

Возможности экспертно-аналитического подхода к оценке влияния витамина D на метаболизм костной ткани на основании определения витамин D – ассоциированных связей с показателями водно-электролитного обмена

А. В. Соломенников¹, С. Л. Богданова², А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

С использованием предложенного авторами метода математической и статистической обработки архивных данных результатов лабораторных исследований показателей электролитного обмена и остеомаркеров 82 пациентов в возрасте $9,90 \pm 0,55$ года с различной патологией костной системы определяли структурные изменения панели соотношений показателей электролитов (ПСЭ), связанных с динамикой значений витамина D. Полученные результаты сопоставляли с влиянием на ПСЭ динамики других определявшихся показателей. На основе полученных значений совпадения (ККр) структурных изменений в ПСЭ, соответствующих росту активности витамина D и ее изменений, характерных для роста других показателей, формировали комплекс связей факторов, ассоциированных с влиянием витамина D на ПСЭ в персонализированных данных. При этом установлено, что комплекс выявляемых витамин D – ассоциированных связей может существенно отличаться в отдельных случаях друг от друга. Эти отличия заключались в существовании различных проявлений активности витамина D в различных комбинациях с определявшимися аналитами, в том числе отражающими активность остеосинтеза и остеолитизиса и находящими свое описание в современной литературе. На основании этого авторы делают заключение, что использованный ими метод (экспертно-аналитическая система) позволяет выявлять отличающиеся функциональные связи динамики показателя витамина D в индивидуальных случаях с динамикой других показателей обмена костной ткани, что существенно расширяет информативность результатов лабораторного обследования пациента в определении ведущих комплексов реализации функциональной активности витамина. Представленные результаты обосновывают возможность создания и описания отличающихся образов витамин D – связанных изменений по лабораторным данным с последующим их использованием в дифференцированном опознании тех или иных расстройств костного обмена и (или) оценке эффективности применяемой терапии в каждом индивидуальном случае.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, обмен костной ткани, экспертный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ФИНАНСИРОВАНИЕ. Конфликт интересов и источники финансирования отсутствуют.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Expert-analytical approach to assessing activity of vitamin D based on determination of vitamin D associated links by indicators of water-electrolyte metabolism

A. V. Solomennikov¹, S. L. Bogdanova², A. I. Tyukavin¹, N. A. Arsenyev¹

¹Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

²National Medical Research Centre of Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G.I. Turner, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The authors used the proposed method of mathematical and statistical processing of laboratory data (indicators of electrolyte metabolism and osteomarkers) of archived data of 82 patients with various bone diseases aged 9.90 ± 0.55 years compared the structural changes in the panel of ratios of individual electrolytes and the influence of individual indicators on them in personalized data, on the basis of which a conclusion was made about a single mechanism of coinciding influences in the exchange of bone tissue. At the same time, it was found that the complex of associated links detected by the vitamin influence on the panel of electrolyte ratios may differ significantly in some cases from each other. These differences consisted in highly pronounced differences in the activity of vitamin D in relation to various components of osteosynthesis and osteolysis, which are described in the modern literature. On this basis, the authors conclude that the used method (analytical system) allows to identify the functional connections of the dynamics of the indicator of vitamin D in individual cases with the dynamics of other indicators of bone, which significantly expands the informativeness of the results of laboratory examination of the patient in determining the leading systems the implementation of functional activity of the vitamin. The presented results justify the possibility of creating and describing different images of vitamin D-related changes in the plasma electrolyte composition, followed by their use in the identification of certain disorders of calcium metabolism and/or evaluating the effectiveness of the therapy used in each individual case.

KEY WORDS: vitamin D, bone metabolism, expert analysis.

CONFLICT OF INTEREST AND FUNDING. The authors declare no conflict of interest or any financial support.

The authors confirm that the article or parts of it have not been previously published.

Введение

Прием различных фармакологических препаратов, включающих в свой состав различные формы витамина D, как вспомогательного средства в лечении и профилактике различной патологии опорно-двигательного аппарата, остается важным компонентом терапии этих заболеваний. Однако эффективность и безопасность лечения витамином D в индивидуальных случаях остается предметом научных дискуссий [1].

