

Функциональная активность тканевых эозинофилов и костный обмен в персональных наблюдениях

А. В. Соломенников, Н. А. Арсениев, А. А. Барыкина, И. В. Янкина

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

Резюме

На основе результатов анализа лабораторных данных 82-х пациентов с патологией костно-суставной системы при использовании метода визуализации многомерных связей авторы демонстрируют возможность дифференцированного определения влияния эозинофилов на костный обмен в персональных наблюдениях. При этом используя в расчетах панели соотношений лейкоцитов и показателей водно-электролитного обмена авторы приходят к выводу о возможности дифференцировать количественное перераспределение субпопуляций лейкоцитов в циркулирующей крови и их функциональную активность в тканях. Этот вывод обосновывается известными литературными данными. Установлено, что наиболее частым «образом» является участие эозинофилов в процессах остеосинтеза. При этом остеосинтетическая активность эозинофилов устойчиво сопровождается положительной связью с активностью базофилов. Однако, в отдельных наблюдениях, влияние эозинофилов на остеосинтез на межсистемном уровне может подавляться альтернативными механизмами, например, с участием нейтрофилов. При этом среди выделенных пациентов с высоким влиянием эозинофилов на показатели водно-электролитного обмена наиболее часто встречались пациенты с нормальными абсолютными значениями лейкоцитов в клиническом анализе крови, но значимыми изменениями ассоциированных связей в панели соотношений электролитов. По мнению авторов предлагаемый способ определения отличительных функциональных свойств тканевых лейкоцитов в индивидуальных наблюдениях может быть использован в линейных ЛПУ на основании полученных результатов рутинных показателей крови. Полученные «образы» многомерных связей хорошо отличимы друг от друга и могут стать началом создания «базы знаний» (библиотеки), которую в дальнейшем можно использовать для опознания установленных ранее типовых «образов» в рутинной работе специалистов и выбора «целей» для таргетной фармакологической коррекции в индивидуальных случаях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тканевые эозинофилы, костный обмен, экспертно-аналитическая система

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional activity of tissue eosinophils and bone metabolism in personal observations

A. V. Solomennikov, N. A. Arseniev, A. A. Barykina, I. V. Yankina

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Based on the results of the analysis of laboratory data of 82 patients with pathology of the musculoskeletal system using the method of visualization of multidimensional relationships, the authors demonstrate the possibility of differentiated determination of the effect of eosinophils on bone metabolism in personal observations. At the same time, using in the calculations the panels of leukocyte ratios and water-electrolyte metabolism indicators, the authors come to the conclusion about the possibility of differentiating the quantitative redistribution of leukocyte subpopulations in circulating blood and their accumulation and activity in tissues. This conclusion is substantiated by known literature data. It has been established that the most frequent "image" is the participation of eosinophils in osteosynthesis processes. In this case, the osteosynthetic activity of eosinophils is consistently accompanied by a positive relationship with the activity of basophils. However, in some observations, the effect of eosinophils on osteosynthesis at the intersystem level can be suppressed by alternative mechanisms, for example, with the participation of neutrophils. At the same time, among the selected patients with a high influence of eosinophils on the parameters of water-electrolyte metabolism, the most common were patients with normal absolute values of leukocytes in a clinical blood test, but significant changes in associated relationships in the panel of electrolyte ratios. According to the authors, the proposed method for determining the distinctive functional properties of tissue leukocytes in individual observations can be used in linear healthcare facilities based on the obtained results of routine blood parameters. The obtained "images" of multidimensional connections are clearly distinguishable from each other and can become the beginning of the creation of a "knowledge base" (library), which can be further used to identify previously established typical "images" in the routine work of specialists and to select "targets" for targeted pharmacological correction in individual cases.

KEYWORDS: tissue eosinophils, bone metabolism, expert-analytical system

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

Введение

Нарушения и хронические болезни костно-мышечной системы являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире. При лечении этой патологии специалисты, в основном, уделяют внимание снятию симптоматики клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата при отсутствии эффективных средств достижения полноценной реабилитации [1]

Разработка и создание эффективных фармакологических средств связано со сложностью патогенеза этих заболеваний, большого числа факторов, участвующих

в регуляции костного обмена, как на местном, так и межсистемном уровне, часто под влиянием особенностей формирования коморбидных заболеваний и их фармакотерапии, что необходимо учитывать в этих исследованиях. Поэтому продолжение определения значения динамики отдельных лабораторных показателей и связь между ними в формировании этой патологии в индивидуальных случаях остается актуальной задачей диагностики, разработки целевых эффективных фармакологических средств для дифференцированного выбора целей таргетной терапии.

В последние годы была продемонстрирована возможность участия в процессах обмена костной ткани различных субпопуляций лейкоцитов крови. Одной из таких субпопуляций, способных оказывать влияние на костный обмен являются эозинофилы (ЕО) [2].

Вместе с тем оценка их роли в поддержании нормального структурного гомеостата и формирования патологии опорных тканей остается до конца не изученной. С открытием и изучением важного значения в формировании и поддержании физиологических и патологических изменений отличительных функциональных свойств т.н. резидентных тканевых лейкоцитов, возникла необходимость дифференцированного определения их активности в тканях. Однако методика оценки свойств резидентных лейкоцитов (выделение и секвенирование РНК отдельных клеток; scRNA-seq технология) доступна только для специализированных научных лабораторий, требует сложной аппаратуры и дорогостоящих реактивов, участия специалистов [3].

