

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-138-144

## МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.А. Великий<sup>1</sup>, С.О. Шарапченко<sup>1</sup>, И.В. Пашков<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>

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

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

Обзор литературы посвящен исследованиям биомаркеров, потенциально пригодных для диагностики отторжения трансплантированных легких. В настоящее время большой интерес вызывает изучение малых некодирующих РНК (микро-РНК), регулирующих экспрессию генов и влияющих на различные функции клетки. Были показаны изменения концентрации некоторых микро-РНК при различных патологических процессах, в том числе при отторжении солидных органов. Оценка уровней микро-РНК при трансплантации легких может иметь значение для оценки риска развития отторжения и подбора иммуносупрессивной терапии. Накопление клинических данных о связи профилей различных биомаркеров с клиническими и лабораторными показателями у реципиентов легких поможет в поиске неинвазивных методов диагностики отторжения и улучшении отдаленных результатов трансплантации.

*Ключевые слова:* микро-РНК, трансплантация легких, отторжение, синдром облитерирующего бронхиолита.

## MICRO-RNA IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: THE PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION

D.A. Velikiy<sup>1</sup>, S.O. Sharapchenko<sup>1</sup>, I.V. Pashkov<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of diagnostic role of biomarkers in rejection of the transplanted lung. Numerous researches have focused on small non-coding RNAs (micro-RNA) that regulate gene expression and affect various cell functions. Variations in the concentration of different micro-RNA have been shown in some pathological processes, including rejection of solid organs. Probably, measuring the level of micro-RNA in lung transplant may have value in the assessment of risk of rejection and possibility of minimizing immunosuppressive therapy. The accumulation of clinical data on the correlation of profiles of various biomarkers with clinical and laboratory parameters in lung recipients will help in finding non-invasive methods for the diagnosis rejection and improving long-term results of transplantation.

*Key words:* micro-RNA, lung transplantation, rejection, obliterative bronchiolitis syndrome.

Трансплантация легких – радикальный метод лечения различных заболеваний легких в терминальной стадии, среди которых идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких и муковисцидоз.

Ежегодно в мире выполняется около 4000 пересадок легких и около 40 – сердечно-легочного комплекса [1]. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области трансплантации органов, обусловленный развитием подбора доно-

**Для корреспонденции:** Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru

**For correspondence:** Sharapchenko Sofya Olegovna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru

ров и реципиентов на основе гистосовместимости, совершенствованием техники выполнения операций, подходов к реабилитации и разработкой эффективных иммуносупрессивных режимов. Однако ключевой проблемой по-прежнему остаются вопросы оценки риска, раннего выявления и профилактики посттрансплантационных осложнений, лечения коморбидных заболеваний у реципиентов [2, 3].

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, несмотря на значительные успехи при трансплантации легких, пятилетняя выживаемость реципиентов составляет около 53%. Основными причинами летальности после трансплантации легких являются острое клеточное отторжение, возникающее в большинстве случаев в течение первых 50 дней после трансплантации и связанное с повышенным риском хронической дисфункции трансплантата [4, 5], и синдром облитерирующего бронхоолита, развивающийся у 50% реципиентов к пяти годам после трансплантации [6–8]. Вероятно, отдаленные клинические результаты связаны с особенностями иммунорегуляции у реципиентов легких [9–11].

Основным препятствием для улучшения отдаленных результатов трансплантации легких является развитие посттрансплантационных осложнений, связанных с отторжением трансплантата. В связи с этим совершенствование неинвазивных методов диагностики для оценки риска, раннего выявления и профилактики отторжения имеет особое значение. Одними из наиболее перспективных биомаркеров в этой области могут стать регуляторы экспрессии генов – микро-РНК, которые играют значительную роль во многих физиологических и патологических процессах.

## **АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОМ МОНИТОРИНГЕ ОТТОРЖЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА**

Актуальность развития и совершенствования неинвазивных методов диагностики у пациентов с пересаженными легкими обусловлена как необходимостью контроля адекватного баланса между риском отторжения легочного трансплантата и побочными действиями иммуносупрессии, так и потребностью уменьшения частоты и количества инвазивных вмешательств, в первую очередь, трансbronхиальной биопсии. Внедрение неинвазивных методов диагностики отторжения трансплантационных легких позволит увеличить продолжительность жизни пациентов за счет минимизации поздних посттрансплантационных осложнений.

