

# МОЛЕКУЛА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК 1 (KIM-1): МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГЛИКОПРОТЕИН И БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.3.08

УДК 612.398.145.3:616.61

Поступила 21.08.2020 г.



**Т.А. Кармакова**, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения<sup>1</sup>;

**Н.С. Сергеева**, д.б.н., профессор, зав. отделением прогноза эффективности консервативного лечения<sup>1</sup>; профессор кафедры биологии<sup>2</sup>;

**К.Ю. Кануков**, врач-уролог урологического отделения с химиотерапией<sup>1</sup>;

**Б.Я. Алексеев**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке<sup>3</sup>;

**А.Д. Каприн**, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2-й Боткинский проезд, 3, Москва, 125284;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, ул. Королева, 4, Обнинск, 249036

KIM-1 (молекула повреждения почек 1) — трансмембранный гликопротеин, известный также как HAVcr-1 и TIM-1, принадлежит к семейству белков T-cell immunoglobulin domain mucin domain family (TIM). Гликопротеины TIM представлены на иммунных клетках и участвуют в регуляции иммунных реакций. KIM-1 отличается от других членов своего семейства тем, что экспрессируется не только иммунокомпетентными клетками, но и клетками эпителия. Опосредованные KIM-1 клеточные и гуморальные эффекты вовлечены в самые разнообразные физиологические и патофизиологические процессы в организме.

В настоящем обзоре представлено современное понимание механизмов, которые определяют участие KIM-1 в вирусной инвазии, в регуляции иммунного ответа, в адаптивных реакциях эпителия почки на острое ишемическое или токсическое повреждение, в прогрессировании хронических почечных заболеваний и развитии рака почки. Проанализированы данные клинических исследований, демонстрирующие связь экспрессии KIM-1 с вирусными заболеваниями и иммунными нарушениями. Рассмотрены предполагаемые аспекты использования KIM-1 в качестве урологического или серологического маркера при почечных и сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** KIM-1; HAVcr-1; TIM-1; регуляция иммунных реакций; острое повреждение почек; хроническая почечная недостаточность; сердечная недостаточность; почечно-клеточный рак.

**Как цитировать:** Karmakova T.A., Sergeeva N.S., Kanukov K.Yu., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(3): 64–80, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.08>

Для контактов: Кармакова Татьяна Анатольевна, e-mail: [prognoz.06@mail.ru](mailto:prognoz.06@mail.ru)

## Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review)

**T.A. Karmakova**, DSc, Leading Researcher, Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy<sup>1</sup>;

**N.S. Sergeeva**, DSc, Professor, Head of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy<sup>1</sup>; Professor, Department of Biology<sup>2</sup>;

**K.Yu. Kanukoev**, Urologist, Department of Urology with Chemotherapy<sup>1</sup>;

**B.Ya. Alekseev**, MD, DSc, Professor, Deputy General Director for Science<sup>3</sup>;

**A.D. Kaprin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director<sup>3</sup>

<sup>1</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

KIM-1 (kidney injury molecule 1) is a transmembrane glycoprotein also known as HAVcr-1 and TIM-1 belongs to the T-cell immunoglobulin and mucin domain family (TIM) of proteins. TIM glycoproteins are presented on the immune cells and participate in the regulation of immune reactions. KIM-1 differs from other members of its family in that it is expressed not only by immunocompetent cells but epithelial cells as well. Cellular and humoral effects mediated by KIM-1 are involved in a variety of physiological and pathophysiological processes.

Current understanding of the mechanisms determining the participation of KIM-1 in viral invasion, the immune response regulation, adaptive reactions of the kidney epithelium to acute ischemic or toxic injury, in progression of chronic renal diseases, and kidney cancer development have been presented in this review. Data of clinical researches demonstrating the association of KIM-1 with viral diseases and immune disorders have also been analyzed. Potential application of KIM-1 as urinary or serological marker in renal and cardiovascular diseases has been considered.

**Key words:** KIM-1; HAVcr-1; TIM-1; regulation of immune reactions; acute kidney injury; chronic renal failure; heart failure; renal cell carcinoma.

### Введение

Биологические маркеры — измеряемые молекулярные, биохимические или структурные показатели состояния клеток, тканей и органов, которые сегодня благодаря развитию биомедицинских технологий широко используются в практической медицине, доклинических и экспериментальных исследованиях.

Сравнительно недавно в число таких маркеров вошел мембранный гликопротеин KIM-1, известный также как HAVcr-1 и TIM-1.

В 1996 г. G. Kaplan и соавт. [1] впервые описали муциноподобный мембранный гликопротеин I типа, гомологичный белкам семейства иммуноглобулинов, который способствовал проникновению вируса гепатита А в культивируемые клетки почки зеленой африканской мартышки. Данный гликопротеин получил название HAVcr-1 (hepatitis A virus cellular receptor 1). Последовательность ДНК, гомологичная *havcr-1*, была обнаружена и в геноме человека [1].

В 1998 г. T. Ichimura и соавт. [2] при изучении пост-ишемической репарации почечного эпителия у крыс идентифицировали ген *Kim-1* (kidney injury molecule 1), высокая экспрессия которого была характерна для клеток эпителия поврежденных проксимальных почеч-

ных канальцев. Этот ген оказался полным гомологом *HAVcr-1* [2].

В 2001 г. J.J. McIntire и соавт. [3] обнаружили в геноме линии мышей, устойчивых к развитию астматической реакции, кластер, контролирующей гиперреактивность респираторного эпителия (T-cell and airway phenotype regulator, *Tapr*). Группа генов, входящих в данный кластер, была выделена в отдельное семейство — TIM (T-cell immunoglobulin and mucin domain family), названное по структурному сходству кодируемых ими белков. Один из генов этого семейства — *Tim-1* — оказался близким гомологом *Kim-1* у крыс и HAVcr-1 у человека и приматов [3]. В последующем у мышей было идентифицировано восемь белков-членов семейства TIM (TIM-1, ..., -8), у крыс — шесть белков (TIM-1, ..., -6), у человека — три белка: TIM-1 (KIM-1), TIM-3 и TIM-4 [4].

В настоящее время в биоинформационных базах ген *HAVcr-1* носит историческое наименование, а в публикациях его продукт сохраняет название, общепринятое в соответствующей области исследования, — HAVcr-1, KIM-1 или TIM-1 (CD365).

Гликопротеины семейства TIM преимущественно экспрессируются на клетках иммунной системы и вовлечены в разнообразные физиологические и

патологические процессы, связанные с регуляцией иммунных реакций [5]. KIM-1, в отличие от других членов семейства TIM, представлен не только на лимфоцитах, но и в некоторых типах эпителиальных клеток, что определяет разнообразные проявления его функциональной активности.

В данном обзоре систематизированы известные на сегодняшний день сведения о физиологических и патофизиологических свойствах HAVcr-1/KIM-1/TIM-1, а также изучены возможные аспекты применения этого гликопротеина в качестве маркера в клинических исследованиях.

### Строение молекулы KIM-1

В геноме человека *HAVcr-1* (Gene ID: 26762) расположен на длинном плече 5-й хромосомы в локусе 5q33.3 и содержит 11 экзонов. Варианты KIM-1, образующие в результате альтернативного сплайсинга мРНК, могут содержать от 334 до 401 аминокислот, при этом мол. масса гликопротеина варьирует от 36 до 44 кДа [6, 7]. Мол. масса зрелой (полностью гликозилированной) молекулы KIM-1 достигает 104 кДа [6].

KIM-1 локализуется на плазматической мембране, образуя внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены (см. рисунок) [8]. Внеклеточная часть KIM-1 включает в себя глобулярный домен, подобный варибельному фрагменту иммуноглобулинов (IgV), муциноподобную последовательность и короткий пептидный сегмент.

Ключевой особенностью структуры IgV-домена KIM-1 является наличие в ней гидрофобного «кармана» (metal-ion-dependent ligand binding site, MILIBS), способного связывать сигнальный фосфолипид

фосфатидилсерин (ФС) [9]. В норме ФС локализуется на внутренней стороне плазматической мембраны клеток, а при индукции апоптоза перемещается на внешнюю сторону мембраны. Это служит сигналом для поглощения погибающих клеток макрофагами и клетками эпителия [10]. Считается, что благодаря способности взаимодействовать с ФС KIM-1 в клетках эпителия может выполнять функцию scavenger-рецептора («рецептора-уборщика»), опосредуя *in situ* элиминацию клеточного дебриса при повреждении ткани [11]. В число потенциальных лигандов, связывание с которыми опосредовано IgV-доменом, также входят гликопротеины семейства TIM [12, 13], окисленные липопротеины низкой плотности [14], P-селектин [15] и конъюгированный билирубин крови [16].

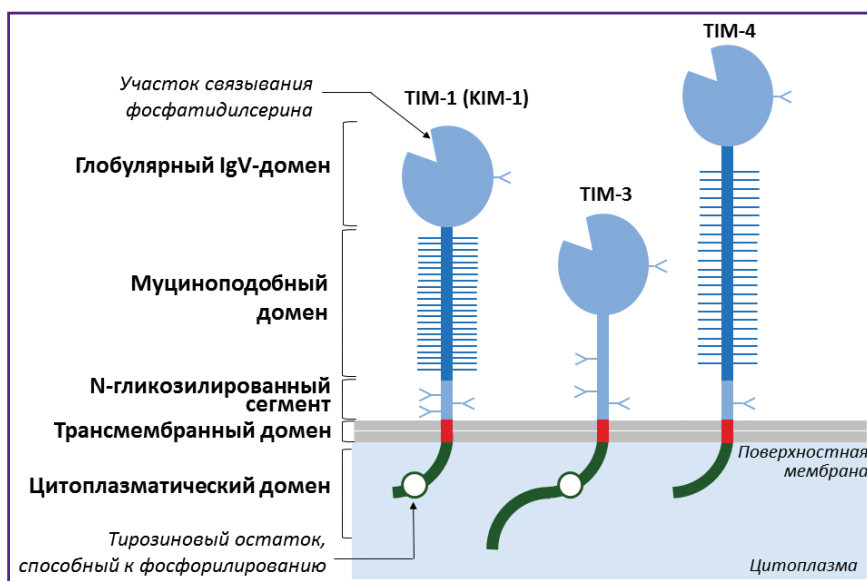
Высокогликозилированный муциноподобный домен, самая массивная часть KIM-1, содержит тандемные повторы аминокислот и сайты O-гликозилирования. Для него не описано специфических функциональных свойств, однако исследователи предполагают, что организация данного сегмента молекулы важна для взаимодействия KIM-1 с лигандами [8, 17]. У приматов этот домен характеризуется высоким генетически детерминированным полиморфизмом [18].

Короткий пептидный сегмент, который располагается непосредственно у мембраны, содержит сайты N-гликозилирования и участки, чувствительные к действию металлопротеиназ. В результате протеолитического отщепления внеклеточная часть KIM-1 сбрасывается с поверхности клетки и образуется свободная форма KIM-1 с мол. массой около 90 кДа, которая определяется в плазме крови и в моче [6].