Исходя из этого нами было предложено для выявления и дифференцированной оценки функциональной активности ЕО костной ткани использовать метод визуализации многомерных связей по рутинным показателям цельной крови [4].

Цель исследования

Оценка возможности использования метода визуализации многомерных связей в дифференцированном определении отличающихся функциональных связей резидентных эозинофилов с показателями костного обмена в персональных наблюдениях.

Материалы и методы исследований

Материал исследования основан на результатах архивных данных обследования 82-х пациентов (№№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г.И. Турнера. Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN 1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na (натрия), K (калия), CaO (кальция общего), Ca_i (кальция ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K_г (креатинина), Ur (мочевины), которые определялись с использованием анализаторов AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter. TP1NP (маркер остеосинтеза) и B-crossLaps (маркер остеолитика) определялись на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителя.

Обработка полученных результатов

В основу использовавшейся экспертно-аналитической системы положен метод кластеризации – выделение из общего массива однородной группы, близкой по структуре соотношений определенного перечня лабораторных показателей к анализируемому наблюдению [4].

Последующий последовательный избирательный корреляционный анализ в выделенной кластерной группе позволял определять отличительные особенности

влияния на структуру соотношений каждого определявшегося показателя и сопоставлять их между собой. Получаемые результаты формализуются в матричной таблице в виде значений коэффициентов корреляции (ККр). При этом используемая методика позволяла оценивать влияние на рассчитанную панель соотношений показателей, абсолютные значения которых исходно не входили в ее линейку, что предполагало определение значения силы и их функциональных свойств в формировании последней [4].

При этом можно было оценить не только «силу» влияния анализируемого показателя на общую структуру панели соотношений выбранных параметров, но и выявлять совпадение его (фактора) влияния на панель соотношений с влиянием других определявшихся показателей (ККр), что косвенно свидетельствовало об их связи в формировании патологических расстройств.

В настоящем исследовании использовали панель соотношений показателей лейкоцитарной формулы крови (ПСЛ) и панель соотношений электролитов (ПСЭ). Использование двухкластерного анализа (ПСЛ и ПСЭ) результатов лабораторных исследований в индивидуальных случаях позволяло сопоставлять отличительные особенности количественного перераспределения субпопуляций лейкоцитов в гемограмме (ПСЛ) и его «отражение» в панели соотношений электролитов (ПСЭ), что позволяло оценивать их функциональную активность [4].

Отличительные значения, получаемых ККр при расчетах ПСЛ и ПСЭ так же, по нашему мнению, позволяли сравнивать и дифференцировать процессы динамики накопления лейкоцитов в циркулирующей крови (ПСЛ) и их активность в тканях (ПСЭ).

Известно, что низкомолекулярные водорастворимые вещества интенсивно диффундируют через межклеточные контакты из интерстициального пространства в плазму циркулирующей крови и наоборот, тем самым поддерживая их одинаковую концентрацию в плазме и межклеточной жидкости (ПСЭ). В тоже время диapedез лейкоцитов через сосудистую стенку – сложно регулируемый процесс избирательного связывания лейкоцитов с эндотелием и их последующим накоплением в тканях. На этом этапе проникновения лейкоцитов в ткани происходит активация их специфических функциональных свойств, завершающаяся задержкой и избирательным накоплением клеток в тканях. Поэтому количество и функциональная активность циркулирующих лейкоцитов и лейкоцитов, накапливающихся в тканях, могут существенно различаться [5].

Исходя из этого можно сделать обоснованное предположение, что – изменения в ПСЭ могут отражать, в том числе, «события» тканевого обмена, в то время как ПСЛ ограничено – в циркулирующей крови, что, при их сопоставлении, может являться важной информацией в диагностике патогенеза фиксируемых расстройств. Таким образом для достижения цели настоящего исследования (определение функциональной активности тканевых ЕО), основное внимание при анализе полученных результатов уделялось совпадению структурных изменений, рассчитанных на основе ПСЭ.

ПСЭ рассчитывали на основании полученных персональных значений НСТ (гематокрит), МСНС (концентрация гемоглобина в эритроците), Na, K, Ca_{общ}, Cl, F, K_r, Ur. Для построения панели соотношения лейкоцитов (ПСЛ) использовали лейкоцитарную формулу крови: WBC (лейкоциты), NEUT (нейтрофилы), LYMPH (лимфоциты), MONO (моноциты), EO (эозинофилы), BASO (базофилы).

После построения панели соотношений второго уровня ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений в каждом наблюдении) в панели ПСЭ достигало n=630, а в ПСЛ n=260 [4].

Согласно М. Б. Славину (1989) при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях 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 в представляемой работе эмпирически было принято считать значимыми ККр $> [0,7]$ (коэффициент детерминации ($r^2 \cdot 100\%$) более 50%), что могло соответствовать наблюдениям с наиболее информативно значимыми для анализа избирательными связями EO-ассоциированного комплекса.

