

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ (NGAL) В КАРДИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.С. Шафранская, В.В. Кашталап, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово
E-mail: kssh_83@mail.ru

THE POSSIBILITIES OF EARLY ACUTE KIDNEY INJURY DIAGNOSTICS USING NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) IN CARDIOLOGY (REVIEW)

K.S. Shafranskaya, V.V. Kashtalap, E.D. Bazdyrev, O.L. Barbarash

Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Нарушения функции почек ишемического генеза являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов, подвергающихся оперативному вмешательству на сердце. Ранние доклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также повторных госпитализаций. Использование биомаркеров острого повреждения почек в интенсивной терапии необходимо для раннего выявления острого повреждения почек, прогнозирования летальных исходов и потребности в заместительной терапии. В обзоре представлены результаты ряда исследований, свидетельствующие, что липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин 2, сидерокалин), является перспективным маркером для ранней диагностики острого повреждения почек. Определение концентрации NGAL в крови и моче может способствовать идентификации и стратификации пациентов с острым структурным повреждением почек после хирургического вмешательства, вне зависимости от дооперационного риска и объема проведенного вмешательства, и характеризуется высокой прогностической значимостью.

Ключевые слова: острое повреждение почек, липокалин, прогноз.

Renal failure due to ischemic reasons is a major risk factor for cardiovascular complications, particularly, in patients undergoing cardiac surgery. Early preclinical renal dysfunction is an independent risk factor for cardiovascular events and death as well as hospital readmissions. The use of acute kidney injury biomarkers in intensive therapy settings is necessary for early detection of acute kidney injury and prediction of fatal outcome and the need for renal replacement therapy. The review presents the results of some recent studies showing that neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a promising marker of acute kidney injury and can be used in the early diagnosis of the condition. The measurement of urine and plasma NGAL allows identification and stratification of patients with acute structural kidney injury following cardiac surgery regardless of preoperative risks and the type of surgery and is of a high predictive value.

Key words: acute kidney injury, lipocalin, prognosis.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из основных клинических состояний, которое характеризуется высоким уровнем смертности и устойчиво высокой частотой повторных госпитализаций [8], что приводит к серьезным материальным затратам здравоохранения [9]. Поражение почек может быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистых заболеваний.

Нарушения функции почек ишемического генеза являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с неотложными состояниями или подвергающихся оперативному вмешательству на сердце [2, 12]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что даже ранние доклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также повторных госпитализаций

[3, 32]. Значительному количеству пациентов после заместительной почечной терапии требуется постоянный диализ из-за необратимой потери почечной функции [22, 32, 38]. Большинство специалистов, занимающихся ведением пациентов с острым повреждением почек, признают, что это состояние может вызвать поражение других органов и систем, включая развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых и геморрагических осложнений, а также провоцировать апоптоз клеток головного мозга в течение нескольких часов или суток после развития ОПП [25, 27].

Недостаточная эффективность медикаментозного лечения ОПП, показанная в клинических исследованиях [22], может быть связана не только с патофизиологической сложностью синдрома и отсутствием многоцелевой терапии, но, в большей степени, с поздней диагностикой.

В настоящее время диагностика ОПП традиционно основывается на определении у больного с подозрением

на таковое объема почасового диуреза, концентрации креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ограничения указанных маркеров известны. Подсчет почасового диуреза – это инвазивная для пациента, трудоемкая процедура, требующая интерпретации по истечению определенного периода времени (чаще суток). Величина почасового диуреза зависит от множества внешних факторов, особенно у больных, находящихся в отделениях интенсивного лечения.

Основным ограничением диагностики ОПП по уровню креатинина является его позднее повышение. Установлено, что во многих случаях увеличение концентрации креатинина происходит лишь через 24–48 ч после развития ОПП. Объяснением этому может быть тот факт, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачено 60% почечной паренхимы. Кроме того, повышение уровня креатинина в сыворотке крови может зависеть не только от функции почек, но и от множества других факторов, не связанных с системой выделения [40]. В этой связи для ранней диагностики острой почечной недостаточности на I и II стадии, по принятым ведущими клиниками критериям RIFLE, необходимы более чувствительные маркеры, чем повышение креатинина в крови [1, 21]. Ограничения применения СКФ сводятся к вышеперечисленным причинам, поскольку основным критерием расчета СКФ является тот же креатинин крови. В свете сказанного, в течение последних нескольких лет идет активный поиск биологических маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин на ранних стадиях ОПП, еще до возникновения клинических проявлений.