Цитоплазматический домен KIM-1 — варибельный короткий полипептид, различающийся в структурных вариантах KIM-1 [6]. В эпителии почек и в лимфоцитах этот домен способен к фосфорилированию, что определяет возможность участия KIM-1 в передаче внутриклеточных сигналов [6, 17].

### Экспрессия KIM-1 в тканях

В нормальных тканях человека экспрессия мРНК, кодирующей белок HAVcr-1, характеризуется выраженной органной специфичностью [19]. Наибольшее количество транскриптов *HAVcr-1* обнаружено в ткани почки, меньшее, но значимое — в ткани яичка, в остальных тканях специфические транскрипты определялись в следовых количествах. Современные данные, полученные методом глубокого секвенирова-



Схематичное строение гликопротеинов семейства TIM (по материалам V.K. Kuchroo и соавт. [8])

ния транскриптома, подтверждают, что содержание транскриптов *HAVcr-1* в ткани почки в десятки раз превышает таковое в большинстве других органов и тканей [7]. Значимые количества мРНК *HAVcr-1* обнаруживаются в ткани поперечной ободочной и прямой кишки, в семенниках, а также в лейкоцитах периферической крови [7].

Иммуногистохимические исследования с использованием поликлональных антител к рекомбинантному *HAVcr-1*, демонстрируют слабое или умеренное цитоплазматическое окрашивание в клетках эпителия канальцев почки и уротелии, в железах тонкого и толстого кишечника, эпителии желчных протоков печени и желчного пузыря, бронхиальном эпителии, эндометрии и др. [7]. Кроме того, *HAVcr-1* выявляется в олигодендроцитах головного мозга человека и миоцитах скелетной мышечной ткани. Таким образом, *HAVcr-1* экспрессируется практически во всех органах и тканях человека, однако в норме уровень его экспрессии низкий.

### КИМ-1 и вирусная инфекция

Гликопротеины семейства TIM могут служить «входными воротами» для вирусной инфекции благодаря тому, что оболочечные и псевдооболочечные вирусы для проникновения в клетку используют способность IgV-домена белков семейства TIM связывать ФС [20]. Частицы вируса при высвобождении из погибающих клеток захватывают фрагменты поверхностной мембраны клетки-хозяина, содержащие ФС (апоптотическая мимикрия) [21]. Взаимодействие ФС в составе вирусной оболочки с молекулами TIM-1 способствует прикреплению вирионов к поверхности других клеток-мишеней и облегчает их интернализацию [20].

Показано, что TIM-1 опосредует проникновение в клетки вирусов гепатита А и С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов Эбола, Марбург и денге, вируса японского энцефалита [20]. Влияние TIM-1 на патогенез вирусных заболеваний подтверждается тем, что некоторые его полиморфизмы ассоциированы с подверженностью или, напротив, невосприимчивостью к ВИЧ-инфекции [22], инфекции филовирусами [23], возбудителями вирусного гепатита [24, 25]. В экспериментальных исследованиях установлено, что «цитокиновый шторм» — массивный выброс провоспалительных медиаторов, который развивается при инфицировании вирусом Эбола, индуцируется при ФС-опосредованном взаимодействии вируса с TIM-1 на поверхности Т-лимфоцитов. Блокирование ФС снижает связывание вируса с клетками *in vitro*, а мыши, нокаутные по TIM-1, выживают при смертельном заражении вирусом [26].

В то же время роль TIM-1 в развитии, например, ВИЧ-инфекции неоднозначна: с одной стороны, экспрессия TIM-1 усиливает интернализацию вируса, с другой — тот же TIM-1 блокирует высвобождение

частиц вируса из клетки, связывая и аккумулируя вирусные агрегаты у клеточной поверхности, т.е. превращает клетку в своеобразную «ловушку» для вируса [27].

Исследователи предполагают, что высокий полиморфизм гена *HAVcr-1* у приматов может быть следствием эволюционной дивергенции механизмов адаптации к вирусным инфекциям и аллергическим реакциям у млекопитающих [18].

### КИМ-1 и иммунные реакции

КИМ-1/TIM-1, представленный на лимфоцитах, принимает участие в формировании как иммуностимулирующих, так и иммуносупрессорных реакций. Характер иммунных эффектов, опосредованных TIM-1, зависит от несущих его клеток, взаимодействующих с ним лигандов и их концентрации, а также от клеточного микроокружения [12, 17, 28]. На реализацию иммунных реакций, в которые вовлечен TIM-1, оказывает влияние кооперативное участие в них других гликопротеинов семейства TIM. При этом TIM-4 выступает как костимулирующий фактор в клеточных взаимодействиях, а TIM-3 является инструментом реципрокной регуляции интенсивности связанных с TIM-1 реакций врожденного и приобретенного иммунного ответа [29].

Установлено, что TIM-1 вовлечен в регуляцию Т-клеточного иммунитета, определяя дифференцировку и клональную экспансию Т-хелперов и соответствующую поляризацию иммунного ответа в сторону преобладания Th2-, Th1- или Th17-опосредованных эффектов [30]. Активация TIM-1 под действием его агонистов приводит к развитию быстрого провоспалительного ответа *in vitro* и *in vivo* [31, 32].

TIM-1 тесно связан с образованием рецепторного TCR-комплекса, который отвечает за распознавание Т-лимфоцитами антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости [33]. В наивных лимфоцитах TIM-1 преимущественно содержится в эндосомах, а при действии активирующего стимула транспортируется на поверхность клетки и концентрируется в области иммунного синапса [34]. Фосфорилирование цитоплазматического домена TIM-1 в составе TCR-комплекса является частью активации каскада сигнального пути PI3K/AKT [35]. Лиганды, с высокой аффинностью взаимодействующие с TIM-1, например ФС, связывают гликопротеин, экспонированный на поверхностной мембране, и тем самым могут снижать его вклад в активацию Т-клетки [34].

Взаимодействуя с Р-селектином, TIM-1 способен участвовать в процессах адгезии и перемещения лейкоцитов в ходе развития реакций воспаления [36]. Действуя как рецептор ФС, TIM-1 способствует фагоцитозу апоптотических клеток макрофагами, что сдерживает аутоиммунные реакции [9], а также активирует инвариантные NKT-клетки [31].



Большинство сведений о роли TIM-1 в регуляции иммунных реакций получены в исследованиях на животных (мышях). Однако регуляция, а возможно, и функции TIM-1 у грызунов и приматов могут существенно отличаться [33]. Так, локус *Tapr* у мышей содержит 8 генов. Пять из них отсутствуют у человека, включая ген *Tim-2*, кодирующий гликопротеин, который действует как ингибитор TIM-1-опосредованных сигналов. Помимо этого, белки семейства TIM способны связывать разные естественные лиганды [30], вследствие чего предусмотреть интегральный результат этих взаимодействий в модельных исследованиях проблематично.

Роль TIM-1 в регуляции иммунных реакций у человека косвенно подтверждается тем, что генетические полиморфизмы TIM-1 в некоторых этнических популяциях ассоциированы с бронхиальной астмой [37–40] и системной красной волчанкой [41], коррелируют с интенсивностью воспалительных реакций и тяжестью течения внебольничной пневмонии у детей [42].

Наибольший интерес к TIM-1 в иммунологических исследованиях связан с его ролью в физиологии регуляторных клеток. Показано, что взаимодействие TIM-1 с лигандами-агонистами является стимулирующим фактором для супрессорных Т-регуляторных клеток (Treg) [43], а сниженная экспрессия TIM-1 на Treg-клетках отмечена у больных сахарным диабетом I типа [44]. Экспрессия TIM-1 характерна для одной из субпопуляций В-регуляторных клеток (Breg), продуцирующих интерлейкин-10 — основной негативный регулятор воспалительного ответа [45, 46]. В клинических исследованиях выявлена корреляция между высоким содержанием TIM-1-положительных (TIM-1<sup>+</sup>) В-клеток в периферической крови и благоприятным прогнозом заболевания у больных острым респираторным дистресс-синдромом [47]. Сниженное по сравнению со здоровыми донорами количество TIM-1<sup>+</sup> Breg-клеток в периферической крови отмечается у больных прогрессирующим системным склерозом [48]. Повышенная экспрессия TIM-1 на Breg-клетках, коррелирующая с тяжестью заболевания, описана при миастении Гравис [49].

Особое внимание привлечено к TIM-1<sup>+</sup> Breg-клеткам в связи с возможным их участием в подавлении противоопухолевых иммунных реакций. Так, у больных гепатоцеллюлярной карциномой относительное содержание TIM-1<sup>+</sup> В-клеток в периферической крови и в ткани опухоли статистически значимо выше, чем в крови здоровых доноров и в неопухолевой ткани печени соответственно [50, 51]. Аналогичная тенденция выявлена при раке легкого [51]. Степень инфильтрации TIM-1<sup>+</sup> В-клетками ткани карциномы печени прямо коррелирует со стадией заболевания и ранним рецидивом опухоли после хирургического лечения [51].

В целом TIM-1 сегодня причисляют к критическим контрольным точкам регуляции иммунного гомеостаза, которые могут служить мишенями для терапевтического воздействия, в том числе нацеленного

на активацию противоопухолевых иммунных реакций [52–54].

### KIM-1 при остром повреждении почек

Острое повреждение почек (ОПП) может быть следствием шокового состояния и острой сердечно-сосудистой недостаточности, токсического, воспалительного или септического поражения, обструкции мочевыводящих путей [55]. Наиболее частой причиной ОПП является ишемия [56], приводящая к гибели и отслаиванию от базальной мембраны клеток канальцевого эпителия. ОПП представляет собой потенциально обратимое нарушение, так как эпителий почечных канальцев обладает высокой способностью к восстановлению. Сохранившие жизнеспособность клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход, пролиферируют и мигрируют в участки оголенной базальной мембраны, где возвращаются к дифференцированному эпителиальному фенотипу [57].

Исследования на различных моделях ОПП у крыс показывают, что экспрессия KIM-1 на апикальной поверхности клеток эпителия проксимальных канальцев почки индуцируется ишемией и токсическим поражением [2, 58]. Т. Ichimura и соавт. [2] первыми предположили, что данное явление связано с процессами регенерации почечного эпителия. В последующем P.L. Zhang и соавт. [59] установили прямую связь между повышенной экспрессией KIM-1 в ткани трансплантированной почки и ее функциональным восстановлением. Таким образом, увеличение продукции KIM-1 в клетках проксимальных канальцев при ОПП, по-видимому, носит адаптивный характер, являясь не только маркером повреждения, но и отражением активности процессов репарации [59].

