

УРОВЕНЬ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ МОЛЕКУЛЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ (KIM-1) И АКТИВНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

М. Бровко,

А. Пулин, кандидат медицинских наук,

Л. Козловская, доктор медицинских наук, профессор,

В. Шоломова,

Т. Кустова,

С. Рошупкина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: michail.brovko@gmail.com

В статье представлен современный взгляд на значение молекулы повреждения почки (KIM-1) при хроническом гломерулонефрите; приведены клинические наблюдения.

Ключевые слова: нефрология, молекула повреждения почек-1 (KIM-1), хронический гломерулонефрит, нефротический синдром.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — одно из наиболее распространенных заболеваний почек среди лиц молодого трудоспособного возраста; при естественном течении характеризуется неуклонным прогрессированием в сторону терминальной почечной недостаточности, требующей применения высокотратных методов заместительной почечной терапии. Отсюда актуальной задачей нефрологии остается дальнейшее изучение патогенеза ХГН с целью определения новых подходов к уменьшению риска прогрессирования.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлечено к оценке значения среди механизмов прогрессирования ХГН клеточно-воспалительных реакций, связанных с почечным канальцевым эпителием. Интерес в мире к исследованию этого направления объясняется в первую очередь установленной ролью канальцевого эпителия в формировании тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), выраженность которого прямо коррелирует со степенью почечной недостаточности.

Убедительно показано, главным образом в эксперименте, что клетки почечного канальцевого эпителия, наряду с их основной функцией — реабсорбцией натрия и воды, активно участвуют в формировании воспалительного ответа, регулировании репарации ткани и, через сеть цитокиновых реакций, — в развитии тканевого почечного фиброза [1]. Появилась возможность исследования многих субстанций, синтезируемых эпителиоцитами, в частности молекулы повреждения почек — KIM-1 (Kidney Injury Molecule).

Молекула KIM-1 первоначально открыта как клеточный рецептор для вируса гепатита А, который обнаруживается в небольшом количестве на гепатоцитах [2]. Впоследствии экспрессия аналогичного белка была выявлена на поверхности лимфоцитов, в связи с чем этот белок получил название TIM-1 (T-cell Immunoglobulin Molecule) и подвергся тщательному

изучению. TIM-1 кодируется генами, соседними с кластером интерлейкинов (ИЛ)-4, 5 и 13. Его функцией является костимуляция T-клеток для дифференцировки в сторону Th1- либо Th2-ответа [3, 4]. TIM-1 экспрессируется на поверхности Th2, а TIM-4 — лиганд для TIM-1 — на поверхности макрофагов и дендритных клеток. Полученные в результате этих исследований данные имели большое значение и для понимания роли KIM-1 в почечных канальцах [5]. KIM-1, гомологичный TIM-1, является трансмембранным структурным гликопротеином 1-го типа эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Первоначально он был выделен в скрининговом исследовании маркеров острого почечного повреждения [6], почему и получил свое название.

При исследовании ткани почек крысы и человека иммуногистохимическими методами показано, что KIM-1 начинает экспрессироваться в большом количестве пролиферирующим эпителием проксимальных почечных канальцев в течение 48 ч после острого ишемического либо токсического повреждения [5]. Молекула KIM-1 отделяется от поверхности клеток активированного канальцевого эпителия и попадает в мочу при участии специализированной металлопротеиназы, причем весь процесс регулируется MAP-киназависимыми сигнальными путями [7].

Разработка чувствительных лабораторных методик определения концентрации KIM-1 в моче открыла путь для широкого исследования этого биомаркера при остром почечном повреждении (ОПП) разной этиологии — помимо ишемического повреждения, оценивались токсическое действие лекарственных средств, функциональное состояние почечного трансплантата [8]. Было достаточно определено установлено, что уровень экскреции KIM-1 в моче может быть использован для оценки прогноза почечной выживаемости после ОПП [9]. Важным условием практического использования этого биомаркера было выявление корреляции между тканевой экспрессией KIM-1 в почке и его концентрацией в моче [10].