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты

После предварительного анализа из всего массива (n=82) были выбраны пациенты, у которых фиксировали повышенное количество EO в клиническом анализе крови (больше, чем $M+G=0,37 \cdot 10^9/L$; n=10). Далее из них были выделены те наблюдения, в которых динамика роста числа EO по ПСЭ в кластерной группе совпадала с влиянием роста/снижения показателей костного обмена (TP1NP

Таблица 1
Значения совпадения (ККр) влияния на структуру панели соотношений электролитов (ПСЭ) эозинофилов с влиянием на нее других анализируемых показателей в наиболее демонстративных наблюдениях

№ в общем массиве	№ 28	20,00	№ 65	№ 7	№ 31
Показатели	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО
WBC	0,97	0,96	-0,88	0,98	0,99
NEUT%	-0,98	-0,98	-0,94	-0,90	0,97
NEUT	0,96	-0,96	-0,90	0,99	0,99
LYMPH%	-0,92	0,96	0,93	0,90	0,93
LYMPH	-0,87	0,97	-0,91	0,95	0,97
MONO%	-0,92	0,98	0,99	0,88	-0,93
MONO	-0,9	0,99	0,99	0,95	-0,90
EO%	0,99	0,99	1,00	-0,85	1,00
EO	1	1	1	1	1
BASO%	0,97	0,98	0,96	0,93	0,96
BASO	0,97	0,98	0,59	0,95	0,98
B-cross Laps	-0,96	-0,87	0,94	-0,84	-0,82
TP1NP	0,94	0,96	0,86	-0,89	-0,83

(маркер остеосинтеза) и B-crossLaps (маркер остеолитиса) с ККр $> [0,7]$ (совпадение высокой силы), что могло свидетельствовать о высокой функциональной связи динамики EO и показателей костного обмена в этих случаях (№ 20 и № 28).

Отметим, что и в других наблюдениях с высоким численным значением EO их влияние на ПСЭ могло с высокой силой проявляться в интегральной ПСЭ, но при этом не «сочетаться» с динамикой влияния на эту панель соотношений TP1NP и B-crossLaps, тем самым дифференцируя их активность в других тканях при отсутствии выраженного функционального влияния EO на костный обмен в этих случаях [3].

Поэтому эти наблюдения в настоящей работе далее не анализировались, поскольку не отвечали цели настоящего исследования.

Вместе с тем в наблюдениях № 5, № 7, № 10, № 14, № 30, № 31, № 65, № 66 и № 82 фиксировали высокое влияние EO на ПСЭ (ККр $> [0,7]$) в комплексе с влиянием TP1NP и B-crossLaps и при абсолютных значениях клеток, не выходящих за пределы $M \pm G$. Это могло свидетельствовать о важной роли влияния накапливающихся в тканях EO на костный обмен и при «нормальных» значениях EO в циркулирующей крови, что послужило основанием включения их в группу анализируемых наблюдений, позволяющих избирательно выявлять связи функциональной активности EO и показателей костного обмена.

Алгоритм анализа индивидуальных наблюдений

Фиксируемые значительные отличия структуры EO-ассоциированных комплексов в отдельных наблюдениях обуславливало необходимость персонального подхода к анализу полученных результатов (табл. 1 и табл. 2). При этом обращали на себя внимание существенные отличия в значениях соответствующих ККр в индивидуальных наблюдениях, рассчитанных по ПСЛ и ПСЭ, демонстрируя наибольшую значимость по ПСЭ, как показателей, характеризующих активность резидентных EO (табл. 2). Поэтому основное внимание при анализе полученных результатов уделялось ККр, полученным на основе ПСЭ, как показателей, характеризующих, преимущественно, динамику тканевого обмена.

Учитывая выбранную цель настоящего исследования, в первую очередь, в каждом наблюдении оценивали силу и знак ККр совпадения влияния на ПСЭ динамики EO и их связь с динамикой маркеров костного обмена (TP1NP и B-cross Laps), что позволяло дифференцировать функциональную активность этой субпопуляции лейкоцитов в комплексе персональных лабораторных данных (табл. 1). Одновременно с этим оценивали значимость влияния (ККр) других определявшихся показателей лейкоцитарной формулы в комплексе EO-ассоциированных связей, что позволяло определять их (отдельных субпопуляций) участие в балансе фиксируемых сдвигов, связанных с активностью EO. Далее фиксировали общую выраженность влияния (ККр) EO-ассоциированного комплекса на интегральную панель соотношений, тем самым оценивая его значение (комплекса) в формировании баланса интегральной

Таблица 2
Значения совпадения (ККр) влияния на интегральную структуру панели соотношений электролитов (ИнПСЭ) с влиянием на нее других анализируемых показателей

