

Отличительные особенности многомерных связей гиперкальциемии, ассоциированной с динамикой маркеров костного 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

Используя авторскую методику определения многомерных связей ионизированного кальция в персональных наблюдениях у 82 пациентов на основе анализа панели соотношений показателей водно-электролитного обмена, установлено, что гиперкальциемия в структуре этих соотношений может включать в себя показатели обмена костной ткани, при этом отличаясь по своим характеристикам. В обсуждении авторы приводят современные литературные источники, обосновывающие установленные отличия в структуре комплексов многомерных связей. Также полученные результаты указывают на возможность проявления признаков изменений баланса B-cross Laps и TPIN с высокой силой в комплексе с влиянием кальция при сохранении абсолютных значений последнего в пределах референсных значений нормы. Авторы полагают, что в этих случаях имеются признаки высокого функционального напряжения механизмов, способствующих поддержанию значений аналита в пределах нормы. Обобщая результаты анализа выделенных наблюдений, авторы полагают, что механизмы, участвующие в регуляции костного обмена, можно условно разделить на два уровня: местные и межсистемные (в частности, с участием субпопуляций лейкоцитов). Если первый уровень (прежде всего ремоделирование) слабо коррелировал с влиянием на этот процесс субпопуляций лейкоцитов, то второй, отличавшийся существенными сдвигами баланса остеосинтеза и остеолитического, включал в себя признаки избирательной активации отдельных субпопуляций лейкоцитов. В заключение авторы приходят к выводу, что использование предложенного метода визуализации многомерных связей позволяет определять патогенетические особенности формирования гиперкальциемии в индивидуальных случаях. Одновременно с этим, при наличии большой базы данных на электронных носителях, методика визуализации многомерных связей может быть предложена в качестве, по крайней мере, «экспресс-метода (опознания)» отличающихся «образов» по структуре панели соотношения электролитов без фактического определения остеомаркеров и других сложных и дорогостоящих методик определения аналитов, отражающих остеобмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия, остеобмен, экспертный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers

A. V. Solomennikov¹, S. L. Bogdanova², A. I. Tyukavin¹, N. A. Arseniyev¹

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

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

SUMMARY

Using the author's method for determining the multidimensional relationships of ionized calcium in personal observations in 82 patients based on the analysis of the panel of ratios of indicators of water and electrolyte metabolism, it was found that hypercalcemia in the structure of these ratios can include indicators of bone tissue metabolism, while differing in their characteristics. In the discussion, the authors cite modern literary sources that substantiate the established differences in the structure of complexes of multidimensional bonds. Also, the obtained results indicate the possibility of manifestation of signs of changes in the balance of B-cross Laps and TPIN with a high strength in combination with the influence of calcium, while maintaining the absolute values of the latter within the reference values of the norm. The authors believe that in these cases there are signs of a high functional stress of the mechanisms that contribute to maintaining analyte values within the normal range. Summarizing the results of the analysis of the selected observations, the authors believe that the mechanisms involved in the regulation of bone metabolism can be divided into two levels: local and intersystem (in particular, with the participation of leukocyte subpopulations). If the first level (primarily remodeling) weakly correlated with the influence of leukocyte subpopulations on this process, then the second, which was distinguished by significant shifts in the balance of osteosynthesis and osteolysis, included signs of activation of individual leukocyte subpopulations. In conclusion, the authors come to the conclusion that the use of the proposed method of visualizing multidimensional relationships makes it possible to determine the pathogenetic features of the formation of hypercalcemia in individual cases. At the same time, in the presence of a large database on electronic media, the technique for visualizing multidimensional relationships can be proposed as, at least, as an 'express' method for 'recognizing' different 'images' in the structure of the electrolyte ratio panel without actually determining osteomarkers and other complex and expensive methods for the determination of analytes that reflect osteoexchange.

KEYWORDS: hypercalcemia, osteogenesis, expert analysis.

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

Введение

Уровень кальция (Ca) в сыворотке крови является одной из наиболее постоянных величин гомеостаза. Однако гиперкальциемия часто встречается в общей практике. Повышение уровня Ca само по себе, вне зависимости от вызвавшей его причины, может грубо нарушать работу жизненно важных органов и систем. В то же время проявления гиперкальциемии неспецифичны и могут возникать и реализовываться различными патогенетическими путями [1].

