International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257-078:57.083.3 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1294

Дунаєва І.П.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль у діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутніми ЦД 2-го типу й ожирінням

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2023;19(5):325-330. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1294

Резюме. ***Актуальність.*** *NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, належить до суперродини ліпокалінів, основною функцією яких є зв'язування, транспортування гідрофобних молекул — сидерофорів як найбільш важливих лігандів NGAL. На сьогодні підтверджена діагностична значущість NGAL як маркера ренальної дисфункції, а також його прогностична цінність щодо подальшого прогнозу перебігу ниркової патології.* ***Мета роботи:*** *визначити роль NGAL в розвитку ренальної дисфункції у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) й ожирінням (ОЖ).* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків 50, жінок 61) віком 54,37 ± 1,18 року і 20 осіб контрольної групи. У процесі обстеження вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група (n = 22); хворі на АГ в поєднанні з ОЖ — друга група (n = 30); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група (n = 31); пацієнти з АГ, ЦД2 й ОЖ — четверта група (n = 28). У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну; вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Визначення вмісту NGAL у сироватці крові проводили імуноферментним методом.* ***Результати.*** *Рівень NGAL у всіх пацієнтів, включених в дослідження, був значуще вищим порівняно з групою контролю (p < 0,01). Однак найвищим він був у хворих з коморбідною патологією АГ + ЦД2 + ОЖ, що, у свою чергу, свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу (ІФ) у хворих цієї групи. Встановлено значущий зв'язок рівня NGAL із концентрацією кардіотрофіну (p < 0,032), катестатину (p < 0,001), β2-мікроглобуліну (p < 0,001), цистатину (p < 0,021), КА (p < 0,011), NT-proBNP (p < 0,014), вітаміну D (p < 0,004). Отримані нами дані демонструють вагому роль NGAL у розвитку ранніх серцево-судинних і ренальних ускладнень в обстежених нами пацієнтів.* ***Висновки.*** *Встановлено значуще підвищення рівня NGAL у хворих на АГ, АГ з ЦД2, АГ з ОЖ і АГ з ЦД2 та ОЖ порівняно зі здоровими особами (p < 0,01). Доведено значущий кореляційний зв'язок в обстежених пацієнтів рівня NGAL з концентрацією в сироватці крові кардіотрофіну, катестатину, цистатину С, β2-мікроглобуліну, коефіцієнта атерогенності, NT-proBNP, вітаміну D.*

Ключові слова: *NGAL; ренальна дисфункція; цукровий діабет 2-го типу; артеріальна гіпертензія, ожиріння*

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дунаєва Інна Павлівна, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: innadunaieva@gmail.com; тел.: +380 (97) 254-02-13
For correspondence: Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; phone: +380 (97) 254-02-13
Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin), належить до суперродини ліпокалінів, основною функцією яких є зв'язування, транспортування гідрофобних молекул — сидерофорів як найбільш важливих лігандів NGAL. Сидерофори — це невеликі залізозв'язуючі молекули, що, з одного боку, синтезуються бактеріями з метою поглинання заліза з навколишнього середовища, а з другого — еукаріотами задля здійснення NGAL-опосередкованого транспортування заліза, яке має вирішальне значення у проліферації та диференціюванні клітин [1, 2].

Мономер NGAL є низькомолекулярним протеїном (22 кДа, глікозильована форма — 25 кДа, 178 амінокислотних залишків), складається із сигнального пептиду, поєднаного з N-кінцевою частиною ліпокалінового домена, який і забезпечує зв'язування з різними лігандами [3]. Уперше цей протеїн був знайдений у комплексі з желатиназою нейтрофілів, звідки й походить його назва.

NGAL у невеликій кількості утворюється в багатьох тканинах організму: печінці, легенях, трахеї, протоках молочних залоз, кістковому мозку, кишечнику, простаті, адипоцитах, макрофагах. Однак повністю відсутній у головному мозку, серці, скелетних м'язах, селезінці. У нирках синтезується мономер NGAL у дистальному нефронотовстому висхідному відділі петлі Генле, збиральних трубочках [4, 5].