№№ в общем массиве	Показатели	Среднее общего массива МЭС	№ 28			№ 20			№ 65			№ 7			№ 31		
			ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс
NEUT%	49,1	44,3±10,0	0,12	-0,87	21,2	-0,96	0,91	0,88	0,43	0,88	47,6	-0,15	-0,94	47,7	-0,03	0,90	
NEUT 10**/L	2,455	3,2±1,5	-0,11	0,95	2,4	-0,09	0,93	0,91	0,00	0,91	5,0	0,05	0,85	2,4	-0,03	0,94	
LYMPH%	42,6	46,7±9,8	0,08	-0,98	69,3	0,92	-0,89	-0,88	-0,44	-0,88	45,9	0,18	0,95	45,5	0,16	0,96	
LYMPH10**/L	2,13	3,3±1,4	-0,24	-0,96	7,9	0,63	-0,86	0,96	-0,50	0,96	4,8	0,28	0,89	2,3	0,19	0,98	
MONO%	5,9	5,2±2,1	-0,36	-0,98	4,0	0,44	-0,93	-0,93	-0,81	-0,93	3,3	-0,37	0,91	4,0	-0,72	-0,94	
MONO10**/L	0,295	0,4±0,2	-0,36	-0,99	0,46	0,59	-0,90	-0,91	-0,81	-0,91	0,34	0,01	0,87	0,20	-0,78	-0,91	
EO%	0,05	3,1±1,6	-0,58	0,96	4,6	0,08	-0,94	-0,92	0,62	-0,92	2,5	0,04	-0,96	2,3	-0,17	0,93	
EO10**/L	0,38	0,2±0,1	-0,76	0,93	0,52	0,39	-0,91	-0,91	0,36	-0,91	0,26	0,31	0,81	0,12	-0,11	0,94	
BASO%	0,3	0,54±0,25	-0,16	0,88	0,9	0,59	-0,92	-0,87	-0,61	-0,87	0,7	-0,04	0,89	0,5	-0,15	0,95	
BASO10**/L	0,015	0,04±0,03	-0,35	0,89	0,10	0,54	-0,88	0,26	-0,56	0,26	0,07	0,14	0,87	0,03	-0,13	0,96	
B-cross Laps ммоль/л	1,61	1,36±0,65	0,22	-0,96	3,1	-0,21	0,83	-0,9	0,59	-0,9	2,14	0	-0,9	0,55	-0,02	-0,82	
TP1NP ммоль/л	661,1	520,5±407,5	0,45	0,83	2338	0,87	-0,79	-0,85	-0,3	-0,85	758,4	0,27	-0,79	247,3	0,11	-0,76	

Примечание. Полуширинным шрифтом выделены значения ККр > [0,70].

(межсистемной, итоговой) панели соотношений (ИнПСЛ и ИнПСЭ) и ее структурное совпадение с влиянием TP1NP и B-cross Laps (табл. 2).

Персональный анализ выделенных наблюдений

В первую очередь, было рассмотрено наблюдение № 28 (ЕО 0,38*10⁹/L). Согласно сделанным расчетам, влияние ЕО на структуру ПСЛ составляло ККр:-0,76 и структуру ПСЭ:+0,93. При этом влияние ЕО по ПСЭ совпадало с влиянием на соответствующую панель TP1NP (ККр по ПСЭ ЕО/ TP1NP: +0,94 и ЕО/B-cross Laps:-0,96) (табл. 1). В этом наблюдении (№ 28) так же можно выделить совпадение влияния ЕО на ПСЭ с ЕО/BASO и ЕО/BASO% (ККр:+0,97 и +0,97 соответственно) (табл. 1). Это могло свидетельствовать об их «совместном» влиянии на динамику показателей костного обмена в этой кластерной группе. ККр ЕО/NEUT по ПСЭ, в этом случае, достигал:+0,96, а ЕО/ NEUT%:-0,98. Это было оценено как частичный «синергизм» функциональной активности ЕО и NEUT при значительном преобладании роста функциональной активности ЕО.

Одновременно с указанным фиксировали отрицательные связи ЕО с LYMPH (ККр ЕО/ LYMPH: -0,87 и ЕО/ LYMPH%: -0,92; ЕО/MONO:-0,90 и ЕО/ MONO%:-0,92 (табл. 1).

На этом фоне зафиксировано преобладание влияния на ИнтПСЭ показателя TP1NP (ККр по ПСЭ ИнтПСЭ/ TP1NP:+0,83) и торможения B-cross Laps (ИнтПСЭ/ B-cross Laps:-0,96) (табл. 2), что демонстрировало преобладание и ведущую роль ЕО-комплекса в ее формировании (остеосинтез).

При этом «динамика» влияния ЕО на ПСЛ в интегральной ПСЛ (ИнПСЛ) демонстрировала выраженную отрицательную величину (ККр ЕО и ЕО%/ИнПСЛ: -0,76 и -0,58 соответственно) (табл. 2). Это свидетельствовало об общей направленности динамики в сторону снижения значимости численного влияния ЕО на структуру ПСЛ в клиническом анализе крови этого пациента, несмотря на высокие абсолютные показатели этой субпопуляции лейкоцитов в циркулирующей крови.

Таким образом можно сделать общее заключение, что в наблюдении № 28, снижение влияния численного значения ЕО на ПСЛ и рост его (ЕО) влияния по ПСЭ, сочетающегося с ростом влияния TP1NP и снижением влияния B-cross Laps, свидетельствовало о высокой активности диапедеза этой субпопуляции лейкоцитов в ткани с активацией остеосинтетической функцией клеток в месте накопления.

