

# Повышение информативности определения N-тепептида молекул коллагена I типа в комплексе показателей водно-электролитного обмена

А. В. Соломенников<sup>1</sup>, С. Л. Богданова<sup>2</sup>, А. И. Тюкавин<sup>1</sup>, Н. А. Арсениев<sup>1</sup>

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

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

## РЕЗЮМЕ

В настоящей работе представлены результаты экспериментального анализа лабораторных данных пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, полученных с использованием экспериментально-аналитической системы. Проанализированы персональные данные пациентов, у которых определялся показатель N-тепептида молекул коллагена I типа (TP1NP). Комплекс TP1NP-связей в персональных наблюдениях устанавливали путем сопоставления структурных особенностей формирования панели соотношений показателей водно-электролитного обмена на фоне динамики анализируемых остеомаркеров. При этом выделены из общего массива и персонально проанализированы два типа влияния роста TP1NP на «конечную» структуру панели соотношений электролитов – высокое влияние комплекса TP1NP-ассоциированных связей на межсистемном уровне и при абсолютных значениях TP1NP, выходящих за пределы  $> M + G$ . Приводится подробный анализ регистрируемых связей с обоснованием ведущих механизмов формирования TP1NP-ассоциированных комплексов с использованием литературных источников. Авторы приходят к заключению, что в условиях «возмущающих» воздействий на организм достижение выраженной реакции может осуществляться, в частности, за счет взаимной мультипликации (умножения) эффективности различных механизмов без выраженных сдвигов абсолютных значений анализируемого показателя. В то же время нарастание количественного показателя TP1NP при слабой выраженности его влияния на конечную структуру панели соотношений электролитов может соответствовать преимущественному влиянию на обмен костной ткани других факторов, выходящих за рамки анализируемых в статье остеомаркеров, тем самым определяя необходимость продолжения поиска и расшифровки отличающихся комплексов. Вместе с тем приведенные и проанализированные в настоящей работе наблюдения, демонстрирующие высокую степень влияния на интегральную ПСЭ TP1NP-ассоциированного комплекса, могут быть занесены в архив базы знаний и распознаваться при рутинной расшифровке получаемых лабораторных данных водно-электролитного обмена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** обмен костной ткани, лабораторные показатели, экспериментально-аналитическая система.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке данного материала.

# Improvement of information in determination of N-telopeptide of type 1 collagen molecules in complex of indicators of water-electrolyte metabolism

A. V. Solomennikov<sup>1</sup>, S. L. Bogdanova<sup>2</sup>, A. I. Tyukavin<sup>1</sup>, N. A. Arseniev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centre for Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G. I. Turner, St. Petersburg, Russia

## SUMMARY

This paper presents the results of an expert analysis of laboratory data of patients with pathology of the musculoskeletal system, obtained using an expert analytical system. The personal data of patients who had the index of N-telopeptide of type I collagen molecules (TP1NP) were analyzed. The complex of TP1NP connections in personal observations was established by comparing the structural features of the formation of a panel of ratios of indicators of water-electrolyte metabolism against the background of the dynamics of the analyzed osteomarkers. At the same time, two types of influence of TP1NP growth on the 'final' structure of the panel of electrolyte ratios were singled out from the general array and personally analyzed – a high influence of the complex of TP1NP-associated bonds at the intersystem level and at absolute values of TP1NP that go beyond  $M + G$ . A detailed analysis of the recorded relationships is presented with the substantiation of the leading mechanisms for the formation of TP1NP-associated complexes using literary sources. The authors come to the conclusion that under conditions of 'disturbing' effects on the body, a pronounced reaction can be achieved, in particular, due to mutual multiplication (multiplication) of the effectiveness of various mechanisms without pronounced shifts in the absolute values of the analyzed indicator. At the same time, the increase in the quantitative indicator of TP1NP with a weak expression of its effect on the final structure of the panel of electrolyte ratios may correspond to the predominant effect on bone metabolism of other factors that go beyond the osteomarkers analyzed in the article, thereby determining the need to continue the search and deciphering different complexes. At the same time, the observations presented and analyzed in this work, which demonstrate a high degree of influence on the integral PSE of the TP1NP-associated complex, can be entered into the archive of the knowledge base and recognized in the routine interpretation of the obtained laboratory data on water-electrolyte metabolism.