Исследования на животных и культурах клеток свидетельствуют о том, что при ОПП KIM-1 непосредственно вовлечен в процессы сохранения и восстановления структурно-функциональной целостности эпителия проксимальных отделов нефрона [14, 60]. Предполагают, что, обладая свойством рецептора ФС, KIM-1 может индуцировать фагоцитоз остатков погибающих клеток, тем самым поддерживая очищение просвета проксимальных канальцев от клеточного дебриса и снижая вероятность нарушения потока гломерулярного фильтрата [14]. Повышение экспрессии KIM-1 на поверхности клеток эпителия проксимальных канальцев индуцируется присутствием в гломерулярном фильтрате альбумина [61]. При этом KIM-1 способен захватывать альбумин из первичной мочи и увлекать его внутрь клетки, что дополняет основные рецепторные механизмы реабсорбции белка в почках при тяжелой протеинурии [61].

Повышенная экспрессия KIM-1 в клетках проксимальных почечных канальцев ингибирует пролиферацию и активность эффекторных Т-клеток и приводит

к увеличению содержания в ткани почки Treg-клеток, что обеспечивает местное формирование условий иммунной толерантности и предотвращает развитие аутоиммунных реакций [60]. Показано, что захват апоптотических телец клетками почечного эпителия индуцирует взаимодействие цитоплазматического домена KIM-1 с белком p85. Это стимулирует аутофагию и подавляет активность фактора транскрипции NFκB, отвечающего за продукцию клеткой провоспалительных цитокинов [60, 62]. Кроме того, цитоплазматический домен KIM-1 способен влиять на активность G-белка — плейотропного регулятора внутриклеточных сигнальных процессов, что снижает вероятность повреждения клеток при ишемии и гипоксии [63]. Повышенная продукция KIM-1 может приводить к уменьшению внутриклеточного содержания ядерного рецептора Nur77 — индуктора апоптоза, тем самым препятствуя программируемой гибели клеток и повышая их выживаемость в стрессорных условиях [64]. Показано также, что экспрессия KIM-1 способствует миграции и пролиферации дедифференцированных клеток в регенерирующем почечном эпителии [65].

Протеолитическое отщепление внеклеточного домена KIM-1, которое происходит в клетках почечного эпителия в норме, определяет базовый уровень гликопротеина в моче. Этот процесс многократно усиливается при повреждении клеток. Стимулами для усиления слушивания KIM-1 могут служить наличие в моче сывороточного альбумина, продукция иммунными клетками TNF-α, а также активные формы кислорода [66]. Показано, что свободная форма KIM-1 взаимодействует с интегрином на апикальной поверхности клеток, что может предотвращать агрегацию отслоившихся клеток и уменьшать риск обструкции канальцев [67].

В условиях, когда происходит гибель клеток почечного эпителия, растворимый KIM-1 вместе с жидкостью может увлекаться в интерстиций и оттуда попадать в кровоток [68]. Увеличение концентрации KIM-1 в крови наряду с повышением его содержания в моче также может отражать поражение тубулярного аппарата почки [69].

KIM-1 обладает свойствами идеального маркера повреждения эпителия проксимальных почечных канальцев [70]: в нормальной почке экспрессия KIM-1 определяется в следовых количествах; при ишемическом или токсическом поражении почки наблюдается активация синтеза KIM-1 в клетках поврежденных канальцев и увеличение его экспрессии на апикальной мембране клеток; сбрасывание KIM-1 с поверхности клеток приводит к значительному увеличению его содержания в моче и/или в циркулирующей крови. По данным экспериментальных исследований на животных, экспрессия KIM-1 в клетках эпителия проксимальных канальцев почки, а также его концентрация в моче и плазме крови коррелируют с тяжестью патологического процесса в почках [70]. При этом повышение уровня KIM-1

в моче (uKIM-1) является более чувствительным показателем ОПП, чем снижение клиренса креатинина или альбуминурия. Подчеркивается, что усиленная экскреция KIM-1 с мочой высокоспецифична для состояний, обусловленных поражением почек, так как благодаря большой молекулярной массе свободный KIM-1, поступающий в кровь из внепочечных источников, не фильтруется далее через гломерулярный барьер. Более того, ни одна другая ткань организма не продуцирует KIM-1 в количествах, способных существенно повлиять на его содержание в моче [70].

В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) включили uKIM-1 в число маркеров нефротоксичности лекарственных средств на этапе доклинических испытаний [71]. Это послужило толчком к расширению сферы изучения uKIM-1 и его содержания в плазме или сыворотке крови (pKIM-1 или sKIM-1) [72]. По данным метаанализа, обобщающего результаты клинических исследований за период с 2008 по 2013 г., чувствительность и специфичность uKIM-1 как предиктора развития ОПП составили 81,8 и 83,8% соответственно [73]. KIM-1 как маркер повреждения почек оказался перспективным в трансляционных исследованиях у грызунов [69, 74], собак [75], кошек [76] и рыбок *Danio rerio* [77].

Многочисленные публикации убедительно свидетельствуют о том, что повышение уровня uKIM-1 — надежный показатель нефротоксичности лекарственного лечения. Известно, что применение химиотерапевтических препаратов у онкологических больных может не только приводить к развитию ОПП, но и провоцировать хроническое почечное заболевание [78]. Классическими показателями индуцированной лекарственными нефротоксичности считаются концентрация азота мочевины в крови и клиренс креатинина, которые характеризуют фильтрационную активность нефронов. Однако при использовании, например, цисплатина, доксорубицина или метотрексата гломерулярная функция почки страдает сравнительно мало, а основные повреждения наблюдаются в эпителии проксимальных канальцев, в наибольшей степени аккумулирующих эти препараты [79]. По данным ряда клинических исследований [80, 81], uKIM-1 является высокочувствительным и специфичным маркером нефротоксичности, индуцированной цисплатином, и превосходит в этом отношении другие, как классические, так и новые уронологические маркеры.

У носителей ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, определение уровня uKIM-1 признано целесообразным для диагностики нарушений функции почек, оценки вероятности прогрессии почечной недостаточности и риска связанной с этим летальности [82]. Установлено повышение uKIM-1 при ОПП, вызванном лечением ванкомицином [83], адефовиром [84] и передозировкой парацетамола [85].

Результаты нескольких исследований показали,

что uKIM-1 — ранний маркер ОПП, индуцированного введением контрастирующего вещества у больных, которым выполняется коронарная или периферическая ангиография [86, 87], а rKIM-1 может служить прогностическим маркером развития на этом фоне хронического поражения почек [88].

Особый интерес представляют данные о возможности использования uKIM-1 в качестве неинвазивного маркера для оценки функциональной состоятельности трансплантированной почки [89]. Неизбежная при пересадке органа ишемия приводит к выраженным в той или иной степени повреждениям почечной ткани, которые сопровождаются увеличением экспрессии KIM-1 в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев. При исследовании образцов биопсий выявлена прямая корреляция между экспрессией KIM-1 в ткани аллогraftов почек и фиброзом [90] и обратная корреляция с состоянием тубулярно-эпителия [91]. Показано, что повышение uKIM-1 и sKIM-1 сопровождается острым или отсроченным отторжением аллогraftа [92] и на несколько месяцев опережает появление клинических признаков острого нарушения функции почки [93].

Существуют данные, указывающие на то, что uKIM-1 коррелирует с развитием ОПП при сепсисе [94], а увеличение sKIM-1 является предиктором обострения инфекций мочевыводящих путей у детей [95]. При врожденном сужении мочеточников у детей определение uKIM-1 в сочетании с NGAL белка RBP в моче может быть полезным для мониторинга состояния почек и при принятии решения о необходимости хирургического вмешательства [96].

### KIM-1 при хронических заболеваниях почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) является естественным исходом большинства нефропатий и может быть спровоцирована острым и рецидивирующим поражением почек различной этиологии [97]. Основным патогенетическим механизмом прогрессирования ХБП является состояние хронической гипоксии, которое возникает вследствие структурно-функциональных нарушений в сети постгломерулярных капилляров, избыточной активности ренин-ангиотензиновой системы, компенсаторного повышения потребления кислорода клетками почечной ткани в условиях нарастающей дисфункции клубочков и окислительного стресса [98]. Хроническая гипоксия ведет к склеротическому изменению клубочков и тубулоинтерстициальному фиброзу [98]. Кроме того, предполагают, что при ОПП в развитии этих нарушений важную роль может играть приобретение клетками поврежденных проксимальных канальцев мезенхимального фенотипа и выделение ими профибротических факторов [99].

Гипоксия является мощным стимулом повышения экспрессии KIM-1 в клетках проксимальных канальцев, что в свою очередь может приводить к индукции

хронического интерстициального воспаления [89, 100]. Считается, что как мембранно-связанный, так и свободный KIM-1 могут быть вовлечены в сигнальные взаимодействия между клетками поврежденных проксимальных канальцев почки и макрофагами, действуя как аутокринно-паракринный фактор в отношении эпителиальных и стромальных клеток [62, 66, 101]. В частности, показано, что взаимодействие KIM-1 с рецептором LMIR5/CD300b на резидентных миелоидных клетках приводит к выбросу цитокинов и хемокинов, которые привлекают в очаг поражения нейтрофилы. Это провоцирует усиление местных воспалительных реакций, гипоксию и повреждение клеток [102]. Повышение экспрессии KIM-1 в условиях длительной гипоксии способствует прогрессии ХБП, создавая петлю положительной обратной связи, которая завершается фиброзом интерстиция [103]. Таким образом, функциональные эффекты KIM-1 могут выступать связующим механизмом в патогенезе острых и хронических почечных нарушений.

Увеличение экспрессии KIM-1 в почечном эпителии и повышенный уровень uKIM-1 описаны при очаговом гломерулосклерозе, пролиферативном и мембранозном гломерулонефрите, IgA-нефропатии, диабетической и гипертензивной нефропатии, хронической нефропатии аллотрансплантата, волчаночном нефрите и др. [89]. Однако прогностическая значимость uKIM-1 при ХБП, по-видимому, ограничена [104, 105]. Так, F.S. Seibert и соавт. [106] не нашли достоверной связи между uKIM-1 и функциональными показателями состояния почек у пациентов с хроническими заболеваниями и связывают это с тем, что у большинства больных, вошедших в исследование, такие заболевания обусловлены преимущественным поражением клубочкового аппарата. В то же время авторы отмечают, что при IgA-нефропатии, мембранозном и волчаночном нефрите uKIM-1 обратно пропорционален скорости гломерулярной фильтрации, т.е. при некоторых хронических воспалительных поражениях почек uKIM-1 может претендовать на роль биологического маркера [106]. С этим заключением согласуются данные о корреляции uKIM-1 с тяжестью IgA-нефропатии [107], с тубулярной атрофией и тубулоинтерстициальным воспалением у больных системной красной волчанкой [108], с активностью хронического гломерулонефрита и эффективностью лечения этого заболевания [109, 110].

