

© А.В.Еремеева, В.В.Длин, А.А.Корсунский, Н.М.Зайкова, Е.Д.Бондаренко, 2018

УДК 616.61-036.12-07 : 616.633.96 (019.941)

Для цитирования: Еремеева АВ, Длин ВВ, Корсунский АА, Зайкова НМ, Бондаренко ЕД. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). Нефрология 2018; 22 (4): 50–56 DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56

For citation: Eremeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, Zaikova NM, Bondarenko ED. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 50–56 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56

А.В. Еремеева^{1,}, В.В. Длин², А.А. Корсунский¹, Н.М. Зайкова¹,
Е.Д. Бондаренко¹*

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2, АССОЦИИРОВАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin², A.A. Korsunsky¹, N.M. Zaikova¹, E.D. Bondarenko¹

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF LIPOCALIN-2 ASSOCIATED WITH NEUTROPHILIC GELATINASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

¹ Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ² Yu.E. Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Совершенствование методов диагностики и прогнозирования хронической болезни почек связано с выявлением и изучением новых биомаркеров, не зависящих от фильтрационной функции почек. В обзоре литературы представлены данные по изучению роли липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в диагностике, оценке степени выраженности и темпов прогрессирования хронической болезни почек как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: s-NGAL, u-NGAL, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

Improvement of diagnosis and prediction methods of the chronic kidney disease is associated with the identification and studying of new biomarkers, not depending on kidney filtration function. In this literature review we present the research data of Lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in diagnostics, assessment of severity and rate of progression of chronic kidney disease both in adults and children.

Keywords: s-NGAL, u-NGAL, chronic kidney disease

Выявление хронической болезни почек (ХБП), особенно в декомпенсированной стадии, не вызывает затруднений. Важно своевременно выявить начальные признаки хронической болезни почек и правильно распознать ее, особенно при латентном течении. Нередко у ряда пациентов наблюдается многолетнее бессимптомное течение ХБП. На сегодняшний день для диагности-

ки ХБП используются два основных показателя: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес или более) и соотношение альбуминурия/креатинурия > 30 мг/г в 2 из 3 порций мочи. Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как уровень креатинина варьирует в зависимости от многих неренальных факторов. Поэтому по настоящее время задачей многих исследований является поиск простого и точного способа ранней диагностики ХБП.

*Еремеева А.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Тел.: 8-916-670-14-87, E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

Один из маркеров, которые исследуются с данной целью, липокалин-2, также известный как нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин (NGAL), 24p3, p25, ингибитор стимулирующего миграцию фактора, человеческий нейтрофильный липокалин, сидерокалин или утерокалин – это секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 25 kDa, кодируемый геном, расположенным в хромосомном локусе 9q34.

Липокалин-2 был изначально идентифицирован как секретируемый из человеческих нейтрофилов протеин [1]. Относясь к тому же суперсемейству, что и протеины, связывающие жирные кислоты и ретинол, NGAL-2 обладает способностью к связыванию маленьких гидрофобных молекул [2]. Липокалин-2 также имеет лиганд-связывающую полость, что может объяснить его взаимодействие с протеинами бактерий и млекопитающих, называемыми сидерофорами. Сидерофоры – это низкомолекулярные протеины, продуцируемые микроорганизмами (включая бактерии и грибы), которые специфически связываются с комплексами железа [3].

Липокалин-2 вырабатывается во многих тканях, включая матку [4], иммунные клетки [5], печень, селезенку, почки у мышей [6], костный мозг, а также в тканях, подвергающихся воздействию микроорганизмов [7]. Недавно обнаружилось, что липокалин также вырабатывается в хондроцитах [8], хотя, согласно некоторым исследованиям, основным источником считается белая жировая ткань [9].

NGAL вовлекается в такие процессы, как апоптоз гемопоэтических клеток [10], транспорт жирных кислот [2] и железа [11], модулирование воспаления [7] и метаболический гомеостаз [9]. Более того, липокалин также является звеном патогенеза метаболических нарушений из-за его эффектов на воспаление [12].

