



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

L. Korol¹, M. Kolesnyk¹, I. Shuba²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.09

MicroRNAs as biomarkers of kidney damage in onconeurology patients

¹State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Centre for Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

²Educational and Scientific Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Citation:

Korol L, Kolesnyk M, Shuba I. MicroRNAs as biomarkers of kidney damage in onconeurology patients. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):75-93. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.09.

Abstract. *This article discusses the significance of microRNAs (miRNAs) as biomarkers of kidney injury in onconeurology patients, including individuals with renal cell carcinoma (RCC), metastatic kidney involvement, and patients receiving chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy. The aim of the study was to summarise current evidence on miRNAs as biomarkers of kidney damage in oncology patients. Based on a review of publications from 2020 to 2025, we analysed the association between miRNA profiles and key mechanisms of renal injury. Specific groups of miRNAs associated with acute kidney injury (AKI), progression of chronic kidney disease (CKD), nephrotoxicity (particularly related to cisplatin, targeted agents, and immunotherapy), as well as tumour activity and the RCC microenvironment were identified. We also outline the potential utility of miRNA assessment in cancer patients after kidney transplantation for predicting allograft dysfunction, assessing the risk of RCC recurrence in the transplanted kidney, and differentiating between rejection and recurrence of the primary disease. The clinical relevance of miRNA testing is highlighted, including non-invasive diagnostic markers (urine/plasma), evaluation of tumour prognosis and aggressiveness, and prediction of response to anti-VEGF therapy and immunotherapy. Finally, we discuss the prospects of developing multimarker stress-indicator miRNA panels for early AKI detection, CKD progression risk stratification, nephrotoxicity monitoring, and optimisation of management in onconeurology patients.*

Article history:

Received September 30, 2025

Received in revised form

January 28, 2026

Accepted January 30, 2026

Keywords: miRNA, biomarkers, stress, kidney damage, onconeurology patients.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© L. Korol, M. Kolesnyk, I. Shuba, 2026.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л. В., Колесник М. О., Шуба І. В., 2026

УДК: 577.213/.216:616.61-006-085

Л.В. Король¹, М.О. Колесник¹, І.В. Шуба²

МікроРНК – біомаркери пошкодження нирок у онконефрологічних пацієнтів

¹Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

²Навчально-науковий інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Резюме. У статті розглянуто значення мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок в онконефрологічних пацієнтів — хворих із нирково-клітинною карциномою (НKK), метастатичним ураженням нирок, а також пацієнтів, які отримують хіміотерапію, таргетну та імунотерапію. Метою статті є узагальнення сучасних даних щодо мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок в онкологічних пацієнтів. На основі огляду публікацій 2020–2025 рр. проаналізовано зв'язок профілю мікроРНК із ключовими механізмами пошкодження нирок. Виділено групи мікроРНК, асоційовані з гострим пошкодженням нирок, прогресуванням хронічної хвороби нирок, нефротоксичністю (зокрема цисплатину, таргетної терапії та імунотерапії), а також пухлинною активністю та мікрооточенням НKK. Окреслено можливості використання визначення мікроРНК у онкопацієнтів після трансплантації нирки для прогнозування формування дисфункції трансплантата, оцінки ризику рецидиву НKK у трансплантованій нирці та диференціації відторгнення й рецидиву первинного захворювання. Розглянуто клінічну значимість визначення мікроРНК: безбіопсійні діагностичні маркери (сеча/плазма), оцінка прогнозу та агресивності пухлини, прогноз відповіді на анти-VEGF-терапію та імунотерапію. Обговорено перспективи створення й використання мультимаркерних «стрес-індикаторних» панелей мікроРНК для раннього виявлення гострого пошкодження нирок, стратифікації ризику прогресування ХХН, моніторингу нефротоксичності та оптимізації ведення онконефрологічних пацієнтів.

Ключові слова: мікроРНК, біомаркери, стрес, пошкодження нирки, онконефрологічні пацієнти.

Вступ. Діагностика онкологічно обумовлених пошкоджень нирок або уражень внаслідок застосування протипухлинної терапії є складною клінічною проблемою. За даними епідеміологічних досліджень, до 30 % онкохворих мають ознаки гострого або хронічного пошкодження нирок під час лікування, у 25–30% пацієнтів, які отримують хіміо- або таргетну терапію, діагностуються прояви нефротоксичності. Порушення функції нирок є одним із найчастіших ускладнень у пацієнтів з онкопатологією [1]. Причинами цього є нефротоксичність хіміотерапевтичних засобів (цисплатин, іфосфамід, метотрексат), таргетних препаратів (інгібітори VEGF, інгібітори тирозинкінази) та імунотерапії, а також вторинні метаболічні й гіпоксичні ураження, зумовлені пухлинним процесом, радіологічними методиками діагностики із застосуванням контрастних речовин та хірургічним втручанням. Це потребує чутливих і неінвазивних методів діагностики пошкодження нирок, зумовленого як самими пухлинними процесами, так і протипухлинним втручанням.

Традиційні клініко-лабораторні маркери часто дають запізнілі сигнали, відображаючи вже розвинуті морфофункціональні зміни, реагуючи лише після втрати понад 50% нефронів. У цьому контексті перспективними можуть стати мікроРНК— клас невеликих (довжиною ~22 нуклеотидів) некодуючих молекул РНК, що регулюють післятранскрипційну експресію генів. МікроРНК є перспективними неінвазивними біомаркерами, що циркулюють у плазмі, сечі або екстраговані з екзосом/екстрацелюлярних везикул. Вони стабільні в біологічних рідинах, зокрема в плазмі та сечі, що робить їх ідеальними кандидатами для неінвазивного моніторингу органних пошкоджень. МікроРНК можуть відображати молекулярні зміни, пов'язані з пошкодженням ниркових клітин (тубулярних, гломерулярних), запаленням, апоптозом, фіброзом, відіграють вирішальну роль у багатьох клітинних та фізіологічних процесах, таких як клітинний цикл, ріст, проліферація, апоптоз та метаболізм, а також важливі для підтримки гомеостазу нирок [2].

Останнє десятиріччя характеризується швидким розвитком напрямку рідинної біопсії (liquid biopsy) — аналізу молекулярних компонентів у біологічних рідинах (кров, сеча, плазма, сироватка). Особливе місце серед них посідають саме мікроРНК, котрі виконують роль так званих «молекулярних перемикачів», зв'язуючись із мішеневими матрицями мРНК і змінюють стабільність або трансляцію відповідних транскриптів. Таким

Леся Король

lesyakorol@meta.ua

чином, вони прямо впливають на ключові шляхи клітинної відповіді на стрес, запалення, апоптоз та ремоделювання тканин, саме на ті процеси, що лежать в основі нефротоксичності та патогенезу пухлинних процесів. Деякі мікроРНК демонструють тканино-специфічну або патологічно диференційовану експресію (наприклад, в епітелії ниркових каналців чи в клітинах нирково-клітинної карциноми – НКК), тому їх наявність і рівні у біологічних рідинах (кров, сеча) можуть бути інформативними для раннього виявлення пошкодження нирок і характеристики його етіології (стресова, токсична, пухлинна чи імунна) [3].

Мета даного огляду – систематизувати сучасні дані щодо мікроРНК, розглянути їх участь у реалізації механізмів пошкодження нирок, придатність для контролю нефротоксичності застосованого лікування та окреслити перспективи їх впровадження у клінічну практику ведення онконефрологічних пацієнтів.

Методологія пошуку і відбору джерел. Проведено систематизований пошук у PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, а також у рецензованих журналах та базах даних (2020–2025). Ключові слова: 'biomarkers', 'renal stress', 'kidney damage', 'oncological patients', 'nephrotoxicity biomarkers', 'miRNA' 'immune checkpoint inhibitors nephrotoxicity', 'cisplatin nephrotoxicity'. Включе-

но огляди, систематичні огляди, рандомізовані та когортні дослідження, пріоритет надано роботам з явною клінічною значимістю.

Основна частина. Аналіз сучасних досліджень свідчить, що мікроРНК широко експресуються в різних структурах нирки [4]. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями та за умов застосування нефротоксичних засобів може виникати одночасно як пухлино зумовлене ураження ниркової паренхіми, так і індуковане протипухлинною терапією пошкодження, запальні або судинні зміни. Ці фактори створюють умови для «ниркового стресу» та пошкодження нирок (гострого чи хронічного типу) [1-4].

Мікро-РНК та стрес. Стресові стани (ішемія-реперфузія, оксидативний стрес (ОС), апоптоз, запалення) призводять до пошкодження каналців нирки. МікроРНК, що регулюють ці шляхи, є маркерами активності цих процесів та потенційними терапевтичними мішенями [2, 4], а виявлення їх у біологічних рідинах може бути маркером апоптозу, некрозу, фіброзу та запалення [5, 6] або зумовлено стресовими реакціями та іншими процесами [7]. Некротична або апоптотична загибель клітин, наявність запалення, клітинний стрес та гіперактивність оксидативних процесів призводять до вивільнення мікроРНК у біологічні рідини (у кров, сечу) [8, 9] (табл. 1).

