

KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов

М.П. Солохина¹, Н.С. Сергеева^{1, 2}, Н.В. Маршутина¹, И.И. Алентов¹, К.Ю. Кануков¹,
К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мариям Павловна Солохина solomar59@mail.ru

Последние десятилетия активно ведутся поиски высокочувствительных и специфичных уринологических и серологических опухолеассоциированных маркеров почечно-клеточного рака. В данном обзоре проведен анализ результатов исследования традиционных серологических опухолеассоциированных маркеров и нового потенциального опухолеассоциированного маркера почечно-клеточного рака — молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1). Описаны структура, источники и функции KIM-1 в норме и при повреждении почечных канальцев, ее возможная роль в канцерогенезе. Проанализирован опыт использования KIM-1 в уточняющей диагностике наиболее распространенных гистологических типов почечно-клеточного рака. Представлены данные, касающиеся экспрессии KIM-1 при злокачественных новообразованиях других локализаций и при заболеваниях почек неонкологического генеза. Показана роль KIM-1 в ранней диагностике нефротоксичного действия противоопухолевых препаратов. Накопленные данные открывают перспективы использования KIM-1 в клинической онкологии как уринологического и серологического маркера почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиотерапии.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолеассоциированный маркер, KIM-1, заболевание почек, нефротоксичность химиотерапии

Для цитирования: Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. Онкоурология 2019;15(3):132–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142

KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity

M.P. Solokhina¹, N.S. Sergeeva^{1, 2}, N.V. Marshutina¹, I.I. Alentov¹, K.Yu. Kanukov¹,
K.M. Nyushko¹, B.Ya. Alekseev¹, A.D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The last decades are characterized by an active search for highly sensitive and specific urinological and serological tumor-associated markers of renal cell carcinoma. This review analyses the results of studies of traditional serological tumor-associated markers and a potential new tumor-associated marker of renal cell carcinoma: kidney injury molecule-1, or KIM-1. The structure, sources and functions of KIM-1 in normal conditions and in damaged renal tubules, its potential role in carcinogenesis are described. The experience of using KIM-1 for specifying diagnosis of the most common histological types of renal cell carcinoma is analyzed. Data on KIM-1 expression in malignant tumors in other locations and non-oncological kidney disorders are presented. The role of KIM-1 in early diagnosis of nephrotoxic effect of antitumor drugs is described. The accumulated data is promising in regards to using KIM-1 in clinical oncology as a urinological and serological marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity.

Key words: renal cell carcinoma, tumor-associated marker, KIM-1, kidney disorder, chemotherapy nephrotoxicity

For citation: Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):132–42.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости россиян в 2017 г. доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляла 4,8 % среди мужчин и 3,4 % среди женщин. По темпам роста распространенности в России в 2017 г. ПКР занимал 1-е место (за 10 предыдущих лет в 2017 г. его частота составила 42,63 %). В то же время за последние 5 лет в диагностике данного заболевания удалось достичь смещения в сторону локализованных форм опухолевого процесса (доля ПКР I–II стадий увеличилась на 9,7 %). Однако все еще велико количество случаев выявления заболевания на III и IV стадиях (15,5 и 19,1 % соответственно) [1]. Как следствие, остается высоким (15,2 %) показатель смертности в течение года с момента установления диагноза [1]. Таким образом, выявление групп риска ПКР и их мониторинг являются актуальными и диктуют необходимость разработки диагностических тестов скринингового типа.

Больные ПКР, особенно с распространенными формами опухолевого процесса, наряду с хирургическим лечением подвергаются длительной иммуно- или химиоиммунотерапии. Комбинированное лечение требует постоянного динамического контроля его эффективности. Не менее важным аспектом ведения больных ПКР является доклиническое выявление рецидивов болезни. В первичной диагностике ПКР, а также мониторинге больных, находящихся в ремиссии, основными являются лучевые методы. Последние годы ведутся поиски высокочувствительных и специфичных серологических опухолеассоциированных маркеров (ОМ) в аспекте неинвазивных методов диагностики и лабораторного сопровождения терапии и последующего мониторинга больных ПКР.

Опыт использования серологических опухолеассоциированных маркеров при почечно-клеточном раке

На рубеже XX века в целях выявления информативных лабораторных показателей для уточняющей диагностики и мониторинга больных ПКР был изучен ряд серологических ОМ: раково-эмбриональный антиген, опухолевые антигены СА125, СА15–3, васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), опухолеассоциированный ингибитор трипсина, β -хорионический гонадотропин (β ХГЧ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и др. [2–7]. Однако лишь некоторые из них могут рассматриваться прежде всего как потенциальные прогностические факторы.

Так, К. Grankvist и соавт. выявили повышенные концентрации раково-эмбрионального антигена, а также антигенов СА19-9, СА125 и СА15-3 в 5,0; 50,8; 52,2 и 32,0 % случаев ПКР соответственно. Однако только для СА125 обнаружена прямая зависимость уровней от стадии опухолевого процесса:

чувствительность теста повышалась с 40 % при I стадии до 61 % при IV стадии. И именно СА125, в отличие от 3 других изученных серологических ОМ, оказался независимым фактором прогноза выживаемости больных ПКР [2].

J. Jacobsen и соавт. показали, что уровни такого цитокина, как ВЭФР, были существенно выше в сыворотке крови больных ПКР (средний уровень 343,4 пг/мл), чем у здоровых лиц (средний уровень 103,8 пг/мл). При этом концентрации ВЭФР коррелировали со стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли. Также была показана ассоциация высоких уровней ВЭФР с меньшей продолжительностью жизни больных ПКР [3, 4]. В. Escudier и соавт. сообщили, что уровни ВЭФР могут служить прогностическим фактором длительности безрецидивного течения болезни и общей выживаемости больных ПКР [8]. А. J. Zurita и соавт. на базе цитокинов (ИЛ-6 и -8), ВЭФР, фактора роста гепатоцитов и Е-селектина, измеренных в плазме крови, разработали модель, позволяющую оценить прогноз общей выживаемости больных с распространенным ПКР [7].

К. Notakainen и соавт. в 23 % наблюдений ПКР обнаружили исходно превосходящие дискриминационный уровень (1,2 пмоль/л) сывороточные концентрации β ХГЧ при отсутствии корреляции с клинической стадией и степенью дифференцировки опухоли. Вместе с тем было показано, что больные с уровнем β ХГЧ, превышающим дискриминационный уровень, имели больший риск прогрессирования болезни и меньшую продолжительность жизни по сравнению с пациентами с нормальными концентрациями этого гормона, что позволяет рассматривать β ХГЧ как независимый прогностический показатель при данном заболевании [5].

