

- Kotlyarov S.N., Kotlyarova A.A. Participation of ABC transporters in lipid metabolism and the pathogenesis of atherosclerosis. *Genes and cells*. 2020; 15(3): 22–8. <https://doi.org/10.23868/202011003>
34. Павлович С.Л. АТФ-связывающие транспортные белки семейства abc (ATP-binding cassette transporters, abc). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2020;(3):5–19. <http://dx.doi.org/10.17076/eb1044>
- Pavlovich S.L. ATP-binding cassette transporters (ATP-binding cassette transporters, abc) family proteins. Nomenclature, structure, molecular diversity, function, participation in the functioning of the xenobiotic biotransformation system. *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2020; (3): 5–19. <http://dx.doi.org/10.17076/eb1044>
35. Peeters L. J. F., Biesen E. A. L., Hohl M., Weber C., van der Vorst E. P. C., Santovito D. Small Things Matter: Relevance of MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2020;11:793. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00793>
36. He S, Wu C, Xiao J, Li D, Sun Z, Li M. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis. *Scand J Immunol*. 2018; 87: e12648. <https://doi.org/10.1111/sji.12648>
37. Panda A. C. Circular RNAs Act as miRNA Sponges. *Circular RNAs: Biogenesis and Functions*. Singapore: Springer. 2018: 67–79. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_6
38. Alkan A. H., Akgül B. Endogenous miRNA Sponges. *miRNomics: MicroRNA Biology and Computational Analysis*. New York, NY: Springer US. 2022; 91–104. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1170-8_5
39. Montalto F. I., De Amicis F. Cyclin D 1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells* 9. 2020;9(12):2648. <https://doi.org/10.3390/cells9122648>
40. Yang L, Yang F, Zhao H, Wang M, Zhang Y. Circular RNA circCHFR Facilitates the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle via miR-370/FOXO1/Cyclin D 1 Pathway. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;16:434–41. <https://doi.org/10.1016/j.mtn.2019.02.028>
41. Yu H, Zhao L, Zhao Y, Fei J, Zhang W. Circular RNA circ_0029589 regulates proliferation, migration, invasion, and apoptosis in ox-LDL-stimulated VSMCs by regulating miR-424-5p/IGF2 axis. *Vascular Pharmacology*. 2020;135:106782. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106782>
42. Guo D., Zhao Y., Wang N., You N., Zhu W., Zhang P., и др. GADD45g acts as a novel tumor suppressor, and its activation suggests new combination regimens for the treatment of AML. *Blood*. 2021;138(6):464–79. <https://doi.org/10.1182/blood.2020088229>
43. Li Y., Wang B. Circular RNA circCHFR downregulation protects against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial injury via regulation of microRNA-15b-5p/growth arrest and DNA damage inducible gamma. *Bioengineered*. 2022; 13(2):4481–92. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2032967>

Статья поступила / Received 20.02.24

Получена после рецензирования / Revised 15.03.24

Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

Ройтман Александр Польевич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии. E-mail: aroitman@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Маркина Надежда Сергеевна, ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии. E-mail: nadezda.s.markina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8458-9702

Долгов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии. E-mail: vvdolgov@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-1537-7444

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Автор для переписки: Ройтман Александр Польевич. E-mail: aroitman@mail.ru

About authors

Roitman Alexander P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Laboratory Immunology. E-mail: a.roitman@mail.ru. ORCID:0000-0003-2592-6857.

Markina Nadezhda S., resident of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in laboratory immunology. Email: nadezda. s. markina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8458-9702.

Dolgov Vladimir V., Doctor of Medical Sciences, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Laboratory Immunology. E-mail: vvdolgov@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-1537-7444

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Roitman Alexander P. E-mail: a.roitman@mail.ru

Для цитирования: Ройтман А.П., Маркина Н.С., Долгов В.В. Возможности точной цитометрии, ПЦР и секвенирования в ранней диагностике активности атеросклероза (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2024; (4): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-7-11>

For citation: Roitman A.P., Markina N.S., Dolgov V.V. Possibilities of flow cytometry, PCR and sequencing in early diagnosis of atherosclerosis activity. *Medical alphabet*. 2024; (4): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-7-11>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-11-17

Кальций–ассоциированные связи маркеров костного обмена на фоне гипокальциемии в персональных наблюдениях

А. В. Соломенников¹, С. Л. Богданова², А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹, А. А. Барыкина¹