**KEY WORDS:** bone tissue exchange, laboratory parameters, expert-analytical system.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The authors declare no funding while preparing this material.

## **Введение**

Оценка процессов метаболизма костной ткани необходима клиницисту для определения особенностей нарушений обмена, выбора стратегии индивидуальной терапии, оценки результатов лечения [1].

Определение N-телопептидов молекул коллагена I типа (TP1NP) в крови является одним из часто используемых показателей при оценке состояния обмена костной ткани [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 процессов остеогенеза [3].

Эти положения обуславливают необходимость продолжения поиска и разработки методов, способных повышать информативность получаемых лабораторных данных. Так, в частности, авторы предложили новый метод определения связей динамики целевых (анализируемых) показателей с динамикой других лабораторных данных на основе использования экспертно-аналитических систем [4, 5].

## **Цель исследования**

Повышение информативности определения N-телопептида молекул коллагена I типа (TP1NP) в комплексе показателей водно-электролитного обмена при использовании экспертно-аналитической системы.

## **Материалы и методы исследований**

Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82 пациентов (обозначенных как № 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.

Средний возраст пациентов составил  $9,90 \pm 0,55$  года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования электролитного состава плазмы: Na, K, Ca<sub>общ</sub> (Ca общего), Ca<sub>i</sub> (Ca ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов) Kr (креатинина), Ur (мочевины), Lact (лактата), Са мочи (определялись с использованием анализатора AVL9180 и AU480 Beckman Coulter). Значения витамина D (VitD), паратиреоидного гормона (ПТГ), TP1NP, B-crossLaps и остеокальцина (OK) определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителя.

## **Обработка полученных результатов**

В основе метода, использовавшегося для индивидуальной обработки и анализа полученных лабораторных данных, лежит методика расчетов соотношений определенного кластера лабораторных показателей, характеризующего один из видов обмена или функциональную группу [4, 5].

Оценивали совпадения (коэффициенты корреляции; ККр) особенностей структурной деформации панели соотношений на фоне роста влияния показателей определявшихся анализаторов. При этом предполагалось, что их совпадение (структуры панели соотношений) свидетельствует о едином участии в формировании фиксируемых изменений [5].

В настоящей работе для расчетов и построения панели соотношений использовали ряд, способный характеризовать водно-электролитный обмен (панель соотношения электролитов; ПСЭ), который включал в себя значения НСТ, МСНС, Na, K, Ca, Cl, F, Kr, Ur. После построения соотношений второго уровня [5] ряд опорных точек (число рассчитанных соотношений) в панели достигал  $n = 630$ .

Согласно М. Б. Славину (1989) при таком числе наблюдений для подтверждения знака ККр с уровнем значимости  $p < 0,01$  значение  $r$  (ККр) должно превышать [0,14]. Однако, учитывая достаточно вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных эмпирически было принято считать значимыми ККр  $> 0,5$  (коэффициент детерминации более 25%) и высокими ККр  $> 0,7$  (коэффициент детерминации более 50%).

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

## **Полученные результаты**

После предварительного просмотра полученных результатов для последующего персонального анализа из всего массива наблюдений можно было выделить два типа отличительных особенностей показателя TP1NP: 1) пациенты, показатель TP1NP которых демонстрировал высокое абсолютное значение ( $> M + G$ ;  $M = 520,5$  нг/мл;  $G = 407,5$  нг/мл; № 2, 10, 16, 17, 20, 21, 24 и 48;  $n = 8$ ) и 2) пациенты, у которых ПСЭ по TP1NP с ККр  $> +0,7$  (коэффициент детерминации более 50%) совпадал со структурой интегральной ПСЭ, отражающей конечную конфигурацию ПСЭ, то есть влияние TP1NP-комплекса являлось доминирующим (№ 10, 14, 19, 27, 28, 30, 66;  $n = 7$ ).

Отметим, что только в пяти наблюдениях у пациентов с высокими абсолютными значениями TP1NP совпадения структуры интегральной ПСЭ и ПСЭ, соответствовавшей росту TP1NP, превышали ККр  $> 0,5$ , то есть оказывали на нее значимое влияние, демонстрируя как положительные, так и отрицательные значения. В то же время среди выделенных пациентов с выраженным положительным влиянием TP1NP на формирование интегральной ПСЭ только в одном наблюдении его абсолютное значение выходило за рамки стандартного отклонения.