Таблиця 1

МікроРНК, що асоційовані з «нирковим» стресом та його наслідками у онконефрологічних хворих

Мікро РНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
МікроРНК, асоційовані з відповіддю на токсичний стрес, що є ключовим механізмом пошкодження нирок, спричиненого протипухлинною терапією.				
miR-192-5p та miR-30c-5p:	Сеча, плазма	Маркери структурного пошкодження ниркових каналців. miR-192-5p експресується в проксимальних каналцях, регулює ОС, клітинну проліферацію, апоптоз та запальні реакції.	Швидка поява в сечі (впродовж годин) є відповіддю на гострий токсичний стрес. ↑ у сечі у моделях токсичного пошкодження нирок.	[2, 5, 6]
miR-205-5p	Сироватка	Впливає на 3'-UTR фактора росту судинного ендотелію А (VEGFA), негативно регулює експресію VEGFA в лініях клітин НКК.	Найбільш стабільно змінена мікроРНК за нефротоксичності.	[10]
miR204	Сеча	Маркер токсичного стресу та ОС.	↑ у сечі у разі токсичного пошкодження нирок.	[11]
miR24	Плазма, сеча, тканина	Маркер токсичного стресу та ОС, індукує апоптоз ендотеліальних і тубулярних клітин.	↑ у разі гострого пошкодження нирок (ГПН), відображає ступінь апоптозу, токсичного стресу	[12]
miR-126	Плазма, сеча	Може діяти як онкоген або супресор пухлин. Вона впливає на судини пухлин, інвазію, метастазування, а також на стійкість до ліків та апоптоз.	У плазмі рівень ↓ за ішемічного та цисплатин-індукованого ГПН, НКК, токсичного тубулярного некрозу, а у сечі ↑ miR-126 є раннім маркером тубулярно-ендотеліального пошкодження	[13]

Продовження таблиці 1

МікроРНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
МікроРНК, пов'язані з відповіддю на пошкодження ДНК та апоптоз.				
miR-34a	Сеча, тканина	Є ключовою мішенню для білка p53, її ↑ вказує на активацію механізмів відповіді на генотоксичний стрес.	Рівень miR-34a ↑ у відповідь на пошкодження ДНК.	[14]
miR-192-5p	Сеча, тканина	Пов'язана з фіброзом, регулює відповідь на TGF-β.	↑ рівня є індикатором фіброзу.	[2, 5, 6]
МікроРНК, асоційовані з ОС та мітохондріальною дисфункцією, котрі є ключовим механізмом пошкодження нирок, спричиненого хіміотерапією.				
miR-335-5p та miR-489	Сеча, плазма	Потенційні регулятори мітохондріальної функції та ОС в ниркових клітинах. miR-489 є мітохондріально-чутливою та стрес-індукованою мікроРНК. Плазматичний рівень miR-335-5p - маркер мікросудинної дисфункції і тубулярного апоптозу.	У плазмі ↓ через ендотеліальне ураження, зниження експресії в нирковій тканині, системний стрес, а у сечі - ↑ за умов тубулярного пошкодження, через викид з пошкоджених клітин, ішемію, хіміонейротоксичність.	[2, 6]
miR-192-5p, miR-194-5p	Сеча, плазма	Специфічні для проксимальних каналців нирок та їх пошкодження.	В плазмі ↓ у разі ГПН, системного запалення та ОС. У сечі ↑ - за умов токсичного, ішемічного та запального пошкодження.	[2, 6]
МікроРНК – маркери клітинного циклу				
miR-16-5p, miR-15a-5p	Плазма, тканина	Супресори клітинного циклу. Вони націлені на гени, що сприяють проліферації (наприклад, циклін D1, циклін E1, CDK6).	↑ їх рівня призводить до зупинки клітинного циклу в G0/G1-фазі. Їх ↓ при раку нирки.	[15]
miR-21-5p	Плазма, сечі	Сприяє проліферації та виживанню клітин, але також є маркером для багатьох видів раку.	↑ miR-21-5p є маркером активного клітинного поділу або спроби відновлення після пошкодження (репарації).	[2, 5]
МікроРНК, асоційовані з фіброзом та епітеліально-мезенхімальним переходом (ЕМП)				
miR-200 сім'я	Сеча, плазма, тканина	Регулятори ЕМП – процесу, під час якого епітеліальні клітини нирок втрачають свою структуру і перетворюються на фібробласти, що призводить до фіброзу.	↓ рівня miR-200 вказує на прогресування хронічного пошкодження нирок або розвиток метастазів пухлини.	[1, 17]
miR-29 сім'я	Сеча, тканина	Ці мікроРНК безпосередньо пригнічують вироблення компонентів позаклітинного матриксу (колагену), зменшуючи фіброз.	↓ їх рівня в нирковій тканині або сечі є індикатором розвитку фіброзу нирок	[18]
miR-21-5p	Сеча, плазма, тканина	Сприяє фіброзу, активуючи сигнальні шляхи (наприклад, TGF-β/Smad).	↑ концентрації є індикатором фіброзу.	[2, 5]
miR-192-5p	Сеча, тканина	Пов'язана з фіброзом, регулює відповідь на TGF-β.	↑ концентрації є індикатором фіброзу.	[2, 5, 6]
МікроРНК – маркери запалення				
miR-155-5p	Плазма, тканина	Її експресія швидко підвищується в імунних клітинах та клітинах нирок у відповідь на запальні стимули. Залучена до регуляції імунної відповіді та запалення.	↑ - маркер активного запалення в нирковій тканині при імуніопосередкованому нефриті (спричиненому імунотерапією) та діабетичній нефропатії.	[2, 6, 12]

Продовження таблиці 1

Мікро РНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
miR-146a-5p, 146b-5p	Плазма, тканина	Негативні регулятори запалення. Їх експресія підвищується у відповідь на прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 β) як механізм зворотного зв'язку для стримування запальної відповіді.	↑ є індикатором активності запального процесу.	[19]
miR-21	Сироватка, плазма, сечові екзосоми	Маркер гіпоксії, запалення та онкопрогресії. Має протиапоптотичну дію.	↑ вказує на гіпоксію, запалення та онкопрогресування, на запальну відповідь ниркової тканини на токсичний стрес.	[7]
miR-21-5p	Сеча, плазма,	Регуляція запалення та фіброзу.	↑ в плазмі та сечі є маркером запалення та фіброзу, токсичного стресу.	[1, 2, 5]
МікроРНК – маркери та регулятори репарації клітин нирки				
miR-21-5p:	Сеча, плазма, тканина	В умовах ГПН діє як захисний фактор. Сприяє виживанню клітин, пригнічуючи апоптоз.	↑ в плазмі на стадії відновлення може бути ознакою активного процесу загоєння.	[2, 5]
miR-200 сім'я	Сеча, плазма, тканина	Ключові регулятори ЕМП. Зниження їх рівня сприяє фіброзу.	↑ експресії під час фази репарації вказує на збереження епітеліальної структури та запобігання фіброзу,	[17]
miR-489, 127	Плазма, сеча, тканина	Маркери регуляції процесів проліферації та диференціації клітин нирок..	miR-489 та miR-127- ↓ в плазмі та ↑ в сечі	[13]
miR- 17,214,687, 132,126	Тканина	Маркери регуляції процесів проліферації та виживання клітин.	↑ експресії miR- 17,214,687, 126 ↓ експресії miR-132	[20]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ДНК, дезоксирибонуклеїнова кислота; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; РНК, рибонуклеїнова кислота; 3'-UTR, 3'-нетрансльована область гена; CDK6, циклін залежна кіназа; IL-1 β , - інтерлейкін 1 β ; miR, мікроРНК; TGF- β , трансформуючий фактор росту β ; TGF- β /Smad-сигнальний шлях; TNF- α , фактор некрозу пухлин α ; V EGFA, фактор росту судинного ендотелію А.

Таким чином, стрес (оксидативний, апоптотичний, і/або судинний) може призводити до субклінічного пошкодження ниркових клітин. МікроРНК, що регулюють сигнальні шляхи стресу, можуть використовуватися як маркери «ниркового стресу» та пов'язаних процесів [2-20].

Існує багато механізмів, що беруть участь у реакції раку на гіпоксію, що пов'язані зі змінами експресії мікроРНК, індукованими низьким тиском кисню. Гіпоксія може регулювати біогенез мікроРНК на транскрипційному рівні, через епігенетичну модифікацію або активності ферментів, пов'язаних з дозріванням мікроРНК [21]. Гіпоксія, як унікальний стрес, викликає зміни в регуляторній мережі транскрипційних факторів і сигнальних шляхів з метою координації клітинної адаптації в метаболізмі, проліферації, репарації ДНК та апоптозі. Ключовий регулятор гіпоксичної відповіді — HIF-1 α регулює експресію проангіогенних факторів разом з експресією мікроРНК, включаючи miR-210, miR-382, miR-224, miR-668 [20, 22]. Одним з ранніх молекулярних порушень в процесах формування НКК є втрата гена фон Гіппеля-

Ліндау (VHL), що призводить до збільшення рівня фактора, індукованого гіпоксією, альфа (HIF- α) і, як наслідок, запускає гіпоксичну відповідь клітини. Серед мікроРНК, що регулюються гіпоксією, можна знайти miR-210, miR-218 та miR-1233. Експресія miR-210 індукуюється гіпоксією, що робить цю мікроРНК точним індикатором стану гіпоксії. Гіпоксія є поширеним явищем як у пухлинній тканині (НКК), так і при ішемічному пошкодженні нирок [23].

Також мікроРНК є потужними модуляторами клітинної поведінки та пухлинного мікрооточення [24], вони регулюють експресію генів шляхом розщеплення транскрипту мРНК або інгібування трансляції мРНК у білок [25]. Оскільки одна мікроРНК може бути мішенню до кількох сотень мРНК, абераційна експресія мікроРНК може впливати на безліч транскриптів і суттєво впливати на сигнальні шляхи, пов'язані з раком. Існують докази того, що мікроРНК регулюють «ознаки раку», включаючи гіпоксичне мікросередовище, добре встановлену клітинну характеристику НКК (табл. 2) [6, 7].