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

Использование метода визуализации многомерных связей, как вспомогательного метода в анализе полученных персональных данных лабораторных исследований, существенно повышает их информативность. При этом возникает возможность выявления ведущих факторов, оказывающих влияние на общую структуру соотношений показателей выбранной панели и их «взаимосоотношения» между собой. В настоящей работе представлены результаты обсуждения связей, полученных с использованием метода визуализации многомерных связей в панели соотношений электролитов, демонстрирующих возможности выявления функциональных связей показателей костного обмена и гипокальциемии. При этом авторами впервые, в том числе, приводятся персональные наблюдения, в которых на фоне нормальных показателей кальция фиксируются связи, свидетельствующие о выраженном торможении его функциональной активности. Авторы предполагают, что высоко значимое отрицательное (коэффициент корреляции) влияние кальция на панель соотношений электролитов свидетельствует о проявлении напряженной индивидуальной адаптивной перестройки в сети факторов, участвующих в поддержании физиологических значений иона. Предполагается, что продолжительное преобладание одной из реакций в межсистемных связях может приводить к возникновению тех или иных расстройств костного и кальциевого обмена. Делается заключение, что определение комплекса многомерных связей в индивидуальных случаях позволит не только перифицировать дифференциальную диагностику гипокальциемии, но и выбирать цели для таргетной терапии и последующего контроля эффективности проводимого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипокальциемия, лабораторные показатели остеобластов, визуализация многомерных связей

КОНФИКТ 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, A. A. Barykina¹

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

The use of the method of visualization of multidimensional connections, as an auxiliary method in the analysis of the obtained laboratory data, significantly increases their informativeness. At the same time, it becomes possible to identify the leading factors that influence the overall structure of the ratios of the indicators of the selected panel and their «relationship» with each other. This paper presents the results of a discussion of the connections obtained using the method of visualization of multidimensional connections inside the panel of electrolyte ratios, demonstrating the possibility of identifying functional relationships of bone metabolism and hypocalcemia. At the same time, the authors, including, provide individual observations in which, against the background of normal calcium indicators, relationship are recorded indicating a marked decrease in its functional activity. The authors suggest that a highly significant negative (correlation coefficient) effect of calcium in the integral panel of the electrolyte ratio at its normal values reveal the manifestation of intense individual adaptive adjustment in the network of factors supporting the physiological values of the ion. However, it prolonged predominance can lead to the occurrence of certain disorders, including bone metabolism. It is concluded that the definition of a complex of multidimensional relationships in individual cases will allow not only to personalize the differential diagnosis of hypocalcemia, but also to choose targets for targeted therapy and subsequent monitoring of the effectiveness of the treatment.

KEYWORDS: hypocalcemia, laboratory indicators of osteotransformation, visualization of multidimensional relationships

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

Введение

Гипокальциемия нередко фиксируется как первое и даже единственное проявление различной хронической или скрыто текущей патологии, в том числе и патологии костно-суставной системы [1]. Вместе с тем рентгенологически обнаруживаемые изменения в костной ткани, зачастую, могут отставать от нескольких месяцев до года от лабораторных признаков патологии.

Определение остеомаркеров так же широко используют для оценки кальциевого обмена и обмена костной ткани. Однако использование этих маркеров ограничено отсутствием оценки их функциональной значимости в комплексе с другими переменными в индивидуальных случаях, что существенно усложняет интерпретацию получаемых данных [2].

Вышеуказанное обосновывает актуальность продолжения совершенствования методов оценки результатов индивидуальной лабораторной диагностики нарушений обмена костной ткани и оценки эффективности проводимой терапии.

Цель исследования

Повышение информативности получаемых лабораторных данных в персональных наблюдениях у пациентов с патологией костно-суставной системы на основе использования метода визуализации многомерных связей.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании использованы результаты определения лабораторных показателей 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

(НСТ-гематокрит; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците) были взяты из результатов их определения на аппарате Sysmex XN 1000. Электролиты (Na, K, Ca ионизированный (Cai) определяли с использованием анализатора AVL9180. Для определения показателей фосфатов (F), хлора (Cl), CaO (Ca общего), Kr (креатинин), Ur (мочевина) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме использовали аппарат Beckman Coulter AU480. ПТГ (паратиреоидный гормон), TP1NP (маркер остеосинтеза), B-cross Laps (маркер остеолизиса), VitD (витамин D), ОК (остеокальцин) 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 совпадения отличительных особенностей влияния определявшихся показателей на структуру соотношений в «интегральной» (общей, конечной) панели выбранных параметров, что демонстрировало силу их участия в формировании межсистемных связей [3, 4]. В настоящей работе для построения панели соотношений электролитов (ПСЭ) использовали показатели НСТ, МСНС, Na, K, CaO, F, Cl, Kr, Ur плазмы. Было использовано построение двухслойной «нейронной сети» соотношений показателей, что давало в конечном счете 630 «опорных точек» в индивидуальной панели для использования в последующих расчетах коэффициентов корреляции (ККр) [3, 4].

Одновременно с этим использованный метод позволял сопоставлять в индивидуальных наблюдениях особенности влияния на панель соотношений каждого определявшегося показателя и сопоставлять особенности ее (ПСЭ) «деформации» под влиянием каждого фактора и определять степень (ККр) совпадения между ними [3, 4]. Предполагалось,

что высокая степень совпадения структурных особенностей формирования «деформации» выбранной панели (ККр) на фоне роста выбранных показателей соответствует их участию в едином механизме возникающих расстройств, то есть визуализирует ведущий комплекс многомерных связей ассоциированных с влиянием на ПСЭ анализируемого параметра [3, 4].