В связи с этим большое количество исследований направлено на поиск малоинвазивных лабораторных

технологий для ранней, доклинической диагностики осложнений у реципиентов солидных органов. Имеются данные об изменении концентрации ряда специфических молекул – биомаркеров в крови, что является объективным отражением системности процессов, происходящих в организме реципиентов [12–15].

К числу таких биомаркеров для диагностики отторжения и дисфункции трансплантационных легких относят некоторые цитокины. В недавнем исследовании [16] была показана роль в развитии хронического отторжения легкого гамма-индуцированного интерферона CXCL10, принадлежащего к семейству CXС хемокинов, который является мощным хемоаттрактантом для различных иммунных клеток, включая CD4 и CD8. В исследовании 44 образцов ткани трансплантата легкого и 32 образцов бронхоальвеолярного лаважа реципиентов отмечена повышенная экспрессия CXCL10 во время острого и, в меньшей степени, хронического отторжения трансплантата легких. Помимо этого, оказалось возможным идентифицировать фенотип хронического отторжения: синдром рестриктивного аллотрансплантата или облитерирующего бронхоолита, но только в образцах ткани. Ранее CXCL10 был известен как биомаркер функции трансплантационной почки [17], что может указывать на существование сходных механизмов повреждения при трансплантации различных органов. Другим цитокином, участвующим в развитии отторжения трансплантационного легкого, является IL-17A. В недавних исследованиях [18, 19] было показано, что IL-17A и IFN $\gamma$  быстро экспрессировались и ассоциировались с повреждением эпителия и накоплением CD8 T-клеток после трансплантации. При этом нейтрализация (или отсутствие продукции) IL-17A значительно ослабляла тяжесть острого отторжения и общего фиброза легких, улучшала целостность эпителия дыхательных путей. Предполагается, что блокирование IL-17A после трансплантации легких может снижать общий IFN- $\gamma$ -опосредованный ответ лимфоцитов и развитие синдрома облитерирующего бронхоолита.

В ряде исследований приведены данные о возможности использования бесклеточной ДНК (cfDNA) доноров в качестве диагностического биомаркера при трансплантации органов, в том числе легких [20–22]. В исследовании [23] был проведен ретроспективный анализ образцов бронхоальвеолярного лаважа от 60 реципиентов трансплантационных легких. Использование цифровой ПЦР для количественной оценки донорской cfDNA в крови, представленной фрагментами нуклеиновых кислот, показало возможность достоверно выявить различие показателей у пациентов без патологических проявлений, пациентов с синдромом облитерирующего бронхоолита и синдромом рестриктивного аллотрансплантата. Эти

данные демонстрируют возможность использования cfDNA в качестве раннего неинвазивного биомаркера отторжения трансплантированных легких.

Имеются данные о том, что хитиназоподобный гликопротеин человека (YKL) участвует в развитии фиброза легких, однако его роль в этом процессе изучена недостаточно. Ретроспективный анализ [24] образцов сыворотки и бронхоальвеолярного лаважа 57 реципиентов легких с фиброзом и 85 реципиентов без него показал достоверное увеличение концентрации YKL-40 до трансплантации в сыворотке крови пациентов, у которых в дальнейшем развивался синдром облитерирующего бронхолита.

Основываясь на связи трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, было выдвинуто предположение о его возможной роли в первичной дисфункции легочного трансплантата и развитии синдрома облитерирующего бронхолита. Показано достоверное повышение концентрации TGF- $\beta$  и проколлагена у пациентов с первичной дисфункцией трансплантата, а также выявлена прямая зависимость частоты развития синдрома облитерирующего бронхолита от уровня экспрессии TGF- $\beta$  [25, 26].

Сложность анализа диагностической эффективности и применения различных биомаркеров, участвующих в патогенезе повреждения трансплантата, обуславливается неспецифичностью тестов и наличием большого числа факторов, влияющих на уровень этих показателей. Поэтому в настоящее время активно разрабатывается концепция мультимаркерного анализа на основе многофакторности патогенеза посттрансплантационных осложнений у реципиентов легких и различной степени выраженности разных факторов у каждого реципиента. Высказываются предположения, что внедрение мультимаркерного анализа может быть перспективным методом как персонализации наблюдения и лечения пациентов с трансплантированными легкими, так и повышения чувствительности и специфичности диагностики.

