УДК: 616.61-089.843-006.6:577.27

NGAL В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ

Норкузиев Шерали Сафаралиевич - к.м.н., самостоятельный соискатель
Муминов Жавохир Аслиддинович - самостоятельный соискатель
Исматов Туйчибой Ахроркулович - самостоятельный соискатель
Норкабилов Алишер Норбекович - самостоятельный соискатель
Олимов Исмоилхон Жамолхон угли – врач ординатор
Маматмуродов Анвар Абдусаидович – врач ординатор
Самаркандский областной многопрофильный медицинский центр (Самарканд, Узбекистан)
Курбанов Обид Махсудович - д.м.н., доцент
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Резюме. *В данном открытом рандомизированном ретроспективном сравнительном исследовании изучалась прогностическая значимость уровня мочевого NGAL (neutrophil gelatinase–associated lipocalin) в прогнозировании дисфункции почечного аллотрансплантата у 18 пациентов, которым выполнена трансплантация почки от живых родственных доноров в Самаркандском областном многопрофильном медицинском центре в период с января по сентябрь 2024 года. Участники исследования находились под наблюдением в течение трех месяцев после трансплантации. Дисфункция почечного трансплантата (DGF) определялась на основании критериев Halloran et al. Динамические измерения NGAL, сывороточного креатинина и мочевины в течение первой недели послеоперационного периода показали значительное снижение указанных показателей у 17 из 18 пациентов. В одном случае наблюдалась дисфункция трансплантата, что сопровождалось отклонениями от нормы. Полученные данные подтверждают, что NGAL является полезным биомаркером для ранней диагностики и мониторинга функции почечного трансплантата. Этот метод может улучшить прогнозирование осложнений и оптимизировать клиническое управление пациентами после трансплантации почки.*

Ключевые слова: *NGAL, трансплантация почек, дисфункция трансплантата*

NGAL IN PREDICTING DYSFUNCTION OF RENAL ALLOGRAFT FROM LIVING DONORS

Norkuziev Sherali Safaralievich - C.M.Sc., independent researcher
Muminov Javokhir Asliddinovich - independent researcher
Tuichiboy Akhrorkulovich Ismatov - independent researcher
Norkabilov Alisher Norbekovich - independent researcher
Olimov Ismoilkhon Zhamolkhon ugli – resident physician
Mamatmurodov Anvar Abdusaidovich – resident physician
Samarkand regional multidisciplinary medical center (Samarkand, Uzbekistan)
Kurbanov Obid Makhsudovich - D.M.Sc., associate professor
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Resume. *This open-label, randomized, retrospective, comparative study investigated the prognostic value of urinary NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) levels in predicting renal allograft dysfunction in 18 patients who underwent living related donor kidney transplantation at the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center between January and September 2024. Participants were followed up for three months after transplantation. Renal graft dysfunction (DGF) was defined based on the criteria of Halloran et al. Dynamic measurements of NGAL, serum creatinine, and urea during the first week of the postoperative period showed a significant decrease in these parameters in 17 of 18 patients. Graft dysfunction was observed in one case, which was accompanied by abnormalities. The data obtained confirm that NGAL is a useful biomarker for the early diagnosis and monitoring of renal graft function. This method may improve the prediction of complications and optimize the clinical management of patients after kidney transplantation.*

Key words: *NGAL, kidney transplantation, graft dysfunction*

TIRIK DONORLARDAN BUYRAK ALLOTRANSPLANTATI DISFUNKSIYASINI BASHORATLASHDA NGAL

Norquziyev Sherali Safaraliyevich - t.f.n., mustaqil izlanuvchi
Mo'minov Javohir Asliddinovich - mustaqil izlanuvchi
Ismatov Tuychiboy Axrorkulovich - mustaqil izlanuvchi
Norkabilov Alisher Norbekovich - mustaqil izlanuvchi
Olimov Ismoilxon Jamolxon ugli - shifokor ordinator
Mamatmurodov Anvar Abdusaidovich - shifokor ordinator
Samarqand viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi (Samarqand, O'zbekiston)
Qurbonov Obid Maxsudovich - t.f.d., dotsent
Buxoro davlat tibbiyot instituti (Buxoro, O'zbekiston)