Исходя из этого представлялось целесообразным анализ полученных результатов разделить на два раздела: анализ данных пациентов с высокими значениями TP1NP и анализ данных пациентов, демонстрировавших высокозначимое влияние TP1NP-ассоциированного комплекса на интегральную ПСЭ.

Таблица 1

**Абсолютные значения и значения совпадения (ККр) структурных особенностей деформации панели соотношений электролитов (ПСЭ) на фоне динамики анализируемых анализов и TP1NP у пациентов с высоким показателем положительного влияния TP1NP-комплекса на формирование интегральной ПСЭ**

Инд. №	№ 10		№ 19		№ 27	
	Абсолютное значение	TP1NP ПСЭ (ККр)	Абсолютное значение	TP1NP ПСЭ (ККр)	Абсолютное значение	TP1NP ПСЭ (ККр)
Интегр.		<b>0,95</b>		<b>0,92</b>		<b>0,90</b>
Ca <sub>общ</sub> , ммоль/л	2,53	<b>-0,93</b>	2,49	-0,15	2,33	<b>0,91</b>
C <sub>ai</sub> , ммоль/л	1,20	<b>-0,89</b>	1,32	<b>0,73</b>	1,17	<b>0,93</b>
F, ммоль/л	1,91	<b>-0,79</b>	1,38	<b>0,82</b>	1,52	<b>-0,77</b>
HCT	0,39	<b>0,84</b>	0,37	<b>-0,82</b>	0,39	<b>-0,89</b>
Na, ммоль/л	142	-0,27	144	<b>-0,57</b>	1,42	<b>-0,89</b>
Lact, ммоль/л	1,64	<b>0,84</b>	1,34	<b>-0,79</b>	1,30	<b>-0,92</b>
B-cross Laps, нг/мл	1,58	<b>-0,80</b>	1,04	0,98	0,54	<b>-0,84</b>
TP1NP, нг/мл	1005	1	686	1	338,40	1
VitD, нг/мл	11,29	<b>-0,92</b>	24,40	<b>-0,52</b>	17,20	<b>0,94</b>
ПТГ, нг/мл	24,01	<b>0,92</b>	22,10	<b>-0,87</b>	28,01	<b>-0,90</b>
OK, нг/мл	118,10	<b>0,96</b>	77,40	<b>0,84</b>	71,70	<b>-0,86</b>
pH мочи	5,00	<b>0,93</b>	6,00	<b>0,70</b>	6,00	<b>0,93</b>
Са мочи, ммоль/л	0,75	<b>-0,94</b>	2,48	<b>-0,60</b>	0,88	<b>-0,91</b>

Примечание: полужирным выделены значения выше ККр [0,5].

### **1. TP1NP-ассоциированные комплексы в показателях пациентов, демонстрировавших значимое влияние накопления TP1NP на «интегральную» ПСЭ**

Анализ наблюдений, демонстрировавших высокозначимое участие процессов, обеспечивающих рост TP1NP в формировании интегральной ПСЭ (ККр > +0,70), предполагал выявление наиболее демонстративных связей влияния TP1NP-комплекса на ПСЭ, тем самым позволяя определять особенности его формирования при минимальном «искажении» общей «картины» за счет влияния других факторов.

Так, наиболее значимо с ККр: + 0,95 рост значений TP1NP отражался на структуре интегральной ПСЭ в лабораторных данных *пациента № 10*. При этом изменения структуры ПСЭ по TP1NP положительно совпадали с ее (ПСЭ) деформацией, соответствовавшей росту HCT (ККр: +0,84), Lact (ККр: +0,84), ПТГ (ККр: +0,92), ОК (ККр: +0,96), pH мочи (ККр: +0,93) и отрицательно с влиянием Ca<sub>общ</sub> (ККр: -0,93), Ca<sub>i</sub> (ККр: -0,89), Cai% (ККр: -0,85), B-cross Laps (ККр: -0,80), VitD (ККр: -0,92), F (ККр: -0,79), Са<sub>мочи</sub> (ККр: -0,94) (табл. 1).

Следующим наблюдением, отличавшимся высокой степенью влияния TP1NP-ассоциированного комплекса на интегральную ПСЭ (ККр: +0,92), являлось наблюдение № 19.