Недавние исследования [5, 10] позволяют говорить об этой молекуле не только как о биомаркере, свидетельствующем о селективном повреждении проксимального отдела почечных канальцев, но и как о факторе, играющем патогенетическую роль в этом повреждении.

Заслуживают внимания механизмы участия KIM-1 в удалении погибших эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев в случае воздействия повреждающих факторов. Так, было показано, что выжившие после острого повреждения канальцевые эпителиальные клетки фагоцитируют подвергшийся апоптозу клеточный детрит пропорционально величине экспрессии KIM-1 в канальцах. Были подтверждены ранее полученные сведения о значении KIM-1 как рецептора для фосфатидилсерина со стимуляцией фагоцитоза и, таким образом, о ведущей роли KIM-1 в регулировании процессов удаления поврежденных клеток с поверхности базальной мембраны почечного эпителия при ОПП.

Исследования экспрессии KIM-1 проводили не только при ОПП, но и при хронической болезни почек (ХБП) [12–16]; причем при ХБП максимальная экспрессия KIM-1 была выявлена в участках фиброза и воспаления почечной паренхимы [10]. Отмечена корреляция экспрессии KIM-1 с выраженностью фиброза в почечном трансплантате [17], более того, повышенный уровень экскреции KIM-1 с мочой оказался независимым предиктором отторжения почечного трансплантата [18]. Работы по изучению экскреции KIM-1 с мочой

у больных протеинурическими недиабетическими формами ХБП единичны [19].

В недавнем экспериментальном исследовании [20] предпринята попытка оценить роль длительной гиперпродукции KIM-1 при ХБП. Особенностью этого исследования было использование специально выведенной линии мышей, у которых экспрессия KIM-1 стойко повышена с рождения в отсутствие ишемических и токсических повреждающих факторов. Результатом постоянной гиперпродукции изучаемой молекулы у животных стало воспаление с исходом в тубулоинтерстициальный фиброз, что одновременно сопровождалось повышенной выработкой моноцитарного хемотаксического пептида-1 (MCP-1). Этот факт представляет интерес, в первую очередь, с точки зрения установленной роли MCP-1 как основного хемотаксанта для мононуклеарных клеток, имеющего ключевое значение для формирования воспалительного инфильтрата в почке [21]. В противоположность этому у мышей с мутантным нефункционирующим геном KIM-1 отмечены дефицит выработки MCP-1 и меньшая степень фиброза при развитии ХБП. Подобным образом и в модели волчаночного нефрита у мышей MRL-Faslr^g с генетическим отсутствием MCP-1 не наблюдалось формирования перитубулярной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами, а функция почек оставалась сохранной [22]. Кроме того, с учетом данных о роли KIM-1 в выработке провоспалительных цитокинов в этой модели была исследована экспрессия в ткани почки ИЛ6 и трансформирующего фактора роста-β (TGFβ) и выявлен действительно значительно более высокий уровень KIM-1, чем в контроле. В другом исследовании показано, что тканевой уровень TGFβ, который, в частности, является одним из основных звеньев фиброгенеза в почке, тесно коррелирует с уровнем MCP-1 [23].

Предполагают, что путем сложных паракринных межклеточных взаимодействий трансформированные в миофибробла-

сты эпителиоциты мигрируют в интерстиций и запускают там каскад воспалительных реакций, приводящих к дальнейшему повреждению тубулоинтерстициального аппарата почки и потере его функции. В пользу роли в этих процессах KIM-1 свидетельствуют уже указанные экспериментальные работы о сопутствующем повышении у мышей с гиперпродукцией KIM-1 тканевого уровня локально-почечного профиброгенного цитокина MCP-1, в противоположность мышам с мутантным геном KIM-1, у которых этого эффекта KIM-1 не наблюдалось [20].