Это может быть связано с отсутствием у значительной части населения признаков клинических проявлений недостаточности витамина D, но появляющихся в результатах их обследования. Вместе с тем метод денситометрии, широко используемый специалистами в оценке обмена костной ткани, способный определять динамику ее плотности, с одной стороны, регистрирует отличия изменений в кости не ранее 3 месяцев, с другой – неспособен определить ведущие факторы, определяющие интенсивность синтеза / резорбции кости [2].

В то же время результаты клинико-лабораторного обследования не во всех случаях могут быть четко интерпретированы, поскольку динамика отдельных показателей маркеров костного метаболизма может однотипно меняться при отличающихся нарушениях в процессах остеогенеза [3].

Все вышеуказанное обосновывает актуальность продолжения совершенствования методов индивидуальной лабораторной диагностики нарушений обмена костной ткани и оценки эффективности проводимой терапии, в том числе с применением препаратов витамина D.

Целью настоящего исследования являлась оценка информативности персонализированного определения витамин D – ассоциированных связей в комплексе определявшихся лабораторных показателей водно-электролитного обмена с использованием экспертно-аналитической системы как метода дифференциальной диагностики отличающихся механизмов реализации функциональной активности витамина D.

Материалы и методы исследования

Материал настоящего исследования основан на результатах обследования 82 пациентов (№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы.

Учитывая факт, что один и тот же патоген может при индивидуальных, отличающихся как внешних, так и внутренних, условиях приводить к различным по своему патогенезу патологическим процессам, и наоборот, при воздействии различных патогенов в конечном счете завершаться формированием близких функциональных расстройств, настоящая работа была посвящена возможности определения значимо отличающихся вариантов витамин D – ассоциированных комплексных связей при различных формах нозологии и проводимой терапии. Поэтому предлагаемый

анализ не предполагал распределения пациентов по нозологическим формам, так как выполнение последнего условия могло бы избирательно сужать число возможных отличающихся вариантов комплексных связей.

Сбор информации осуществлялся по архивным данным на основе случайной выборки. Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN 1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na, K, CaO (Ca общего), Ca_i (Ca ионизированного), F (фосфатов), K_r (креатинина), Ur (мочевины) (определялись с использованием анализатора AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter). Значения витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), TP1NP, B-crossLaps и остеокальцина (ОК) определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителя.

Статистическая обработка полученных материалов

Алгоритм математического метода, использованного в обработке и анализе индивидуальных лабораторных данных, предполагает установление статистически значимого совпадения между отличительными особенностями деформации панели соотношений электролитов (ПСЭ; по ПСЭ) при росте/снижении значений отдельных определявшихся показателей [4].

В настоящей работе для проведения анализа использовали построение двухслойного уровня ПСЭ. Так, после преобразования (унифицирования) исходных данных (для построения ПСЭ в настоящей работе использовали показатели НСТ, МСНС, Na, K, CaO, Cl, F, K_r, Ur) последовательно рассчитывали значения их соотношений (НСТ/МСНС; НСТ/Na; НСТ/K и т.д. ... K_r/Ur), которые в представляемой работе были обозначены как первый уровень опорных точек [4]. Далее действие повторяли, но уже сопоставляли полученные ранее значения соотношений между собой: (НСТ/МСНС) / (НСТ/Na); (НСТ/МСНС) / (НСТ/K); (НСТ/МСНС) / (НСТ/CaO) и т.д.; число опорных точек второго уровня уже достигало $n > 350$. Эти действия (расчет значений опорных точек) осуществляли для каждого пациента всего массива ($n = 82$).

Для персонализированной оценки выбранного для анализа наблюдения его предварительно рассчитанный индивидуальный ряд опорных точек (ПСЭ) последовательно сопоставляли с соответствующим рядом каждого пациента всего массива, после чего выделяли случаи совпадения (ККр) более +0,3, остальные отбрасывались и более не использовались.

Таким образом, появлялась возможность последующего сопоставления динамики (ККр) значения каждой опорной точки в выделенной группе (кластере) с динамикой увеличения ККр всего ряда от минимального (+0,3) до максимального (+1,0), т.е. анализируемого наблюдения, по возрастающей от наблюдения к наблюдению, тем самым выявляя их значение в формировании конечной структуры ПСЭ в каждом анализируемом случае. Таким же образом рассчитывали и связь изменений

каждой опорной точки с динамикой абсолютных значений каждого определявшегося аналита в выделенном кластере.

