

## ЛИПОКАЛИН СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

**САФИНА НЭЛЛЯ АХМЕТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2231-3716; канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, nellyasafina@mail.ru

**ЧИКАЕВ ВЯЧЕСЛАВ ФЕДОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4135-0387; докт. мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ХЭС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: prof.chikaev@gmail.com

**ПЕТУХОВ ДЕНИС МИХАЙЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5946-2950; врач-хирург, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: petuhoff@gmail.com

**БОНДАРЕВ ЮРИЙ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0003-8359-2741; канд. мед. наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением №3, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: hir\_otd\_3@mail.ru

**Реферат. Введение.** Острый панкреатит – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, уровень смертности при остром панкреатите тяжелой степени может достигать до 36–50%. Наиболее сложным является прогнозирование степени тяжести и клинического исхода ввиду ограниченности систем оценки и биохимических маркеров, которые продолжают активно изучаться. **Цель работы.** Изучить уровень сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести патологического процесса. **Материалы и методы.** В исследование было включено 68 пациентов с диагнозом острый панкреатит, проходивших лечение в стационаре городской больницы № 7 г. Казани в период с 2017 по 2019 год. Пациенты были стратифицированы по тяжести, полу и возрасту. В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых добровольцев, не имевших заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Материалом для исследования служили сыворотки больных острым панкреатитом и здоровых добровольцев. Забор крови у пациентов осуществляли при поступлении в стационар и перед выпиской. Уровень липокалина определяли методом ИФА с использованием набора «Human Lipocalin-2/NGAL ELISA» производства «BioVendor». Статистическая обработка полученных результатов проводилась при нормальном распределении данных. **Результаты исследования.** Исследование уровня липокалина в сыворотках больных острым панкреатитом показало значительное и достоверное превышение этого показателя у пациентов в сравнении со здоровыми добровольцами. Если у здоровых добровольцев этот показатель составил  $4,91 \pm 6,55$  нг/мл, то у пациентов уровень липокалина был  $78,19 \pm 89,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Исследование уровня сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом показало значительное и статистически достоверное превышение этого показателя по сравнению со здоровыми добровольцами. Наиболее высокие показатели уровня липокалина регистрировались у больных с острым панкреатитом тяжелой степени. Традиционная терапия приводила к снижению данного показателя при легкой, средней и тяжелой степени, хотя статистически достоверной разницы до и после лечения не наблюдалось.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, липокалин, прогнозирование.

**Для ссылки:** Сафина Н. А., Чикаев В. Ф., Петухов Д. М., Бондарев Ю. В. Липокалин сыворотки больных острым панкреатитом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С.46-51. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).46-51.

## SERUM LIPOCALIN IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**SAFINA NELLYA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2231-3716; Cand. sc. biol., Assistant Professor at the Department of Biochemistry & Clinical and Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University. 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: nellyasafina@mail.ru

**CHIKAEV VYACHESLAV F.**, ORCID ID: 0000-0002-4135-0387; Dr. sc. med., Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Surgery, Kazan State Medical University. 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.

E-mail: prof.chikaev@gmail.com

**PETUKHOV DENIS M.**, ORCID ID: 0000-0002-5946-2950), Surgeon, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: petuhoff@gmail.com