Таблиця 2

МікроРНК асоційовані з гіпоксією у онконефрологічних хворих

МікроРНК	Біологічне середовище	Характеристика	Застосування	Джерело
МікроРНК, асоційовані з гіпоксією				
miR-210	Сеча, плазма	Маркер гіпоксії. Її експресія регулюється фактором, індукованим гіпоксією (HIF-1 α). ↑ miR-210 спостерігаються у пацієнтів з раком нирки (де гіпоксія стимулює ріст пухлини), та в нирках, що зазнали ішемічного пошкодження.	Плазма/сироватка – стабільно ↑ при НКК. Сечові екзосомі – виявляються при гіпоксії каналців. Тканина пухлини ↑ при НКК з VHL-мутацією; асоційована з агресивністю пухлини.	[26]
miR-210-3p	Сеча, плазма	Маркер гіпоксії/ішемії.	↑ в сечі або плазмі внаслідок ГПН після великих хірургічних втручань, при компресії судин пухлиною.	[27]
miR-21	Плазма, сечові екзосомі, тканина	Маркер гіпоксії каналцевого епітелію та пухлинних клітин.	↑ при гіпоксії, запаленні та пухлинному стресі; стимулює ЕМП у разі НКК.	[7, 26, 28]
miR-199a-5p / miR-199a-3p	Плазма, сеча (екзосомі), тканина	Експресія пригнічується гіпоксією; регулює HIF-1 α , VEGF; ↓ пов'язане з прогресією НКК та ішемічно-гіпоксичним стресом нирки.	↓ в плазмі вказує на гіпоксію та активацію HIF; ↑ в сечі – як ранній маркер ішемії та токсичного ураження.	[29]
miR-30a/c/e	Плазма, сеча, екзосомі	Маркер гіпоксії каналців, ЕМП, прогресії. Пригнічуються HIF-шляхом → сприяє ЕМП та агресивності пухлини; у нирці ↓ асоціюється з гіпоксичним пошкодженням каналців.	↓ в плазмі під впливом гіпоксії. ↑ в сечі – є ранніми маркерами тубулярного стресу та апоптозу.	[2]
miR-155	Плазма, сечі	Активується через HIF-1 α , активація імунних клітин (miR-155 – NF- κ B/M1–макрофаги); стимуляція STAT3, ангіогенезу, ЕМП.	↑ в крові та сечі. Сигналізує про гіпоксичне запалення та мікрооточення пухлини.	[30, 31]
miR-372/373	Плазма, екзосомі	Регулюють гіпоксичні шляхи; асоційовані зі швидким ростом пухлини при HIF-стимуляції.	↑ при пухлинній гіпоксії.	[32]
miR-200c/b	Плазма, сеча	Маркер гіпоксичного переходу до фіброзу. Гіпоксія → активація HIF-1 α → ↑	↑ miR-200c/b.	[17]
miR-34a	Плазма, екзосомі, сеча	Маркер гіпоксичного пошкодження епітелію нирки, регулюється p53-/HIF-шляхами.	↑ при гіпоксичному пошкодженні каналців та НКК	[14]
miR-144	Плазма, сеча	HIF-1 α -чутлива; гіпоксичний маркер у НКК та нефроепітелії. Пригнічує Nrf2 → підсилює ОС, що сприяє пухлинній прогресії.	↑ в крові та сечі у пацієнтів з гіпоксичним мікросередовищем пухлини нирки.	[13]
miR-424	Плазма, екзосомі	Активується гіпоксією, сприяє ангіогенезу через VEGF-шлях.	↑ при гіпоксії в НКК	[13]
miR-21-5p miR-17-5p miR-330-5p	Плазма	Циркулюють у разі ішемічно-реперфузійного пошкодження нирки.	↑ при ішемічно-реперфузійному пошкодженні нирки	[12]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; HIF-1 α , індукований гіпоксією фактор; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; STAT3, Signal Transducer and Activator of Transcription 3; VEGF, фактор росту судинного ендотелію. VHL, ген-супресора пухлин VHL.

Гіпоксія та метаболічна перебудова в нирковій тканині стабільно асоціюються зі зростанням рівнів miR-210, класичного HIF-залежного регулятора, що відображає ступінь кисневого дефіци-

ту та адаптацію клітини до порушення окисного метаболізму [22]. Крім того, у гіпоксичних і раково-змінених тканинах змінюються рівні miR-200a, miR-21, що є не лише відображенням дефіциту

кисню, а й ремоделюванням епітелію та переходу до більш агресивних фенотипів. Ішемія-реперфузія спричиняє найбільш різкі зміни циркулюючих мікроРНК [20, 22, 26, 27]. Особливо значущими є підвищення miR-21-5p, miR-17-5p, miR-330-5p, що опосередковують відповіді на порушення кровотоку, запуск апоптозу та відновлення тканини [12]. У випадку токсичного стресу чи ОС змінюються рівні miR-24, miR-126, miR-155, що відображає надмірне утворення активних форм кисню, ендотеліальну дисфункцію, запуск прозапальної відповіді та порушення процесів репарації [2, 6, 12]. Для онконефрологічних пацієнтів це має особливе значення, оскільки токсичні пошкодження нирок на тлі хіміотерапії, імунотерапії або таргетних агентів часто залишаються нечітко діагностованими до моменту значного зниження функції нирок [2].

Запальні форми стресу, включно з імунною активацією, супроводжуються зростанням miR-155 та зниженням miR-223, що корелює з активацією макрофагів, Т-лімфоцитів та ремоделюванням вроджених імунних механізмів у нирці. Ці зміни можуть відображати як системне запалення в онкопроцесі, так і локальні реакції на ураження паренхіми [30, 31]. Апоптоз і некроз ниркових клітин часто супроводжуються змінами сімейства miR-30 (miR-30a/c/e), а також miR-125b, що віддзеркалює загибель епітеліальних клітин каналців та структурну деградацію тканини [2, 20]. Водночас фіброзні зміни, що характерні для хронічного ниркового стресу, асоціюються з підвищенням miR-21 та зменшенням рівня сімейства miR-29, що відповідальні за регуляцію експресії колагену та позаклітинного матриксу [18, 28]. У сукупності ці дані дозволяють стверджувати, що профіль циркулюю-

чих та сечових мікроРНК є чутливими та ранніми маркерами відповіді нирки на різний вид стресу.

Аномальна експресія мікроРНК, пов'язаних з нирками, впливає на різні біологічні процеси [2, 5, 6] та на нормальну функцію клубочкових мезангіальних клітин, подоцитів, епітеліальних клітин ниркових каналців [33]. Було показано, що ниркові мікроРНК, такі як miR-302b-3p, сприяють фіброзу тканини нирок, порушуючи передачу сигналів тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-3, SOX6, JAK/STAT та PTEN/АКТ або погіршуючи аутофагію [34, 35]. Вони також можуть викликати запалення, модулюючи сигнальний шлях NF-κB [20, 36].

Отже, «нирковий» стрес — гіпоксичний, ішемічно-реперфузійний, токсичний, оксидативний, запальний, апоптотичний чи фіброзно-некротичний — запускає комплексну перебудову клітинних сигнальних шляхів, що неминуче відображається на профілі мікроРНК у крові та сечі [2, 3, 5, 6, 10-12, 24, 25]. Циркулюючі мікроРНК, як високо стабільні, біологічно активні та чутливі до тканинного пошкодження молекули, виступають індикаторами того, що відбувається у нирковій паренхімі на рівні клітинного стресу. Дані сучасних досліджень свідчать, що кожен тип стресу запускає характерний та частково «мікроРНК-сигнатурний» відгук, який може бути використаний як неінвазивний маркер стану нирки та виразності її стресового пошкодження у онконефрологічних пацієнтів [2, 3]. Кожна мікроРНК може регулювати кілька мішеней, відображаючи активність ключових шляхів клітинної загибелі, запалення, фіброзу та окисного стресу (Рис 1).

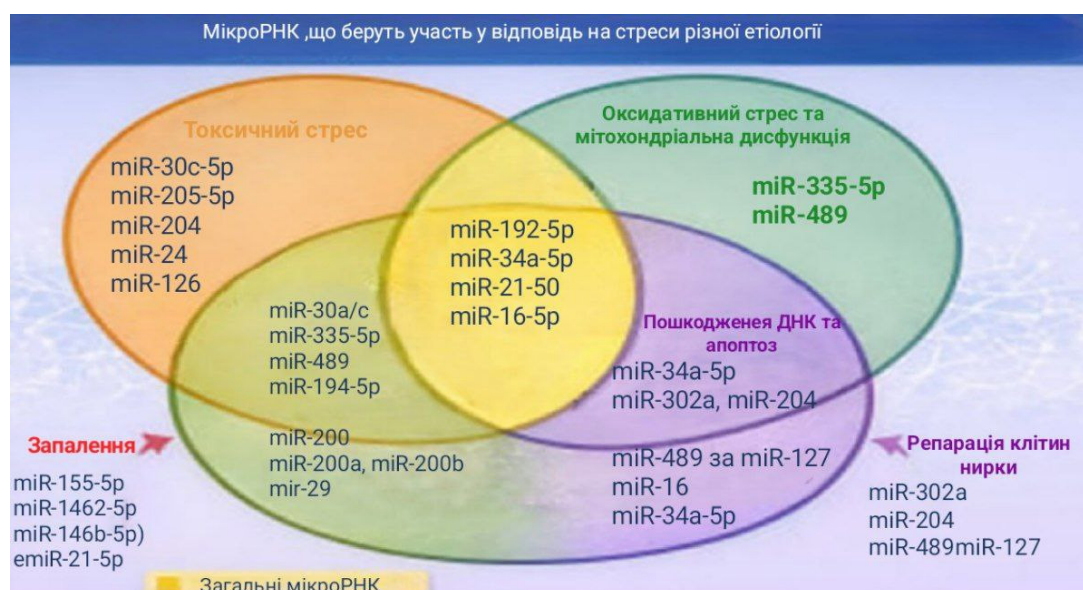


Рис. 1. МікроРНК, що беруть участь у відповіді на стрес різної етіології у онконефрологічних пацієнтів

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями нефротоксичність зумовлюється комбінацією прямої дії різних стресових факторів (рис. 1). Конкретні

мікроРНК відображають ці механізми, проте є «узагальнююча» група мікроРНК, що характерні для різних типів стресу, що зумовлює пошкодження нирок.

МікроРНК та пошкодження нирок. Гостре та хронічне пошкодження нирок становлять центральну проблему сучасної онконефрології. Гостре пошкодження здебільшого виникає внаслідок ішемії-реперфузії, токсичних впливів, сепсису або обструкції та характеризується раптовою втратою канальцевої функції, порушенням реабсорбції та інтенсивним клітинним стресом. Хронічне ураження нирок, навпаки, розвивається поступово, включає тривале запалення, прогресуючий фіброз, ремоделювання позаклітинного матриксу та невідворотну втрату нефронів. Попри відмінність у часовій динаміці, обидва стани мають спільні ключові механізми: гіпоксію, ОС, запалення, дисрегуляцію апоптозу та порушення репараційних процесів. МікроРНК беруть участь у процесах пошкодження та відновлення ниркової тканини: контролі апоптозу та виживання клітин, балансі між фіброзом і антифіброзними механізмами, активації імунних відповідей, реакції на гіпоксію й ішемію та формуванні ОС. Перші докази ролі мікроРНК пов'язували з ГПН [33]. Останні огляди результатів дослідження демонструють, що циркулюючі і сечові мікроРНК відіграють вагомий роль у діагностиці пошкоджень

за ГПН та ХХН [2, 5-12]. Такі мікроРНК, як miR-21-5p, miR-17-5p, miR-24, miR-30a/c/e та miR-210, реагують на ішемію-реперфузію, апоптоз, некроз та гіпоксію, що робить їх перспективними ранніми біомаркерами ГПН. У разі хронічних пошкоджень, включно з розвитком ХХН, домінують інші патерни: підвищення про-фіброзної miR-21, зниження рівня експресії сімейства miR-29 (антифіброзні регулятори колагену), активація запальних miR-155 і зміни рівня судинно-ендотеліальних miR-126 і miR-223. Ці мікроРНК-сигнатури відображають поступовий перехід від початкового пошкодження до ремоделювання тканини, фіброзу та втрати нефронів [2]. Систематичний аналіз Brown N. et al. вказує на > 850 мікроРНК, що диференційовані у разі ГПН [37]. В іншому дослідженні було показано, що панель мікроРНК (включаючи miR-101-3p, miR-127-3p, miR-210-3p, miR-126-3p, miR-26b-5p, miR-29a-3p, miR-146a-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p та miR-10a-5p) змінюються у зразках сироватки крові пацієнтів з ГПН, зокрема miR-494, miR-210 та miR--320 значно підвищені у зразках сечі пацієнтів з ГПН, а miR -24 сприяє прогресуванню ішемічного ГПН (табл. 3) [38].