Это обосновывает необходимость поиска методов дифференцированного подхода к оценке связей гиперкальциемии с другими лабораторными показателями в каждом индивидуальном случае, что, в свою очередь, позволит строить обоснованную парадигму формирования патологических расстройств в персонифицированных случаях и осуществлять таргетную терапию.

Целью настоящей работы являлась апробация возможности использования экспертно-аналитического подхода в выявлении многомерных связей в наблюдениях, отличающихся абсолютной и относительной гиперкальциемией, ассоциированной с изменениями накопления маркеров обмена костной ткани.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании использованы результаты определения показателей электролитного состава плазмы 82 пациентов (№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера. Сбор информации осуществлялся по архивным данным на основе случайной выборки (2017–2018 годы). Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. Значения показателей гемограммы были взяты из результатов их определения на аппарате Sysmex XN 1000, электролиты определяли с использованием анализатора AVL9180, для определения биохимических показателей использовали аппарат Beckman Coulter AU 480. ПТГ (паратиреоидный гормон), TP1NP (маркер остеосинтеза), B-cross Laps (маркер остеолитического) и VitD (витамин D) определяли на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostic) с использованием реактивов производителя.

Обработка полученных материалов

Алгоритм математического метода, использованного в обработке и анализе индивидуальных лабораторных данных, предполагает возможность установления значения влияния определявшихся показателей на «интегральную» (конечную, обобщающую, межсистемную) структуру панели выбранных соотношений, что демонстрировало силу их участия в формировании межсистемных связей. Одновременно с этим использованный метод позволял сопоставлять особенности влияния на панель соотношения электролитов (ПСЭ) других определявшихся показателей и сопоставлять особенности ее (ПСЭ) деформации под влиянием этих факторов в индивидуальных наблюдениях. Предполагалось, что высокая степень совпадения структурных особенностей «деформации» выбранной панели (совпадение по структуре; ККр) на фоне роста выбранных

показателей соответствует их участию в едином механизме возникающих расстройств, то есть визуализирует ведущий комплекс среди многомерных связей определявшихся аналитов [2, 3].

В настоящей работе использовали панель соотношения электролитов второго уровня. Для построения ПСЭ использовали показатели НСТ, МНС, Na, K, CaO (Ca общего), F (фосфаты), Cl (хлориды), Kг (креатинин), Ur (мочевина) плазмы.

В представляемой работе было применено построение двухслойной «нейронной сети» соотношений показателей, что давало в конечном счете 630 «опорных точек» в ПСЭ [3].

По М. Б. Славину (1989), для подтверждения знака коэффициента корреляции при $n > 350$ (число опорных точек в ПСЭ второго слоя) достоверным значением ККр для $p < 0,01$ значение ККр должно превышать [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 достаточно часто, нами в качестве значимых рассматривались значения ККр $> [0,5]$, а значения ККр $> [0,7]$ (коэффициент сопряженности $r [r = \text{ККр}^2 \cdot 100\%]$ между сравниваемыми ПСЭ превышают 50%) – степень совпадения высокой силы. Помимо ККр по ПСЭ, нами также определялось совпадение отличительных особенностей структуры распределения значений ККр по биохимическим и гематологическим показателям (РЗБиГП) между индивидуальными данными выделенных пациентов с целью определения их соответствия между собой. Число показателей в ряду РЗБиГП достигало $n = 33$. При $n = 33$ значение $p < 0,01$ фиксируется начиная со значения ККр $> [0,5]$. Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