**BONDAREV YURIJ V.**, (ORCID ID: 0009-0003-8359-2741), Cand. sc. med., Surgeon, Head of the Department of Surgery 3, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: hir\_otd\_3@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Acute pancreatitis is a severe inflammatory disease of the pancreas. In case of severe acute pancreatitis, mortality rate reaches 36-50%. The most challenging issue is the prediction of its severity and clinical outcome due to the limitations of clinical scoring systems and biochemical markers, which are still being studied intensely. **Aim:** To study serum lipocalin levels in patients with acute pancreatitis of varying severity. **Materials and Methods.** Our study included 68 patients diagnosed with acute pancreatitis and treated in the inpatient facility of Kazan City Clinical Hospital 7 over the years 2017-2019. Patients were stratified by severity, gender, and age. As a comparison group, 20 healthy volunteers without any gastrointestinal issues were examined. Specimen to be studied were the sera of patients with acute pancreatitis and those of healthy volunteers. Blood was sampled from the patients upon admission to the hospital and before their discharge from it. Lipocalin levels were registered using BioVendor's Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kit. The findings were processed statistically at their normal distribution. **Results and Discussion.** Our study showed a significant excess of lipocalin levels in patients with acute pancreatitis as compared with healthy volunteers. In healthy volunteers this value varied within  $4.91 \pm 6.55$  ng/ml, while it was  $78.19 \pm 89.09$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) in acute pancreatitis patients. **Conclusions.** Our study of serum lipocalin in patients with acute pancreatitis

showed a significant and statistically reliable excess of this indicator as compared to healthy volunteers. The highest lipocalin levels were found in patients with severe acute pancreatitis. Conventional therapy reduced these levels in mild, moderate, and severe cases, although there was no statistically significant difference before and after treatment.

**Keywords:** pancreatic necrosis, lipocalin, prediction.

**For reference:** Safina NA, Chikhaev VF, Petukhov DM, Bondarev YuV. Serum lipocalin in patients with acute pancreatitis. The Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2023; 16(6): 46-51. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).46-51.

**Введение.** Острый панкреатит (ОП) – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое до сих пор остается значимой медико-социальной проблемой и входит в число самых распространенных патологий среди органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Уровень смертности при ОП тяжелой степени может достигать до 36–50% [1].

Прогрессирование ОП состоит из трех фаз: локального воспаления, генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Обширные исследования последних лет показали, что первые сутки после появления симптомов панкреатита имеют решающее значение для определения того, какие пациенты подвержены риску развития осложнений или смерти [2]. Этот период считается окном возможностей для выработки тактики лечения и проведения манипуляций для предотвращения панкреонекроза и развития полиорганной недостаточности.

Лечение ОП является сложной задачей, главным образом, из-за отсутствия ранних биохимических маркеров для прогнозирования степени тяжести и клинического исхода у этой группы пациентов. На сегодняшний день, ни одна из современных клинических систем оценки или биохимических маркеров не играет определяющей роли [3].

В настоящее время основными показателями в лабораторной диагностике острого панкреатита по-прежнему являются ферменты поджелудочной железы – амилазы, липазы, трипсинаген [4]. Среди потенциальных биомаркеров в последние годы рассматриваются фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и такие интерлейкины, как IL-1, IL-6, IL-8, а также прокальцитонин, эндотелин I [3].

В качестве возможного диагностического и/или прогностического показателя предлагается использовать липокалин-2 (LCN2) также известного как липокалин, связанный с нейтрофильной желатиной (NGAL), который относится к семейству липокалинов – секретируемых транспортных белков [5].

Липокалин привлек внимание ученых, как маркер воспаления. В норме биологические жидкости содержат липокалин не более 20 нг/мл. NGAL обнаружен в незначительных количествах в почках, легких, кишечнике, поджелудочной железе, однако, в условиях воспаления его экспрессия в этих тканях значительно повышается. Высокие концентрации NGAL в моче и сыворотке крови показаны при острой почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваниях, раке, сепсисе, воспалениях кишечника и остром панкреатите [6,7, 8, 9]. Он высвобождается также из активированных нейтрофилов в местах инфекции и воспаления, где функционирует путем секвестрации бактериальных железосвязывающих белков, называемых сидерофорами [10]. По этому

механизму NGAL ведет себя как бактериостатический агент при острых инфекциях.

Некоторые литературные данные свидетельствуют, что концентрация сывороточного липокалина значительно повышается в первые 24 часа после появления первых симптомов острого панкреатита и его уровень тесно коррелирует с тяжестью заболевания [9]. Однако, эти данные немногочисленны и противоречивы.

