

Н.С. Сергеева¹, Т.А. Кармакова¹,
В.В. Савчина¹, И.И. Алентов¹, Е.Ю. Карпенко¹,
Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн^{2, 3}



¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Российская Федерация

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

КИМ-1 и другие маркеры острого повреждения почек при цисплатин-индуцированной нефротоксичности

Нефротоксичность — один из главных дозолimitирующих факторов применения цисплатина в противоопухолевой химиотерапии. Ограничения традиционных показателей функционального состояния почек — креатинина и азота мочевины в крови — делают актуальным поиск новых информативных маркеров, которые позволяют на раннем этапе диагностировать цисплатин-индуцированную нефротоксичность с целью адекватного поддержания почечной функции и своевременной коррекции плана лечения. В настоящем обзоре дана общая характеристика биомаркеров острого повреждения почек (ОПП), к которым в этом аспекте сегодня привлечено особое внимание. Представлены экспериментальные и клинические данные последних лет, касающиеся указанных показателей при развитии цисплатин-индуцированного ОПП, с акцентом на одном из наиболее перспективных маркеров — молекуле повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1).

Ключевые слова: цисплатин, нефротоксичность, биомаркеры острого повреждения почек, молекула повреждения почек 1 (KIM-1)

Для цитирования: Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В., Алентов И.И., Карпенко Е.Ю., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. КИМ-1 и другие маркеры острого повреждения почек при цисплатин-индуцированной нефротоксичности. *Вестник РАМН.* 2024;79(4):327–337. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17959>

327

Введение

Токсическое поражение почек является частым осложнением лекарственной противоопухолевой терапии онкологических больных. Среди цитостатиков наибольшим нефротоксическим действием обладают антиметаболиты и алкилирующие агенты. Производные платины, относящиеся к последней группе, входят во многие современные схемы химиотерапии (ХТ) при злокачественных опухолях различных локализаций [1]. Широко используемый противоопухолевый

препарат этого класса — цисплатин — обладает выраженной нефротоксичностью, которая приводит к необходимости уменьшения дозы препарата или полному отказу от его применения, что снижает эффективность лечения. Дисфункция почек ухудшает качество жизни онкологических больных и может сокращать ее продолжительность. За последние 40 лет было проведено более 50 исследований и изучено больше 20 различных методов профилактики цисплатин-ассоциированного острого повреждения почек (ОПП) [2]. Несмотря на все прилагаемые усилия, ОПП развивается практически

N.S. Sergeeva¹, T.A. Karmakova¹, V.V. Savchina¹, I.I. Alentov¹, E.Yu. Karpenko¹,
N.V. Marshutina¹, A.D. Kaprin^{2, 3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

KIM-1 and Other Markers of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity

Nephrotoxicity is one of the main dose-limiting factors for cisplatin in anticancer chemotherapy. The limitations of traditional indicators of renal function, such as blood creatinine and urea nitrogen, encourage the search for new informative markers that allow early diagnosis of cisplatin-induced nephrotoxicity in order to properly maintain kidney health and timely correct the treatment plan. This review provides a general description of biomarkers of acute kidney injury (AKI), which have received special attention in this aspect today. Experimental and clinical data from recent years regarding these indicators in cisplatin-induced AKI are presented, with an emphasis on one of the most promising biomarkers, kidney injury molecule 1 (KIM-1).

Keywords: cisplatin, acute kidney injury, biomarkers, kidney injury molecule 1

For citation: Sergeeva NS, Karmakova TA, Savchina VV, Alentov II, Karpenko EYu, Marshutina NV, Kaprin AD. KIM-1 and Other Markers of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(4):327–337. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17959>

у трети пациентов уже после первого курса цисплатин-содержащей терапии и в ряде случаев переходит в хроническую почечную недостаточность [3]. Поэтому раннее выявление и своевременная коррекция почечных нарушений у пациентов, получающих ХТ, важны для обеспечения наилучших результатов противоопухолевого лечения.

«Золотым стандартом» для выявления ОПП остается уровень креатинина в сыворотке крови [4]. С использованием данного показателя рассчитываются клиренс креатинина (формула D.W. Cockcroft — M.H. Gault) или скорость клубочковой фильтрации (формула Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), которые отражают функциональное состояние почек и широко применяются в онкологической практике. На основании оценки величин клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации либо модифицируется доза цитостатиков, либо они полностью отменяются [5]. Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) предлагают учитывать нарастание сывороточного креатинина и снижение диуреза в период от 48 ч до 7 сут [6].

Следует отметить, что использование креатинина сыворотки крови в качестве маркера ОПП имеет целый ряд ограничений, которые систематизированы в обзоре J.L. Slocum et al. [7]. Так, концентрация креатинина в крови в определенной степени зависит от пола и возраста пациента, его мышечной массы и особенностей питания. Изменения уровня сывороточного креатинина могут происходить при приеме лекарств и заболеваниях, не связанных с нарушением функции почек. Так как почки обладают значимым функциональным резервом, нарастание уровня креатинина происходит, когда их функция утрачена почти наполовину. Таким образом, изменения уровня креатинина сыворотки зачастую не проявляются в течение 48–72 ч после эпизода ОПП, что препятствует принятию своевременных решений по лечебной тактике и коррекции явлений нефротоксичности на самых ранних этапах, когда эти мероприятия могут быть максимально эффективными [7]. В то же время нарушение функции почек в определенной доле случаев является необратимым и значительно ограничивает возможности дальнейшего лекарственного лечения. В связи с этим крайне актуален поиск маркеров, позволяющих выявить повреждение почек на самом раннем этапе либо установить повышенный риск развития ОПП у пациента до начала лечения.

Методология поиска первоисточников. Поиск источников информации проводился с использованием электронного ресурса PubMed по ключевым словам: «cisplatin», «acute kidney injury», «biomarkers», «nephrotoxicity», «kidney injury molecule 1». Историческая глубина поиска не ограничивалась. Всего рассмотрено 128 источников, для обзора отобрано 92 релевантные публикации.

Механизмы развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности

Подобно многим другим лекарственным средствам, цисплатин выводится из организма преимущественно почками. Благодаря низкой молекулярной массе он свободно фильтруется в клубочках, но реабсорбируется и накапливается в эпителии проксимальных почечных канальцев, вызывая повреждение и апоптоз клеток эпителия, воспалительную реакцию ткани и повреждение сосудов, что влечет за собой ишемию почек [8].

В обзорных статьях последних лет описаны основные механизмы развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности [8, 9]. Цисплатин проникает в тубулоциты главным образом при участии двух мембранных белков-переносчиков — транспортера ионов меди Ctr1 и транспортера органических катионов OCT2, которые в большом количестве экспрессированы на базолатеральной поверхности этих клеток [10]. Как и другие алкилирующие противоопухолевые препараты, цисплатин, попав в клетку, связывается с основаниями ДНК, формируя перекрестные сшивки между нуклеотидными нитями, что препятствует репликации ДНК, приводит к нарушению клеточного цикла и индукции апоптоза. Кроме того, цисплатин индуцирует повреждение митохондриальной ДНК, вызывая дисфункцию митохондрий [11]. Следующие за этим снижение синтеза АФТ и клеточная гипоксия, в свою очередь, ведут к высвобождению медиаторов активации каспаз 8 и 9, которые выступают в качестве инициаторов программируемой клеточной гибели.