В этом случае (№ 19) комплекс TP1NP-ассоциированных связей по ПСЭ включал в себя значимые положительные значения ККр Ca<sub>i</sub> (ККр: +0,73), Cai% (ККр: +0,81), F (ККр: +0,82), B-cross Laps (ККр: +0,98), ОК (ККр: +0,84), pH<sub>мочи</sub> (ККр: +0,70) и отрицательные: HCT (ККр: -0,84), Lact (ККр: -0,79), Са мочи (ККр: -0,60), VitD (ККр: -0,52), ПТГ (ККр: -0,87) (табл. 1).

Также TP1NP-ассоциированный комплекс высокозначимо проявлялся в интегральной ПСЭ *пациента № 27* (ККр: +0,90). В этом наблюдении TP1NP-ассоциированный комплекс включал в себя значимые положительные совпадения в трансформации ПСЭ с Ca<sub>общ</sub> (ККр: +0,91), Ca<sub>i</sub> (ККр: +0,93), VitD (ККр: +0,94), pH<sub>мочи</sub> (ККр: +0,93) и отрицательные с Cai% (ККр: -0,87), HCT (ККр: -0,89), Lact (ККр: +0,92), F (ККр: -0,77), B-cross Laps (ККр: -0,84), ПТГ (ККр: -0,90), ОК (ККр: -0,86), Са мочи (ККр: -0,91) (табл. 1).

Результаты остальных (4 из 7) наблюдений в этой группе (демонстрировавших высокое положительное влияние TP1NP-ассоциированного комплекса на интегральную ПСЭ) далее отдельно не анализировались, поскольку в соответствии с конечным распределением ККр по анализируемым показателям полностью совпадали с наблюдением № 27.

### **2. TP1NP-ассоциированные комплексы в показателях пациентов, имевших высокий абсолютный показатель TP1NP**

Следующим этапом настоящей работы являлся анализ результатов, полученных у пациентов с высокими абсолютными значениями TP1NP ( $n = 8$ ).

Как было указано, только в одном случае (пациент № 10) зафиксировано сочетание высокого значения TP1NP и его решающего влияния на формирование интегральной ПСЭ (ККр: +0,95). Персональное распределение значений ККр по определявшимся показателям в этом наблюдении приведено выше (табл. 1, 2).

Значимым, но не определяющим являлось влияние накопления TP1NP (ККр: +0,65; коэффициент детер-

Таблица 2

**Абсолютные значения и значения совпадения (ККр) структурных особенностей деформации панели соотношений электролитов (ПСЭ) на фоне динамики анализируемых анализов и ТР1НР у пациентов с высоким показателем ТР1НР**

Инд. №	№ 10		№ 16		№ 20		№ 21		№ 24	
	Абсолютное значение	ТР1НР ПСЭ (ККр)								
Интегр.		0,95		0,65		-0,84		-0,51		0,07
Ca <sub>общ</sub> , ммоль/л	2,53	-0,93	2,32	0,24	2,66	-0,83	2,17	0,69	2,58	0,17
Cai, ммоль/л	1,20	-0,89	1,23	0,66	1,27	-0,85	1,18	0,65	1,21	0,85
F, ммоль/л	1,91	-0,79	1,62	0,26	2,10	-0,76	1,89	0,67	1,50	0,77
HCT	0,39	0,84	0,41	0,84	0,34	0,82	0,39	-0,79	0,37	-0,39
Na, ммоль/л	142	-0,27	143	-0,77	136	-0,47	145	-0,56	140	-0,41
Lact, ммоль/л	1,64	0,84	1,50	0,29	1,60	0,83	1,49	-0,59	2,50	-0,56
Gl, ммоль/л	4,40	0,91	4,30	0,34	4,80	0,89	5,00	-0,60	4,40	-0,48
B-cross Laps, нг/мл	1,58	-0,80	1,50	0,69	1,40	-0,81	3,10	0,75	2,10	-0,55
TP1NP, нг/мл	1005	1	946,90	1	2338	1	1820	1	1371	1
VitD, нг/мл	11,29	-0,92	7,36	-0,20	67,50	-0,93	12,60	0,65	16,30	0,29
ПТГ, нг/мл	24,01	0,92	31,50	-0,53	31,30	0,93	75,70	-0,70	154	0,00
ОК, нг/мл	118,10	-0,96	91,20	-0,07	146	0,96	403	-0,33	277,10	0,59
pH <sub>мочи</sub>	5,00	0,93	5,00	0,76	6,00	0,92	6,00	-0,13	6,00	0,05
Са мочи, ммоль/л	0,75	-0,94	3,97	-0,11	1,11	-0,92	1,26	0,53	0,23	-0,28

Примечание: полужирным выделены значения ККр выше [0,5].

