

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-053.4/.67-07

О. М. БІЛОВОЛ, І. І. КНЯЗЬКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Маркер тубулярної дисфункції – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів

Резюме

У статті проведено огляд досліджень, присвячених вивченню прогностичної ефективності ліпокаліну, асоційованого із нейтрофільною желатиназою (NGAL). NGAL є предиктором гострого пошкодження нирок. Вміст NGAL у сечі є ефективнішим показником для діагностики гострого пошкодження нирок, порівняно з NGAL сироватки та плазми крові. Результати цього огляду доводять, що на прогностичну ефективність також впливають вік, стать (вища прогностична цінність у жінок, ніж у чоловіків), інфекція сечовивідних шляхів та порушення функції нирок (вища прогностична цінність у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок) тощо.

Ключові слова: ліпокалін, хронічна хвороба нирок, біомаркери, білки

Ліпокаліни належать до родини невеликих транспортних білків із характерною вторинною структурою. До їх складу входять 160–180 амінокислотних залишків, які утворюють 8 антипаралельних пептидних ділянок, що формують характерну «ліпокалінову кишеню», яка має здатність специфічно зв'язувати малі гідрофобні молекули біологічно активних речовин (простагландини, стероїдні гормони, жирні кислоти, вітаміни тощо) [1].

Одним із представників великої групи ліпокалінів є ліпокалін, асоційований із нейтрофільною желатиназою (NGAL), також відомий як ліпокалін-2. NGAL – це білок масою 25 кілодальтон (кДа), що включає 178 амінокислотних залишків [2]. Спочатку він був ідентифікований як білок, виділений із специфічних гранул нейтрофілів [3], а згодом було доведено, що він ковалентно зв'язаний із желатиназою нейтрофілів (фермент групи матриксних металопротеїназ – колагеназа IV, що міститься в нейтрофілах). Крім продукції активованими нейтрофілами, NGAL також може вивільнятися в невеликих концентраціях у різних тканинах людини, включаючи нирки, матку, передміхурову залозу, слинні залози, трахею, легені, шлунок, а також товсту кишку дорослого і плода [4], а у випадку запалення або пошкодження також гепатоцитами [5]. NGAL також виявляють в ендотеліальних клітинах і макрофагах.

Високі рівні NGAL, визначені в адипоцитах, потенційно пов'язані з інсулінорезистентністю у людей із ожирінням [6]. На прогностичну ефективність NGAL також впливають вік (вища прогностична цінність у дітей, ніж у пацієнтів старшого віку), стать (вища прогностична цінність у жінок, ніж у чоловіків), інфекція сечовивідних шляхів та порушення функції нирок (вища прогностична цінність у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок) [7]. NGAL є важливою частиною природного антибактеріального імунітету. Бактеріостатичні властивості NGAL визначаються прикріпленням до бактеріальних сидерофорів, завдяки чому він перешкоджає бактеріям отримувати залізо з навколишнього середовища [6].

Експресія NGAL значно підвищується при пошкодженні епітеліальних клітин нирок, товстої кишки, печінки та легень. Важливою

функцією NGAL є утворення комплексу з матриксною металопротеїназою 9 (MMP-9), що уповільнює інактивацію MMP-9 тканинними інгібіторами матриксних металопротеїназ (TIMP-1) і призводить до тривалішої дії протеолітика. Тривала активність MMP-9 бере участь у деградації колагену [8].

NGAL плазми вільно фільтрується через мембрану клубочка і майже повністю реабсорбується шляхом ендцитозу в проксимальному каналці. Виявлення NGAL у сечі можливе лише тоді, коли проксимальний каналець був пошкоджений і, таким чином, порушена реабсорбція, або коли de-novo синтез NGAL помітно підвищений. Підвищена продукція NGAL у клітинах проксимальних каналців виявляється при ішемії паренхіми нирок та під впливом нефротоксинів [1]. Крім того, зниження каналцевої реабсорбції після гострого пошкодження нирок може призводити до подальшого підвищення концентрації NGAL у сечі, внаслідок чого він набуває статусу «тропоніну» нирок.

При пошкодженні ниркового ендотелію впродовж перших годин NGAL у підвищеній кількості надходить у просвіт ниркових каналців і виділяється з сечею (концентрація NGAL у сечі збільшується в 25–1000 разів). При гострому ураженні нирок спостерігається збільшення експресії мРНК NGAL, переважно в печінці та легенях. Далі NGAL надходить у циркулюючу кров. Також NGAL потрапляє в системний кровотік із нейтрофілів та моноцитів [9]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) внаслідок порушення функції нирок призводить до зниження ниркового кліренсу NGAL та його подальшого збільшення в крові. Але участь цих механізмів у підвищенні рівнів NGAL у плазмі крові ще не встановлена.