Цисплатин способен активировать и внешние апоптотические сигнальные пути, активируемые фактором некроза опухоли α (ФНО- α) [9]. Дополнительным проапоптотическим эффектом цисплатина является активация белка p53, который подавляет экспрессию антиапоптотических белков, локализованных на мембране митохондрий, в том числе Bcl-2. Имеются данные, что цисплатин вовлечен в развитие в поврежденных тубулоцитах некроптоза — клеточной гибели, опосредованной координированным взаимодействием псевдокиназы MLKL и рецепторов протеинкиназы RIPK [9].

Значительный вклад в развитие цисплатин-индуцированной нефротоксичности вносит оксидативный стресс. Увеличение количества активных форм кислорода при воздействии цисплатином было продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo* [12]. Известны три механизма, обуславливающих этот эффект [13]. Во-первых, после попадания в клетку цисплатин переходит в высокореактивную форму, которая взаимодействует с тиол-содержащими молекулами, включая глутатион — один из основных клеточных антиоксидантов. Во-вторых, вызванная цисплатином дисфункция митохондрий приводит к нарушению дыхательной электрон-транспортной цепи и накоплению активных форм кислорода. И наконец цисплатин может индуцировать образование активных форм кислорода в микросомах, взаимодействуя с ферментами семейства цитохрома P450. Возникающий в результате этих событий оксидативный стресс ведет к повреждению клеток почечных канальцев, при этом в экспериментальных исследованиях показано, что введение антиоксидантов может оказывать нефропротективное воздействие [13].

Цисплатин способен индуцировать провоспалительные реакции в почечной ткани. Вызываемые им внутриклеточные повреждения ведут к высвобождению DAMPs (damage-associated molecular patterns) — эндогенных молекул, которые являются лигандами толл-подобных рецепторов [8]. Их активация, в свою очередь, обуславливает синтез хемокинов и других цитокинов, в том числе ФНО- α — одного из ключевых медиаторов воспаления. В результате в зону повреждения привлекаются иммунные клетки, в частности нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и CD4⁺ Т-лимфоциты. Вследствие этого развивается воспаление, которое усугубляет нефротоксическое воздействие цисплатина [8, 10].

Таким образом, цисплатин-индуцированная нефротоксичность опосредована различными механизмами. Их совокупность определяет сложную картину патогенеза

возникающих нарушений, широкий спектр возможных терапевтических мишеней для коррекции почечной дисфункции, а также разную природу и специфичность потенциальных маркеров поражения почек.

Маркеры острого повреждения почек

К настоящему времени описан целый ряд биомаркеров ОПП, изменение уровня которых в крови или моче ассоциировано с нефротоксичностью лекарственных средств в целом и цисплатина в частности. Основные биомаркеры ОПП представлены на рис. 1 в соответствии с отделами нефрона, повреждение которых они отражают.

Наибольшее количество известных маркеров относится к повреждению эпителия проксимальных канальцев, которые чаще всего поражаются при нефротоксических воздействиях.

KIM-1 (kidney injury molecule 1, молекула повреждения почки 1) — трансмембранный муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой от 36 до 44 кДа, полностью гликозилированная форма которого достигает массы 104 кДа [14]. В почках KIM-1 экспрессируется клетками эпителия проксимальных канальцев. В норме уровень его экспрессии незначителен, однако продукция KIM-1 сильно возрастает в условиях гипоксии или при токсическом воздействии различной природы.

T. Ichimura et al. впервые показали, что введение крысам цисплатина сопровождается значительным увеличением экспрессии KIM-1 в клетках сегмента S3 проксимальных канальцев и повышением уровня гликопротеина в моче [15]. Эти изменения регистрировались уже в течение 1–2 сут после токсического воздействия и предшествовали повышению уровня креатинина в крови [15].

Считается, что повышенная экспрессия KIM-1 в почечной ткани имеет адаптивный характер, выполняет защитную функцию и сопровождает процессы регенерации эпителия проксимальных почечных канальцев [15, 16]. Механизмы, которые опосредуют эти эффекты, разнообразны. Так, обладая свойством рецептора фосфатидилсерина, KIM-1 может индуцировать фагоцитоз остатков погибающих клеток, тем самым снижая вероятность нарушения потока гломерулярного фильтрата остатками клеточного дебриса [17]. KIM-1 способна захватывать альбумин из первичной мочи, что дополняет основные рецепторные механизмы реабсорбции белка в почках при тяжелой протеинурии [18]. Показано, что повышенная экспрессия KIM-1 в клетках почечного эпителия: приводит к подавлению апоптоза, поддерживая целостность эпителиального барьера [19]; снижает продукцию клетками эпителия провоспалительных цитокинов [20]; ингибирует активность эффекторных Т-лимфоцитов и привлекает регуляторные Т-клетки, предотвращая развитие аутоиммунных реакций [20]; потенцирует миграцию и пролиферацию недифференцированных клеток в регенерирующем почечном эпителии [21].

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, уровень KIM-1 в моче возрастает на фоне ХТ, увеличение его концентрации в моче является высокочувствительным и достаточно специфичным показателем нефротоксичности цисплатина и превосходит в этом отношении другие доступные для измерения в моче биомаркеры, как классические, так и новые.

NGAL (neutrophil-gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) — гликозилированный белок семейства липокалинов [22]. В мономерной форме он имеет молекулярную массу 25–30 кДа в зависимости от степени гликозилирования. Описаны гомодимер NGAL и гетеродимер, связанный