минации – 42,3 %) на формирование конечной интегральной ПСЭ в показателях *пациента № 16*. При этом ТР1НР-ассоциированный комплекс включал в себя значимые положительные связи ТР1НР с ростом влияния Са<sub>i</sub> (ККр: +0,66) Cai% (ККр: +0,50), B-cross Laps (ККр: +0,69), pH<sub>мочи</sub> (ККр: +0,76) и отрицательные по ПТГ (ККр: -0,53) (*табл. 2*).

В показателях *пациента № 17* ТР1НР-ассоциированный комплекс проявлялся в интегральной ПСЭ с ККр: +0,52. На этом фоне фиксировали по ПСЭ значимые совпадения с ростом ТР1НР влияние B-cross Laps (ККр: +0,77), ОК (ККр: +0,89), pH<sub>мочи</sub> (ККр: +0,55) (*табл. 2*).

Особый интерес представляли результаты расчетов *данных пациента № 20*, поскольку, несмотря на высокое абсолютное значение ТР1НР, его комплекс ассоциированных связей по ПСЭ проявлялся в интегральной ПСЭ с высоко значимым, но отрицательным значением ККр (ККр: -0,84). При этом ТР1НР-комплекс включал в себя значимые положительные совпадения по ПСЭ с НСТ (ККр: +0,82), Lact (ККр: +0,83), ПТГ (ККр: +0,93), ОК (ККр: +0,96), pH<sub>мочи</sub> (ККр: +0,92) и отрицательные с активным влиянием на ПСЭ Ca<sub>общ</sub> (ККр: -0,83), Сai (ККр: -0,85), Cai% (ККр: -0,80), F (ККр: -0,76), B-cross Laps (ККр: -0,81), VitD (ККр: -0,93), Са мочи (ККр: -0,92) (*табл. 2*).

Также отрицательное значение влияния ТР1НР-ассоциированного комплекса (ККр: -0,56) в интегральной ПСЭ демонстрировало и *наблюдение № 21*. При этом значимые положительные значения в комплексе связей ТР1НР фиксировали для Ca<sub>общ</sub> (ККр: +0,69), Сai (ККр: +0,65), F (ККр: +0,67), B-cross Laps (ККр: +0,75),

VitD (ККр: +0,65), Са мочи (ККр: +0,53) и значимое отрицательное НСТ (ККр: -0,79), Na (ККр: -0,56), Lact (ККр: -0,59), ПТГ (ККр: -0,70) (*табл. 2*).

И последним наблюдением, требовавшим персонального анализа, являлось *наблюдение № 24*, поскольку распределение значений ККр по анализируемым показателям в этом случае не имело аналогов среди рассмотренных выше. В этом случае комплекс значимо проявляющихся ТР1НР-ассоциированных связей включал в себя с положительным знаком ККр Сai (ККр: +0,85), F (ККр: +0,77) и отрицательные: Lact (ККр: -0,56) и B-cross Laps (ККр: -0,55) при общем проявлении в интегральной с ККр: +0,17 (*табл. 2*).

*Наблюдения № 2, 24 и 48*, также демонстрировавшие высокие абсолютные значения в крови ТР1НР, не фиксировали значимого влияния ТР1НР комплекса на интегральную ПСЭ (ККр: +0,17; +0,07; -0,18), что могло свидетельствовать об определенном равновесии активности прямых и альтернативных механизмов, соответствующих росту ТР1НР, или более значимом влиянии на формирование интегральной ПСЭ других факторов.

Однако используемый алгоритм расчетов позволял выявлять ведущие ассоциированные связи его (ТР1НР) роста в полученных лабораторных показателях и этих пациентов.

Вместе с тем распределение значений ККр по ряду анализируемых показателей в этих наблюдениях совпадало с другими наблюдениями, рассмотренными выше, в которых ТР1НР-ассоциированный комплекс проявлялся в интегральной с большей силой, что свидетельствовало об их идентичности и отдельно в настоящей работе не рассматривалось.