Анализ данных пяти когортных проспективных исследований, включавших больных атеросклерозом, диабетом, хроническими заболеваниями почек, а также пожилых лиц, относящихся к условной группе риска, показал, что увеличение uKIM-1 коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации, альбуминурией и риском развития хронической почечной недостаточности, что подтверждает тесную взаимосвязь между гломерулярной и канальцевой дисфункцией [111].



Результаты клинического исследования [112] свидетельствуют о том, что уровень uKIM-1 повышается при диабетической нефропатии, в том числе у пациентов с нормальным или незначительно повышенным альбумином в моче. Однако как маркер поражения почек у больных диабетом uKIM-1, по-видимому, не обладает значимыми преимуществами в сравнении с традиционными лабораторными параметрами [113].

Следует отметить, что увеличение уровня KIM-1 в крови при ХБП может иметь большую клиническую значимость, чем нарастание его содержания в моче. Так, у больных сахарным диабетом 1-го типа повышение KIM-1 в крови коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации, что позволяет считать этот гликопротеин ранним маркером прогрессирования почечной недостаточности [69, 114].

### KIM-1 при сердечно-сосудистых заболеваниях

Физиологическая взаимосвязь между деятельностью почек, сердца и сосудов приводит к тому, что дисфункция каждой из этих систем усугубляет нарушения во всем кардиоренальном континууме [115]. В ходе поиска новых предиктивных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что rKIM-1 отражает тяжесть состояния больных с сердечной недостаточностью [116]. У пожилых мужчин с сахарным диабетом нарастание uKIM-1 независимо от других показателей ассоциировано с риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений [117]. P. Egli и соавт. [118] в рамках клинического обследования 2060 условно здоровых лиц в возрасте от 25 лет до 41 года выявили, что в этой популяции rKIM-1 не коррелирует с показателями нарушения функции почек (креатинин и цистатин С), но статистически значимо ассоциирован с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: повышенным артериальным давлением, содержанием в крови липопротеинов низкой и высокой плотности, а также С-реактивного белка.

M.T. Wybraniec и соавт. [119] наблюдали 95 пациентов с сердечной недостаточностью в течение 12 мес после коронарной ангиографии и установили, что увеличение uKIM-1 после выполнения этой диагностической процедуры является независимым предиктором инфаркта или инсульта у больных в отдаленном периоде.

Некоторые исследователи считают, что возрастание uKIM-1 может служить ранним диагностическим показателем ОПП у больных, перенесших кардиологическую операцию [73], и коррелирует с длительностью острого периода почечных нарушений [120]. По другим данным [121, 122], uKIM-1 мало информативен для оценки развития почечных осложнений у больных после операций на сердце, но его увеличение ассоциировано с летальным исходом. При этом более точную прогностическую оценку возможно полу-

чить при сочетании uKIM-1 с другими маркерами поражения почек — NGAL в плазме крови и интерлейкином-18 в моче [121] или цистеином С в сыворотке крови и NGAL в моче [122]. Показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью или атеросклерозом uKIM-1 в комбинации с цистеином С может служить ранним маркером ОПП [123] и фактором риска прогрессии почечной недостаточности до терминальной стадии заболевания [124], причем прогностическая значимость uKIM-1 в рамках такой оценки превосходит другие урологические маркеры поражения почек (NAG, NGAL и L-FABP) [125].

### KIM-1 при раке почки

Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественное новообразование, исходящее из эпителия почечных канальцев. Большинство случаев первичного спорадического ПКР составляют опухоли, происходящие из клеток проксимальных канальцев почки: светлоклеточный ПКР (от 75 до 92%) и папиллярный ПКР (4–16%) [126, 127]. Реже встречается хромофобный ПКР (2,4–5,0%) [126, 127], источником роста которого считается эпителий дистальных отделов нефрона.

По результатам иммуногистохимических исследований, повышенная экспрессия KIM-1 при светлоклеточном ПКР наблюдается в 71–100% случаев, а при папиллярном ПКР — в 80–91% случаев [128–131]. Сравнительно высокая частота экспрессии KIM-1 (74%) выявлена в ткани нефробластом у детей [132]. KIM-1 крайне редко определяется в клетках хромофобного ПКР, а также доброкачественных онкоцитом [128, 131].

Предполагается, что KIM-1 может играть функциональную роль в патогенезе карцином почки и прогрессирования заболевания. По данным исследований *in vitro*, экспрессия KIM-1 в клетках эндотелия пупочной вены человека (HUVEC), трансфицированных *HAVcr-1*, повышает их разобщенность и чувствительность к действию фактора роста гепатоцитов, разрушающего межклеточные контакты [133]. Выявлено [134], что KIM-1 взаимодействует с Rho ГТФ-азой, которая регулирует динамику сборки цитоплазматического комплекса ZO-белков, поддерживающего структуру плотных контактов. Это может способствовать дезинтеграции опухолевых клеток и тем самым облегчать метастазирование.

TIM-1-опосредованная регуляция деградации ядерного рецептора Nur77 приводит к подавлению сигналов апоптоза в клетках карциномы почки человека и иммортализованных клетках почечного эпителия [64]. Этот механизм, который поддерживает целостность тубулярного почечного эпителия при ишемическом повреждении, может способствовать и выживанию опухолевых клеток.

Известно, что интерлейкин-6 (IL-6) является ключевым фактором опухоли-ассоциированного



воспаления, а коэкспрессия IL-6 и его рецептора в ткани ПКР ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у больных раком почки [135]. По данным T. Cuadros и соавт. [136], сверхэкспрессия KIM-1 в клетках карциномы почки *in vitro* коррелирует с увеличением активности их пролиферации и повышением продукции IL-6. При этом индукция экспрессии IL-6 прямым образом зависит от интенсивности сбрасывания KIM-1 с поверхности опухолевых клеток. Авторы предполагают, что свободный внеклеточный домен KIM-1 по паракринному или аутокринному механизму способен активировать сигнальную ось KIM-1/IL-6/STAT-3.

Независимо от уровня экспрессии KIM-1 в опухолевых клетках, увеличение его синтеза наблюдается в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев в неизменной ткани почки, окружающей злокачественную опухоль. Это может быть обусловлено сдавлением и ишемией ткани при прогрессирующем росте новообразования [128]. Однако T. Cuadros и соавт. [130] пришли к выводу, что при светлоклеточном варианте рака почки повышенная экспрессия KIM-1 в морфологически неизменной окружающей ткани не зависит от особенностей опухолевого роста и, по всей вероятности, отражает индивидуальную предрасположенность к развитию ПКР.

Как уже было отмечено, увеличение экспрессии KIM-1 при хронической гипоксии может поддерживать вялотекущие воспалительные реакции, а сбрасываемый внеклеточный домен KIM-1 способен взаимодействовать со стромальными элементами опухоли — клетками эндотелия, ассоциированными с опухолью миелоидными клетками и лимфоцитами. Интерстициальное воспаление служит источником факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез, а также привлекает лимфоидные и миелоидные супрессорные клетки, что приводит к подавлению реакций врожденного и приобретенного иммунитета, ингибированию активности цитотоксических лимфоцитов [137]. Таким образом, aberrантная экспрессия KIM-1 в клетках ПКР и/или в эпителии почечных канальцев в окружающей опухоль ткани может вносить определенный вклад в формирование толерантного микроокружения и ускользание опухолевых клеток от иммунного надзора.

Повышенная экспрессия KIM-1 в ткани почки при ПКР сопровождается увеличением его содержания в моче и плазме крови [128, 130, 131, 138–140]. Концентрация uKIM-1 у больных ПКР статистически значимо превышает таковую у здоровых лиц, а повышение уровня uKIM-1 коррелирует со стадией заболевания, размером и степенью дифференцировки опухоли [130, 138, 140]. После нефрэктомии концентрация uKIM-1 снижается и приближается к нормальным значениям [131, 138, 140], что указывает на опухоль как на непосредственный источник KIM-1 в моче больных.

P.L. Zhang и соавт. [131] отмечают прямую корреляцию между uKIM-1 и уровнем экспрессии KIM-1 в

опухолевых клетках. По данным других исследований [128, 141], увеличение uKIM-1 наблюдается и при хромофобном ПКР, для клеток которого экспрессия KIM-1 не характерна. Возможно, что источником повышенной концентрации KIM-1 в моче в этом случае могут служить не столько клетки ПКР, сколько окружающая опухоль измененная паренхима почки [128].

У больных светлоклеточным или папиллярным ПКР по сравнению со здоровыми донорами наблюдается статистически значимое повышение концентрации KIM-1 в плазме крови, коррелирующее с распространенностью опухолевого процесса, в то время как при хромофобном ПКР pKIM-1 практически не отличается от такового у здоровых лиц [142]. По данным многоцентрового проспективного когортного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), увеличение уровня pKIM-1 может служить предиктором риска заболевания ПКР: в группе лиц, у которых в рамках диагностического мониторинга был выявлен ПКР, средний уровень pKIM-1 в предшествующие годы был в 2,5 раза выше, чем у доноров [143]. По мнению авторов, повышенный pKIM-1 при отсутствии специфической симптоматики в 63 раза увеличивает вероятность развития злокачественного новообразования в почках в течение последующих 5 лет.

### KIM-1 при злокачественных опухолях внепочечной локализации

Сверхэкспрессию KIM-1 в клетках светлоклеточной и папиллярной карциномы почки долгое время рассматривали как уникальную особенность опухолей данной локализации. W.K. Han и соавт. [128] при иммуногистохимическом окрашивании 484 образцов тканей опухолей внепочечного происхождения с использованием моноклонального антитела АКГ7 не выявили экспрессии KIM-1 в подавляющем большинстве случаев. Эти данные в целом согласуются с оценкой уровня экспрессии KIM-1 на уровне мРНК: содержание транскриптов *HAVcr-1* в тканях рака почки в десятки раз превышает таковое в злокачественных опухолях других локализаций [7].

Впоследствии экспрессия KIM-1 описана при светлоклеточной карциноме яичника (93,8%) и эндометрия (33,3%), при карциноме толстой кишки (12,5%) [129], герминогенных опухолях (50%) [144], а также в клетках первичной лимфомы центральной нервной системы (54%) [145].

По данным, представленным на ресурсе Human Protein Atlas [7], высокая интенсивность окрашивания опухолевых клеток с анти-HAVcr-1-поликлональными антителами выявлена при раке молочной железы и желудка, а слабая или умеренно выраженная — при раке толстой кишки, поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легкого и раке яичника. Расхождения в оценке характера экспрессии HAVcr-1/KIM-1/TIM-1 в тканях могут быть обусловлены

либо разной чувствительностью методов иммунохимического анализа, либо уникальными характеристиками эпитопа, узнаваемого антителом АКГ7 [59].