В конечном счете, ряды, сформировавшиеся после сделанных выше расчетов и отражающие степень сопряжения отдельных опорных точек с динамикой определявшихся для каждого из показателей, сопоставляли с индивидуальной интегральной ПСЭ (динамика значений отдельных опорных точек с увеличением ККр от наблюдения к наблюдению в выделенном кластере), тем самым определяя силу их участия (совпадения) в формировании конечной структуры ПСЭ. Одновременно с этим сопоставление рядов динамики опорных точек, соответствующих динамике отдельных показателей между собой, позволяло устанавливать степень их взаимовлияния.

Таким образом, формировалась возможность определения степени совпадения изменений структуры интегральной ПСЭ и ее изменений на фоне динамики того или иного показателя. Предполагалось, что наличие статистически значимого совпадения между сопоставляемыми панелями ПСЭ в индивидуальной матричной таблице могло свидетельствовать об их содружественном участии в формировании структуры ПСЭ, т.е. косвенно свидетельствуя о взаимодействии в едином механизме формирования конечного комплекса ПСЭ [4]. По М. Б. Славину (1989), для подтверждения знака коэффициента корреляции при $n > 350$ (число опорных точек в ПСЭ второго слоя) достоверным значением ККр для $p < 0,01$ является значение ККр $> [0,14]$. Однако, учитывая тот факт, что все физиологические и патологические процессы в едином организме в той или иной степени взаимосвязаны и значения ККр $> [0,14]$ могут встречаться часто, нами в качестве значимых рассматривались только значения ККр $> [0,70]$ при котором (степень совпадения) между сравниваемыми ПСЭ превышает 50% (коэффициент сопряженности ($r = \text{ККр}^2 \times 100\%$)).

Помимо ККр по ПСЭ, нами рассчитывался ККр совпадения отличительных особенностей структуры комплексных связей динамики биохимических показателей (СДБП) между индивидуальными данными выделенных пациентов с целью определения соответствия между ними. В этом случае опорными точками (ряда СДБП) являлись полученные персонализированные ККр для отдельных биохимических показателей с влиянием витамина D по ПСЭ, что позволяло определять достоверность и выраженность их совпадения между различными наблюдениями ($n = 29$; $p < 0,01$ при ККр $> [0,5]$).

Полученные результаты

Предварительный анализ полученных результатов свидетельствовал, что в 31 наблюдении из 82 (37,8% массива обследованных) влияние витамина D на ПСЭ достоверно значимо (ККр $> [0,5]$) проявлялось в их интегральной ПСЭ, т.е. в этих случаях витамин D значимо проявлял свои биологические свойства (коэффициент сопряжения более 25%). Из них 15 имели положительное значение,

а 16 – отрицательное. Это могло характеризовать баланс соотношения функциональной активности витамина D и влияния альтернативных факторов в формировании результирующей интегральной структуры ПСЭ того или иного анализируемого наблюдения.

Также следует отметить, что высокие абсолютные значения витамина D, выходящие за пределы сигмы (G) ($> M$ [среднее в массиве] + G, при $M \pm G$ во всем массиве: $M = 22,7$; $G = 15,6$ ng/mL) не гарантировали его выраженного влияния на интегральную ПСЭ. Только в двух случаях из пяти влияние высоких абсолютных значений витамина D высоко сочеталось со значимыми изменениями в интегральной ПСЭ (см. табл.).

Вместе с тем в наблюдениях со значениями витамина D, не выходящими за рамки пределов $M \pm G$, могли фиксировать исключительно высокое влияние витамина на интегральную ПСЭ (см. табл.). На основании этого было сделано заключение, что получаемые путем расчетов в наших исследованиях связи динамики абсолютных показателей витамина D по совпадению особенностей деформации сравниваемых ПСЭ интегральной и на фоне роста значения витамина отражают прежде всего не только количественную, а функциональную активность выбранного аналита.

В целом по всему массиву данных в 15 (18,3%) случаях комплекс витамин D – ассоциированных связей отражался в общей ПСЭ с ККр $> [0,8]$, т.е. фактически являлся определяющим (коэффициент сопряжения более 64%). Из них 10 имели положительное значение.

Исходя из указанного выше, именно эти положительные наблюдения могли наиболее избирательно отражать особенности формирования D-ассоциированных комплексов в том или ином случае, что явилось обоснованием к их последовательному персональному анализу в рамках настоящей статьи.