После последовательного сопоставления распределений ККр ЕО по ПСЭ наблюдения № 28 в ряду показателей гемограммы (ККр ЕО/RBC, ЕО/HGB, ЕО/HCT, ЕО/MCV, ЕО/MCH, ЕО/MCHC, ЕО/RDW-CV, ЕО/RDW-SD, ЕО/PLT, ЕО/MPV, ЕО/PCT, ЕО/PDW, ЕО/WBC, ЕО/NEUT%, ЕО/NEUT, ЕО/LYMPH%, ЕО/LYMPH, ЕО/MONO%, ЕО/MONO, ЕО/EO%, ЕО/EO, ЕО/BASO%, BASO; n=24; «образ» ККрГем) с их распределением в других выделенных наблюдениях установлено, что оно (распределение значений ККр) практически полностью совпадает (ККр=1,0) с наблюдениями № 14, № 30 и № 66 (рис), что так же обуславливало «результатирующее» преобладание в ИнтПСЭ влияния роста TP1NP (ККр

по ПСЭ ИнтПСЭ/TP1NP: +0,96, +0,71 и +0,87 соответственно). Это свидетельствовало об общности механизма проявления функциональной активности ЕО («образ» ККрГем) в этих наблюдениях с наблюдением № 28 и, по нашему мнению, не требовало «персонального» разбора в проводимом анализе. Отдельно отметим повторяющееся и в этих наблюдениях высокие значения положительного совпадения по ПСЭ ЕО/BASO (ККр>+0,94).

Следующим в анализе полученных результатов были рассмотрены результаты расчетов и совпадения структуры соотношений лабораторных показателей пациента № 20. В этом наблюдении абсолютные значения ЕО так же превышали «рамки» $M \pm G$ общего массива ($0,52 \times 10^9/L$). При этом влияние ЕО на ПСЛ не выявляло значимого совпадения с ИнтПСЛ (ККр ЕО/ИнтПСЛ и ЕО%/ИнтПСЛ: +0,39 и +0,08), на фоне выраженного влияния ЕО на ИнтПСЭ (ККр ЕО/ИнтПСЭ: -0,95 и ЕО%/ИнтПСЭ: -0,91) (табл. 2).

Динамика влияния «собственно» ЕО высоко положительно коррелировала по ПСЭ с TP1NP (ККр по ПСЭ ЕО/TP1NP: +0,96), BASO (ККр ЕО/BASO: +0,98), LYMPH (ККр ЕО/LYMPH: +0,96), MONO (ККр ЕО/MONO: +0,99) и отрицательно с V-cross Laps (ККр по ПСЭ ЕО/V-cross Laps: -0,87), NEUT (ККр ЕО/NEUT: -0,96) (табл. 1). Т.е. ЕО в этом наблюдении проявляли высокую местную остеосинтетическую активность при отсутствии значимого влияния их динамики на структуру общего клинического анализа крови (табл. 2).

Однако, «результатирующий эффект» проявления TP1NP и V-cross Laps в ИнтПСЭ наблюдения № 20 демонстрировал противоположные значения ККр (ККр TP1NP/ИнтПСЭ: -0,79 и V-cross Laps/ИнтПСЭ: +0,83). Следует полагать, что в этом наблюдении (№ 20) положительное влияние ЕО на синтез коллагена I типа подавляется опережающим остеолитическим эффектом NEUT (ККр по ПСЭ NEUT/V-cross Laps: +0,95 и NEUT/TP1NP: -0,96) (табл. 2).

Последовательное сопоставление распределения ККр ЕО по ПСЭ наблюдения № 20 с их распределением по соответствующим показателям ККр гемограммы (ККрГем n=24) других выделенных наблюдений демонстрировало совпадение с ККр=1,0 с наблюдениями № 10 и № 82, т.е. демонстрировали в этих случаях однотипную функциональную активность ЕО (рис.).

Вместе с тем, если в наблюдении № 82 рост остеосинтетического влияния ЕО, аналогично наблюдению № 20, подавлялся активностью NEUT (ККр по ПСЭ NEUT/V-cross Laps: +0,89

и NEUT/TP1NP: -0,93), что в ИнтПСЭ соответствовало ККр TP1NP/ИнтПСЭ: -0,93 и V-cross Laps/ИнтПСЭ: +0,87), то в наблюдении № 10 – определялся преобладанием влияния ЕО-ассоциированного комплекса (ККр TP1NP/ИнтПСЭ: +0,95 и V-cross Laps/ИнтПСЭ: -0,88). Последнее, в этом случае, соответствовало преобладанию остеосинтетической местной активности комплекса ЕО клеточной ассоциации над влиянием других субпопуляций лейкоцитов.

Так же совпадало распределение значений ККр по показателям гемограммы в ПСЭ (ККрГем n=24) в случаях № 5 и № 65 (ККр=1,0 рис), отличаясь по этому значению от соответствующего распределения в других выделенных наблюдениях (ККр<+0,23). При этом влияние динамики ЕО на ПСЛ в обоих случаях не превышало значения ККр>+0,36. Основные совпадения фиксировали в ПСЭ.

Эти совпадения на примере № 65 заключались в высокой положительной корреляции особенностей влияния ЕО на структуру ПСЭ с TP1NP и V-cross Laps (ККр ЕО/TP1NP: +0,86 и ЕО/V-cross Laps: ККр+0,94), BASO (ККр ЕО/BASO: +0,59), MONO (ККр ЕО/MONO: +0,99) и отрицательной с NEUT (ККр ЕО/NEUT: -0,90), LYMPH (ККр ЕО/LYMPH: -0,91) (табл. 1). При этом значения ККр TP1NP и V-cross Laps в ИнтПСЭ демонстрировали отрицательные значения высокой силы (ККр ИнтПСЭ/ TP1NP: -0,85 и ИнтПСЭ/V-cross Laps: -0,90) (табл. 2).