По М. Б. Славину (1989), для подтверждения знака коэффициента корреляции при $n > 350$ 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 $r [r = \text{ККр}^2 * 100\%]$ между сравниваемыми ПСЭ превышают 50%) – степень совпадения высокой силы. Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты

После предварительного просмотра полученных результатов из всего массива ($n=82$) были выбраны наблюдения, в которых абсолютные значения Ca_i были ниже $M-G$ ($M=1,20 \text{ mmol/L}$, $G=0,06$; $M-G=1,14 \text{ mmol/L}$; $n=9$). Из них выбрали те случаи, в которых влияние на ИнПСЭ (интегральная ПСЭ) Ca_i высоко значимо ($\text{ККр} > [0,7]$) так же совпадало с влиянием на нее (ПСЭ) $B\text{-cross Laps}$ и (или) TP1N ($n=3$; №№ 5, 30, 31), что могло свидетельствовать о высокой сопряженности в этих наблюдениях формирования гипокальциемии во взаимосвязи с особенностями костного обмена.

Так же обращали на себя внимание и были выделены наблюдения со значениями Ca_i в пределах $M \pm G$, но отличавшихся высокими отрицательными значениями проявления влияния Ca_i ($\text{ККр} < -0,7$; $n=7$) в ИнПСЭ, что требовало своего анализа в рамках заявленной цели. Поскольку после проведенной кластеризации в матричной таблице отражаются ККр соответствующие степени положительного влияния каждого фактора на ПСЭ, то наблюдения с отрицательными значениями ККр в ИнПСЭ могли соответствовать выраженному «смещению» баланса активности/торможения в сторону последнего и являлись противоположным

фиксируемым проявлениям активности анализируемого анализата (в настоящей работе Ca_i).

Таким образом значимые отрицательные значения ККр свидетельствовали о преобладании в межсистемных связях факторов, способствующих значимому снижению его (Ca_i) функциональной роли в балансе формирования «интегральной» ПСЭ и при нормальных абсолютных значениях (преобладание механизмов, направленных на подавление Ca_i зависимых эффектов).

При этом только в 3-х из $n=9$ ($\text{Ca}_i \text{ ККр} < -0,7$ в ИнПСЭ) фиксировали межсистемные связи этих отличий (высокое влияние снижения функциональной активности Ca_i) в сочетании с влиянием на ИнПСЭ $B\text{-cross Laps}$ и (или) TP1N .

Таким образом предварительный анализ позволял выделить из всего массива наблюдения, в которых Ca_i демонстрировал высокую динамическую связь с показателями костного обмена на фоне его низких значений и (или) преобладания механизмов, направленных на снижение его функциональной значимости в формировании ПСЭ межсистемных связей.

Такое предварительное избирательное выделение отвечало основной цели настоящего исследования – выявлению и анализу наблюдений, в которых признаки гипокальциемии могли сочетаться с особенностями костного обмена.

Персональный анализ многомерных связей выделенных наблюдений с низкими значениями Ca_i (табл. 1).

Результаты определения Ca_i пациента № 30 фиксировали снижение этого показателя в плазме значительно ниже $M-G$ ($1,11 \text{ mmol/L}$), при этом демонстрируя высоко значимое положительное влияние на ИнПСЭ ($\text{ККр}: +0,90$). Этот «парадокс» мог быть оправдан значимым напряжением комплекса механизмов, направленных на «восстановление» физиологического уровня Ca_i . Так, в этом наблюдении комплекс Ca_i связей включал в себя сильные положительные связи с ростом активности VitD ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{VitD}: +0,93$), влияние на ПСЭ CaO ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{CaO}: +0,94$) с реабсорбцией иона в почках ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{Ca}_{\text{мочи}}: -0,96$). При этом зафиксирована высокая положительная связь $\text{Ca}_i/\text{TP1NP}$ ($\text{ККр}: +0,87$) и отрицательная $\text{Ca}_i/B\text{-cross Laps}$ ($\text{ККр}: -0,95$), т.е. преобладание процессов остеосинтеза. Этим процессам соответствовала и отрицательная связь по ПСЭ Ca_i и ПТГ ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{ПТГ}: -0,91$), Ca_i и ЩФ ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{ЩФ}: -0,92$), Ca_i и ОК ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{ОК}: -0,87$), Ca_i и F ($\text{ККр } \text{Ca}_i/\text{F}: -0,82$).