В качестве потенциального серологического ОМ для ПКР также предлагали использовать опухолеассоциированный ингибитор трипсина, повышение уровня которого (дискриминационный уровень 16 мкг/л) выявлено у 48 % пациентов с ПКР [6]. Больные с высоким уровнем имели значительно более короткое время выживания, чем пациенты с концентрациями ингибитора, не превосходящими пороговое значение [6]. Тем не менее в дальнейшем этот белок не нашел широкого применения в клинической практике.

Н. С. Сергеева и соавт. провели исследование при ПКР клинической значимости метаболического серологического ОМ – опухолеассоциированной пируваткиназы типа М2. Установлены высокая (76,3 %) чувствительность и приемлемая (86,2 %) специфичность данного маркера для ПКР, а также высокая (56,3 %) диагностическая чувствительность уже при ранних стадиях заболевания. Эти данные свидетельствовали о перспективности опухолевой пируваткиназы типа М2 как маркера выбора для уточняющей диагностики

ПКР [9]. Однако у этого ОМ оказалось длительным время полувыведения (>1 мес) и, как следствие – очень медленное снижение в динамике лечения. Такая особенность ОМ не позволила предложить его для мониторинга больных ПКР [10].

В 2013 г. группа китайских ученых разработала тест для сочетанного определения в сыворотке крови 3 молекул: никотинамид N-метилтрансферазы (NNMT), α -пластина (lymphocyte cytosolic protein 1, LCP1) и белка 1 неметастатических клеток (nonmetastatic cells 1 protein, NM23A) в мониторинге больных ПКР [11]. Сочетанный анализ их уровней был проведен на образцах сыворотки крови, полученных от 87 больных ПКР и 102 здоровых лиц; группа валидации составила 100 человек. При 90 % специфичности чувствительность триплетного теста достигала 95,7 %, что позволило авторам предложить его для мониторинга больных ПКР. Однако в последующие 5 лет после публикации в литературе не обнаружено данных о развитии этих исследований [11].

В последние годы описан ряд принципиально новых ОМ при ПКР. Так, известно, что одним из способов ухода опухолевых клеток от противоопухолевого надзора при онкологических заболеваниях служит модификация сигнального пути PD-1/PD-L (контрольных точек иммунитета), который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность иммунного ответа. Показано, что опухолевые клетки способны использовать PD-1/PD-L-сигнальный путь для предотвращения активации опухолеспецифических Т-лимфоцитов и, как следствие, уклоняться от распознавания иммунной системой [12]. Н.Е. Кушлинский и соавт. исследовали содержание растворимого лиганда рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови 106 больных ПКР, 11 пациентов с доброкачественными опухолями почки и 37 здоровых лиц [13]. Уровень sPD-L1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем в контроле, как у первичных больных ПКР, так и у пациентов, обследованных на фоне прогрессирования заболевания. Уровни sPD-L1 у пациентов с доброкачественными новообразованиями почки также оказались достоверно выше, чем в контроле, но ниже, чем у больных ПКР. Выявлены значимые корреляции sPD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у больных ПКР. Полученные данные свидетельствуют о том, что этот белок можно рассматривать в качестве перспективного серологического ОМ для мониторинга эффекта анти-PD-1/PD-L1-иммунотерапии, применяемой при ПКР.

W. Zhang и соавт. провели сравнительную оценку сывороточных уровней циркулирующих микроРНК (miR-210 и miR-1233) в группе из 82 больных светлоклеточным ПКР и 80 здоровых лиц. Уровни этих экзосомальных микроРНК оказались значительно выше у больных ПКР, чем в контроле. Так, для miR-210

чувствительность составила 70 % при специфичности 62,2 %, а для miR-1233 – 81 и 76 % соответственно. По мнению авторов, эти микроРНК могут рассматриваться как потенциальные ОМ для данного гистологического типа ПКР [14].

В ряде работ последних 10 лет отражено исследование еще 1 нового потенциального ОМ для ПКР – молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), анализу результатов которого и посвящен настоящий обзор [4, 15, 16].

Структура, источники и функции KIM-1 в норме и при повреждении почечных канальцев

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1-го типа молекулярной массой 104 кДа. В его структуру входят трансмембранный домен, сравнительно короткий цитоплазматический домен и внеклеточный фрагмент массой 90 кДа. В состав последнего включено 6 цистеиновых остатков, иммуноглобулиноподобный домен и прикрепленный к нему богатый треонином/серином и пролином домен, характерный для муциноподобных O-гликозилированных белков [17].

KIM-1 – высококонсервативный белок, описанный у грызунов, собак и приматов [18]. У человека идентифицировано 2 сплайсинговых варианта этого белка – KIM-1a и KIM-1b, структурно идентичных, за исключением C-терминального участка цитоплазматического домена [19]. KIM-1b (359 аминокислотных остатков) содержит в составе цитоплазматического домена сигнальную последовательность для фосфорилирования тирозина и экспрессирован в основном в почках [20]. В то же время KIM-1a (334 аминокислотных остатка) не имеет этого сайта фосфорилирования и представлен главным образом в печени [21]. Известно, что печеночная форма KIM-1 является рецептором 1-го типа для вируса гепатита А (HAVCR-1), который обеспечивает проникновение вируса в клетку через мембрану гепатоцитов [22].

В ткани здоровой почки экспрессия KIM-1 находится на очень низком уровне. Однако после ишемического или токсического повреждения почечных канальцев его синтез резко возрастает [18, 23]. Параллельно с этим активируется отщепление внеклеточного участка KIM-1 массой 90 кДа с поверхности эпителия канальцев под действием металлопротеиназ, вследствие чего уровни этого белка в моче возрастают. Данный процесс опосредован активацией сигнального пути ERK, находится под контролем фактора некроза опухоли α и стимулируется альбумином, а также активными формами кислорода [24].

Вероятно, KIM-1 задействован и в механизме восстановления клеток почечных канальцев после повреждения [21, 25]. Этот процесс до конца не изучен, однако показано, что регенерация эпителия проксимальных почечных канальцев включает пролиферацию

жизнеспособных клеток пограничной зоны (вероятно, стволовых клеток) с последующим восстановлением функционального эпителиального слоя. Эти события ассоциированы с резким возрастанием экспрессии KIM-1 в клетках [18]. В эпителии почечных канальцев KIM-1 колокализован с виментином — белком промежуточных филаментов, обеспечивающим механическую прочность клеток [26]. Кроме этого, экспрессия KIM-1 в пролиферирующих клетках прямо коррелирует с экспрессией остеопонтина, который участвует в процессах хемотаксиса и клеточной пролиферации, а также желастина [16–18, 27, 28].

