

Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии

© Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, И.М. Кутырина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Диабетическая нефропатия (ДН) – тяжелое осложнение сахарного диабета, ассоциированное с прогрессирующим снижением функции почек. Микроальбуминурия представляет собой «золотой стандарт» диагностики ДН, однако прогностическая значимость и специфичность этого метода в выявлении диабетического поражения почек ограничены, в связи с чем ведется активный поиск новых биомаркеров для диагностики ДН, в том числе ранней. В моделях ДН in vitro и in vivo продемонстрирована важная роль микроРНК (коротких некодирующих РНК, которые, ингибируя экспрессию генов-мишеней, модулируют физиологические и патологические процессы) в развитии ДН. Недавние исследования показали, что нарушение регуляции микроРНК, ассоциированное с такими характерными признаками ДН, как расширение мезангия и накопление белков экстрацеллюлярного матрикса, тесно связано с фиброзом и гломерулосклерозом. Это дало основание рассматривать увеличение или снижение экспрессии отдельных микроРНК в почечной ткани или биологических жидкостях (в том числе в моче) в качестве новых биомаркеров для диагностики и мониторинга ДН, перспективных направлений таргетной терапии. В настоящем обзоре представлены результаты последних экспериментальных и клинических исследований по данному вопросу.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия; биомаркер; микроРНК

New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets

Elena S. Kamysheva, Irina N. Bobkova, Irina M. Kutyryna

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Diabetic nephropathy (DN) is a severe complication of diabetes mellitus associated with the progressive deterioration of renal function. Although microalbuminuria is considered as a gold standard for DN diagnosis, it has limited predictive powers and specificity as a diagnostic tool for the early stage of DN. Therefore, new biomarkers are required for the early detection of DN. Studies using in vitro and in vivo models of DN have revealed an important role of microRNAs (miRNAs), short non-coding RNAs that modulate physiological and pathological processes by inhibiting target gene expression, in DN development. Recent studies have shown that the dysregulation of miRNAs, which is associated with the key features of DN, such as the mesangial expansion and accumulation of extracellular matrix proteins, is related to fibrosis and glomerular dysfunction. Thus, the up- and downregulation of miRNA expression in the renal tissue or biological fluids, including urine, may represent new biomarkers for the diagnosis and monitoring of DN progression. In this review, we highlight the significance of miRNAs as biomarkers for the early detection of DN and emphasise their potential role as a therapeutic target.

Keywords: diabetic nephropathy; biomarker; miRNA

Сахарный диабет (СД) – одна из серьезных медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. Наиболее опасные последствия глобальной эпидемии СД связаны с его сосудистыми осложнениями, в частности с диабетической нефропатией (ДН), которая является причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), высокого сердечно-сосудистого риска, инвалидизации и смертности больных [1]. В этой связи раннее выявление больных СД, предрасположенных к развитию ДН, может служить важным шагом к более эффективным

профилактическим и лечебным мероприятиям с целью предотвращения наступления неблагоприятных исходов.

Единственным используемым до настоящего времени в рутинной практике методом ранней диагностики ДН является определение микроальбуминурии (МАУ). В современных экспериментальных и клинических исследованиях доказана взаимосвязь между альбуминурией и выраженностью морфологических изменений в почках, однако начальные структурные признаки ДН появляются при еще нормальной экскреции альбумина с мочой, а повышение экскреции альбумина выше нормы



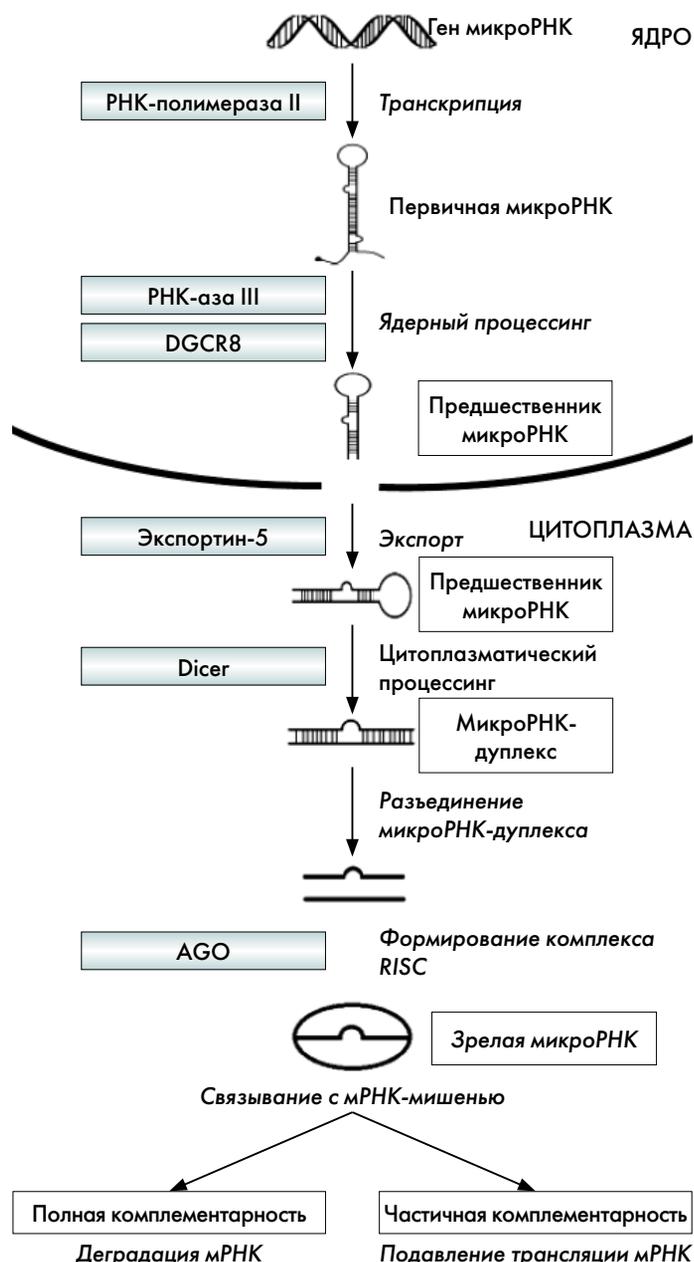


Рис. 1. Биогенез микроРНК (адаптировано из [3, 4]).