Важное научное значение имеет изучение стимулов, которые приводят к выработке KIM-1 при остром и хроническом почечном повреждении. Можно предположить, что при ОПП происходящее обеднение перитубулярного кровотока и, следовательно, гипоксия, сами по себе являются стимулом для усиления экспрессии KIM-1 [24, 25]. С другой стороны, развитие хронической гиперпродукции KIM-1 приводит к тубулоинтерстициальному воспалению, редукции кровотока, гипоксии, стимулирующей дальнейшую выработку KIM-1, и в итоге – к фиброзу.

Таким образом, если ранняя экспрессия молекулы повреждения почек KIM-1 может рассматриваться как адаптивный механизм, позволяющий восстановить канальцевую функцию путем удаления погибших клеток, то хроническая гиперпродукция KIM-1 является неотъемлемым звеном хронического воспаления и фиброза в тубулоинтерстиции. Полученные данные имеют решающее значение прежде всего с точки зрения возможности применения фармакологической блокады выработки KIM-1 при хронических заболеваниях почек, в том числе ХГН. Так, в более ранних работах, посвященных лечению аллергических заболеваний, показано, что блокирование KIM-1 путем введения моноклональных антител вызывает торможение патологического иммуновоспалительного ответа в экспериментальных моделях аллергических реакций [26–29]. Эти исследования могут служить основанием для разработки нового направления в лечении почечных заболеваний через торможение фибропластической трансформации почечного интерстиция [30].

С учетом полученных в эксперименте данных о связи экспрессии молекулы повреждения KIM-1 с процессами фиброзного ремоделирования тубулоинтерстиция нами была сопоставлена величина мочевой экскреции KIM-1 с выраженностью фиброзных изменений в нефробиоптатах 13 больных ХГН с нефротическим синдромом (НС). В результате количественной оценки выраженности ТИФ в нефробиоптатах пациентов с НС была подтверждена прямая зависимость экскреции с мочой молекулы KIM-1 от выраженности морфологических изменений в почечном тубулоинтерстиции (рис. 1).

Нами также оценено значение указанного биомаркера как фактора риска персистирования/рефрактерности течения НС. Исследование проведено у 23 больных ХГН с НС, получавших примерно одинаковую стандартную медикаментозную терапию, у которых можно было проследить динамику суточной протеинурии (СПУ) в последующие 1,0–1,5 года. У больных 1-й группы («с ухудшением»; n=15) с сохранением в эти сроки высокой СПУ исходный уровень экскреции KIM-1 был в среднем в 2,5 раза выше, чем во 2-й группе («с улучшением»; n=7) – с положительной динамикой в виде уменьшения СПУ более чем на 50% от первоначальной и нормализацией белковых фракций крови (табл. 1).

Для определения значения высокого уровня экскреции KIM-1 как показателя прогноза ХГН по критерию персистенции/рефрактерности НС нами построена ROC-кривая (рис. 2).

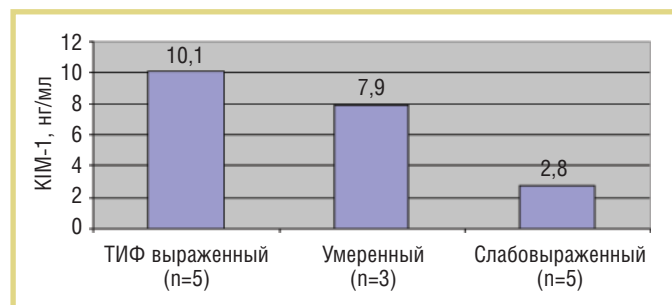


Рис. 1. Зависимость экскреции с мочой молекулы KIM-1 от выраженности ТИФ в биоптатах почки пациентов с НС (n=13)

Таблица 1
Уровень экскреции молекулы KIM-1 у больных ХГН с разным течением НС

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=7)	p
KIM-1, нг/мл	5,78 {3,26–9,54}	2,08 {1,57–4,09}	<0,05
Исходная СПУ, г/сут	6 [4,3–9,0]	4 [1,7–11,0]	>0,05
СПУ через 1,5 года, г/сут	4,7 [1,5–12,0]	0,33 [0,20–0,68]	<0,001

Примечание. Результаты представлены в виде медианы, в фигурных скобках указаны 25-й и 75-й процентиля. Уровень KIM-1 в контроле (n=9) составил 0,35 {0,24–1,59} нг/мл.