При остром повреждении почки KIM-1 выступает как фосфатидилсеринный рецептор, придавая эпителиальным клеткам свойства фагоцитов [29]. Так, он способен специфически распознавать эпитопы фосфатидилсерина на поверхности апоптотических клеток почечных канальцев, способствуя таким образом элиминации апоптотических телец и фрагментов клеток [29].

KIM-1 известна также под названием «Т-клеточный иммуноглобулиновый муциновый домен 1» (TIM-1), поскольку ее экспрессия (на низких уровнях) была продемонстрирована в субпопуляции активированных Т-лимфоцитов. Показано, что в них TIM-1 выступает в качестве молекулы-стимулятора, способствуя пролиферации и продукции цитокинов [30, 31]. Ее участие продемонстрировано также в развитии механизмов иммунной толерантности и при ряде аутоиммунных и аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму [31, 32].

Отмечено, что KIM-1, подобно молекулам адгезии, участвует в межклеточных взаимодействиях, а также во взаимодействии клеток с матриксом. Кроме этого, KIM-1 имеет гомологию с белком MadCam-1, который представляет собой эндотелиальный интегриновый и селектиновый рецептор, однако, в отличие от него, обладает иммуноглобулиноподобным доменом, что отличает KIM-1 от других схожих рецепторов [33].

Функции растворимого KIM-1 (слущенного в просвет канальцев с клеточной мембраны) до конца не изучены. Предполагается, что отщепленная часть молекулы может формировать защитный слой на поверхности эпителия проксимальных канальцев, препятствуя адгезии белковых конгломератов, формирующихся в просвете канальца при воспалении. Вместе с тем некоторые авторы полагают, что остается неясным, играет ли ингибирование отщепления KIM-1 или его нейтрализация в моче положительную роль при патологии канальцев либо, напротив, способствует усилению их повреждения [17].

Роль KIM-1 в канцерогенезе

Поскольку сверхэкспрессия KIM-1 была показана при ПКР, начались исследования роли этого белка

в канцерогенезе. Повышение синтеза KIM-1 продемонстрировано при наиболее распространенном гистологическом типе ПКР — светлоклеточном; его экспрессия при доброкачественных онкоцитоммах, напротив, оказалась сниженной [34, 35].

Как и острое повреждение почки, светлоклеточный ПКР характеризуется активацией недифференцированных клеток проксимальных канальцев. KIM-1 при этом, помимо опухолевых клеток, обнаруживается и в примыкающих к ним нормальных тубулярных клетках [16]. Механизм его сверхэкспрессии при ПКР до конца не ясен. Известно, что более чем в половине случаев светлоклеточного ПКР опухолевые клетки имеют дупликацию в коротком плече хромосомы 5, в области, содержащей локус гена KIM-1, что способствует увеличению его экспрессии. Тем не менее нельзя исключать и участие других механизмов, в частности, активирования факторов транскрипционного контроля и процессинга матричной РНК (мРНК) KIM-1 [35, 36].

В экспериментах на клеточных линиях аденокарциномы почки 769-Р и НК-2 экспрессия KIM-1 возросла при блокировании дифференцировки клеток с помощью форбол-12-миристат-13-ацетата [35]. Это свидетельствовало о том, что данный белок вовлечен в регуляцию процесса дифференцировки/дифференцировки. Предполагается также, что в клетках линии 769-Р KIM-1 участвует в регуляции пролиферации [37].

Растворимая форма KIM-1 (эктодомен, отщепленный с поверхности клеток) способна увеличивать экспрессию ИЛ-6, высокие уровни которого наблюдаются у пациентов с метастатическим ПКР и коррелируют с неблагоприятным прогнозом [37]. В свою очередь, ИЛ-6 активирует сигнальный путь STAT-3, что приводит к активации генов, вовлеченных в опухолевую пролиферацию и ангиогенез (включая HIF-1 α — ключевой белок, участвующий в стимулированном гипоксией ангиогенезе и ингибировании апоптоза) [38]. Отщепление KIM-1 с поверхности тубулярных клеток, таким образом, способно стимулировать рост опухоли путем запуска механизмов ангиогенеза и пролиферации.

Отмечена и роль KIM-1 в процессе метастазирования. Так, продемонстрирована связь этого протеина с рядом белков, участвующих в формировании плотных контактов между соседними клетками: С-терминальным концом ZO-1 и — в меньшей степени — ZO-2, а также с N-терминальным концом окклюдина и RhoC [39, 40]. Анализ сверхэкспрессии и нокдауна гена KIM-1, выполненный на линии эндотелиальных клеток вены пупочного канатика человека HUVES, показал, что данный протеин вовлечен в процесс опосредованного гепатоцеллюлярным фактором роста распада плотных межклеточных контактов [39].

Таким образом, KIM-1 в ткани почки играет, вероятно, двоякую роль. С одной стороны, он принимает участие в процессе регенерации почечных

канальцев после их острого повреждения, активируя механизмы клеточной дедифференцировки и пролиферации. Предполагается, что растворимый КИМ-1 имеет и протективную функцию, формируя защитный слой на поверхности эпителия почечных канальцев. С другой стороны, повышение экспрессии этого протеина (в результате мутаций или изменения активности транскрипционных факторов) может приводить к неконтролируемой пролиферации и ангиогенезу, выступая в качестве фактора канцерогенеза, а также способствовать метастазированию. Таким образом, многие аспекты функционирования КИМ-1 остаются неизвестными, поэтому роль данного белка как в физиологических условиях, так и в процессе канцерогенеза по-прежнему нуждается в уточнении.

Опыт использования КИМ-1 как опухолеассоциированного маркера почечно-клеточного рака

В ряде исследований было показано, что при ПКР определенных гистологических типов уровни КИМ-1 в моче и/или плазме крови (uКИМ-1 и rКИМ-1 соответственно) возрастают [15, 16, 41–43]. Количество таких работ пока невелико, однако они обуславливают актуальность изучения маркера в аспекте активного выявления, уточняющей диагностики и мониторинга эффективности лечения больных с этим заболеванием.