отражает уже более серьезные изменения [2]. Кроме того, МАУ не является специфичным тестом и выявляется при ряде других состояний, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, часто сопутствующей и осложняющей течение СД. Ограничена и прогностическая ценность показателя МАУ: не у всех больных СД МАУ прогрессирует до явной протеинурии (ПУ), у некоторых она персистирует либо снижается до нормоальбуминурии. Биопсия почки, бесспорно, представляет собой «золотой стандарт» диагностики заболевания почек, но является инвазивной процедурой, при которой возможно развитие серьезных осложнений. В этой связи поиск более совершенных маркеров, позволяющих диагностировать ДН на самых ранних стадиях, прогнозировать ее течение и исходы, а также эффективность проводимой терапии, остается одной из приоритетных задач нефрологии.

МикроРНК

В последнем десятилетии внимание исследователей привлекла возможность использовать в качестве таких маркеров микроРНК – эндогенные короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК, которые действуют как регуляторы посттранскрипционной экспрессии генов, блокируя трансляцию белков и/или индуцируя деградацию матричной РНК (мРНК).

Биогенез микроРНК

Биогенез микроРНК хорошо изучен и подробно описан [3, 4]. Он представляет собой многоступенчатый процесс, регулируемый рядом ферментов (рис. 1).

Гены, кодирующие микроРНК, расположены по всему геному, включая интроны генов, кодирующих белки, экзоны и межгенные области [5]. Они транскрибируются в ядре РНК-полимеразой II с образованием первичной микроРНК (pri-miRNA) (см. рис. 1). Первичная микроРНК распознается микропроцессорным комплексом, состоящим из ядерной РНКазы III (Drosha) и DGCR8 (Di George syndrome critical region gene 8 – область 8, критическая для синдрома Ди Джорджи), и расщепляется с образованием предшественника микроРНК (pre-miRNA). После этого предшественник микроРНК транспортируется в цитоплазму, где с помощью фермента рибонуклеазы III (Dicer) превращается в зрелую двухцепочечную форму микроРНК [5, 6], одна из цепей которой участвует в формировании рибонуклеинового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена). В связывании микроРНК в составе комплекса RISC с мРНК участвует специфический участок микроРНК – «seed region» (затравочный регион), степенью комплементарности которого с мРНК определяется механизм регуляции экспрессии генов. При полной комплементарности микроРНК с мРНК происходит разрезание и деградация последней, при неполной – трансляция мРНК подавляется, мРНК дестабилизируется и направляется в Р-тельца (processing bodies) [7]. Считается, что микроРНК осуществляют в основном отрицательную посттрансляционную регуляцию экспрессии генов-мишеней [7], однако недавно появились данные, что связывание микроРНК со специфическими белковыми комплексами может индуцировать экспрессию генов-мишеней [8].

Одна микроРНК способна связываться с несколькими мРНК, в то же время экспрессия отдельной мРНК регулируется несколькими микроРНК. Таким образом формируется сложная регуляторная сеть, в которой изменение экспрессии одной микроРНК приводит к изменению профиля экспрессии многих мРНК, однако для каждой отдельной мРНК этот эффект будет определяться также эффектами других микроРНК [4].

На сегодняшний день в организме человека обнаружено более 2200 микроРНК, и это число продолжает увеличиваться [9]. Показано, что микроРНК экспрессируются в тканях, а также присутствуют в различных жид-

костях организма (например, в крови, моче, слюне и др.) в виде так называемой циркулирующей формы [10]. Циркулирующие микроРНК характеризуются высокой стабильностью в плазме крови и высокой устойчивостью к рибонуклеазам [11]. Кроме того, микроРНК может секретироваться в кровь и мочу в составе микровезикул/экзосом, а также высвобождаться из клеток при апоптозе [12].

В последние годы достигнут значительный прогресс в идентификации и количественном определении микроРНК, что позволило получить более полное представление о механизмах их действия в норме и при патологии, в том числе при заболеваниях почек. «Золотым стандартом» количественного определения микроРНК в настоящее время стала полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, которая благодаря высокой чувствительности позволяет выявить микроРНК в малом количестве материала (в том числе пробах крови и мочи, клетках и биоптатах почек, как замороженных, так и фиксированных в парафине).

Роль микроРНК в физиологии и патофизиологии почек

О важной роли микроРНК в регуляции структуры и функции клубочков и канальцев свидетельствуют результаты ряда исследований на моделях мышей, нокаутных по гену *Dicer* [13–15], который кодирует фермент, отвечающий за превращение предшественника микроРНК в зрелую микроРНК. В частности, инактивация этого белка в подоцитах приводила к слиянию их ножковых отростков с развитием массивной протеинурии, тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза уже через несколько недель после рождения [14, 15], что свидетельствует об участии микроРНК и системы ее регуляторов в поддержании функции подоцитов и селективной проницаемости гломерулярного фильтра.

У мышей с отсутствием белка *Dicer* в клетках почечных канальцев и собирательных трубок наблюдались характерные изменения в виде гидронефроза, гидроуретера и кист [16], связанные с нарушением экспрессии микроРНК-200, мишенью которой является полицистин-1, и микроРНК-17 (мишень – полицистин-2).