Липокалин-2 описывают как новый компонент врожденной иммунной системы и острофазового ответа на инфекцию. Во время течения инфекционного процесса бактерии получают большую часть железа, необходимого им для роста, от хозяина, синтезируя сидерофоры, которые улавливают железо и транспортируют его в патоген. Одним из таких сидерофоров является энтеробактин, продуцируемый грамотрицательными бактериями (такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella* или *Salmonella* spp.). NGAL связывается с энтеробактином как в железосвязанной, так и в свободной форме, и транспортирует его через NGAL-2 рецептор (24p3R) в клетки млекопитающего, в которых железо запасается. Для роста бактериям требуется

железо, следовательно, путем истощения запасов железа липокалин-2 подавляет бактериальный рост (т.е. оказывает бактериостатическое действие) [3]. Это является основополагающим во врожденном иммунном ответе на бактериальную инфекцию. При столкновении с инвазивными бактериями Toll-подобные рецепторы на иммунных клетках стимулируют транскрипцию, трансляцию и секрецию липокалина-2; секретируемый NGAL затем ограничивает рост бактерий путем секвестрации сидерофоров [13].

Интересно, что NGAL влияет не только на доставку микробного железа, но и на гомеостаз железа у хозяина. Это, скорее всего, обусловлено связыванием 2,5-DHBA (2,5-дигидроксibenзойной кислоты), недавно идентифицированного сидерофора млекопитающих, который затем с помощью липокалина может перекачивать железо через клеточные мембраны [3, 14, 15].

Липокалин-2 не только защищает от бактериального сепсиса, но также регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов хозяина путем ограничения железоопосредованного окислительного стресса. Небольшой размер и простая структура могут сделать липокалин пригодным для лечения сепсиса [16]. Кроме того, липокалин-2 оказывает противопаразитарное действие, способствуя врожденному и приобретенному иммунному ответу на малярийную инфекцию на стадии размножения паразитов в крови [17].

Сывороточный липокалин (s-NGAL) и липокалин мочи (u-NGAL) определяются как ранние биомаркеры острого почечного повреждения (ОПП) [18, 19]. ОПП все чаще признается прелюдией к хронической болезни почек (ХБП) [20]. В экспериментальном исследовании на крысах было обнаружено, что на фоне воспалительного процесса и иммунной активности, вовлеченных в патогенез ХБП, уровень NGAL повышается, что может указывать на то, что липокалин может быть ценным биомаркером ХБП, развивающейся после ОПП [21, 22]. Кроме того, согласно недавним исследованиям, NGAL может являться медиатором прогрессирования ХБП [23]. Те же исследователи в ретроспективном клиническом исследовании, связанном с аутосомно-доминантным поликистозом почек, обнаружили, что повышение u-NGAL было особенно заметно у тех пациентов, у которых ХБП быстрее прогрессировала до последней стадии.

NGAL при хронической болезни почек

По данным ряда исследований известно, что у пациентов с хронической болезнью почек уровни s-NGAL коррелируют с тяжестью ХБП.

Так, при наблюдении 92 недиабетических пациентов, страдающих ХБП С2–4, было обнаружено следующее: уровни s-NGAL коррелировали с сывороточным креатинином, с концентрацией u-NGAL, с гемоглобином, с гематокритом, с количеством лейкоцитов, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), с уровнями цистатина С, в то время как уровни u-NGAL коррелировали с возрастом, гемоглобином, гематокритом, количеством лейкоцитов, СКФ и концентрацией цистатина С в крови [24].

В ходе одного из исследований его авторы наблюдали 96 пациентов (средний возраст 57 лет), имевших ХБП разной этиологии. Исходные средние значения СКФ у этих пациентов составляли 15 мл/мин/1,73 м² или выше. Согласно полученным результатам, уровни u-NGAL и s-NGAL независимо от других параметров имели сильную связь со значениями СКФ. При этом уровни s-NGAL составляли 515,4 нг/мл, в контрольной группе (14 здоровых человек) – 35,4 нг/мл. Уровни u-NGAL – 195,6 и 6,6 нг/мл соответственно. За 18,5 мес наблюдения у 31 пациента (32%) зафиксировано прогрессирование заболевания, в некоторых случаях приведшее к терминальной почечной недостаточности. У пациентов с исходными уровнями s-NGAL выше 435 нг/мл заболевания прогрессировали быстрее, чем у тех, у кого уровни s-NGAL были ниже. У пациентов с исходными уровнями u-NGAL выше 231 нг/мл прогрессирование заболеваний происходило быстрее, чем у больных с более низкими концентрациями u-NGAL. Анализ полученных данных показал, что уровни NGAL предсказывают высокий риск прогрессирования ХБП независимо от СКФ и возраста пациентов. Увеличение уровня u-NGAL на 10 нг/мл связано с увеличением риска прогрессирования ХБП на 3%, а при повышении s-NGAL на 10 нг/мл этот риск возрастает на 2%. Считается, что у пациентов с ХБП уровни NGAL тесным образом отражают наличие почечных нарушений и являются показательным и независимым маркером прогрессирования ХБП [25], в том числе при таких заболеваниях, как доминантный аутосомный поликистоз почек (при котором уровни u-NGAL коррелируют с СКФ и тяжестью кистозного заболевания) [26] и IgA-нефропатия [27].

