

# СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ ОТНОСНО НЕУТРОФИЛЕН ГЕЛАТИНАЗА-АСОЦИИРАН ЛИПОКАЛИН (NGAL)

Ивелина Дудренова, Красимир Тодоров

Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна  
Медицински университет – Варна

## CURRENT ASPECTS OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)

Ivelina Dudrenova, Krasimir Todorov

Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna,  
Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) е 25-kDa протеин, който се секретира предимно от имунни клетки като неутрофили, макрофаги и дендритни клетки. Производството му се стимулира в отговор на възпаление. Концентрациите на NGAL могат да бъдат измерени в плазма, урина и биологични течности. NGAL е известен главно като биомаркер на остро бъбречно увреждане и се освобождава след тубулно увреждане, както и по време на бъбречна регенерация. NGAL също е повишен при хронично бъбречно заболяване и пациенти на диализа. Може да е предиктор за влошаване на бъбречната функция при пациенти с бъбречна недостатъчност. NGAL е полезен и в диагностичните процеси на чернодробни заболявания като неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD), сърдечносъдови заболявания и други. Нивата на NGAL се повишават при затлъстяване, диабет и метаболитни усложнения като инсулинова резистентност. В този преглед представяме съвременните аспекти за NGAL и ролята му при бъбречни и чернодробни заболявания.

**Ключови думи:** NGAL, остро бъбречно увреждане, хронично бъбречно заболяване, затлъстяване, NAFLD

### ABSTRACT

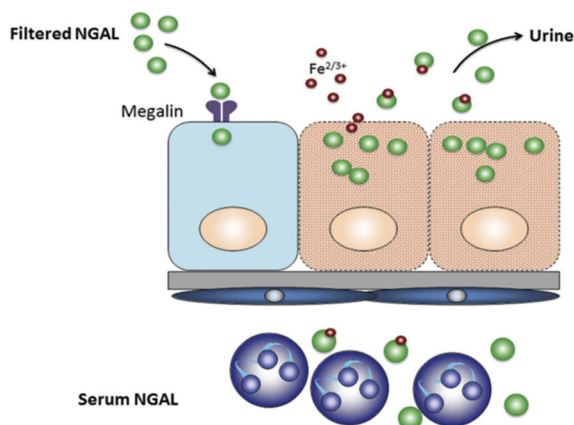
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a 25-kDa protein primarily secreted by immune cells such as neutrophils, macrophages, and dendritic cells, with its production stimulated in response to inflammation. NGAL concentrations can be measured in plasma, urine, and other body fluids. It is mainly recognized as a biomarker of acute kidney injury and is released following tubular injury as well as during renal regeneration. NGAL levels are also elevated in chronic kidney disease and dialysis patients and may serve as a predictor of renal function deterioration in those with renal failure. Additionally, NGAL plays a role in the diagnosis of liver diseases such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular conditions. Elevated NGAL levels are also observed in obesity, diabetes, and metabolic complications, including insulin resistance. This review presents the current perspectives on NGAL and its role in kidney and liver diseases.

**Keywords:** NGAL, acute kidney injury, chronic kidney disease, obesity, NAFLD



## ВЪВЕДЕНИЕ

NGAL представлява 25 kDa - протеин, първоначално изолиран от човешки неутрофили, свързан ковалентно с неутрофилната гелатиназа. За първи път е описан през 1993 г. NGAL се експресира в различни тъкани, в това число костен мозък, простата, слюнчени жлези, стомах, дебело черво, трахея, бял дроб, черен дроб и бъбрек. Той свързва малки липофилни молекули. Основните лиганди за NGAL са сидерофорите - преносители на желязо. В състояние на стрес (инфекции, възпаления, исхемия, неопластична пролиферация) се наблюдава подчертана експресия на NGAL в увредените епителни клетки както в бъбрека, така и в черния дроб, белите дробове и дебелото черво. NGAL има важни функции: може да бъде донор на желязо при увреждане на бъбрека, да стимулира пролиферацията на увредените клетки, особено епителните и да противодейства на бактериалните инфекции. Ролята на NGAL е свързана със запазването на функцията на органа, забавяне на апоптозата на клетката, както и усилен пролиферативен отговор, т.е. има протективен ефект. NGAL свободно се филтрира през гломерула и в голяма степен се реабсорбира в проксималния тубул (фиг. 1). Това означава, че екскрецията на NGAL вероятно се дължи на бъбречна увреда със засягане на реабсорбцията в проксималния тубул и/или индуциране на синтеза *de novo* на NGAL в дисталния тубул. По отношение на плазмения NGAL самият бъбрек не се явява основен източник. NGAL протеинът в кръвообращението произхожда и от други органи, каквито са черния дроб и белите дробове, а също и от акти-



Фиг. 1. Филтрация, резорбция, секреция на NGAL (3)

вирани неутрофили, макрофаги и други клетки на имунната система (1,2,3).