Данные о клинической значимости повышенной экспрессии KIM-1 в опухолях непочечной локализации неоднозначны. Так, при раке желудка повышенная экспрессия мРНК KIM-1 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии [146]. Нокдаун *HAVcr-1* снижает активность пролиферации и колониобразования, миграцию и инвазию клеток рака желудка *in vitro* [147]. При немелкоклеточном раке легкого повышенная экспрессия KIM-1 как на уровне белка, так и на уровне мРНК также ассоциирована с худшей выживаемостью больных [148]. Инактивация TIM-1 в клетках линий рака легкого A549 и SK-MES-1 подавляет пролиферацию, миграционную активность и инвазию, а также сопровождается повышением уровня белка-супрессора опухолевого роста PTEN и ингибированием проонкогенных PI3K/Akt-сигналов [148]. В то же время в ткани рака толстой кишки сверхэкспрессия мРНК KIM-1, напротив, ассоциирована с более продолжительной общей и безрецидивной выживаемостью больных [149], а трансфекция клеток карциномы толстой кишки геном *HAVcr-1* не влияет на скорость роста и подвижность клеток *in vitro*, но снижает их способность к инвазии [149].

При всех упомянутых выше злокачественных новообразованиях не выявлено корреляции между уровнем экспрессии KIM-1 в опухолевых клетках и клинкоморфологическими особенностями заболевания, что свидетельствует о независимом прогностическом значении данного показателя.

## Заключение

Совокупность накопленных знаний формирует сегодня представление о *HAVcr-1/KIM-1/TIM-1* как о мультифункциональной эволюционно консервативной молекуле, подобной «двуликому Янусу». С одной стороны, KIM-1 вовлечен в поддержание гомеостаза, участвуя в регуляции иммунных реакций и поддерживая функциональную состоятельность эпителия почечных канальцев в условиях ишемического и токсического стресса. С другой стороны, KIM-1 используется высокопатогенными вирусами для проникновения в клетки, длительная его экспрессия в клетках проксимальных канальцев способствует развитию фибротических изменений в почках, а повышенная экспрессия в клетках почечно-клеточного рака и некоторых других злокачественных опухолей может являться фактором, провоцирующим опухолевую прогрессию. Молекулярные механизмы, которые определяют роль KIM-1 в нормальной и патологической физиологии клеток и организма в целом, равно как и способы воздействия на эти процессы, еще нуждаются в глубоком изучении. Тем не менее предикторные свойства KIM-1 как урологического

и серологического маркера при определенных видах острого и хронического поражения почек, почечно-клеточного рака, а также при сердечно-сосудистых заболеваниях уже сегодня могут быть использованы в клинической практике.

**Вклад авторов:** Т.А. Кармакова — анализ научной информации по молекулярно-биологическим и иммунологическим аспектам проблемы, написание текста соответствующих разделов; Н.С. Сергеева — разработка концепции обзора, анализ научной информации по медико-биологическим аспектам проблемы, написание текста соответствующих разделов; К.Ю. Кануков — анализ научной информации по клиническим аспектам проблемы, написание текста соответствующих разделов; Б.Я. Алексеев — критический анализ и пересмотр клинических разделов; А.Д. Каприн — критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

1. Kaplan G., Totsuka A., Thompson P., Akatsuka T., Moritsugu Y., Feinstone S.M. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996; 15(16): 4282–4296.
2. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V., Wei H., Hession C.A., Cate R.L., Sanicola M. 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): 4135–4142, <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>.
3. McIntire J.J., Umetsu S.E., Akbari O., Potter M., Kuchroo V.K., Barsh G.S., Freeman G.J., Umetsu D.T., DeKruyff R.H. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol* 2001; 2(12): 1109–1116, <https://doi.org/10.1038/ni739>.
4. Kuchroo V.K., Meyers J.H., Umetsu D.T., DeKruyff R.H. TIM family of genes in immunity and tolerance. *Adv Immunol* 2006; 91: 227–249, [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(06\)91006-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(06)91006-2).
5. Li Z., Ju Z., Frieri M. The T-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34(1): e21–e26, <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3646>.
6. Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola M., Bonventre J.V. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277(42): 39739–39748, <https://doi.org/10.1074/jbc.m200562200>.
7. The Human Protein Atlas. *HAVCR1*. URL: <https://www.proteinatlas.org/ensg00000113249-havcr1>.
8. Kuchroo V.K., Umetsu D.T., DeKruyff R.H., Freeman G.J. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(6): 454–462, <https://doi.org/10.1038/nri1111>.

9. Kobayashi N., Karisola P., Peña-Cruz V., Dorfman D.M., Jinushi M., Umetsu S.E., Butte M.J., Nagumo H., Chernova I., Zhu B., Sharpe A.H., Ito S., Dranoff G., Kaplan G.G., Casasnovas J.M., Umetsu D.T., DeKruyff R.H., Freeman G.J. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity* 2007; 27(6): 927–940, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.11.011>.
10. Günther J., Seyfert H.M. The first line of defence: insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial cells. *Semin Immunopathol* 2018; 40(6): 555–565, <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0701-1>.
11. DeKruyff R.H., Bu X., Ballesteros A., Santiago C., Chim Y.L., Lee H.H., Karisola P., Pichavant M., Kaplan G.G., Umetsu D.T., Freeman G.J., Casasnovas J.M. T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells. *J Immunol* 2010; 184(4): 1918–1930, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903059>.
12. Meyers J.H., Chakravarti S., Schlesinger D., Illes Z., Waldner H., Umetsu S.E., Kenny J., Zheng X.X., Umetsu D.T., DeKruyff R.H., Strom T.B., Kuchroo V.K. Tim-4 is the ligand for Tim-1, and the Tim-1-Tim-4 interaction regulates T cell expansion. *Nat Immunol* 2005; 6(5): 455–464, <https://doi.org/10.1038/ni1185>.
13. Wilker P.R., Sedy J.R., Grigura V., Murphy T.L., Murphy K.M. Evidence for carbohydrate recognition and homotypic and heterotypic binding by the TIM family. *Int Immunol* 2007; 19(6): 763–773, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm044>.
14. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D., Gunaratnam L., Duffield J.S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118(5): 1657–1668, <https://doi.org/10.1172/jci34487>.
15. Angiari S., Donnarumma T., Rossi B., Dusi S., Pietronigro E., Zenaro E., Della Bianca V., Toffali L., Piacentino G., Budui S., Rennert P., Xiao S., Laudanna C., Casasnovas J.M., Kuchroo V.K., Constantin G. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. *Immunity* 2014; 40(4): 542–553, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.004>.
16. Corral-Jara K.F., Trujillo-Ochoa J.L., Realpe M., Panduro A., Gómez-Leyva J.F., Rosenstein Y., Jose-Abrego A., Roman S., Fierro N.A. Conjugated bilirubin differentially regulates CD4<sup>+</sup> T effector cells and T regulatory cell function through outside-in and inside-out mechanisms: the effects of HAV cell surface receptor and intracellular signaling. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1759027, <https://doi.org/10.1155/2016/1759027>.
17. Kane L.P. T cell Ig and mucin domain proteins and immunity. *J Immunol* 2010; 184(6): 2743–2749, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902937>.
18. Nakajima T., Wooding S., Satta Y., Jinnai N., Goto S., Hayasaka I., Saitou N., Guan-Jun J., Tokunaga K., Jorde L.B., Emi M., Inoue I. Evidence for natural selection in the HAVCR1 gene: high degree of amino-acid variability in the mucin domain of human HAVCR1 protein. *Genes Immun* 2005; 6(5): 398–406, <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364215>.
19. Feigelstock D., Thompson P., Mattoo P., Zhang Y., Kaplan G.G. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. *J Virol* 1998; 72(8): 6621–6628, <https://doi.org/10.1128/jvi.72.8.6621-6628.1998>.
20. Evans J.P., Liu S.L. Multifaceted roles of TIM-family proteins in virus-host interactions. *Trends Microbiol* 2020; 28(3): 224–235, <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.10.004>.
21. Amara A., Mercer J. Viral apoptotic mimicry. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(8): 461–469, <https://doi.org/10.1038/nrmicro3469>.
22. Biasin M., Sironi M., Saulle I., Pontremoli C., Garziano M., Cagliani R., Trabattoni D., Lo Caputo S., Vichi F., Mazzotta F., Forni D., Riva S., Aguilar-Jimenez W., Cedeño S., Sanchez J., Brander C., Zapata W., Rugeles M.T., Clerici M. A 6-amino acid insertion/deletion polymorphism in the mucin domain of TIM-1 confers protections against HIV-1 infection. *Microbes Infect* 2017; 19(1): 69–74, <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.09.005>.
23. Kuroda M., Fujikura D., Noyori O., Kajihara M., Maruyama J., Miyamoto H., Yoshida R., Takada A. A polymorphism of the TIM-1 IgV domain: implications for the susceptibility to filovirus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455(3–4): 223–228, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.144>.
24. Kim H.Y., Eyheramonho M.B., Pichavant M., Gonzalez Cambaceres C., Matangkasombut P., Cervio G., Kuperman S., Moreira R., Konduru K., Manangeeswaran M., Freeman G.J., Kaplan G.G., DeKruyff R.H., Umetsu D.T., Rosenzweig S.D. A polymorphism in TIM1 is associated with susceptibility to severe hepatitis A virus infection in humans. *J Clin Invest* 2011; 121(3): 1111–1118, <https://doi.org/10.1172/jci44182>.
25. Wojcik G., Latanich R., Mosbrugger T., Astemborski J., Kirk G.D., Mehta S.H., Goedert J.J., Kim A.Y., Seaberg E.C., Busch M., Thomas D.L., Duggal P., Thio C.L. Variants in HAVCR1 gene region contribute to hepatitis C persistence in African Americans. *J Infect Dis* 2014; 209(3): 355–359, <https://doi.org/10.1093/infdis/jit444>.
26. Younan P., Iampietro M., Nishida A., Ramanathan P., Santos R.I., Dutta M., Lubaki N.M., Koup R.A., Katze M.G., Bukreyev A. Ebola virus binding to Tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm. *mBio* 2017; 8(5): e00845-17, <https://doi.org/10.1128/mbio.00845-17>.
27. Li M., Ablan S.D., Miao C., Zheng Y.M., Fuller M.S., Rennert P.D., Maury W., Johnson M.C., Freed E.O., Liu S.L. TIM-family proteins inhibit HIV-1 release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(35): E3699–E3707, <https://doi.org/10.1073/pnas.1404851111>.
28. Xiao S., Najafian N., Reddy J., Albin M., Zhu C., Jensen E., Imitola J., Korn T., Anderson A.C., Zhang Z., Gutierrez C., Moll T., Sobel R.A., Umetsu D.T., Yagita H., Akiba H., Strom T., Sayegh M.H., DeKruyff R.H., Khoury S.J., Kuchroo V.K. Differential engagement of Tim-1 during activation can positively or negatively costimulate T cell expansion and effector function. *J Exp Med* 2007; 204(7): 1691–1702, <https://doi.org/10.1084/jem.20062498>.
29. Freeman G.J., Casasnovas J.M., Umetsu D.T., DeKruyff R.H. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2010; 235(1): 172–189, <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2010.00903.x>.
30. Rodriguez-Manzanet R., DeKruyff R., Kuchroo V.K., Umetsu D.T. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev* 2009; 229(1): 259–270, <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2009.00772.x>.
31. Lee H.H., Meyer E.H., Goya S., Pichavant M., Kim H.Y., Bu X., Umetsu S.E., Jones J.C., Savage P.B., Iwakura Y.,