С наибольшей силой D-ассоциированный комплекс проявлялся в наблюдении № 30 (ККр: +0,98; витамин D = 28,4 ng/mL). При этом влияние роста активности витамина D на структуру ПСЭ совпадало с влиянием на нее роста CaO (ККр: +0,97), CaI (ККр: +0,93), TP1NP (ККр: +0,75) и являлось противоположным росту F (ККр: –0,95), ЩФ (ККр: –0,96), B-crossLaps (ККр: –0,98), ПТГ (ККр: –0,97) и ОК (ККр: –0,95), CaM (ККр: –0,88). С ним (наблюдение № 30) из выбранного ряда наблюдений практически полностью по СДБП совпадали наблюдения № 14, 27, 28, 66 (ККр $> +0,98$) (см. табл.), что позволяло их объединить в одну группу.

Также высокое значение в формировании интегральной ПСЭ роста витамина D зафиксировано в наблюдении № 82 (ККр: +0,94; витамин D = 19,5 ng/mL), при этом существенно отличаясь по своей структуре от предыдущего (пациент № 30) наблюдения (по СДБП ККр: –0,05). В этом случае витамин D – ассоциированный комплекс включал в себя высоко значимое совпадение с ростом влияния CaO (ККр: +0,96), CaI (ККр: +0,89), F (ККр: +0,92), B-crossLaps (ККр: +0,93), CaM (ККр: +0,89) и снижения ЩФ (ККр: –0,87), TP1NP (ККр: –0,86), ПТГ (ККр: –0,97)

Значения (ККр при $n = 350$) совпадения отличительных особенностей трансформации панели соотношений показателей водно-электролитного обмена (ПСЭ) в комплексе витамин D – ассоциированных связей в персонализированных наблюдениях общего массива ($n = 82$), демонстрировавших совпадения высокой силы

Номер пациента в массиве	№ 5	№ 14	№ 15	№ 20	№ 27	№ 28	№ 30	№ 66	№ 70	№ 82
Ca _i (M = 1,20; G = 0,06)	1,13	1,17	1,18	1,27	1,17	1,20	1,11	1,20	1,18	1,28
Вит. D, ng/mL	8,4	17,2	20,7	67,5	17,2	25,0	28,4	35,0	41,3	19,5
	ККр ПСЭ по вит. D									
Интегр.	0,80	0,93	0,90	0,82	0,93	0,96	0,98	0,87	0,89	0,94
Ca _i	-0,90	0,92	-0,03	0,82	0,92	0,91	0,93	0,92	0,16	0,89
CaO	-0,80	0,98	0,69	0,96	0,98	0,95	0,97	0,96	0,54	0,96
F	-0,70	-0,87	0,53	0,92	-0,87	-0,98	-0,95	-0,85	0,60	0,92
ЩФ	0,92	-0,95	-0,32	-0,87	-0,95	-0,96	-0,96	-0,88	0,85	-0,87
B-crossLaps	0,76	-0,92	0,32	0,93	-0,92	-0,94	-0,98	-0,97	0,65	0,93
TR1NP	0,86	0,94	0,23	-0,93	0,94	0,72	0,75	0,92	0,57	-0,86
ПТГ	-0,95	-0,91	-0,70	-0,95	-0,91	-0,97	-0,97	-0,94	-0,55	-0,97
OK	0,89	-0,88	-0,31	-0,87	-0,88	-0,99	-0,95	-0,95	0,70	-0,89
CaM	0,86	-0,82	0,35	0,92	-0,82	-0,87	-0,88	-0,94	-0,24	0,89

Примечание: выделены значения ККр при сопряжении более 50%.

и ОК (ККр: -0,89) (см. табл.). Структурные изменения этого наблюдения (№ 82) высоко значимо по СДБП совпадали с аналогичными изменениями наблюдения № 20 (ККр: +0,98), т.е. проявления влияния витамина D в этих наблюдениях являлись идентичными.

В наблюдении № 70 структурные изменения ПСЭ на фоне роста витамина D проявлялись в интегральной ПСЭ с ККр: +0,89 (витамин D = 9,9 ng/mL), при этом не совпадая по конфигурации конечного комплекса D-ассоциированных связей с вышеописанными пациентами № 30 по СДБП (ККр: -0,32) и № 82 (ККр: +0,04), что свидетельствовало о существовании в этом наблюдении существенных отличий от предыдущих случаев. Так, D-ассоциированный комплекс пациента № 70 по ПСЭ включал в себя с положительным знаком влияния CaO (ККр: +0,54), F (ККр: +0,60), B-crossLaps (ККр: +0,65), TR1NP (ККр: +0,57), ЩФ (ККр: +0,85), ОК (ККр: +0,70) и отрицательным ПТГ (ККр: -0,55) при отсутствии значимой связи с Ca_i (ККр: +0,16) и CaM (ККр: -0,24) (см. табл.).