NGAL, що циркулює у сироватці крові, вільно фільтрується у клубочках, а потім реабсорбується епітелієм проксимальних канальців за допомогою рецептора мегаліну.

У нормі в сечі NGAL може бути в невеликій кількості.

Сьогодні відомо про існування мономера NGAL (25 кДа), який утворюється в епітеліоцитах ниркових канальців, гомодимера NGAL (45 кДа), гетеродимера, ковалентно пов'язаного із желатиназою (135 кДа), які утворюються активованими нейтрофілами [6, 7].

Цей протеїн у фізіологічних умовах має бактеріостатичну дію, захищаючи організм від грамнегативних мікроорганізмів. Цей процес здійснюється шляхом зв'язування NGAL із сидерофорами бактерій, результатом чого є блокування зростання та проліферації бактеріальних клітин за рахунок зниження надходження заліза, необхідного для їх нормальної життєдіяльності.

Окрім цього, NGAL може бути хемоатрактантом для нейтрофілів, інгібітором оксидативного стресу, активатором відновлення ураженого ендотелію [7].

Дослідниками доведено, що різні цитокіни, гормони, вітаміни, лікарські препарати можуть впливати на утворення NGAL. До факторів впливу на експресію NGAL належать: IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17, IL-22, ФНП-α, IGF-1, інсулін, естроген, прогестерон, кальцій тощо.

Великою мірою продукція NGAL збільшується при ураженні епітелію ниркових канальців, легень, печінки [8].

Оскільки NGAL є протеїном гострої фази, його експресія значно зростає при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, молочних залоз, що є предиктором поганого прогнозу у таких хворих [9].

NGAL може відігравати в організмі подвійну роль: як позитивну — протективну роль, так і негативну.

Відомо, що транспортування NGAL всередину епітеліальної клітини здійснюється за допомогою мегаліну, з подальшим його захопленням ендосомами. А далі шлях протеїну залежить від того, з якою молекулою він здійснює з'єднання. AnoNGAL (вільний NGAL) швидко зв'язує внутрішньоклітинне залізо, внаслідок чого знижується проліферативна активність клітин та індукується апоптоз. NGAL, асоційований із сидерофорами і залізом, підсилює проліферацію і епітеліальну трансформацію завдяки вивільненню заліза й активізації відповідних молекулярних шляхів [10–13].

В епітеліоцитах канальців нирок експресія NGAL збільшується вже за декілька годин після дії уражуючого фактора, що дозволяє віднести цей протеїн не тільки до стрес-індукованих ниркових біомаркерів, але й до молекул, що безпосередньо задіяні у патофізіологічному процесі [14, 15].

На сьогодні підтверджена діагностична значущість NGAL як маркера ренальної дисфункції, а також його прогностична цінність щодо подальшого прогнозу перебігу ниркової патології.

З огляду на вищезазначене **метою** нашої роботи стало визначення ролі NGAL у розвитку ренальної дисфункції у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) й ожирінням (ОЖ).

Матеріали та методи

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину й ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Обстежено 111 хворих на АГ (50 чоловіків, 61 жінка) та 20 осіб контрольної групи. Всі хворі на АГ, ЦД2 і ОЖ у віці 54,37 ± 1,18 року перебували на лікуванні у клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України. У процесі ретельного обстеження й нагляду за пацієнтами вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група (n = 22); хворі на АГ в поєднанні з ОЖ — друга група (n = 30); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група (n = 31); пацієнти з АГ, ЦД2 й ОЖ — четверта група (n = 28).

У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували ІМТ = маса тіла/зріст^2 (м^2).

Визначення рівня NGAL у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми BT LAB (ELISA, Китай) відповідно до інструкції, що входила до складу набору.