Это было оценено как преобладание на межсистемном уровне угнетения ремоделирующей активности ЕО-ассоциированного комплекса в наблюдении № 65. Основными клетками, способствующими подавлению этих свойств ЕО, в последнем случае, являлись NEUT и MONO.

Однако в наблюдении № 5, несмотря на совпадение распределения ККр связей ЕО по ПСЭ с наблюдением № 65 (рис), результирующий баланс в ИнтПСЭ демонстрировал преобладание активности ЕО-ассоциированного комплекса (ККр ИнтПСЭ/ TP1NP: +0,68 и ИнтПСЭ/V-cross Laps: +0,71).

Таким образом в этих наблюдениях (№ 5 и № 65) ЕО проявляли ассоциированную связь с процессами образования матрикса костной ткани, подавляемые активностью NEUT и LYMPH в случае № 65.

Наблюдения № 7 и № 31 (ЕО $0,26 \times 10^9/L$ и $0,12 \times 10^9/L$) демонстрировали слабое избирательное влияние на ПСЛ ЕО (ККр ИнтПСЛ/ЕО: +0,31 и -0,11 соответственно) и не имели «аналогов» структурного распределения ККр в панели ПСЭ по определенным гематологическим показателям (ККрГем

№ пац.	№ 20	№ 28	№ 5	№ 7	№ 10	№ 14	№ 30	№ 65	№ 66	№ 82	№ 31
№ 20	1	0,21	0,00	0,49	1,00	0,22	0,21	-0,01	0,20	1,00	-0,15
№ 28	0,21	1	-0,39	0,01	0,20	1,00	1,00	-0,40	1,00	0,20	0,34
№ 5	0,00	-0,39	1	-0,10	-0,01	-0,38	-0,40	1,00	-0,40	0,02	-0,27
№ 7	0,49	0,01	-0,10	1	0,49	0,02	0,02	-0,10	0,00	0,50	0,01
№ 10	1,00	0,20	-0,01	0,49	1	0,21	0,20	-0,02	0,19	1,00	-0,15
№ 14	0,22	1,00	-0,38	0,02	0,21	1	1,00	-0,39	1,00	0,21	0,34
№ 30	0,21	1,00	-0,40	0,02	0,20	1,00	1	-0,41	1,00	0,20	0,33
№ 65	-0,01	-0,40	1,00	-0,10	-0,02	-0,39	-0,41	1	-0,41	0,01	-0,26
№ 66	0,20	1,00	-0,40	0,00	0,19	1,00	1,00	-0,41	1	0,20	0,33
№ 82	1,00	0,20	0,02	0,50	1,00	0,21	0,20	0,01	0,20	1	-0,14
№ 31	-0,15	0,34	-0,27	0,01	-0,15	0,34	0,33	-0,26	0,33	-0,14	1

Рисунок. Значения совпадения (ККр) распределения ККр ЕО по ПСЭ по соответствующим показателям гемограммы («образ» ККрГем) отдельных наблюдений с их распределением в других выделенных случаях. Полу жирным шрифтом выделены наблюдения, совпадающие с ККр>+0,9

$n=24$) с выше рассмотренными случаями, что свидетельствовало об их отличительных особенностях формирования связей ЕО и показателей костного обмена.

Общей отличительной «чертой» наблюдения № 7 и № 31 являлись высокой силы отрицательные значения по ПСЭ ККр ЕО/ TP1NP: -0,89 и ЕО/ В-cross Laps: ККр: -0,84; ККр ЕО/TP1NP: -0,83 и ЕО/В-cross Laps: ККр: -0,82 соответственно, что могло свидетельствовать об их связи с торможением процессов osteoобмена (табл. 1). Отрицательные значения ККр ЕО/ TP1NP и ЕО/В-cross Laps «повторялись» и в ИнтПСЭ (ККр Инт/TP1NP: -0,79 и Инт/В-cross Laps: -0,90, Инт/ TP1NP: -0,76 и Инт/В-cross Laps: -0,82 соответственно; табл. 2), что демонстрировало торможение процессов ремоделирования костной ткани на межсистемном уровне в этих наблюдениях.

В связи с указанным выше в анализируемых наблюдениях (№ 7 и № 31) не представляется возможным дифференцировать особенности функциональной активности ЕО, поскольку в этих случаях высоко значимые отрицательные значения совпадения влияния на ПСЭ TP1NP, В-cross Laps и ЕО (ККр), по нашему мнению, могут свидетельствовать, как о снижении их активности, так и участие в «торможении» процессов osteoобмена в комплексе ассоциированных связей.

Вместе с тем отметим, что в обоих наблюдениях (№ 7 и № 31) сохраняется высокая положительная связь между функциональным влиянием на ПСЭ ЕО и BASO (ККр ЕО/ BASO: +0,95 и ЕО/ BASO: +0,98 соответственно).

Обсуждение полученных результатов

Высоко значимую связь между TP1NP, В-cross Laps (ККр) и лейкоцитами демонстрировали именно расчеты, сделанные на основе панели ПСЭ. Так из общего массива избирательная связь изменений в структуре ИнтПСЛ и динамикой TP1NP и/или В-cross Laps с ККр $>[0,5]$ зафиксирована в 27 наблюдениях. Из них в 8 наблюдениях ККр достигал значение $>[0,7]$. При расчетах ККр, сделанных на основе ПСЭ эти значения (ККр $>[0,5]$ и ККр $>[0,7]$) фиксировали в 56 и 23 наблюдениях соответственно.