## Обсуждение результатов

В наблюдении № 10 хорошо выраженное влияние роста TP1NP на ПСЭ в сочетании с ростом активности ОК сопровождалось смещением вектора плазменного уровня  $\text{Ca}_{\text{общ}}$  и  $\text{Ca}_i$  в сторону снижения их значений, а также снижением уровня F, что могло свидетельствовать о выраженным образовании гидроксиапатитов в костной ткани и процессов образования коллагена первого типа (TP1NP) а фоне соответствующего роста активности и активности ОК.

Согласно полученным результатам, в этом наблюдении снижение уровня Ca сопровождалось снижением активности всасывания Ca в ЖКТ VitD (KKр VitD /  $\text{Ca}_{\text{общ}}$  +0,97), остеолизиса (KKр B-cross Laps/ $\text{Ca}_{\text{общ}}$  +0,84). Поясним: отрицательное значение KKр  $\text{Ca}_{\text{общ}} / \text{TP1NP}$  в этом наблюдении придают этим связям отрицательное значение.

По-видимому, не компенсировала снижение Ca и задержка его экскреции с мочой. Отметим, что в этом наблюдении (№ 10), несмотря на нарастание влияния Lact, следовало защелачивание мочи, что могло сопровождать усиление реабсорбции Ca в почках [6].

Вместе с тем рост активности ПТГ на фоне снижения влияния B-cross Laps и снижения влияния Ca сопровождался признаками снижения  $\text{Ca}_{\text{общ}}$  (KKр  $\text{Ca}_{\text{общ}} / \text{ПТГ}$ : -0,93), что могло свидетельствовать о накоплении в крови не полноразмерных молекул гормона (1–84 ПТГ), а фрагментов, в которых отсутствуют N-концевые аминокислоты, включая молекулу 7–84 ПТГ, которая может являться частичным антагонистом 1–84 ПТГ, противодействуя биологической активности последнего [7].

Таким образом в этом наблюдении усиление остеообразования сопровождается торможением остеолизиса с высокой интенсивностью эндогенного потребления Ca и F, слабо компенсируемого процессами его восполнения, на фоне усиления лактоацидоза с преимущественным формированием фрагментов 7–84 ПТГ.

Полной противоположностью этому наблюдению (№ 10) являлись данные, полученные в наблюдении № 20. Т.е. структура влияния на ПСЭ TP1NP-ассоциированных связей в этом наблюдении полностью соответствовала структуре описанной выше (№ 10), но в интегральной панели проявлялась с KKр: -0,84. Исходя из этого был сделан вывод, что в этом случае накопление TP1NP сопровождалось значимым нарастанием активности межсистемных механизмов, направленных на торможение этого процесса.

У пациента № 27 в комплексе TP1NP-ассоциированных связей превалировали признаки нарастания  $\text{Ca}_{\text{общ}}$ , чему способствовали активность VitD и накопление жидкости в сосудистом русле (всасывание в ЖКТ; НСТ) и снижение потерь иона с мочой при недостаточной активности восполнения плазменного F. Учитывая снижение активности ПТГ и высокую активность VitD, можно полагать, что этот дисбаланс (рост влияния Ca и снижение F) связан с ограничениями всасывания F в ЖКТ [8].

Таким образом, показатели пациента № 27 соответствовали активному остеосинтезу, обеспечиваемому Ca прежде всего за счет эффективности механизмов всасывания в ЖКТ.

Для последующего обсуждения было выбрано наблюдение № 19. Это наблюдение отличало нарастание влияния на ПСЭ  $\text{Ca}_i$  без роста влияния  $\text{Ca}_{\text{общ}}$  и сочетанное нарастание влияния на нее TP1NP и B-cross Laps, что могло свидетельствовать об интенсивности процессов ремоделирования костного матрикса. Причем нарастание процессов лизиса костной ткани (B-cross Laps) не было связано с активностью ПТГ. Полагаем, что в этом случае активация процессов остеолизиса осуществлялась прежде всего с участием местной системы RANK/RANKL/OPG [9].