Обоснованием для изучения uКИМ-1 явились иммуногистохимические исследования экспрессии этого маркера в опухолевой ткани при злокачественных образованиях почек. Так, в одной из работ представлены результаты изучения экспрессии КИМ-1 в почечном эпителии. Были ретроспективно проанализированы препараты 136 больных ПКР, включая 63 пациентов с впервые выявленным локализованным светлоклеточным ПКР, 24 больных метастатическим светлоклеточным ПКР, 22 больных папиллярным ПКР, 13 пациентов с хромофобным ПКР, 7 – с онкоцитомы, а также 7 больных ПКР, ассоциированным с транслокацией гена *TFE3*. Проведено иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии КИМ-1 и белка кадгерина (Ksp), а также изучена их связь со стадией заболевания. Экспрессия КИМ-1 обнаружена у 49 (77,8 %) из 63 больных светлоклеточным ПКР, у 20 (90,9 %) из 22 больных папиллярным ПКР, в 1 из 13 случаев хромофобного рака, в 7 из 7 случаев ПКР, ассоциированного с транслокацией гена *TFE3* [41]. Диффузная экспрессия КИМ-1 чаще наблюдалась в светлоклеточном ПКР с градацией III/IV по Фурману. Экспрессия Ksp-кадгерина выявлялась в основном в хромофобных опухолях и онкоцитомах. Авторы сделали вывод о том, что КИМ-1 является специфическим биомаркером патологических процессов в проксимальных канальцах почек, и его экспрессия может

наблюдаться при любых повреждениях паренхимы почек, в том числе у пациентов со злокачественными опухолями почки [41]. Экспрессия КИМ-1 (мембранная и цитоплазматическая) проявляется в определенных гистологических вариантах ПКР: в 74,0–77,8 % случаев светлоклеточного и 90,9–93,0 % случаев папиллярного рака. Это согласуется с общностью генеза 2 типов новообразований из эпителия проксимальных канальцев почки. Опухоли почки, происходящие из других клеток, не экспрессируют КИМ-1. Так, в хромофобном ПКР, происходящем из дистальных канальцев, экспрессия КИМ-1 отсутствует [44], а по другим данным, отмечена лишь в 7,7 % случаев [41]. Онкоцитомы почки негативны по этому маркеру на уровне как белка, так и мРНК. Таким образом, экспрессия КИМ-1 помогает в дифференциальной диагностике светлоклеточного ПКР, хромофобного ПКР и онкоцитом. Слушивание эктодомена этого белка из почечных канальцев в мочу делает уровень uКИМ-1 перспективным неинвазивным маркером ПКР.

G. Scelo и соавт. в рамках проспективного когортного исследования изучили концентрации КИМ-1 в плазме крови 190 больных ПКР и 190 доноров [15]. Установлено, что при ПКР уровень rКИМ-1 достоверно в несколько раз выше, чем у доноров. В это время в Европе было завершено крупномасштабное популяционное проспективное исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), в ходе которого создали коллекцию охарактеризованных по клиническим и эпидемиологическим данным образцов плазмы крови участников проекта. У части вошедших в исследование лиц впоследствии диагностировали ПКР. Использование этого биобанка позволило обнаружить наличие корреляции повышенных уровней rКИМ-1 и высокой вероятности в последующие 5 лет (после забора материала) выявления ПКР [15]. Было установлено, что у лиц без специфической симптоматики уровни rКИМ-1, превышающие 200 пг/мл, ассоциированы с риском развития ПКР в ближайшие 5 лет, в 63 раза превышающим вероятность обнаружить рак у лиц с меньшими значениями маркера. Также было продемонстрировано, что повышенные уровни rКИМ-1 на этапе диагностики ПКР ассоциированы с высоким риском смерти от этого заболевания [15].

W.K. Han и соавт. определили уровни КИМ-1 в образцах мочи, полученных от 30 здоровых лиц, 42 больных ПКР до нефрэктомии, 10 больных раком предстательной железы [16]. Кроме этого, у 5 больных ПКР образцы мочи были собраны также после нефрэктомии. Значения uКИМ-1 были нормализованы в соответствии с концентрацией креатинина в моче. Уровень uКИМ-1 был значительно выше у больных светлоклеточным ПКР ($0,39 \pm 0,08$ нг/мл) по сравнению с таковым у больных раком предстательной железы ($0,12 \pm 0,03$ нг/мл) и у здоровых лиц ($0,05 \pm 0,01$ нг/мл). У 5 больных ПКР повышенные до операции уровни uКИМ-1 после нефрэктомии

существенно снижались. Авторы полагают, что uKIM-1 может рассматриваться как перспективный уринологический ОМ ПКР [16].

Подтверждение повышенной экспрессии uKIM-1 у больных ПКР продемонстрировано еще в одном исследовании, включившем 40 больных ПКР с планируемой нефрэктомией или резекцией почки, а также 30 здоровых добровольцев (контрольная группа) [42]. Уровень uKIM-1 также нормализовали по концентрации креатинина. Предоперационная концентрация uKIM-1 была значительно выше в группе больных ПКР по сравнению с контрольной группой. В послеоперационном периоде уровень uKIM-1 снижался до контрольных значений. Концентрации uKIM-1 статистически значимо коррелировали с размером опухоли и ее степенью дифференцировки. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что uKIM-1 является высокочувствительным маркером, который может быть использован в клинической практике, в уточняющей диагностике ПКР, а также для определения прогноза заболевания [42].

В одной из работ продемонстрирована возможность использования комплексной оценки концентраций KIM-1 и белка NGAL в моче для предварительного суждения о гистологической структуре опухоли почки. Так, в исследовании, включившем 46 больных, которым проведено хирургическое лечение по поводу ПКР ($n = 37$) или нефункционирующей почки ($n = 9$), определяли концентрации uNGAL и uKIM-1 и сопоставляли их с гистологическими подтипами опухолей. Показано, что у больных с наиболее распространенным гистологическим подтипом ПКР (светлоклеточным) концентрация uKIM-1 в среднем составляла 50 нг/мгСг, а концентрация NGAL — 5 нг/мгСг, в то время как при папиллярном ПКР концентрация uKIM-1 была ниже 2 нг/мгСг, а концентрация NGAL увеличивалась до 50 нг/мгСг. Авторы сделали вывод о том, что после дополнительных исследований выявленные различия между концентрациями этих 2 биомаркеров могут оказаться полезными для прогнозирования гистологического подтипа ПКР [43].

Таким образом, в небольшом пока количестве исследований выявлены перспективы использования KIM-1 в качестве уринологического или серологического ОМ ПКР. Изучение uKIM-1 как ОМ пока находится «на старте»: не определен дискриминационный уровень у доноров, неизвестно, зависит ли он от пола и возраста обследуемых, будет ли возрастать уровень uKIM-1 при генерализации опухолевого процесса, можно ли с помощью него осуществлять мониторинг больных и др.

Экспрессия KIM-1 при других злокачественных новообразованиях

Данные о повышенной экспрессии KIM-1 при злокачественных образованиях, отличных от ПКР,

получены исключительно на тканях опухолей. Сведения о содержании KIM-1 в биологических жидкостях (в крови, моче) больных с опухолями непочечной локализации в литературе отсутствуют.