Филтрираният NGAL се залавя от проксималните тубулни клетки посредством мегалин (повърхностен рецептор със силна експресия в апикалния участък на епителните клетки в проксималния тубул) и нивата му се повишават в серума и в урината.

### 1. NGAL при бъбречни заболявания

#### 1. 1. NGAL при остро бъбречно увреждане (ОБУ)

NGAL може да бъде открит в плазмата в рамките на два часа след ОБУ, с пикова концентрация след 6 часа. Повишени серумни нива на NGAL са наблюдавани приблизително пет дни след ОБУ, преди да намалеят. ОБУ също води до повишаване на нивата на NGAL в урината. Повишен NGAL в серума и урината поради ОБУ е наблюдаван 24 часа по-рано от повишаването на креатинина. Няма превъзходство на плазмения NGAL над NGAL в урината и NGAL в урината над плазмения NGAL при ОБУ и те могат да се използват според лабораторните предпочитания. Известно е, че NGAL е маркер за увреждане на бъбречните тубули, тъй като се освобождава от дисталния тубул. Молекулата се филтрира през гломерулната мембрана и се реабсорбира в проксималния тубул на бъбрека. NGAL, наблюдаван в урината, е причинен от увреждане на проксималните тубули или произхожда от неговия повишен синтез в дисталната част на нефрона. Повишените плазмени нива на NGAL по време на ОБУ са многофакторни. Един от източниците на NGAL в серума е процесът на активиране на неутрофили и моноцити по време на острата фаза на реакцията. Освен това синтезът на NGAL в черния дроб и белите дробове по време на ОБУ е значително повишен, като намаляването на бъбречната функция води до натрупване на NGAL в плазмата и може да се наблюдава повишаване на серумните му концентрации (6,7).

#### 1. 2. NGAL при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

Пациентите с намалена бъбречна функция имат повишени серумни концентрации на NGAL в сравнение със здрави контроли, но разликите в серумните нива на NGAL между пациенти с ОБУ и ХБЗ са противоречиви. Някои проучвания доказват, че пациентите с ОБУ имат по-високи плазмени нива на NGAL от пациен-

тите с ХБЗ. Други проучвания обаче показват противоположни резултати. Проучването на Gharishvandi установява, че NGAL превъзхожда цистатин С и креатинина при откриване на намалена бъбречна функция в ранните стадии на ХБЗ и неговото прогресиране. Установено е, че при пациенти с ХБЗ концентрациите на NGAL са в отрицателна корелация със стойността на eGFR, което отразява тежестта на бъбречното увреждане. Известно е също, че NGAL може да предвиди смъртността при намаляване на бъбречната функция. Метаанализът на Zhou разкрива, че NGAL може да бъде независим предиктор на риска за краен стадий на бъбречно заболяване и смъртност (8,9,10).

Ролята на NGAL при пациенти с автозомно доминантно поликистозно бъбречно заболяване (ADPKD) също е проучена. Концентрациите на NGAL се повишават с увреждане на бъбречната функция и с увеличаване на броя на кистите. По този начин се предполага, че NGAL участва в процеса на растеж на кистата при ADPKD. Неговата роля в ADPKD обаче не е ясна. Някои доклади показват, че NGAL е в състояние да инхибира разширяването на кистата (11).

### **1.3. NGAL и хемодиализа (ХД)**

Установено е, че NGAL е независим предиктор за прогресия на ХБЗ (108). Пациентите на ХД с остатъчна бъбречна функция имат значително по-ниски серумни концентрации на NGAL в сравнение с индивидите в анурия. По този начин нивата на NGAL могат също така да отразяват степента на намаляване на бъбречната функция при краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD).

NGAL отразява състоянието на перитонеалната мембрана при пациенти на перитонеална диализа. Перитонитът, който е едно от усложненията на перитонеалната диализа, е свързан с повишен риск от смърт. Диагнозата перитонит се поставя въз основа на множество клинични симптоми. Лабораторните измервания показват повишени възпалителни параметри и положителна култура от перитонеална течност. Въпреки това често липсват специфични маркери за перитонит, които биха могли да бъдат полезни при ранна диагностика и да дадат възможност за провеждане на лечение в началния стадий на перитонит. Някои проучва-

ния предполагат, че NGAL може да се счита за маркер на перитонит (4,12).