Площадь под кривой (AUC) составила 0,844, значения КИМ-1 > 2,34 нг/мл с чувствительностью 86,67% и специфичностью 83,33% позволяют предсказать персистенцию высокой ПУ у пациентов с активными прогрессирующими формами ХГН.

Приводим клинические наблюдения, иллюстрирующие течение НС у пациентов в зависимости от исходного уровня экскреции с мочой молекулы КИМ-1.

Больная С., 59 лет. Начало заболевания — в мае 2014 г., когда в одной из клиник Москвы был диагностирован НС и при биопсии почки выявлена картина мембранозной нефропатии. Функция почек оставалась нормальной. С мая по ноябрь 2014 г. больная проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС): метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут с постепенным снижением до 8 мг/сут после клинического улучшения, отмеченного через 2 мес терапии. В январе 2015 г. больная госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева с рецидивом НС, при обследовании выявлены протеинурия до 12 г/сут, уровень альбумина сыворотки — 23 г/л, общий холестерин — 13 ммоль/л, повышение сыровоточного уровня фибриногена до 7,8 г/л, СОЭ — 27 мм/ч при сохранной функции почек. Регистрировалась умеренная артериальная гипертензия (140–150/90–100 мм рт. ст.). Возобновлена активная иммуносупрессивная терапия: вновь увеличена доза метилпреднизолона внутрь до 48 мг/сут, начато внутривенное (в/в) введение ГКС в виде «пульсов» (суммарно 3000 мг) в сочетании с в/в введением циклофосфана (ЦФА) (1200 мг). Назначена терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (моноприл — 10 мг/сут). В результате наблюдался выраженный быстрый положительный эффект; при повторной госпитализации в Клинику им. Е.М. Тареева в марте 2015 г. — полная ремиссия НС с нормализацией анализов мочи и белковых показателей крови. До и после проведенной активной иммуносупрессивной терапии была исследована концентрация в моче КИМ-1 (табл. 2).

Как видно из представленного наблюдения, исходный уровень экскреции молекулы КИМ-1 у больной с тяжелым

обострением мембранозной формы ХГН, протекающим с выраженным НС, оказался < 2,34 нг/мл, что, по нашим данным, предсказывало благоприятный прогноз течения НС. Действительно, назначение адекватной терапии ГКС и цитостатиком ЦФА дало быстрый (в течение 3 мес) положительный эффект с наступлением ремиссии НС.

Пациентка Т., 44 лет. Начало болезни — в январе 2015 г., когда впервые отметила появление умеренных отеков нижних конечностей. В связи с нарастанием отеков в марте 2015 г. госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева. При обследовании выявлена картина НС: СПУ достигала 6 г/сут, альбумин сыворотки — 28 г/л, общий холестерин — 7,6 ммоль/л при сохранной функции почек. Отмечено повышение АД до 150–160/100 мм рт. ст., в связи с чем назначен ИАПФ в среднетерапевтической дозе. Проведена пункционная биопсия почки; морфологическое исследование выявило картину мембранозной нефропатии. С марта 2015 г. начата активная иммуносупрессивная терапия: назначены преднизолон — внутрь 40 мг/сут и в режиме сверхвысоких доз в/в (2250 мг в месяц), а также ЦФА в/в (800 мг в месяц). Суммарно к концу октября 2015 г. внутривенно введено 13 500 мг преднизолона и 5400 мг ЦФА. Однако существенной клинической и лабораторной динамики со стороны СПУ и белковых показателей крови не отмечено, в октябре 2015 г. у пациентки сохранялись отеки нижних конечностей, протеинурия составляла 4 г/сут, сыровоточный уровень альбумина был ниже нормальных значений. До и после проведенной активной иммуносупрессивной терапии была исследована концентрация в моче КИМ-1 (табл. 3).