Экспрессия KIM-1 была обнаружена в тканях 93,8 % больных светлоклеточным раком яичников [44]. В серозном и эндометриоидном типе рака яичников экспрессия этого маркера не выявлена. По мнению авторов, KIM-1 может служить диагностическим маркером для светлоклеточного рака яичников в иммуногистохимической панели. J. Dent и соавт. показали, что в клетках светлоклеточного рака яичников наблюдается амплификация ряда генов 3-й хромосомы [45]. Известно, что ген-онкосупрессор von Hippel-Lindau (*VHL*), локализованный на коротком плече хромосомы 3 (локус 3p25), тесно связан с канцерогенезом как спорадического, так и наследственного светлоклеточного ПКР. Мутации в гене *VHL* приводят к гиперэкспрессии фактора ангиогенеза, индуцируемого гипоксией, и сверхэкспрессии генов ответа на гипоксию. Поэтому можно предполагать, что KIM-1 играет схожую роль в канцерогенезе светлоклеточного рака как почки, так и яичника.

Имуногистохимический анализ с использованием тканевых микрочипов герминогенных опухолей показал, что 48 % случаев эмбрионального рака и 50 % опухолей желточного мешка экспрессируют KIM-1 [46]. Семиномы были негативны по этому маркеру.

Недавно показано, что экспрессия KIM-1 значительно повышается на уровне как мРНК, так и белка в тканях рака желудка и является независимым индикатором более короткой общей и безрецидивной выживаемости больных [47]. Причины этого могут крыться в участии KIM-1 в нарушении плотных межклеточных контактов, что способствует диссеминации опухолевых клеток и метастазированию [48]. Кроме этого, эктодомен KIM-1 стимулирует секрецию ИЛ-6 — индуктора транскрипции STAT-3, активирующего, в свою очередь, HIF1a, ключевой фактор ангиогенеза, ассоциированного с гипоксией.

Сверхэкспрессия гена *HAVCR-1* выявлена в опухолевых тканях больных колоректальным раком [49]. Авторы установили, что продолжительность безрецидивного периода после операции была больше у пациентов с исходно высоким уровнем экспрессии *HAVCR-1*, считая, однако, что этот факт нуждается в подтверждении на большем материале. Предполагается, что повышенная экспрессия *HAVCR-1* может подавлять адгезию опухолевых клеток и их инвазию, т. е. роль KIM-1 в прогрессировании колоректального рака может отличаться от его роли в прогрессировании других злокачественных новообразований.

Таким образом, экспрессия KIM-1 при карциномах непочечного происхождения пока мало изучена даже в иммуногистохимических исследованиях.

KIM-1 при заболеваниях почек неонкологического генеза

Исторически uKIM-1 позиционировалась как маркер острого повреждения почечных канальцев. Сравнительно недавно ее экспрессия была исследована при так называемой хронической болезни почек (ХБП). В основе генеза большинства случаев ХБП лежат диабетическая и гипертензивная нефропатии, первично являющиеся гломерулярными болезнями, при которых, как считалось, тубулоинтерстициальное повреждение слабовыражено [50]. Тем не менее у больных ХБП обнаружена экспрессия KIM-1 как в почечной ткани, так и в моче [26]. Например, при диабетической нефропатии обнаружена повышенная экскреция uKIM-1 [51], и сегодня считается доказанным, что у больных диабетом 2-го типа повреждение почечных канальцев (и, соответственно, повышение уровня uKIM-1) не является вторичным по отношению к гломерулярному повреждению, как это представлялось ранее, а происходит на самом раннем этапе развития болезни [52]. Даже при нормальном уровне альбумина в моче больных диабетом обнаружена повышенная экскреция uKIM-1, что указывает на тубулярное повреждение на самой ранней стадии диабетической нефропатии.

S.S. Waikar и соавт. выдвинули гипотезу (и подтвердили ее на материале 5 когортных исследований) о том, что повреждение почечных канальцев, оцененное по уровням uKIM-1, является общей характерной чертой ХБП [53]. Вероятно, триггерами для хронической экспрессии KIM-1 и появления ее в моче при ХБП являются локальная гипоксия и нефротоксические эффекты медиаторов повреждения почки. Действительно, показано, что одна из причин ХБП — эссенциальная гипертензия — характеризуется потерей перитубулярных капилляров, что приводит к хронической гипоксии в почечных канальцах [54]. На животных моделях показано, что при системной гипертензии экспрессия KIM-1 в почках повышается в 3,4 раза по сравнению с таковой у нормотензивных животных [55]. Также выявлено значительное увеличение экспрессии KIM-1 на уровне мРНК в почечной ткани животных с гипертензией, индуцированной уротиазом [56]. При сахарном диабете, 2-й основной причине ХБП, тубулярные клетки подвергаются токсическому действию конечных продуктов гликозилирования [57]. KIM-1, экспрессия которого сопровождает эти процессы, вероятно, участвует в развитии хронического воспаления и фиброза почек [26]. Так, у мышей с мутацией $Kim1^{RECTg}$, приводящей к постоянной экспрессии KIM-1 в отсутствие внешних стимулов, наблюдали хроническое воспаление почек, фиброз канальцев и повышение хемотаксиса макрофагов, опосредованное выделением мощного провоспалительного цитокина — моноцитарного хемотаксического протеина. Последний

привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые стимулируют тубулоинтерстициальный фиброз [58]. Таким образом, хроническая экспрессия KIM-1 клетками проксимальных канальцев провоцирует фибротические изменения в почках. Пространственная связь клеток, экспрессирующих KIM-1, с атрофическими канальцами, которые окружают область воспаления и фиброза, также может подтверждать роль KIM-1 в процессе интерстициального фиброза [26]. По мнению L.S. Chawla и соавт., острое повреждение почки и ХБП являются тесно взаимосвязанными синдромами, а рецидивирующее повреждение почечных канальцев является основным механизмом возникновения ХБП [59]. Некоторые авторы считают, что при ХБП оценка уровня KIM-1 в моче дает дополнительную информацию о состоянии почек, отличную от скорости клубочковой фильтрации [60].

Повышенная экскреция uKIM-1 отмечена у пациентов с гломерулярными болезнями почек, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозную нефропатию и волчаночный нефрит [61]. Так, показано повышение уровня uKIM-1 у пациентов с активным гломерулонефритом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [62], а также при наиболее распространенной форме гломерулонефрита — IgA-нефропатии. Уровни uKIM-1 коррелировали со степенью тубулоинтерстициального воспаления и прогнозом неблагоприятного исхода IgA-нефропатии [63].

У пациентов с конкрементами в почках экскреция uKIM-1 также была значительно выше, чем у доноров [64]. Авторы объясняют это тем фактом, что отложение кристаллов при формировании конкремента связано с обструкцией, повреждением клеток и образованием реактивных форм кислорода, ведущих к оксидативному повреждению эпителия канальцев. В то же время острая нефропатия, вызванная обструкцией мочеточника конкрементами, не приводит к повышению уровня uKIM-1 [65].