Rezyume. *Mazkur ochiq, randomizatsiyalangan retrospektiv taqqoslovchi tadqiqotda Samarkand viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazida 2024 yil yanvar-sentyabr oylarida jonli qarindosh donorlar tomonidan buyrak ko'chirib o'tkazilgan 18 bemorda buyrak allotransplantatining disfunktsiyasini prognoz qilishda siydikdagi NGAL (neutrophil gelatinase–associated lipocalin) darajasining prognostik ahamiyati o'rganildi. Tadqiqot ishtirokchilari transplantatsiyadan so'ng uch oy davomida kuzatuv ostida bo'ldilar. Buyrak transplantatining disfunktsiyasi (DGF) Halloran va boshqalar tomonidan taklif etilgan mezonlar asosida aniqlangan. Amaliyotdan keyingi birinchi hafta davomida NGAL, qon zardobidagi kreatinin va siydikda azot (mochevina) darajasining dinamik o'lchovlari 18 bemordan 17 tasida ko'rsatkichlarning sezilarli pasayishini ko'rsatdi. Faqat bitta bemorda transplantat disfunktsiyasi aniqlanib, me'yordan chetlanishlar kuzatildi. Olingan ma'lumotlar shuni tasdiqlaydiki, NGAL buyrak transplantatining disfunksiyasini erta tashxislash va monitoring qilish uchun foydali biomarkerdir. Ushbu usul transplantatsiyadan so'ng asoratlarni prognoz qilishni yaxshilash va bemorlarni klinik boshqarishni optimallashtirish imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *NGAL, buyrak transplantatsiyasi, transplantatsiya disfunktsiyasi*

Актуальность. Острая дисфункция трансплантата почки может быть вызвана ишемическим повреждением или иммунологическим повреждением, что приводит к серьезным последствиям как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [1,4,10,15,21]. Мы отчаянно нуждаемся в биомаркерах иммунного и неиммунного повреждения в различные временные точки течения трансплантации, начиная с потенциальных доноров почек, где острое повреждение почек может остаться незамеченным, в ранние посттрансплантационные периоды для прогнозирования острой дисфункции трансплантата из-за различных причин и в течение долгосрочного наблюдения для прогнозирования хронических гистологических изменений [2,5,11,18,19]. Внедрение этих новых биомаркеров может повысить чувствительность диагностики и мониторинга повреждения почек у реципиентов почечного трансплантата. Традиционно острая дисфункция трансплантата диагностируется путем измерения концентрации креатинина в сыворотке крови [3,6,7,13,16,20]. К сожалению, повышение уровня креатинина в сыворотке крови является поздним признаком повреждения почек [3,8,14,12,17,22]. Оно указывает, а не предсказывает повреждение. Лечение, чтобы быть эффективным, должно быть начато очень рано после инициирующего инсульта, задолго до того, как уровень креатинина в сыворотке крови начнет расти. К счастью, новые технологии, такие как функциональная геномика и протеомика, открыли новых кандидатов, которые становятся потенциально полезными биомаркерами острого повреждения трансплантата почки. Наиболее перспективным из них является липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Прогностическое значение NGAL при трансплантации почки широко освещены в литературе [5,9,11,17,23]. Но авторамы научных исследованией погностичнского значения NGAL основном изучены у больных после трупной трансплантации почки, и его прогностическую ценность при трансплантации почки от живых доноров остается вне поле зрения. Недавно мы обнаружили, что NGAL мочи реципиента (U-NGAL), измеренный в первое утро после трансплантации, предсказывал дисфункции трансплантата (DGF) почки от живого донора, особенно в случаях, когда ранняя функция трансплантата (EGF) ожидалась на основе диуреза и снижения концентрации креатинина в плазме. Кроме того, U-NGAL реципиента мог предсказать DGF, продолжающийся более двух недель [3,6,14,16,24].

Цель исследования- Оценить прогностическую значимость уровня NGAL (нейтрофил-гранулоцитарного лейкоцитарного антигена) в моче в ранней диагностике и прогнозировании дисфункции почечного аллотрансплантата у реципиентов от живых доноров.

Материалы и методы.

Открытое рандомизированное ретроспективное сравнительное исследование у 18 пациентов, которым выполняли аллотрансплантацию почки от живых родственных доноров, выполненных в Самаркандском областном многопрофильном медицинском центре в период с января по сентября 2024 года. Включенным в исследование пациентам трансплантация почки были проведены первые от живых доноров, и они наблюдались в течение 3 месяцев после операции. Первичной переменной результата реципиента было начало функции трансплантата после трансплантации. DGF определяли, как описано Halloran *et al.* : олигурия менее 1 л/24 часа в течение более 2 дней или концентрация креатинина в плазме более 500 мкмоль/л в течение первой недели после трансплантации или необходимость более одного сеанса диализа в течение первой недели после трансплантации.

