный профиль микроРНК при различных формах острого поражения почек, и тогда микроРНК могут стать потенциальными мишенями для терапевтических вмешательств. M.L. Sequeira-Lopez и соавт. [40] индуцировали деляцию *Dicer* в ренин-секретирующих юкстагломерулярных клетках. Эта мышьяная модель демонстрировала острую потерю юкстагломерулярных клеток, уменьшение экспрессии ренина в почках и падение концентрации ренина в плазме, а также снижение артериального давления, сосудистые аномалии и развитие фиброза в почках. На другой модели V.K. Nagalakshmi и соавт. [41] показали, что абляция *Dicer* играет решающую роль в развитии нефронов и интрааренального отдела мочеточников у млекопитающих.

Эти различные животные модели с отсутствием *Dicer* в почечных клетках показывают, насколько важную роль

играют микроРНК в регуляции структуры и функции клубочков и канальцев.

МикроРНК как потенциальные биомаркеры ХБП

Исследования на клеточных и животных моделях. По данным исследований, выполненных как на клеточных, так и на животных моделях, уровни микроРНК ассоциированы с ХБП [42–44]. Так, на мышьяной модели ХБП показано, что микроРНК-126, микроРНК-143, микроРНК-145 и микроРНК-223 участвуют в *сосудистых осложнениях*, развивающихся на более поздних стадиях ХБП [43]. Установлена роль эндотелиальной микроРНК-126 в развитии эндотелиальной дисфункции [45], а микроРНК-143 и микроРНК-145, как оказалось, специфически экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов и играют важную роль при сосудистых заболеваниях [46]. На моделях сосудистой кальцификации *in vitro* [44, 47] обнаружено, что воспалительная микроРНК-223 модулируется неорганическим фосфатом, а *in vivo* показано повышение ее экспрессии в аорте мышей с ХБП [43]. Важно отметить, что экспрессия названных микроРНК изменена в сыворотке мышей с ХБП, поэтому можно предполагать аналогичные изменения и у пациентов с ХБП [43].

На экспериментальных моделях показано, что изменения экспрессии микроРНК-145, -143, -126, -223, -155, -125b в тканях, отражаемые их уровнями в плазме, могут быть использованы в качестве неинвазивных маркеров *сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при ХБП* [42, 43]. Кроме того, в эксперименте продемонстрирована эффективность заместительной терапии микроРНК-145 для снижения атеросклеротического повреждения [48].

МикроРНК, по разным оценкам, участвуют в прогрессировании почечной дисфункции и развитии сахарного диабета, который является самой частой причиной ХБП. F. Taibi и соавт. [43], исследовав изменения экспрессии микроРНК (miR-126, miR-143, miR-145, miR-223) в аортах мышей дикого типа с ХБП и без нее, а также у аполипопротеин-Е-нокаутных мышей, продемонстрировали, что микроРНК могут быть вовлечены в механизмы развития эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых изменений при ХБП. Результаты исследований других авторов [34, 35, 49] также свидетельствуют о том, что микроРНК играют ключевую роль в физиологии почек. Так, глобальная потеря микроРНК путем селективной элиминации *Dicer* в почечных подоцитах, наблюдаемая при тяжелых гломерулопатиях и поражении канальцев, проявлялась протеинурией и прогрессирующей почечной функциональной недостаточностью [34, 35]. Исследования, выполненные на животных моделях, продемонстрировали, что почки у *Dicer*-нокаутных животных [49] проявляют аномальное морфологическое развитие, гломерулосклерозные изменения и почечную недостаточность. Учитывая то обстоятельство, что процессинг микроРНК в почечных клетках, особенно в подоцитах, необходим для поддержания морфологии и функции почек, а также важную роль подоцитов при ХБП диабетической и недиабетической природы [50–52], есть все основания считать, что микроРНК могут оказаться весьма полезными и чувствительными биомаркерами почечной патологии у людей.