Одновременно с этим полученные результаты распределения значений ККр для одних и тех же показателей, рассчитанных на основе ПСЛ и ПСЭ у одного и того же пациента («образ» ККрГем по ПСЛ и ПСЭ) значимо не совпадали. Так, если рассчитать ККр между распределением ККр в соответствии с определявшимися показателями гемограммы («образ» ККрГем) по ПСЛ и ПСЭ для каждого выделенного пациента, то он не превышал значения +0,37 и колебался в пределах от -0,56 до +0,37. Это свидетельствовало о том, что численное перераспределение лейкоцитов в циркулирующей крови не соответствует их значениям избирательного функционального влияния на показатели водно-электролитного обмена (двухкластерный анализ) [4]. Полагаем, что изменения в структуре ПСЛ зависят, в первую очередь, от баланса процессов их образования и выхода из костного мозга и процессов связывания и выхода в ткани.

Одновременно с указанным заметим, что показатели TP1NP и В-cross Laps являются специфическими продуктами метаболизма костной ткани, т.е. отражают строго

динамику местных (тканевых) процессов osteoлизиса и osteoсинтеза, что подтверждает более высокую информативность для достижения цели представляемого исследования ККр, результатов рассчитываемых по ПСЭ [6], поскольку наиболее значимо демонстрируют свою связь с ними (TP1NP и В-cross Laps).

Таким образом совпадение высокой силы структурной перестройки ПСЭ на фоне роста влияния анализируемых показателей TP1NP и В-cross Laps, в наших исследованиях, в отличие от ПСЛ, подтверждало сделанное выше заключение об избирательном отражении динамики местных (тканевых) процессов при анализе ПСЭ.

В настоящее время признано, что ЕО, заселяющие различные ткани при нормальном развитии и заболеваниях, могут встречаться как в иммунном, так и в не иммунном контексте [7].

В частности, установлено влияние ЕО на транскрипционную активность остеокластов, сопровождающееся подавлением дифференцировки и деминерализационной активности остеокластов. Этот эффект ЕО основан на высвобождении ЕО пероксидазы и индукцию митоген-активируемой протеинкиназы в предшественниках остеокластов [8].

В нашем исследовании способность ЕО участвовать в усилении процессов восстановления костной ткани зафиксированы в наблюдениях № 28, № 14, № 30, № 66, № 20, № 10 и № 82, в которых рост активности ЕО совпадал с влиянием на ПСЭ TP1NP и являлся противоположным динамике влияния В-cross Laps. В эту группу так же можно было отнести и наблюдения № 5 и № 65 с высокой положительной корреляцией особенностей влияния ЕО на структуру ПСЭ, как с TP1NP, так и В-cross Laps, поскольку они соответствовали понятию стимулирования процесса ремоделирования костной ткани, т.е. процессам репарации.

Вместе с тем, в наблюдениях № 20, № 82 и № 65 репаративная активность ЕО «опережалась» osteoлитической активностью NEUT, о чем свидетельствовали отрицательные значения TP1NP в ИнтПСЭ, отражающей конечный «результат» взаимодействия альтернативных механизмов влияния на межсистемном уровне.

В отличие от приведенных выше наблюдений, в случаях № 7 и № 31 их (ЕО) избирательное значение в процессах стимуляции osteoобмена значимо снижается. По нашему мнению, это могло свидетельствовать о прогрессивном снижении специфической репаративной активности тканевых ЕО на внутриклеточном уровне.

В дополнение к изложенному следует добавить отмечающуюся во всех выделенных наблюдениях положительную функциональную связь высокой силы ЕО и BASO.

Мы не нашли в доступной нам литературе описание влияния этого феномена на костный обмен. Вместе с тем эта взаимосвязь (ЕО-BASO) активно обсуждается в научной литературе при других заболеваниях. Предполагается, что IL-4 базофилов, индуцирует активацию молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), на эндотелиальных клетках, что облегчает инфильтрацию ЕО в ткани. Так же IL-4 базофилов, в синергизме с фактором некроза опухоли-альфа (TNF- α) стимулирует фибробласты и эндотелиальные

клетки к выработке эотаксинов, включая CCL11 и CCL24, которые, в свою очередь, могут привлекать CCR3-положительные ЕО [9]. Таким образом наше исследование косвенно демонстрирует возможную роль BASO, как клеток, способных избирательно «открывать путь» ЕО в костную ткань.

Важность и значение избирательного накопления активированных ЕО и BASO в тканях в регуляции костного обмена по ПСЭ хорошо демонстрируют наблюдения № 5, № 7, № 10, № 14, № 30, № 31, № 65, № 66 и № 82, несмотря на «нормальные» абсолютные значения ЕО в циркулирующей крови. Т.е. в этих наблюдениях можно констатировать активный диапазон преимированных ЕО в ткани, компенсируемый их численным образованием в костном мозге. Причем число таких наблюдений (с нормальными абсолютными значениями ЕО в клиническом анализе крови и их значимым влиянием на показатели костного обмена) в наших исследованиях встречались наиболее часто.

Таким образом количественное значение ЕО крови не отражает их возможное влияние на местные процессы остеобмена.