Таблиця 3

МікроРНК асоційовані з гострим та хронічним пошкодженням нирок у онконефрологічних хворих

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
МікроРНК, асоційовані із ГПН			
miR-192-5p та miR-30c-5p; miR-194-5p	Вважаються специфічними для епітеліальних клітин проксимальних канальців нирок. Масивне вивільнення в сечу вказує на гостре, часто некротичне, пошкодження канальців Специфічні для ниркової тканини. Ранне прогнозування ГПН.	Їх рівні в сечі значно ↑ вже через кілька годин після ГПН ішемічного або токсичного пошкодження.	[37]
miR-21	Бере участь у регуляції процесів запалення та апоптозу	Її рівень ↑ в сечі у разі розвитку ГПН та ХХН.	[7, 36]
miR-30 (a, b, c, e):	Потенційні біомаркери контраст-індукованого ураження нирок	↑ плазмові рівні у пацієнтів з контраст-індукованою нефропатією.	[38, 39]
miR-210-3p	Класичний маркер гіпоксії.	Оцінка токсичності хіміопрепаратів та ішемії.	[40]
miR-16, miR-210, miR-320	Маркери ГПН, (цисплатин, ішемія, контраст), гіпоксичного стресу, хронічної нефротоксичності.	Визначення в плазмі використовується для діагностики ГПН.	[41]
miR-126	Ендотеліальна мікроРНК, пов'язана з: ангіогенезом (VEGF-сигналізація), регуляцією тубулярної функції нирки, раком нирки, ГПН. Підтримує відновлення нирок після ГПН, сприяючи цілісності судин та асоціації з мобілізацією васкулогенних клітин-попередників, залежних від фактора 1/CXCR4.	↓ в крові у разі ішемії/реперфузії після операцій на нирці, контраст-, цисплатин-, сепсис-індукованому ГПН. В сечі ↑ при ішемічному та цисплатин-індукованому ГПН, токсичному тубулярному некрозі у онкохворих.	[20, 41, 42]
miR-34a-5p	Залучена у відповідь на пошкодження ДНК та клітинний стрес.	Індикатор токсичного впливу на нирки.	[43]
мікроРНК допомагають оцінити прогресування пошкодження нирок до фіброзу та ХХН			
miR-21-5p	Відіграє ключову роль у запаленні, фіброзі та апоптозі. Маркер оцінки прогресування ураження нирок у онкологічних хворих, особливо тих, хто отримує довготривалу терапію, що може призвести до ХХН.	Її ↑ вказує на прогресування ХХН.	[2, 5, 44]

Продовження таблиці 2

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-29 сім'я (miR-29a, miR-29b, miR-29c)	Регулює вироблення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу, Зміни в рівнях цих мікроРНК вказують на розвиток фіброзу внаслідок хронічного ураження нирок.	↓ рівнів корелює з розвитком фіброзу нирок.	[46]
miR-200 сім'я (200a, 200b, 200c)	Регулятори ЕМП, який є ключовим процесом у розвитку фіброзу.	Їх рівні в сечі або тканинах вказують на ступінь фібротичних змін.	[17]
мікроРНК для ранньої діагностики ХХН			
miR-21-5p	Її рівень підвищується на ранніх стадіях ХХН і корелює з «початком» фіброзу та запалення.	Використовується для прогнозування прогресування ХХН.	[2, 4, 5]
miR-192-5p та miR-194-5p:	Вважаються специфічними маркерами пошкодження проксимальних каналців.	Їх ↑ в сечі на ранніх стадіях свідчить про початок тубулярного пошкодження.	[37]
miR-133, miR-30a, miR-126	Маркери каналцевого пошкодження, маркери гіпоксії, реагують на зниження оксигенації в кортикальних нефронах, супер ранні маркери тубуло-судинного ураження, відображають стан перитубулярної мікроциркуляції.	Маркери діагностики ХХН з високим рівнем чутливості або специфічності понад 90%	[45]
miR-29 сім'я (miR-29a, miR-29b, miR-29c)	Активуються при : гіпоксії, ОС, апоптозі, запаленні, пухлинному стресі, пошкодженні ниркових каналців. Пригнічують синтез колагену, їх зниження є ранньою ознакою початку фібротичних змін.	Їх рівні ↓ на ранніх стадіях ХХН.	[46]
miR-126-3p	Специфічний маркер ендотеліальних клітин.	↓ рівня в крові є раннім маркером ендотеліальної дисфункції, яка часто передуює клінічним проявам ХХН, особливо у пацієнтів із діабетом або гіпертензією.	[13]
miR-16, miR-21, miR-155, miR-210, miR-63	Маркери хронічного ураження нирок.	Визначення в плазмі використовується для діагностики ХХН.	[41]
miR-21, miR-192, miR-200c	Маркери раннього ураження нирок.	Розпізнає раннє ураження нирок із чутливістю 89% і специфічністю 73%, що перевищує діагностичну силу креатиніну.	[42]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ДНК, дезоксирибонуклеїнова кислота; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; РНК, рибонуклеїнова кислота; ХХН, хронічна хвороба нирок; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; miR, мікроРНК; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Онконефрологічні пацієнти формують особливу клінічну когорту, у якій поєднуються два взаємопов'язані патологічні процеси — онкологічне захворювання та ураження нирок. Так, у дослідженнях за участі онкологічних когорт було встановлено, що у пацієнтів із раком нирок профіль miR-210 та miR-1233 дозволяє розрізнити пухлинне і терапевтичне пошкодження паренхіми [43]. Cochetti et al. виявили підвищення miR-210, miR-1233 та зниження miR-15a у сечі пацієнтів із НКК [47]. МікроРНК можуть одночасно слугувати маркерами пухлинної активності та ниркової функції/пошкодження. Так, miR-378 вивчена і як

маркер пошкодження нирок, і як маркер НКК [4].

У пацієнтів з НКК, системними онкопроцесами з нефротоксичним лікуванням або хронічним нирковим стресом змінюється низка циркулюючих мікроРНК — зокрема miR-210 (гіпоксія, ангіогенез), miR-21 (фіброз, апоптоз), miR-155 і miR-223 (запалення та імунна відповідь), сімейство miR-29 (антифіброзні механізми), miR-30 (некроз/апоптоз) та інші [2, 7, 18, 26, 30, 31, 46]. МікроРНК профіль демонструє значну специфічність до типу стресу, а також до стадії пухлини та її топографії (табл. 4).

Таблиця 4

Мікро РНК та панелі у виявленні раку та локалізації пухлини.

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
Роль мікроРНК у виявленні раку нирок			
Панель: miR-432-5p, miR-532-5p (↑↑) miR-10a-5p, miR-144-3p, miR-28-3p, miR-326, miR-328-3p, miR-603 і miR-93-3p (↑)	Позитивна кореляція miR-432-5p (AUC: 0,71, 95% ДІ: від 0,59 до 0,83, p = 0,003) miR-532-5p (AUC: 0,70, 95% ДІ: 0,57–0,82, p = 0,007) miR-10a-5p (AUC: 0,66, 95% ДІ: 0,53–0,79) miR-144-3p (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,55–0,81) miR-28-3p (AUC: 0,65, 95% ДІ: 0,52–0,78) miR-326 (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,55–0,81) miR-328-3p (AUC: 0,65, 95% ДІ: 0,52–0,78) miR-603 (AUC: 0,67, 95% ДІ: 0,55–0,80) miR-93-3p (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,54–0,81), усі p < 0,05.	miR-93-3p, пов'язана з прогресуючою світлоклітинною карциномою нирок (снНКК). при зниженій регуляції (p = 0,042) та з довшим загальним виживанням при ↑ регуляції.	[49]
Панель: miR-122, miR-1271, miR-15b (↑)	(100% SN (95% ДІ 75–100%), та 86% SP (95% ДІ 57–98%), AUC 0,96 та p < 0,001)	Панель miR-122, miR-1271 та miR-15b у сечі дозволяє діагностувати НКК з високою чутливістю та специфічністю.	[50]
Сімейство miR-200	Потенційні біомаркери НКК.	↓ у сироватці крові при НКК.	[17, 51]
Панель: miR-122-5p та miR-206	У сироватці крові були значно знижені у пацієнтів з снНКК порівняно зі здоровими особам.	Рівні miR-122-5p корелювали з метастатичною НКК та його ступенем, а miR-206 – зі стадією pT та метастазуванням	[52]
Панель: miR-1-3p, miR-129-5p, miR-146b-5p, miR-187-3p та miR-200a-3p	Експресуються диференційно у пацієнтів з снНКК. miR-1-3p, miR-129-5p та miR-146b-5p) мала AUC 0,895, в діапазоні від 0,848 до 0,942.	Панель miR-1-3p↓, miR-129-5p↓ та miR-146b-5p в сироватці крові - для скринінгу снНКК.	[53]
Панель: miR-27b-3p, let-7f-5p та miR-142-5p	Панель є перспективною для ранньої, неінвазивної діагностики снНКК.	miR-142-5p у сироватці крові значно ↑ у пацієнтів зі снНКК, рівні експресії let-7f-5p, miR-27b-3p, miR-212-3p та miR-216-5p - значно ↓	[54]
Панель: miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p, miR-155-5p, miR-200b-3p та miR-224-5p	Панель прогнозує НКК площа під кривою (AUC) панелі становила 0,903 (95% ДІ: 0,847–0,944; p < 0,001; SN = 75,61%, SP = 93,67%.	miR-155-5p, miR-224-5p у сироватці крові значно ↑ у пацієнтів НКК, а miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p – ↓.	[55]
Панель: miR-155-5p, miR-224-5p та miR-200b-3p	miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p у сироватці крові для перевірки на наявність НКК. Площа під кривою (AUC) панелі становила 0,903 (95% ДІ: 0,847–0,944; p < 0,001; SN = 75,61%, SP = 93,67%.	У пацієнтів з НКК miR-155-5p, miR-224-5p – ↑ ступінь експресії, а miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p- знижена.	[56]
Панель: miR-30c-5p, miR-142-3p, miR-206, miR-223-3p, miR-200c-5p	Для ранньої діагностики НКК. miR-30c-5p, miR-142-3p та miR-206, дозволяє розрізнити пацієнтів з НКК з AUC- 0,872 (0,811–0,919, P < 0,001), SN= 81,25%, SP= 86,9%.	Експресія miR-30c-5p, miR-142-3p, miR-206 змінена у зразках сироватки крові пацієнтів з НКК	[57]
Панель: miR-21 та miR-210	miRNA-210 може диференціювати сс-НКК від р-НКК. Вищі рівні експресії miR-210 були пов'язані з гіршою загальною виживаністю у пацієнтів з НКК.	↑ рівні miRNA-21 при метастазах с-НКК та р-НКК miR-210 – відрізнити сн-НКК від сс-НКК та р-НКК рівні експресії miR-21 та miR-210 можуть допомогти відрізнити сн-НКК від сс-НКК та р-НКК.	[26, 27].