## **МИКРО-РНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Последние достижения в области секвенирования, биоинформатики и геномики определяют важность понимания механизмов, вовлеченных в экспрессию и регуляцию генов. Одним из ключевых компонентов регуляции клеточного функционирования являются небольшие рибонуклеиновые кислоты (РНК). Микро-РНК представляют собой семейство эндогенных небольших некодирующих одноцепочечных РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида (18–25), которые действуют как регуляторные элементы посттранскрипционных генов. Микро-РНК ингибируют синтез белка путем блокирования трансляции посредством спаривания оснований с комп-

лементарной РНК, способствуя тем самым деградации специфической мишени [27]. Микро-РНК могут также высвободиться из клетки в виде комплексов с белком Ago2 или с липопротеинами, секретироваться в экзосомах или упаковываться в микровезикулы [28–30]. Считается, что микро-РНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков. При этом микро-РНК играют ключевую роль в регулировании разнообразных функций как здоровых, так и поврежденных клеток. Они тесно связаны с различными биологическими процессами, включая развитие и дифференцировку кроветворных клеток, апоптоз и пролиферацию. Кроме того, экспрессия некоторых микро-РНК связана с рядом патологических процессов, таких как нарушение обмена веществ, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и отторжение после трансплантации органов [31–33].

Несмотря на активные исследования и идентификацию более тысячи микро-РНК, нет однозначной информации об их биологических функциях и специфических мишенях. При этом определение роли микро-РНК в патогенезе заболевания может иметь решающее значение [34]. Особое внимание исследователей в настоящее время сфокусировано на микро-РНК, регулирующих экспрессию генов, ассоциированную с отторжением трансплантированных органов, для понимания механизмов развития и возможности ранней диагностики отторжения [35, 36].

## **МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ**

При трансплантации сердца изменение уровней микро-РНК может иметь значение для оценки риска развития отторжения. Достоверные различия уровней как отдельных микро-РНК (микро-РНК-10а, микро-РНК-31, микро-РНК-92а, микро-РНК-101, микро-РНК-142-3р, микро-РНК-155 и др.), так и мультимаркерных тестов были описаны у пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением и пациентов без отторжения [40, 41]. Был установлен диагностический потенциал некоторых эндотелиальных микро-РНК и в отношении распространенной васкулопатии сердечного трансплантата [42].

Исследования диагностического потенциала микро-РНК при трансплантации почки позволили установить ряд микро-РНК, связанных с развитием отторжения трансплантата. Показано, что уровни микро-РНК-150, микро-РНК-192, микро-РНК-200b и микро-РНК-423-3р в плазме коррелируют с развитием дисфункции почечного трансплантата. Кроме того, отмечена значительная связь скорости клубочковой фильтрации с уровнем циркулирующих микро-РНК-192 и микро-РНК-423 [43]. В качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики

острого отторжения после трансплантации почки рассматриваются также микро-РНК-181а, микро-РНК-483-5р и микро-РНК-557 [44, 45].

Было показано, что некоторые микро-РНК могут выступать в качестве диагностических маркеров при отторжении трансплантата печени. Среди них наибольшей специфичностью обладают микро-РНК-122, микро-РНК-148а и микро-РНК-194. Уровни данных микро-РНК в сыворотке крови пациентов значительно возрастают при развитии отторжения печени, а также имеют сильную корреляцию с активностью аминотрансферазы, широко используемой в клинике [46]. Микро-РНК-148 воздействует на регуляцию кальций/кальмодулин независимой протеинкиназы II, тем самым увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, активно участвующих в процессе отторжения трансплантата [47].

### МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

Несмотря на совершенствование режимов иммуносупрессивной терапии, необходимо поддержание определенной активности иммунной системы у пациентов с трансплантированными легкими для предупреждения возникновения тяжелых инфекционных осложнений. Примерно треть реципиентов легких переносят острое клеточное отторжение в первый год после трансплантации, что связано с высоким риском развития хронической дисфункции трансплантата. На сегодняшний день трансбронхиальная биопсия является основным методом диагностики отторжения трансплантированных легких (чувствительность от 72 до 84%), однако инвазивная техника проведения данной методики сопряжена с риском нежелательных эффектов. Таким образом, понимание молекулярных механизмов развития отторжения трансплантата и поиск новых, менее инвазивных методов его диагностики могут способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации легких [48, 49].