Sequeira-Lopez M. и соавт. [17] показали, что у мышей делеция гена *Dicer* в клетках, секретирующих ренин, приводит к снижению его экспрессии в почках и уменьшению концентрации в плазме крови. Кроме того, у этих мышей наблюдалось снижение артериального давления, а также развитие сосудистых и выраженных фиброзных изменений в почках.

Вышеназванные работы убедительно демонстрируют, что в результате «нокаута» гена *Dicer*, продукт которого необходим для нормального созревания микроРНК, происходят структурно-функциональные нарушения в почках и дисфункция ряда важных медиаторных систем почек. Поскольку при таком воздействии ингибируется целый ряд микроРНК, роль отдельных из них в физиологии и патофизиологии почек еще требует дальнейшего изучения.

К настоящему времени получены данные, свидетельствующие об органо- и тканеспецифической экспрессии

микроРНК, и, в частности, о кластерах микроРНК, которые экспрессируются преимущественно в почках [18]. Так, более 10 лет назад Sun Y. и соавт. [18] выделили 5 микроРНК (miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 и miR-216a), экспрессия которых в почках была значительно повышена по сравнению с другими органами. В исследовании Tian Z. и соавт. [19] сообщалось о различиях в экспрессии микроРНК в корковом и мозговом веществе почки, в частности, экспрессия микроРНК-192 в корковом веществе была в 20 раз выше, чем в мозговом.

Таким образом, накопленные в последние годы данные о важной роли микроРНК в физиологии и патофизиологии почек, различие профилей экспрессии микроРНК в разных тканях и органах позволяют обсуждать возможность их использования в качестве биомаркеров для диагностики поражения почек, в частности при СД, а также в качестве новых мишеней таргетного воздействия.

Роль микроРНК в патогенезе диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия развивается у 30–35% больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2), что в первую очередь зависит от длительности заболевания. Характерными гистологическими изменениями при ДН являются гипертрофия/гиперплазия мезангиоцитов, расширение мезангия и накопление белков внеклеточного матрикса (в том числе коллагена и фибронектина), структурно-функциональные нарушения подоцитов и тубулоцитов, приводящие к развитию нодулярного, а в последующем – глобального гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, лежащих в основе прогрессирующего снижения функции почек [20, 21]. Молекулярные основы развития ДН сложны и включают целый комплекс нарушений, среди которых центральное место занимают ассоциированные с гипергликемией образование конечных продуктов гликирования, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, протеинкиназы C, увеличение продукции цитокинов и факторов роста (в первую очередь трансформирующего фактора роста-β1 [TGF-β1] и эндотелиального сосудистого фактора роста [VEGF]) [22, 23].

TGF-β1 в настоящее время рассматривают в качестве одного из ведущих медиаторов развития изменений в почке при СД, поскольку он индуцирует синтез и накопление белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [23], процессы эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации (ЭМТ) подоцитов и тубулоцитов [24,25], приводящие в конечном итоге к формированию гломеруло- и тубулоинтерстициального фиброза. Основными эффекторами, опосредующими действие TGF-β1 и регулирующими экспрессию профиброгенных генов-мишеней TGF-β1, являются факторы транскрипции Smad2/Smad3, действие которых модифицируется TGF-β1-опосредованной активацией ключевых сигнальных киназ, таких как митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) [26] и Akt-киназа [27].

Таблица 1

Мишени микроРНК и эффекты изменения их экспрессии при ДН

микроРНК	Изменение экспрессии	Мишень микроРНК	Сигнальный путь	Модель	Эффект изменения экспрессии микроРНК	Источник
miR-192	↑	SIP1, Zeb1, Zeb2	TGF-β1, АКТ	Культура мезангиальных клеток мышей. Мыши линии db/db	Увеличение экспрессии генов коллагенов, мезангиальная пролиферация	[29]
miR-216a, miR-217	↑	PTEN	TGF-β1, АКТ	Культура мезангиальных клеток мышей, обработанных TGF-β1. Препараты коркового вещества почек мышей после введения им LNA-модифицированных олигонуклеотидов	Расширение и гипертрофия мезангия	[31]
miR-200 (miR-200b, miR-200c)	↑	Zeb1	TGF-β1, АКТ	Мыши линии db/db. Мыши со стрептозоцин-индуцированным СД. Культура мезангиальных клеток мышей, обработанных TGF-β1	Увеличение уровня TGF-β1	[30]
miR-21	↑	PTEN PRAS40, SMAD7, TIMP1/3	TGF-β1, АКТ	Культуры нормальных мезангиальных клеток и эпителиальных клеток канальцев крыс и NRK52E-клетки. Мыши линии db/db	Фиброз	[39-41]
miR-377	↑	PAK, SOD1/2	Активация синтеза фибронектина	Культура нормальных мезангиальных клеток человека и мышей линий NOD/Lt и C57BL/6	Накопление фибронектина в ЭЦМ. Увеличение предрасположенности к оксидативному стрессу	[32]
miR-135	↑	TRPC1	Снижение TRPC1 и опосредуемого им поступления Ca ²⁺ в клетки	Сыворотка крови и ткань почек пациентов с ДН. Культура мезангиальных клеток человека. Мыши линии db/db	Пролиферация мезангиальных клеток и синтез белков ЭЦМ	[33]
Семейство miR-29	↓	Col I, Col IV	TGF-β1	Культура клеток проксимальных канальцев (NRK52). Культура клеток подоцитов человека. Культура мезангиальных клеток мышей. Крысы со стрептозоцин-индуцированным СД Мыши линии db/db	Увеличение экспрессии мРНК коллагенов и экспрессии белков ЭЦМ	[35-37]
miR-214	↑	PTEN	?	Культура мезангиальных клеток человека	Гипертрофия клубочков	[42]
miR-451	↓	Ywhaz	38p MAPK	Культура мезангиальных клеток мышей. Мыши линии db/db	Гипертрофия мезангиоцитов	[43]
miR-93	↓	VEGF-A	VEGF	Подоциты и эндотелиальные клетки почечных сосудов. Мыши линии db/db	Стимулирует экспрессию VEGF-A	[44]
miR-25 и	↓	NOX4	Оксидативный стресс	Крысы со стрептозоцин-индуцированным СД Культура мезангиальных клеток крыс	Увеличение активности NADPH-оксидазы	[46]
miR-146a	↓	Ген фибронектина	?	Крысы со стрептозоцин-индуцированным СД	Увеличение экспрессии фибронектина	[47]
miR-205	↓	(SOD1/SOD2) EGLN2	Оксидативный стресс	Культура эпителиальных клеток почечных канальцев линии НК-2	Увеличение чувствительности клеток к оксидативному стрессу и стрессу эндоцитоплазматического ретикула	[48]