Эти находки позволяют рассматривать uKIM-1 как маркер хронического повреждения почек, ассоциированного с воспалением и приводящего к фиброзу [26, 59].

Роль KIM-1 в диагностике нефротоксического действия противоопухолевых препаратов

Эскалация доз и продолжительность химиотерапии у онкологических больных в ряде случаев ограничиваются их нефротоксичностью. Так, примерно у 1/3 больных, получающих химиотерапию с содержанием цисплатина, уже после 1-й инъекции развивается острая нефротоксичность [66]. Ее могут индуцировать и другие химиопрепараты — доксорубицин, ифосфамид, золедроновая кислота, памидронат,

иматиниб, интерферон, пентостатин [67]. Ранняя диагностика развивающегося поражения почек — реальная возможность избежать почечной недостаточности и своевременно скорректировать дозы химиопрепаратов. Традиционным критерием острой почечной недостаточности (ОПН) является уровень сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл или увеличение его в 1,5 раза в течение 48 ч, а также снижение диуреза ($<0,5$ мл/кг/ч) в течение 6 ч. Однако чувствительность этих критериев и сроки их появления не удовлетворяют клинику. При потере даже 50 % функционирующих нефронов уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации не изменяются благодаря компенсаторной гиперфильтрации в оставшихся структурах [68]. В то же время показано, что адаптивное увеличение скорости клубочковой фильтрации в выживших нефронах представляет собой потенциально неблагоприятную реакцию и ведет к дальнейшей деструкции почечной ткани.

В последние годы Европейское медицинское агентство и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрили ряд новых биомаркеров для ранней диагностики острой нефротоксичности, вызванной лекарственными средствами, в рамках доклинических исследований и для ограниченного клинического использования [69]. Среди них — маркер острого повреждения почечных канальцев uKIM-1.

Механизм повреждения почки разными химиопрепаратами до конца не ясен. Известна способность эпителия проксимальных извитых канальцев почки накапливать цисплатин до уровней, в ~5 раз превышающих его концентрации в сыворотке, что и обуславливает индуцированную цисплатином нефротоксичность [70]. Цисплатин вызывает некроз клеток терминального отдела проксимальных канальцев и, кроме того, апоптоз тубулярных клеток в дистальных частях нефронов [66]. Так, на животных моделях показано, что наиболее чувствительными к цисплатину являются клетки в сегменте S3 проксимальных прямых канальцев, лежащих в наружной части мозгового слоя почки [71, 72]. Одно из самых ранних событий в развитии нефротоксичности — активация каскада митогенактивируемой протеинкиназы и оксидативный стресс. Это приводит к выраженной репрессии генов, характерных для зрелого фенотипа эпителиальных клеток, особенно осуществляющих транспортную функцию.

Другой противоопухолевый препарат — доксорубин — также оказывает нефротоксическое действие. На линии эпителия проксимальных канальцев почки человека НК-2 показано, что этот препарат оказывает цитотоксическое действие через ERK-зависимый сигнальный путь и транскрипционный фактор ATF3 [73].

Мониторинг больных раком желудка и немелкоклеточным раком легкого, получающих цисплатиновую терапию 1-й линии, показал, что по концентрации uKIM-1 уже в 1-й день после введения препарата можно предсказывать ОПН с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 93,3 % [74]. В это исследование были включены пациенты с изначально нормальной функцией почек, с отсутствием в анамнезе диабета, инфекционных заболеваний почек, сердечной недостаточности и серьезных эндокринных заболеваний. Другие авторы показали, что площадь под ROC-кривой uKIM-1 в диагностике ОПН, вызванной цисплатином у больных раком легкого, значительно выше, чем аналогичный показатель у NGAL, NAG и β 2-микроглобулина [75]. Терапия препаратами платины у 26,5 % больных с различными злокачественными опухолями осложнилась повреждением почек, сопровождаясь ростом уровня сывороточного креатинина на 3-й день после введения препарата [76]. Уровень uKIM-1 у них значительно повысился (на 44,23 % от исходного) раньше — за 2 дня до подъема креатинина. Уровень uKIM-1 оказался самым чувствительным маркером для раннего выявления ОПН, индуцированной платиной, по сравнению с NGAL и цистатином C [76]. Другие авторы на основании полученных данных заключают, что уровень uKIM-1, измеренный через 1 сут после начала инфузии, может быть использован для ранней диагностики ОПН, индуцированной метотрексатом [77].

Возможность мониторинга течения ОПН, индуцированной нефротоксичными химиопрепаратами, была исследована на животных моделях [78]. Показано, что гистологические изменения в почках (потеря щеточной каемки эпителия, некроз канальцев) наблюдались уже через 12 ч после введения крысам цисплатина. Уровень экскреции uKIM-1 увеличивался в 6 раз уже через 24 ч и оставался повышенным до конца наблюдения (на 10-е сутки). Экскреция других маркеров (NAG и NGAL) увеличилась лишь в 2,0–2,5 раза и только на 2-е сутки, оставаясь повышенной до 6 и 3 сут соответственно [78]. Исследование больных раком желудка и легкого с повреждением почек, индуцированным цисплатином, показало, что на 5-й день после введения уровни как сывороточного креатинина, так и uKIM-1 снижались до исходных [74]. Авторы полагают, что uKIM-1 может быть маркером восстановления почек после ОПН, вызванной цисплатином, но не имеет преимуществ в мониторинге этого процесса перед креатинином.

Целесообразность мониторинга эффективности лечения ОПН, индуцированной цисплатином, по уровню маркеров изучали также на животных моделях [79]. Повреждение почек цисплатином у крыс ослаблялось при применении α -липоевой кислоты, что было показано при гистологическом исследовании

почек и подтверждалось сниженной пиковой концентрацией сывороточного креатинина и мочевых маркеров NGAL, цистатина С, альбумина. В то же время пиковая концентрация uKIM-1, достигнутая после цисплатина, не снижалась при применении α -липоевой кислоты. Авторы считают, что разные маркеры отражают различные механизмы восстановления почки, что может объяснять отличия в их динамике.