Таблица 1

Распределение значений коэффициентов корреляции (ККр) в матричной таблице совпадения особенностей трансформации панели соотношений электролитов (ПСЭ) анализируемых показателей у пациентов с низкими значениями Ca_i

Инд №	№ 30			№ 31			№ 5		
	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i
интегр		1,00	0,90		1,00	-0,86		1,00	-0,87
$\text{Ca}_i \text{ mmol/L}$	1,11	0,90	1,00	1,12	-0,86	1,00	1,13	-0,87	1,00
Ca общ mmol/L	2,37	0,93	0,94	2,42	-0,93	0,81	2,34	-0,97	0,93
F mmol/L	1,53	-0,95	-0,82	1,66	-0,83	0,73	1,33	-0,96	0,80
ЩФ U/L	172	-0,97	-0,92	168	-0,89	0,80	170	0,82	-0,96
$B\text{-cross Laps ng/mL}$	0,78	-0,98	-0,95	0,55	-0,82	0,83	0,46	0,71	-0,91
TP1NP ng/mL	149,5	0,71	0,87	247	-0,76	0,91	92,3	0,68	-0,89
VitD ng/mL	28,43	0,98	0,93	11,0	-0,86	0,79	8,43	0,80	-0,90
ПТГ ng/mL	26,9	-0,97	-0,91	27,5	0,80	-0,93	65,9	-0,77	0,92
ОК ng/mL	136	-0,96	-0,87	48,1	-0,93	0,80	36,0	0,81	-0,95
$\text{Ca}_{\text{мочи}} \text{ mmol/L}$	0,86	-0,87	-0,96	2,0	-0,92	0,95	1,09	0,88	-0,94

Таблица 2

Распределение значений коэффициентов корреляции (ККр) в матричной таблице совпадения особенностей трансформации панели соотношений электролитов (ПСЭ) анализируемых показателей у пациентов с высоко значимым отрицательным показателем влияния Ca_i в комплексе межсистемных связей при его нормальных значениях

Инд №	№ 49				№ 10				№ 7		
	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i	ККр по ПСЭ B-cross Laps	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i	ККр по ПСЭ TP1NP	Знач показ	ККр по ПСЭ интегр	ККр по ПСЭ Ca_i
интегр		1,00	-0,97	0,96		1,00	-0,92	0,95		1,00	-0,77
Ca_i mmol/L	1,23	-0,97	1,00	-0,91	1,20	-0,92	1,00	-0,89	1,15	-0,77	1,00
Ca общ mmol/L	2,43	-0,90	0,92	-0,89	2,53	-0,88	0,90	-0,93	2,41	-0,96	0,84
F mmol/L	1,51	0,85	-0,81	0,92	1,91	-0,85	0,84	-0,79	1,87	-0,91	0,67
ЩФ U/L	233	0,89	-0,83	0,93	237,5	0,96	-0,97	0,96	236	-0,95	0,80
B-cross Laps ng/mL	2,3	0,96	-0,91	1,00	1,58	-0,88	0,89	-0,80	2,14	-0,90	0,82
TP1NP ng/mL	778,1	-0,84	0,91	-0,77	1005	0,95	-0,89	1,00	758,4	-0,79	0,93
VitD ng/mL	24,9	-0,95	0,92	-0,97	11,3	-0,92	0,93	-0,92	11,9	-0,91	0,79
ПТГ ng/mL	24,4	0,91	-0,89	0,95	24,0	0,93	-0,98	0,92	23,0	0,84	-0,93
OK ng/mL	140,9	0,91	-0,86	0,95	118,1	0,92	-0,95	0,96	107,9	-0,89	0,85
$\text{Ca}_{\text{мочи}}$ mmol/L	1,35	0,99	-0,96	0,93	1,0	-0,96	0,96	-0,94	1,75	-0,95	0,89

Таким образом в этом случае можно констатировать, что гипокальциемия была «спровоцирована» связыванием Ca_i в процессах остеосинтеза на фоне нарастания интенсивности всасывания Ca_i в ЖКТ с участием VitD и его (Ca_i) реабсорбции в почках, снижения активности ПТГ. Вместе с тем рост влияния Ca_i при снижении F позволяет предполагать усиление активности фактора роста фибробластов 23 (FGF23).

Данные полученные у пациента № 31 отличало не только высокое отрицательное значение $\text{Ca}_i/\text{ИнПСЭ}$ (ККр:-0,86), но и низкое фактическое значение Ca_i (1,12 mmol/L). В этом наблюдении в ИнПСЭ высоко значимо «отражались» отрицательной величиной влияние, как TP1N (ККр:-0,76), так и B-cross Laps (ККр:-0,82). При этом снижение влияния Ca_i на ИнПСЭ сопровождалось снижением проявлений активности накопления CaO и F (ККр:-0,93 и -0,83), ЩФ (ККр:-0,89), ОК (ККр:-0,93), что подтверждало в этом случае торможение процессов ремоделирования. Так же в этом наблюдении зафиксировано снижение активности VitD (ККр:-0,86) и потерь Ca_i с мочой (ККр:-0,92), рост влияния ПТГ (ККр:+0,80).

Таким образом в наблюдении № 31 фиксировали снижение уровня Ca_i на фоне торможения ремоделирования, сопровождавшегося снижением активности всасывания иона в ЖКТ, усилением его реабсорбции из мочи и проявлением гипокальциемического эффекта ПТГ.