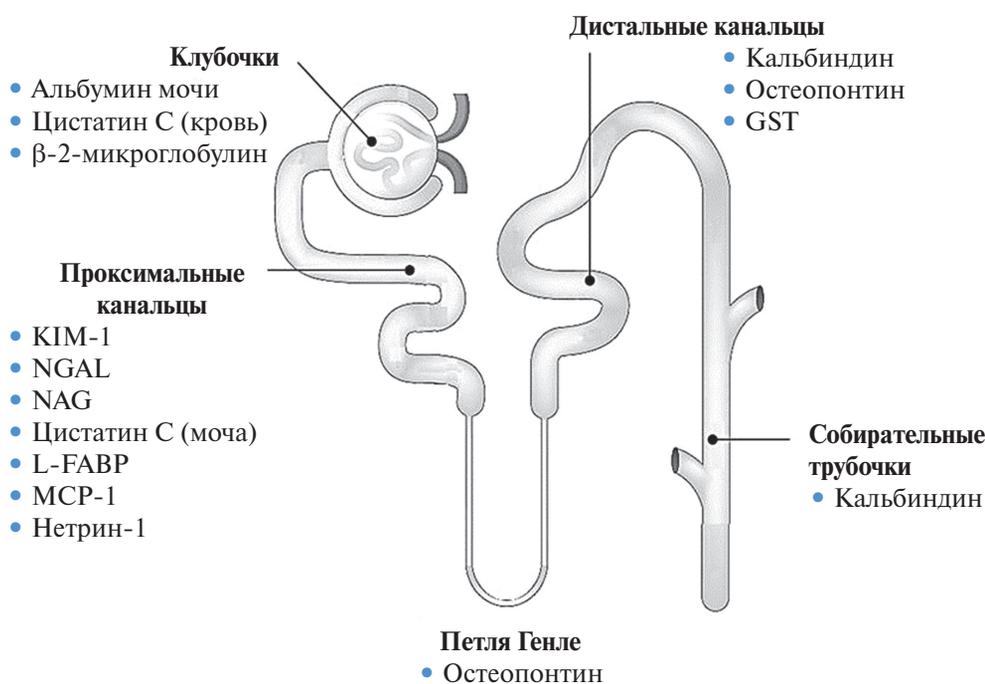


Рис. 1. Биомаркеры острого повреждения почек, ассоциированные с поражением соответствующих отделов нефрона

Примечание. KIM-1 — молекула повреждения почек 1; GST — глутатион-S-трансфераза; NAG — N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; L-FABP — белок печеночного типа, связывающий жирные кислоты; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический пептид 1. Схема строения нефрона адаптирована по изображению designua (<https://stock.adobe.com>).

с MMP-9 и защищающий ее от протеолитической деградации [22]. Первоначально NGAL представляли как антибактериальный иммунный фактор, способный взаимодействовать с железом сидерофоров (хелаторов железа, секретируемых микроорганизмами). Это предотвращает поглощение железа бактериями и, как следствие, блокирует их жизнедеятельность. Сегодня NGAL характеризуют как мультифункциональный белок, который в том числе участвует в формировании нефронов из прогениторных клеток в эмбриогенезе, проявляет свойства ростового фактора при воспалении и злокачественном росте, а также играет роль в развитии различных заболеваний — метаболических нарушений при диабете, сердечно-сосудистых нарушений, острых и хронических заболеваний почек [23]. В норме NGAL экспрессируется нейтрофилами и в небольших количествах синтезируется клетками предстательной железы, респираторным эпителием и эпителием органов желудочно-кишечного тракта [24]. Попадающий в плазму крови NGAL фильтруется в клубочках и почти полностью реабсорбируется в канальцах при участии рецепторного белка мегалина [25].

В почках NGAL синтезируется в эпителии проксимальных канальцев и (в небольших количествах) собирательных трубочек и играет важную роль в регенерации почки после ишемии [26]. В эпителии проксимальных канальцев ген, кодирующий NGAL (*LCN2*), быстро реагирует на повреждение почек (*ready to go gene*) [26]. Уровень NGAL в моче возрастает уже через 1 сут после токсических воздействий, в том числе после введения цисплатина, существенно опережая возрастание уровня креатинина в крови [27, 28]. Основными функциями NGAL при нефротоксических воздействиях являются стимуляция пролиферации поврежденного эпителия и противодействие бактериальной инфекции [23]. Введение мышам рекомбинантного NGAL в сочетании с цисплатином снижает проявление ОПП [29].

E.V. Schrezenmeier et al. [26] для прогнозирования/выявления ОПП предлагают определение уровня NGAL в моче в сочетании с креатинином крови. Некоторые авторы [30–32] полагают, что сочетание NGAL с другими маркерами повреждения почек будет полезным для диагностики ОПП разной этиологии.

Кальбиндин (молекулярная масса — 28 кДа) относится к семейству эволюционно высококонсервативных кальций-связывающих белков. Он захватывает ионы Ca^{+2} из среды, являясь медиатором Ca^{+2} -зависимых процессов в клетках, в том числе протектором Ca^{+2} -опосредованной клеточной гибели [33]. В почке кальбиндин экспрессирован в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубочек [33].

В ряде экспериментальных работ показано возрастание уровня кальбиндина в моче при нефротоксических лекарственных воздействиях, включая препараты, повреждающие проксимальные [34, 35] и дистальные [36] канальцы нефрона. В. George et al. [35] показали увеличение концентраций KIM-1 в моче мышей в 2,5 раза на 1-е сут после воздействия, а увеличение концентраций кальбиндина — в 11,5 раза, в то время как уровни креатинина и мочевины в крови начинали возрастать только на 3-и сут после введения нефротоксической дозы цисплатина. Авторы полагают, что сочетанная оценка кальбиндина и KIM-1 в моче является адекватным подходом для выявления случаев лекарственного ОПП, так как позволяет выявлять повреждения эпителия как дистальных (кальбиндин), так и проксимальных (KIM-1) сегментов нефрона.

Цистатин С (молекулярная масса — 13,3 кДа) принадлежит к семейству цистатинов и является ингибитором сериновых протеаз (катепсинов), регулируя, таким образом, внеклеточную протеазную активность [37]. Цистатин С синтезируется многими типами клеток и содержится во всех внеклеточных жидкостях [38]. Он вовлечен в целый спектр патологических процессов, включая иммунные, воспалительные и связанные со злокачественными опухолями [37].

Благодаря небольшой молекулярной массе цистатин С легко фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных канальцах, в эпителии которых он подвергается полной деградации, возвращаясь в циркуляцию в виде аминокислот [39]. Поэтому в норме его концентрация в моче очень низкая. Однако повреждение проксимальных канальцев может приводить к увеличению содержания цистатина С в моче до измеряемого уровня, что делает этот белок потенциальным маркером ОПП [9]. В отличие от креатинина, уровни цистатина С в крови и моче не зависят от пола, возраста и мышечной массы [40].

В ряде публикаций убедительно показано, что цистатин С сыворотки крови раньше и чаще, чем сывороточный креатинин, выявляет эпизоды ОПП, в том числе вызванные цисплатин-содержащей ХТ, отражая состояние клубочковой фильтрации [37, 41], хотя есть и противники такого подхода [42, 43].

M. Lambert et al. [44], исследуя цистатин С и креатинин в сыворотке крови и моче детей — онкологических больных, получающих цисплатин, показали, что уровень цистатина С в моче, нормированный на креатинин, — адекватный показатель тубулярной токсичности, в то время как уровень цистатина С в сыворотке крови отражает нарушение гломерулярной функции.

β 2-микроглобулин (β 2M; молекулярная масса — 12 кДа) — мультифункциональный белок, выявляемый во всех клетках организма [45]. Будучи нековалентно связанным с полипептидными цепями белков, входящих в главный комплекс гистосовместимости (МНС-1), β 2M стабилизирует их четвертичную структуру [45]. Накопление β 2M в крови с возрастом ассоциировано с когнитивными расстройствами [46]; он вовлечен в регуляцию пролиферации, процессы метастазирования и апоптоза опухолевых клеток [47] и является признанным сывороточным маркером лимфопролиферативных [48], а также острых и хронических воспалительных заболеваний [45].