Таблиця 1. Рівень NGAL в обстежених хворих усіх груп

Група	АГ	АГ + ОЖ	АГ + ЦД	АГ + ЦД2 + ОЖ	Контрольна група
$\overline{X} \pm S_{\overline{x}}$	19,49 ± 2,94	18,19 ± 2,33	19,51 ± 2,11	20,41 ± 3,87	9,49 ± 2,01
95% ДІ	[16,18; 22,78]	[16,38; 20,00]	[14,83; 23,15]	[17,61; 23,21]	[8,84; 10,14]
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Визначення вмісту кардіотрофіну-1 (CTF-1), лептину, цистатину С, ліпокаліну, N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), 25-OH загального вітаміну D (Vitamin D3), бета-2-мікроглобуліну (β2-М) у сироватці крові, рівня інсуліну у сироватці крові проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми Fine Test (ELISA, Китай), BT LAB (ELISA, Китай), DBC (ELISA, Китай), Elabscience (ELISA, Канада), Monobind Inc. (ELISA, США), Orgentiec (ELISA, Німеччина) згідно з інструкціями, що входили до складу наборів.

Біохімічні дослідження (рівень креатиніну, сечовини, ліпідний спектр у сироватці крові, глікований гемоглобін) здійснювали на аналізаторі Labline-90 (Австрія). Рівень сечовини в сироватці крові вимірювали кінетичним, ферментативним методом з уреазою і глутаматдегідрогеназою з використанням наборів Liquick Cor-UREA 30 (Cormay, Польща) згідно з інструкцією виробника. Рівень креатиніну в сироватці крові вимірювали модифікованим методом Яффе без депротеїнізації з використанням наборів реактивів Liquick Cor-CREATININ 30 (Польща) згідно з інструкцією виробника. Загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом з використанням наборів реактивів Cholesterol liquicolor, HDL–Cholesterol та Triglycerides liquicolor (Human, Німеччина) відповідно до інструкції виробника. Вміст ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою ТГ : 2,22; вміст ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald (2004 р.):

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ : 2{,}22),\ ммоль/л.$$

Критеріями виключення з дослідження були: ЦД 1-го типу, уроджені вади серця та сечовивідних шляхів, наявність штучного водія ритму, наявність штучних клапанів серця, серцева недостатність ІІБ та ІІІ стадій, гострий інфаркт міокарда, інфекційні та тяжкі запальні процеси, гематологічні захворювання.

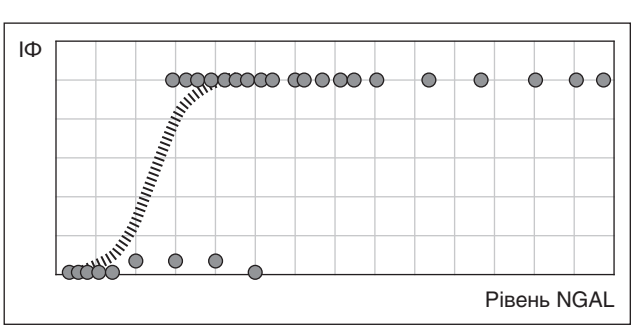

Рисунок 1. Фактичні (ш) та модельні (●) значення наявності ІФ залежно від рівня NGAL

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою пакета статистичних програм Statistica, 12 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Дані подані у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (δ). Відмінності між групами середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Для визначення факторів, які можуть впливати на рівень NGAL, використовували уніваріантний і мультиваріантний лінійний регресійний аналіз. Достовірною вважалася похибка менше ніж 5 % ($p < 0{,}05$).

Результати

На І етапі дослідження нами проведено визначення рівня NGAL у всіх групах хворих (табл. 1).

Як ми бачимо, рівень NGAL в усіх пацієнтів, включених у дослідження, був значуще вищим порівняно з групою контролю ($p < 0{,}01$). Однак найвищим він був у хворих з коморбідною патологією АГ + ЦД2 + ОЖ, що, у свою чергу, свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу (ІФ) у хворих цієї групи. Це підтверджує аналіз побудованої математичної моделі (рис. 1).

На наступному етапі дослідження проведено оцінку змін лабораторних показників залежності від рівня NGAL. Цей фрагмент роботи здійснено за допомогою універсального лінійного регресійного і мультиваріантного регресійного аналізу (табл. 2).