Продовження таблиці 4

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
Панель: miR-498, miR-183, miR-205 та miR-31(↑)	Позитивна кореляція з онкоцитомою.	miR-498 (пов'язана з утворенням онкоцитомо-специфічної форми віментину, Vim3), miR-183 (пов'язана з ↑CO ₂), miR-205 та miR-31 (специфічні для діагностики доброякісної онкоцитомі).	[48].
Роль мікроРНК у виявленні уротеліальної карциноми верхніх відділів сечового тракту			
miR-155-5p, miR-15a-5p, miR-21-5p, miR-132-3p і miR-31-5p	Позитивна кореляція при уротеліальної карциноми верхніх відділів сечового тракту (усі p < 0,001) miR-21-5p (AUC = 0,900)	miR-21-5p найважливіший предиктор раку сечоводу (AUC = 0,900) і кандидат для ранньої діагностики раку сечоводу у пацієнтів з негативною цитологією сечі	[58]
miR-190 (=) miR-96 і miR-183 ↑	Позитивна кореляція (p = 0,006).	miR-96 та miR-183 ↑ у пацієнтів з раком сечоводу	[59]

Примітка. ДІ, довірчий інтервал; НКК, нирково-клітинна карцинома; ссНКК, світлоклітинна НКК; ch-НКК, хромофобна НКК; p-НКК, папілярна НКК; РНК, рибонуклеїнова кислота; AUC (Area Under the Curve), площа під ROC кривою; CO₂, вуглекислий газ; miR, мікроРНК; SN, чутливість; SP, специфічність; VEGF, фактор росту судинного ендотелію; Vim, віментин.

Дослідження [48-58] демонструють, що комбінації (панелі) декількох мікроРНК мають вищу діагностичну точність, ніж окремі маркери.

МікроРНК у онконефрологічних пацієнтів після трансплантації нирки. Окремий інтерес становить особливості зміни мікроРНК у реципієнтів трансплантованих нирок за наявності пухлинного процесу в їх організмі. У реципієнтів після трансплантації порушення регуляції мікроРНК може відображати як імунну активацію проти трансплантата, так і активація неопластичних процесів за умов застосування імуносупресії. Після трансплантації нирки орган зазнає множинних стресових впливів: ішемія-реперфузійне пошкодження, затримка функції трансплантата (ЗФТ), клітинне та антитіл-опосередковане відторгнення, хронічний інтерстиціальний фіброз [1, 20]. Паралельно, у частини реципієнтів через імуносупресію зростає ризик розвитку пухлин, зокрема НКК у власній нирці або в трансплантаті, а також активація неопластичних процесів в інших тканинах [65-67].

Аналіз досліджень [1, 20, 60-64] показав, що у перші години та доби після трансплантації зроста-

ють рівні miR-21-5p, miR-210-3p та miR-10a-5p, і miR-29a у сечі (як ранні предиктори ЗФТ), на тлі зниження miR-126-3p у плазмі. У разі відторгнення трансплантата у разі клітинного або антитіл-опосередкованого відторгнення трансплантата зростає рівень miR-155-5p (внаслідок активації M1-макрофагів і Т-клітин), miR-21-5p (як маркер фіброзу та активації IL-6/STAT3), miR-142-3p, miR-223 (маркери активації імунних клітин) та знижується рівень miR-29b. Хронічна дисфункція трансплантата супроводжується зниженням вмісту miR-126-3p, miR-29c та зростанням miR-21-5p, miR-155, як тригерів прогресуючого фіброзу. Найчастіше у реципієнтів ниркового трансплантата змінюються miR-21-5p, miR-155-5p, miR-210-3p, miR-10a, miR-29a, miR-126-3p, а у пацієнтів із пухлиною нирки характерні зміни включають ↑ miR-21, ↑ miR-155, ↑ miR-210, ↑ miR-200c, ↓ miR-30 сімейство, ↓ miR-126, ↓ miR-192/194 [1, 20, 60-67]. Спільні мікроРНК-профілі формують спільні ключові сигнатури, що відображають однакові механізми — гіпоксію, запалення, ЕМП, фіброз, тубулярний стрес (табл. 5).

Таблиця 5

Спільні мікроРНК профілі для реципієнтів після трансплантації та онкологічних хворих.

МікроРНК	Зміна у реципієнтів	Зміна у онкологічних	Спільний механізм
miR-21-5p	↑ ГПН, відторгнення, фіброз	↑ НКК, солідні пухлини	Запалення, TGF-β, фіброз
miR-155-5p	↑ відторгнення трансплантата	↑ НКК, ↑ метастази	NF-κB, імунна активація
miR-210-3p	↑ ішемія-реперфузія	↑ НКК (гіпоксія)	HIF-1α, гіпоксія
miR-126-3p	↓ у крові, ↑ у сечі	↓ у крові, ↑ у сечі	Мікросудинна дисфункція
miR-30a/c/e	↓ у крові, ↑ у сечі	↓ у крові, ↑ у сечі (ранні)	Тубулярний стрес, ЕМТ

Продовження таблиці 5

МікроРНК	Зміна у реципієнтів	Зміна у онкологічних	Спільний механізм
miR-192-5p / miR-194-5p	↓ у крові при ЗФТ	↓ у НКК	Тубулярна диференціація
miR-200c/b	↑ у плазмі при ішемії-реперфузії	↑ у плазмі при НКК	EMT, ангиогенез
miR-144-3p	↑ у плазмі / сечі при ОС	↑ при НКК та інших пухлинах	Nrf2/Keap1, ОС

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; ЗФТ, затримка функції трансплантата; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; HIF-1 α , фактор, індукований гіпоксією; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; TGF- β , трансформуючий фактор росту β .

Отже, у двох станах (трансплантат + пухлина) в організмі хворого активуються однакові сигнальні шляхи: гіпоксія, фіброз, NF- κ B-залежне запалення, мікросудинна дисфункція, ОС та ЕМП. Порівняння профілів мікроРНК показує, що трансплантат нирки та ниркова пухлина “ділять” спільну біологічну мову — мікроРНК-сигнатури стресу. Особливо це стосується: порушення мікроциркуляції (↓ miR-126), гіпоксії (↑ miR-210), тубулярної деструкції (↓ miR-30), імунної активації (↑ miR-155), фіброзу (↑ miR-21), втрати диференціації епітелію (↓ miR-192/194) [1, 20, 68].

Таким чином, профілі циркулюючих мікроРНК є перспективним неінвазивним інструментом для покращення онкологічного ведення хворих на трансплантацію нирок. У клінічних умовах їх можна використовувати в кількох ключових моментах: для ранньої діагностики, завдяки їхній здатності виявляти сигнали пухлини до появи клінічних або радіологічних доказів; для стратифікації ризику, виявлення пацієнтів, більш схильних до розвитку раку на претрансплантаційній або ранній післятрансплантаційній фазі та раннього виявлення рецидивів або нових пухлин.

МікроРНК — маркери нефротоксичності. У онкотерапії часто рівні мікро РНК змінюються у разі використання агентів з нефротоксичним потенціалом (наприклад, цисплатин, імунні інгібітори, таргетні засоби, антимікробні засоби, контрастні агенти). Також, визначення рівнів мікроРНК особливо перспективно у фармаконагляді (drug-

induced kidney injury), оскільки зміни їх рівнів дають змогу виявити раннє тубулярне пошкодження під час/після курсу токсичної хіміотерапії (наприклад, цисплатин). Так, численні дослідження виявили зміни мікроРНК (miR-21, miR-34a, miR-214-3p, miR-483-5p, miR-6805-5p тощо) у плазмі/сечі, які передують підвищенню креатиніну за умов формування цисплатин-індукованої нефротоксичності з наступним розвитком ГПН [1, 6, 7, 9, 10, 70, 71]. Мета-аналіз досліджень на щурах ідентифікував miR-192-5p в сечі як потенційного кандидата, специфічного саме для проксимальних каналців. Рівень miR-23a-3p був підвищений у клубочках та у сечі щурів, які отримували доксорубіцин. Панель мікроРНК сечі на основі мікроРНК з локалізацією в клубочках (наприклад, miR-23a-3p), проксимальних каналцях (наприклад, miR-192-5p), товстої висхідної гілки петлі Генле (наприклад, miRs-221-3p, -22-3p та -210-3p) та збірних трубочок (наприклад, miR-210-3p) може бути корисною для топограми та диференціації локалізації уражень нирок, зокрема, викликаних лікарськими засобами [39, 72]. Доведена участь miR-378 у цисплатин-індукованому ГПН [4] та показано, що miR-378 залучена до розвитку апоптозу, ОС, фіброзу. У моделі контраст-індукованої нефропатії констатували підвищення рівня miR-30a/30c/30e [2]. Проте необхідно зауважити, що жодна мікроРНК не є рутинно рекомендованою/затвердженою для моніторингу нефротоксичності протипухлинної терапії, однак найбільш обґрунтовані кандидати подані у таблиці 6.