**Цель исследования.** Изучить уровень сывороточного липокалина у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести патологического процесса.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 68 пациентов с диагнозом острый панкреатит, проходивших лечение в стационаре городской больницы № 7 г. Казани в период с 2017 по 2019 год. Тяжесть панкреатита оценивали комплексно по характеру перипанкреатического скопления жидкости согласно критериям, предложенным международным консенсусом [11] и по данным компьютерной томографии (КТ) оценивали по шкале Balthazar [12]. В группу вошли больные: 22 – легкой степени тяжести (отечный панкреатит), что соответствует по Balthazar классу А и В, 37 – средней (асептический панкреонекроз), соответствует классу С и D, и 9 – тяжелой степени тяжести, класс Е (инфицированный панкреонекроз) с поражением 4–6 баллов. Гендерное распределение было в пользу мужчины – 43 (63,2%), женщины – 25 (36,8,3%); средний возраст составил  $49 \pm 12,0$ .

В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых добровольцев, не имевших заболеваний органов ЖКТ.

Материалом для исследования служили сыворотки больных острым панкреатитом и здоровых добровольцев.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГКБ№7 г. Казани. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови у пациентов осуществляли при поступлении в стационар и перед выпиской. Сыворотки пациентов разливались по аликвотам и хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед исследованием сыворотки размораживали, центрифугировали при 10 000 об/мин. в течение 15 минут.

Уровень липокалина определяли методом иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) с использованием набора «Human Lipocalin-2/NGAL ELISA» производства «BioVendor».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS при нормальном распределении данных в виде  $M \pm m$ , где М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего значения. Описание данных, имеющих небольшую

выборку, результаты представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], где Me- медиана, Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили соответственно. Парное сравнение двух независимых величин проводили с использованием критерия Стьюдента, при сравнении двух зависимых величин – критерий Уилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Исследование уровня NGAL в сыворотках больных острым панкреатитом показало значительное и достоверное превышение этого показателя у пациентов в сравнении со здоровыми добровольцами. Если у здоровых добровольцев этот показатель составил  $4,91 \pm 6,55$  нг/мл, то у пациентов уровень NGAL был  $78,19 \pm 89,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Анализ уровня NGAL отдельно у пациентов различной степени тяжести патологического процесса показал, что во всех группах наблюдалось превышение этого показателя по сравнению с нормой, во всех случаях он носил статистически достоверную разницу ( $P < 0,05$ , таблица 2). Наиболее высокие показатели регистрировались у пациентов тяжелой степени тяжести как в сравнении со здоровыми, так и в сравнении с пациентами средней и легкой степени тяжести. При этом, не выявлено достоверной

Таблица 1  
Уровень NGAL у больных с острым панкреатитом в сравнении со здоровыми добровольцами

Table 1  
NGAL level in patients with acute pancreatitis compared with healthy subjects

Обследуемые группы	Уровень NGAL (нг/мл)	P
Острый панкреатит (n=46)	$78,19 \pm 89,09$	<0,05
Здоровые (n=20)	$4,91 \pm 6,55$	

разницы в уровне NGAL между пациентами легкой и средней степени тяжести.

У части пациентов (n=20) уровень NGAL исследовали как до, так и после проведенной терапии; пробы забирали при поступлении в стационар и при выписке. Результаты показали, что во всех группах (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) имелась тенденция к снижению данного показателя, о чем свидетельствует линия тренда на рисунке 1, однако, ни в одном случае не выявлено достоверных различий в уровне NGAL до и после лечения (таблица 3).