Встановлено значущий зв'язок рівня NGAL із концентрацією кардіотрофіну ($p < 0{,}032$), катестатину ($p < 0{,}001$), β2-мікроглобуліну ($p < 0{,}001$), цистатину ($p < 0{,}021$), КА ($p < 0{,}011$), NT-proBNP ($p < 0{,}014$), вітаміну D ($p < 0{,}004$). Отримані нами дані демонструють вагому роль NGAL у розвитку ранніх серцево-судинних і ренальних ускладнень в обстежених нами пацієнтів.

Також проведено оцінку ефективності визначення рівня NGAL окремо в обстежених груп хворих. За допомогою ROC-кривої встановлено, що у хворих з коморбідною патологією АГ + ОЖ та АГ + ЦД2 продемонстровано добру ефективність визначення рівня NGAL з метою прогнозування розвитку та прогресування ниркової недостатності (рис. 2, 3).

У пацієнтів з АГ, ЦД2 і ОЖ встановлено відмінну ефективність визначення NGAL з цією же метою (рис. 4).

У групі пацієнтів з монопатологією АГ рівень NGAL не продемонстрував ефективності у прогнозуванні й ранньому виявленні ниркових ускладнень.

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників залежно від рівня NGAL

Параметри	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз (χ^2 = 38,66; p = 0,0296)					Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз (χ^2 = 29,72; p = 0,0018)				
	β	ВШ	95% ДІ	СП	p	β	ВШ	95% ДІ	СП	p
Кардіотрофін-1	–0,002	0,998	[0,990; 1,001]	0,111	0,032	–0,002	0,998	[0,995; 1,001]	0,112	0,026
Катестатин	–0,239	0,787	[0,552; 1,001]	0,126	< 0,001	–0,246	0,782	[0,563; 1,001]	0,101	0,032
Цистатин С	0,007	1,007	[0,993; 1,025]	0,084	0,021	0,009	1,009	[0,998; 1,027]	0,093	0,023
КА	0,162	1,176	[0,326; 4,445]	0,012	0,011	0,171	2,424	[0,371; 4,455]	0,009	0,017
Лептин	0,017	1,017	[0,976; 1,062]	0,123	0,044	0,021	0,999	[0,887; 1,075]	0,107	0,032
NT-proBNP	0,004	1,004	[0,976; 1,062]	0,244	0,014	0,004	1,004	[0,999; 1,009]	0,027	0,007
Vit D (25-OH)	–0,067	0,935	[0,892; 0,984]	0,145	0,004	–0,060	0,942	[0,901; 0,984]	0,128	0,005
β2-мікроглобулін	0,309	1,363	[0,792; 2,361]	0,155	< 0,001	0,358	1,431	[0,871; 2,357]	0,268	0,001
Вік	–0,054	0,948	[0,894; 1,005]	0,071	0,016	–0,051	0,951	[0,906; 0,997]	0,047	0,021
Глікований гемоглобін	0,989	2,689	[1,011; 7,165]	0,078	0,025	0,620	1,860	[0,994; 3,496]	0,062	0,031
ДАТ	–0,025	0,976	[0,923; 1,033]	0,136	0,018	–0,027	0,982	[0,921; 1,043]	0,136	0,018
ЗХ	–2,945	0,553	[0,419; 0,887]	0,053	0,010	–0,363	0,696	[0,441; 0,993]	0,042	0,009
ІМТ	0,001	1,000	[0,772; 1,291]	0,236	0,015	0,002	0,996	[0,782; 1,188]	0,169	0,003
Інсулін	–0,032	0,968	[0,902; 1,091]	0,122	0,022	–0,037	0,971	[0,916; 1,089]	0,107	0,014
Креатинін	0,035	1,035	[0,992; 1,086]	0,246	0,014	0,019	1,020	[0,990; 1,051]	0,197	0,022
ЗЛ	0,719	2,053	[1,881; 2,226]	0,301	0,039	0,849	2,337	[2,019; 2,455]	0,129	0,016
САТ	–0,028	0,973	[0,932; 1,025]	0,251	0,012	–0,031	0,970	[0,932; 1,018]	0,140	0,010
ДАТ	–0,881	0,414	[0,042; 4,125]	0,152	0,031	–0,895	0,421	[0,086; 3,978]	0,152	0,031
Сечовина	–0,098	0,907	[0,691; 1,183]	0,173	0,026	–0,098	0,911	[0,682; 1,191]	0,155	0,014
Стать	0,228	1,256	[0,382; 4,125]	0,029	0,015	0,231	1,263	[0,352; 4,118]	0,035	0,013
ТГ	–0,402	0,669	[0,256; 4,031]	0,133	0,012	–0,417	0,675	[0,263; 4,006]	0,125	0,023
ХС ЛПВЩ	3,254	1,017	[0,627; 2,261]	0,121	0,010	3,244	1,010	[0,621; 2,263]	0,118	0,007
ХС ЛПДНЩ	3,306	2,171	[0,682; 2,556]	0,337	0,031	3,311	2,175	[0,689; 2,561]	0,337	0,036
ХС ЛПНЩ	2,369	0,897	[0,356; 0,995]	0,104	0,016	2,369	0,901	[0,458; 1,002]	0,112	0,024