Высокое отрицательное значение влияния Ca_i на ИнПСЭ (ККр:-0,87) и низкое абсолютное значение катиона (1,13 mmol/L) зафиксировано и в наблюдении № 5. B-cross Laps и TP1N в этом случае демонстрировали совместное выраженное совпадение с ИнПСЭ (ККр:+0,71 и +0,68), что могло свидетельствовать о преобладании влияния процессов ремоделирования. Одновременно с этим в ИнПСЭ с высокой силой проявлялись влияния CaO (ККр:-0,97), F (ККр:-0,96), ПТГ (ККр:-0,77), ЩФ (ККр:+0,82), ОК (ККр:+0,81), VitD (ККр:+0,80) при «нарастающих» потерях Ca с мочой (ККр:+0,88).

Таким образом в этом наблюдении определяется выраженное потребление плазменного Ca в процессах ремоделирования. Отрицательное «сочетание» влияния на ИнПСЭ VitD и Ca_i при снижении активности влияния ПТГ и Ca_i могло свидетельствовать о накоплении в данном случае

не активной формы VitD (25 (ОН) D3) сопровождавшемся усилением потерь Ca с мочой.

Персональный анализ многомерных связей выделенных наблюдений с высоко значимыми отрицательными значениями ККр влияния Ca_i на ИнПСЭ при его (Ca_i) абсолютных значениях, не выходящих за пределы нормальных значений (снижение функциональной активности иона) (табл. 2).

В этом ряду наиболее значимо снижение функциональной активности при нормальных значениях Ca_i (1,23 mmol/L) проявлялось в наблюдении № 49 (ККр:-0,97). Высокое отрицательное значение Ca_i в ИнПСЭ сочеталось с проявлениями в ней (ИнПСЭ) ККр B-cross Laps (ККр:+0,96) и TP1N (ККр:-0,84), что свидетельствовало о преобладании процессов остеолитического на фоне абсолютных значений аналита, не выходящих за «рамки» $\text{M} \pm \text{G}$.

При этом B-cross Laps-ассоциированный комплекс включал в себя значимые связи по ПСЭ B-cross Laps/ CaO (ККр B-cross Laps/ CaO :-0,89), B-cross Laps и F (ККр B-cross Laps/ F:+0,92), VitD (ККр B-cross Laps/VitD: -0,97), ПТГ (ККр B-cross Laps/ПТГ:+0,95), ОК (ККр B-cross Laps/ОК:+0,95), ЩФ (ККр B-cross Laps/ЩФ: +0,93) и $\text{Ca}_{\text{мочи}}$ (ККр B-cross Laps/ $\text{Ca}_{\text{мочи}}$: +0,93).

Таким образом, структуру сформировавшихся Ca_i -ассоциативных связей пациента № 49 можно было характеризовать следующим образом: высоко значимое снижение функциональной роли Ca_i -ассоциативных связей в формировании ИнПСЭ при нормальных значениях иона. Основными механизмами, определявшими снижение его (Ca_i) влияния на межсистемные связи в ИнПСЭ, являлись снижение проявлений активности VitD (всасывание Ca_i в ЖКТ) и усиление потерь иона с мочой.

Поскольку основной известной «целью» ПТГ 1–84 является увеличение Ca плазмы за счет усиления остеолитического через активацию остеокластов, соответственно блокирование этой функциональной связи могло осуществляться в этом наблюдении за счет торможения активности последних отрицательной связью остеокластов и фрагментов распада коллагена на фоне опережающих потерь Ca_i с мочой и низкой активности почечной 1 α гидроксилазы.

Наблюдение № 10 демонстрировало высоко значимое отрицательное «проявление» роста влияния Ca_i в ИнПСЭ (ККр: $-0,92$), при его абсолютных значениях в пределах $\text{M}\pm\text{G}$ ($1,20 \text{ mmol/L}$). Так же в этом наблюдении зафиксировано отрицательное значение в ИнПСЭ B-cross Laps (ККр: $-0,88$) и положительное TP1N (ККр: $+0,95$).

При этом в наблюдении № 10 TP1N высоко значимо по ПСЭ отрицательно совпадало с влиянием CaO (ККр TP1N/ CaO : $-0,93$), F (ККр TP1N/F: $-0,79$), VitD (ККр TP1N/VitD: $-0,92$) и положительно с ПТГ (ККр TP1N/ПТГ: $+0,92$), ОК (ККр TP1N/ОК: $+0,96$), ЩФ (ККр TP1N/ЩФ: $+0,96$). На этом фоне фиксировали снижение потерь Ca с мочой (ККр $\text{Ca}_{\text{мочи}}$ /TP1N: $-0,94$).