β 2M как небольшой белок фильтруется в неизменном виде в мочу [45]. Показано, что нарушение фильтрации в клубочках приводит к повышению его концентрации в крови и снижению в моче, а нарушение реабсорбции β 2M в проксимальных канальцах — к повышению его содержания в моче [49]. F. Dieterle et al. полагают, что уровни β 2M в сочетании с цистатином С в крови лучше отражают нарушение гломерулярной функции, чем креатинин и мочевина крови [49].

Соотношение β 2M и цистатина С в моче у новорожденных отражает состояние почечной функции и, как неинвазивный метод исследования, используется в ряде клиник [50]. Учитывая последний факт, а также данные о повышенном уровне β 2M в крови при онкологических, в том числе лимфопролиферативных, заболеваниях, β 2M активно исследуют для выявления ОПП у детей с онкологическими заболеваниями, получающих цисплатин-содержащую ХТ. Так, S. Zareifar et al. при обследовании 20 детей показали, что повышение β 2M в моче происходит уже через 1 сут после введения цисплатина,

что косвенно отражает нарушение почечной функции [51]. Гидратация с фиксированным диурезом и введение сульфата магния предотвращали это повышение [51]. V.S. Lee et al. [52] подтвердили, что $\beta 2M$ в моче является наиболее чувствительным маркером нефротоксичности ХТ у детей с онкологической патологией. Важные данные об отдаленных последствиях ОПП, индуцированного ХТ, у 763 детей — онкологических больных (медиана наблюдения — 18,3 года) представили I.A. Dekkers et al. [53]. После получения в детстве потенциально нефротоксической ХТ, включающей цисплатин и ифосфамид, у ряда из них впоследствии выявлялись нарушения как клубочковой фильтрации (снижение скорости клубочковой фильтрации), так и реабсорбции в канальцах (повышение соотношения $\beta 2M$ и креатинина в моче) [53].

Остеопонтин (молекулярная масса — 35–65 кДа) — высокофосфорилированный интегрин-связывающий гликопротеин внеклеточного матрикса, обнаруживается во многих тканях. В костной ткани он синтезируется как остеобластами, так и остеокластами и принимает участие в процессе ремоделирования костей [54]. В почечной ткани остеопонтин синтезируется в эпителии дистальных канальцев [55] и задействован в формировании кальций-фосфатных и кальций-оксалатных камней, входя в их состав в качестве основного белка и обеспечивая адгезию их кристаллов на эпителии [56]. Эти данные, с одной стороны, обосновывают целесообразность исследования уровней остеопонтина в моче для выявления группы риска нефролитиаза, а с другой — привлекают внимание исследователей к изучению роли остеопонтина в функционировании почек.

Показано, что остеопонтин проявляет противовоспалительные свойства, в частности обеспечивая ослабление в клетках оксидативного стресса при гломерулонефрите [57], а также благодаря этому свойству увеличивает толерантность почечной ткани к ишемии [58]. Некоторые авторы полагают, что остеопонтин является ключевым регулятором регенерации эпителия почечных канальцев после их повреждения [59]. Ряд авторов отмечают, что на экспериментальных моделях цисплатин-индуцированного ОПП у лабораторных животных экспрессия остеопонтина начинается в фазе начала восстановления эпителия проксимальных канальцев (3–5-е сут) [60]. Повышение экспрессии остеопонтина в клетках сопровождается и возрастанием его концентрации в моче, что делает анализ его концентраций в динамике полезным для выявления случаев лекарственного ОПП.

Кластерин (молекулярная масса — 75–80 кДа) — многофункциональный аполипопротеин, получил свое название благодаря способности вызывать агрегацию клеток крови [61]. Кластерин присутствует во всех биологических жидкостях и во внеклеточном матриксе тканей в разных формах, отличающихся по функциональной активности [62]. Он включен в различные биологические процессы, в том числе регуляцию протеостаза, апоптоза, ремоделирование тканей и реакции воспаления [61]. По данным X. Weng et al., при развитии ОПП кластерин блокирует инфильтрацию почечной ткани макрофагами, их провоспалительную поляризацию и увеличивает фагоцитарную активность макрофагов в период восстановления после ОПП [63]. При воздействии цисплатином кластерин выступает протектором эпителия почечных канальцев, а возрастание его уровня в моче коррелирует с развитием ОПП [64].

L-FABP (liver-type fatty acid binding protein; протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты; мо-

лекулярная масса — 14 кДа) экспрессируется в клетках проксимальных канальцев почки, а его повышенное содержание в моче регистрируется уже через 30 мин — 1 ч после нефротоксических воздействий, что превосходит по скорости реакции все известные показатели, отвечающие на ишемическое или токсическое ОПП [65, 66]. Концентрация L-FABP в моче возрастает более чем в 100 раз после воздействия цисплатином. Связывая продукты перекисного окисления липидов и экспрессируя их с мочой, L-FABP предотвращает накопление этих соединений в эпителии проксимальных канальцев, тем самым снижая уровень оксидативного стресса [65, 67]. D. Katagiri et al. [67] полагают, что L-FABP предотвращает цисплатин-индуцированную прогрессию ОПП в хроническую болезнь почек, сопровождающуюся интерстициальным фиброзом. На это указывает и корреляция тубуло-интерстициальных нарушений в почке при лекарственном ОПП с уровнем L-FABP в моче [66].

Нетрин-1 (молекулярная масса — 75 кДа) — ламинин-связанный мультифункциональный белок базальных мембран, экспрессированный во многих тканях, включая почки [68]. Концентрация нетрина-1 в моче мышей нарастает уже через 1 ч после введения животным нефротоксических доз цисплатина [69]. Результаты модельных исследований свидетельствуют о том, что нетрин-1 при нефротоксических воздействиях выступает в качестве цитопротектора в клетках проксимальных канальцев, подавляя воспалительные процессы путем снижения оксидативного стресса, что предотвращает апоптоз тубулярных клеток. У пациентов значимость нетрина-1 как потенциального маркера ОПП, индуцированного цисплатином, на сегодняшний день не исследована.