Примечания: EGLN2 – Egl nine (9) homolog 2; HO-1 – гемоксигеназа-1; NOX4 – NADPH-оксидаза 4; PAK – p21-активируемая киназа; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; SIP1 – взаимодействующий со Smad протеин 1; SOD1/SOD2 – марганецзависимая супероксиддисмутаза; TGF-β1R1 – рецептор TФР-β1 типа 1; TRPC1 – катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейство C, представитель 1; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; Zeb1/Zeb2 – репрессоры E-box.

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* получены четкие доказательства участия микроРНК в модулировании опосредуемых TGF- β 1 процессов гипертрофии клубочков и накопления белков ЭЦМ (табл. 1) [28].

Впервые ассоциацию микроРНК с ДН продемонстрировали Kato M. и соавт. [29], обнаружив в мезангиоцитах мышей со стрептозоцин-индуцированным СД и у мышей с генотипом db/db (линия мышей с «нуль» мутацией по рецептору лептина – LEPR) повышение экспрессии **miR-192** в ответ на введение TGF- β 1. Авторы показали, что мишенью miR-192 в мезангиальных клетках мышей является взаимодействующий со Smad протеин 1 – SIPI (Smad-interacting protein 1), представляющий собой репрессор E-box – ДНК-последовательности в промоторной области, которая действует в качестве сайта, связывающего белок и регулирующего экспрессию ряда генов, в частности, коллагена *Col1a2*. SIPI принадлежит к тому же семейству, что и ключевой ингибитор E-кадгерина – δ EF1. Авторы описали один из механизмов опосредованного TGF- β 1 увеличения экспрессии гена коллагена *Col1a2*, заключающийся во взаимодействии между репрессорами E-box в гене коллагена (SIPI и δ EF1) и miR-192 [29]. miR-192, взаимодействуя с репрессорами E-box (*Zeb1/Zeb2*), в свою очередь, индуцирует экспрессию ряда других микроРНК (**miR-216a**, **miR-217**, **miR-200b**, **miR-200c**), участвующих в формировании петли амплификации, способствуя таким образом дальнейшей экспрессии профиброгенных факторов при ДН [30]. Кроме того, было показано, что miR-216a и miR-217, подавляя экспрессию гена *PTEN* (phosphatase and tensin homolog – гомолог фосфатазы и тензина) – основного отрицательного регулятора сигнального пути Akt, активируют у мышей процессы гипертрофии и расширения мезангия [31] – важное патогенетическое звено развития ДН.

Wang Q. и соавт. [32] продемонстрировали, что в культуре человеческих и мышинных мезангиоцитов под влиянием высокой концентрации глюкозы и TGF- β 1 значительно увеличивалась экспрессия **miR-377** и ключевого белка ЭЦМ – фибронектина. Были идентифицированы гены-мишени miR-377 – ген p21-активируемой киназы (*PAK*) и ген марганец-зависимой супероксиддисмутазы (*SOD1/2*). Показано, что их активность под влиянием miR-377 снижалась, способствуя накоплению фибронектина в ЭЦМ и индукции механизмов оксидативного стресса [32].

В сыворотке крови и ткани почек пациентов с ДН и мышей линии db/db было обнаружено увеличение уровней **miR-135**, которое коррелировало с МАУ и почечным фиброзом [33]. Оказалось, что miR-135 может индуцировать пролиферацию мезангиальных клеток и синтез белков ЭЦМ, воздействуя на TRPC1 (transient receptor potential cation channel subfamily C member 1 – катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейство C, представитель 1).

Индукцируемые TGF- β 1 механизмы фиброгенеза модулируют также представители семейства miR-29 (miR-29a, miR-29b, miR-29c), оказывая непосредственное влияние на гены, кодирующие белки ЭЦМ,

в том числе коллагены I и IV [34,35]. Показано, что утрата miR-29b ускоряет, а избыток – предупреждает опосредованные TGF- β 1 процессы формирования почечного фиброза [34]. Lin C.L. и соавт. [36] продемонстрировали, что гипергликемия нарушает экспрессию miR-29b в подоцитах, приводя к снижению экспрессии в них нефрина, в то время как гиперэкспрессия miR-29a в модели СД у мышей позволяла эффективно поддерживать уровни нефрина и жизнеспособность подоцитов, сохранять функцию почек. Недавно Kanasaki K. и соавт. [37] на модели ДН у мышей продемонстрировали, что ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) линаглиптин уменьшает выраженность фиброзных изменений в почках за счет ингибирования механизмов ЭМТ и восстановления уровня miR-29 – мишени действия DPP-4.