Таким образом, обобщая структуру распределения значений ККр пациента № 10, можно прийти к выводам, что в этом наблюдении снижение функциональной активности Ca_i в плазме связано с его интенсивным потреблением в процессах кальцификации матрикса кости (снижение влияния Ca_i , CaO , F), подтверждаемым ростом активности ОК и ЩФ. При этом зафиксировано снижение активности VitD (всасывания Ca в ЖКТ), частично компенсируемое активностью реабсорбции Ca в почках. Рост влияния ПТГ мог стимулироваться снижением влияния Ca_i плазмы, но, по нашему мнению, накапливался (ПТГ) в мало активной форме.

Следующими для анализа были выбраны результаты, полученные в наблюдении № 7, в котором, несмотря на близкие к средним в массиве значению показателя Ca_i ($1,15 \text{ mmol/L}$), его «проявление» в «интегральной» ПСЭ достигало ККр: $-0,77$. На фоне снижения функционального влияния на ИнПСЭ Ca_i , так же на трансформацию этой панели оказывало выраженное влияние динамика B-cross Laps (ККр: $-0,90$) и TP1N (ККр: $-0,79$), т.е. торможение остеообмена.

В этом наблюдении торможение функционального влияния Ca_i реализовывалось на фоне снижения признаков накопления CaO , F и ОК (ККр: $-0,96$, $-0,91$ и $-0,89$), активности ЩФ и VitD (ККр: $-0,95$ и $-0,91$), потерь Ca с мочой (ККр: $-0,95$). ПТГ и в этом наблюдении (№ 7) демонстрировал рост влияния на ИнПСЭ (ККр: $+0,84$) при отрицательной корреляции с Ca (ККр Ca /ПТГ: $-0,93$).

Таким образом и в этом наблюдении (№ 7) на фоне торможения остеообмена отмечалась отрицательная динамика в кластерной группе по F, ОК и активности ЩФ на фоне снижения активности VitD. Рост проявления влияния в ИнПСЭ ПТГ, при его гипокальциемическом эффекте, аналогично предыдущему наблюдению, мог соответствовать низкой активности гормона.

Обсуждение полученных результатов

Стремление к поддержанию уровня Ca_i плазмы в пределах физиологических значений – одна из «приоритетных задач» участников кальциевого обмена, поскольку даже незначительные отклонения этого показателя оказывают выраженное влияние на функционирование органов и тканей всего организма [1]. Учитывая указанное, становится понятным формирование в ходе филогенеза сложной сети регуляции кальциевого обмена, включающей большое количество факторов, объединенных между собой, как прямыми, так и обратными связями, в том числе, и факторов, регулирующих костный обмен.

Нами зафиксирована возможность как положительных, так и отрицательных значений ККр высокой силы влияния динамики Ca_i на ИнПСЭ при гипокальциемии в индивидуальных случаях. Если в первом случае (положительное значение ККр) можно констатировать преобладание механизмов, направленных на восстановление физиологического уровня иона (наблюдение № 30), то во втором – преобладание в балансе факторов, способствующих его снижению. При этом признаки снижения функциональной значимости накопления Ca_i в межсистемных связях может обнаруживаться и при нормальных значениях последнего.

При дальнейшем обсуждении полученных результатов следует учитывать несколько возможных вариантов функционального ответа в рамках динамики конкретного анализита без значимых изменений его количественных значений:

1. Изменения его активности за счет молекулярно-структурных преобразований, частично меняющих биологические свойства анализита
2. Изменения чувствительности клеток и тканей к его действию
 - а) наличие агонистов/антагонистов
 - б) изменения экспрессии чувствительных рецепторов клеток-эффекторов
3. Изменения активности систем, участвующих в его метаболизме и выведении (изменение периода его циркуляции)
4. Изменения активности систем, так же способных участвовать в поддержании оптимального уровня «целевого» витального показателя, но непосредственно не зависящих от активности анализируемого параметра.
5. Комплексные изменения структуры многомерных связей, сочетающие вышеперечисленные причины в различных комбинациях.

Таким образом количественное значение того или иного лабораторного показателя не всегда совпадает с проявлением его известных функциональных свойств. Более того, может меняться не только функциональная активность на «количественную единицу» фактора, но и качественно меняться его биологические свойства. По нашему мнению, приведенный выше персональный анализ выделенных наблюдений с использованием метода визуализации многомерных связей хорошо иллюстрирует эти положения.

Так, эндокринной оси «кальций – витамин D – паратиреоидный гормон» отводится центральное значение в регуляции уровня плазменного Ca . При этом, если VitD в форме кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) способствует всасыванию Ca в кишечнике, то ПТГ способен активировать процессы остеолизиса, тем самым «восполняя» общесистемный дефицит иона. Однако не столь однозначно это выглядит в «свете» результатов, полученных с использованием метода определения многомерных связей.