Так, у 45 детей с ХБП в результате почечной дисплазии, обструктивной уropатии, гломерулярных и кистозных болезней почек концентрация NGAL в плазме коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации [28]. В другом исследо-

вании у пациентов с ХБП в результате гломерулонефрита средняя концентрация NGAL в моче была выше, чем в контрольной группе [29].

Довольно красноречивым является исследование, в ходе которого уровни s-NGAL и u-NGAL изучались у педиатрических пациентов со следующими заболеваниями:

- 1) ренальная дисфункция (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²;
- 2) пролиферативный гломерулоферит;
- 3) стероид-резистентный нефротический синдром;
- 4) стероид-чувствительный нефротический синдром;
- 5) тубулярная дисфункция.

Получены данные уровней u-NGAL, согласно которым отмечалось их повышение во всех группах заболеваний, за исключением случаев ремиссии стероид-чувствительного нефротического синдрома. Повышенные уровни s-NGAL наблюдались только в группе с ренальной дисфункцией. Уровни u-NGAL и s-NGAL имели отрицательную корреляционную зависимость с СКФ при всех исследованных заболеваниях. У пациентов с протеинурией уровни u-NGAL коррелировали с ее выраженностью. Самый высокий уровень u-NGAL был зафиксирован при тубулярной дисфункции. На основании полученных результатов был сделан вывод, что уровни u-NGAL – лучший биомаркер хронической болезни почек, чем уровни s-NGAL [30].

NGAL при ХБП, связанной с гломерулонефритом и нефротическим синдромом

Известно, что уровень NGAL в крови отражает наличие интерстициального фиброза и изменения базальной мембраны клеток тубулярного эпителия, а уровень NGAL в моче – показатель дистрофии эпителия канальцев у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита [31]. У пациентов с ХБП, связанными с обострением хронического гломерулонефрита, уровни u-NGAL повышены и коррелируют с уровнями сывороточного креатинина, СКФ и протеинурией [32].

Персистирующая протеинурия – не только признак почечного повреждения, которое может быть вызвано различными факторами, но и частая причина канальцевых повреждений, приводящих к хронической почечной недостаточности. Однако долгое время оставалось неясным, связаны ли уровни NGAL с тяжестью протеинурии и можно ли использовать уровни u-NGAL для прогнозирования ответа на терапию. С целью выяснения корреляции было проведено ис-

следование, в ходе которого уровни u-NGAL измерялись у 43 больных с макропротеинурией, имевших гломеруломерулярную патологию (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, фокально-сегментарный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений и мембранозную нефропатию) до начала лечения и через 12 мес от начала терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или иммуномодулирующие препараты). Были получены данные, согласно которым уровни u-NGAL до и после проведения терапии имели прямую корреляционную зависимость с тяжестью протеинурии и не коррелировали с изменением СКФ. Максимальное снижение уровня u-NGAL в среднем до 7,4 нг/мл (1,6–66,1 нг/мл) отмечалось в группе, достигшей полной ремиссии, и его значение было приближено к таковому в группе сравнения [33].

В одном из проведенных исследований в течение 18 мес наблюдали 90 пациентов с ХБП 2–4 стадий, развившейся на фоне первичного хронического гломерулонефрита. В исследование были включены больные, у которых не менее 5 мес сохранялась стабильная почечная функция. Диагностическими критериями первичного хронического гломерулонефрита были: наличие клубочковой протеинурии и/или гематурии на протяжении не менее 1 года, а также исключение вторичного гломерулонефрита или наследственного нефрита. Корреляция u-NGAL с различными параметрами, включавшими в себя сывороточный креатинин, мочевую кислоту и фосфат кальция, показала значительную положительную связь ($r=0,30$), в то время как скорость клубочковой фильтрации, общий холестерин и сывороточный фосфор показали значимую обратную связь. Базовые уровни u-NGAL равнялись $1,78 \pm 2,08$ нг/мл у пациентов со 2 стадией ХБП, $3,34 \pm 2,74$ нг/мл – при 3 стадии и $3,70 \pm 0,18$ нг/мл при 4. У лиц с прогрессирующей ХБП базовые уровни u-NGAL были существенно выше (стадия 2 = $3,37 \pm 0,20$ нг/мл, стадия 3 = $4,98 \pm 0,19$ нг/мл, стадия 4 = $6,77 \pm 0,16$ нг/мл), чем у пациентов без прогрессирования заболевания (стадия 2 = $3,09 \pm 1,10$ нг/мл, стадия 3 = $4,04 \pm 1,80$ нг/мл, стадия 4 = $4,406 \pm 2,13$ нг/мл). Чувствительность определения u-NGAL при оценке прогрессирования ХБП равнялась 93,08%, а специфичность – 71,43% соответственно [34].