На животных моделях диабетической болезни почек продемонстрировано, что микроРНК оказывают влияние на прогрессию клеточного цикла, клеточную функцию и повышение резистентности к инсулину [53]. Кроме того, обнаружено, что микроРНК изменяют транскрипцию генов

воспалительных цитокинов, стимулируют производство внеклеточного матрикса (коллагена фибронектина), способствуют процессам эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Также показано, что ассоциированные с ДН микроРНК (miR-21, miR-29, miR-192, miR-200) модифицируют ответ мезангиальных клеток, эпителиоцитов проксимальных канальцев и подоцитов на действие трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [54, 55]. Роль микроРНК в патогенезе и прогрессировании ДН подтверждается и другими многочисленными исследованиями [56–58].

Исследования в клинической практике. Онкология стала первой медицинской дисциплиной, которая исследовала микроРНК в плане ее диагностического потенциала. По сравнению со здоровыми контролями, различия в циркулирующих сывороточных уровнях микроРНК-210, микроРНК-155 и микроРНК-21 отмечались у пациентов с большой В-клеточной лимфомой [59], микроРНК-141 – с раком предстательной железы [33], микроРНК-25 и микроРНК-223 – с раком легкого [32]. С тех пор опубликованы многочисленные сообщения о значении микроРНК в качестве биомаркеров и при других заболеваниях – диабете [60], коронарной болезни сердца [61, 62] и хронической болезни почек [63].

В частности, М. Rudnicki и соавт. [64] выполнили количественную полимеразно-цепную реакцию микроРНК и профилирование экспрессии мРНК микрочипов на участках биопсии почек в опытной и контрольной когортах, чтобы дифференцировать стабильные и прогрессирующие случаи ХБП. Авторы показали, что уровни микроРНК-30d, микроРНК-140-3p, микроРНК-532-3p, микроРНК-194, микроРНК-190, микроРНК-204 и микроРНК-206 снижены у пациентов с прогрессирующей ХБП. Указанные микроРНК также оказались вовлечены в процессы воспаления, межклеточного взаимодействия, апоптоза и внутриклеточной сигнализации.

Ранее С.С. Neal и соавт. [63] показали, что у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью циркулирующие уровни микроРНК-16, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-210 и микроРНК-638 снижены по сравнению с пациентами с легкой степенью почечной недостаточности или нормальной функцией почек. Выявлена сильная корреляция между обнаруженными циркулирующими микроРНК и СКФ и менее значительная корреляция – с другими проявлениями хронического заболевания почек, такими как анемия и гиперпаратиреоз.

Х. Chen и соавт. [32] обнаружили в крови 90 пациентов с ХБП снижение уровней трех микроРНК (miR-125b, miR-145 и miR-155), участвующих в пролиферации и дифференцировке сосудистой гладкомышечной клетки (VSMC). Как известно, при почечной дисфункции наблюдается аномальное сосудистое ремоделирование, которое является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многофакторный анализ, выполненный авторами, показал, что снижение уровней этих микроРНК позитивно коррелирует с падением СКФ.

В другой работе В. Brigant и соавт. [65] исследовали уровни микроРНК в контроле и у пациентов с различными стадиями ХБП (ХБП 3–5-й стадий, гемодиализные пациенты и реципиенты почечных трансплантатов). Основываясь на исходных экспериментальных данных, авторы сосредоточились на 5 видах микроРНК (miR-126, miR-143, miR-145, miR-155 и miR-223), провели корреляцию уровней изучаемых микроРНК с уровнями уремических токсинов. У пациентов с ХБП 3–5-й стадий обнаружено, что экспрессия всех пяти микроРНК в сыворотке была повышенной. Напротив, их экспрессия снижена у реципиентов почечного трансплан-

тата по сравнению с контролем; у гемодиализных пациентов уровни miR-143, miR-145, miR-223 повышены, в то время как уровни miR-126, miR-155 снижены. Что касается содержания уремических токсинов, то сывороточные концентрации индоксил-сульфата (IS) и p-крезилсульфата достоверно коррелировали с уровнями микроРНК-126 и микроРНК-143, а концентрация микроРНК-155 – с уровнем IS. Однако содержание индол-3-уксусной кислоты не коррелировало ни с одной из изученных микроРНК, а уровни микроРНК-145 и микроРНК-223 – ни с одним из уремических токсинов.