Так, на фоне признаков гипокальциемии влияние VitD могло способствовать, как накоплению Ca_i в плазме, так и его снижению (наблюдение № 5). Последнее, по нашему мнению, могло свидетельствовать о накоплении в крови малоактивной формы витамина. Известно, что в проксимальных почечных канальцах $25(\text{OH})\text{D}_3$ гидрок-

силируется 25(OH)D3 1 α гидроксилазой (CYP27B1), что приводит к образованию 1,25(OH)2D3, который отвечает за известные биологические эффекты VitD. Таким образом можно полагать, что в наблюдении № 5 гипокальциемии могло способствовать снижение активности CYP27B1 [5]. Снижению активности 1 α гидроксилазы могло способствовать снижение активности ПТГ, что, в свою очередь, могло сопровождаться увеличением потерь Ca²⁺ с мочой. Отметим, что в этом наблюдении фиксировали торможение процессов ремоделирования костной ткани.

Так же неоднозначно проявлял свою активность и ПТГ. Рост его влияния во всех выделенных наблюдениях отрицательно коррелировал с влиянием VitD, что подтверждало известную обратную связь накопления этих аналитов [6].

Однако его (ПТГ) связь по характеру влияния на ПСЭ с маркерами остеосинтеза и остеолитического процесса могла проявляться по-разному. Так, по своему влиянию на ПСЭ рост ПТГ мог соответствовать как процессам остеолитического, так и остеосинтеза. Эти отличия хорошо иллюстрируют, например, данные, полученные в наблюдениях № 49 (остеолитический) и № 10 (остеосинтез). При этом в обоих случаях влияние ПТГ на интегральную ПСЭ превышало +0,90.

Исследования последних лет указывают на то, что один или несколько фрагментов деградации ПТГ обладают дискретной биологической активностью и что некоторые из этих пептидов могут не просто представлять собой неактивные продукты. Так, метаболизм ПТГ(1–84) может сопровождаться усиленным протеолизом NH₂ – конца ПТГ с образованием NH₂ – укороченных пептидных фрагментов. Эти фрагменты неспособны эффективно связываться с PTH1R (рецептор ПТГ) и инициировать передачу сигнала [7].

В то же время образующийся ПТГ (1–34) способен оказывать анаболический эффект на костную ткань за счет ингибирования экспрессии склеростина остеобlastами, тем самым усиливая остеобlastогенез. Склеростин препятствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (прогениторных клеток), блокируя в них Wnt/ β -катенин-сигнальный путь [8].

В отдельных наблюдениях (№ 49 и № 30) влияние B-cross Laps (остеолитический) по ПСЭ совпадало со снижением функциональной активности Ca²⁺ (снижение высвобождения Ca в ходе остеолитического). Полагаем, что это могло свидетельствовать о реализации отрицательной обратной связи накапливающихся фрагментов деградации коллагена типа I и активности остеокластов. Эти фрагменты способны через рецептор коллагена LAIR-1, тормозить активность последних [9].

Отложение Ca в костной ткани осуществляется в форме гидроксиапатита т.е. связи с F (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Исходя из этого можно предполагать, что динамика Ca и F должна положительно коррелировать, как в процессах остеосинтеза, так и остеолитического. Этому положению полностью соответствуют связи наблюдений № 31, № 5, № 10 и № 7. Однако в наблюдениях № 30 и № 49 это правило не соблюдается. Полагаем, что в этих случаях (№ 30 и № 49) имеют важное значение изменения накопления и активности фактора FGF23. FGF23 представляет собой 32-kDa пептид,

секретируемый в циркуляцию остеобlastами, остеобlastами и остеокластами в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола. FGF23 обладает фосфатурическим эффектом и вызывает избирательное снижение F сыворотки [10].

Оставались не во всех выделенных наблюдениях понятными связи ОК и ЩФ с другими показателями обмена. Необходимо отметить, что высоко значимые совпадения (ККр) по ПСЭ ЩФ и маркеров обмена дают нам основание полагать, что в этих случаях динамика ее функциональной активности отражает преимущественно активность специфической костной ЩФ [11].

Во всех выделенных наблюдениях ОК и ЩФ оказывали «синхронное» влияние на ПСЭ, что свидетельствовало об их едином участии в механизмах формирующихся отклонений. Известна важная роль «совместного» участия ОК и ЩФ на начальных этапах кальцификации образующегося коллагена I (TP1N) *de novo*. Этому положению отвечали наблюдения № 5, № 7, № 10 и № 31 и не соответствовали № 30 и № 49. Последнее, по нашему мнению, требует проведения дополнительных исследований.

В связи с указанным выше полагаем, что высоко значимое влияние Ca²⁺ на интегральную ПСЭ и при его нормальных значениях свидетельствует, по нашему мнению, проявлению напряженной индивидуальной адаптивной перестройки в сети факторов для поддержания физиологических значений иона. Однако ее продолжительное преобладание может приводить в перспективе к возникновению тех или иных расстройств, в том числе, косного обмена.

Закключение

Таким образом использование метода визуализации многомерных связей, как вспомогательного метода в анализе полученных данных лабораторных исследований, существенно повышает их информативность. При этом возникает возможность выявления ведущих факторов, оказывающих влияние на общую «структуру» выбранной панели и их «взаимоотношения» между собой. На основании этого «визуализируется» комплекс ассоциированных связей оцениваемого показателя и появляется возможность построения общей парадигмы возникающих расстройств в индивидуальных наблюдениях.