В другом исследовании проводили определение уровней липокалина-2 у 55 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет со стероидрезистентным нефротическим синдромом. В активной стадии болезни находились 18 детей, в стадии ремиссии –

37 (в неполной 15, в полной 22) пациентов. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (преднизолон, сандиммун неорал, селлсепт или их комбинации). СКФ (по формуле Шварца) у всех детей была выше 60 мл/мин. Контрольная группа включала 14 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет. В активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома уровень липокалина-2 в крови был выше (57,3 нг/мл), чем в референтной группе (23 нг/мл). Между собой группы с протеинурией нефротического уровня, небольшой протеинурией и ее отсутствием по содержанию липокалина-2 в крови не различались. Уровни u-NGAL /креатинин были повышены у 77,8% детей в активной стадии, у 62,5% детей – в стадии неполной ремиссии и у 33% – в стадии полной ремиссии. Также уровень u-NGAL/креатинин коррелировал с уровнем протеинурии в независимости от стадии заболевания. Связи уровня липокалина-2 в крови с протеинурией обнаружено не было [35].

NGAL при ХБП, ассоциированной с артериальной гипертензией

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих причин прогрессирования нефропатий. Это связано в первую очередь с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффектором которой является ангиотензин II (А-II). А-II усиливает пролиферацию мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, миграцию макрофагов/моноцитов, воспалительные процессы, происходит нарастание эндотелиальной дисфункции, жесткости сосудов. Как итог, возникает ХБП, которая ухудшает течение уже имеющейся АГ и является одной из основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии [36].

В связи с этим очевидно, что более своевременное выявление начальных признаков гипертензивной нефропатии позволяет сформулировать принципы ранней, эффективной и безопасной терапии пациентов с кардиоренальной патологией и замедляет прогрессирование АГ.

Были проведены ряд многочисленных исследований, в ходе которых выяснили, что определение липокалина при ХБП в результате АГ может быть информативным [37, 38]. Согласно полученным данным, уровни NGAL и цистатина С в сыворотке крови выше при наличии у пациента АГ [39], а увеличение уровня данного маркера в сыворотке крови и моче происходит при начальной АГ у детей [40].

G. Aksan и соавт. в своем исследовании показали значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с АГ и отсутствием снижения артериального давления (АД) в ночные часы, а также у пациентов с нормальными показателями индекса ночного снижения АД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Также была отмечена корреляция уровня NGAL с уровнем АД по данным суточного мониторирования АД [41].

Таким образом, поскольку на более раннем этапе развития АГ характерно именно тубулоинтерстициальное повреждение почек, маркером которого является u-NGAL, его определение дает ценную прогностическую информацию о раннем начале и развитии в дальнейшем гипертонической нефропатии.

NGAL как маркер ХБП при диабетической нефропатии

У 56 пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД 2), распределенных на 3 группы в зависимости от уровня альбуминурии (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия) определяли сывороточный и мочевой уровни NGAL. Во всех трех группах уровни NGAL в моче и сыворотке были повышены и имели положительную корреляционную связь с тяжестью ренальной патологии. Важно, что повышение уровня u-NGAL было выявлено у пациентов с нормоальбуминурией. Уровни NGAL в моче и сыворотке возрастали параллельно с тяжестью патологии и достигали максимума у больных с манифестируемой диабетической нефропатией. Была обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнями s-NGAL, u-NGAL и сывороточным креатинином, а также между u-NGAL и протеинурией с альбуминурией. На основании полученных данных авторы предположили, что измерение u-NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения почечных нарушений у диабетических пациентов и ранней диагностики начинающейся нефропатии [42].