Таким образом, KIM-1 в настоящее время активно изучается при различных органических нарушениях, что вносит определенный вклад в понимание патогенеза ряда опухолевых и неопухолевых процессов. Накопленные данные открывают перспективы использования KIM-1 в клинической онкологии, в частности, как уронологического или серологического ОМ ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI-OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Grankvist K., Ljungberg B., Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;74(2):233–6. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970422)74:2<233::AID-IJC17>3.0.CO;2-E.
3. Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K., Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(1):343–7. DOI: 10.1097/00005392-200001000-00092.
4. Баныра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. Экспериментальная и клиническая урология 2011;4:72–8. [Banyra O.B., Stroy A.A., Shulyak A.V. Tumor markers in kidney cancer diagnosing. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2011;4:72–8. (In Russ.)].
5. Hotakainen K., Ljungberg B., Paju A. et al. The free β -subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86(2):185–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600050.
6. Stenman U., Paju A., Jakobsen A. Prognostic significance of tumor-associated trypsin inhibitor in renal cell carcinoma. *Libro de Abstracts*. 2001;125.
7. Zurita A.J., Jonasch E., Wang X. et al. A cytokine and angiogenic factor (CAF) analysis in plasma for selection of sorafenib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(1):46–52. DOI: 10.1093/annonc/mdr047.
8. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
9. Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Маршутина Н.В. и др. Исследование нового метаболического опухолевого маркера Tu M2-ПК при раке почки. Российский онкологический журнал 2005;3:30–2. [Sergeeva N.S., Rusakov I.G., Marshutina N.V. et al. Examination of a serological tumor marker Tu M2-ПК in patients with renal carcinoma. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Oncology 2005;3:30–2. (In Russ.)].
10. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K.H., Feil G. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-ПК). *Anticancer Res* 1999;19(4A):2583–90.
11. Su Kim D., Choi Y.D., Moon M. et al. Composite Three-marker assay for early detection of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(3):390–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1156.
12. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/oono.y4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
13. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Морозов А.А. и др. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(9):325–9. [Kushlinskiy N.E., Gershtein E.S., Morozov A.A. et al. Soluble ligand of the immune control point receptor (sPD-L1) in serum in renal cell carcinoma. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of experimental biology and medicine* 2018; 166(9):325–9. (In Russ.)].
14. Zhang W., Ni M., Su Y. et al. MicroRNAs in serum exosomes as potential biomarkers in clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus* 2018;4(3):412–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.09.007.
15. Scelo G., Muller D.C., Riboli E. et al. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5594–601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.
16. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
17. Bailly V., Zhang Z., Meier W. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002;277(42):39739–48. DOI: 10.1074/jbc.M200562200.
18. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273(7):4135–42. DOI: 10.1074/jbc.273.7.4135.
19. Ismail O.Z., Zhang X., Bonventre J.V., Gunaratnam L. G protein α 12 ($G\alpha$ 12) is a negative regulator of kidney injury molecule-1-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(7):607–20. DOI: 10.1152/ajprenal.00169.2015.
20. Medić B., Rovcanin B., Vujovic K.S. et al. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem* 2016;23(19):1981–97. DOI: 10.2174/092986732366616021013025.
21. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail* 2016;38(10):1567–73. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1193816.
22. Tami C., Silberstein E., Manangeeswaran M. et al. Immunoglobulin A (IgA) is a natural ligand of hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR-1), and the association of IgA with HAVCR-1 enhances virus-receptor interactions. *J Virol* 2007;81(7):3437–46. DOI: 10.1128/JVI.01585-06.
23. Amin R.P., Vickers A.E., Sistare F. et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect* 2004;112(4):465–79. DOI: 10.1289/ehp.6683.
24. Lim A.I., Tang S.C., Lai K.N., Leung J.C. Kidney injury molecule-1: more than just an

- injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013;228(5):917–24. DOI: 10.1002/jcp.24267.
25. Ichimura T, Brooks C.R., Bonventre J.V. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int* 2012;81(9):809–11. DOI: 10.1038/ki.2012.11.
 26. Van Timmeren M.M., van den Heuvel M.C., Bailly V. et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212(2):209–17. DOI: 10.1002/path.2175.
 27. Kramer A.B., van Timmeren M.M., Schuur T.A. et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(5):1136–45. DOI: 10.1152/ajprenal.00541.2007.
 28. Kuehn E.W., Park K.M., Somlo S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(6):1326–36. DOI: 10.1152/ajprenal.00166.2002.
 29. Ichimura T, Asselton E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylinositol receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008;118(5):1657–68. DOI: 10.1172/JCI34487.
 30. Silberstein E., Dveksler G., Kaplan G.G. Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesin containing the cysteine-rich region of HAV cellular receptor-1. *J Virol* 2001;75(2):717–25. DOI: 10.1128/JVI.75.2.717-725.2001.
 31. Rodriguez-Manzanet R., DeKruyff R., Kuchroo V.K., Umetsu D.T. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev* 2009;229(1):259–70. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00772.x.
 32. Meyers J.H., Sabatos C.A., Chakravarti S., Kuchroo V.K. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases. *Trends Mol Med* 2005;11(8):362–9. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.06.008.
 33. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111(7):927–30. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01201-1.
 34. Cohen H.T., Francis J., McGovern F.J. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477–90. DOI: 10.1056/NEJMra043172.
 35. Vilà M.R., Kaplan G.G., Feigelstock D. et al. Hepatitis A virus receptor blocks cell differentiation and is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Int* 2004;65(5):1761–73. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00601.x.
 36. Kaplan G., Totsuka A., Thompson P. et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996;15(16):4282–96. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x.
 37. Cuadros T., Trilla E., Sarró E. et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res* 2014;74(5):1416–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1671.
 38. Jung J.E., Lee H.G., Cho I.H. et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J* 2005;19(10):1296–8. DOI: 10.1096/fj.04-3099ffe.
 39. Martin T.A. The role of tight junctions in cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 2014;36:224–31. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.008.
 40. Martin T.A., Harrison G.M., Mason M.D., Jiang W.G. HAVCR-1 reduces the integrity of human endothelial tight junctions. *Anticancer Res* 2011;31(2):467–73.
 41. Dong Y.C., Wu B., Wang J.D. et al. Expression and clinical significance of kidney injury molecule-1 in renal epithelial neoplasms. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2010;39(1):35–9.
 42. Mijuskovic M., Stanojevic I., Milovic N. et al. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2018;50(1):63–70. DOI: 10.1007/s11255-017-1724-6.
 43. Shalabi A., Abassi Z., Awad H. et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013;31(6):1541–5. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
 44. Lin F., Zhang P.L., Yang X.J. et al. Human kidney injury molecule-1 (hKIM-1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing renal cell carcinoma and ovarian clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):371–81. DOI: 10.1097/01.pas.0000213353.95508.67.
 45. Dent J., Hall G.D., Wilkinson N. et al. Cytogenetic alterations in ovarian clear cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Br J Cancer* 2003;88(10):1578–83. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600896.
 46. Sangoi A.R., McKenney J.K., Brooks J.D. et al. Evaluation of putative renal cell carcinoma markers PAX-2, PAX-8, and hKIM-1 in germ cell tumors: a tissue microarray study of 100 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(5):451–3. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31824bb404.
 47. Liu L., Song Z., Zhao Y. et al. HAVCR-1 expression might be a novel prognostic factor for gastric cancer. *PLoS One* 2018;13(11):0206423. DOI: 10.1371/journal.pone.0206423.
 48. Telford E.J., Jiang W.G., Martin T.A. HAVCR-1 involvement in cancer progression. *Histol Histopathol* 2017;32(2):121–8. DOI: 10.14670/HH-11-817.
 49. Wang Y., Martin T.A., Jiang W.G. HAVCR-1 expression in human colorectal cancer and its effects on colorectal cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res* 2013;33(1):207–14.
 50. Seibert F.S., Sitz M., Passfall J. et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1255–62. DOI: 10.1159/000492407.
 51. Zhao X., Zhang Y., Li L. et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol* 2011;34(3):268–80. DOI: 10.1159/000330187.
 52. De Carvalho J.A., Tatsch E., Hausen B.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2016;49(3):232–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016.
 53. Waikar S.S., Sabbiseti V., Årnlöv J. et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1460–70. DOI: 10.1093/ndt/gfw203.
 54. Sun I.O., Santelli A., Abumoad A. et al. Loss of renal peritubular capillaries in hypertensive patients is detectable by urinary endothelial microparticle levels. *Hypertension* 2018;72(5):1180–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11766.
 55. Dallatu M.K., Nwokocho E., Agu N. et al. The role of hypoxia-inducible factor/prolyl hydroxylation pathway in deoxycorticosterone acetate/salt hypertension in the rat. *J Hypertens (Los Angel)* 2014;3(6). DOI: 10.4172/2167-1095.1000184.
 56. Kandhare A.D., Patil M.V., Bodhankar S.L. L-Arginine attenuates the ethylene glycol induced urolithiasis in in nephrectomized hypertensive rats: role of KIM-1, NGAL, and NOS. *Ren Fail* 2015;37(4):709–21. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1011967.
 57. Lacquaniti A., Donato V., Pintaudi B. et al. “Normoalbuminuric” diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol* 2013;50(6):935–42. DOI: 10.1007/s00592-013-0485-7.
 58. Humphreys B.D., Xu F., Sabbiseti V. et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123(9):4023–35. DOI: 10.1172/JCI45361.
 59. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371(1):58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243.
 60. Dubin R.F., Judd S., Scherzer R. et al. Urinary tubular injury biomarkers are associated with ESRD and death in the REGARDS study. *Kidney Int Rep* 2018;3(5):1183–92. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.05.013.
 61. Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю. и др. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2016;88(6):51–7.