Таблиця 6

МікроРНК — потенційні біомаркери для раннього виявлення та характеристики пошкодження нирок за умов застосування протипухлинної терапії у онконефрологічних пацієнтів

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-210-3p	Маркер гіпоксії та пошкодження висхідної частини петлі Генле та збірних протоків.	Рівень ↑ за умов застосування цисплатину та доксорубіцину.	[2]
miR-21	Пов'язана з фіброгенезом, протизапальною регуляцією та апоптозом;	Цисплатин-індуковане ГПН/нефротоксичність.	[1, 6, 22, 43, 73]
miR-34a-5p	Показана роль у моделях цисплатин-індукованого ГПН.	Загальний індикатор токсичності.	[6]
miR-31a-5p та miR-205-5p	Специфічні для дистальних каналців та збірних протоків.	Маркер пошкоджень, спричинених амфотерицином В.	[74]

Продовження таблиці 6

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-30c-5p	Маркер токсичного стресу: показано, що маніпуляція miR-30c змінює пошкодження каналців.	↓ у разі цисплатин-індукованого пошкодження, ↑ у сечі як ранній маркер ГПН.	[37]
miR-6805-5p miR-122-5p: miR-15a-5p: miR-16-5p: miR-200c-3p:	Досліджуються для раннього виявлення пошкодження, спричиненого цисплатином.	Маркери цисплатин-індукованої нефротоксичності.	[69]
miR-214-3p	Пов'язана з посиленням ферроптозу через мішень GPX4 у цисплатин-індукованому ГПН.	Маркер цисплатин-індукованого ГПН.	[2]
miR-483-5p, miR-6805-5p	Індукується цисплатином; сприяє ОС, апоптозу каналцевих клітин (target GPX3)	Змінювалися після циклів цисплатину.	[69]
miR-21, miR-155, miR-192	Рівні зростають у разі хіміотерапії (цисплатин, карбоплатин, іфосфамід), що викликає ОС і апоптоз тубулярних клітин.	↑ у плазмі вже через 24 год після введення препарату.	[11]
miR-378	Рівні змінюються у разі застосування хіміотерапії, що викликає ОС і апоптоз тубулярних клітин.	Рівень у сечі корелює з виразністю пошкодження проксимальних каналців.	[4]
miR-126, miR-210	Маркери впливу таргетної терапії (інгібітори VEGF, тирозинкінази інгібітори – сунітиніб, сорафеніб), порушення ниркової перфузії через судинну дисфункцію.	↓ асоційоване з ендотеліальним пошкодженням.	[75]
miR-155, miR-223	Відображають імунні механізми пошкодження. Маркер впливу імунотерапії (анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4), яка може індукувати аутоімунний інтерстиційний нефрит.	↑ miR-155 і miR-223 – маркерів імунної активації. miR-155 – маркер імунного пошкодження нирки при ІСІ-терапії.	[31, 32]
miR-375	Маркер клітинного пошкодження. Використовується для раннього виявлення та прогнозування нефротоксичності	Рівень miR-375 зростає в моделях цисплатинової нефротоксичності.	[76]
miR-192-5p, miR-30c-5p	Ранні маркери гострого пошкодження ниркових каналців. Їх рівні значно підвищуються в сечі вже через 2 години після ішемічного або токсичного впливу.	Для раннього виявлення та прогнозування нефротоксичності ліків.	[39]
miR-3168, miR-6125, miR-4718	Предиктори нефротоксичності, спричиненої цисплатином, у плазмі крові пацієнтів ще до початку лікування.	Виявляють пацієнтів із високим ризиком ГПН.	[77]
let-7g-5p, miR-93-5p, miR-191a-5p, miR-192-5p:	Високі концентрації у сечі після лікування цисплатином корелюють з тяжкістю пошкодження ниркових каналців.	Потенційні біомаркери нефротоксичності та пошкодження каналців.	[78]
miR-10a, miR-18a, miR-20a, miR-25, miR-26a, miR-29c, miR-34a, miR-106b, miR-107, miR-142-3p, miR-188-5p, miR-335, miR-489, miR-572, та miR-690:	Визначення рівня цих мікроРНК може допомогти диференціювати механізм пошкодження (апоптоз, фіброз, запалення).	Потенційні біомаркери нефротоксичності.	[48]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ІСІ-терапія, інгібітори контрольних точок імунного відповіді, ОС, оксидативний стрес; GPX, Glutathione peroxidase; miR, мікроРНК; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Отже, моніторинг нефротоксичності ліків з використанням мікроРНК дозволяє ідентифікувати пацієнтів з раннім ГПН, провести диференціацію

типу пошкодження (нефротоксичний чи інший) та корекцію терапії до розвитку тяжкого ГПН.

Діагностична значимість мікроРНК. Емпіричні дані останніх років підтверджують потенціал визначення мікро РНК як біомаркерів у кількох напрямках: (1) окремі циркулюючі або асоційовані з сечею мікроРНК корелюють із гострим тубулярним пошкодженням, включно з нефротоксичністю, спричиненою цисплатином; (2) визначення мікроРНК та екзосом- мікроРНК демонструють кращу діагностичну продуктивність; (3) у контексті НКК виділені специфічні сигнатури мікроРНК, що можуть допомагати у скринінгу,

стратифікації ризику та прогнозуванні відповіді на лікування. Однак більшість досліджень все ще мають обмеження щодо розмірів когорт пацієнтів, стандартизації преаналітичних процедур та незалежної валідації показників [1, 2, 3, 5, 12, 24, 27, 43, 49, 59, 72].

У сукупності описані вище дані дозволяють стверджувати, що профіль циркулюючих та сечових мікроРНК є чутливою та ранньою системою, що відображає відповіді нирок на будь-який тип стресу (табл. 7).

Таблиця 7

«Стресові» мікроРНК діагностично значимі для онконєфрологічних пацієнтів

Мікро РНК	Коротка біохімічна роль	Біологічний зразок	Тип стресу	Тип пошкодження	Рекомендований час/ таймінг вимірювань
miR-210	HIF-1 α гіпоксія	Плазма/сеча	Гіпоксія	НКК	2-4 тижні
miR-21	Фіброз, PTEN \downarrow	Плазма/сеча	Фіброз	НКК/ХХН	7-30 днів
miR-155	NF- κ B, запалення	Плазма	Запалення	НКК	3-7 днів
miR-223	Імунна регуляція	Плазма	Запалення	ХХН/НКК	2-4 тижні
miR-29a/b/c	Антифіброз	Плазма/сеча	Фіброз	ХХН	1 раз/міс
miR-30a/c/e	Канальцевий некроз	Сеча/кров	ГПН	ГПН	0-48 год
miR-200a	ЕМП	Плазма	ЕМП	НКК	2-3 тижні
miR-125b	Апоптоз	Плазма	Апоптоз	ГПН/НКК	48 год + щотижня
miR-144	ОС	Плазма	ОС	НКК	2-4 тижні
miR-451	Гломерулярне пошкодження	Сеча	Гломерулярний стрес	ХХН+рак	1-2 тижні
miR-192-3p	Тубулярна регуляція	Плазма/сеча	Канальцевий стрес	ХХН	місячно
miR-93	Проліферація, VEGF	Плазма	Ангіогенез	НКК	2 тижні
miR-25	Антиапоптотичний	Плазма	Апоптоз	НКК	3 тижні
miR-374a	Пухлинний метаболізм	Плазма	Пухлина	НКК	2-3 тижні
miR-612	Інвазія/метастази	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	2 тижні
miR-766	Антипроліферативна	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	місячно
miR-501	Тубулярне пошкодження	Сеча	ГПН	ГПН	0-72 год
miR-423-5p	Метаболічний стрес	Плазма	ХХН/серце-нирка	ХХН+рак	4 тижні
miR-378a	Ангіогенез	Плазма	Гіпоксія	НКК	2 тижні
miR-7	EGFR-сигналізація	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	2 тижні
miR-30d	Канальцевий стрес	Сеча	Ішемія /реперфузія	ГПН	0-48 год
miR-451b	Гломерулярна дисфункція	Сеча	Гломерулярний стрес	ХХН	1-2 тижні
miR-24	ОС	Плазма	ОС	ГПН	0-72 год

Продовження таблиці 7

Мікро РНК	Коротка біохімічна роль	Біологічний зразок	Тип стресу	Тип пошкодження	Рекомендований час/ таймінг вимірювань
miR-128	Пухлинна прогресія	Плазма	Пухлина	НKK	2 тижні
miR-652	Імунний дисбаланс	Плазма	Запалення	ХХН+онкологія	2-4 тижні
miR-130b	Метастатичний потенціал	Плазма	Пухлинний стрес	НKK	2 тижні
miR-138	Анти-ЕМП	Плазма	ЕМП	НKK	2-3 тижні
miR-205	Епітеліальна стабільність	Плазма	ЕМП	НKK	2-4 тижні

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; ІСІ-терапія, інгібітори контрольних точок імунного відповіді, НKK, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; ХХН, хронічна хвороба нирок; EGFR-сигналізація, сигнальний шлях рецептора епідермального фактора росту; HIF-1 α , індукований гіпоксією фактор; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2. PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Отже, циркулюючі та сечові мікроРНК можна розглядати як біологічно обґрунтовані, високоспецифічні та технологічно доступні маркери пошкодження нирок. Проте необхідно враховувати, що усі вони мають лише дослідну підтримку як перспективні біомаркери пошкодження нирок. Хоча багато досліджень й підтверджують перспективність мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок, наразі немає достатньої кількості великих клінічних випробувань або офіційних настанов, що рекомендують конкретні порогові значення мікроРНК для діагностики, досі нестандартизовані платформи тестування в клінічних лабораторіях та відсутні керівництва щодо інтерпретації результатів відповідно до стадії та типу нефротоксичності. Перехід від дослідницького до практичного використання потребує підтвердження кореляції з клінічними результатами (наприклад, зміни рівнів мікроРНК та продовження ниркової функції або зменшення прогресування). На сьогодні моніторинг змін рівня мікроРНК може стати додатковим інструментом щодо раннього виявлення нефротоксичності протипухлинних засобів та оптимізації лікування, а їх подальше вивчення та стандартизація методик вимірювання можуть стати ключем до створення нових діагностичних панелей та алгоритмів ранньої

стратифікації ризику ураження нирок, оцінки його інтенсивності та прогнозу наслідків пошкодження нирок у онконефрологічних пацієнтів.