NephroCheck®. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование для выявления ОПП комбинации определяемых в моче маркеров остановки клеточного цикла — тканевого ингибитора металлопротеиназных протеиназ-2 и протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (произведение концентраций [TIMP-2]·[IGFBP7]), получившую коммерческое наименование NephroCheck® [70]. Результаты изучения диагностической значимости этого теста, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, систематизированы в ряде обзоров и на сегодняшний день неоднозначны. Z. Toprak et al. [71] использовали NephroCheck® у больных раком легкого, получающих цисплатин-содержащую ХТ. ОПП было зарегистрировано у 28% из них (13/45), однако значение NephroCheck® возрастало в моче у всех больных. Авторы делают заключение, что NephroCheck® не дифференцирует больных с ОПП и без него. Напротив, M. Schanz et al. [72] на основании изучения данных NephroCheck® после цисплатин-содержащей ХТ у 58 онкологических больных считают, что рекомендуемый пороговый уровень 0,3 единицы позволяет выявлять эпизоды ОПП с чувствительностью 50%, специфичностью 87%, прогностической ценностью отрицательного и положительного результата — 94 и 25% соответственно, AUC — 0,92 (0,8–1,0). Некоторые авторы [73] полагают, что результаты NephroCheck® будут наиболее полезны для прогноза исходов ОПП в хроническую болезнь почек. Однако все они отмечают, что динамика NephroCheck® после эпизодов ОПП изучена недостаточно.

Представленные выше сведения демонстрируют широкий спектр биологически активных макромолекул, увеличение концентрации которых в моче ассоцииро-

вано с острым нарушением функции почек и, таким образом, может служить предиктором лекарственного ОПП. Наряду с перечисленными выше новыми биомаркерами ОПП и хорошо известными показателями функционального состояния почек, такими как содержание в моче общего белка и альбумина, на роль маркеров цисплатин-индуцированной нефротоксичности выдвигаются и другие кандидаты: содержание в моче ферментов (щелочной фосфатазы, глутатион-S-трансферазы, γ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы (NAG)); ренальный папиллярный антиген RPA-1; треfoil-фактор 3 (TFF3); тканевой ингибитор металлопротеиназ TIMP-1; факторы роста (табл. 1).

В 2010 г. FDA и Европейским медицинским агентством (EMA) целый ряд определяемых в моче биомаркеров был одобрен для использования на этапе доклинических исследований для оценки нефротоксичности новых лекарственных средств, среди которых KIM-1, кластерин, альбумин, общий белок, β 2M, цистатин С и TFF3 [83].

Необходимо отметить, что ни один из описанных на сегодняшний день маркеров ОПП, определяемых в моче и реагирующих на цисплатин-индуцированное повреждение почек, пока не рекомендован для рутинного клинического использования. Остается нерешенным целый ряд вопросов: пороговые уровни этих маркеров; оптимальные сроки их исследования после нефротоксических воздействий; возможные преимущества использования ансамблей маркеров, отражающих нарушения в разных отделах нефрона, и др.

По данным большинства сравнительных исследований, выполненных на моделях у животных (см. табл. 1), KIM-1 является наиболее ранним маркером ОПП, вызванного цисплатином. Увеличение уровня KIM-1 коррелирует с его экспрессией в ткани почек и, как правило, предшествует гистопатологическим изменениям в почечной паренхиме [35, 76, 79–82], а динамика отражает не только повреждение эпителия проксимальных канальцев, но и его последующее восстановление.

Клинические исследования KIM-1 как маркера цисплатин-ассоциированной нефротоксичности

Клинические исследования, в которых проводилась оценка значимости KIM-1 как маркера цисплатин-индуцированной нефротоксичности у взрослых онкологических больных, представлены в табл. 2. Результаты этих исследований показывают, что цисплатин-содержащая ХТ может сопровождаться увеличением уровня KIM-1 в моче даже в отсутствие признаков ОПП по общепринятым клиническим критериям [85–88, 90], что, как считается, отражает субклиническое повреждение почек. В случаях подтвержденных эпизодов ОПП уровень KIM-1 в моче больных достоверно превышает таковой до начала лечения. M. Abdelsalam et al. по результатам наиболее репрезентативного по количеству наблюдений исследования отмечают, что KIM-1 является наиболее чувствительным маркером цисплатин-индуцированного повреждения почек [28]. По данным M.E. Ibrahim et al. [92], связь этого показателя с токсическим лекарственным воздействием подтверждается тем, что пиковые концентрации KIM-1 и цисплатина в моче совпадают по времени.

Необходимо отметить, что опубликованные данные, касающиеся изучения KIM-1 в качестве маркера цисплатин-индуцированной нефротоксичности, достаточно разнородны. Так, авторы использовали разные критерии оценки ОПП — по системам STCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [89], AKIN (Acute Kidney Injury Network) [27, 84], KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [28, 86]. N. de Godoy Torso et al. [91] сравнивали все известные системы оценки, включая RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease). Другие авторы оценивали функциональное состояние почек по изменению величины скорости клубочковой фильтрации [85] или увеличению концентрации в крови креатинина и мочевины [87]. Отличались дозы цисплатина, используемые в схемах ХТ у разных категорий больных даже в рамках одного протокола (см. табл. 2). Вследствие методологии оценки нефротоксичности и применения разных схем ХТ, а также отличий в исходном состоянии пациентов, особенностей премедикации и сопутствующей терапии частота регистрируемого ОПП после введения цитостатиков существенно различалась (см. табл. 2). Кроме того, одни авторы использовали показатель KIM-1, нормированный на уровень креатинина в моче [27, 89], учитывая таким образом статус гидратации, другие не нормировали, показав, что в обоих случаях получаются сходные результаты [87]. Таким образом, прямое сопоставление данных, представленных в разных публикациях, затруднительно.

В большинстве публикаций приводится динамика KIM-1 в моче только на фоне одного — первого — цикла ХТ. В то же время кумулятивный характер токсического действия цисплатина может проявляться в более поздние сроки лечения [3], и результаты однократного исследования в начале терапии могут не отражать полную динамику показателя.

Как правило, авторы оценивают изменения уровня KIM-1 2–3 раза в интервале 1–10 сут после начала ХТ; в отдельных работах представлены данные, полученные в течение 1-х сут (4–12 ч) после введения цитостатиков (см. табл. 2), что обусловлено стремлением зарегистрировать наиболее ранние проявления нефротоксичности. Максимум уровня KIM-1 в моче после первого цикла ХТ выявляют на разные сроки: на 3-й [28, 84] или 10-й [87] дни. V. George et al. отмечают снижение концентрации KIM-1 в моче к началу следующего цикла ХТ, но при этом она не достигает исходного уровня [88], однако детально динамика показателя на протяжении всего курса ХТ не прослежена ни в одном исследовании.

Несмотря на такие существенные различия в протоколах и результатах исследований, представленные в них результаты позволяют сделать несколько общих заключений.

Уровень KIM-1 в моче возрастает по меньшей мере за 2 сут до начала подъема креатинина и азота мочевины крови. При использовании схем ХТ, не содержащих цисплатин, значимых изменений уровня KIM-1 в моче не наблюдается (см. табл. 2). В большинстве исследований увеличение концентрации KIM-1 в моче отмечают на 2–3-и сут после введения цитостатиков [28, 87–89], но в отдельных работах повышение показателя регистрируется уже через 1 сут [27, 84]. Вероятно, увеличение уровня KIM-1 в моче начинается уже через 4–6 ч после начала ХТ [27], а затем удерживается в течение некоторого времени, что отличает его от других маркеров ОПП, обеспечивая достаточно широкое по времени диагностическое окно.