В экспериментальных исследованиях была установлена важная регуляторная роль и диагнос-

тическая значимость микро-РНК при развитии патологических процессов после трансплантации легких (табл. 1). Показано, что микро-РНК-124 через регуляцию экспрессии хемотаксического белка моноцитов 1 влияет на пролиферацию и активацию фибробластов сосудов легких [50], что имеет большое значение при развитии хронической дисфункции трансплантата. В другом исследовании на экспериментальной модели трансплантации легких у крыс отмечено увеличение экспрессии микро-РНК-146а и микро-РНК-155 при развитии синдрома облитерирующего бронхоолита [52]. Схожие данные о возможной диагностической значимости при отторжении трансплантата легких были получены при исследовании микро-РНК-376-5р, микро-РНК-338-3р [53], микро-РНК-16 и микро-РНК-195 [54]. Было показано, что микро-РНК-199b через GSK3 $\beta$  и NF- $\kappa$ B сигнальные пути регулирует выраженность иммунных реакций при развитии отторжения после трансплантации легких [55].

Возможность использования микро-РНК в качестве сильных диагностических биомаркеров отторжения, показанная в экспериментальных исследованиях, получила подтверждение при анализе клинических данных (табл. 2). При изучении сыворотки крови пациентов с терминальной стадией легочной недостаточности в разные сроки после трансплантации легких было отмечено значительное увеличение уровней микро-РНК-21, микро-РНК-29а, микро-РНК-103 и микро-РНК-191. Особая диагностическая ценность данных биомаркеров заключается в том, что их концентрация повышается еще до клинических проявлений отторжения трансплантированных легких [56]. В других исследованиях также была установлена связь изменения профиля микро-РНК (микро-РНК-10а, микро-РНК-133b, микро-РНК-146а и микро-РНК-34а) с риском развития синдрома облитерирующего бронхоолита [11, 34].

В основе механизма развития синдрома облитерирующего бронхоолита после трансплантации легких лежит пролиферация фибробластов, индуцирован-

Таблица 1

#### Результаты экспериментальных исследований профиля экспрессии микро-РНК при трансплантации легких

#### The results of experimental studies of the micro-RNA expression profile in lung transplantation

Авторы, год исследования	Экспериментальная модель	Микро-РНК	Изменение профиля экспрессии
Zhu et al., 2018	Крысы линий Fisher и Lewis	Микро-РНК-199b	↓
Wang et al., 2015	Крысы линий Brown Norway и Lewis SPF	Микро-РНК-146а, микро-РНК-155	↑
Dong et al., 2015	Мыши линий C57BL/6 и Balb/C	Микро-РНК-376-5р	↑
		Микро-РНК-338-3р	↓
Xu et al., 2015	Мыши линии C57BL/6	Микро-РНК-16 Микро-РНК-195	↓

Таблица 2

**Результаты клинических исследований профиля экспрессии микро-РНК у реципиентов легких**  
**The results of clinical studies of the micro-RNA expression profile in lung recipients**

Авторы, год исследования	Количество пациентов	Микро-РНК	Изменение профиля экспрессии
Gharib et al., 2015	21	Микро-РНК-34а-5р, микро-РНК-124-3р	↓
Xu et al., 2015	30	Микро-РНК-369-5р, микро-РНК-548, микро-РНК-628-5р, микро-РНК-134	↓
Zhang et al., 2013	18	Микро-РНК-34а, микро-РНК-299-3р, микро-РНК-451	↓
		Микро-РНК-28-5р, микро-РНК-126, микро-РНК-374а	↑
Budding et al., 2017	20	Микро-РНК-21, микро-РНК-29а, микро-РНК-103, микро-РНК-191	↑
Xu et al., 2017	83 (в том числе 34 ребенка)	Микро-РНК-10а, микро-РНК-195, микро-РНК-133b	↓
		Микро-РНК-144, микро-РНК-142-5р, микро-РНК-155	↑

ная каскадом сигнальных реакций, под действием трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). В исследовании [57] была показана способность микро-РНК-144 влиять на экспрессию TGF-β, тем самым фактически регулируя процесс фиброгенеза в трансплантате.