Вимірювання вмісту NGAL проводять у плазмі або в сечі. Оскільки вивільнення і збільшення NGAL відбувається спочатку в сечі, вимірюванню вмісту NGAL у сечі, надається перевага, ніж у плазмі. Переваги визначення вмісту NGAL у плазмі крові полягають у доступності аналізу в будь-який час (не залежить від сечовиділення) і вважається точнішим у пацієнтів із анурією або олігурією [10].

відповідно). В іншому дослідженні у пацієнтів з АГ та атеросклерозом сонних артерій виявлено кореляцію між рівнем NGAL у сироватці крові та діастолічним артеріальним тиском [22].

Припускають, що NGAL може брати участь у патогенезі серцевої недостатності. Так, активація нейтрофілів і подальша секреція NGAL потенційно можуть брати участь у розвитку запальних реакцій в патогенезі серцевої недостатності. Ремодельовання лівого шлуночка, що призводить до розвитку та прогресування серцевої недостатності, є дуже складним процесом, який включає зміни не тільки в кардіоміоцитах, а й у позаклітинному матриксі. Важливими посередниками в цьому процесі є активовані металопротеїнази. Продемонстровано, що у пацієнтів із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда та хронічною серцевою недостатністю будь-якої іншої етіології визначали підвищення вмісту NGAL у сироватці крові та кореляцію між цим біомаркером та клінічними даними й нейрогормональною гіперактивацією [23].

Пошкодження та дисфункція нирок зазвичай асоціюються з серцевою недостатністю, що може спричинити несприятливий прогноз. Встановлена прогностична цінність вмісту NGAL для короткострокового і довгострокового результату пацієнтів із серцевою недостатністю. Так, у дослідженні [24] за участю 46 літніх пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю різного ступеня рівні NGAL у крові були достовірно вищими, ніж у здорових осіб (458,5 проти 37,8 нг/мл; $p=0,0001$) і зростали паралельно з клінічною тяжкістю серцевої недостатності [за класифікацією NYHA] з найвищими рівнями у пацієнтів IV класу ($p=0,0001$). А пацієнти з вищими вихідними концентраціями NGAL також мали достовірно вищу смертність при 2-річному спостереженні. В іншому дослідженні [25] за участю 236 пацієнтів з гострою постінфарктною серцевою недостатністю і 150 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю рівні NGAL у сироватці крові були тісно пов'язані з несприятливими наслідками при 27-місячному спостереженні.

Вміст NGAL у сечі також пов'язаний із негативним клінічним результатом у пацієнтів із серцевою недостатністю. У дослідженні [26] за участю 2130 пацієнтів із серцевою недостатністю концентрація NGAL у сечі була тісно пов'язана з комбінованою кінцевою точкою смертності від усіх причин і госпіталізації з приводу серцевої недостатності протягом 3-річного спостереження. І навіть у пацієнтів з нормальною оціночною ШКФ рівень NGAL у сечі також був пов'язаний з погіршенням результату. В дослідженні, проведеному Nakada Y. та співавт. [27] виявлено, що у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю підвищення рівня NGAL у сечі в перший день госпіталізації незалежно асоціювалося з поганим прогнозом.

Напевно, що збільшення рівня NGAL також спостерігається у хворих із хронічною серцевою недостатністю при кардіоренальному синдромі 1-го типу, що передуює збільшенню рівня креатиніну в крові [12]. У зв'язку з високою чутливістю навіть одноразове підвищення концентрації NGAL у пацієнтів з гострою декомпенсацією серцевої недостатності може свідчити про розвиток кардіоренального синдрому до його повної клінічної маніфестації [28].

Установлено, що натрійуретичний пептид В-типу (BNP) або N-термінальний пронатрійуретичний пептид В-типу (NT-proBNP) є маркером для діагностики і визначення короткострокового про-

гнозу в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю [29]. В дослідженні [30], що включало 186 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, показано, що NGAL був навіть кращим, ніж BNP, у прогнозуванні 30-денного результату в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Пацієнти з високими значеннями BNP та NGAL мали найгірші результати; тоді як пацієнти із низьким значенням BNP та високим значенням NGAL мали значний ризик, а ризик інших пацієнтів був низьким, що свідчить про те, що NGAL надає додаткову інформацію щодо BNP у класифікації ризику.