В последние годы интенсивно изучается **miR-21**, уровень экспрессии которой также регулируется сигнальными путями, опосредуемыми TGF- β /Smad. Показано, что у трансгенных мышей линии OVE26 (модель СД1) miR-21 в большом количестве экспрессируется в корковом веществе почек и, воздействуя на ген *PTEN*, запускает активацию Akt и mTOR – факторов, ассоциированных с развитием ДН [38]. Zhong X. и соавт. [39] продемонстрировали, что у мышей линии db/db (модель СД2) к возрасту 20 дней уровень экспрессии miR-21 в почках был в два раза выше по сравнению с db/m+ мышами того же возраста, и это увеличение было ассоциировано с развитием МАУ, почечного фиброза и воспаления. Выключение гена *miR-21* у мышей db/db приводило к снижению уровня miR-21, улучшению функции почек и ингибированию почечного фиброза и воспаления, вызванных СД2. В качестве возможного механизма обсуждается влияние miR-21 на сигнальный путь Smad7, поскольку «выключение» гена *miR-21* в почках приводит к восстановлению уровня Smad7 и подавлению активации сигнальных путей TGF- β 1 и ядерного фактора транскрипции NF- κ B.

В модели ДН у мышей линии KK-Ay увеличение экспрессии miR-21 способствовало развитию почечного фиброза за счет влияния на экспрессию белков, регулирующих интенсивность расщепления компонентов ЭЦМ, – матриксной металлопротеиназы-9 и ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) [40]. Chau B.N. и соавт. [41] показали, что у мышей с делецией гена *miR-21* (фенотип, воспроизводимый у мышей «дикого типа», получавших анти-miR-21-олигонуклеотиды) в ответ на почечное повреждение наблюдалось уменьшение выраженности интерстициального фиброза, что также указывает на вовлечение данной микроРНК в механизмы развития фиброза в почке. Авторы идентифицировали ряд модифицируемых miR-21 метаболических путей, в частности, через PPAR α сигнальный путь метаболизма липидов.

Продолжается изучение роли и других микроРНК в развитии гипертрофии мезангиоцитов и синтезе ЭЦМ. Так, с помощью микрочипов обнаружено значительное увеличение экспрессии **miR-214** в корковом веществе почек у мышей линии db/db. Исследование *in vitro* показало, что ингибирование miR-214 статистически зна-

чимо снижало экспрессию α -гладкомышечного актина и коллагена IV типа и частично восстанавливало уровень *PTEN* в мезангиоцитах человека в условиях гипергликемии [42]. С помощью двойного люциферазного анализа в эксперименте была идентифицирована основная мишень miR-214 – ген *PTEN*. Гиперэкспрессия *PTEN* способствовала уменьшению опосредованной miR-214 гипертрофии мезангиальных клеток, тогда как выключение гена *PTEN* приводило к гипертрофии мезангиальных клеток. В дальнейшем ингибирование miR-214 в условиях *in vivo* на животных моделях подтвердило полученные ранее *in vitro* данные о снижении экспрессии α -SMA, коллагена IV типа и частичном восстановлении уровня *PTEN*, при этом у мышей db/db наблюдалось уменьшение альбуминурии и степени расширения мезангия. Таким образом, взаимодействие *PTEN* и miR-214 приводит к снижению выраженности гипертрофии клубочков при СД в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* [42].

Zhang Z. и соавт. [43] исследовали потенциальную роль miR-451 в развитии гипертрофии мезангиоцитов в условиях *in vitro* и у мышей db/db. Оказалось, что на ранней стадии ДН экспрессия этой микроРНК снижается, что может индуцировать гипертрофию мезангия и пролиферацию мезангиальных клеток за счет активации мишени miR-451 – гена *Ywhaz*, продукт которого необходим для ингибирования сигнального пути MAPK p38.

В настоящее время получены доказательства участия микроРНК в ангиогенезе. Так, было показано, что под воздействием гипергликемии снижалась экспрессия miR-93 в подоцитах и эндотелиальных клетках почечных сосудов в клубочках мышей db/db [44]. Это приводило к стимуляции мишени miR-93 – сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) – основного регулятора ангиогенеза и фактора выживаемости подоцитов, которому придается большое значение в развитии сосудистых осложнений и МАУ/ПУ при СД [45].

Идентифицировано несколько микроРНК, участвующих еще в одном важном патогенетическом звене формирования ДН – активации оксидативного стресса. Установлено, что мишенью miR-25 и miR-146a, экспрессия которых в условиях гипергликемии снижается, является NADPH-оксидаза 4 (NOX4) – клеточная мембранная оксидоредуктаза, образующая супероксидный радикал при переносе электрона с NADPH на кислород [46, 47]. Снижение miR-205 ассоциировано с увеличением продукции реактивных форм кислорода за счет воздействия на гемоксигеназу и супероксиддисмутазу (SOD) в клетках почечных канальцев [48]. Вышеупомянутый каскад микроРНК (miR-192, miR-216a, miR-217 и семейство miR-200) ингибирует пути антиоксидантной защиты (FOXO3, SOD2) в мезангиальных клетках почки [27, 31]. В эксперименте у мышей с СД было убедительно показано, что альдозоредуктаза (фермент сорбитолового пути утилизации глюкозы, содержание которого увеличено при СД) снижает экспрессию miR-200a-3p и miR-141-3p и регулирует оксидативный стресс, воздействуя на ряд сигнальных путей (TGF- β 1/TGF- β 2 и Zeb1/Zeb2 и др.) в мезангиальных клетках [49].

Таким образом, предотвращение развития оксидативного стресса в почках при ДН может заключаться в ингибировании прооксидантных микроРНК и активации микроРНК с антиоксидантным действием.

МикроРНК как маркеры ДН

Благодаря разработке более чувствительных и точных методов количественного определения микроРНК в различных биологических жидкостях (в моче, крови, в том числе в составе экзосом), возрос интерес к использованию микроРНК в качестве возможного неинвазивного биомаркера ДН. Поскольку преобладающие молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ДН, у разных больных могут быть различными, определение индивидуального профиля микроРНК может быть основой персонализированного подхода к диагностике и лечению ДН. Безусловно, из всех биологических жидкостей наибольшее внимание исследователей привлекает возможность определения профиля микроРНК в моче, поскольку этот биологический материал легко собрать, и для этого не требуется инвазивных вмешательств [50]. Кроме того, микроРНК в моче относительно стабильны при разных условиях хранения и устойчивы к повторному замораживанию и оттаиванию [51]. В частности, ценным источником определения профиля микроРНК при заболеваниях почек служат экзосомы в моче, поскольку их субстратом являются в основном клетки почек. Так, Varutta F. и соавт. [52] показали, что miR-145 в большом количестве присутствует в экзосомах мочи, полученной у больных СД1 с МАУ, а также в мезангиальных клетках в условиях гипергликемии.

Argyropoulos C. и соавт. [53], проанализировав профили микроРНК в моче больных СД1 при нормоальбуминурии, МАУ и у пациентов с явной ДН с ПУ, обнаружили ассоциацию между уровнями miR-323b-5p, miR-429 и miR-17-5p и персистенцией МАУ у больных с длительно существующей ДН. В другом исследовании было продемонстрировано, что у больных СД1 с МАУ уровни экзосомальной miR-155 и miR-424 в моче ниже, а miR-145 – выше по сравнению с группой нормоальбуминурии и здоровым контролем [52]. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что гиперэкспрессия miR-145 в клубочках (вероятно, индуцированная гипергликемией) потенциально может вызывать гипертрофию мезангиальных клеток и ремоделирование цитоскелета – ранние признаки ДН, в то время как miR-424 участвует в регуляции ангиогенеза, а miR-155 – модулирует эффекты ангиотензина II и SMAD белка, связанные с фиброзом [54].

Недавно были опубликованы результаты пилотного исследования изменения профиля экзосомальных микроРНК в моче у больных СД2 [55]. Авторы обнаружили, что у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД2 без ДН экспрессия 14 микроРНК (miR-320c, miR-6068, miR-1234-5p, miR-6133, miR-4270, miR-4739, miR-371b-5p, miR-638, miR-572, miR-1227-5p, miR-6126, miR-1915-5p, miR-4778-5p и miR-2861) была повышена (более чем в 2 раза), а 2 микроРНК (miR-30d-5p и miR-30e-5p) – снижена. Кроме того, оказалось,

что экспрессия miR-320c была повышена у пациентов с МАУ и не изменялась у лиц с нормоальбинурией. Авторы пришли к заключению, что данная микроРНК, которая может оказывать влияние на сигнальный путь TGF- β 1 за счет связывания с тромбоспондином-1, возможно, является новым биомаркером прогрессирования ДН при СД2.

В более поздней работе был изучен профиль других экзосомальных микроРНК в моче при СД2 [56]. По сравнению со здоровым контролем у пациентов с СД2 и ДН уровни miR-133b, miR-342 и miR-30a были статистически значимо повышены. Более того, повышение экспрессии этих трех микроРНК было ассоциировано с уровнями в крови HbA_{1c}, систолического АД, холестерина липопротеинов низкой плотности, креатинина, а также величиной соотношения альбумин/креатинин в моче и расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Обращало на себя внимание изменение экспрессии уровней данных микроРНК в экзосомах мочи не только при микро- и макроальбинурии, но и у некоторых пациентов с нормоальбинурией, что, по мнению авторов, свидетельствовало о возможных изменениях на молекулярном уровне, предшествующих появлению альбинурии.

Liu Y. и соавт. [57] при изучении сосудистых осложнений обнаружили, что у больных СД2 с ДН экспрессия miR-126 в моче была выше, чем у больных СД2 без ДН и здоровых добровольцев. Поскольку miR-126 в большом количестве экспрессируется в эндотелиальных клетках и является ключевым фактором поддержания эндотелиального гомеостаза и сосудистой целостности, авторы предположили, что источником miR-126 в моче являются экзосомы, образующиеся из эндотелиальных клеток, и что уровень miR-126 в моче может служить биомаркером для идентификации среди больных СД2 пациентов с ДН и для мониторинга прогрессирования заболевания.

Микро-РНК как возможные терапевтические мишени

В настоящее время активно обсуждается значение микроРНК не только как диагностических маркеров, но и как потенциальных объектов таргетной терапии.

Было предложено несколько подходов к контролю экспрессии микроРНК *in vivo* в животных моделях ДН [28, 58, 59], в частности разработаны химически модифицированные стабильные устойчивые к нуклеазам олигонуклеотиды. В нескольких исследованиях ДН у мышей таргетное воздействие антисмысловых олигонуклеотидов, модифицированных LNA (Locked nucleic acid – замкнутые нуклеиновые кислоты) или 2'-О-метилированных, на отдельные микроРНК оказалось эффективно в отношении снижения их экспрессии, предупреждения экспансии мезангия и торможения фиброза в почке [30, 31, 33, 39, 60].

Потенциальный терапевтический эффект воздействия на микроРНК (в том числе блокировка экспрессии микроРНК или введение потенциально полезных микроРНК) может зависеть от ряда важных факторов,

в том числе от эффективности систем доставки в органы/ткани-мишени [59]. Высказываются предположения, что эффективность доставки микроРНК в клетку определяется взаимодействием с липопротеиновыми частицами, липопротеиновыми рецепторами и трансмембранными белками. Небольшой размер этих молекул, которые фильтруются и экскретируются почками, также снижает эффективность доставки этих терапевтических молекул из кровотока в ткани-мишени. Для решения этой проблемы используют пегилированные липосомальные формы, липидоиды и биоразлагаемые полимеры. Кроме того, во избежание фильтрации почками эти молекулы заключают в липосомы, которые благодаря большому размеру (> 50 Да) не проходят через гломерулярный барьер [59]. Несмотря на успехи, достигнутые в трансляционных исследованиях, необходимо дальнейшее уточнение специфичности влияния терапии, направленной на модулирование эффектов микроРНК в конкретных тканях/органах, на другие системы и органы, а также изучение в клинических условиях их безопасности и токсичности.