Примітки: β — коефіцієнт регресії; ВШ — відношення шансів; СП — стандартна похибка; 95% ДІ — довірчий інтервал; p-значення — показник імовірності, який можна знайти за вірної нульової гіпотези.

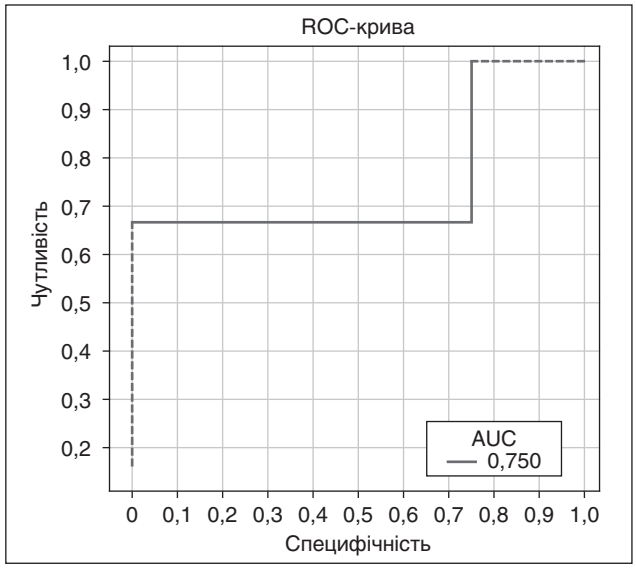

Рисунок 2. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,750 (95% ДІ 0,651–0,901) для групи хворих з АГ + ЦД2

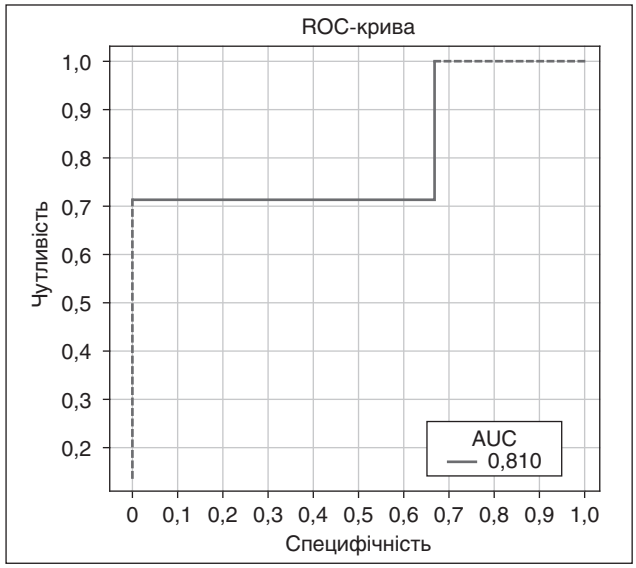

Рисунок 3. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,810 (95% ДІ 0,779–0,950) для групи хворих з АГ + ОЖ