Таблица 1. Сравнительные исследования мочевых маркеров нефротоксичности, индуцированной цисплатином, на моделях у животных

Источник	Вид животных	Доза цисплатина	Длительность наблюдения	Исследованные биологические маркеры	Наиболее ранний маркер ОПП (срок достоверного увеличения уровня по сравнению с контролем)
Tomomura et al. [74]	Крысы	4 мг/кг	От 1 до 3 сут	ALB, KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, LDH	KIM-1, NAG, LDH, альбумин, μ -GST (1-е сут)
Sasaki et al. [75]	Крысы	1, 3 и 6 мг/кг	От 1 до 7 сут	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, кальбиндин, OPN, TIMP-1, RPA-1, EGF, VEGF	Cys C, NGAL, β 2M (1-е сут)
Vinken et al. [64]	Крысы	1 мг/кг	От 1 до 14 сут	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, NGAL, α -GST, OPN, RPA-1	KIM-1, CLU (3-и сут)
Mc Duffe et al. [76]	Крысы	1 мг/кг	От 6 ч до 4 нед	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, OPN, γ -GT, RPA-1	KIM-1, ALB, α -GST (3-и сут)
Sinha et al. [77]	Крысы	5,5 мг/кг	От 2 ч до 10 сут	KIM-1, NGAL, NAG	KIM-1 (1-е сут)
Sohn et al. [78]	Крысы	20 мг/кг	1 и 3 сут	KIM-1, кальбиндин, TIMP-1	KIM-1 и TIMP-1 (1-е сут)
Wadey et al. [79]	Крысы	1 и 2,5 мг/кг	От 5 до 22 сут	KIM-1, β 2M, CLU, TTF-3, α -GST, OPN	KIM-1, OPN и α -GST (5-е сут)
Kuwata et al. [80]	Крысы	5 мг/кг	От 2 до 12 сут	KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL	KIM-1 (2-е сут)
Uchino et al. [81]	Макаки	3 мг/кг	От 1 до 8 сут	Общий белок, ALB, β 2M, Cys C, CLU, NGAL, NAG, γ -GT, ALP	NGAL и ALP (1-е сут)
Ewees et al. [82]	Крысы	6 мг/кг	От 1 до 4 сут	KIM-1, NGAL	KIM-1 (1-е сут)
George et al. [35]	Мыши	20 мг/кг	От 1 до 4 сут	KIM-1, кальбиндин	KIM-1 (1-е сут)

Примечание. ALB — альбумин; ALP — щелочная фосфатаза; β 2M — β 2-микрोगлобулин; Cys C — цистатин C; EGF — эпидермальный фактор роста; GST — глутатион-S-трансфераза; γ -GT — γ -глутамилтрансфераза; KIM-1 — молекула повреждения почек 1; LDH — лактатдегидрогеназа; NAG — N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиновой нейтрофилов; OPN — остеопонин; RPA-1 — ренальный папиллярный антиген 1; TFF3 — фактор трилистника 3; TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Таблица 2. Клинические исследования с использованием маркеров нефротоксичности в моче у взрослых больных с солидными злокачественными опухолями, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию

Источник	Число больных, N	Доза цисплатина в схемах ХТ, мг/м ²	Сроки исследования после начала ХТ	Исследованные биологические маркеры*	Частота наблюдения ОПП, n (%)
Tekce et al. [84]	22	75	1, 3 и 5 сут	KIM-1	8 (36,4)
Hosohata et al. [85]	24	70	1, 2 и 3 сут	KIM-1, NGAL	0
Pianta et al. [86]	27	75–100	4 ч, 8 ч, 1, 3, 7 и 14 сут	KIM-1, CLU	2 (7,4)
George et al. [87]	56	≥25	3 и 10 сут	ALB, KIM-1, кальбиндин, CLU, GST-pi, β2M, NGAL, OPN, MCP-1, Cys C, TFF3	1 (1,8)
Abdelsalam et al. [28]	132	50	1, 2 и 3 сут	KIM-1, NGAL, Cys-C	35 (26,5)
George et al. [88]	27	≥25	3 и 10 сут 1-го и последующих циклов ХТ	KIM-1, кальбиндин, TFF3	0
Ghadrdan et al. [27]	35	≥50	6 и 24 ч	KIM-1, NGAL	7 (20)
Ghonaim et al. [89]	40	75	2 сут 1-го и 3-го циклов ХТ	KIM-1, NGAL	6 (20)
Гречухина и др. [90]	50	Н/д	1, 2, 4, 8 нед	KIM-1, NGAL	Н/д
de Godoy Torso et al. [91]	79	80–100	5 сут	KIM-1	33–40 (42–51%)**

Примечание. N — число больных; ХТ — химиотерапия; ОПП — острое повреждение почек; * — пояснения к сокращениям см. табл. 1; ** — в зависимости от системы оценки ОПП; Н/д — нет данных.

Заключение

Клиническую значимость разработок метода ранней диагностики ОПП в онкологической практике трудно переоценить. Проблематика нефротоксичности ХТ тесно связана как с возросшей агрессивностью лечения вследствие внедрения в практику широкого спектра новых противоопухолевых лекарственных средств, так и с постарением госпитализируемых больных. Кроме того, необходимость иметь надежный ранний маркер ОПП обусловлена неудовлетворенностью клиницистов использованием канонических показателей — уровня креатинина и азота мочевины в сыворотке крови.

В настоящем обзоре представлены сведения об активно изучаемых маркерах ОПП, ассоциированно с нефротоксичностью цисплатина — одного из наиболее широко используемых противоопухолевых препаратов. Данные экспериментальных и клинических исследований указывают, что KIM-1 по своим аналитическим и клинико-лабораторным характеристикам наиболее перспективен для прогнозирования риска развития цисплатин-индуцированного ОПП. Можно полагать, что стойкое повышение в моче уровня KIM-1 станет критерием для последующих ограничений в назначении цисплатин-содержащей ХТ и/или основанием для назначения лекарственной терапии, направленной на поддержание функции почек.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа осуществлена за счет финансирования по месту работы авторов и опубликована на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Н.С. Сергеева — формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора; Т.А. Кармакова — анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора; В.В. Савчина — поиск и анализ источников литературы по проблеме нефротоксичности химиотерапии; И.И. Алентов — анализ источников литературы по теме механизмов нефротоксического действия цисплатина, написание разделов обзора; Е.Ю. Карпенко — поиск источников литературы по клиническим исследованиям маркеров нефротоксичности, написание разделов обзора; Н.В. Маршутина — анализ источников литературы по биологическим маркерам нефротоксичности, подготовка рукописи к публикации; А.Д. Каприн — критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания и одобрение окончательной версии. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., и др. Поражение почек при противоопухолевой терапии // *Нефрология*. — 2018. — Т. 22. — № 5. — С. 17–24. [Burnasheva EV, Shatokhin YuV, Snezhko IV, et al. Kidney damage during antitumor therapy. *Nefrologia (Nephrology)*. 2018;22(5):17–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24>

2. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017;22(5):609–619. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>
3. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, et al. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1173–1179. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.08070715>
4. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;231(1):e13479. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
5. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., и др. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. — 2022. — № 12. — С.144–158. [Gromova EG, Biryukova LS, Dzhumabaeva BT, et al. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of antitumor drugs. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2022;12:144–158. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;1:1–126.
7. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res*. 2012;159(4):277–289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>
8. McSweeney KR, Gadaneck LK, Qaradakh T, et al. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1572. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13071572>
9. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, et al. Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in cisplatin-induced acute kidney injury. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3011. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20123011>
10. Veiga-Matos J, Remião F, Motaes A. Pharmacokinetics and toxicokinetics roles of membrane transporters at kidney level. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:333–356. doi: <https://doi.org/10.18433/jpps30865>
11. Mapuskar KA, Steinbach EJ, Zaher A, et al. Mitochondrial superoxide dismutase in cisplatin-induced kidney injury. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1329. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10091329>
12. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol*. 2009;61(3):223–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2008.09.003>
13. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*. 2018;31(1):15–25. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0392-z>
14. Bailly V, Zhang Z, Meier W, et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 2002;277(42):39739–39748. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M200562200>
15. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(3):F552–563. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2002>
16. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int*. 2008;73(5):608–614. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002697>
17. Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657–1668. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI34487>
18. Zhao X, Jiang C, Olufade R, et al. Kidney injury molecule-1 enhances endocytosis of albumin in renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol*. 2016;231(4):896–907. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25181>
19. Balasubramanian S, Jansen M, Valerius MT, et al. Orphan nuclear receptor Nur77 promotes acute kidney injury and renal epithelial apoptosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):674–686. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070646>
20. Brooks CR, Yeung MY, Brooks YS, et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J*. 2015;34(19):2441–2464. doi: <https://doi.org/10.15252/embj.201489838>
21. Zhang Z, Cai CX. 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2700-7>
22. Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: An emerging player in iron homeostasis and inflammation. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:103–130. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064559>
23. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10470. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>
24. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury — A systematic review. *Clin Chim Acta*. 2022;536:135–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
25. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005;579(3):773–777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.12.031>
26. Schrezenmeir EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):554–572. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12764>
27. Ghadrani E, Ebrahimpour S, Sadighi S, et al. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(7):1643–1649. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155220901756>
28. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):219. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1022-2>
29. Ma Q, Devarajan SR, Devarajan P. Amelioration of cisplatin-induced acute kidney injury by recombinant neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ren Fail*. 2016;38(9):1476–1482. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1227917>
30. Peacock WF 4th, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med*. 2013;125(6):82–93. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.11.2715>
31. Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood Purif*. 2014;37(4):271–285. doi: <https://doi.org/10.1159/000360689>
32. Desai RJ, Kazarov CL, Wong A, et al. Kidney damage and stress biomarkers for early identification of drug-induced kidney injury: A systematic review. *Drug Saf*. 2022;45(8):839–852. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01202-2>
33. Mady LJ, Haleem F, Christakos S. Calcium-buffering proteins: Calbindin. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Elsevier Inc.; 2013. P. 284–289. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00228-0>
34. Wu MJ, Lai LW, Lien YH. Cytoprotective effects of calbindin-D(28k) against antimycin-A induced hypoxic injury in proximal tubular cells. *Life Sci*. 2002;71(5):559–569. doi: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01710-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01710-1)
35. George B, Szilagyi JT, Joy MS, et al. Regulation of renal calbindin expression during cisplatin-induced kidney injury. *J Biochem Mol Toxicol*. 2022;36(7):e23068. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.23068>
36. Iida T, Fujinaka H, Xu B, et al. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron

- segment injuries. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(3):432–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0835-3>
37. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem.* 2015;68:57–69. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>
 38. Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp.* 2003;70:179–199. doi: <https://doi.org/10.1042/bss0700179>
 39. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–230. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.085>
 40. Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Clinical usefulness of serum cystatin C as a marker of renal function. *Diabetes Metab J.* 2014;38(4):278–284. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.278>
 41. Ichioka D, Kawai K, Tanaka K, et al. Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(3):727–734. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1474-x>
 42. Bodnar L, Wcislo GB, Smoter M, et al. Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):360–367. doi: <https://doi.org/10.1159/000319097>
 43. Cavalcanti E, Barchiesi V, Cerasuolo D, et al. Correlation of serum cystatin C with glomerular filtration rate in patients receiving platinum-based chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2016;2016:4918325. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4918325>
 44. Lambert M, White-Koning M, Alonso M, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1):e28747. doi: <https://doi.org/10.1002/psc.28747>
 45. Li L, Dong M, Wang XG. The implication and significance of beta 2 microglobulin: A conservative multifunctional regulator. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(4):448–455. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>
 46. Smith LK, He Y, Park JS, et al. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med.* 2015;21(8):932–937. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3898>
 47. Shi C, Zhu Y, Su Y, et al. Beta 2-microglobulin: emerging as a promising cancer therapeutic target. *Drug Discov Today.* 2009;14(1–2):25–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.11.001>
 48. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., и др. Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β 2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях // *Клиническая онкогематология.* — 2016. — Т. 9. — № 1. — С. 6–12. [Parilova NK, Sergeeva NS, Marshutina NV, et al. Prognostic value of thymidine kinase-1 versus β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase in malignant lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya onkogematologia (Clinical oncohematology).* 2016;9(1):6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-1-6-12>
 49. Drüeke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial.* 2009; 22(4):378–380. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00584.x>
 50. El-Frargy MS, El-Refay AM, Eid R, et al. Serum cystatin-C and BETA 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: A single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(4):712–717. doi: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.160151>
 51. Zareifar S, Jafari H, Geramizadeh B, et al. The evaluation of cisplatin effect on tubular function in children on chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(1):18–24. doi: <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.737093>
 52. Lee BS, Lee JH, Kang HG, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(10):796–799. doi: <https://doi.org/10.1007/s004670100658>
 53. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):922–929. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09980912>
 54. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
 55. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al. Osteopontin — a molecule for all seasons. *QJM.* 2002;95(1):3–13. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.1.3>
 56. Jia Q, Huang Z, Wang G, et al. Osteopontin: An important protein in the formation of kidney stones. *Front Pharmacol.* 2022;13:1036423. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1036423>
 57. Trostel J, Truong LD, Roncal-Jimenez C, et al. Different effects of global osteopontin and macrophage osteopontin in glomerular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(4):F759–F768. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00458.2017>
 58. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, et al. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int.* 2001;60(5):1645–1657. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00032.x>
 59. Iguchi S, Nishi S, Ikegame M, et al. Expression of osteopontin in cisplatin-induced tubular injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2004;97(3):e96–105. doi: <https://doi.org/10.1159/000078643>
 60. Kashiwagi E, Tonomura Y, Kondo C, et al. Involvement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and osteopontin in renal tubular regeneration and interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal failure. *Exp Toxicol Pathol.* 2014;66(7):301–311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.04.007>
 61. Rodríguez-Rivera C, Garcia MM, Molina-Álvarez M, et al. Clusterin: Always protecting. Synthesis, function and potential issues. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111174>
 62. Rohne P, Prochnow H, Koch-Brandt C. The CLU-files: disentanglement of a mystery. *Biomol Concepts.* 2016;7(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1515/bmc-2015-0026>
 63. Weng X, Zhao H, Guan Q, et al. Clusterin regulates macrophage expansion, polarization and phagocytic activity in response to inflammation in the kidneys. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(3):274–287. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12405>
 64. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, et al. Tissue Kim-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Pathol.* 2012;40(7):1049–1062. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623312444765>
 65. Negishi K, Noiri E, Maeda R, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrate reduction of cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(12):1374–1384. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.106>
 66. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, et al. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009;174(6):2096–2106. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080780>
 67. Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, et al. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int.* 2016;89(2):374–385. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.327>
 68. Rajasundari A, Pays L, Mehlen P, et al. Netrin-1 overexpression in kidney proximal tubular epithelium ameliorates cisplatin nephrotoxicity. *Lab Invest.* 2011;91(12):1717–1726. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.126>
 69. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):F731–F738. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00507.2007>
 70. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):932–939. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>