- DOI: 10.17116/terarkh201688651-57. [Brovko M.Yu., Pulin A.A., Kustova T.Yu. et al. Significance of the determination of urinary excretion of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the assessment of the activity and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88(6):51–7. (In Russ.)].
62. Lieberthal J.G., Cuthbertson D., Carette S. et al. Urinary biomarkers in relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2013;40(5):674–83. DOI: 10.3899/jrheum.120879.
 63. Xu P.C., Zhang J.J., Chen M. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3229–36. DOI: 10.1093/ndt/gfr023.
 64. Fahmy N., Sener A., Sabbiseti V. et al. Urinary expression of novel tissue markers of kidney injury after ureteroscopy, shockwave lithotripsy, and in normal healthy controls. *J Endourol* 2013;27(12):1455–62. DOI: 10.1089/end.2013.0188.
 65. Urbschat A., Gauer S., Paulus P. et al. Serum and urinary NGAL but not KIM-1 raises in human postrenal AKI. *Eur J Clin Invest* 2014;44(7):652–9. DOI: 10.1111/eci.12283.
 66. Arany L., Safirstein R.L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23(5):460–4.
 67. Horie S., Oya M., Nangaku M. et al. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(1):210–44. DOI: 10.1007/s10157-017-1448-z.
 68. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1315–25. DOI: 10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85.
 69. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F. et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA–EMEA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):455–62. DOI: 10.1038/nbt.1625.
 70. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(8):450–62. DOI: 10.1038/nrneph.2009.97.
 71. Mohamad M.A., Mohamad R.A., Fatemeh A., Mohamad R.S. Histological study of toxic effects of cisplatin single dose injection on rat kidney. *Gene Cell Tissue* 2014;1:21536. DOI: 10.17795/gct-21536.
 72. Kokura K., Kuromi Y., Endo T. et al. A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med* 2016;18(10):273–81. DOI: 10.1002/jgm.2925.
 73. Park E.J., Kwon H.K., Choi Y.M. et al. Doxorubicin induces cytotoxicity through upregulation of pERK-dependent ATF3. *PLoS One* 2012;7(9):44990. DOI: 10.1371/journal.pone.0044990.
 74. Tekce B.K., Uyeturk U., Tekce H. et al. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem* 2015;52(Pt 1):88–94. DOI: 10.1177/0004563214528312.
 75. Shinke H., Masuda S., Togashi Y. et al. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(5):989–96. DOI: 10.1007/s00280-015-2880-y.
 76. Abdelsalam M., Elmorsy E., Abdelwahab H. et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2018;19(1):219. DOI: 10.1186/s12882-018-1022-2.
 77. Carvalho Pedrosa D., Macedo de Oliveira Neves F., Cavalcante Meneses G. et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2207–13. DOI: 10.1007/s00467-015-3178-3.
 78. Sinha V., Vence L.M., Salahudeen A.K. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Investig Med* 2013;61(3):564–8. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31828233a8.
 79. Pianta T.J., Succar L., Davidson T. et al. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol Lett* 2017;268:63–70. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.01.001.

Вклад авторов

М.П. Солохина, Н.В. Маршутина, И.И. Алентов, К.Ю. Кануков, К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных подглав текста рукописи;

Н.С. Сергеева: идея и разработка дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных подглав текста рукописи;

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна, научное редактирование текста.

Authors' contributions

M.P. Solokhina, N.V. Marshutina, I.I. Alentov, K.Yu. Kanukov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's them, writing individual sub-chapters of the manuscript;

N.S. Sergeeva: idea and design development, reviewing of publications of the article's them, writing individual sub-chapters of the manuscript;

B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: idea and design development, scientific text editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.П. Солохина/M.P. Solokhina: <https://orcid.org/0000-0003-0676-600X>

Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

И.И. Алентов/I.I. Alentov: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

К.М. Нюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 30.04.2019. **Принята к публикации:** 14.06.2019.

Article received: 30.04.2019. **Accepted for publication:** 14.06.2019.