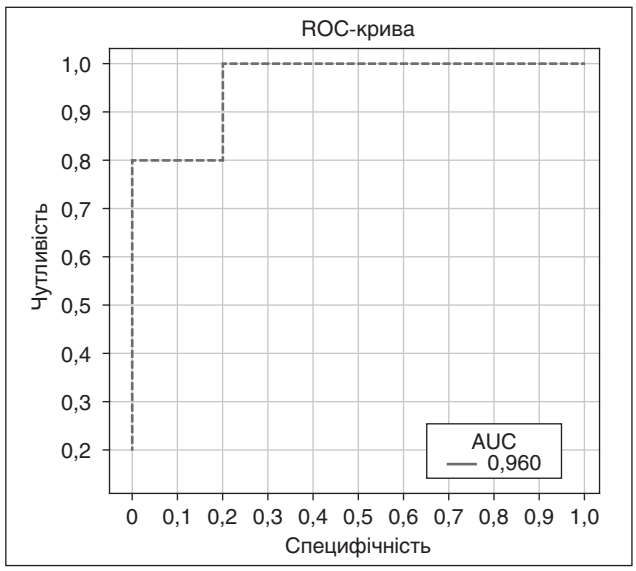

Рисунок 4. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,960 (95% ДІ 0,901–1,025) для групи хворих з АГ + ЦД2 + ОЖ

Обговорення

Результати досліджень щодо значення маркера NGAL у прогнозуванні розвитку ренальних ускладнень неоднозначні.

У деяких роботах повідомляється про те, що визначення рівня NGAL може бути корисним для пацієнтів з АГ: було виявлено його підвищення порівняно із хворими з нормальним АТ [16, 17]. Інші вчені доводять, що підвищення рівня NGAL асоціюється з рівнем креатиніну крові, що має місце у пацієнтів з АГ та ЦД2 [18]. Проведене нами дослідження узгоджується з результатами інших вчених. Значущість цього біомаркера потребує подальших проспективних досліджень.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало важливість виявлення NGAL саме у пацієнтів із поєднаною патологією, що дасть змогу прогнозувати у таких пацієнтів розвиток ниркових уражень. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що визначення NGAL демонструє добру та дуже добру ефективність у пацієнтів з поєднаною патологією щодо прогнозування розвитку ниркових ускладнень.

Висновки

Встановлено значуще підвищення рівня NGAL у хворих на АГ, АГ з ЦД 2, АГ з ОЖ і АГ з ЦД 2 і ОЖ порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$).

Доведено значущий кореляційний зв'язок в обстежених пацієнтів рівня NGAL з концентрацією в сироватці крові кардіотрофіну, катестатину, цистатину С, β2-мікроглобуліну, коефіцієнта атерогенності, NT-proBNP, вітаміну D.

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що визначення NGAL демонструє добру та дуже добру ефективність у пацієнтів з поєднаною патологією щодо прогнозування розвитку ниркових ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. Acta Diabetol. 2013 Dec;50(6):935-42. doi: 10.1007/s00592-013-0485-7.

2. Taskapan H, Taskapan MC, Orman I, et al. NGAL and NT-proBNP levels in diabetic patients with macroproteinuria. Ren Fail. 2013 Oct;35(9):1273-7. doi: 10.3109/0886022X.2013.824336.

3. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases--review. Kidney Blood Press Res. 2014;39(6):623-9. doi: 10.1159/000368474.

4. Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. Biomark Insights. 2016 Feb 16;11:31-40. doi: 10.4137/BMI.S33191.

5. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. Biomark Res. 2015 Jul 4;3:16. doi: 10.1186/s40364-015-0042-3.

6. Wu J, Shao X, Lu K, et al. Urinary RBP and NGAL Levels are Associated with Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. Cell Physiol Biochem. 2017;42(2):594-602. doi: 10.1159/000477860.

7. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. Clin Sci (Lond). 2018 May 8;132(9):909-923. doi: 10.1042/CS20171592.

8. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, Wieser V, Tilg H. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. Trends Endocrinol Metab. 2017 May;28(5):388-397. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.003.

9. Kaul A, Behera MR, Rai MK, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J Nephrol. 2018 Jan-Feb;28(1):53-60. doi: 10.4103/ijn.IJN_96_17.

10. Tang XY, Zhou JB, Luo FQ, et al. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. Ren Fail. 2019 Nov;41(1):446-454. doi: 10.1080/0886022X.2019.1617736.

11. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, et al. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases. Ren Fail. 2021 Dec;43(1):417-424. doi: 10.1080/0886022X.2021.1885442.

12. Holzscheiter L, Beck C, Rutz S, et al. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. Clin Chem Lab Med. 2014 Apr;52(4):537-46. doi: 10.1515/cclm-2013-0693.

13. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2018 Feb 8;2018:2852398. doi: 10.1155/2018/2852398.

14. Han M, Li Y, Wen D, Liu M, Ma Y, Cong B. NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis. BMC Nephrol. 2018 Jul 6;19(1):168. doi:

10.1186/s12882-018-0977-3.

15. Chen B, Li Y, Liu Y, Zang C, Wu M, Xu Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic nephropathy: a meta-analysis. Ren Fail. 2019 Nov;41(1):489-496. doi: 10.1080/0886022X.2019.1619581.

16. Soylu K, Nar G, Aksan G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and aortic stiffness in noncritical coronary artery disease. Cardiorenal Med. 2014 Dec;4(3-4):147-54. doi: 10.1159/000365200.

17. Matys U, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Dobrzycki S. Assessment of kidney function in diabetic patients. Is there a role for new biomarkers NGAL, cystatin C and KIM-1? Adv Med Sci. 2013;58(2):353-61. doi: 10.2478/v10039-012-0077-8.

18. Ezenwaka CE, Idris S, Davis G, Roberts L. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? Arch Physiol Biochem. 2016;122(2):70-4. doi: 10.3109/13813455.2016.1140212.

Отримано/Received 31.05.2023
Рецензовано/Revised 25.07.2023
Прийнято до друку/Accepted 08.08.2023

Information about authors

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; phone: +380 (97) 254-02-13; https://orcid.org/0000-0003-3061-3230

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.P. Dunaeva
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: function, specificity, role in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity

Abstract. ***Background.*** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) belongs to the superfamily of lipocalins whose main function is the binding and transportation of hydrophobic molecules, siderophores, as the most important ligands of NGAL. The diagnostic significance of NGAL as a marker of renal dysfunction, as well as its prognostic value in terms of the further prognosis of the course of renal pathology has now been confirmed. The purpose of the study: to determine the role of NGAL in the development of renal dysfunction in hypertensive patients with comorbid type 2 diabetes (T2D) and obesity. ***Materials and methods.*** One hundred and eleven patients with hypertension (50 men, 61 women) aged 54.37 ± 1.18 years and 20 controls were examined. During the examination, they were divided into 4 groups depending on the presence of comorbid pathology: hypertension — the first group (n = 22); hypertension combined with obesity — the second group (n = 30); hypertension combined with T2D — the third group (n = 31); hypertension, T2D and obesity — the fourth group (n = 28). In all patients, body weight and height were measured, body mass index was calculated, levels of glycated hemoglobin, lipid metabolism, systolic and diastolic blood pressure were measured. The content of NGAL in blood serum was evaluated by the enzyme-linked immunosorbent assay. ***Results.*** The level of NGAL in all patients included in the study was significantly higher compared to the control group ($p < 0.01$). However, it was highest in comorbidity of hypertension, T2D and obesity, which, in turn, indicates a high risk of interstitial fibrosis in these patients. A significant correlation was found between the level of NGAL and the concentration of cardiotrophin ($p < 0.032$), catestatin ($p < 0.001$), β2-microglobulin ($p < 0.001$), cystatin ($p < 0.021$), atherogenic coefficient ($p < 0.011$), NT-proBNP ($p < 0.014$), vitamin D ($p < 0.004$). The obtained data demonstrate the significant role of NGAL in the development of early cardiovascular and renal complications in our patients. ***Conclusions.*** A significant increase in the level of NGAL was found in patients with hypertension, hypertension with T2D, hypertension with obesity, hypertension with T2DM and obesity compared to healthy individuals ($p < 0.01$). A significant correlation of the NGAL level with the serum concentration of cardiotrophin, catestatin, cystatin C, β2-microglobulin, atherogenic coefficient, NT-proBNP, and vitamin D in the examined patients was proved.

Keywords: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; renal dysfunction; type 2 diabetes; hypertension; obesity