Трансплантация почек улучшает выживаемость и качество жизни и поэтому стала признанным терапевтическим выбором для пациентов с ТСПН [66]. Однако долгосрочные результаты трансплантации остаются неудовлетворительными (~ 50% пациентов с пересаженной почкой нуждаются в диализе через 10 лет после операции вследствие утраты функции трансплантата). Существует потребность в биомаркерах, подходящих для неинвазивного мониторинга функции трансплантата с целью выявления прогрессирования хронической ренальной дисфункции. Согласно опубликованным данным [67], скорость потери почечной функции связана с внутривисцеральными микроРНК, интерстициальным фиброзом с атрофией канальцев и появлением микроРНК в моче. Три микроРНК (miR-142-3p, miR-204, miR-211) предложены в качестве конкретных биомаркеров, позволяющих различать с очень высокой точностью пациентов «с» и «без» дисфункции трансплантата [67–69]. Однако их достоверность должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях. Согласно данным N.X. Chen и соавт. [42], уровень циркулирующих микроРНК обычно имеет склонность к снижению во время тяжелой ХБП и/или диализа. Как показано, циркулирующая микроРНК-21 связана со шкалой оценки фиброза и обратно коррелирует с рСКФ у реципиентов с почечным трансплантатом [70], в то время как уровни микроРНК-29 и микроРНК-200 снижались в экзосомах мочи у больных ХБП с тяжелой протеинурией [71]. Выдвинуто предположение, что микроРНК мочи отражают степень лабораторных проявлений многочисленных почечных заболеваний, в то время как циркулирующие микроРНК, по-видимому, позитивно связаны с тяжестью ХБП [53]. В связи с тем что почка играет ключевую роль в выведении малых РНК (в том числе микроРНК) из кровотока, есть основания полагать, что почечная недостаточность, вероятно, связана с изменениями в уровне циркулирующих микроРНК из-за их нарушенного клиренса. Следовательно, микроРНК могут служить не только более хорошими маркерами повреждения фильтрационной способности почек, чем обычные биомаркеры (включая сывороточный креатинин и цистатин-С), но также и более чувствительным биомаркером канальцевой дисфункции, чем β 2-микроглобулин, вследствие особенностей механизмов транспорта микроРНК в проксимальных канальцах [53].

Р. Khurana и соавт. [16] выполнили анализ всех некодирующих РНК (нкРНК) у пациентов с ХБП 1–4-й стадий и здоровых контролей. Установлено, что на 1-й стадии ХБП значительные различия в экзосомальном содержании по сравнению со здоровыми контролями обнаруживают 211 нкРНК, на 2-й стадии – 153 нкРНК, на 3-й стадии – 221 нкРНК и на 4-й стадии – 117 нкРНК. Они полагают, что панель из 100 нкРНК, у которых экзосомальное содержание существенно различалось между пациентами с ХБП 1-й и 2-й стадий и здоровыми контролями, можно использовать в качестве ранних диагностических маркеров ХБП. В свою очередь, у 67 пациентов с поздними стадиями ХБП выявлены 67 перекрывающихся (имеющих стадии участку нуклеотидной последовательности) нкРНК.