Использование биомаркеров ОПП в отделениях интенсивной терапии необходимо для раннего выявления ОПП, дифференциальной диагностики функциональных и структурных повреждений почек или опасности летального исхода, а также прогнозирования необходимости назначения заместительной терапии. Предполагается, что “идеальный” биомаркер должен продуцироваться поврежденными клетками почек; его уровень повышается непосредственно сразу после острого повреждения почечной ткани, когда оно еще является обратимым. Кроме того, количество такого биомаркера должно быть пропорционально степени почечного повреждения для возможности проведения рискометрии и снижаться вскоре после улучшения почечной функции. Такой маркер должен забираться для лабораторного исследования неинвазивным способом, обеспечивать возможность простого и быстрого измерения, отражать патофизиологию заболевания и обладать прогностической значимостью. По мнению некоторых авторов, наиболее перспективны для ранней диагностики ОПП биомаркеры, связанные не с фильтрационной функцией, а с острым повреждением почечной паренхимы, клеточной пролиферацией, дифференцировкой, апоптозом, нарушениями иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов [1].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), как маркер острого почечного повреждения. По результатам экспериментальных исследований

предложен ряд биомаркеров, включая интерлейкин-18, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) [1, 11]. В небольшом количестве исследований перспективным для ранней диагностики ОПП представляется подход, связанный с определением концентрации цистатина С в крови, которая не зависит от возраста, пола, объема мышечной массы и позволяет провести раннюю диагностику нарушений фильтрационной функции почек [1]. Этот тест более чувствителен и специфичен, чем мониторинг в моче N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы или интерлейкина 18 [15]. Однако цистатин С развивается спустя 10 ч после обнаружения гиперэкскреции NGAL [1].

По мнению ряда исследователей, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин 2, сидерокалин), соответствует большинству описанных требований. Это белок с молекулярной массой 25 кДа, первоначально обнаружен в нейтрофилах и несколько позже – в небольших количествах в тубулярном эпителии почек. В работе Kjeldsen L. показано, что у здорового человека NGAL в крови не определяется либо имеется в небольшой концентрации в различных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [24].

При ишемическом повреждении почек его экспрессия в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастает его концентрация в крови и экскреция с мочой, на 24–48 ч опережая повышение концентрации креатинина [14, 16, 21, 30]. Концентрация NGAL как в моче, так и в плазме увеличивается пропорционально тяжести и длительности почечного повреждения, что подтверждено рядом клинических работ [16, 30]. Именно поэтому NGAL дает возможность оценить тубулярное повреждение “в реальном времени”. Однократное измерение концентрации NGAL позволило в известном исследовании [34] с успехом отличить острое повреждение почек от дегидратации или хронического заболевания почек у пациентов, поступивших в приемное отделение с повышенным уровнем сывороточного креатинина. В исследовании M. Naase (2009) определено, что уменьшение почечного повреждения сопровождается ранним снижением концентрации NGAL в сыворотке крови [14]. Это предполагает возможность использования данного маркера для мониторинга ответа на терапию.

В некоторых работах показано, что благодаря своим антиапоптозным свойствам, NGAL оказывает протективный эффект в раннем периоде развития ОПП, что подтверждает биологическую обоснованность использования именно этого биомаркера в качестве раннего предиктора ОПП [31, 33, 35]. Определение NGAL в моче и плазме является доступным методом, не требующим дополнительных инвазивных вмешательств, поскольку мочевой и артериальный или центральный венозный катетеры всегда устанавливаются пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии.

Выявлено, что NGAL может считаться также маркером рентгеноконтрастной нефропатии [19], которая является прототипом опосредованной гипоксией нефротоксичности при дистальном тубулярном повреждении.