Послеоперационные образцы мочи собирались у пациентов утром натощак. Образцы в первый послеоперационный день собирались примерно через 8–12 часов после трансплантации почки. Образцы собирались ежедневно с первого по седьмой день после трансплантации почки. Анализы U-NGAL проводились с использованием стандартизированной клинической платформы (анализатор ARCHITECT; Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA), как описано ранее. Накануне операции у всех доноров определяли показатели азотистых шлаков в крови и НГАЛ в моче для того, чтобы точно оценить функциональное состояние почечного трансплантата. Количественный показатель НГАЛ в моче доноров колебалась в пределах 8-18 нг/мл. Мы в своем исследовании установило, как верхний передел у здоровых пациентов количества НГАЛ в моче до 20 нм/ мл.

Основные клинические характеристики пациентов с трансплантацией почки приведены в таблице ниже. В исследование было включено восемнадцать пациента, в том числе 11 мужчины и 7 женщин, а средний возраст составил 29 лет (диапазон 19–52). Среди 18 пациентов наиболее распространенными осложнениями были почечная гипертензия (57%) и почечная анемия (83%). Все пациенты имели терминальную стадию почечной недостаточности до трансплантации. У всех пациентов хроническая почечная недостаточность развивалась на фоне хронического гломерулонефрита.

Таблица 1.

Клинические данные 18 реципиентов почки

Характеристики пациентов	**Данные по цифрам n = 18, n %**
Возраст (годы), медиана (диапазон)	29 (19-52)
Пол	
Мужской	11
Женский	7
Основные заболевания	
Хронический гломерулонефрит	18
Сопутствующие заболевания	
Почечная гипертензия (%)	11
Почечная анемия (%)	16
Режим заместительной терапии	
Подключенные к гемодиализу	14
Неподключенные к заместительной терапии	3

Тенденции показателей, связанных с функцией почек, в течение одной недели после трансплантации почки. В наше исследование было включено 18 пациента, первичную трансплантацию почки. Данные показали, что в течение одной недели после трансплантации почки мочевой NGAL, сывороточный креатинин и мочевина показали значительное снижение у 17 реципиентов. У 1 реципиента в после операционном периоде наблюдалась дисфункция почечного трансплантата. В этом случае показатели мочевой NGAL, сывороточный креатинин и мочевина в динамике отличалось от остальных реципиентов.

Показатели тестов функции почки у реципиентов накануне операции
(Обобщённый средний показатель НГАЛ у 18 реципиентов)
Мочевина (мкмоль/л) 19,5 (14,50-29,5)
Креатинин в сыворотке(мкмоль/л) 970,5(655,4-1950,5)
Мочевой НГАЛ (нг/мл) 1130(870-1805)

Таблица 2.

Показатели тестов функции почечного трансплантата у 17 больных, течением послеоперационного периода без признаков дисфункции

Показатели / сутки	1д	2д	3 д	4 д	5 д	6 д	7 д
Мочевой NGAL (нг/мл)	1041,5 (382,59, 1580,43)	243,74 (223,63, 391,74)	141,98 (56,49, 182,82)	32,23 (18,72, 41,59)	25,82 (16,4 32,89)	21,26 (16,9, 23,5)	21,4 (14,96, 21,63)
Креатинин (мкмоль/л)	260,5, (160,5, 460,5)	180,5 (140,5, 256)	144,4 (110,6, 173,5)	124,6, (94,4, 136,6)	114,12 (86,3 140,0)	112,9 (87,25, 129,75)	90,76 (63,25, 120,25)
Мочевина (мкмоль/л)	14,5 (12,50, 16,4)	13,7 (11,4, 14,7)	12,4 (10,5, 14,0)	10,5 (8,7, 11,4)	8,7 (8,1, 9,7)	7,9 (7,4, 8,8)	14,5 (12,50, 16,4)

Послеоперационный период у 17 больных протекал без осложнений, и больные выписаны 9-10 послеоперационный день. У одного больного в послеоперационном периоде наблюдалась дисфункция трансплантата.

Клиническое наблюдение.

Пациент Х.С., 47 лет, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, терминальная стадия почечной недостаточности», находился на лечении программным гемодиализом в течение последних 6 месяцев. В нашем центре, после проведения соответствующих обследований, было принято решение о проведении оперативного лечения — трансплантации почки от живого родственного донора.