- Casasnovas J.M., Kaplan G., Freeman G.J., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Apoptotic cells activate NKT cells through T cell Ig-like mucin-like-1 resulting in airway hyperreactivity. *J Immunol* 2010; 185(9): 5225–5235, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001116>.
32. Rennert P.D. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett* 2011; 141(1): 28–35, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.08.003>.
33. Binné L.L., Scott M.L., Rennert P.D. Human TIM-1 associates with the TCR complex and up-regulates T cell activation signals. *J Immunol* 2007; 178(7): 4342–4350, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4342>.
34. Echbarthi M., Zonca M., Mellwig R., Schwab Y., Kaplan G., DeKruyff R.H., Roda-Navarro P., Casasnovas J.M. Distinct trafficking of cell surface and endosomal TIM-1 to the immune synapse. *Traffic* 2015; 16(11): 1193–1207, <https://doi.org/10.1111/tra.12329>.
35. de Souza A.J., Oak J.S., Jordanhazy R., DeKruyff R.H., Fruman D.A., Kane L.P. T cell Ig and mucin domain-1-mediated T cell activation requires recruitment and activation of phosphoinositide 3-kinase. *J Immunol* 2008; 180(10): 6518–6526, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.10.6518>.
36. Angiari S., Constantin G. Regulation of T cell trafficking by the T cell immunoglobulin and mucin domain 1 glycoprotein. *Trends Mol Med* 2014; 20(12): 675–684, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.003>.
37. Xu J., Jiang P., Liu J. Pooled-analysis of the association between TIM-1 5383\_5397 insertion/deletion polymorphism and asthma susceptibility. *Mol Biol Rep* 2014; 41(12): 7825–7831, <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3676-6>.
38. Mete F., Ozkaya E., Aras S., Koksall V., Etilik O., Baris I. Association between gene polymorphisms in TIM1, TSLP, IL18R1 and childhood asthma in Turkish population. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(4): 1071–1077.
39. Shirzade H., Meshkat R., Ganjalikhani-Hakemi M., Mosayebian A., Ghasemi R., Deress F., Parchami Barjui S., Sadri M., Salehi R. Association analysis of –416 G>C polymorphism of T-cell immunoglobulin and mucin domain-1 gene with asthma in Iran. *Int J Immunogenet* 2015; 42(4): 265–269, <https://doi.org/10.1111/iji.12209>.
40. Xie X., Shi X., Chen P., Rao L. Associations of TIM-1 genetic polymorphisms with asthma: a meta-analysis. *Lung* 2017; 195(3): 353–360, <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0006-5>.
41. Yu Y., Zhu C., Zhou S., Chi S. Association between C1q, TRAIL, and Tim-1 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Genet Test Mol Biomarkers* 2018; 22(9): 546–553, <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0056>.
42. Liu Y., Xu H.B. Genetic polymorphisms of rs9313422 G>C and rs41297579 G>A at the promoter of TIM-1 gene contribute to the risk of community-acquired pneumonia in children. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(3): e23095, <https://doi.org/10.1002/jcla.23095>.
43. Degauque N., Mariat C., Kenny J., Zhang D., Gao W., Vu M.D., Alexopoulos S., Oukka M., Umetsu D.T., DeKruyff R.H., Kuchroo V., Zheng X.X., Strom T.B. Immunostimulatory Tim-1-specific antibody deprograms Tregs and prevents transplant tolerance in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 735–741, <https://doi.org/10.1172/jci32562>.
44. Guo H., Shen Y., Kong Y.H., Li S., Jiang R., Liu C., Fang C., Hu J. The expression of Tim-1 and Tim-4 molecules in regulatory T cells in type 1 diabetes. *Endocrine* 2020; 68(1): 64–70, <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02173-8>.
45. Ding Q., Yeung M., Camirand G., Zeng Q., Akiba H., Yagita H., Chalasani G., Sayegh M.H., Najafian N., Rothstein D.M. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3645–3656, <https://doi.org/10.1172/jci46274>.
46. Mauri C., Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J Clin Invest* 2017; 127(3): 772–779, <https://doi.org/10.1172/jci85113>.
47. Zhu G., Liu Y., Zhang W., Huang Y., Li K. CD27<sup>+</sup>TIM-1<sup>+</sup> memory B cells promoted the development of Foxp3<sup>+</sup> Tregs and were associated with better survival in acute respiratory distress syndrome. *Immunol Res* 2018; 66(2): 281–287, <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8983-2>.
48. Aravena O., Ferrier A., Menon M., Mauri C., Aguilón J.C., Soto L., Catalán D. TIM-1 defines a human regulatory B cell population that is altered in frequency and function in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 8, <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1213-9>.
49. Zhang Y., Zhang X., Xia Y., Jia X., Li H., Zhang Y., Shao Z., Xin N., Guo M., Chen J., Zheng S., Wang Y., Fu L., Xiao C., Geng D., Liu Y., Cui G., Dong R., Huang X., Yu T. CD19<sup>+</sup> Tim-1<sup>+</sup> B cells are decreased and negatively correlated with disease severity in Myasthenia Gravis patients. *Immunol Res* 2016; 64(5–6): 1216–1224, <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8872-0>.
50. Xue H., Lin F., Tan H., Zhu Z.Q., Zhang Z.Y., Zhao L. Overrepresentation of IL-10-expressing B cells suppresses cytotoxic CD4<sup>+</sup> T cell activity in HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016; 11(5): e0154815, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154815>.
51. Ye L., Zhang Q., Cheng Y., Chen X., Wang G., Shi M., Zhang T., Cao Y., Pan H., Zhang L., Wang G., Deng Y., Yang Y., Chen G. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1<sup>+</sup> regulatory B cell expansion. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 145, <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0451-6>.
52. Baghdadi M., Takeuchi S., Wada H., Seino K. Blocking monoclonal antibodies of TIM proteins as orchestrators of anti-tumor immune response. *MAbs* 2014; 6(5): 1124–1132, <https://doi.org/10.4161/mabs.32107>.
53. Iliopoulou B.P., Hsu K., Pérez-Cruz M., Tang S.W., Pang W.W., Erkers T., Kambham N., Freeman G.J., DeKruyff R.H., Meyer E.H. Blockade of TIM-1 on the donor graft ameliorates graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2019; 3(21): 3419–3431, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000286>.
54. Guo Y.Y., Yin C.J., Zhao M., Guo L.T., Su R.F., Fu X.X., Dong W.L., Tan X.B. Effect of RMT1-10 on the immunological characteristics of dendritic cells cultured in vitro and corneal transplantation in vivo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(21): 9150–9162, [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201911\\_19405](https://doi.org/10.26355/eurrev_201911_19405).
55. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18(2): 8–24.
- Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S. Acute kidney injury: conceptual problems. *Nefrologia* 2014; 18(2): 8–24.
56. Makris K., Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37(2): 85–98.
57. Andrianova N.V., Buyan M.I., Zorova L.D., Pevzner I.B.,



- Popkov V.A., Babenko V.A., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Kidney cells regeneration: dedifferentiation of tubular epithelium, resident stem cells and possible niches for renal progenitors. *Int J Mol Sci* 2019; 20(24): E6326, <https://doi.org/10.3390/ijms20246326>.
58. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A., Stevens J.L., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(3): F552–F563, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2002>.
59. Zhang P.L., Rothblum L.I., Han W.K., Blasick T.M., Potdar S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int* 2008; 73(5): 608–614, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002697>.
60. Brooks C.R., Yeung M.Y., Brooks Y.S., Chen H., Ichimura T., Henderson J.M., Bonventre J.V. KIM-1/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J* 2015; 34(19): 2441–2464, <https://doi.org/10.15252/embj.201489838>.
61. Zhao X., Jiang C., Olufade R., Liu D., Emmett N. Kidney injury molecule-1 enhances endocytosis of albumin in renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol* 2016; 231(4): 896–907, <https://doi.org/10.1002/jcp.25181>.
62. Yang L., Brooks C.R., Xiao S., Sabbisetti V., Yeung M.Y., Hsiao L.L., Ichimura T., Kuchroo V., Bonventre J.V. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest* 2015; 125(4): 1620–1636, <https://doi.org/10.1172/jci75417>.
63. Ismail O.Z., Zhang X., Wei J., Haig A., Denker B.M., Suri R.S., Sener A., Gunaratnam L. Kidney injury molecule-1 protects against Gα12 activation and tissue damage in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 2015; 185(5): 1207–1215, <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.003>.
64. Balasubramanian S., Jansen M., Valerius M.T., Humphreys B.D., Strom T.B. Orphan nuclear receptor Nur77 promotes acute kidney injury and renal epithelial apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(4): 674–686, <https://doi.org/10.1681/asn.2011070646>.
65. Zhang Z., Cai C.X. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2016; 416(1–2): 109–116, <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2700-7>.
66. 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): 917–924, <https://doi.org/10.1002/jcp.24267>.
67. Zhang Z., Humphreys B.D., Bonventre J.V. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinase and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2704–2714, <https://doi.org/10.1681/asn.2007030325>.
68. Myers B.D., Chui F., Hilberman M., Michaels A.S. Transtubular leakage of glomerular filtrate in human acute renal failure. *Am J Physiol* 1979; 237(4): F319–F325, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1979.237.4.F319>.
69. Sabbisetti V.S., Waikar S.S., Antoine D.J., Smiles A., Wang C., Ravisanthar A., Ito K., Sharma S., Ramadesikan S., Lee M., Briskin R., De Jager P.L., Ngo T.T., Radlinski M., Dear J.W., Park K.B., Betensky R., Krolewski A.S., Bonventre J.V. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(10): 2177–2186, <https://doi.org/10.1681/asn.2013070758>.
70. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11): 3265–3268, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp010>.
71. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F., Papaluca M., Ozer J.S., Webb C.P., Baer W., Senagore A., Schipper M.J., Vonderscher J., Sultana S., Gerhold D.L., Phillips J.A., Maurer G., Carl K., Laurie D., Harpur E., Sonee M., Ennulat D., Holder D., Andrews-Cleavenger D., Gu Y.Z., Thompson K.L., Goering P.L., Vidal J.M., Abadie E., Maciulaitis R., Jacobson-Kram D., Defelice A.F., Hausner E.A., Blank M., Thompson A., Harlow P., Throckmorton D., Xiao S., Xu N., Taylor W., Vamvakas S., Flamion B., Lima B.S., Kasper P., Pasanen M., Prasad K., Troth S., Bounous D., Robinson-Gravatt D., Betton G., Davis M.A., Akunda J., McDuffie J.E., Suter L., Obert L., Guffroy M., Pinches M., Jayadev S., Blomme E.A., Beushausen S.A., Barlow V.G., Collins N., Waring J., Honor D., Snook S., Lee J., Rossi P., Walker E., Mattes W. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol* 2010; 28(5): 455–462, <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>.
72. Chen R., Sanyal S., Thompson A., Ix J.H., Haskins K., Muldowney L., Amur S. Evaluating the use of KIM-1 in drug development and research following FDA qualification. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104(6): 1175–1181, <https://doi.org/10.1002/cpt.1093>.
73. Shao X., Tian L., Xu W., Zhang Z., Wang C., Qi C., Ni Z., Mou S. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(1): e84131, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084131>.
74. Vaidya V.S., Ozer J.S., Dieterle F., Collings F.B., Ramirez V., Troth S., Muniappa N., Thudium D., Gerhold D., Holder D.J., Bobadilla N.A., Marrer E., Perentes E., Cordier A., Vonderscher J., Maurer G., Goering P.L., Sistare F.D., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010; 28(5): 478–485, <https://doi.org/10.1038/nbt.1623>.
75. Zheng J.S., Jing-Nie, Zhu T.T., Ruan H.R., Xue-Wei, Rui-Wu. Screening of early diagnostic markers of gentamicin-induced acute kidney injury in canines. *J Vet Res* 2019; 63(3): 405–411, <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0048>.
76. Bland S.K., Schmiedt C.W., Clark M.E., DeLay J., Bienzle D. Expression of kidney injury molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue. *Vet Pathol* 2017; 54(3): 490–510, <https://doi.org/10.1177/0300985817690213>.
77. Wen X., Cui L., Morrisroe S., Maberry D. Jr., Emler D., Watkins S., Hukriede N.A., Kellum J.A. A zebrafish model of infection-associated acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(2): F291–F299, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00328.2017>.
78. Santos M.L.C., de Brito B.B., da Silva F.A.F., Botelho A.C.D.S., de Melo F.F. Nephrotoxicity in cancer treatment: an overview. *World J Clin Oncol* 2020; 11(4): 190–204, <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i4.190>.
79. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(8): 450–462, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.97>.
80. George B., Joy M.S., Aleksunes L.M. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin

chemotherapy. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243(3): 272–282, <https://doi.org/10.1177/1535370217745302>.

81. Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41(2): 213–226, <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000589>.

82. Chazot R., Botelho-Nevers E., Frésard A., Maillard N., Mariat C., Lucht F., Gagneux-Brunon A. Diagnostic challenges of kidney diseases in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(10): 903–915, <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1379395>.

83. Pang H.M., Qin X.L., Liu T.T., Wei W.X., Cheng D.H., Lu H., Guo Q., Jing L. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(18): 4203–4213.

84. Li Z., Shen C., Wang Y., Wang W., Zhao Q., Liu Z., Wang Y., Zhao C. Circulating kidney injury molecule-1 is a novel diagnostic biomarker for renal dysfunction during long-term adefovir therapy in chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(44): e5264, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000005264>.

85. Antoine D.J., Sabbisetti V.S., Francis B., Jorgensen A.L., Craig D.G., Simpson K.J., Bonventre J.V., Park B.K., Dear J.W. Circulating kidney injury molecule 1 predicts prognosis and poor outcome in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2015; 62(2): 591–599, <https://doi.org/10.1002/hep.27857>.

86. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A., Andrés-Costa M.J., Giménez-Garzó C., Juan I., Puchades M.J., Blasco M.L., Carratalá A., Sanjuán R., Miguel A. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 2015; 30(6): 703–711, <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0538-z>.

87. Wybraniec M.T., Chudek J., Bożentowicz-Wikarek M., Mizia-Stec K. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol* 2017; 30(5): 465–472, <https://doi.org/10.1111/joic.12404>.

88. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S., Lyass A., Li Y., Gaggin H.K., Simon M.L., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Sr., Garasic J.M., van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr. Blood kidney injury molecule-1 predicts short and longer term kidney outcomes in patients undergoing diagnostic coronary and/or peripheral angiography — results from the Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases (CASABLANCA) study. *Am Heart J* 2019; 209: 36–46, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.001>.

89. van Timmeren M.M., Vaidya V.S., van Ree R.M., Oterdoom L.H., de Vries A.P., Gans R.O., van Goor H., Stegeman C.A., Bonventre J.V., Bakker S.J. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84(12): 1625–1630, <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000295982.78039.ef>.

90. Nogare A.L., Veronese F.V., Carpio V.N., Montenegro R.M., Pedroso J.A., Pegas K.L., Gonçalves L.F., Manfro R.C. Kidney injury molecule-1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy. *BMC Nephrol* 2015; 16: 19, <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0011-y>.

91. Bank J.R., van der Pol P., Vreeken D., Monge-Chaubo C., Bajema I.M., Schlagwein N., van Gijlswijk D.J., van der Kooij S.W., Reinders M.E.J., de Fijter J.W., van Kooten C. Kidney injury molecule-1 staining in renal allograft biopsies 10 days after transplantation is inversely correlated with functioning proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(12): 2132–2141, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx286>.

92. Shahbaz S.K., Pourrezagholi F., Barabadi M., Foroughi F., Hosseinzadeh M., Ahmadpoor P., Nafar M., Yekaninejad M.S., Amirzargar A. High expression of TIM-3 and KIM-1 in blood and urine of renal allograft rejection patients. *Transpl Immunol* 2017; 43–44: 11–20, <https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.07.002>.

93. Keshavarz Shahbaz S., Pourrezagholi F., Nafar M., Ahmadpoor P., Barabadi M., Foroughi F., Hosseinzadeh M., Yekaninejad M.S., Amirzargar A. Dynamic variation of kidney injury molecule-1 mRNA and protein expression in blood and urine of renal transplant recipients: a cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(10): 235–249, <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01765-y>.

94. Tu Y., Wang H., Sun R., Ni Y., Ma L., Xv F., Hu X., Jiang L., Wu A., Chen X., Chen M., Liu J., Han F. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail* 2014; 36(10): 1559–1563, <https://doi.org/10.3109/0886022x.2014.949764>.

95. Krzemień G., Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M., Kotuła I., Demkow U., Szmigielska A. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection. *Cent Eur J Immunol* 2019; 44(3): 262–268, <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89600>.

96. Kostic D., Beozzo G.P.N.S., do Couto S.B., Kato A.H.T., Lima L., Palmeira P., Krebs V.L.J., Bunduki V., Francisco R.P.V., Zugaib M., Dénes F.T., de Carvalho W.B., Koch V.H.K. The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants. *J Pediatr Urol* 2019; 15(3): 242.e1–242.e9, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.03.009>.

97. Romagnani P., Remuzzi G., Glasscock R., Levin A., Jager K.J., Tonelli M., Massy Z., Wanner C., Anders H.J. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17088, <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>.

98. Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. *Нефрология* 2015; 19(4): 6–16.

Kuzmin O.B. Chronic kidney disease: mechanisms of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis development and progression. *Nefrologia* 2015; 19(4): 6–16.

99. Cruz-Solbes A.S., Youker K. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): role and implications in kidney fibrosis. *Results Probl Cell Differ* 2017; 60: 345–372, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-51436-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-51436-9_13).

100. Lin Q., Chen Y., Lv J., Zhang H., Tang J., Gunaratnam L., Li X., Yang L. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(8): F885–F895, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00331.2013>.

101. Tian L., Shao X., Xie Y., Wang Q., Che X., Zhang M., Xu W., Xu Y., Mou S., Ni Z. Kidney injury molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation

- via the Mapk signalling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41(2): 769–783, <https://doi.org/10.1159/000458737>.
- 102.** Yamanishi Y., Kitaura J., Izawa K., Kaitani A., Komeno Y., Nakamura M., Yamazaki S., Enomoto Y., Oki T., Akiba H., Abe T., Komori T., Morikawa Y., Kiyonari H., Takai T., Okumura K., Kitamura T. TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury. *J Exp Med* 2010; 207(7): 1501–1511, <https://doi.org/10.1084/jem.20090581>.
- 103.** Humphreys B.D., Xu F., Sabbiseti V., Grgic I., Movahedi Naini S., Wang N., Chen G., Xiao S., Patel D., Henderson J.M., Ichimura T., Mou S., Soeung S., McMahon A.P., Kuchroo V.K., Bonventre J.V. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123(9): 4023–4035, <https://doi.org/10.1172/jci45361>.
- 104.** Zhou L.T., Lv L.L., Pan M.M., Cao Y.H., Liu H., Feng Y., Ni H.F., Liu B.C. Are urinary tubular injury markers useful in chronic kidney disease? A systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2016; 11(12): e0167334, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167334>.
- 105.** Ntrinias T., Papasotiriou M., Balta L., Kalavrizioti D., Vamvakas S., Papachristou E., Goumenos D.S. Biomarkers in progressive chronic kidney disease. Still a long way to go. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2019; 40(3): 27–39, <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0002>.
- 106.** Seibert F.S., Sitz M., Passfall J., Haesner M., Laschinski P., Buhl M., Bauer F., Babel N., Pagonas N., Westhoff T.H. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(4): 1255–1262, <https://doi.org/10.1159/000492407>.
- 107.** Xu P.C., Zhang J.J., Chen M., Lv J.C., Liu G., Zou W.Z., Zhang H., Zhao M.H. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10): 3229–3236, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr023>.
- 108.** Ding Y., Nie L.M., Pang Y., Wu W.J., Tan Y., Yu F., Zhao M.H. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Lupus* 2018; 27(11): 1778–1789, <https://doi.org/10.1177/0961203318788167>.
- 109.** Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю., Шоломова В.И., Лoshкарева О.А., Таранова М.В., Козловская Л.В. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2016; 88(6): 51–57, <https://doi.org/10.17116/terarkh201688651-57>.
- Brovko M.Yu., Pulin A.A., Kustova T.Yu., Sholomova V.I., Loshkareva O.A., Taranova M.V., Kozlovskaya L.V. 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. *Terapevticeskij arhiv* 2016; 88(6): 51–57, <https://doi.org/10.17116/terarkh201688651-57>.
- 110.** Буланов Н.М., Серова А.Г., Кузнецова Е.И., Буланова М.Л., Новиков П.И., Козловская Л.В., Моисеев С.В. Молекулы повреждения почечной ткани (KIM-1, MCP-1) и коллаген IV типа в оценке активности ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2017; 89(6): 48–55, <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>.
- Bulanov N.M., Serova A.G., Kuznetsova E.I., Bulanova M.L., Novikov P.I., Kozlovskaya L.V., Moiseev S.V. Kidney injury molecules (KIM-1, MCP-1) and type IV collagen in the assessment of activity of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Terapevticeskij arhiv* 2017; 89(6): 48–55, <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>.
- 111.** Waikar S.S., Sabbiseti V., Ärnlöv J., Carlsson A.C., Coresh J., Feldman H.I., Foster M.C., Fufaa G.D., Helmersson-Karlqvist J., Hsu C.-Y., Kimmel P.L., Larsson A., Liu Y., Lind L., Liu K.D., Mifflin T.E., Nelson R.G., Risérus U., Vasan R.S., Xie D., Zhang X., Bonventre J.V.; Chronic Kidney Disease Biomarkers Consortium Investigators. 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): 1460–1470, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw203>.
- 112.** Satirapoj B., Pooluea P., Nata N., Supasyndh O.J. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: a prospective cohort study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(9): 675–681, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.013>.
- 113.** Gohda T., Kamei N., Koshida T., Kubota M., Tanaka K., Yamashita Y., Adachi E., Ichikawa S., Murakoshi M., Ueda S., Suzuki Y. Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2020; 11(2): 435–440, <https://doi.org/10.1111/jdi.13139>.
- 114.** Nowak N., Skupien J., Niewczas M.A., Yamanouchi M., Major M., Croall S., Smiles A., Warram J.H., Bonventre J.V., Krolewski A.S. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 2016; 89(2): 459–467, <https://doi.org/10.1038/ki.2015.314>.
- 115.** Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. *Нефрология* 2007; 11(1): 28–37.
- Kuzmin O.B. Chronic kidney disease and cardiovascular system. *Nefrologia* 2007; 11(1): 28–37.
- 116.** Emmens J.E., Ter Maaten J.M., Matsue Y., Metra M., O'Connor C.M., Ponikowski P., Teerlink J.R., Cotter G., Davison B., Cleland J.G., Givertz M.M., Bloomfield D.M., Dittrich H.C., Todd J., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., Damman K., van der Meer P., Voors A.A. Plasma kidney injury molecule-1 in heart failure: renal mechanisms and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(6): 641–649, <https://doi.org/10.1002/ehf.426>.
- 117.** Tonkonogi A., Carlsson A.C., Helmersson-Karlqvist J., Larsson A., Ärnlöv J. Associations between urinary kidney injury biomarkers and cardiovascular mortality risk in elderly men with diabetes. *Ups J Med Sci* 2016; 121(3): 174–178, <https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1192704>.
- 118.** Egli P., Aeschbacher S., Bossard M., Eggimann L., Blum S., Meyre P., Bargetzi L., Estis J., Todd J., Risch M., Risch L., Conen D. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chim Acta* 2018; 478: 13–17, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.019>.
- 119.** Wybraniec M.T., Chudek J., Mizia-Stec K. Association between elevated urinary levels of kidney injury molecule type 1 and adverse cardiovascular events at 12 months in patients with coronary artery disease. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128(5): 301–309, <https://doi.org/10.20452/pamw.4242>.