В ряде экспериментальных работ определено, что NGAL может являться переносчиком связанного железа сидерофор “небольших органических молекул, продуцируемых организмами бактерий и человека [10, 37]. Выявлено, что, связываясь с комплексами железо-сидерофора, NGAL способен включаться в антибактериальную защитную систему организма и ограничивать рост бактерий путем отделения железа и лишения бактерии этого важного элемента [10, 11, 33]. Кроме того, в исследованиях J. Mishra (2004) установлено, что NGAL может регулировать внутрипочечный метаболизм железа и стимулировать пролиферацию и эпителизацию почек [31]. Было показано также, что NGAL индуцирует формирование поляризованного эпителия и развитие канальцев в эмбриональной мезенхиме почек в железозависимой форме [42].

Некоторыми авторами показано, что увеличение уровня NGAL после ишемического повреждения почечных канальцев сопровождается снижением степени повреждения при повторном нарушении функции почек или даже улучшением состояния органа при рецидиве ишемической атаки [31, 33]. По мнению авторов, это предполагает наличие у NGAL эффекта preconditionирования. Так или иначе, NGAL может участвовать в восстановлении функции почечных канальцев сразу же после их ишемического или воспалительного повреждения. Так, в процессе исследования экспериментальной модели тяжелого острого повреждения почек (ишемия/реперфузия) у мышей K. Mori и соавт. обнаружили, что однократная доза NGAL, введенная во время начальной стадии повреждения, защищает почки и уменьшает азотемию [33]. По всей видимости, почечный эпителий при повреждении, вызванном ишемией-реперфузией, выделяет NGAL в высоких концентрациях, что было продемонстрировано на лабораторных моделях крыс, мышей и свиней, а затем и в клинической практике у новорожденных и взрослых [18, 20, 29, 30, 40].

По мнению некоторых авторов, NGAL может играть важную роль и в патогенезе системного воспаления [30]. В работах зарубежных исследователей высказывается предположение, что NGAL кодируется геном NF- κ B, отвечающим за врожденный иммунитет и характеризующимся высокой экспрессией в почечных канальцах (показано его увеличение в 67,9 и 137,4 раз через 6 и 36 ч после повреждения) [11, 13, 30].

Определено также, что наряду с ишемией индуцировать выделение NGAL может системное воспаление, которое играет основную роль в инициации и прогрессировании острого повреждения почек [28, 39]. Местное воспаление почечной ткани является причиной развития повреждения во внепочечных органах [13]. Авторы недавно опубликованной работы [36] предположили, что NGAL оказывает протективный эффект в отношении оксидативного стресса.

Достоинством NGAL является то, что его уровень можно быстро и просто измерить в совсем небольших количествах биологических жидкостей при помощи лабораторного иммуноферментного анализа (ИФА) или – при необходимости проведения последнего – в течение 15–30 мин с помощью автоматических лабораторных сис-

тем (для мочи – система ARCHITECT, Abbott, США, для плазмы – TRIAGE, Biosite Medical, США) [4, 7]. Подобные диагностические системы имеются в настоящее время и в ряде ведущих клиник Российской Федерации.

По результатам целого ряда клинических исследований установлено, что определение концентрации NGAL в крови и моче при поступлении пациента в отделение реанимации сразу после хирургического вмешательства может способствовать идентификации и стратификации больных с острым структурным повреждением почек вне зависимости от дооперационного риска и объема проведенного вмешательства и характеризуется высокой прогностической значимостью [34].

Первое исследование, показавшее клиническую ценность NGAL, было проведено у пациентов детского возраста, которым требовалось кардиохирургическое вмешательство. Его участниками стали 71 ребенок после оперативной коррекции врожденного порока сердца [29]. Результаты этого пилотного исследования показали, что NGAL обладает высокой прогностической ценностью в отношении риска развития ОПП уже через 2 ч после окончания операции с искусственным кровообращением, провоцировавшим ишемию почек. Показано, что площадь под ROC-кривой шкалы риска ОПП с применением значений NGAL составила 0,99 в моче и 0,9 – в крови в случае, если клинический диагноз был установлен только через 24–48 ч после развития острого повреждения почек [29].

В других крупных исследованиях ретроспективной оценки отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств, которые включали группу пациентов детского возраста, также была подтверждена высокая прогностическая значимость NGAL при определении его в крови и моче [4, 7].