Отже, концентрація NGAL є незалежним біомаркером несприятливого прогнозу в пацієнтів із серцевою недостатністю, а поєднання вмісту NGAL із рівнями BNP або NT-proBNP дає більше інформації щодо стратифікації ризику, підкреслюючи значення NGAL у сироватці крові та сечі як біомаркера хронічної ниркової недостатності, асоційованої з серцевою недостатністю.

В нещодавно опублікованому систематичному огляді, проведеному Marakala V. [31], аналізували 24 дослідження, в яких використовували вміст NGAL для визначення результатів ураження нирок та інших станів, пов'язаних із нирковою дисфункцією, включаючи серцево-судинні захворювання, кардіохірургічні втручання та критичні системні розлади. Проведено аналіз даних щодо точності вмісту NGAL для прогнозування результатів і тяжкості серцево-судинних захворювань, кардіохірургічних втручань, дисфункції печінки та сепсису. Продемонстровано, що за рівнем NGAL можна точно передбачити результат і тяжкість гострого пошкодження нирок, що виникає при декількох патологічних процесах, а саме контраст-індукованій гострій нирковій недостатності під час операції на серці, відторгненні ниркового трансплантата, ХСН та системному запаленні в пацієнтів у критичному стані, навіть якщо значення NGAL сильно варіюють у різних дослідженнях. Отже, рівні NGAL у сечі і в сироватці крові є незалежним предиктором не лише ускладнень з боку нирок, а й серцево-судинних і печінкових захворювань.

Звичайні ниркові маркери, такі як креатинін і мікроальбумінурія, важливі для діагностики та визначення стадії захворювання нирок. Однак суттєва зміна загальноприйнятих маркерів зазвичай виявляється після виникнення значного пошкодження клубочкового апарату нирок. Незважаючи на те, що NGAL є швидким маркером для виявлення гострого ураження нирок, зміни рівнів NGAL не відображають функціональний дефіцит нирок [32]. У роботі інших дослідників показано, що зміни рівнів NGAL є прогностичними ознаками прогресування та тяжкості ХХН.

Діабетична нефропатія

Останні дані літератури свідчать, що пошкодження каналців з'являється на ранніх стадіях діабетичної нефропатії і сприяє прогресуванню ниркового захворювання [33].

В дослідженні [34], яке включало дітей та підлітків із цукровим діабетом, вивчення вмісту NGAL у супернатанті та фракції екзосомоподібних позаклітинних везикул із зразків сечі дозволило виявити, що в позаклітинних везикулах сечі фракції NGAL були на вищих рівнях, ніж у сечі пацієнтів із цукровим діабетом без екзосом і в нормальному контролі. Крім того, NGAL був присутній у пацієнтів без мікроальбумінурії або з нормальним співвідношен-

ням альбуміну та креатиніну, що дозволяє припустити, що канальцеве пошкодження виникло до появи класичних симптомів діабетичної нефропатії.

У клінічному дослідженні, проведеному Carvalho J. та співавт. [35], встановлено, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу концентрація NGAL у сечі зростала навіть на рівні нормальної або дещо підвищеної альбумінурії, що свідчить про те, що тубулярні та гломерулярні пошкодження можуть траплятися навіть на найраніших стадіях ХХН. В іншому дослідженні [36] було виявлено, що NGAL сечі є чутливим маркером мікроальбумінурії та раннього ураження нирок із чутливістю 70,6 % та специфічністю 83,3 %.

У дослідженні Woo K. S. та співавт. [37], до якого включали пацієнтів із цукровим діабетом, відмічено, що концентрація NGAL у сечі є надійним маркером ниркової функції у пацієнтів із цукровим діабетом та ХХН. Проте цей показник не є інформативнішим відносно ниркової функції, порівняно із ШКФ.

В іншому клінічному дослідженні [37] проведено аналіз циркулюючих рівнів NGAL у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з або без нефропатії та порівняння з даними осіб без діабету. Встановлено, що вміст NGAL у крові був достовірно вищим у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з діабетичною нефропатією, порівняно з хворими на цукровий діабет без нефропатії та особами без діабету. Автори зробили висновок, що визначення вмісту NGAL у крові допомагає ранній діагностиці діабетичної нефропатії.