- 120.** Coca S.G., Nadkarni G.N., Garg A.X., Koynier J., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., Shlipak M., Parikh C.R.; TRIBE-AKI Consortium. First post-operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161098, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161098>.
- 121.** Yuan S.M. Acute kidney injury after cardiac surgery: risk factors and novel biomarkers. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019; 34(3): 352–360, <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0212>.
- 122.** Neyra J.A., Hu M.C., Minhajuddin A., Nelson G.E., Ahsan S.A., Toto R.D., Jessen M.E., Moe O.W., Fox A.A. Kidney tubular damage and functional biomarkers in acute kidney injury following cardiac surgery. *Kidney Int Rep* 2019; 4(8): 1131–1142, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.005>.
- 123.** Yang C.H., Chang C.H., Chen T.H., Fan P.C., Chang S.W., Chen C.C., Chu P.H., Chen Y.T., Yang H.Y., Yang C.W., Chen Y.C. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ J* 2016; 80(4): 1017–1023, <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-0886>.
- 124.** Dubin R.F., Judd S., Scherzer R., Shlipak M., Warnock D.G., Cushman M., Sarnak M., Parikh C., Bennett M., Powe N., Peralta C.A. Urinary tubular injury biomarkers are associated with ESRD and death in the REGARDS Study. *Kidney Int Rep* 2018; 3(5): 1183–1192, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.05.013>.
- 125.** Foster M.C., Coresh J., Bonventre J.V., Sabbisetti V.S., Waikar S.S., Miffliin T.E., Nelson R.G., Grams M., Feldman H.I., Vasan R.S., Kimmel P.L., Hsu C.Y., Liu K.D.; CKD Biomarkers Consortium. Urinary biomarkers and risk of ESRD in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(11): 1956–1963, <https://doi.org/10.2215/cjn.02590315>.
- 126.** Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В., Леонов О.В., Варламов С.А., Горбачёв А.Л., Матер В.О., Демичева Н.Н., Мишугин С.В., Зырянов А.В., Карнаух П.А., Никитин Р.В. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология* 2012; 8(3): 24–30.
- Alekseev B.Y., Anzhiganova Y.V., Lykov A.V., Leonov O.V., Varlamov S.A., Gorbachev A.L., Mager V.O., Demicheva N.N., Mishugin S.V., Zyryanov A.V., Karnaukh P.A., Nikitin R.V. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologia* 2012; 8(3): 24–30.
- 127.** Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K. Renal cell carcinoma. *BMJ* 2014; 349: g4797, <https://doi.org/10.1136/bmj.g4797>.
- 128.** Han W.K., Alinani A., Wu C.L., Michaelson D., Loda M., McGovern F.J., Thadhani R., Bonventre J.V. Human kidney injury molecule-1 a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4): 1126–1134, <https://doi.org/10.1681/asn.2004070530>.
- 129.** Lin F., Zhang P.L., Yang X.J., Shi J., Blasick T., Han W.K., Wang H.L., Shen S.S., Teh B.T., Bonventre J.V. 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): 371–381, <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213353.95508.67>.
- 130.** Cuadros T., Trilla E., Vilà M.R., de Torres I., Vilardell J., Ben Messaoud N., Salcedo M., Sarró E., López-Hellin J., Blanco A., Mir C., Ramón y Cajal S., Itarte E., Morote J., Meseguer A. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 2034–2047, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.020>.
- 131.** Zhang P.L., Mashni J.W., Sabbisetti V.S., Schworer C.M., Wilson G.D., Wolforth S.C., Kernen K.M., Seifman B.D., Amin M.B., Geddes T.J., Lin F., Bonventre J.V., Hafron J.M. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(2): 379–388, <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0522-z>.
- 132.** Ersavaş S., Diniz G., Yildirim H.T., Koca Y., Kahraman D.S., Ayaz D., Demirağ B. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in Wilms tumor. *Turk Patoloji Derg* 2016; 32(3): 158–163, <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01360>.
- 133.** 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): 467–473, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.sabcs-09-2158>.
- 134.** Telford E.J., Jiang W.G., Martin T.A. HAVcR-1 involvement in cancer progression. *Histol Histopathol* 2017; 32(2): 121–128, <https://doi.org/10.14670/hh-11-817>.
- 135.** Fu Q., Chang Y., An H., Fu H., Zhu Y., Xu L., Zhang W., Xu J. Prognostic value of interleukin-6 and interleukin-6 receptor in organ-confined clear-cell renal cell carcinoma: a 5-year conditional cancer-specific survival analysis. *Br J Cancer* 2015; 113(11): 1581–1589, <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.379>.
- 136.** Cuadros T., Trilla E., Sarró E., Vilà M.R., Vilardell J., de Torres I., Salcedo M., López-Hellin J., Sánchez A., Ramón y Cajal S., Itarte E., Morote J., Meseguer A. 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): 1416–1428, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1671>.
- 137.** de Vivar Chevez A.R., Finke J., Bukowski R. The role of inflammation in kidney cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 816: 197–234, [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_9).
- 138.** Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C., Kharasch E.D. Sensitivity and specificity of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 2011; 34(5): 391–398, <https://doi.org/10.1159/000330851>.
- 139.** Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология* 2015; 11(3): 34–39, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Onkourologia* 2015; 11(3): 34–39, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>.
- 140.** Mijuskovic M., Stanojevic I., Milovic N., Cerovic S., Petrovic D., Maksic D., Kovacevic B., Andjelic T., Aleksic P., Terzic B., Djukic M., Vojvodic D. Tissue and urinary KIM-1



relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(1): 63–70, <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1724-6>.

**141.** Shalabi A., Abassi Z., Awad H., Halachmi S., Moskovitz B., Kluger Y., Nativ O. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013; 31(6): 1541–1545, <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1043-1>.

**142.** Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Маркер K1M-1 в ранней диагностике почечно-клеточного рака. *Технологии живых систем* 2019; 16(1): 5–20.

Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Marker KIM-1 in early diagnostics of renal-cell cancer. *Tehnologii zivyh sistem* 2019; 16(1): 5–20.

**143.** Scelo G., Muller D.C., Riboli E., Johansson M., Cross A.J., Vineis P., Tsilidis K.K., Brennan P., Boeing H., Peeters P.H.M., Vermeulen R.C.H., Overvad K., Bueno-de-Mesquita H.B., Severi G., Perduca V., Kvaskoff M., Trichopoulos A., La Vecchia C., Karakatsani A., Palli D., Sieri S., Panico S., Weiderpass E., Sandanger T.M., Nøst T.H., Agudo A., Quirós J.R., Rodríguez-Barranco M., Chirlaque M.D., Key T.J., Khanna P., Bonventre J.V., Sabbisetti V.S., Bhatt R.S. 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): 5594–5601, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1496>.

**144.** Sangoi A.R., McKenney J.K., Brooks J.D.,

Bonventre J.V., Higgins J.P. 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): 451–453, <https://doi.org/10.1097/pai.0b013e31824bb404>.

**145.** Kishimoto W., Nishikori M., Arima H., Miyoshi H., Sasaki Y., Kitawaki T., Shirakawa K., Kato T., Imaizumi Y., Ishikawa T., Ohno H., Haga H., Ohshima K., Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma. *Cancer Med* 2016; 5(11): 3235–3245, <https://doi.org/10.1002/cam4.930>.

**146.** Liu L., Song Z., Zhao Y., Li C., Wei H., Ma J., Du Y. HAVCR1 expression might be a novel prognostic factor for gastric cancer. *PLoS One* 2018; 13(11): e0206423, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206423>.

**147.** Xue J., Li Y., Yi J., Jiang H. HAVCR1 Affects the MEK/ERK pathway in gastric adenocarcinomas and influences tumor progression and patient outcome. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 6746970, <https://doi.org/10.1155/2019/6746970>.

**148.** Zheng X., Xu K., Chen L., Zhou Y., Jiang J. Prognostic value of TIM-1 expression in human non-small-cell lung cancer. *J Transl Med* 2019; 17(1): 178, <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1931-2>.

**149.** 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): 207–214.