Эти положения находят свое подтверждение, в частности, при применении указанной методики в оценке взаимосвязей показателей костного обмена при гипокальциемии. По нашему мнению, определение комплекса многомерных связей в индивидуальных случаях позволит не только персонализировать дифференциальную диагностику, но и «выбирать» цели для таргетной терапии и последующего контроля эффективности проводимого лечения.

Список литературы / References

1. Лукьянчиков В.С. Гипокальциемия. РМЖ. 2013;28:1429. Lukyanchikov V.S. Hypocalcemia. breast cancer. 2013;28:1429 (in Russ.).
2. Matthew B. Greenblatt, Joy N. Tsai and Marc N. Wein Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease/Clin Chem. 2017 Feb; 63(2): 464–474. Published online 2016 Dec 9. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
3. 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/10.21518/2079-701X2019-6-164-168>.

- 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/10.21518/2079-701X2019-6-164-168> (in Russ.).
4. 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.).
5. Vaishali Veldurthy, Ran Wei, Leyla Oz, Puneet Dhawan, Yong Heui Jeon, and Sylvia Christakos. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / *Bone Res*. 2016; 4: 16041. Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1038/boneres.2016.41
6. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D / *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
7. Peter A. Friedman, and William G. Goodman. PTH(1–84)/PTH(7–84): a balance of power *American Journal of Physiology-Renal Physiology* Vol. 290, No. 5 01 MAY 2006 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2005>
8. Дыдыкина И. С., Веткова Е. С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани / *Науч-практич ревматол* 2013; 51(3): 296–301

- Dydykina I. S., Vetkova E. S. Sclerostin and its role in the regulation of bone tissue metabolism / *Scientific-practical rheumatol* 2013; 51(3): 296–301 (in Russ.).
9. Iris Boraschi-Diaz, John S. Mort, Dieter Brömmle, Yotis A. Senis, Alexandra Mazharian, Svetlana V. Komarova. Collagen type I degradation fragments act through the collagen receptor LAIR-1 to provide a negative feedback for osteoclast formation / *Bone Volume 117*, December 2018, Pages 23–30 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.006>
10. Ильин А. В., Арбузова М. И. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного паратиреоза / *Остеопороз и остеопатия*. 2013;16(3):20–27. <https://doi.org/10.14341/osteo2013320-27>
- Ilyin A. V., Arbuzyova M. I. Fibroblast growth factor 23 and Klotho protein in the pathogenesis of secondary parathyroidism / *Osteoporosis and osteopathy*. 2013;16(3):20–27. <https://doi.org/10.14341/osteo2013320-27> (in Russ.).
11. Ellis E. Golub and Kathleen Boesze-Battag. The role of alkaline phosphatase in mineralization / *Current Opinion in Orthopaedics* 2007, 18:444–448

Статья поступила / Received 30.01.24
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24
Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф., кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-код: 2255–5204. AuthorID: 1054258. ORCID: 0009-0009-6284-9206

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

Барыкина Александра Андреевна, учащаяся. E-mail: aleksandra.barykina@spcpu.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

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN code: 2255–5204. AuthorID: 1054258. ORCID: 0009-0009-6284-9206

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

Arseniev Nikolay A., PhD Bio Sci, associate professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: ars_nik@mail.ru

Barykina Alexandra A., student. E-mail: aleksandra.barykina@spcpu.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

Для цитирования: Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А., Барыкина А. А. Кальций-ассоциированные связи маркеров костного обмена на фоне гипокальциемии в персональных наблюдениях. *Медицинский алфавит*. 2024; (4): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-11-17>

For citation: Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A., Barykina A. A. Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers. *Medical alphabet*. 2024; (4): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-11-17>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-17-21

CA–125 в популяционном скрининге и персонализированном мониторинге

Н. А. Ковязина¹, Н. А. Алхутова¹, О. Л. Жижина², С. С. Алексанин

¹ФГБУ «Всесоюзный Центр Экстренной и Радиационной Медицины им. А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Повышенный уровень СА-125 в подавляющем большинстве случаев связан с патологическим процессом различной локализации, онкологической и неонкологической этиологии. Обнадеживающие данные о клинической информативности СА-125 и простота его лабораторного определения являются поводом для многолетней дискуссии об использовании этого маркера не только для оценки динамики течения рака яичников, но и в популяционном скрининге, а также при персонализированном наблюдении за состоянием здоровья женщин. В статье обосновано включение СА-125 в алгоритмы персонализированного наблюдения за состоянием здоровья женщин и современные аспекты постаналитической оценки результатов тестирования: оценка неопределенности измерения, выявление достоверной динамики между последовательными результатами и использование нескольких границ принятия клинического решения. Предложена форма развернутого отчета о выполненном лабораторном исследовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СА-125, постаналитическая оценка, неопределенность измерения, отчет о лабораторном исследовании.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.