После предварительного анализа полученных результатов в соответствии с целью настоящего исследования из общего массива были выделены и проанализированы наблюдения, в которых высокие абсолютные значения Ca_i ($> M + G$) в общем массиве ($M = 1,203$; $G = 0,056$ ммоль/л; $M + G > 1,260$ ммоль/л; $n = 11$) сочетались с высокими значениями ККр по ПСЭ Ca_i / B-cross Laps и (или) Ca_i / TP1NP ($n = 3$) (ККр $> [0,7]$). То есть в этих наблюдениях ($n = 3$) фиксировали значимые совпадения особенностей формирования структуры ПСЭ на фоне роста Ca_i и динамики остеомаркеров, что могло свидетельствовать об их связи в «едином» механизме количественного роста плазменного иона в этих случаях. В дополнение к этому были выделены и проанализированы наблюдения, в которых, несмотря на абсолютные значения Ca_i , не превышавшие $M + G$, положительное значение влияния элемента (Ca_i ; ККр) в «интегральной» ПСЭ проявлялось с высокой силой (ККр $> +0,7$), одновременно с этим выделяя из них наблюдения, в которых также определялось значимое сочетание с особенностями влияния на ПСЭ Ca_i / B-cross Laps и Ca_i / TP1NP ($n = 10$). Эти наблюдения могли свидетельствовать о высокой избирательной чувствительности тканей мишеней к влиянию Ca_i , несмотря на «нормальные» абсолютные значения последнего.

Инд. №	№ 20	№ 71	№ 82	№ 17	№ 36	№ 46	№ 16	№ 27	№ 28	№ 30	№ 66	№ 14	№ 65
Cai, ммоль/л	1,27	1,18	1,28	1,25	1,24	1,27	1,25	1,17	1,20	1,11	1,20	1,17	1,21
	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ
Интегр.	0,96	0,79	0,97	0,81	0,80	0,77	0,92	0,91	0,93	0,90	0,96	0,91	0,88
Cai	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
CaO	0,82	0,82	0,94	-0,26	-0,15	0,03	-0,24	0,91	0,94	0,94	0,65	0,91	0,91
Cai%	0,98	0,87	0,96	0,82	0,90	0,74	0,95	-0,84	-0,92	-0,89	-0,87	-0,84	0,99
F	0,65	0,84	0,69	-0,34	-0,43	-0,31	-0,33	-0,84	-0,83	-0,82	-0,82	-0,84	0,77
B-cross Laps	0,82	0,89	0,78	0,50	0,58	0,53	0,35	-0,91	-0,95	-0,95	-0,92	-0,91	-0,96
TP1NP	-0,85	0,30	-0,98	0,23	0,54	0,52	0,66	0,93	0,91	0,87	0,90	0,93	-0,92
VitD	0,82	0,63	0,89	-0,36	-0,14	-0,17	0,08	0,92	0,91	0,93	0,92	0,92	-0,95
ПТГ	-0,87	-0,95	-0,93	-0,13	-0,08	0,41	-0,65	-0,96	-0,93	-0,91	-0,95	-0,96	0,94
pH мочи	-0,83	-0,91	-0,88	0,50	0,79	0,44	0,93	0,90	0,94	0,93	0,93	0,90	-0,22
CaM	0,91	0,95	0,98	0,37	0,26	-0,02	0,19	-0,91	-0,94	-0,96	-0,92	-0,91	-0,93
WBC	-0,91	0,57	-0,94	-0,29	-0,10	-0,10	0,31	0,94	0,96	0,95	0,94	0,94	0,89
NEUT%	0,92	0,77	0,96	0,65	0,58	0,44	0,33	-0,93	-0,96	-0,97	-0,92	-0,93	0,95
NEUT	0,91	0,91	0,90	0,25	0,20	0,06	0,49	0,87	0,96	0,95	0,94	0,87	0,90
LYMPH%	-0,92	-0,80	-0,97	-0,56	-0,40	-0,50	0,01	-0,86	-0,92	-0,91	-0,91	-0,86	-0,95
LYMPH	-0,91	-0,41	-0,94	-0,55	-0,21	-0,18	0,21	-0,90	-0,88	-0,89	-0,90	-0,90	0,91
MONO%	-0,89	-0,68	-0,90	-0,73	-0,41	0,68	-0,63	-0,92	-0,94	-0,95	-0,91	-0,92	-0,94
MONO	-0,89	-0,48	-0,94	-0,76	-0,34	0,14	-0,16	-0,93	-0,92	-0,92	-0,90	-0,93	-0,95
EO%	-0,92	-0,60	-0,90	-0,85	-0,86	-0,21	-0,65	0,91	0,96	0,96	0,97	0,91	-0,97
EO	-0,92	-0,45	-0,94	-0,75	-0,67	-0,11	-0,23	0,91	0,98	0,96	0,97	0,91	-0,98
BASO%	-0,92	-0,18	-0,94	-0,74	-0,36	0,07	-0,13	0,94	0,93	0,94	0,90	0,94	-0,98
BASO	-0,91	-0,10	-0,97	-0,59	-0,22	-0,04	0,05	0,93	0,95	0,93	0,90	0,93	-0,71