Висновок. МікроРНК – ранні, чутливі біомаркери пошкодження нирок. Вони важливі для диференціації типів пошкодження нирки та їх наслідків, розвитку первинних та вторинних нефропатій. У онконефрологічних хворих є додатковими складовими ранньої діагностики НKK, оцінки агресивності пухлин, моніторингу нефротоксичності застосування протипухлинної терапії (PD-1, CTLA-4, інгібіторів тирозинкінази, цисплатину), прогнозування рецидиву НKK трансплантованої нирки, диференційної діагностики відторгнення чи рецидиву пухлинного процесу.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження не мало спеціального фінансування.

Інформація про внесок кожного учасника.

Л. Король: збір та систематизація даних, написання основного тексту.

М. Колесник: концептуалізація, коригування тексту та фінальне редагування рукопису.

І. Шуба: збір та систематизація даних.

Література (References):

1. Franczyk B, Gluba-Brzozka A, Olszewski R, Parolczyk M, Rysz-Gorzyńska M, Rysz J. miRNA biomarkers in renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(3):575-588. doi: 10.1007/s11255-021-02922-7.
2. Tsuji K, Nakanoh H, Fukushima K, Kitamura S, Wada J. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets for acute kidney injury. *Diagnostics.* 2023;13(18):2893. doi: 10.3390/diagnostics13182893.
3. Schena FP, Serino G, Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014; 29(4): 755–63. doi: 10.1093/ndt/gft223.
4. Liu Y, Shi S, Cheng T, Wang H, Wang H, Hu Y. The key role of miR378 in kidney diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2025;31(4):101. doi: 10.3892/mmr.2025.13466.

5. Fan PC, Chen CC, Chen YC, Chang YS, Chu PH. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics*. 2016;8;10(1):29. doi: 10.1186/s40246-016-0085-z.
6. de Godoy Torso N, Pereira JKN, Visacri MB, Vasconcelos PENS, Loren P, Saavedra K, et al. Dysregulated MicroRNAs as Biomarkers or Therapeutic Targets in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12765. doi: 10.3390/ijms222312765.
7. Hashemi M, Mirdamadi MSA, Talebi Y, Khaniabad N, Banaei G, Daneii P, et al. Pre-clinical and clinical importance of miR-21 in human cancers: Tumorigenesis, therapy response, delivery approaches and targeting agents. *Pharmacol Res*. 2023;187:106568. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106568.
8. Roderburg C, Luedde T. Circulating microRNAs as markers of liver inflammation, fibrosis and cancer. *J. Hepatol*. 2014;61(6):1434–1437. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.017.
9. Koturbash I, Tolleson WH, Guo L, Yu D, Chen S, Hong H, et al. MicroRNAs as pharmacogenomic biomarkers for drug efficacy and drug safety assessment. *Biomark. Med*. 2015;9(11):1153-76. doi: 10.2217/bmm.15.89.
10. Loren P, Lugones Y, Saavedra N, Saavedra K, P ez I, Rodriguez N, et al. MicroRNAs Involved in Intrinsic Apoptotic Pathway during Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: Potential Use of Natural Products against DDP-Induced Apoptosis. *Biomolecules*. 2022;12(9):1206. doi: 10.3390/biom12091206 11.
11. Shihana F, Wong WKM, Joglekar MV, Mohamed F, Gawarammana IB, Isbister GK, et al. Urinary microRNAs as non-invasive biomarkers for toxic acute kidney injury in humans. *Sci Rep*. 2021;11(1): 9165. doi: 10.1038/s41598-021-87918-0.
12. Clementi A, Virzi GM, Ronco C, Monciino P, Zanella M. Urinary and Plasma miRNAs in the Early Detection of Acute Kidney Injury and Their Possible Role as Therapeutic Targets. *J Clin Med*. 2025;14(7):2306. doi: 10.3390/jcm14072306.
13. Zou YF, Zhang W. Role of microRNA in the detection, progression, and intervention of acute kidney injury. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(2):129-136. doi: 10.1177/1535370217749472.
14. Liu Y, Bi X, Xiong J, Han W, Xiao T, Xu X, et al. MicroRNA-34a Promotes Renal Fibrosis by Downregulation of Klotho in Tubular Epithelial Cells. *Mol Ther*. 2019;27(5):1051-65. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.009.
15. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, Abdullah ST, Taheri M, Samadian M. A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. *Cancer Cell Int*. 2022; 22(1):342. doi: 10.1186/s12935-022-02754-0.
16. Yang Y, Razak SRA, Ismail IS, Ma Y, Yunus MA. Molecular mechanisms of miR-192 in cancer: a biomarker and therapeutic target. *Cancer Cell Int*. 2025;25(1):94. doi: 10.1186/s12935-025-03666-5.
17. Čugura T, Hauptman N, Jeruc J, Boštjančič E. Investigating the Relationship Between Long Non-Coding RNAs and miR-200 Family Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers*. 2025;17(19):3123. doi: 10.3390/cancers17193123.
18. Zhou RT, Luo XJ, Zhang XJR, Wu JF, Ni YR. The potential of miR-29 in modulating tumor angiogenesis: a comprehensive review. *Discov Onc*. 2025;16(1):474. doi: 10.1007/s12672-025-02246-3.
19. Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2019;10(4):e1533. doi: 10.1002/wrna.1533.
20. Liu Z, Wang Y, Shu S, Cai J, Tang C, Dong Z. Non-coding RNAs in kidney injury and repair *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019; 317(2): 177–188. doi: 10.1152/ajpcell.00048.2019.
21. Ali DC, Merugu SB. A Potential Role of MicroRNA in the Renal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *Ann Urol Oncol* 2025; 8(1): 30-39. doi: 10.32948/auo.2025.01.25.
22. Valencia-Cervantes J, Sierra-Vargas MP. Regulation of Cancer-Associated miRNAs Expression under Hypoxic Conditions. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2024;2024:5523283. doi: 10.1155/2024/5523283.
23. Dias F, Teixeira AL, Ferreira M, Adem B, Bastos N, Vieira J, Fernandes M, et al. Plasmatic miR-210, miR-221 and miR-1233 profile: potential liquid biopsies candidates for renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(61):103315-26. doi: 10.18632/oncotarget.21733.
24. Tito C, De Falco E, Rosa P, Iaiza A, Fazi F, Petrozza V, Calogero A. Circulating microRNAs from the Molecular Mechanisms to Clinical Biomarkers: A Focus on the Clear Cell Renal Cell Carcinoma. 2021;12(8):1154. doi: 10.3390/genes12081154.
25. Zhang J, Zhao H, Gao Y, Zhang W. Secretory miRNAs as novel cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):32-43. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.001.
26. Savli TC, Kelten Talu EC, Yilmaz I, Baykal Koca S, Bolme Savli T, Narli Issin G, et al. Role of MicroRNA-21 and MicroRNA-210 Expression in the Diagnosis, Prognosis, and Metastatic Potential of Renal Cell Carcinoma Subtypes. *Preprints.org* 2025;2025102146. doi: 10.20944/preprints202510.2146.v1.
27. Bigagli E, Locatello LG, Di Stadio A, Maggiore G, Valdarnini F, Bambi F, et al. Extracellular vesicles miR-210 as a potential biomarker for diagnosis and survival prediction of oral squamous cell carcinoma patients. *J Oral Pathol Med*. 2022;5(4): 350-357. doi: 10.1111/jop.13263.