В этом же исследовании R. Khurana и соавт. [16] обнаружили 27 нкРНК, содержание которых в крови у пациентов с ХБП всех стадий различалось по сравнению со здоровыми контролями. Кроме того, они идентифицировали 16 микроРНК, уровни девяти из которых значительно повышены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами (miR-let-7c-5p, miR-222-3p, miR-27a-3p, miR-27b-3p, miR-296-5p, miR-31-5p, miR-3687, miR-6769b-5p и miR-877-3p), а семи – существенно снижены (miR-133a, miR-133b, miR-15a-5p, miR-181a-5p, miR-34a-5p, miR-181-5p и miR-1-2).

Наиболее ценными стали данные о микроРНК-181a, содержание которой в экзосомах оказалось примерно в 200 раз ниже у пациентов с ХБП, чем у здоровых людей. Описанная ранее у пациентов с нефротическим синдромом и реципиентов почечного трансплантата, микроРНК-181a предложена в качестве потенциального биомаркера для ранней диагностики ХБП.

Заключение

Ранняя диагностика ХБП и идентификация пациентов с прогрессирующей почечной дисфункцией продолжают оставаться одними из важнейших задач клинической нефрологии, поскольку существующие лабораторные тесты, включая уровень креатинина, рСКФ и протеинурию, не имеют высокой диагностической и прогностической ценности. Как следует из настоящего обзора, потенциальную ценность в этом отношении могут представлять микроРНК – небольшие, некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне

либо путем подавления трансляции, либо вызывая деградацию соответствующего РНК-мессенджера. Имеющиеся сегодня данные, полученные как с использованием клеточных и животных моделей, так и у пациентов с почечными заболеваниями, свидетельствуют о нарушении регуляции ряда микроРНК при ХБП, которые выявляются уже на ранних стадиях болезни. Так, у пациентов с ХБП 3–5-й стадий экспрессия некоторых микроРНК в сыворотке оказалась повышенной и коррелировала с содержанием уремических токсинов. Также показана возможность использования циркулирующих микроРНК в качестве диагностических биомаркеров хронической аллотрансплантационной нефропатии. Безусловно, эти и некоторые другие данные о связи микроРНК с ХБП свидетельствуют о потенциальной ценности применения их для ранней диагностики почечной дисфункции. Но поскольку результаты одних исследований еще носят предварительный характер, а других – являются в некоторой степени противоречивыми, необходимо проведение дополнительных многочисленных исследований с тем, чтобы подтвердить достоверность полученных данных. Возможность воздействия на микроРНК в качестве терапевтических мишеней при ХБП еще нуждается в дальнейшем изучении. И, тем не менее, именно с данным направлением связаны большие надежды, поскольку коррекция нарушенной регуляции микроРНК в почечных клетках позволит замедлить скорость прогрессирования почечной дисфункции и тем самым отдалить время начала заместительной терапии, а также препятствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Codreanu I, Perico N, Sharm SK, et al. Prevention programmes of progressive renal disease in developing nations. *Nephrology*. 2006;11:321-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00587.x
- Chadban S, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14 Suppl 2:S131-S138. PMID: 12819318
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007;298:2038-47. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2275-84. doi: 10.1681/ASN.2005121273
- Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:373-84. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.009
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72:247-59. doi: 10.1038/sj.ki.5002343
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi J Biol Sci*. 2014;21:294-9. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.07.003
- Viau A, Karoui KE, Laouari D, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and human. *J Clin Invest*. 2010;120:4065-76. doi: 10.1172/JCI42004
- Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:263-78. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.001403
- Kliem V, Johnson RJ, Alpers CE, et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats. *Kidney Int*. 1996;49:666-78. PMID: 8648907
- Pillebout E, Weitzman JB, Burtin M, et al. JunD protects against chronic kidney disease by regulating paracrine mitogens. *J Clin Invest*. 2003;112:843-52. doi: 10.1172/JCI200317647
- Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*. 2016;95:e3011. doi: 10.1097/MD.00000000000003011
- Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015;438:350-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039
- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment; Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, MD, USA, 2012. PMID: 22439155
- Khurana R, Ranches G, Schafferer S, et al. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease. *RNA*. 2017;23:142-52. doi: 10.1261/rna.058834.116
- Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:684-96. doi: 10.1038/nrneph.2011.149
- Mayer G. Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1132-7. doi: 10.1093/ndt/gfq832
- Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: Good neighbours and good fences. *Development*. 2008;135:609-20. doi: 10.1242/dev.001081
- Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2012;(4):74-80 [Biragova M.S., Gracheva S.A., Martynov S.A. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Sakharnyi diabet = Diabetis mellitus*. 2012;(4):74-80. doi: 10.14341/2072-0351-5542 (In Russ.)].
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1551-8. doi: 10.2215/CJN.03980609
- Смирнов А.В., Карунная А.В., Зарайский М.И. и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2014;18(6):59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarayski MI, et al. Urinary microRNA-21 expression in nephropathies. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(6):59-63 (In Russ.)].
- Камышова Е.С., Бобкова И.Н. МикроРНК при хроническом гломерулонефрите: перспективные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):89-96 [Kamyshova ES, Bobkova IN. MicroRNAs in chronic glomerulonephritis: Promising biomarkers for diagnosis and prognosis estimation. *Therapeutic Archive*. 2017;89(6):89-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789689-96

24. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50 [Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2017;20(1):42-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8237
25. Wang F, Chen C, Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular disease: from biomarkers to therapeutic targets. *Front Med*. 2014;8:404-18. doi: 10.1007/s11684-014-0379-2
26. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9:654-9. doi: 10.1038/ncb1596
27. Chim SS, Shing TK, Hung EC, et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008;54:482-90. doi: 10.1373/clinchem.2007.097972
28. Van Craenenbroeck AH, Ledeganck KJ, van Ackeren K, et al. Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H2008-H2016. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2015
29. Zhou Y, Fang L, Lu Y, et al. Erythropoietin protects the tubular basement membrane by promoting the bone marrow to release extracellular vesicles containing tPA-targeting miR-144. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310:F27-F40. doi: 10.1152/ajprenal.00303.2015
30. Villarroya Beltri C, Baixauli F, Guitierrez-Vazquez C, et al. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol*. 2014;28:3-13. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.04.009
31. Duttagupta R, Jiang R, Gollub J, et al. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures. *PLoS One*. 2011;6:e20769. doi: 10.1371/journal.pone.0020769
32. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell*. 2008;18(10):997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282
33. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *PNAS USA*. 2008;105(30):10513-8. doi: 10.1073/pnas.0804549105
34. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2150-8. doi: 10.1681/ASN.2008020233
35. Ho J, Ng KH, Rosen S, et al. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2069-75. doi: 10.1681/ASN.2008020162
36. Shi S, Yu L, Chiu C, et al. Podocyte-selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2159-69. doi: 10.1681/ASN.2008030312
37. Patel V, Hajarnis S, Williams D, et al. MicroRNAs regulate renal tubule maturation through modulation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1941-8. doi: 10.1681/ASN.2012030321
38. Wei Q, Bhatt K, He HZ, et al. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:756-61. doi: 10.1681/ASN.2009070718
39. Bhatt K, Zhou L, Mi QS, et al. MicroRNA-34a is induced via p53 during cisplatin nephrotoxicity and contributes to cell survival. *Mol Med*. 2010;16:409-16. doi: 10.2119/molmed.2010.00002
40. Sequeira-Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:460-7. doi: 10.1681/ASN.2009090964
41. Nagalakshmi VK, Ren Q, Pugh MM, et al. Dicer regulates the development of nephrogenic and ureteric compartments in mammalian kidney. *Kidney Int*. 2011;79:317-30. doi: 10.1038/ki.2010.385
42. Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, et al. Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD). *PLoS One*. 2013;8:e64558. doi: 10.1371/journal.pone.0064558
43. Taibi F, Metzinger-Le Meuth V, M'Baya-Moutoula E, et al. Possible involvement of microRNAs in vascular damage in experimental chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:88-98. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.005
44. Rangrez AY, M'Baya-Moutoula E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Inorganic phosphate accelerates the migration of vascular smooth muscle cells: evidence for the involvement of miR-223. *PLoS One*. 2012;7:e47807. doi: 10.1371/journal.pone.0047807
45. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1516-21. doi: 10.1073/pnas.0707493105
46. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*. 2009;460:705-10. doi: 10.1038/nature08195
47. M'Baya-Moutoula E, Louvet L, Metzinger-Le Meuth V, et al. High inorganic phosphate concentration inhibits osteoclastogenesis by modulating miR-223. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt A):2202-12. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.003
48. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126:S81-S90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186
49. Chu JYS, Sims-Lucas S, Bushnell DS, et al. Dicer function is required in the metanephric mesenchyme for early kidney development. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;306:F764-F772.
50. Leopold JA. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells*. 2014;3(4):963-80. doi: 10.3390/cells3040963
51. Lal MA, Young KW, Andag U. Targeting the podocyte to treat glomerular kidney disease. *Drug Discov Today*. 2015;20:1228-34. doi: 10.1016/j.drudis.2015.06.003
52. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte e cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol*. 2014;5:169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169
53. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F6 et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest*. 2002;82:25-35. PMID: 11796823
54. Nassirpour R, Raj D, Townsend R, Argyropoulos C. MicroRNA biomarkers in clinical renal disease: from diabetic nephropathy renal transplantation and beyond. *Food Chem Toxicol*. 2016;98:73-88. doi: 10.1016/j.fct.2016.02.018
55. McClelland A, Hagiwara S, Kantharidis P. Where are we in diabetic nephropathy: MicroRNAs and biomarkers? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:80-6. doi: 10.1097/01.mnh.0000437612.50040.ae
56. Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:23-33. doi: 10.1038/nrneph.2014.202
57. Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1255-66. doi: 10.2215/CJN.00520109
58. Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int*. 2012;81:617-27. doi: 10.1038/ki.2011.448
59. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumor-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141:672-675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x
60. Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:513-21. doi: 10.1038/nrendo.2013.86
61. Raffort J, Hinault C, Dumortier O, et al. Circulating micro RNAs and diabetes: potential applications in medical practise. *Diabetologia*. 2015;58:1978-92. doi: 10.1007/s00125-015-3680-y
62. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:860-74. doi: 10.1111/eci.12475
63. Kaudwitz D, Zampetaki A, Mayr M. MicroRNA biomarkers for coronary artery disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:70. doi: 10.1007/s11883-015-0548-z
64. Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, et al. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3794-802. doi: 10.1093/ndt/gfr485
65. Rudnicki M, Perco PD, Haene B, et al. Renal microRNA- and RNA-profiles in progressive chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:213-26. doi: 10.1111/eci.12585
66. Brigant B, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. Serum microRNAs are altered in various stages of chronic kidney disease: a preliminary study. *Clin Kidney J*. 2017;10:30-7. doi: 10.1093/ckj/sfw060
67. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: Kidney. *Am J Transplant*. 2014;14:11-44. doi: 10.1111/ajt.12579
68. Ben-Dov IZ, Muthukumar T, Morozov P, et al. MicroRNA sequence profiles of human kidney allografts with or without tubulointerstitial fibrosis. *Transplantation*. 2012;94:1086-94. doi: 10.1097/TP.0b013e3182751efd
69. Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, et al. The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function. *Kidney Int*. 2014;85:439-49. doi: 10.1038/ki.2013.338
70. Scian MJ, Maluf DG, David KG, et al. MicroRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA. *Am J Transplant*. 2011;11:2110-22. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03666.x
71. Glowacki F, Savary G, Gnemmi V, et al. Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e58014. doi: 10.1371/journal.pone.0058014
72. Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2013;305:F1220-F1227. doi: 10.1152/ajprenal.00148.2013

Поступила 09.01.2018