Примечание: выделены значения ККр > [0,70]; коэффициент детерминации выше 50%.

Таким образом, и в этих наблюдениях ($n = 10$) достигнутое на момент обследования пациента абсолютное значение Cai определялось в том числе высокой степенью интенсивности и особенностями процессов костного обмена.

Для последующего анализа все ($n = 13$) выделенные наблюдения были разделены на подгруппы:

- с высоким положительным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps, то есть с преобладанием процессов остеолизиса (№№ 20, 71 и 82);
- с высоким положительным совпадением по ПСЭ Cai / TP1NP, то есть с преобладанием процессов остеосинтеза (№№ 14, 27, 28, 30 и 66);
- с высоким отрицательным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps и Cai / TP1NP – общее торможение ремоделирования (№ 65);
- со значимым положительным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps и Cai / TP1NP – высокая активность ремоделирования (№№ 17, 36, 46 и 16).

Так, наблюдения №№ 20, 71 и 82 отличались по структуре ПСЭ высокой корреляцией с влиянием на ПСЭ Cai и B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: +0,82, +0,89 и +0,78), слабо выраженной или значимо отрицательной связью с Cai TP1NP (ККр Cai / TP1NP: -0,85, +0,30 и -0,98) на фоне усиления потерь Са с мочой (ККр: +0,91, +0,95 и +0,98 соответственно). Также эти наблюдения демонстрировали высокую связь по ПСЭ роста Cai с CaO / Cai% (ККр: +0,82 и +0,98, +0,89 и +0,87, +0,94 и +0,96), Cai / F (ККр: +0,65, +0,84, +0,69). Эти изменения поддерживались совпадением влияния Cai

по ПСЭ с ростом влияния VitD (ККр Cai/VitD: +0,82, +0,63 и +0,89) и усилением лизиса костного матрикса на фоне торможения функциональной активности ПТГ (ККр Cai / ПТГ: -0,87, -0,95 и -0,93) (см. табл.).

Таким образом, комплекс Cai-ассоциированных связей наблюдений №№ 20, 71 и 82 можно было охарактеризовать как накопление Cai за счет высокой активности VitD (всасывание в кишечнике Cai и F) и лизиса костной массы при прогрессирующем снижении активности ПТГ, обусловленном как ростом влияния Cai, так и подавлением активной формой VitD по принципу обратной связи на фоне преобладания лизиса костного матрикса [4]. Отметим, что в этих случаях (№№ 20, 71 и 82) зафиксировано включение в комплекс Cai-ассоциированных связей в ПСЭ признаков роста потерь Са с мочой. Этот эффект сопровождали признаки снижения по ПСЭ влияния pH мочи. Это могло свидетельствовать о торможении чувствительности Са-зависимых рецепторов канальцев почек на фоне снижения pH мочи [5].

В этих наблюдениях лизис матрикса поддерживался избирательной активностью нейтрофилов (NEUT) NEUT% и NEUT (ККр: NEUT% / B-cross Laps и NEUT / B-cross Laps: +0,91 и +0,95, +0,72 и +0,88, +0,86 и +0,89) при отрицательной связи с другими субпопуляциями лейкоцитов (см. табл.).

Исследования показывают, что NEUT человека могут вызывать значительное снижение количества внеклеточного матрикса, который синтезируется СККМ (стволовые клетки костного мозга) *in vitro*. Предполагается, что нейтрофилы удерживают СККМ в «режиме ожидания», подавляя их пролиферацию и дифференцировку [6].