Установлено, що рівень NGAL у сечі збільшується при діабетичній хворобі нирок (ДХН). Однак клінічна цінність NGAL сечі як діагностичного показника при ДХН залишається нез'ясованою. За даними аналізу 14 досліджень за участі 1561 особи, у тому числі 1204 учасників перехресних досліджень і 357 учасників когортних досліджень, встановлено, що для перехресних досліджень об'єднана чутливість і специфічність NGAL у діагностиці ДХН становила 0,82 (95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,75 до 0,87) і 0,81 (95 % ДІ від 0,68 до 0,90) відповідно. Об'єднане діагностичне відношення шансів становило 19 (95 % ДІ: 11–33), а загальна площа під кривою – 0,88 (95 % ДІ: 0,84–0,90). Для когортних досліджень об'єднана чутливість і специфічність NGAL у діагностиці ДХН становила 0,96 (95 % ДІ від 0,91 до 0,98) і 0,89 (95 % ДІ від 0,84 до 0,92) відповідно. Загальна площа під кривою становила 0,98, що свідчить про добру дискримінаційну здатність NGAL як біомаркера ДХН [38]. Отже, вміст NGAL у сечі як ранній діагностичний маркер ДХН може мати високу діагностичну цінність, особливо в когортних дослідженнях.

Експериментально на моделі діабетичної нефропатії у мишей [39] встановлено, що введення антагоніста рецепторів ангіотензину II супроводжувалось зниженням вмісту NGAL у сечі.

Отже, нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін (NGAL) [40] на сьогодні є найперспективнішим біомаркером, який активно вивчається в клінічних дослідженнях. Дані досліджень свідчать про ефективність використання NGAL у клінічній практиці як частини обстеження для діагностичної оцінки, особливо для ускладнених випадків гострого пошкодження нирок. Зміни вмісту NGAL активно вивчаються при серцево-судинних захворюваннях, діабетичній нефропатії тощо. Встановлено, що підвищення цього біомаркера при серцевій недостатності є сильним предиктором несприятливого прогнозу. Проте тестування NGAL зазвичай наба-

гато дорожче, ніж інші біомаркери функції нирок, і не покривається медичним страхуванням, що створює великі труднощі в застосуванні NGAL для рутинного вимірювання в амбулаторних пацієнтів. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення вмісту NGAL при різних захворюваннях і виявлення їх специфічної сфери застосування як біомаркерів ниркових захворювань із максимальною користю для пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (3). – P. 307–315. DOI: 10.1159/000078452.
- Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengelov, N. Borregaard // *J Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268 (14). – P. 10425–10432.
- Purification and Characterization of a Human Neutrophil Lipocalin (HNL) from the Secondary Granules of Human Neutrophils / S. Y. Xu, M. Carlson, A. Engström [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54. – P. 365–376.
- Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study / M. Zappitelli, K. K. Washburn, A. A. Arkan [et al.] // *Critical Care (London, England).* – 2007. – Vol. 11. – R84.
- Lipocalin 2 Mediates an Innate Immune Response to Bacterial Infection by Sequestering Iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature.* – 2004. – Vol. 432 (7019). – P. 917–921. DOI: 10.1038/nature03104.
- The Adipokine Lipocalin 2 Is Regulated by Obesity and Promotes Insulin Resistance / Q.-W. Yan, Q. Yang, N. Mody [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 2533–2540.
- Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: Are age and gender an issue? / V. Pennemans, J. M. Rigo, C. Faes [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* – 2013. – Vol. 51 (9). – P. 1795–1802.
- Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Expressed in Osteoarthritis and Forms a Complex with Matrix Metalloproteinase 9 / K. Gupta, M. Shukla, J. B. Cowland [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 3326–3335.
- The Local and Systemic Inflammatory Transcriptome after Acute Kidney Injury / D. N. Grigoryev, M. Liu, H. T. Hassoun [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 547–558.
- Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin / C. Lima, L. B. de Paiva Haddad, P. D. V. de Melo [et al.] // *BMC Nephrology.* – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 367. DOI: 10.1186/s12882-019-1566-9.
- Sepsis-associated acute kidney injury: A problem deserving of new solutions / J. A. Kellum, X. Wen, M. P. de Coester, N. A. Hukriede // *Nephron.* – 2019. – Vol. 143. – P. 174–178. DOI: 10.1159/000500167
- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet (London, England).* – 2005. – Vol. 365 (946). – P. 1231–1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
- NGAL Is an Early Predictive Biomarker of Contrast-Induced Nephropathy in Children / R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriend [et al.] // *Pediatr Nephrol Berl Ger.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2089–2095.
- Evaluation of a Urinary Kidney Biomarker Panel in Rat Models of Acute and Subchronic Nephrotoxicity / D. Hoffmann, T. C. Fuchs, T. Henzler [et al.] // *Toxicology.* – 2010. – Vol. 277. – P. 49–58.
- Coumarin from *Hydrangea paniculata*, Slows down the Progression of Membranous Glomerulonephritis by Anti-Inflammatory Effects and Inhibiting Immune Complex Deposition. *Evid. Based Complement / S. Zhang, H. Xin, Y. Li [et al.] // Altern. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 819296.
- Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis / F. Zhou, Q. Luo, L. Wang, L. Han // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2016. – Vol. 49 (3). – P. 746–755.
- Meta-analysis of the diagnostic value of serum, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the detection of acute kidney injury in patients with sepsis / H. Zhou, J. Cui, Y. Lu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 21 (4). – 386. DOI: 10.3892/etm.2021.9817.
- Clinical Implementation of NGAL Testing to Improve Diagnostic Assessment of AKI Episodes in a Canadian Center / J. M. Côté, R. Authier, I. Ethier [et al.] // *Can. J. Kidney Health Dis.* – 2022. – Vol. 17 (9). – 20543581221118991. DOI: 10.1177/20543581221118991.