Наблюдение № 16 также характеризовалось значимым, но не доминирующим положительным влиянием TP1NP-ассоциированного комплекса на интегральную ПСЭ (KKр: +0,65). При этом влияние на ПСЭ TP1NP значимо совпадало с влиянием на нее B-cross Laps, что свидетельствовало об активности ремоделирования на фоне роста влияния  $\text{Ca}_i$ , сопровождавшегося торможением активности ПТГ, изменением водного баланса (НСТ и Na) и ростом pH мочи, что, по-видимому, предупреждало потери Ca с мочой.

Влияние TP1NP-ассоциированного комплекса в наблюдении № 21 частично совпадало с предыдущим наблюдением (№ 16), включая связь с активностью остеолизиса, но на фоне снижения НСТ и накопления Ca в плазме, сопровождающегося его частичной потерей с мочой. В то же время, несмотря на высокое абсолютное значение TP1NP, влияние TP1NP-ассоциированного комплекса на интегральную ПСЭ демонстрировало значимую отрицательную величину (KKр: -0,51). Это свидетельствовало о преобладании на межсистемном уровне альтернативных TP1NP-комплексу процессов. В наблюдении № 24 практически отсутствовали признаки проявления TP1NP-ассоциированного комплекса в интегральной ПСЭ (KKр: +0,07), но при этом демонстрировал свою связь с усилением влияния  $\text{Ca}_i$  и F на фоне торможения лизиса и смещения pH крови в щелочную сторону.

## Заключение

Основываясь на изложенном выше материале, можно сделать следующие обобщения.

1. В условиях «возмущающих» воздействий на организм достижение выраженной реакции может осуществляться за счет взаимной мультипликации (умножения) эффективности различных механизмов без выраженных сдвигов абсолютных значений анализируемого показателя, о чем свидетельствуют наблюдения, в которых влияние процессов, сопровождающих нарастание TP1NP, являлось определяющим в формировании конечной структуры ПСЭ на фоне нормальных значений показателя. Можно предположить, что в этих персонализированных наблюдениях (высокое влияние того или иного комплекса связей на конечную структуру соотношений выбранных лабораторных показателей), несмотря на сохранение абсолютных значений определяемых данных в пределах референсных значений, имеет

место высокая напряженность конкретной адаптивно-приспособительной реакции, соответствующей ее значительному преобладанию над другими, что в конечном счете при достаточно длительной реализации способна обретать патологические черты и может рассматриваться как «доклинические» признаки того или иного расстройства.

2. Высокие значения TP1NP не гарантируют преобладания в интегральной ПСЭ проявлений TP1NP-ассоциированных связей по показателям водно-электролитного обмена. Вместе с тем, несмотря на отсутствие значимого проявления TP1NP-ассоциированного комплекса в интегральной ПСЭ, высокие значения TP1NP в плазме пациентов свидетельствовали о высокой интенсивности процессов образования коллагена I типа и в этих случаях. Полагаем, что это несоответствие в наших наблюдениях может быть связано с важной дополнительной ролью в обмене костной ткани и влияния на интегральную ПСЭ и особенностями накопления TP1NP таких факторов, как воспаление, специфическое действие гормонов, специфическая активация / торможение отдельных субпопуляций лейкоцитов и т. д. и т. п., не учитываемыми в представленном анализе [10]. Это обосновывает перспективность продолжения работы по установлению связей динамики маркеров остеообмена с этими факторами при экспертизном анализе в рамках соотношений показателей других функциональных кластеров [5], тем самым выявляя образы отличительных расстройств с учетом влияния и этих показателей.

Вместе с тем приведенные и проанализированные в настоящей работе наблюдения, демонстрирующие высокую степень влияния на интегральную ПСЭ TP1NP-ассоциированного комплекса, могут быть занесены в архив базы знаний и распознаваться при рутинной расшифровке получаемых лабораторных данных [11].

Так, возвращаясь к общему массиву данных ( $n = 82$ ), было установлено, что образ TP1NP-ассоциированного комплекса пациента № 10 встречался в 5 (6,1%) случаях, образ пациента № 19 – в 8 (9,8%), а № 27 – в 7 (8,5%) наблюдениях.

#### Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., доцент кафедры физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: solomen33@mail.ru. Author ID SPIN-код: 2255-5204

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

Тюкаев Александр Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: alexander.tukavin@phaminnotech.com. Author ID Scopus: 6603645369. Researcher ID WOS: 6699-2017.