Учитывая ограниченность объема наших исследований (n=82), нельзя исключить существование других «образов» многомерных связей ЕО и показателей костного обмена, например, с ЕО зависимой активацией остеолитического. Однако, согласно данным литературы, участие ЕО в лизисе костной ткани встречается довольно редко и мало изучено [10] поэтому эти случаи могли не попасть в нашу базу данных.

Заключение

На основе данных, получаемых с использованием метода визуализации многомерных связей, можно дифференцированно определять функциональную связь активности лейкоцитов и динамику маркеров костного обмена на основании индивидуальных результатов лабораторных исследований. Наиболее информативными для последующего анализа в определении функциональной активности лейкоцитов являлись значения коэффициентов корреляции, полученные на основании расчетов панели соотношений электролитов, как отражение процессов, протекающих в тканях. Установлено, что наиболее частым «образом» этих связей является участие эозинофилов в процессах остеосинтеза. При этом остеосинтетическая активность эозинофилов устойчиво сопровождается положительной

связью с активностью базофилов. Однако, в отдельных наблюдениях, остеосинтетическая активность ЕО-BASO на межсистемном уровне может подавляться альтернативными механизмами (остеолитическая активность), например, нейтрофилами.

Предлагаемый способ определения отличительных функциональных свойств тканевых лейкоцитов в индивидуальных наблюдениях может быть использован в линейных ЛПУ на основании результатов рутинных показателей крови. Полученные «образы» (ККрГем) многомерных связей с использованием ПСЭ хорошо отличимы друг от друга и могут стать началом создания «базы знаний» (библиотеки), которую в дальнейшем можно использовать для опознания установленных ранее типовых «образов» в рутинной работе специалистов.

Список литературы / References

1. Чичасова Н. В. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность/Современная ревматология. 2015; 9 (2): 83–90. Chichasova NV. Therapy of diseases of the musculoskeletal system: efficacy and safety/ Modern rheumatology. 2015; 9 (2): 83–90. (In Russ.).
2. Darja Andreev, Katerina Kachler, Mengdan Liu, Zhu Chen et al. Eosinophils preserve bone homeostasis by inhibiting excessive osteoclast formation and activity via eosinophil peroxidase/ Nat Commun. 2024 Feb 5; 15 (1): 1067. DOI: 10.1038/s41467-024-45261-8.
3. Psaila, A.M., Vohralik, E.J. and Quinlan, K.G.R. (2022). Shades of white: new insights into tissue-resident leukocyte heterogeneity. FEBS J. 289: 308–318. <https://doi.org/10.1111/febs.15737>
4. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Объективизация функциональных связей показателей лабораторных исследований, как способ повышения их информативности. Обзор собственных исследований. Медицинский алфавит. 2025; (5): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078563120255716>
5. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Objectivization of functional connections of laboratory research indicators as a way to increase their informativeness. Own research review. Medical alphabet. 2025; (5): 7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078563120255716>
6. Stefano A P Colombo, Sheila L Brown, Matthew R Hepworth, Jenny Hankinson et al. Comparative phenotype of circulating versus tissue immune cells in human lung and blood compartments during health and disease/Discovery Immunology, Volume 2, Issue 1, 2023, kyad009, <https://doi.org/10.1093/discim/kyad009>
7. Гребенникова Т. А., Трошина В. В., Белаia З. Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике // Consilium Medicum.–2019.–Т. 21.–№ 4.–С. 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
8. Grebennikova T. A., Troshina V. V., Belaia Z. E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice // Consilium Medicum.–2019.–Vol. 21.–N. 4.–P. 97–102. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
9. Hiam Abdala-Valencia, Mackenzie E. Coden, Sergio E. Chiarella et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease/J Leukoc Biol. 2018 Jul; 104 (1): 95–108. Published online 2018 Apr 14. DOI: 10.1002/JLB.1MR.1117-442RR
10. Darja Andreev, Katerina Kachler, Mengdan Liu, Zhu Chen et al. Eosinophils preserve bone homeostasis by inhibiting excessive osteoclast formation and activity via eosinophil peroxidase/ Nat Commun. 2024 Feb 5; 15 (1): 1067. DOI: 10.1038/s41467-024-45261-8.
9. Joseena Iype and Michaela Fux Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation/Cells. 2021 Apr; 10 (4): 895. Published online 2021 Apr 14. DOI: 10.3390/cells10040895
10. Gibson J. Neugarten J. Fantasia R. Koelsch S. Sachs Massive osteolysis with histologic features of eosinophilic angiocentric fibrosis/ Oral and Maxillofacial Pathology Volume 98, Issue 2p206August 2004 <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.048>

Статья поступила / Received 13.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.05.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

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

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

Барыкина Александра Андреевна, студентка. E-mail: aleksandra.barykina@sppcu.ru

Янкина Ирина Валерьевна, студентка. E-mail: yankina.irina@sppcu.ru

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

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

About authors

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

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

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

Yankina Irina Valerievna, student. E-mail: yankina.irina@sppcu.ru

Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

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

Для цитирования: Соломенников А. В., Арсениев Н. А., Барыкина А. А., Янкина И. В. Функциональная активность тканевых эозинофилов и костный обмен в персональных наблюдениях. Медицинский алфавит. 2025; (22): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-48-54>

For citation: Solomennikov A. V., Arseniev N. A., Barykina A. A., Yankina I. V. Functional activity of tissue eosinophils and bone metabolism in personal observations. Medical alphabet. 2025; (22): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-48-54>