28. *Li Z, Lu Y, Xiao Y, Lu Y.* Upregulation of miR-21 expression is a valuable predictor of advanced clinicopathological features and poor prognosis in patients with renal cell carcinoma through the p53/p21/cyclin E2Bax/caspase-3 signaling pathway. *Oncology Reports*, 2017;37(3):1437-44. doi: 10.3892/or.2017.5402.
29. *Yang X, Lei S, Long J, Liu X, Wu Q.* MicroRNA-199a-5p inhibits tumor proliferation in melanoma by mediating HIF-1 α . *Mol Med Rep*.2016;13(6):5241-7. doi: 10.3892/mmr.2016.5202.
30. *Gao Y, Ma X, Yao Y, Li H, Fan Y, Zhang Y, et al.* miR-155 regulates the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting E2F2. *Oncotarget*. 2016;7(15):20324-37. doi: 10.18632/oncotarget.7951.
31. *Soleimani M, Thi M, Janfaza S, Ozcan G, Mazurek S, Ozgun G, et al.* Circulating microRNA-155-3p levels predicts response to first line immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024;14(1):8603. doi: 10.1038/s41598-024-59337-4.
32. *Shah JA, Khattak S, Rauf MA, Cai Y, Jin J.* Potential Biomarkers of miR-371–373 Gene Cluster in Tumorigenesis. *Life*. 2021; 11(9):984. doi: 10.3390/life11090984.
33. *Ho J, Kar HN, Rosen S, Dostal A, Gregory RI, Kreidberg JA.* Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11): 2069-75. doi: 10.1681/ASN.2008020162.
34. *Li X, Yu HM.* Overexpression of HOXA-AS2 inhibits inflammation and apoptosis in podocytes via sponging miRNA-302b-3p to upregulate TIMP3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):4963-70. doi: 10.26355/eurrev_202005_21187.
35. *Du Y, Liu P, Chen Z, He Y, Zhang B, Dai G, et al.* PTEN improve renal fibrosis in vitro and in vivo through inhibiting FAK/AKT signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):17887-97. doi: 10.1002/jcb.29057.
36. *Li S, Jia Y, Xue M, Hu F, Zheng Z, Zhang S, et al.* Inhibiting Rab27a in renal tubular epithelial cells attenuates the inflammation of diabetic kidney disease through the miR-26a-5p/CHAC1/NF-kB pathway. *Life Sci*. 2020;261:118347. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118347.
37. *Brown N, Roman M, Miller D, Murphy G, Wo'zniak MJ.* A Systematic Review and Meta-Analysis of MicroRNA as Predictive Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Biomedicines*.2024;12(8):1695. doi: 10.3390/biomedicines12081695.
38. *Brandenburger T, Lorenzen JM.* Diagnostic and Therapeutic Potential of microRNAs in Acute Kidney Injury. *Front Pharmacol*. 2020;11:657. doi: 10.3389/fphar.2020.00657.
39. *Toruan MPL, Pranata R, Setianto BY, Haryana SM.* The Role of MicroRNA in Contrast-Induced Nephropathy: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:4189621. doi: 10.1155/2020/4189621.
40. *Chorley BN, Ellinger-Ziegelbauer H, Tackett M, Simutis FJ, Harrill AH, McDuffie J, et al.* Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity Within the Nephron. *Toxicol Sci*. 2021;180(1):1-16. doi: 10.1093/toxsci/kfaa181.
41. *Liu LL, Li D, He YL, Zhou YZ, Gong SH, Wu LY, et al.* miR-210 protects renal cell against hypoxia-induced apoptosis by targeting HIF-1 alpha. *Mol Med*. 2017;23:258-271. doi: 10.2119/molmed.2017.00013.
42. *Lorenzen JM, Thum T.* Circulating and Urinary microRNAs in Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7 (9):1528–33. doi: 10.2215/CJN.01170212.
43. *Garmaa G, Nagy R, Koi T, To UND, Gergő D, Kleiner D, et al.* Panel miRNAs are potential diagnostic markers for chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):261. doi: 10.1186/s12882-024-03702-y.
44. *Li YF, Jing Y, Hao J, Frankfort NC, Zhou X, Shen B, et al.* MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury. *Protein Cell*.2013;4(11):813-9. doi: 10.1007/s13238-013-3085-y.
45. *Li J, Ma L, Yu H, Yao Y, Xu Z, Lin W, et al.* MicroRNAs as Potential Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*.2022;8:782561. doi: 10.3389/fmed.2021.782561.
46. *Toraih EA, Ibrahim AT, Fawzy MS, Hussein MH, Al-Qahtani SAM, Shaalan AAM.* MicroRNA-34a: A Key Regulator in the Hallmarks of Renal Cell Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*.2017;2017:3269379. doi: 10.1155/2017/3269379.
47. *Nguyen TTP, Suman KH, Nguyen TB, Nguyen HT, Do DN.* The Role of miR-29s in Human Cancers- An Update. *Biomedicines*. 2022;10(9):2121. doi: 10.3390/biomedicines10092121.
48. *Magen I, Yacovzada N-S, Warren JD, Heller C, Swift I, Bobeva Y, et al.* microRNA-based predictor for diagnosis of frontotemporal dementia Short title: miRNA biomarkers for FTD medRxiv 2022.5 preprint doi: 10.1101/2020.01.22.20018408.
49. *Aveta A, Cilio S, Contieri R, Spena G, Napolitano L, Manfredi C, et al.* Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10846. doi: 10.3390/ijms241310846.

50. *Cochetti G, Cari L, Maulà V, Cagnani R, Paladini A, Del Zingaro M, et al.* Validation in an Independent Cohort of MiR-122, MiR-1271, and MiR-15b as Urinary Biomarkers for the Potential Early Diagnosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1112. doi: 10.3390/cancers14051112.
51. *Wang C, Ding M, Zhu YY, Hu J, Zhang C, Lu X, et al.* Circulating miR-200a is a novel molecular biomarker for early-stage renal cell carcinoma. *ExRNA*.2019;1:25. doi: 10.1186/s41544-019-0023-z.
52. *Heinemann FG, Tolkach Y, Deng M, Schmidt D, Perner S, Kristiansen G, et al.* Serum miR-122-5p and miR-206 expression: non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics*.2018;10:11. doi: 10.1186/s13148-018-0444-9.
53. *Wen Z, Li Y, Zhao Z, Li R, Li X, Lu C, et al.* A serum panel of three microRNAs may serve as possible biomarkers for kidney renal clear cell carcinoma. *Cancer Cell Int*. 2024;24 (1):18. doi: 10.1186/s12935-023-03187-z.
54. *He T, Lu C, Gong W, Ge Z, Li R, Li X, et al.* miRNA-27b-3p, let-7f-5p and miRNA-142-5p can be Used in a Novel Serum Diagnostic Panel for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(5):186. doi: 10.31083/j.fbl2905186.
55. *Li R, Chen W, Lu C, Li X, Chen X, Huang G, et al.* A four-microRNA panel in serum may serve as potential biomarker for renal cell carcinoma diagnosis. *Front Oncol*. 2023;12:1076303. doi: 10.3389/fonc.2022.1076303.
56. *Lin S, Li X, Ge Z, Chen W, Li Y, Zhang P, et al.* A panel of three serum microRNAs as a potential diagnostic biomarker for renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2025;15(1):18135. doi: 10.1038/s41598-025-01225-6.
57. *Song S, Long M, Yu G, Cheng Y, Yang Q, Liu J, et al.* Urinary exosome miR-30c-5p as a biomarker of clear cell renal cell carcinoma that inhibits progression by targeting HSPA5. *J Cell Mol Med*.2019;23(10):6755-65. doi: 10.1111/jcmm.14553.
58. *Matsuzaki K, Fujita K, Jingushi K, Kawashima A, Ujike T, Nagahara A, et al.* MiR-21-5p in urinary extracellular vesicles is a novel biomarker of urothelial carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:24668-78. doi: 10.18632/oncotarget.14969.
59. *Cochetti G, Guadagni L, Paladini A, Russo M, La Mura R, Vitale A, et al.* An Evaluation of Serum miRNA in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers*.2025;17(5):816. doi: 10.3390/cancers17050816.
60. *Chen Y-J, Hsu C-T, Tsai S-F, Chen C-H.* Association between Circulating MicroRNAs (miR-21-5p, miR-20a-5p, miR-29b-3p, miR-126-3p and miR-101-3p) and Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplant Recipients. *Int J Mol Sci*.2022;23(20):12253. doi: 10.3390/ijms232012253.
61. *Khalid U, Newbury LJ, Simpson K, Jenkins RH, Bowen T, Bates L, et al.* A urinary microRNA panel that is an early predictive biomarker of delayed graft function following kidney transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):3584. doi: 10.1038/s41598-019-38642-3.
62. *Simeoni M, Tufano R, Grandinetti V, Cossu AM, Alfieri C, Pollastro R, et al.* MicroRNA signatures of cancer risk in kidney transplant patients: insights from the COMETA study. *J Transl Med*. 2025;23(1):1053. doi: 10.1186/s12967-025-07030-z.
63. *Seo J-W, Lee YH, Tae DH, Kim YG, Moon J-Y, Jung SW, et al.* Development and validation of urinary exosomal microRNA biomarkers for the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2023;14:1190576. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190576.
64. *Nagy P, Pócsi M, Fejes Z, Bidiga L, Szabó E, Balogh O, et al.* Investigation of Circulating MicroRNA Levels in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*.2022;54(9):2570-77. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.044.
65. *Mese M, Parmaksiz E.* Malignancies in renal transplant recipients: A retrospective single-center descriptive study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 2021;4(72):44-52. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.06.
66. *Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, et al.* Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-89. doi: 10.1111/ajt.13862.
67. *Sapir-Pichhadze R, Laprise C, Beauchamp M-E, Kaouache M, Zhang X, Della Vecchia A, et al.* Immunosuppression and cancer risk in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. *Int J Cancer*. 2024;154(12): 2043-53. doi: 10.1002/ijc.34875.
68. *Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, et al.* Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020;9(1):253. doi: 10.3390/jcm9010253.
69. *Torso NG, Quintanilha JCF, Cursino MA, Pincinato EC, Loren P, Salazar LA, et al.* miR-6805-5p as a biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Front Pharmacol*. 2023;14:1275238. doi: 10.3389/fphar.2023.1275238.

70. *van der Vorst MJDL, Neeffes ECW, Toffoli EC, Oosterling-Jansen JEW, Vergeer MR, Leemans CR, et al.* Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1066. doi: 10.1186/s12885-019-6233-9.
71. *Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z.* Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(1):53-72. doi: 10.1038/s41581-022-00631-7.
72. *McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakh T, Ali BA, Zulli A, Apostolopoulos V.* Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1572. doi: 10.3390/cancers13071572.
73. *Larrue R, Fellah S, Van der Hauwaert C, Hennino M-F, Perrais M, Lionet A, et al.* The Versatile Role of miR-21 in Renal Homeostasis and Diseases. *Cells.* 2022;11(21):3525. doi: 10.3390/cells11213525.
74. *Adedeji AO, Tackett MR, Tejada G, McDuffie JE.* Investigation of urinary miRNA profile changes in amphotericin B-induced nephrotoxicity in C57BL/6 mouse, Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicol Sci.* 2025;205(1):53-64. doi: 10.1093/toxsci/kfaf029.
75. *Abdul Manap AS, Wisham AA, Wong FW, Ahmad Najmi HR, Ng ZF, Diba RS.* Mapping the function of MicroRNAs as a critical regulator of tumor-immune cell communication in breast cancer and potential treatment strategies. *Front. Cell Dev Biol.* 2024;12:1390704. doi: 10.3389/fcell.2024.1390704.
76. *Wei J, Lu Y, Wang R, Xu X, Liu Q, He S, et al.* MicroRNA-375: potential cancer suppressor and therapeutic drug. *Biosci Rep.* 2021;41(9):BSR20211494. doi: 10.1042/BSR20211494.
77. *Quintanilha JCF, Cursino MA, Borges JB, Torso NG, Bastos LB, Oliveira JM, et al.* MiR-3168, miR-6125, and miR-4718 as potential predictors of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):575. doi: 10.1186/s12885-021-08317-2.
78. *Kanki M, Moriguchi A, Sasaki D, Mitori H, Yamada A, Unami A, Miyamae Y.* Identification of urinary miRNA biomarkers for detecting cisplatin-induced proximal tubular injury in rats. *Toxicology.* 2014;324:158-68. doi: 10.1016/j.tox.2014.05.004.