Сопоставление структуры РЗБиГП между этими наблюдениями (№№ 20, 71 и 82) демонстрировало ККр $> +0,78$, то есть высокую степень совпадения, что подтверждало общий механизм ее (РЗБиГ) формирования в этих случаях.

Следующими были рассмотрены наблюдения №№ 14, 27, 28, 30 и 66. В этих случаях зафиксирована высокая связь по ПСЭ влияния Cai / TP1N (ККр: $+0,93, +0,93, +0,91, +0,87$ и $+0,90$) и противоположным влиянием Cai / B-cross Laps (ККр: $-0,91, -0,91, -0,95, -0,95$ и $-0,92$), тем самым демонстрируя преобладание процессов остеосинтеза (см. табл.). Рост влияния Cai на ПСЭ в этих наблюдениях сочетался со снижением влияния Cai% (ККр Cai / Cai%: $-0,84, -0,84, -0,92, -0,89$ и $-0,87$) и F (ККр Cai/F: $-0,84, -0,84, -0,83, -0,82$ и $-0,82$) на фоне роста влияния CaO (Cai / CaO ККр: $+0,91, +0,91, +0,94, +0,94, +0,63$ соответственно), что могло соответствовать увеличению интенсивности связывания Cai белками крови на фоне признаков высокой активности VitD (Cai / VitD ККр: $+0,92, +0,92, +0,91, +0,93$ и $+0,92$), снижения влияния ПТГ (Cai / ПТГ ККр: $-0,96, -0,96, -0,93, -0,91$ и $-0,95$).

Полагаем, что в этих наблюдениях высокие отрицательные значения Cai% (ККр TP1N / Cai%: $-0,87, -0,87, -0,86, -0,87$ и $-0,87$) и F (ККр TP1N / F: $-0,77, -0,77, -0,65, -0,87$ и $-0,87$ соответственно) могли свидетельствовать об интенсивном их потреблении при образовании гидроксиапатитов в костной ткани без потерь общего Са за счет высокой активности VitD и снижения потерь иона с мочой Cai (ККр Cai / CaM: $-0,91, -0,91, -0,94, -0,96$ и $-0,92$ соответственно) (см. табл.).

Среди субпопуляций лейкоцитов в этих наблюдениях (№№ 14, 27, 28, 30 и 66) Cai-ассоциированный комплекс включал в себя высокозначимые положительные связи с влиянием эозинофилов (ЕО) ЕО% (ККр Cai / ЕО%: $+0,91, +0,96, +0,96, +0,97$ и $+0,91$), ЕО (ККр Cai / ЕО: $+0,91, +0,98, +0,96, +0,97$ и $+0,91$), базофилов (BASO) BASO% (ККр Cai / BASO%: $+0,94, +0,93, +0,94, +0,90$ и $+0,94$), BASO (ККр Cai / BASO: $+0,93, +0,95, +0,93, +0,90$ и $+0,93$ соответственно).

Возможности участия ЕО в процессах неоостеогенеза имеют гистопатологические и рентгенологические доказательства, однако остаются до конца неизученными [7].

Более изученными в отношении обмена костной ткани являются BASO. Показано, что потенциально BASO могут действовать остеопротекторным образом, стимулируя остеобласты (например, трансформирующий фактор роста- β [TGF- β] или снижая остеокластогенез (например, ИЛ-12, интерферон- γ) [8].

Обращала на себя внимание в этих наблюдениях «диссоциация» NEUT% и NEUT (ККр Cai / NEUT%: $-0,93, -0,93, -0,96, -0,97$ и $-0,92$; ККр Cai / NEUT: $+0,87, +0,87, +0,96, +0,95$ и $+0,94$ соответственно). Это, по нашему мнению, могло соответствовать росту остеосинтетической активности NEUT (ККр TP1N / NEUT: $+0,89, +0,89, +0,91, +0,94$ и $+0,85$) на фоне опережающей активности ЕО% и BASO%.

В последние годы все больше исследований свидетельствуют о функциональной гетерогенности NEUT. В том числе для отдельных фракций NEUT установлены ранозаживляющие свойства. Авторы полагают, что отличительные функциональные свойства NEUT могут

определяться в ходе их созревания в кровеносном русле под влиянием локальных сигналов либо микроокружением в месте накопления [9].