Для взрослой когорты пациентов после коронарной реваскуляризации и клапанных операций NGAL также обладал прогностической ценностью в отношении предсказания послеоперационного риска ОПП. Однако его уровень оказался более низким, т.к. установленная площадь под ROC-кривой прогностической модели составила только 0,74 в одном исследовании [41] и 0,80 – в другом [18].

Среди возможных причин более низкой прогностической ценности NGAL в группе взрослых пациентов можно предположить наличие сопутствующих заболеваний, различные сроки определения NGAL по отношению к началу выявления ОПП, разные способы забора крови и мочи, измерения и заморозки образцов. В большинстве кардиохирургических исследований концентрация NGAL была прямо пропорциональна степени тяжести и длительности ОПП, а многофакторный анализ показал, что NGAL является самым сильным независимым биомаркером риска развития ОПП по сравнению с другими биомаркерами [4, 7, 18].

В ряде клинических работ в группе пациентов с ОПП, помимо прочего, была показана значимость NGAL как индикатора необходимости начала почечно-заместительной терапии или повышения риска летальности [4–6, 18]. В этой тяжелой группе пациентов с установленным ОПП и показаниями для почечно-заместительной терапии уро-

вень NGAL в плазме выше 360 нг/мл являлся независимым предиктором 14-дневной летальности [26]. Интересными представляются результаты исследования, проведенного в восьми странах с использованием унифицированной формы определения ОПП, основанной на измерении концентрации креатинина в крови, и стандартизованного временного интервала измерения NGAL от момента развития ОПП [16]. У 2538 пациентов чувствительность и специфичность измерения NGAL в крови, определяемого за несколько дней до развития ОПП, варьировали в среднем между 75 и 95% [16]. Так, по результатам этого исследования прогностическая ценность NGAL при развитии ОПП составила 0,80, а при последующем начале почечно-заместительной терапии – 0,78.

Пороговая концентрация NGAL может существенно колебаться при развитии ОПП. По некоторым данным, при ОПП его уровень составляет >150 нг/мл в крови, тогда как содержание NGAL в крови у здорового человека не превышает 100 нг/мл [23]. Авторами одного из исследований было высказано предположение о том, что прогностическая значимость NGAL увеличивается прямо пропорционально степени ОПП, когда его определение проводится параллельно определению сывороточного креатинина [14].

Вместе с тем применение NGAL в широкой клинической практике, несмотря на доступность и простоту, может сталкиваться с определенными ограничениями. Так, имеются данные о том, что пожилой возраст, различия в методиках определения, наличие хронической инфекции мочеполового тракта, ассоциирующиеся с непочечным генезом повышения уровня NGAL, затрудняют интерпретацию его модуляций и снижают прогностическую ценность этого теста. Альтернативой определению NGAL для оценки почечной функции может быть скинтиграфия почек, однако эта методика более сложная, затратная и связана с большим риском осложнений.

Таким образом, адекватная оценка риска нарушения функции почек с помощью “новых” биомаркеров может иметь большую прогностическую ценность, чем традиционные методы, основанные на количественном определении показателей, повышающихся только тогда, когда появляется уже развернутая стадия острой почечной дисфункции.

Возможность раннего получения информации о ранних стадиях острого структурного повреждения почек может помочь практическому врачу провести своевременную профилактику возникновения клинических проявлений заболевания и его перехода в необратимую форму. Мы считаем, что NGAL-позитивные пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии должны по показаниям подвергаться раннему гемодинамическому мониторингу с проведением ионкорректирующей, гемодинамической, замещающей терапии. Своевременное прекращение приема нефротоксичных медикаментозных препаратов и использование нефропротективных контрастных сред, при наличии абсолютных показаний для ангиографических исследований, могут стать дополнительными профилактическими мерами.

Таким образом, использование “новых” биомаркеров, в частности NGAL, для выявления ОПП может способство-

вать усовершенствованию раннего прогнозирования риска почечной недостаточности. Как свидетельствуют данные литературы, NGAL удовлетворяет многим характеристикам “идеального” биомаркера, при помощи которого можно не только выявлять ранние формы ОПП, но и оценивать риск развития развернутой почечной недостаточности, потребности в почечно-заместительной терапии и риск летальности у пациентов отделений интенсивной терапии кардиологических клиник. Представляется необходимым дальнейшее проведение многоцентровых рандомизированных исследований для определения тактики лечения пациентов с риском развития острой почечной недостаточности, определяемого с помощью NGAL.