В другом исследовании проводили наблюдение за 74 пациентами с СД 2, которых разделили на три группы (нормо-, микро- и макроальбуминурия согласно уровню секреции альбумина в течение 24 ч). Во всех трех группах измерялись уровни s-NGAL, u-NGAL и другие клинические параметры. Исследование проводилось в течение 12 мес. Через один год повторили измерение всех показателей. При анализе данных проведенных измерений было отмечено, что наблюдается тенденция к повышению u-NGAL, связанная с прогрессированием нормо-, микро- и

макроальбуминурии, при этом уровни u-NGAL положительно коррелируют с цистатином С, азотом мочи, сывороточным креатинином и отрицательно с СКФ. Уровни s-NGAL отрицательно коррелировали с цистатином С и азотом мочи. Было сделано заключение, что уровни s-NGAL и u-NGAL являются чувствительными предикторами прогрессирования диабетической нефропатии при СД 2, однако u-NGAL может быть более значимым маркером для оценки степени повреждения ренальных функций [43]. S.S. Kim и соавт., по результатам исследования 118 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа также установили достоверную корреляцию между уровнем u-NGAL и микроальбуминурией [44].

u-NGAL и волчаночный нефрит

Проводили наблюдение как среди взрослых пациентов с волчаночным нефритом (медианные уровни u-NGAL составляли 19,3 нг/мл, в контрольной группе – 4 нг/мл) [45], так и среди педиатрических пациентов, у которых были получены аналогичные со взрослыми результаты. Уровни u-NGAL в большей степени коррелировали с тяжестью заболевания, чем уровни s-NGAL [46].

Недавно опубликованные результаты позволяют с уверенностью считать, что измерение уровней u-NGAL в динамике позволяет прогнозировать утяжеление волчаночного нефрита у детей, при этом уровни s-NGAL колеблются в широком диапазоне и достоверной корреляции с повышением тяжести ренального заболевания не имеют. Таким образом, u-NGAL можно считать новым маркером тяжести почечной патологии при волчаночном нефрите у детей [46, 47].

Заключение

Традиционно используемые в нефрологии маркеры почечного повреждения, отражающие функциональные изменения паренхимы почек, являются более поздними по отношению к нарушению структуры нефрона. Данное обстоятельство определяет необходимость изучения биомаркеров повреждения почек для более ранней диагностики патологических процессов в паренхиме почек. В последние годы часть маркеров, хорошо зарекомендовавших себя для ранней диагностики острого почечного повреждения, к числу которых относится и NGAL, стала применяться для оценки степени выраженности хронического повреждения и темпов прогрессирования хронической почечной патологии. На основании полученных результатов исследований можно сделать вывод, что определение NGAL в сыворотке крови