В связи с неэффективностью ранее проводившейся иммуносупрессивной терапии пациентке назначен Циклоспорин А в сочетании с умеренными дозами ГКС внутрь. После коррекции иммуносупрессивной терапии отмечена некоторая положительная динамика течения заболевания в виде снижения протеинурии, наблюдение пациентки продолжено.

Таким образом, в отличие от предыдущего наблюдения мембранозной формы ХГН с выраженным НС у больной

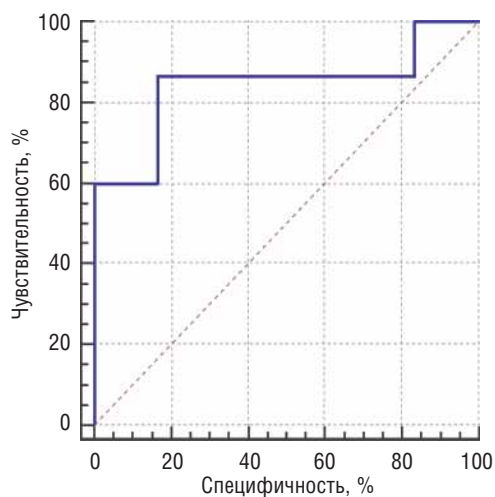


Рис. 2. ROC-кривая оценки прогностического значения показателя КИМ-1 (нг/мл)

Таблица 2

Динамика концентрации в моче КИМ-1 у больной С. до и после активной иммуносупрессивной терапии

Исследование	КИМ-1, нг/мл	СПУ, г/сут	Альбумин сыворотки, г/л	СКФ, мл/мин	Фибриноген сыворотки, г/л
Январь 2015 г.	2,08	12	23	90	7,8
Март 2015 г.	0,58	0	39	98	3,4

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации (здесь и в табл. 3).

Таблица 3

Динамика концентрации в моче КИМ-1 у больной Т. до и после активной иммуносупрессивной терапии

Исследование	КИМ-1, нг/мл	СПУ, г/сут	Альбумин сыворотки, г/л	СКФ, мл/мин	Фибриноген сыворотки, г/л
Март 2015 г.	2,95	6,0	28	90	4,2
Октябрь 2015 г.	2,11	4,1	34	90	3,9

Т. выявлен высокий исходный уровень экскреции с мочой КИМ-1 (>2,34 нг/мл), что позволило предсказать неблагоприятный прогноз течения НС с плохим ответом на активную иммуносупрессивную терапию ГКС и цитостатиком ЦФА (в предыдущем наблюдении при более низком исходном уровне экскреции КИМ-1 был отмечен быстрый положительный ответ на указанную терапию). По-видимому, персистенция высокого уровня экскреции с мочой КИМ-1 должна рассматриваться как показание к коррекции/усилению терапии.

Обнаружена связь высокого уровня экскреции с мочой у больных ХГН молекулы повреждения КИМ-1 с признаками клинической активности нефрита и наличием тубулоинтерстициального фиброза в нефробиоптате, указывающая на роль гиперпродукции КИМ-1 в почке как важной составляющей процессов фиброзного ремоделирования тубулоинтерстиция при ХГН.

У пациентов с активными протеинурическими формами ХГН величина мочевого экскреции молекулы повреждения КИМ-1 может быть использована для неинвазивной оценки активности/прогрессирования заболевания. Уровень экскреции с мочой КИМ-1 в пределах 2,34 нг/мл позволяет с высокой чувствительностью (86,7%) и специфичностью (83,3%) предсказать прогноз течения НС и ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию, что важно для своевременной ее коррекции. Полученные данные обосновывают целесообразность внедрения исследования мочевого экскреции молекулы КИМ-1 в повседневную нефрологическую практику.