19. Clinical Implementation and Initial Experience of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Testing for the Diagnostic and Prognostic Assessment of Acute Kidney Injury Events in Hospitalized Patients / J. M. Côté, L. Lyons, P. J. Twomey [et al.] // *Nephron*. – 2022. – Vol. 146 (3). – P. 306–314. DOI: 10.1159/000518611.
20. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects the Severity of Renal Impairment in Subjects Affected by Chronic Kidney Disease / D. Bolognani, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 255–258.
21. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension / F. Gharishvandi, F. Kazerouni, E. Ghanei [et al.] // *Iran Biomed. J.* – 2015. – Vol. 19(2). – P. 76–81.
22. Leukocyte Activation in Atherosclerosis: Correlation with Risk Factors / A. M. Elneihom, P. Falke, B. Hedblad [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 131. – P. 79–84.
23. Increased Systemic and Myocardial Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Clinical and Experimental Heart Failure / A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1229–1236.
24. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure / D. Bolognani, G. Basile, P. Parisi [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12. – P. 7–14.
25. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure / A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (10). – P. 1229–1236. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp088.
26. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2705–2712.
27. Prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin on the first day of admission for adverse events in patients with acute decompensated heart failure / Y. Nakada, R. Kawakami, M. Matsui [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – Vol. 6.
28. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Committee for Practice Guidelines / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (14). – P. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
29. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review / P. L. Santaguida, A. C. Don-Wauchope, M. Oremus [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Vol. 19. – P. 453–470.
30. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial / A. S. Maisel, C. Mueller, R. Fitzgerald [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 846–851.
31. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – A systematic review / V. Marakala // *Clin. Chim Acta.* – 2022. – Vol. 536. – P. 135–141. DOI: 10.1016/j.cca.2022.08.029.
32. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update / N. Papadopoulou-Marketou, C. Kanaka-Gantenbein, N. Marketos [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2017. – Vol. 54 (5). – P. 326–342. DOI: 10.1080/10408363.2017.1377682.
33. Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria / J.-K. Guo, A. Marlier, H. Shi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 429–437. DOI: 10.1681/ASN.2011040396.
34. Urinary extracellular vesicles as a source of NGAL for diabetic kidney disease evaluation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / F. Ugarte, D. Santapau, V. Gallardo [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 654269. DOI: 10.3389/fendo.2021.654269.
35. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes / J. A. de Carvalho, E. Tatsch, B. S. Hausen [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 49 (3). – P. 232–236. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016.
36. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus / H. S. Assal, S. Tawfeek, E.A. Rasheed [et al.] // *Clin. Med Insights Endocrinol Diabetes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 7–13.
37. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease / K. S. Woo, J. L. Choi, B. R. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2012. – Vol. 36 (4). – P. 307–313. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.4.307.
38. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies / X. Y. Tang, J. B. Zhou, F. Q. Luo [et al.] // *Ren Fail.* – 2019. – Vol. 41 (1). – P. 446–454. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1617736.
39. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 285–294. DOI: 10.1038/ki.2008.499.
40. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27 (2). – P. 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.

Summary

A marker of tubular dysfunction is lipocalin associated with gelatinase of neutrophils

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article reviews studies devoted to the prognostic effectiveness of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NGAL is a predictor of acute kidney injury. The content of NGAL in urine is a more effective indicator for the diagnosis of acute kidney injury, compared to NGAL in serum and blood plasma. The results of this review prove that the predictive performance is also influenced by age, gender (higher predictive value in women than men), urinary tract infection and renal dysfunction (higher predictive value in patients with chronic kidney disease), etc.

Key words: lipocalin, chronic kidney disease, biomarkers, proteins