Таблица 2  
Уровень NGAL у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести в сравнении между собой и со здоровыми добровольцами

Table 2  
NGAL level in patients with acute pancreatitis of different severity compared with healthy subjects

Обследуемые группы		Уровень NGAL(нг/мл)	P-сравнение между группами
Степень тяжести	Легкая <sup>1</sup> n=12	$52,89 \pm 35,95$	$P^{1,4} < 0,05$ $P^{1,2} > 0,05$ $P^{1,3} < 0,05$
	Средняя <sup>2</sup> n=20	$59,19 \pm 51,17$	$P^{2,4} < 0,05$ $P^{2,3} < 0,05$
	Тяжелая <sup>3</sup> n=14	$140,96 \pm 102,99$	$P^{3,4} < 0,05$
Здоровые <sup>4</sup> (n=20)		$4,91 \pm 6,55$	

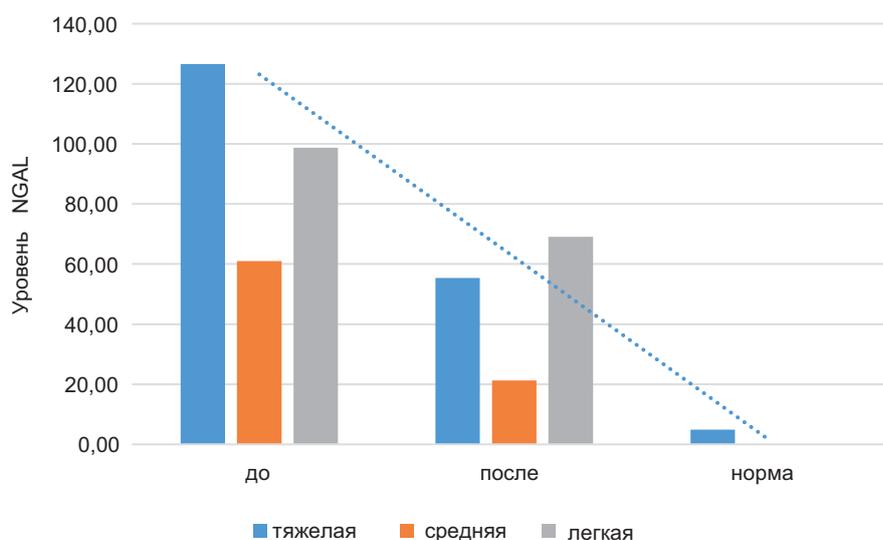


Рисунок 1. Сывороточный NGAL в группах острого панкреатита различной степени тяжести до и после проведенной терапии в сравнении с нормой

Fig. 1. Serum NGAL in acute pancreatitis groups of different severity before and after therapy compared with normal

## Уровень NGAL у пациентов различной степени тяжести до и после проведенной терапии

Table 3

## NGAL levels in acute pancreatitis groups of different severity before and after therapy

Исследуемые группы		Уровень NGAL (нг/мл)	P
Контрольная группа		2,18 [2,18;4,95]	
Легкая степень n=6	До лечения	45,44 [12,89;122,28]	P <sup>1</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	57,97 [40,73;92,7]	
Средняя степень n=8	До лечения	34,75 [19,81;62,59]	P <sup>1</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	20,91 [10,37;30,94]	
Тяжелая степень n=6	До лечения	61,81 [40,73;92,77]	P <sup>1,3</sup> >0,05 P <sup>2</sup> <0,05
	После лечения	47,35 [15,97;92,19]	