В качестве донора выбрана 52-летняя родная сестра пациента. Проведенное HLA-типирование донора и реципиента выявило три несовпадающих антигена. Серологический кросс-матч составил 13%. Панель реактивных антител для HLA класса I и HLA класса II оказалась отрицательной. Тест на наличие донор-специфических антител (DSA), выполненный с использованием системы Luminex, также был отрицательным. Общее состояние донора и показатели функции ее почек соответствовали установленным стандартным критериям (СКФ 96 ммоль\мл).

Таблица 3.

Данные предоперационного иммунологического обследования донора и реципиента

Параметры		Донор	Реципиент
Группа крови		0 (1)	0 (1)
HLA-типирование		A*01, A*01, B*07, B*50 DRB1*15 DRB1*07	A*01, A*03, B*07, B*27 DRB1*15 DRB1*16
Несовмес тимые HLA антигены		B*50, B*27, DRB1*07 DRB1*16 B*50	
Уровень пред существую щих антител	Анти HLA класса 1 Анти HLA класса 11		NEGATIV NEGATIV
Кросс-матч			13%
DSA			NEGATIV

В соответствии с протоколом подготовки реципиента к операции, в дооперационном периоде было проведено три сеанса плазмафереза. Благодаря этому риск иммунологических осложнений представлялся незначительным, и было принято решение использовать в качестве индукционной иммуносупрессии моноклональные антитела — Семулект в стандартной дозировке.

Перед реперфузией трансплантата внутривенно введен метилпреднизолон в дозе 750 мг. Накануне операции у реципиента уровень сывороточного креатинина составлял 590 мкмоль/л, уровень мочевины — 20,4 ммоль/л, а уровень NGAL в моче — 1670 нг/мл.

Трансплантация почки была выполнена по стандартной методике: левая почка пересажена в правую подвздошную область. Интраоперационных осложнений не отмечено. После реперфузии трансплантат приобрел удовлетворительный цвет и тургор, наблюдалось поступление мочи в хорошем темпе. Срок холодовой ишемии составил 68 минут.

С первого дня была назначена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус — 8 мг в сутки (целевой уровень концентрации в крови 0,12 мг/кг), метилпреднизолон — 16 мг в сутки внутривенно, микофенолат — 2000 мг в сутки. Диурез за первые 12 часов составил 6400 мл. Уровень сывороточного креатинина составлял 605 мкмоль/л, мочевины — 21,5 ммоль/л, NGAL — 1870 нг/мл. В последующие 12 часов наблюдалось резкое снижение темпа мочеотделения до 1450 мл, а в течение первой послеоперационной недели суточный диурез не превышал 450 мл. с четвертых суток после операции начаты сеансы гемодиализа.

Ежедневные ультразвуковые исследования трансплантата показали проходимость сосудистых анастомозов, индекс сопротивления на сегментарных и дуговых артериях находился в пределах 0,8–0,9. Объем трансплантата имел тенденцию к увеличению.

В течение первой послеоперационной недели было выполнено 4 введения тимоглобулина в дозе 50 мг (в дни 0, 1, 2, 3), однократное введение ритуксимаба (500 мг внутривенно), а также введение 10%-го сывороточного иммуноглобулина (100 мл внутривенно). Лабораторные анализы на протяжении первой недели оставались в следующих пределах: уровень сывороточного креатинина — 490–560 мкмоль/л, мочевины — 16–21 ммоль/л, NGAL мочи — 1600–1950 нг/мл, концентрация такролимуса в крови — 6,5–8,0 нг/мл. На седьмой день была выполнена пункционная биопсия трансплантата. Гистологическое исследование показало картину сверхострого отторжения. Иммуногистохимический анализ выявил распространенную линейную фиксацию компонентов C3d и C4d в стенках большинства перитубулярных капилляров. Скрининг на наличие анти-HLA антител, выполненный методом Luminex в день биопсии, выявил антитела к HLA I и II классу. Средняя интенсивность флуоресценции микросфер с несовместимыми HLA антигенами составляла от 3000 до 12 000 единиц.

В тот же день была начата трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в сутки внутривенно. На следующее утро проведен сеанс плазмафереза с объемом замещения 2700 мл, после которого внутривенно введено 5 г (100 мг/кг) сывороточного иммуноглобулина (Гамунекс). В течение следующей недели проведены еще два сеанса плазмафереза и три введения иммуноглобулина в дозе 5 г. Начиная с 14-го дня наблюдалось увеличение объема мочи до 2,5 л, а лабораторные показатели начали нормализоваться. На 14-й день лабораторные данные были следующими: креатинин сыворотки — 462 мкмоль/л, мочевина — 16,4 ммоль/л, мочевой NGAL — 32,4 нг/мл. На 20-й день уровень креатинина сыворотки составил 160 мкмоль/л, мочевины — 8,3 ммоль/л, мочевого NGAL — 18 нг/мл.