Возможность использования микро-РНК в качестве потенциальных неинвазивных биомаркеров отторжения была описана и в педиатрической группе реципиентов легких. Показатели концентрации циркулирующих микро-РНК-134, микро-РНК-10а, микро-РНК-195, микро-РНК-133b, микро-РНК-144, микро-РНК-142-5р и микро-РНК-155 достоверно отличались у пациентов с отторжением трансплантата [58].

Представленные данные свидетельствуют о высоком диагностическом потенциале микро-РНК для верификации отторжения при трансплантации солидных органов, в том числе легких. При этом в ряде исследований было отмечено изменение экспрессии микро-РНК еще до развития клинических проявлений отторжения трансплантата легких. Для повышения чувствительности и специфичности диагностики оправдано использование мультимаркерного анализа как одного из перспективных подходов к персонализированной медицине. Дальнейшие исследования роли как отдельных микро-РНК, так и мультимаркерных тестов на их основе, должны позволить получить достоверные критерии для ранней диагностики риска отторжения у пациентов после трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the In-

ternational Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1047–1059.

2. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, Guthrie TJ, Trulock EP, Meyers BF et al. Short and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141 (1): 215–222. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.009.

3. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (4): 4–11. *Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Got'ye SV. Kontroliruyemaya arterial'naya gipertenziya i vyzhivayemost' bez nezhelatel'nykh sobyitij u retsipi-yentov serdtsa. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17 (4): 4–11.

4. Benzmra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (12): 5440–5457. doi: 10.21037/jtd.2017.11.83.

5. Gharib SA, Edelman JD, Ge L, Chen P. Acute cellular rejection elicits distinct microRNA signatures in airway epithelium of lung transplant patients. *Transplant Direct.* 2015; 1 (10). pii: e44.

6. Verleden SE, Sacreas A, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Chest.* 2016; 150 (1): 219–225. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.014.

7. Weigt SS, Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013; 34 (3): 336–351. doi: 10.1055/s-0033-1348467.

8. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest.* 2011; 140 (2): 502–508. doi: 10.1378/chest.10-2838.

9. Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA, Weigt SS. Chronic lung allograft dysfunction: evolving concepts and therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (2): 155–171. doi: 10.1055/s-0037-1618567.