### **1.4. NGAL при бъбречна трансплантация**

Многобройни проучвания установяват, че NGAL може да бъде маркер за функциите на присадката след бъбречна трансплантация. По-високи плазмени концентрации на NGAL са наблюдавани преди остро отхвърляне на присадката. Тъй като серумните нива на NGAL са повишени при множество патологии, което може да доведе до дисфункция на присадката, повишените концентрации на NGAL и неуспехът на присадката могат да бъдат диагностицирани чрез извършване на биопсия и хистопатологично изследване. Концентрациите на NGAL в урината при пациенти след бъбречни трансплантации с добра функция на присадката не се различават от тези при здрави индивиди (13).

### **1.5. NGAL при метаболитни усложнения**

Мастната тъкан също е източник на NGAL, като концентрациите на NGAL са по-високи при затлъстяване, захарен диабет тип 2 и неалкохолно мастно чернодробно заболяване. Има проучвания, които доказват, че концентрацията на NGAL в серума може да бъде полезна при прогнозиране на метаболитните усложнения, причинени от затлъстяването. NGAL е независим рисков фактор за инсулинова резистентност, повишено систолно кръвно налягане и нарушения на липидния метаболизъм. Документирано е също, че синтезът на NGAL е стимулиран от хипергликемия. Екскрецията на NGAL в урината е маркер за диабетна нефропатия и се открива в урината рано в резултат на високи серумни концентрации на глюкоза, дори преди увреждане на бъбреците. Концентрациите на NGAL в урината корелират със стадия на бъбречно увреждане при диабетна нефропатия. Освен това Хафез доказва в своето проучване, че нивото на NGAL в урината при деца с диабет може да бъде свързано със съотношението албумин към креатинин, продължителността на диабета, стойностите на гликирания хемоглобин и дислипидемията (5,18,19).

## **2. Неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD) и NGAL**

Натрупването на мазнини в черния дроб е необичайно състояние, което повдига множество въпроси от етиологията до процеса

на прогресиране и възможните механизми за възстановяване. Досега, въпреки високо разпространение на NAFLD в общата популация, не е предложена ясна обща етиология. Освен това към момента единственият надежден метод за диагностициране на NAFLD с висока чувствителност е хистологичното изследване на чернодробна тъкан, получена чрез инвазивната процедура - иглена биопсия (14).

Уе и сътрудници изследват голяма група от китайски индивиди с NAFLD, за да оценят връзката на NGAL с болестта. В това проучване е установено, че нивата на NGAL са значително по-високи при пациенти с NAFLD, отколкото при здрави доброволци, което допълнително корелира добре с инсулиновата резистентност. Изследователите предполагат, че по-високите циркулиращи серумни нива на NGAL при пациенти с NAFLD вероятно допринасят за прогресията на заболяването (15). Друго проучване показва, че при пациенти с NAFLD нивата на NGAL в урината корелират с телесната масна маса, индекса на телесната маса, инсулиновата резистентност и липидния профил. Потвърждава се връзка между нивата на NGAL в урината и хепатоцелуларния карцином при пациенти с NAFLD (16).

NGAL е възможен биомаркер за NAFLD и последваща чернодробна патология. Доказано е от независими изследователски екипи, че високите му нива могат да показват увреждане на черния дроб. Тъй като може да бъде открит в телесни течности като кръв и урина, той може да се използва рутинно като част от лабораторни тестове (17).