Заключение

Таким образом, в настоящее время накоплены данные, указывающие на нарушения регуляции ряда микроРНК, развивающиеся под воздействием ассоциированных с СД факторов и выявляющиеся уже на ранней стадии ДН. Результаты исследований в этой области пока неоднозначны, что может быть обусловлено различием специфических эффектов микроРНК в зависимости от типа изучаемых клеток, моделей, а также стадии течения ДН. В этой связи требуется дальнейшая расшифровка механизмов реализации действия отдельных микроРНК, проведение сравнительного анализа их эффектов в стандартизованных условиях эксперимента, оценка характера нарушений на разных этапах развития ДН, сравнение репрезентативности экспериментальных и клинических данных. Тем не менее, существуют все предпосылки для использования ряда микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров поражения почек при СД, в том числе ранних, а также в качестве перспективных терапевтических стратегий таргетного воздействия с целью профилактики прогрессирования ДН. Эти направления использования отдельных микро-РНК уже апробированы в эксперименте, однако требуются дальнейшие исследования по валидации полученных результатов и их внедрения в клиническую практику.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Камышова Е.С. – анализ литературы, написание текста; Бобкова И.Н. – анализ литературы, редакционная правка; Кутырина И.М. – анализ литературы, редакционная правка.

Список литературы | References

1. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №1. – С. 81-88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, Klefortova II, Sukhareva OY, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81-88. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-6254
2. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000;49(9):1399-1408. doi: 10.2337/diabetes.49.9.1399
3. Okamura K, Hagen JW, Duan H, et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*. 2007;130(1):89-100. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.028
4. Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления. // Acta Nature (русскоязычная версия). – 2016. – Т. 8. – №1. – С. 21-33. [Baulina NM, Kulakova OG, Favorgova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Nature*. 2016;8(1):21-33 (In Russ)]
5. Zhuo Y, Gao G, Shi JA, et al. miRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-host interaction. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(3):499-510. doi: 10.1159/000354455
6. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-524. doi: 10.1038/nrm3838
7. Dalmay T. Mechanism of miRNA-mediated repression of mRNA translation. *Essays Biochem*. 2013;54:29-38. doi: 10.1042/bse0540029
8. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012;3(3):311-330. doi: 10.1002/wrna.121
9. Friedlander MR, Lizano E, Houben AJ, et al. Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs. *Genome Biol*. 2014;15(4):R57. doi: 10.1186/gb-2014-15-4-r57
10. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733-1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405
11. Weickmann JL, Glitz DG. Human ribonucleases. Quantitation of pancreatic enzymes in serum, urine, and organ preparations. *Journal Of Biological Chemistry*. 1982;257:8705-8710.
12. Beltrami C, Clayton A, Phillips AO, et al. Analysis of urinary microRNAs in chronic kidney disease. *Biochem Soc Trans*. 2012;40(4):875-879. doi: 10.1042/BST20120090
13. Shi S, Yu L, Chiu C, et al. Podocyte-selective deletion of *dicer* induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2159-2169. doi: 10.1681/ASN.2008030312
14. 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(11):2150-2158. doi: 10.1681/ASN.2008020233
15. 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(11):2069-2075. doi: 10.1681/ASN.2008020162
16. Patel V, Hajarnis S, Williams D, et al. MicroRNAs regulate renal tubule maturation through modulation of *Pkd1*. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):1941-1948. doi: 10.1681/ASN.2012030321
17. Sequeira-Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA-processing enzyme *dicer* maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):460-467. doi: 10.1681/ASN.2009090964
18. Sun Y, Koo S, White N, et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(22):e188. doi: 10.1093/nar/gnh186
19. Tian Z, Greene AS, Pietrusz JL, et al. MicroRNA-target pairs in the rat kidney identified by microRNA microarray, proteomic, and bioinformatic analysis. *Genome Res*. 2008;18(3):404-411. doi: 10.1101/gr.6587008
20. Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:395-423. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150
21. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2008;57(6):1439-1445. doi: 10.2337/db08-0061
22. Schrijvers BF, De Zeeuw D, Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocr Rev*. 2004;25(6):971-1010. doi: 10.1210/er.2003-0018
23. Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor- β : transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Seminars in Nephrology*. 2003;23(6):532-543. doi: 10.1053/s0270-9295(03)00132-3
24. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):212-222. doi: 10.1681/ASN.2008121226
25. Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol*. 2008;172(2):299-308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057
26. Hayashida T, Poncelet AC, Hubchak SC, Schnaper HW. TGF- β 1 activates MAP kinase in human mesangial cells: a possible role in collagen expression. *Kidney Int*. 1999;56(5):1710-1720. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00733.x
27. Kato M, Yuan H, Xu ZG, et al. Role of the Akt/FoxO3a pathway in TGF- β 1-mediated mesangial cell dysfunction: a novel mechanism related to diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3325-3335. doi: 10.1681/ASN.2006070754
28. Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:72-88. doi: 10.1111/nyas.12758
29. Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- β -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3432-3437. doi: 10.1073/pnas.0611192104
30. Kato M, Arce L, Wang M, et al. A microRNA circuit mediates transforming growth factor- β 1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney Int*. 2011;80(4):358-368. doi: 10.1038/ki.2011.43
31. Kato M, Putta S, Wang M, et al. TGF- β 1 activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol*. 2009;11(7):881-889. doi: 10.1038/ncb1897
32. Wang Q, Wang Y, Minto AW, et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J*. 2008;22(12):4126-4135. doi: 10.1096/fj.08-112326
33. He F, Peng F, Xia X, et al. MiR-135a promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by regulating TRPC1. *Diabetologia*. 2014;57(8):1726-1736. doi: 10.1007/s00125-014-3282-0
34. Wang B, Komers R, Carew R, et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):252-265. doi: 10.1681/ASN.2011010055
35. Chen HY, Zhong X, Huang XR, et al. MicroRNA-29b inhibits diabetic nephropathy in db/db mice. *Mol Ther*. 2014;22(4):842-853. doi: 10.1038/mt.2013.235
36. Lin CL, Lee PH, Hsu YC, et al. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1698-1709. doi: 10.1681/ASN.2013050527
37. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes*. 2014;63(6):2120-2131. doi: 10.2337/db13-1029
38. Dey N, Das F, Mariappan MM, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1, resulting in renal cell pathology in diabetes. *J Biol Chem*. 2011;286(29):25586-25603. doi: 10.1074/jbc.M110.208066
39. Zhong X, Chung AC, Chen HY, et al. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(3):663-674. doi: 10.1007/s00125-012-2804-x
40. Wang J, Gao Y, Ma M, et al. Effect of miR-21 on renal fibrosis by regulating MMP-9 and TIMP1 in kk-ay diabetic nephropathy mice. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(2):537-546. doi: 10.1007/s12013-013-9539-2
41. Chau BN, Xin C, Hartner J, et al. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med*. 2012;4(121):121ra118. doi: 10.1126/scitranslmed.3003205
42. Wang X, Shen E, Wang Y, et al. Cross talk between miR-214 and PTEN attenuates glomerular hypertrophy under diabetic conditions. *Sci Rep*. 2016;6:31506. doi: 10.1038/srep31506
43. Zhang Z, Luo X, Ding S, et al. MicroRNA-451 regulates p38 MAPK signaling by targeting of Ywhaz and suppresses the mesangial hypertrophy in early diabetic nephropathy. *FEBS Lett*. 2012;586(1):20-26. doi: 10.1016/j.febslet.2011.07.042
44. Long J, Wang Y, Wang W, et al. Identification of microRNA-93 as a novel regulator of vascular endothelial growth factor in hyperglycemic conditions. *J Biol Chem*. 2010;285(30):23457-23465. doi: 10.1074/jbc.M110.136168
45. Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2012;32(4):385-393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010
46. Fu Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Regulation of NADPH oxidase activity is associated with miRNA-25-mediated NOX4 expression in experimental diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*. 2010;32(6):581-589. doi: 10.1159/000322105