71. Toprak Z, Cebeci E, Helvacı SA, et al. Cisplatin nephrotoxicity is not detected by urinary cell-cycle arrest biomarkers in lung cancer patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(6):1041–1047. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1556-4>
72. Schanz M, Hoferer A, Shi J, et al. Urinary TIMP2-IGFBP7 for the prediction of platinum-induced acute renal injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:175–1181. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S135271>
73. Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, et al. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrol*. 2015;16:206. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0203-5>
74. Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, et al. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;273(1–3):53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.04.015>
75. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, et al. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16(7):553–566. doi: <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.613123>
76. McDuffie JE, Ma JY, Sablad M, et al. Time course of renal proximal tubule injury, reversal, and related biomarker changes in rats following cisplatin administration. *Int J Toxicol*. 2013;32(4):251–260. doi: <https://doi.org/10.1177/1091581813493013>
77. Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Investig Med*. 2013;61(3):564–568. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828233a8>
78. Sohn SJ, Kim SY, Kim HS, et al. In vitro evaluation of biomarkers for cisplatin-induced nephrotoxicity using HK-2 human kidney epithelial cells. *Toxicol Lett*. 2013;217(3):235–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.12.015>
79. Wadey RM, Pinches MG, Jones HB, et al. Tissue expression and correlation of a panel of urinary biomarkers following cisplatin-induced kidney injury. *Toxicol Pathol*. 2014;42(3):591–602. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623313492044>
80. Kuwata K, Nakamura I, Ide M, et al. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models. *J Toxicol Pathol*. 2015;28(3):151–164. doi: <https://doi.org/10.1293/tox.2014-0039>
81. Uchino H, Fujishima J, Fukuoka K, et al. Usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in cynomolgus monkeys treated with gentamicin, cisplatin, and puromycin aminonucleoside. *J Toxicol Sci*. 2017;42(5):629–640. doi: <https://doi.org/10.2131/jts.42.629>
82. Ewees MG, Messiha BAS, Abo-Saif AA, et al. Interference with coagulation cascade as a novel approach to counteract cisplatin-induced acute tubular necrosis; an experimental study in rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:1155. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01155>
83. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA EMEA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):455–462. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>
84. Tekce BK, Uyeturk U, Tekce H, et al. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 1):88–94. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563214528312>
85. Hosohata K, Washino S, Kubo T, et al. Early prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity by urinary vanin-1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology*. 2016;359–360:71–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.011>
86. Pianta TJ, Pickering JW, Succar L, et al. Dexamethasone modifies cystatin C-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):62–75. doi: <https://doi.org/10.1159/000469715>
87. George B, Wen X, Mercke N, et al. Profiling of kidney injury biomarkers in patients receiving cisplatin: Time-dependent changes in the absence of clinical nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):510–518. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.606>
88. George B, Wen X, Mercke N, et al. Time-dependent changes in kidney injury biomarkers in patients receiving multiple cycles of cisplatin chemotherapy. *Toxicol Rep*. 2020;7:571–576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.003>
89. Ghonaim E, El-Haggag S, Gohar S. Possible protective effect of pantoprazole against cisplatin-induced nephrotoxicity in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Med Oncol*. 2021;38(9):108. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01558-y>
90. Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., и др. NGAL и KIM-1 — ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование // *Современная онкология*. — 2022. — Т. 24. — № 1. — С. 119–124. [Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, et al. NGAL and KIM-1 — early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Sovremennaya onkologia (Journal of Modern Oncology)*. 2022;24(1):119–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201285>
91. de Godoy Torso N, Visacri MB, Quintanilha JCF, et al. Assessment of renal function in head and neck cancer patients treated with cisplatin: Different biomarkers and acute kidney injury classifications. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):141. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010141>
92. Ibrahim ME, Chang C, Hu Y, et al. Pharmacokinetic determinants of cisplatin-induced subclinical kidney injury in oncology patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):51–57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2552-z>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кармакова Татьяна Анатольевна, д.б.н. [Tatiana A. Karmakova, PhD in Biology]; адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 [address: 3 2nd Botkinsky Proezd, 125284, Moscow, Russia]; e-mail: kalmar123@yandex.ru, SPIN-код: 4364-6134, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Сергеева Наталья Сергеевна, д.б.н., профессор [Natalia S. Sergeeva, PhD in Biology, Professor]; e-mail: prognos.01@mail.ru, SPIN-код: 1805-8141, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Савчина Виктория Владимировна, врач-химиотерапевт [Victoria V. Savchina, MD, Chemotherapist]; e-mail: Savchina_v.v@mail.ru, SPIN-код: 1263-7777, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>

Алентов Игорь Игоревич, к.б.н., старший научный сотрудник [Igor I. Alentov, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: igoralentov@yandex.ru, SPIN-код: 9992-7676, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Карпенко Елена Юрьевна, врач-химиотерапевт [Elena Yu. Karpenko, MD, Chemotherapist]; e-mail: karpenko.elena@inbox.ru, SPIN-код: 3196-4925, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3529-5964>

Маршутина Нина Викторовна, к.б.н., научный сотрудник [Nina V. Marshutina, PhD in Biology, Researcher]; e-mail: nin.mars@mail.ru, SPIN-код: 8366-9485, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАМН [Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences]; e-mail: kaprin@mail.ru, SPIN-код: 1759-8101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>