и моче может быть использовано для уточнения состояния функций почек и оценки выраженности тубулоинтерстициальных изменений при развитии хронической болезни почек различной этиологии как у детей, так и у взрослых. Повышение уровня NGAL в крови и моче отмечается значительно раньше, чем стандартных маркеров ХБП. Как видно из приведенных данных, исследование u-NGAL позволяет диагностировать поражение почек на ранней стадии, что позволит в максимально ранние сроки назначать нефропротективную терапию тем пациентам, которые в ней нуждаются. В свою очередь вовремя начатая и адекватная нефропротекция будет способствовать замедлению прогрессирования хронической болезни почек. Учитывая простоту и доступность метода определения u-NGAL ряд авторов рекомендуют его как неинвазивный, доступный в амбулаторной практике маркер для диагностики и оценки темпов прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kjeldsen L, Okamoto K, Arito M et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood* 1994; 83: 799–807
- Chu ST, Lin HJ, Huang HL, Chen YH. The hydrophobic pocket of 24p3 protein from mouse uterine luminal fluid: fatty acid and retinol binding activity and predicted structural similarity to lipocalins. *J Pept Res* 1998; 52: 390–397
- Bao G, Clifton M, Hoette TM et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol* 2010; 6: 602–609
- Xuang HL, Chu ST, Chen YH. Ovarian steroids regulate 24p3 expression in mouse uterus during the natural estrous cycle and the preimplantation period. *J Endocrinol* 1999; 162: 11–19
- Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biochem J* 2006; 395: 211–215
- Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG et al. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *Am J Transplant* 2007; 7: 779–788
- Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17–23
- Owen HC, Roberts SJ, Ahmed SF, Farquharson C. Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 1023–1034
- Yan QW, Yang Q, Mody N et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 2533–2540
- Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. *Science* 2001; 293: 829–834
- Yang J, Goetz D, Li JY et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045–1056
- Gómez R, Conde J, Scotecce M et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 528–536
- Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921
- Devireddy LR, Hart DO, Goetz DH, Green MR. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell* 2010; 141: 1006–1017
- Nairz M, Haschka D, Demetz E et al. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol* 5: 2014: 152
- Srinivasan G, Aitken JD, Zhang B et al. Lipocalin 2 deficiency dysregulates iron homeostasis and exacerbates endotoxin-induced sepsis. *J Immunol* 2012; 189: 1911–1919
- Zhao H, Konishi A, Fujita Y et al. Lipocalin 2 bolsters innate and adaptive immune responses to blood-stage malaria infection by reinforcing host iron metabolism. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 705–716
- Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003), pp. 2534–2543
- Dent CL, Ma Q, Dastrala S et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 11 (2007), p. R127
- Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail* 30 (2008), pp. 625–628
- Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI to CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 298 (2010), pp. F1472–F1483
- Aghel A, Shrestha K, Mullens W et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 16 (2010), pp. 49–54
- Viau A, El Karoui K, Laouari D et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 120 (2010), pp. 4065–4076
- Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127–132
- Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR et al. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor-κB dependent mechanism. *J Urol* 2002; 168: 248–252
- Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307–315
- Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921
- Mitsnefes M, Kathman T, Mishra J et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101–108
- Bolignano D, Coppolino G, Campo S et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23: 414–416
- Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiology Renal Physiology* 2002. Vol. 282: 1012–1019
- Kraydaschenko OV, Abramov AV, Dolinnaya MA. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis. *Lik Sprava* 2015; (3-4): 61–65
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255–258
- Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A et al. Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(4): 274–279
- Munna LP, Rekha S, Ravi M et al. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2015; 8: 139–144
- Вознесенская ТС, Бершова ТВ, Сергеева ТВ. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. *Российский педиатрический журнал* 2013; 5: 20–25 [Voznesenskaya TS, Bershova TV, Sergeeva TV. Lipocalin as a marker of chronic kidney disease in children with steroid-resistant nephrotic syndrome.

Rossiiskij pediatricheskij zhurnal 2013; 5: 20-25]

36. Миронова СА, Звартау НЭ, Конради АО. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия* 2016; 22 (6): 536-550 [Mironova SA, Zvartau NEH, Konradi AO. Kidney damage in hypertension: can we trust old markers? *Arterial'naya gipertenziya* 2016; 22 (6): 536-550]

37. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K et al. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta* 2006; 374 (1-2): 1-7

38. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (2): 265-273

39. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(2): 153-156

40. Blumczynski A, Soltysiak J, Lipkowska K et al. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? *Blood Press* 2012; 21 (4): 233-239

41. Aksan G, Inci S, Nar G et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med* 2015; 38 (2): E53-62

42. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(2):91-98

43. Yang YH, He XJ, Chen SR et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009;36(1):45-51

44. Kim SS, Song SH, Kim IJ et al. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2014 Nov;30(8):736-741

45. Pitashny M, Schwartz N, Qing X et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 1894-903

46. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 403-412

47. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9):2772-2781

Сведения об авторах:

Доц. Еремеева Алина Владимировна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-916-670-14-87, E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru
Eremeeva Alina Vladimirovna, MD, PhD

Associate prof. of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-916-670-14-87; E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru.

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, заместитель директора по научной работе. Тел.: 8-916-634-34-53, E-mail: vvdlin@mail.ru

Professor Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, DMedSci Deputy Director for Science, Yu. E. Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya St., Moscow, Russia, 125412; Tel.: +7-916-634-34-53; E-mail: vvdlin@mail.ru.

Проф. Корсунский Анатолий Александрович, д-р мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-495-256-21-62, E-mail: dr_kaa@mail.ru

Professor Korsunsky Anatoly Alexandrovich, MD, PhD, DMedSci Head of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-495-256-21-62; E-mail: dr_kaa@mail.ru

Зайкова Наталья Михайловна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-964-529-90-49, E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Zaikova Natalia Mikhailovna, MD, PhD Assistant of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel: +7-964-529-90-49; E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Бондаренко Елена Дмитриевна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-916-098-75-63, E-mail: alenkabond@gmail.com

Bondarenko Elena Dmitrievna, MD, PhD Assistant of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-916-098-75-63; E-mail: alenkabond@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.03.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 01.03.2018

Accepted for publication: 22.05.2018