Следующим в анализируемом ряду оказалось наблюдение № 15, также демонстрирующее высокое влияние динамики витD на интегральную ПСЭ (ККр: +0,90; витамин D = 20,7 ng/mL), но слабо совпадающую с пациентами № 30 (ККр: +0,26), № 82 (ККр: +0,33) и № 70 (ККр: +0,14).

В этом случае D-ассоциированный комплекс включал в себя средней силы совпадение с CaO (ККр: +0,69), F (ККр: +0,53) и ПТГ (ККр: -0,70), но не совпадал (в отличие от предыдущих наблюдений) с влиянием Ca_i (ККр: -0,03), CaM (ККр: +0,35), B-crossLaps (ККр: +0,32), ЩФ (ККр: -0,32), TR1NP (ККр: +0,23) и ОК (ККр: -0,31) (см. табл.).

И последним в ряду наблюдений высоко значимого проявления D-ассоциированного комплекса в интегральной ПСЭ являлось наблюдение № 5 (ККр: +0,80; витамин D = 8,4 ng/mL), демонстрировавшее существенные отличия от предыдущих наблюдений (№ 30, 82, 15 и 70; ККр: +0,04, -0,03, +0,25 и +0,09 соответственно).

В этом случае рост показателя витамина D и его влияние на ПСЭ совпадали с ростом B-crossLaps (ККр: +0,76), TR1NP (ККр: +0,86), ЩФ (ККр: +0,92), ОК (ККр: +0,89), CaM (ККр: +0,86) и являлось противоположным CaO (ККр: -0,80), Ca_i (ККр: -0,90), F (ККр: -0,70) и ПТГ (ККр: -0,95) (см. табл.).

Таким образом, можно было сделать обобщающее заключение: используемый алгоритм обсчета получаемых лабораторных данных существенно повышает их информативность и позволяет объективизировать отличительные признаки D-ассоциированных комплексов, отражающих особенности проявляющейся активности витамина D в индивидуальных наблюдениях.

Обсуждение полученных результатов

Витамину D отводится одна из ключевых ролей в гомеостазе кальция и минеральном обмене костной ткани. При этом витамин D координирует эндокринную ось «кальций – витамин D – паратиреоидный гормон». Известные биологические эффекты витамина, непосредственно или опосредованно оказывающие влияние на минерализацию костной ткани, включают в себя усиление всасывания Ca в кишечнике, активацию остеобластов и продукцию ими ОК и ЩФ. На этом фоне витамин D оказывает отрицательную обратную связь на секрецию ПТГ [5].

Вместе с тем среди выбранных и проанализированных нами наблюдений, отличавшихся высокой активностью витамина D, идеальной картины соответствия этим положениям не выявлено. При этом от наблюдения к наблюдению в полученных результатах, несмотря на ведущую роль витамина D в формировании интегральной ПСЭ, его влияние демонстрировало существование различных сочетаний по отдельным компонентам его известной биологической активности.

Так, в серии наблюдений (№ 14, 27, 28, 30 и 66) активность витамина D сочеталась с ростом TR1NP (остеосинтез), снижением B-crossLaps (остеолизис) и снижением активности ПТГ, что свидетельствовало о его (витамина) активном участии в процессах остеосинтеза. Однако отрицательная связь с ростом активности ОК и ЩФ могли свидетельствовать о втором этапе минерализации костной ткани, не требующей значимой активности остеобластов и обусловленной их созреванием до стадии остеоцитов [1]. Косвенно об этом также могла свидетельствовать и отрицательная связь с динамикой F (образование гидроксиапатитов), но реализующаяся на фоне нарастания Ca, что соответствовало усилению витамин D – зависимого транспорта иона из ЖКТ.