10. Ladak SS, Ward C, Ali S. The potential role of microRNAs in lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (5): 550–559. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.018.
11. Xu Z, Nayak D, Yang W, Baskaran G, Ramachandran S, Sarma N et al. Dysregulated microRNA expression and chronic lung allograft rejection in recipients with antibodies to donor HLA. *Am J Transplant.* 2015; 15 (7): 1933–1947. doi: 10.1111/ajt.13185.
12. Hamilton BC, Kukreja J, Ware LB, Matthay MA. Protein biomarkers associated with primary graft dysfunction following lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017; 312 (4): L531–L541. doi: 10.1152/ajplung.00454.2016.
13. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (8): 2650–2659. doi: 10.21037/jtd.2017.07.81.
14. Berastegui C, Gómez-Ollés S, Sánchez-Vidaurre S, Culebras M, Monforte V, López-Meseguer M et al. BALF cytokines in different phenotypes of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant patients. *Clin Transplant.* 2017; 31 (3). doi: 10.1111/ctr.12898.
15. Greenland JR, Jewell NP, Gottschall M, Trivedi NN, Kukreja J, Hays SR et al. Bronchoalveolar lavage cell immunophenotyping facilitates diagnosis of lung allograft rejection. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 831–840. doi: 10.1111/ajt.12630.
16. Sacreas A, Yang JYC, Vanaudenaerde BM, Sigdel TK, Liberto JM, Damm I et al. The common rejection module in chronic rejection post lung transplantation. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0205107. doi: 10.1371/journal.pone.0205107.
17. Khatri P, Roedder S, Kimura N, De Vusser K, Morgan AA, Gong Y et al. A common rejection module (CRM) for acute rejection across multiple organs identifies novel therapeutics for organ transplantation. *J Exp Med.* 2013; 210 (11): 2205–2221. doi: 10.1084/jem.20122709.
18. Zhang R, Fang H, Chen R, Ochando JC, Ding Y, Xu J. IL-17A is critical for CD8+ T effector response in airway epithelial injury after transplantation. *Transplantation.* 2018; 102 (12): e483–e493. doi: 10.1097/TP.0000000000002452.
19. Gupta PK, Wagner SR, Wu Q, Shilling RA. IL-17A blockade attenuates obliterative bronchiolitis and IFN- $\gamma$  cellular immune response in lung allografts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56 (6): 708–715. doi: 10.1165/rcmb.2016-0154OC.
20. Agbor-Enoh S, Chan JL, Singh A, Tunc I, Gorham S, Zhu J et al. Circulating cell-free DNA as a biomarker of tissue injury: assessment in a cardiac xenotransplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (8): 967–975. doi: 10.1016/j.healun.2018.04.009.
21. Zou J, Duffy B, Slade M, Young AL, Steward N, Hachem R et al. Rapid detection of donor cell free DNA in lung transplant recipients with rejections using donor-recipient HLA mismatch. *Hum Immunol.* 2017; 78 (4): 342–349. doi: 10.1016/j.humimm.2017.03.002.
22. Yang JYC, Sarwal MM. Transplant genetics and genomics. *Nat Rev Genet.* 2017; 18 (5): 309–326. doi: 10.1038/nrg.2017.12.
23. Yang JYC, Verleden SE, Zarinsefat A, Vanaudenaerde BM, Vos R, Verleden GM et al. Cell-free DNA and CXCL10 derived from bronchoalveolar lavage predict lung transplant survival. *J Clin Med.* 2019; 8 (2). pii: E241. doi: 10.3390/jcm8020241.
24. Jaksch P, Taghavi S, Klepetko W, Salama M. Pretransplant serum human chitinase-like glycoprotein YKL-40 concentrations independently predict bronchiolitis obliterans development in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148 (1): 273–281. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.059.
25. Der Hovanessian A, Weigt SS, Palchevskiy V, Shino MY, Sayah DM, Gregson AL et al. The role of TGF- $\beta$  in the Association between primary graft dysfunction and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant.* 2016; 16 (2): 640–649. doi: 10.1111/ajt.13475.
26. Westall GP, Snell GI, Loskot M, Levvey B, O'Hehir R, Hedger MP et al. Activin biology after lung transplantation. *Transplant Direct.* 2017; 3 (6): e159. doi: 10.1097/TXD.0000000000000676.
27. Harris A, Krams SM, Martinez OM. MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10 (4): 713–719. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03032.x
28. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19 (1): 92–105.
29. 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.
30. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136 (2): 215–233.
31. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev.* 2011; 91 (3): 827–887.
32. Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant regulation and function of microRNAs in cancer. *Curr Biol.* 2014; 24 (16): R762–76.
33. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. Микро-РНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (7): 403–409. Velikij DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. Mikro-RNK: rol' v razvitii serdechno-sosudistyh zabolevanij, perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2018; 63 (7): 403–409.
34. Di Carlo S, Rossi E, Politano G, Inghilleri S, Morbini P, Calabrese F et al. Identification of miRNAs potentially involved in bronchiolitis obliterans syndrome: a computational study. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0161771. doi: 10.1371/journal.pone.0161771.
35. Atarod S, Dickinson AM. MicroRNAs: The missing link in the biology of graft-versus-host disease? *Front Immunol.* 2013; 4: 420. doi: 10.3389/fimmu.2013.00420.
36. Zampetaki A, Mayr M. MicroRNAs in vascular and metabolic disease. *Circ Res.* 2012; 110 (3): 508–522. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247445.
37. Amrouche L, Rabant M, Anglicheau D. MicroRNAs as biomarkers of graft outcome. *Transplant Rev (Orlando).* 2014; 28 (3): 111–118. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.003.