P<sup>1</sup> – сравнение показателей до и после лечения,

P<sup>2</sup> – сравнение со здоровыми

**Обсуждение полученных результатов.** При поступлении пациентов в стационар с предварительным диагнозом ОП всегда возникает вопрос точной диагностики и выбора правильной тактики лечения. В большинстве случаев ОП протекает в легкой форме, однако, существует проблема возникновения тяжелых осложнений, которые могут привести к развитию системного воспаления (СИРС), полиорганной недостаточности и летальному исходу. Прогнозирование тяжести ОП, диагностика повреждения протока поджелудочной железы в течение 24–72 часов позволяет выбрать соответствующую медицинскую помощь для снижения развития и исхода тяжелых осложнений [13]. В настоящее время для этого используются клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Среди лабораторных показателей в настоящее время «золотым стандартом» в диагностике ОП является уровень сывороточной амилазы и липазы, а также появление трипсиногена-2 в моче [14]. Диагноз ОП ставится только тогда, когда уровни амилазы или липазы в три раза превышают верхнюю границу нормы; уровень трипсиногена-2 в моче более 50 нг/мл также считается признаком острого панкреатита. Однако, данные литературы свидетельствуют, что примерно у четверти людей с острым панкреатитом не удается диагностировать острый панкреатит с помощью данных тестов. Примерно у 1 из 10 пациентов без острого панкреатита с помощью этих тестов может быть ошибочно диагностирован ОП, и диагностическая эффективность этих тестов с течением времени снижается [4]. Это обстоятельство диктует необходимость поиска новых биомаркеров, способных, в сочетании с другими показателями, диагностировать ОП и предсказать клинический исход данной патологии.

В этой связи большой интерес представляют исследования, посвященные участию факторов воспаления, которые могут быть предикторами осложнений ОП.

Одним из таких факторов является NGAL - гликопротеин массой 24 кДа, относящийся к суперсемейству липокалинов. Он принимает участие в различ-

ных физиологических и патологических процессах, включая гомеостаз железа, воспаление, микробную инфекцию, органогенез, нейродегенерацию и онкогенез [6-10]. Широкая экспрессия NGAL в различных тканях и типах клеток делают его потенциально пригодным как в качестве диагностического биомаркера, так и в качестве прогностического индикатора для ряда заболеваний.

Учитывая представленные литературные данные, нами была поставлена цель исследовать уровень NGAL у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести и оценить влияние традиционной терапии на этот показатель.

В ходе наших исследований мы выявили значительную и статистически достоверную разницу в уровне сывороточного NGAL у пациентов с ОП по сравнению со здоровыми добровольцами (P<0,05).

Сравнительный анализ уровня сывороточного NGAL у пациентов с различной степенью тяжести также показал значительное и статистически достоверное превышение этого показателя в группе тяжелых больных по сравнению с больными легкой и средней степени тяжести (P <0,05), а также по сравнению с нормой (P <0,05). При этом, уровень NGAL был практически одинаков в группах легкой и средней степени тяжести (P>0,05), но был выше по сравнению со здоровыми (P <0,05).

Это хорошо согласуется с данными Subhankar Chakraborty: в их исследовании уровни NGAL в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением ОП были значительно выше, чем у пациентов с легким течением и здоровыми добровольцами [9].

Как свидетельствуют некоторые литературные данные, большую роль в интерпретации данных по уровню NGAL при ОП играет временной ход воспалительных изменений: наиболее значимая разница наблюдается в первые 24–48 часов, после 72 часов после первого приступа уровень NGAL снижается, как продемонстрировано на моделях животных [9]. У пациентов с ОП большую трудность представляет определить динамику биомаркеров, главным образом, из-за временного лага между появлением симптомов и первым обращением пациента в клинику.

В ходе наших исследований, согласно опросу, все пациенты были доставлены в стационар в первые 48 часов после возникновения первых симптомов, поэтому, вероятно, была получена статистически достоверная разница в группах тяжелой и легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также по сравнению со здоровыми добровольцами.

У части пациентов всех трех групп нами были исследованы уровни сывороточного NGAL как до лечения, так и перед выпиской. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, нами не установлено статистически достоверной разницы в уровне NGAL между первым и вторым забором, хотя тенденция к снижению данного показателя имела (рисунок 1). Интересно отметить, что при анализе индивидуальных изменений мы выявили значительное снижение данного показателя у тех пациентов, которые первоначально имели достаточно высокие уровни NGAL; при умеренно повышенных уровнях лечение не приводило к значимому снижению уровня NGAL.