В противоположность этому ряду наблюдений в случае № 82 активность витамина D коррелировала с ростом B-crossLaps и торможением TR1NP, т.е. явными признаками остеолизиса. Причем в этом наблюдении витамин D – связанный остеолизис сочетался с торможением ПТГ и нарастанием F и Ca плазмы. По нашему мнению, это может соответствовать описанному в отдельных исследованиях процессам участия витамина D в поддержании уровня Ca, в том числе за счет деминерализации костного матрикса. В то же время отрицательная связь с активностью ПТГ свидетельствует о значимой активности обратной петли. Уровень кальцитриола в крови определяется большей частью активностью CYP27B1 в почках, находящейся под контролем ПТГ, и жестко регулируется отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [5], что в конечном счете способствует росту значений Ca в крови на фоне торможения активности остеобластов (ОК и ЩФ). Этому наблюдению (структурным изменениям ПСЭ на фоне роста витамина D) по СДБП соответствовало и наблюдение № 20 (ККр: +0,98).

Наиболее значимо традиционным представлениям о проявлении известных биогенных свойств витамина D соответствовала структура сдвигов определявших показатели наблюдения № 5, соответствовавшая признакам ремоделирования костной ткани (значимая положительная связь с как с ростом TR1NP, так и B-crossLaps). Так, в этом наблюдении комплекс проявлений активности витамина D включал в себя снижение в плазме Ca, и F, и ПТГ на фоне роста влияния ЩФ и ОК. Следует заметить, что в этом наблюдении фиксировали низкие абсолютные показатели как Ca_i, так и витамина D. Высоко значимое положительное влия-

ние на ПСЭ витамина D при его низких фактических значениях в плазме может свидетельствовать об интенсивном связывании и поглощении витамина клетками организма с последующим проявлением результатов активации внутриклеточных витамин D – зависимых механизмов. Так, все компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1 α ,25-дигидроксивитамину D₃ (D-гормону), получившие название «рецепторы к витамину D», объединяют в эндокринную систему витамин D, функции которой заключаются в способности генерировать биологические реакции в более чем 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с рецепторами, локализованными на поверхности ряда клеток [6]. Исходя из указанного можно прийти к выводу, что в данном случае общая картина может отражать выраженный дефицит витамина при его интенсивном потреблении на фоне высокой активности ремоделирования кости и значимых потерь Ca с мочой.

Также выраженным, но не являющимся доминирующим влиянием, проявлялось ремоделирование (достоверная положительная корреляция влияний по ПСЭ витамина D, B-crossLaps и TR1NP) костной ткани в наблюдении № 70. Однако в этом случае определяющим влиянием витамина D являлось совпадение с ростом активности ОК и ЩФ, что могло свидетельствовать о важной роли витамин D – зависимой активации остеобластов [7].

В наблюдении № 15, несмотря на высокую степень влияния витамина D на интегральную ПСЭ, комплекс витамин D – ассоциированных связей не включал в себя достоверные связи с динамикой остеомаккеров (B-crossLaps и TR1NP), тем самым указывая на его активность вне рамок костно-суставной системы [2] на фоне снижения активности ПТГ. Полагаем, что в этом наблюдении преобладает функция связывания Ca с белками при сравнительно низкой активности ремоделирования костной ткани. По-видимому, в этом наблюдении реализуются прежде всего гормональные свойства витамина D вне рамок костного аппарата. Так, отметим, что в показателях пациента № 15 в комплекс витамин D – ассоциированных связей включались совпадения с ростом лактата (ККр: +0,70), мочевины (ККр: +0,85), рост натрия в моче (ККр: +0,74), рост влияния Нейтр. (ККр: +0,89) и снижение влияния Эо% (ККр: –0,74). Однако анализ активности витамина D вне рамок обмена костной ткани не входил в задачи настоящего исследования.

Вновь возвращаясь к общему массиву ($n = 82$) и используя приведенные выше образы, структурные изменения СДБП, соответствующие структурным изменениям с ККр > +0,5 № 14 по витамину D, были установлены в 14 наблюдениях (2,6%; из них с ККр > +0,70 – в 6), № 5 соответственно 5 и 2 наблюдениях (0,9%), № 15 – в 31 и 6 (5,8%), № 70 – в 8 и 3 (1,5%), № 82 – 8 и 7 соответственно (1,5%).

Т.е. представленные образы влияния витамин D на обмен костной ткани с использованием предложенной методики могут выявляться и в наблюдениях без их

выраженного проявления в интегральной ПСЭ и средних значениях самого показателя витамина, тем самым существенно повышая информативность полученных лабораторных данных.