Арсеньев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии<sup>1</sup>. E-mail: ars\_nik@mail.ru

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Тунера» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

**Для цитирования:** Соломенников А.В., Богданова С.Л., Тюкаев А.И., Арсеньев Н.А. Повышение информативности определения N-тепептида молекул коллагена I типа в комплексе показателей водно-электролитного обмена. Медицинский алфавит. 2022; (19): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>.

Это обосновывает включение эти наблюдений в качестве отличающихся образов в базу знаний экспертизно-аналитической системы, тем самым открывая возможность их быстрого опознания в индивидуальных наблюдениях.

#### Список литературы / References

- Баранова И., Зыкова Т. Результаты скрининга на гиперкальциемию у населения областного центра европейского Севера России. Врач. 2017., с. 67–69. Baranova I., Zykova T. Results of screening for hypercalcemia in the population of the regional center of the European North of Russia. Vrach., 2017., pp. 67–69. (In Russ.)
- Березовская Г. А., Эмануэль В. Л. Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова., 2015., том XXII., № 2., с. 37–41. Berezovskaya G. A., Emanuel V. L. Possibilities of laboratory assessment of connective tissue states. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University Acad. I. P. Pavlova., 2015., Volume XXII., No. 2., p. 37–41.
- Markus J Seibel Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. Clin Biochem Rev. 2005 Nov; 26 (4): 97–122.
- Соломенников А. В., Тюкаев А. И., Арсеньев Н. А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертизного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>. (In Russ.)
- Соломенников А. В., Тюкаев А. И., Арсеньев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертизном анализе лабораторных данных. Медицинский алфавит. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.
- Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data. Medical Alphabet. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>. (In Russ.)
- C. Vohe, K. Benomar, S. Espiardi, L. Coppin, A. Jannin, M. F. Odou, and M.C. Vantyghem. Diseases associated with calcium-sensing receptor. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 19. Published online 2017 Jan 25. DOI: 10.1186/s13023-017-0570-z.
- Scillitani A, Guarneri V, Battista C, Chiodini I, Salcuni AS, Minisola S, Francucci CM, Camevale D. Carboxyl-terminal prothyroid hormone fragments: biologic effects. J Endocrinol Invest. 2011 Jul; 34 (7 Suppl): 23–6.
- Смирнов В. В., Рылькова А. А. Гиперпаратиреоз в детском и подростковом возрасте. Лечебник врач. 2018. № 12. С. 30–37. Smirnov V. V., Rylykova A. A. Hyperparathyroidism in childhood and adolescence. Attending physician, 2018. No. 12. P. 30–37.
- Герштейн Е. С., Тимофеев Ю. С., Зуев А. А.. Кушлинский Н. Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии 2015., Том 2., № 3, с. 52–59. Gerstein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinsky N. E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results)/Advances in Molecular Oncology 2015, vol. 2, No. 3., p. 52–59.
- Peter Pietschmann, Diana Mechtilchenkova, Anastasia Meshcheryakova, Ursula Fogel-Samwald, and Isabella Ellinger Gerontology/ Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review 2016; 62 (2): 128–137. Published online 2015 Jun 17. DOI: 10.1159/000431091.
- Бурцева А. Л. Берестнева Е. В. Степаненко Н. П. Создание базы знаний для медицинской экспертизы систем. Современные научноемкие технологии. 2016. № 3 (часть 1). С. 14–17. Burtseva A. L. Berestneva E. V. Stepanenko N. P. Creation of a knowledge base for a medical expert system. Modern High Technologies. 2016. No. 3 (part 1). P. 14–17. (In Russ.)

Статья поступила / Received 11.04.2022

Получена после рецензирования / Revised 18.04.2022

Принята в печать / Accepted 15.07.2022

#### About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: solomen33@mail.ru. Author ID SPIN: 2255-5204

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

Tyukavin Alexander I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: alexander.tukavin@phaminnotech.com.

Author ID Scopus: 6603645369. Researcher ID WOS: 6699-2017.

Arseniev Nikolai A., PhD Med, associate professor at Dept of Physiology and Pathology<sup>1</sup>. E-mail: ars\_nik@mail.ru

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centy for Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G. I. Turner, St. 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. Improvement of information in determination of N-telopeptide of type I collagen molecules in complex of indicators of water-electrolyte metabolism. Medical alphabet. 2022; (19): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>.