47. Feng B, Chen S, McArthur K, et al. miR-146a-Mediated extracellular matrix protein production in chronic diabetes complications. *Diabetes*. 2011;60(11):2975-2984. doi: 10.2337/db11-0478
48. Muratsu-Ikeda S, Nangaku M, Ikeda Y, et al. Downregulation of miR-205 modulates cell susceptibility to oxidative and endoplasmic reticulum stresses in renal tubular cells. *PLoS One*. 2012;7(7):e41462. doi: 10.1371/journal.pone.0041462
49. Wei J, Zhang Y, Luo Y, et al. Aldose reductase regulates miR-200a-3p/141-3p to coordinate Keap1-Nrf2, Tgfbeta1/2, and Zeb1/2 signaling in renal mesangial cells and the renal cortex of diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2014;67:91-102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.811
50. Cheng L, Sun X, Scicluna BJ, et al. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine. *Kidney Int*. 2014;86(2):433-444. doi: 10.1038/ki.2013.502
51. Mall C, Rocke DM, Durbin-Johnson B, Weiss RH. Stability of miRNA in human urine supports its biomarker potential. *Biomark Med*. 2013;7(4):623-631. doi: 10.22217/bmm.13.44
52. Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(11):e73798. doi: 10.1371/journal.pone.0073798
53. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(1):e54662. doi: 10.1371/journal.pone.0054662
54. Papadopoulos T, Belliere J, Bascands JL, et al. miRNAs in urine: a mirror image of kidney disease? *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(3):361-374. doi: 10.1586/14737159.2015.1009449
55. Delic D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary Exosomal miRNA Signature in Type II Diabetic Nephropathy Patients. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150154. doi: 10.1371/journal.pone.0150154
56. Eissa S, Matboli M, Bekhet MM. Clinical verification of a novel urinary microRNA panel: 133b, -342 and -30 as biomarkers for diabetic nephropathy identified by bioinformatics analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:92-99. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.018
57. Liu Y, Gao G, Yang C, et al. Stability of miR-126 in Urine and Its Potential as a Biomarker for Renal Endothelial Injury with Diabetic Nephropathy. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:393109. doi: 10.1155/2014/393109
58. DiStefano JK, Taila M, Alvarez ML. Emerging roles for miRNAs in the development, diagnosis, and treatment of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):582-591. doi: 10.1007/s11892-013-0386-8
59. Schena FP, Serino G, Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):755-763. doi: 10.1093/ndt/gft223
60. Long J, Wang Y, Wang W, et al. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets Sprouty homolog 1, and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J Biol Chem*. 2011;286(13):11837-11848. doi: 10.1074/jbc.M110.194969

Информация об авторах [Authors Info]

Камышова Елена Сергеевна, к.м.н., с.н.с. [Elena S. Kamyshova, MD, PhD, senior research associate]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубейская, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1823-0125>; eLibrary SPIN: 2427-3666; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru

Бобкова Ирина Николаевна, д.м.н. [Irina N. Bobkova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8007-5680>; eLibrary SPIN: 4217-4514; email: irbo.mma@mail.ru.
Кутырина Ирина Михайловна, д.м.н., профессор [Irina M. Kutyryna, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8529-3081>; eLibrary SPIN: 6842-4578; email: kutyryna-im@yandex.ru.

Цитировать:

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. — Т. 20. — №1. — С. 42-50. doi: 10.14341/DM8237

To cite this article:

Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyryna IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):42-50. doi: 10.14341/DM8237