Таким образом, приведенный выше комплекс Cai-ассоциированных связей (№№ 14, 27, 28, 30 и 66) соответствовал выраженным признакам преобладания формирования костного матрикса *de novo*, включавшим в себя остеосинтетическую активность ЕО, BASO и NEUT, сопровождавшуюся высокой активностью VitD и реабсорбцией Са в почках.

ККр при сопоставлении РЗБиГП между этими наблюдениями достигал $+1,0$, то есть выявляемый комплекс Cai-ассоциированных связей был практически идентичным и соответствовал единым механизмам его формирования во всех этих случаях.

Особое место заняли результаты расчетов по предлагаемой методике данных наблюдений № 65. В этом случае рост влияния на ПСЭ Cai совпадал с отрицательными значениями по ПСЭ динамики влияния Cai и B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: $-0,96$) и TP1N (ККр Cai / TP1N: $-0,92$). При этом фиксировали ассоциацию влияния по ПСЭ Cai с ростом CaO (ККр: $+0,91$) и Cai% (ККр: $+0,99$), F (ККр: $+0,77$) и CaM (ККр Cai / CaM: $-0,93$), VitD (ККр Cai / VitD: $-0,95$).

Также в этом наблюдении отмечалась положительная корреляция Cai по ПСЭ с ростом влияния ПТГ (ККр: $+0,94$) (см. табл.).

Оценивая многомерные связи влияния Cai по ПСЭ наблюдения № 65, можно прийти к выводу, что в этом случае накопление Са в плазме обусловлено в первую очередь задержкой иона в почках на фоне торможения ремоделирования костной ткани и низкой активности VitD. Рост влияния ПТГ в «интегральной» ПСЭ на этом фоне, сопровождавшийся снижением влияния B-cross Laps (ККр: $-0,90$) и МОНО (ККр: $-0,91$), мог свидетельствовать о накоплении в плазме низко активной формы гормона [10].

Вместе с тем основным фактором накопления Cai и в этом случае являлась связь его (Cai) с ростом влияния NEUT и лимфоцитов (LYMPH) LYMPH (ККр Cai / NEUT: $+0,90$; ККр Cai / LYMPH: $+0,91$) без признаков разрушения матрикса кости (ККр B-cross Laps / NEUT: $-0,84$). В настоящем исследовании мы затрудняемся дать обобщенную характеристику этому наблюдению. Как известно, отдельные субпопуляции лимфоцитов могут оказывать выраженное отличающееся влияние на костный обмен [11]. Отсутствие данных в материалах представляемой работы по распределению LYMPH (CD) ограничивают возможности подробного анализа влияния LYMPH на костный обмен.

Отдельную группу составили наблюдения №№ 17, 36, 46 и 16, в которых Cai-ассоциированный комплекс также проявлялся в интегральной ПСЭ с высокой силой (ККр: $+0,81, +0,80, +0,77$ и $+0,92$ соответственно). При этом активность Cai в этих случаях сочеталась со значимым одновременным ростом влияния как B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: $+0,50, +0,58, +0,53$ и $+0,35$), так и TP1N (ККр Cai / TP1N: $+0,23, +0,54, +0,52$ и $+0,66$ соответственно), что могло свидетельствовать о преобладании процессов ремоделирования костной ткани.

Отличительной чертой этих наблюдений являлось отсутствие связи Ca_i и CaO (ККр Ca_i / CaO : $-0,26, -0,15, +0,03, -0,24$) при высокой степени совпадения влияния на ПСЭ $\text{Ca}_i / \text{Ca}_i\%$ (ККр: $+0,82, +0,90, +0,74$ и $+0,95$ соответственно), что соответствовало интенсивному освождению Ca_i из своего депо.

В целом в этих наблюдениях, в отличие от представленных выше, была слабой или являлась отрицательной связь роста Ca_i как с другими показателями остеобластов, так и субпопуляциями лейкоцитов.