38. Shan J, Feng L, Luo L, Wu W, Li C, Li S et al. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation. *Transpl Immunol.* 2011; 24 (4): 210–215. doi: 10.1016/j.trim.2011.03.004.
39. Sarma NJ, Tiriveedhi V, Ramachandran S, Crippin J, Chapman W, Mohanakumar T. Modulation of immune responses following solid organ transplantation by microRNA. *Exp Mol Pathol.* 2012; 93 (3): 378–385. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.09.020.
40. Sukma DI, Hollander Z, Lam KK, McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT et al. Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170842.
41. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J.* 2014; 35 (45): 3194–3202.
42. 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.
43. Zununi Vahed S, Poursadegh Zonouzi A, Mahmood-poor F, Samadi N, Ardalan M, Omidi Y. Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive biomarkers of chronic allograft dysfunction. *Arch Med Res.* 2017; 48 (1): 96–104. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.004.
44. Sui W, Yang M, Li F, Chen H, Chen J, Ou M et al. Serum microRNAs as new diagnostic biomarkers for pre- and post-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (10): 3358–3362. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.050.
45. Scian MJ, Maluf DG, Mas VR. MiRNAs in kidney transplantation: potential role as new biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013; 13 (1): 93–104. doi: 10.1586/erm.12.131.
46. Farid WR, Pan Q, van der Meer AJ, de Ruiter PE, Ramakrishnaiah V, de Jonge J et al. Hepatocyte-derived microRNAs as serum biomarkers of hepatic injury and rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18 (3): 290–297.
47. Liu X, Zhan Z, Xu L, Ma F, Li D, Guo Z et al. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKII $\alpha$ . *J Immunol.* 2010; 185 (12): 7244–7251.
48. De Vlaminc I, Martin L, Kertesz M, Patel K, Kowarsky M, Strehl C et al. Noninvasive monitoring of infection and rejection after lung transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (43): 13336–13341. doi: 10.1073/pnas.1517494112.
49. Zhang W, Zhou T, Ma SF, Machado RF, Bhorade SM, Garcia JG. MicroRNAs implicated in dysregulation of gene expression following human lung transplantation. *Transl Respir Med.* 2013; 1 (1). doi: 10.1186/2213-0802-1-12.
50. Wang D, Zhang H, Li M, Frid MG, Flockton AR, McKeon BA et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts. *Circ Res.* 2014; 114 (1): 67–78. doi: 10.1161/Circresaha.114.301633.
51. Sigdel TK, Vitalone MJ, Tran TQ, Dai H, Hsieh S-C, Salvatierra O et al. A rapid noninvasive assay for the detection of renal transplant injury. *Transplantation.* 2013; 96 (1): 97–101. doi: 10.1097/TP.0b013e318295ee5a.
52. Wang J, Cao H, Hong X, Chen GH, Fan HM, Li QC et al. MicroRNA screening and functional study of obliterative bronchiolitis in a rat model simulating lung transplantation. *Genet Mol Res.* 2015; 14 (4): 19309–19316. doi: 10.4238/2015.December.29.40.
53. Dong M, Wang X, Zhao HL, Chen XL, Yuan JH, Guo JY et al. Integrated analysis of transcription factor, microRNA and LncRNA in an animal model of obliterative bronchiolitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8 (6): 7050–7058.
54. Xu Z, Nayak DK, Benschhoff N, Hachem R, Gelman AE, Mohanakumar T. De novo-developed antibodies to donor MHC antigens lead to dysregulation of microRNAs and induction of MHC class II. *J Immunol.* 2015; 194 (12): 6133–6143. doi: 10.4049/jimmunol.1401848.
55. Zhu L, Xu H, Lv W, He Z, Ye P, Wang Y et al. MiR-199b-5p regulates immune-mediated allograft rejection after lung transplantation through the GSK3 $\beta$  and NF- $\kappa$ B pathways. *Inflammation.* 2018; 41 (4): 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-018-0799-2.
56. Budding K, Rossato M, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, Radstake TRDJ, Otten HG. Serum miRNAs as potential biomarkers for the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transpl Immunol.* 2017; 42: 1–4. doi: 10.1016/j.trim.2017.04.002.
57. Xu Z, Ramachandran S, Gunasekaran M, Zhou F, Trulock E, Kreisel D et al. MicroRNA-144 dysregulates the transforming growth factor- $\beta$  signaling cascade and contributes to the development of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1154–1162. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.021.
58. Xu Z, Yang W, Steward N, Sweet SC, Danziger-Isakov L, Heeger PS et al. Role of circulating microRNAs in the immunopathogenesis of rejection after pediatric lung transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (10): 2461–2468. doi: 10.1097/TP.0000000000001595.

Статья поступила в редакцию 15.03.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 15.03.2019