Литература

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 5–10.
3. Arpegard J., Ostergren J., de Faire U. Cystatin C – a marker of peripheral atherosclerotic disease? // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 2. – P. 397–401.
4. Bennett M., Dent C.L., Ma O. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 665–673.
5. Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36. – P. 444–451.
6. Constantin J.M., Futier E., Roszyk L. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult critically ill patients: a prospective study // J. Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 253.
7. Dent C.L., Ma O., Dastrala S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11. – P. R127.
8. Devarjan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury // Contrib. Nephrol. – 2007. – Vol. 156. – P. 203–212.
9. Devarjan P. The strong silent type: the distal tubule to the rescue // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2129–2130.
10. Devireddy L.R., Hart D.O., Goetz D.H. et al. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production // Cell. – 2010. – Vol. 141. – P. 1006–1017.
11. Fio T.H., Smith K.D., Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron // Nature. – 2004. – Vol. 432. – P. 917–921.
12. Go A., Chertov G., Fan D. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 35. – P. 1296–1305.
13. Grigoryev D.N., Liu M., Hassoun H.T. The local and systematic inflammatory transcriptome after acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 547–558.
14. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarjan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 3349–3354.
15. Haase M., Bellomo R., Devarjan P. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-

- analysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1012–1024.
16. Haase M., Bellomo R., Devarjan P. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88. – P. 124–130.
 17. Haase M., Haase-Fielitz A., Bellomo R. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 39–47.
 18. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 553–560.
 19. Hirsch R., Dent C., Pfrim H. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2089–2095.
 20. Huynh T.K., Bateman D.A., Parravicini E. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 528–532.
 21. Kellum J.A., Levin N., Bouman C. et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 509–514.
 22. Kellum J.A., Hoste E.A. Acute kidney injury: epidemiology and assessment // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 2008. – Vol. 241. – P. 6–11.
 23. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelav H. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 10425–10432.
 24. Kjeldsen L., Cowland J.B., Borregard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1482. – P. 272–283.
 25. Kramer A.A., Postler G., Saihab K.F. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 2362–2367.
 26. Kumpers P., Hafer C., Lukas A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 9.
 27. Liu M., Liang Y., Chigurupati S. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1360–1370.
 28. Lu C.Y., Hartono J., Senitko M. et al. The inflammatory response to ischemic acute kidney injury: a result of the “right stuff” in the “wrong place”? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2007. – Vol. 16. – P. 83–89.
 29. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1231–1238.
 30. Mishra J., Ma O., Prada A. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2534–2543.
 31. Mishra J., Mori K., Ma O. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3073–3082.
 32. Morgera S., Kraft A.K., Siebert G. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 275–279.
 33. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. Endocytic delivery of lipocalin-siderophoreiron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 610–621.
 34. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury // *ANN. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 810–819.
 35. Richardson D.R. 24p3 and its receptor: dawn of a new iron age? // *Cell.* – 2005. – Vol. 123. – P. 1175–1177.
 36. Roudkenar M.H., Halabian R., Ghasemipour Z. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin acts as a protective factor against H(2)O(2) toxicity // *Arch. Med. Res.* – 2008. – Vol. 39. – P. 560–566.
 37. Strong R.K., Bratt T., Cowland J.B. Expression, purification, crystallization and crystallographic characterization of dimeric and monomeric human neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) // *Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* – 1998. – Vol. 54. – P. 93–95.
 38. Sward K., Valsson E., Odencrants P. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 1310–1315.
 39. Thurman J.M. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion // *Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 123. – P. 7–13.
 40. Uchino S. Serum creatinine // *Curr. Opin. Crit. Care* – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 562–567.
 41. Wagener G., Jan M., Kim M. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105. – P. 485–491.
 42. Yang J., Goetz D., Li J.Y. An iron delivery pathway mediated by lipocalin // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1045–1056.

Поступила 30.07.2011