Так, ККр по ПСЭ $\text{Ca}_i / \text{VitD}$ составляли $-0,36, -0,14, -0,17$ и $+0,08$, а $\text{Ca}_i / \text{ПТГ}$: $-0,13, -0,08, +0,41$ и $-0,65$ соответственно. Одновременно с этим не зафиксирована значимая связь по ПСЭ Ca_i / CaM (ККр: $+0,37, +0,26, -0,02$ и $+0,19$) (см. табл.). Положительная связь влияния Ca_i и влияния субпопуляций лейкоцитов по ПСЭ не превышала ККр $+0,49$ (см. табл.).

Таким образом, по нашему мнению, эти наблюдения могли соответствовать образу преобладания активности местных участников процессов ремоделирования в рамках системы RANK/RANKL/OPG [12] без вовлечения в процесс межсистемных связей.

При сопоставлении РЗБиГП между этими наблюдениями зафиксированы положительные ККр в диапазоне $0,53-0,89$, что свидетельствовало о наличии определенных отличий между ними. Но если использовать в качестве основного образа РЗБиГП № 36, то ККр с ним других наблюдений (№№ 17, 46 и 16) превышал $+0,79$, то есть наиболее полно отражал выявленные общие признаки.

Заключение

Гиперкальциемия в структуре соотношений показателей водно-электролитного обмена может проявляться в составе различных Ca_i -ассоциированных комплексов. В частности, в эти комплексы могут включаться показатели обмена костной ткани. При этом гиперкальциемия может сочетаться по своему влиянию на панель соотношения электролитов в различных комбинациях с такими показателями, как B-cross Laps (маркер лизиса костной ткани) и TRiN (маркер синтеза костной ткани). Одновременно с этим полученные результаты указывают, что в выделенных наблюдениях могут проявляться признаки изменений баланса B-cross Laps и TRiN с высокой силой в комплексе с влиянием Ca_i при сохранении абсолютных значений последнего в пределах нормы. Полагаем, что в этих случаях имеет место выраженное функциональное значение участия Ca_i в комплексе факторов, определяющих изменения структуры лабораторных показателей без значительного количественного роста аналита. Это могло свидетельствовать о росте функционального напряжения адаптивно-приспособительных механизмов, направленных на поддержания физиологического уровня Ca_i , тем самым отнести эти наблюдения к наблюдениям с доклиническими признаками формирующейся патологии и дифференцировать отличающиеся особенности патогенеза возникающих расстройств.

Также, обобщая результаты анализа выделенных наблюдений, можно условно разделить механизмы, участвующие в регуляции костного обмена, на два уровня: местные (на-

пример, RANK / RANKL / OPG) и межсистемные (в частности, с участием субпопуляций лейкоцитов). Если первый уровень (в наших исследованиях рост влияния ремоделирования) слабо коррелировал с влиянием субпопуляций лейкоцитов на этот процесс, то второй, отличавшийся существенными сдвигами баланса остеосинтеза и остеолитизиса, включал в себя признаки активации отдельных субпопуляций лейкоцитов. Причем экспертный анализ позволял оценивать особенности их (лейкоцитов) функциональной активности в персональных наблюдениях. Полагаем, что преобладание процессов ремоделирования больше характерно для местных физиологических процессов обмена костной ткани, в то время как высокозначимое участие межсистемных связей реализуется в условиях возникновения патологических расстройств на организменном уровне (например, травмы, воспаления, нарушения Са и других обменов и др.).

Таким образом, использование предложенного метода визуализации многомерных связей позволяет определять патогенетические особенности кальциевого обмена в индивидуальных случаях, что может способствовать целевому подбору индивидуальной терапии и оценке ее эффективности.

Также выяснение механизмов формирования гиперкальциемии с использованием метода визуализации многомерных связей может способствовать разработке методов лечения и новых фармакологических средств, которые способны будут усиливать регенерацию кости или предотвращать нарушение заживления переломов на фоне различных патологических процессов.

Одновременно с этим, при наличии большой базы данных на электронных носителях, методика визуализации многомерных связей может быть предложена в качестве, по крайней мере, экспресс-метода опознавания отличающихся образов по ПСЭ (РЗБиГП) без определения остеомаркеров и других сложных и дорогостоящих методик определения аналитов, отражающих обмен (B-cross Laps и TRiN, ПТГ, VitD и др.).