## ОБОБЩЕНИЕ

NGAL е „реналният/чернодробният тропин“. Той е маркер за бъбречно увреждане при хронични заболявания като гломерулонефрити, диабетна нефропатия, лупусен нефрит, ОБУ, приложение на нефротоксични медикаменти, контрастна нефропатия, инфекции на пикочните пътища, ренална дисфункция при бъбречна трансплантация, NAFLD, хепатоцелуларен карцином. Има много изследвания за ролята на NGAL в различни патологични ситуации. Знанието за различните функции на този протеин е разширено и ролята му като биомаркер е обещаваща.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стоянова Л., Стайкова Св., Червенков Т., Анализ и оценка на съвременните уринни маркери за ранна бъбречна увреда при болни с  $\beta$ -таласемия майор, сп. „Нефрология, диализа и трансплантация“, бр 2/2020 г., стр. 49-57
2. Stoyanova, L., Chervenkov T. „Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an early biomarker for renal injury in patients with beta-thalassemia major.“ *Scripta Scientifica Medica* 53.3 (2021): 37-43.
3. Стоянова Л., Ненова Кр., Димова М., Маринова Е., Динков А., Стайкова С., Съвременни биохимични маркери за ренална дисфункция, сп. „Нефрология, диализа и трансплантация“, бр 1/2019 г., стр 24-29;
4. Зорчева, Р., Иванова, Б., Петров, А., Дамянова, Д., Петров, П., Ахмед, Е., Бенкова, М., „Затлъстяване при диализни пациенти, които биха искали да бъдат трансплантирани – някои парадокси, формулирани от G-V. PICCOLI“. - „Нефрология, диализа и трансплантация“, брой 3, 2018 г., стр. 38-40 ISSN 1312-5257
5. Златанова Е., Бенкова-Петрова М., Съвременен поглед върху лечението на диабетното бъбречно заболяване, PRO MEDIC ГОДИНА V • БРОЙ 1/2023, 38-40 стр.
6. Wasung, M.E.; Chawla, L.S.; Madero, M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta* 2015, 438, 350–357.
7. Wen, Y.; Parikh, C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab.Sci.* 2021, 58, 354–368.
8. Corbacioglu, S.K.; Cevik, Y.; Akinci, E.; Uzunozmanoglu, H.; Dagar, S.; Safak, T.; Oncul, V.; Guvendi, M. Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in distinguishing between acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). *Turk. J. Emerg. Med.* 2017, 17, 85–88.
9. Gharishvandi, F.; Kazerouni, F.; Ghanei, E.; Rahimipour, A.; Nasiri, M. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Iran Biomed. J.* 2015, 19, 76–81.
10. Zhou, L.T.; Lv, L.L.; Pan, M.M.; Cao, Y.H.; Liu, H.; Feng, Y.; Ni, H.F.; Liu, B.C. Are Urinary Tubular Injury Markers Useful in Chronic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0167334.
11. Chuang, H.Y.; Jeng, W.Y.; Wang, E.; Jiang, S.T.; Hsu, C.M.; Hsieh-Li, H.M.; Chiou, Y.Y. Secreted Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Shows Stronger Ability to Inhibit Cyst Enlargement of ADPKD Cells Compared with Nonsecreted Form. *Cells* 2022, 11, 483.
12. Virzi, G.M.; Mattiotti, M.; Manani, S.M.; Gnappi, M.; Tantillo, I.; Corradi, V.; De Cal, M.; Giuliani, A.; Carta, M.; Giavarina, D.; et al. Peritoneal NGAL: A reliable biomarker for PD-peritonitis monitoring. *J. Nephrol.* 2023.
13. Ramirez-Sandoval, J.C.; Herrington, W.; Morales-Buenrostro, L.E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplant. Rev.* 2015, 29, 139–144.

14. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 16, 4784–4791 (2010).
15. Ye Z, Wang S, Yang Z et al. Serum lipocalin-2, cathepsin S and chemerin levels and nonalcoholic fatty liver disease. *Mol. Biol. Rep.* 41, 1317–1323 (2014).
16. Tekkesin N, Taga Y, Ibrisim D, Gündogan N. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Interv. Med. Appl. Sci.* 4, 132–138 (2012).
17. Auguet, T.; Terra, X.; Quintero, Y.; Martínez, S.; Manresa, N.; Porras, J.A.; Richart, C. Liver Lipocalin 2 Expression in Severely Obese Women with Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2013, 121, 119–124.
18. Wang, Y.; Lam, K.S.; Kraegen, E.W.; Sweeney, G.; Zhang, J.; Tso, A.W.; Chow, W.S.; Wat, N.M.; Xu, J.Y.; Hoo, R.L.; et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin. Chem.* 2007, 53, 34–41.
19. Hafez, M.H.; El-Mougy, F.A.; Makar, S.H.; Abd El Shaheed, S. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. *Iran J. Kidney Dis.* 2015, 9, 126–131.

**Адрес за кореспонденция:**  
*Красимир Тодоров*  
*Клиника по вътрешни болести*  
*бул. „Хр. Смирненски“ 1*  
*Варна, 9000*  
*e-mail: Krasimir.Todorov@mu-varna.bg*