Хотя патофизиология воспалительного ответа при ОП до конца не изучена, в настоящее время признано, что инициирующим событием является преждевременная активация пищеварительных ферментов в ацинарных клетках поджелудочной железы, что приводит к ее локальному повреждению. На ранних стадиях ОП развивается местная воспалительная реакция, которая запускает высвобождение провоспалительных медиаторов, активацию макрофагов в ацинарных клетках и привлечение нейтрофилов [15]. Предполагается, что источником NGAL на ранних стадиях ОП могут быть нейтрофилы, которые секретируют его под действием таких цитокинов, как IL-1, TNF. Начальное повышение уровня сывороточного NGAL при ОП может быть связано со спасением ацинарных клеток поджелудочной железы от окислительного стресса. По-видимому, NGAL обеспечивает регенерацию ацинарных клеток в фазе разрешения на ранних стадиях повреждения поджелудочной железы [16].

Известно, что заболеваемость и смертность при остром панкреатите тяжелой степени тяжести делятся на две фазы: ранняя фаза, характеризующаяся синдромом системного воспалительного ответа, который может привести к полиорганной недостаточности в течение первой недели, и поздняя фаза, характеризующаяся инфекционными осложнениями, некрозом поджелудочной железы, который обычно развивается после первых 2 недель болезни [14]. Поэтому источником липокалина в длительном периоде могут быть не только активированные нейтрофилы и макрофаги, но и органы, затронутые осложнением – легкие, почки, кишечник и др.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ОП при любой степени тяжести сопровождается значительным повышением уровня сывороточного NGAL. Наиболее высокие значения этого показателя регистрировались у пациентов с ОП тяжелой степени, что, по-видимому, поможет дифференцировать легкую и тяжелую

формы ОП. Впрочем, необходимы дальнейшие исследования.

**Заключение.** Исследование уровня сывороточного NGAL у пациентов с острым панкреатитом показало значительное и статистически достоверное превышение этого показателя по сравнению со здоровыми добровольцами. Наиболее высокие показатели уровня NGAL регистрировались у больных с ОП тяжелой степени. Традиционная терапия приводила к снижению данного показателя при легкой, средней и тяжелой степени, хотя статистически достоверной разницы до и после лечения не наблюдалось.

Таким образом, полученные нами данные, а также данные литературы свидетельствуют о перспективности исследования липокалина при остром панкреатите.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165309. DOI: 10.1371/journal.pone.0165309
2. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0
3. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhao JG. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):338. DOI: 10.3390/ijms21010338
4. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012010. DOI: 10.1002/14651858.CD012010.pub2
5. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengelov H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood*. 1994;83(3):799-807.
6. Li D, Li H, Bauer C, et al. Lipocalin-2 Variants and Their Relationship With Cardio-Renal Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:781763. DOI: 10.3389/fendo.2021.781763
7. Wei CT, Tsai IT, Wu CC, et al. Elevated plasma level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with breast cancer. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2689-2696. DOI: 10.7150/ijms.58789
8. Lu F, Inoue K, Kato J, Minamishima S, Morisaki H. Functions and regulation of lipocalin-2 in gut-origin sepsis: a narrative review. *Crit Care*. 2019;23(1):269. DOI: 10.1186/s13054-019-2550-2

9. Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2050-2059. DOI: 10.1038/ajg.2010.23
10. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002;10(5):1033-1043. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00708-6
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
12. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603-613. DOI: 10.1148/radiol.2233010680
13. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В. и др. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2021. – Т. 26, №2. – С. 15-24. [Dyuzheva TG, Shefer AV, Dzhus EV. Diagnostika povrezhdeniya protoka podzheludochnoj zhelezy pri ostrom pankreatite [Diagnosis of damage to the pancreatic duct in acute pancreatitis]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii [Annals of surgical hepatology].* 2021; 26: 15-24. (In Russ.). DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-15-24
14. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):69. DOI: 10.21037/atm-20-4802
15. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-959. DOI: 10.12688/f1000research.14244.2
16. Bhatia R, Muniyan S, Thompson CM, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Protects Acinar Cells From Cerulein-Induced Damage During Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2020;49(10):1297-1306. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001690