Список литературы / References

1. Беляева А. В., Рожинская Л. Я. Гиперкальциемия и гиперкальциемический криз. Справочник поликлинического врача. 2008, № 7, с. 4–7 1. Belyaeva A. V., Rozhinskaya L. Ya. Hypercalcemia and hypercalcemic crisis. Directory of a polyclinic doctor. 2008, No. 7, p. 4–7 (in Russ.).
2. 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. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-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. Medical Advice. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168> (in Russ.).
3. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном 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.).
4. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 2016 Mar 15; 6 (2): 561–601. DOI: 10.1002/cphy.c140071.
5. R. Todd Alexander Emmanuelle Cordat, Régine Chambrey, Henrik Dimke, and Dominique Eladari. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders. J Am Soc Nephrol. 2016 Dec; 27 (12): 3511–3520. Published online 2016 Jul 28. DOI: 10.1681/ASN.2016030305.
6. Okan W, Bastian, Michiel Croes, Jacqueline Alblas, Leo Koenderman, Luke P. H. Leenen and Taco J. Blokhuis. Neutrophils Inhibit Synthesis of Mineralized Extracellular Matrix by Human Bone Marrow-Derived Stromal Cells In Vitro. Front. Immunol., 01 May 2018 Sec. Inflammation <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00945>

7. Roza Khalmuratova, Mingyu Lee, Jong-Wan Park, and Hyun-Woo Shin. Evaluation of Neo-Osteogenesis in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Using a Nasal Polyp Murine Model. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 Mar; 12 (2): 306–321. Published online 2019 Dec 23. DOI: 10.4168/aa.2020.12.2.306.
8. Deniz Ragipoglu, Anne Dudeck, Melanie Haffner-Luntzer, Martin Voss, Jochen Kroner, Anita Ignatius and Verena Fischer. The Role of Mast Cells in Bone Metabolism and Bone Disorders. *Front. Immunol.*, 07 February 2020 Sec. Molecular Innate Immunity <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00163>
9. Carmen Sánchez-González et al. Higher Proportion of Non-1–84 PTH Fragments in Peritoneal Dialysis Patients Compared to Hemodialysis Patients Using Solutions Containing 1.75 mmol/l Calcium/*Front. Physiol.*, 20 November 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01643>
10. Emma Nolan, Ilaria Malanchi. Connecting the dots: Neutrophils at the interface of tissue regeneration and cancer Seminars in Immunology Volume 57, October 2021, 101598. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101598>
11. Thaqif El Khassawna, Alessandro Serra, Christian H. Bucher, Ansgar Petersen, Claudia Schlundt, Ireen Könnecke, Deeksha Malhan, Sebastian Wendler, Hanna

Schell, Hans-Dieter Volk, Katharina Schmidt-Bleek and Georg N. Duda. T Lymphocytes Influence the Mineralization Process of Bone. *Front. Immunol.*, 24 May 2017 Sec. T Cell Biology <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00562>

12. 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; 2 (3): 51–59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59>

Gershtein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinskii N. E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms [literature analysis and own data]. *Advances in Molecular Oncology.* 2015; 2 (3): 5–59 (in Russ.).

Статья поступила / Received 23.12.22
Получена после рецензирования / Revised 12.01.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф. кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-код: 2255–5204

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. Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: ars_nik@mail.ru

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. Отличительные особенности многомерных связей гиперкальциемии, ассоциированной с динамикой маркеров костного обмена. *Медицинский алфавит.* 2023; (4): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-7-12>.

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN: 2255–5204

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. Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

Arseniyev Nikolai A., PhD Med, associate professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: ars_nik@mail.ru

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

²National Medical Research Centre for 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., Arseniyev N. A. Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers. *Medical alphabet.* 2023; (4): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-7-12>.





Конгресс с международным участием

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ - 2023

27-28 апреля 2023 г.

РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ
WWW.EXPODATA.INFO ОБЯЗАТЕЛЬНА!

г. Москва,
ул. Новый Арбат, д. 36