Высоко достоверные отрицательные значения ККр могли свидетельствовать о преобладании в системном ответе альтернативных витамин D – ассоциированных механизмов, при этом сохраняя общую структуру одного из выявленных образов, выявляя возможные ключевые точки торможения его активности.

Также установленные выше образы с высокой статистической достоверностью ($ККр > +0,70$) могут фиксироваться и при низких значениях витамина D, что способствует более детальному персонализированному экспертному анализу витамин D – ассоциированных связей в этих наблюдениях и выбору индивидуальной схемы коррекции возникших расстройств.

Заключение

Предлагаемый метод математической и статистической обработки лабораторных данных позволяет с высокой степенью достоверности выявлять функциональные связи динамики показателя витамина D в индивидуальных случаях с динамикой других показателей обмена костной ткани, что существенно расширяет информативность персонализированных результатов лабораторного обследования пациента и определяет ведущие комплексы реализации функциональной активности витамина. При этом установлено, что комплекс выявляемых витамин D – ассоциированных связей может существенно отличаться в отдельных случаях друг от друга, что обосновывает возможность создания и описания отличающихся образов витамин D – связанных изменений электролитного состава плазмы с последующим их использованием в опознании

тех или иных расстройств кальциевого обмена и (или) оценки эффективности применяемой терапии в каждом индивидуальном случае.

По нашему мнению, полученные результаты демонстрируют обоснованность использования предлагаемого метода в подходе к анализу получаемых персональных данных и перспективность таких исследований уже с учетом нозологий, а также в дифференцированной оценке эффективности проводимой терапии теми или иными фармакологическими препаратами.

Список литературы / References

1. Stefan Pilzetall. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019 Feb; 8 (2): R27–R43. DOI: 10.1530/EC-18-0432.
2. Каргина И.Г., Щербак В.А. Современные представления о роли витамина D. *Российский педиатрический журнал.* 2016; 19 (2): 103–105. Kargina I.G., Shcherbak V.A. Modern ideas about the role of vitamin D. *Russian Pediatric Journal.* 2016; 19 (2): 103–105 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-103-105.
3. Markus J Seibel *Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability.* *Clin Biochem Rev.* 2005 Nov; 26 (4): 97–122.
4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. *Медицинский совет.* 2019; 6: 164–168. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019; (6): 164–168. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>
5. Khundmiri S.J, Murray RD, Lederer E.PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15; 6 (2): 561–601. DOI: 10.1002/cphy.c140071.
6. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017. № 2. 149–151. Masheiko I.V. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling osteopenia and osteoporosis. *State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine.* 2017. № 2., 149–151 (In Russ).
7. Francesca Posa Vitamin D Effects on Osteoblastic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Dental Tissues. *Stem Cells International.* January 2016 (6): 1–9. DOI: 10.1155/2016/9150819

Статья поступила / Received 23.08.21
Получена после рецензирования / Revised 01.09.21
Принята в печать / Accepted 03.09.21

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., доцент кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: solomen33@mail.ru. Author ID РИНЦ: 85403. Author ID Scopus: 6603645369. Researcher ID WOS: 6699-2017

Богданова Светлана Леонидовна, зав. клинической лабораторией². E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru

Тюкавин Александр Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии¹. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соломенников Александр Васильевич. E-mail: solomen33@mail.ru

Для цитирования: Соломенников А.В., Богданова С.Л., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Возможности экспертно-аналитического подхода к оценке влияния витамина D на метаболизм костной ткани на основании определения витамин D – ассоциированных связей с показателями водно-электролитного обмена. *Медицинский алфавит.* 2021; (30): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-24-29>

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: solomen33@mail.ru. Author ID RSCI: 85403. Author ID Scopus: 6603645369. Researcher ID WOS: 6699-2017

Bogdanova Svetlana L., head of Clinical Laboratory². E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru

Tyukavin Alexander I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Arseniev Nikolay A., PhD Bio, associate professor at Dept of Physiology and Pathology¹

¹Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

²National Medical Research Centre of Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G. I. Turner, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solomennikov Alexander V. E-mail: solomen33@mail.ru

For citation: Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Expert-analytical approach to assessing activity of vitamin D based on determination of vitamin D associated links by indicators of water-electrolyte metabolism. *Medical alphabet.* 2021; (30): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-24-29>