Пациент был выписан домой на 22-е сутки после операции. С целью профилактики повторного образования антител на 42-й день выполнена инфузия ритуксимаба в дозе 350 мг. На момент введения препарата состояние пациента было удовлетворительным: уровень сывороточного креатинина — 82 мкмоль/л, мочевины — 7,6 ммоль/л, мочевого NGAL — 12 нг/мл.

Выводы.

✓ В исследовании продемонстрирована высокая прогностическая ценность мочевого NGAL (нейтрофил-гранулоцитарного лейкоцитарного антигена) для ранней диагностики дисфункции почечного трансплантата у реципиентов почек от живых родственных доноров.

✓ Динамическое снижение уровня мочевого NGAL в течение первой недели после трансплантации коррелировало с улучшением функции почечного трансплантата у большинства пациентов, что подчеркивает значимость мониторинга этого биомаркера.

✓ У одного реципиента с дисфункцией почечного трансплантата наблюдалось отклонение показателей мочевого NGAL, сывороточного креатинина и мочевины, что подтверждает роль NGAL как индикатора осложнений.

✓ Полученные данные свидетельствуют о том, что использование NGAL может существенно улучшить управление пациентами после трансплантации почки, способствуя своевременной диагностике и профилактике осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. Biochem J. 1996;318(Pt 1):1-14.

2. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: atroponin-like biomarker for human acute kidney injury. Nephrology.2010; 15(4):419-428.

3. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease.Kidney Blood Press Res. 2008;31(4):255-258.

4. Yigit IP, Celiker H, Dogukan A, et al. Can serum NGAL levels be used as an inflammation marker on hemodialysis patients with permanent catheter? Ren Fail. 2015;37(1):77-82.

5. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol. 2007;18(2):407-413.

6. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. 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;54 (6):1012-1024.

7. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2011;22(5):810-820.

8. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2010;21(1):189-197.

9. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influence's renal function, but not survival. Kidney Int. 2000;58 (2):859-866.

10. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem. 2006;52(1):5-18.

11. Seo MS, Kim HJ, Kim H, Park SW. Ethyl pyruvate directly attenuates active secretion of HMGB1 in proximal tubular cells via induction of heme oxygenase-1. J Clin Med. 2019;8(5):629.

12. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(10):2937-2944.

13. Halloran PF, Hunsicker LG. Delayed graft function: state of the art, November 10–11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. Am J Transplant. 2001;1(2):115-120.

14. El-Maghraby TA, Boom H, Camps JA, et al. Delayed graft function is characterized by reduced functional mass measured by (99m) Technetium-mercaptoacetyltriglycine renography. Transplantation. 2002;74(2):203-208.

15. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet. 2004;364(9447):1814-1827.

16. Shang W, Wang Z. The update of NGAL in acute kidney injury. Curr Protein Pept Sci. 2017;18 (12):1211-1217.

17. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. Ann Clin Biochem. 2014;51(Pt 3):335-351.

18. Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. Sci Rep. 2018;8(1):7962.

19. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007;22(1):101-108.

20. Maas RJ, van den Brand JA, Waanders F, et al. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. Ann Clin Biochem. 2016;53(Pt 1):51-57.

21. Li F, Hu L, Zhao X, et al. The value of cystatin C and urinary and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the perioperative period of renal transplantation. Transl Androl Urol. 2019;8(5):432-441.

22. Kurbonov O.M., Makhmudov K.O., Ismatov T.A. The Value of Biopsy in Histopathological Diagnosis. Health & Medical Sciences Volume: 2, Number 1, 2024, Page: 1-8. IMRAD

23. Kurbonov O.M., Makhmudov K.O., Norkuziev Sh.S., Ismatov T.A., Muminov Zh.A. Clinical review on living related donor kidney transplantation. International multidisciplinary journal for research & development. Volume 10, issue 12 (2023), P-346-351. Impact factor

24. Ismatov T.A. Effectiveness of Desensitizing Therapy in Kidney Transplantation in Highly Sensitized Patients Before Transplantation. Vol. 55 (2024): Miasto Przyszłości. P-1231-1237. Impact factor