Литература

- Чевотарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке // *Клин. нефрол.* – 2010; 3: 51–5.
- Kaplan G., Totsuka A., Thompson P. et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus // *EMBO J.* – 1996; 15: 4282–96.
- Meyers J., Sabatos C., Chakravarti S. et al. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic et al. Regulation of T-cell immunity by T-cell immunoglobulin and mucin domain proteins // *Transplantation.* – 2007; 84 (Suppl.): 12–6.
- Meyers J., Sabatos C., Chakravarti S. et al. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases // *Trends Mol. Med.* – 2005; 11: 362–9.
- Ichimura T., Asseldonk E., Humphreys B. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* – 2008; 118: 1657–68.
- Ichimura T., Bonventre J., Bailly V. et al. 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: 4135–42.
- Zhang Z., Humphreys B., Bonventre J. 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: 2704–14.
- Zhang P., Rothblum L., Han W. et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury // *Kidney Int.* 2008; 73: 608–14.
- Liangos O., Perianayagam M., Vaidya V. et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007; 18: 904–1212.
- van Timmeren M., Van Den Heuvel M., Bailly V. et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease // *J. Pathol.* – 2007; 212: 209–17.
- Sexton D., Al-Rabia M., Blaylock M. et al. Phagocytosis of apoptotic eosinophils but not neutrophils by bronchial epithelial cells // *Clin. Exp. Allergy.* – 2004; 34: 1514–24.
- Kuehn E., Park K., Somlo S. et al. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002; 283 (6): 1326–36.
- Perez-Rojas J. et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007; 292 (1): 131–9.
- van Timmeren M. et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006; 291 (2): 456–64.
- Kramer A. et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal Kidney injury molecule-1 (KIM-1) over time // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2009; 296 (5): 1136–45.
- Waanders F., van Timmeren M., Stegeman C. et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease // *J. Pathol.* – 2010; 220 (1): 7–16.
- Schroppel B. et al. Tubular expression of KIM-1 does not predict delayed function after transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010; 21 (3): 536–42.
- Waanders F. et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009; 53 (1): 16–25.
- van Timmeren M. et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients // *Transplantation.* – 2007; 84 (12): 1625–30.
- Humphreys B., Xu F., Sabbisetti V. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis // *J. Clin. Invest.* – 2013; 123 (9): 4023–35.
- Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines // *Adv. Immunol.* – 1994; 55: 97–179.
- Tesch G., Mainfert S., Schwarting A. et al. MCP-1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas^{lpr} mice // *J. Exp. Med.* – 1999; 190: 1813.
- Bobkova I., Chebotareva N., Kozlovskaya L. et al. Urine excretion of a monocyte chemotactic protein-1 and a transforming growth factor beta1 as an indicator of chronic glomerulonephritis progression // *Ter. Arkh.* – 2006; 78 (5): 9–14.
- Basile D., Donohoe D., Roethe K. et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2001; 281 (5): 887–99.
- Ichimura T. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* – 1998; 273 (7): 4135–42.
- Sizing I. et al. Epitope-dependent effect of anti-murine TIM-1 monoclonal antibodies on T cell activity and lung immune responses // *J. Immunol.* – 2007; 178 (4): 2249–61.
- Fukushima A. et al. Antibodies to T-cell Ig and mucin domain-containing proteins (Tim)-1 and -3 suppress the induction and progression of murine allergic conjunctivitis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007; 353 (1): 211–6.
- Feng B. et al. Disruption of T-cell immunoglobulin and mucin domain molecule (TIM)-1/TIM4 interaction as a therapeutic strategy in a dendritic cell-induced peanut allergy model // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008; 122 (1): 55–61.
- Sonar S. et al. Antagonism of TIM-1 blocks the development of disease in a humanized mouse model of allergic asthma // *J. Clin. Invest.* – 2010; 120 (8): 2767–81.
- Rees A., Kain R. Kim-1/Tim-1: from biomarker to therapeutic target? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008; 23 (11): 3394–6.

KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1) EXPRESSION LEVEL AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ACTIVITY

M. Brovko; A. Pulin, Candidate of Medical Sciences; Professor L. Kozlovskaya, MD; V. Shalomova; T. Kustova, S. Roshchupkina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper presents the current view of the value of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in chronic glomerulonephritis and describes clinical cases.

Key words: nephrology, kidney injury molecule-1 (KIM-1), chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome.