

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗЬ ДИНАМИКИ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА И МОНОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ АНАЛИЗЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО ОБМЕНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСПЕРТНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Научная статья

Соломенников А.В.^{1,*}, Богданова С.Л.², Тюкавин А.И.³, Арсениев Н.А.⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург), Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург), Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (solomen33[at]mail.ru)

Аннотация

Использование авторского алгоритма расчетов для визуализации многомерных связей, позволяет выявлять и характеризовать отличительные особенности влияния на обмен костной ткани паратиреоидного гормона и моноцитов в персонализированных наблюдениях. Авторам удалось выделить несколько «образов» многомерных комплексных связей:

1. Рост активности паратиреоидного гормона и моноцитов на фоне снижения Ca, сопровождавшийся нарастанием лизиса костной ткани;
2. Рост активности паратиреоидного гормона и моноцитов, сопровождавшийся активацией процессов остеосинтеза;
3. Торможение ремоделирования костной ткани на фоне роста активности паратиреоидного гормона и моноцитов;
4. Признаки нарушений эндокринной функции почек, сопровождавшиеся «утратой» влияния паратиреоидного гормона и моноцитов на процессы обмена.

Приводятся литературные источники, обосновывающие возможность формирования выявленных комплексов. При этом, коэффициент корреляции структуры распределения значений между выделенными «образами» по анализируемым биохимическим показателям (n=25) не превышал +0,40, т.е. они являлись хорошо различимыми в панели соотношений электролитов и могут дифференцировано опознаваться в «рутинных» биохимических исследованиях с использованием экспертно-аналитической системы. Вместе с тем авторы отмечают, что описанные выше индивидуальные комплексы, включающие в себя многомерные связи влияния на панель соотношений электролитов паратиреоидного гормона и моноцитов, вероятно, не охватывают всех возможных вариантов, но могут быть внесены в «базу знаний» и опознаваться в практической деятельности в индивидуальных случаях.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, моноциты, костный обмен, экспертно-аналитическая система.

FUNCTIONAL RELATION OF PARATHYROID HORMONE AND BLOOD MONOCYTE DYNAMICS IN PERSONALIZED ANALYSIS OF BONE METABOLIC PARAMETERS WITH THE USE OF AN EXPERT ANALYTICAL SYSTEM

Research article

Solomennikov A.V.^{1,*}, Bogdanova S.L.², Tyukavin A.I.³, Arseniev N.A.⁴

¹ 1FGBOU VO "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation

² National Medical Research Center of Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I.Turner, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (solomen33[at]mail.ru)

Abstract

Using the author's calculation algorithm to visualize multiple relationships, allows to identify and characterize the distinctive features of the influence of parathyroid hormone and monocytes on bone tissue metabolism in personalized observations. The authors were able to identify several "images" of multiple complex relations: 1. Increase of parathyroid hormone and monocytes activity against the background of decreased Ca, accompanied by bone tissue lysis increase; 2. Increase of parathyroid hormone and monocytes activity, accompanied by activation of osteosynthesis processes; 3. Inhibition of bone tissue remodeling with increased activity of parathyroid hormone and monocytes; 4. Signs of endocrine kidney function disorders, accompanied by "loss" of influence of parathyroid hormone and monocytes activity on osteosynthesis processes. Literature sources justifying the possibility of formation of the identified complexes are presented. At the same time, the correlation coefficient of the distribution values structure between the identified "images" on the analyzed biochemical

indices (n=25) did not exceed +0,40, i.e., they were well distinguishable in the correlation panel of electrolytes and can be differentiated in "routine" biochemical studies with the use of an expert analytical system. At the same time, the authors note that the individual complexes described above, which include multidimensional correlations of the influence on the panel of electrolyte relations of parathyroid hormone and monocytes, probably do not cover all possible variants, but can be included in the "knowledge base" and be identified in practical activities in individual cases.

Keywords: parathyroid hormone, monocytes, bone metabolism, expert analytical system.

Введение

Различные аспекты действия тиреоидных гормонов на костную ткань продолжают изучать до настоящего времени. Одним из таких аспектов являются функциональные связи моноцитов/макрофагов/остеокластов, имеющих общего предшественника, и влияние на их активность паратиреоидного гормона (ПТГ). Известно, что индуцированная ПТГ остеобластная экспрессия хемокина CCL2, который контролирует миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов при воспалении, облегчает рекрутирование остеокластов, дифференцировку и слияние их предшественников и повышение активности остеолитического эффекта ПТГ [1].

Вместе с тем появились данные, свидетельствующие о том, что ПТГ и моноциты (МОНО) могут стимулировать и остеосинтез на фоне образования отличающихся по аминокислотному составу ПТГ и ПТГ-подобных фрагментов с различными биологическими свойствами [2].

Исходя из указанного появилась необходимость дифференцированного подхода к оценке лабораторных показателей костного обмена, способного выявлять отличающиеся по функциональным связям различные патологические процессы. Однако их количественное определение основано на сложных и дорогостоящих методиках и доступны не для всех лабораторий.

Вышеуказанное послужило основанием для проведения исследования возможности использования метода экспертно-аналитического анализа с определением отличающихся комплексов функциональных связей между различными лабораторными показателями обмена костной ткани на основе показателей водно-электролитного обмена в индивидуальных случаях [3], [4].

Цель исследования

Определить и проанализировать с использованием экспертно-аналитической системы отличающиеся функциональные связи динамики показателей ПТГ и моноцитов крови в рамках маркеров костного обмена, дать им обоснование на основании литературных данных и оценить возможности их выявления в персонализированных наблюдениях.

Материалы и методы исследований

Материал настоящего 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 (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы.

Сбор информации осуществлялся на основе случайной выборки из архива данных 2016-2018гг. Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na, K, Ca_{общ} (Ca общего), Ca_i (Ca ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K_г (креатинина), U_г (мочевины), Ca мочи (которые определялись с использованием анализатора AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter). Значения витамина D (VitD), паратиреоидного гормона (ПТГ), TP1NP, B-crossLaps и остеокальцина (ОК) определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителей.

Обработка полученных результатов

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

Оценивали совпадение (коэффициенты корреляции; ККр) особенностей структурной деформации панели соотношений на фоне роста абсолютных показателей определявшихся аналитов между собой. При этом предполагалось, что их совпадение (особенностей деформации структуры панели соотношений) свидетельствует о едином участии в формировании фиксируемых изменений, т.е. едином механизме возникающих расстройств [3], [4].

В настоящей работе для расчетов и построения панели соотношений электролитов (ПСЭ) использовали ряд, способный характеризовать водно-электролитный обмен, который включал в себя значения: НСТ (гематокрит), МСНС (концентрация гемоглобина в эритроците), Na (натрий), K (калий), Ca_{общ} (кальций общий), Cl (хлориды), F (фосфаты), K_г (креатинин), U_г (мочевина). После построения соотношений второго уровня [4] ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений) в панели достигало n=630.

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

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

После предварительного анализа полученных результатов в соответствии с целью настоящего исследования были выбраны наблюдения, в которых ККр по ПСЭ между динамикой числа моноцитов (МОНО) и МОНО% и значениями ПТГ превышали ККр > [0,7], влияние ПТГ в «интегральной» панели так же «отражалось» с ККр > [0,7], т.е. являлось ведущим и наиболее демонстративно и избирательно могло характеризовать особенности влияния этой «связки» (ПТГ и МОНО) на определявшиеся показатели костного обмена.

Число таких наблюдений в общем массиве (n=82) достигало 16-ти случаев (19,5%), в которых влияние динамики МОНО и ПТГ на структуру ПСЭ совпадало с высокой силой при «решающем» участии в формировании «интегральной» структуры ПСЭ (коэффициент детерминации >50%) [4].

Из выбранных 16-ти наблюдений 7-мь демонстрировали положительное значение в «интегральной» ПСЭ и 9-ть – отрицательное.

Следует заметить, что только в 3-х случаях из 16-ти абсолютный показатель ПТГ превышал значение M+G, а в 1-м был ниже M-G. В этих же наблюдениях число МОНО выходило за рамки M±G в 3-х случаях: в 2-х превышало, а в одном было ниже референсных значений всего массива, в остальных не выходило за «рамки» M±G.

Так, наиболее значимо (ККр: -0,93) влияние комплекса ПТГ-ассоциированных связей на ПСЭ проявлялась в наблюдении №30 (табл).

Исходя из приведенных данных расчетов, полученных в набл. №30 и данных литературных источников можно обосновать механизмы фиксируемых связей в этом случае в следующем порядке. В первую очередь обращала на себя внимание связь между влиянием на ПСЭ ПТГ/МОНО% (ККр: +0,91), ПТГ/МОНО (ККр: +0,92) на фоне роста связи с ПТГ/V-cross Laps (ККр: +0,96), и торможение влияния процессов, сопряженных с проявлением ПТГ/TP1NP (ККр: -0,71). Исходя из этого можно было полагать, что в этом наблюдении влияние роста ПТГ сопровождалось преобладанием лизиса костной ткани с активацией МОНО [1].

Уровень Ca — главный регулятор секреции ПТГ с отрицательной обратной связью, которая опосредуется через взаимодействие с Ca чувствительным рецептором (CASR), презентующимся на поверхности паратиреоидных клеток [5].

В приводимом случае значения Ca_{общ} и Ca_i высоко значимо отрицательно коррелировали (ККр: -0,93 и -0,91 соответственно) с особенностями трансформации ПСЭ с ее конфигурацией при росте ПТГ.

Таким образом в анализируемом наблюдении (№30) потенциальное снижение влияния Ca_i (как функционально активного иона) могло «провоцировать» усиление выброса ПТГ, с последующей активацией и накоплением МОНО – предшественников остеокластов.

На этом «фоне» регистрировалась сильная отрицательная связь (ККр: -0,97) с активностью по ПСЭ ПТГ/VitD. Из этого следовало, что отрицательная связь Ca_i могла быть косвенно обусловлена «угнетением» VitD-зависимой активности, в том числе, сопровождающейся снижением активности кишечного всасывания иона, поскольку VitD, является основным гормоном, контролирующим всасывания Ca в кишечнике [6].

Учитывая отрицательную связь ПТГ/Ca_i можно было предполагать, что в анализируемом случае (№30) должно наблюдаться снижение потерь Ca_i с мочой. Однако ПТГ-ассоциированный комплекс в этом случае включал признаки усиления потерь Ca_i с мочой при нарастании влияния ПТГ (ККр ПТГ/Ca мочи: +0,82). Из литературы известно, что реабсорбция Ca из первичной мочи регулируется рецептором CaSR канальцев почек, тем самым реагируя на уровень Ca_i плазмы, однако на фоне метаболического ацидоза чувствительность CaSR ингибируется независимо от изменений уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [7].

В наблюдении №30 в комплексе ПТГ-связей регистрировали высокой силы положительную связь с накоплением в крови Lact (Lact/ПТГ ККр: +0,92) и отрицательную с pH мочи (pH мочи/ПТГ ККр: -0,95), что, по нашему мнению, демонстрировало значимое влияние снижения pH на ПСЭ и объясняло усиление потерь Ca с мочой.

Завершая обсуждение комплекса влияния ПТГ-ассоциативных связей наблюдения №30, необходимо заметить, что в этом случае проявление в «интегральной» ПСЭ демонстрировало высоко значимое отрицательное значение (ККр: -0,93). Это свидетельствовало о его (ПТГ-комплекса) «подавлении» альтернативными механизмами на межсистемном уровне, что, тем не менее, не исключало его опознания в других наблюдениях «под» различными значениями ККр в «интегральной» ПСЭ.

Так, возвращаясь к общему массиву (n=82) и сопоставляя общую структуру распределения ККр анализировавшихся параметров адаптационно-приспособительных реакций пац.№30 с остальными наблюдениями, было установлено частичное положительное совпадение (ККр от +0,50 до +0,70) еще в 9-ти наблюдениях (11,0%), и высокое (ККр > +0,70) в 7-ми (8,5%) при колебаниях значения проявления в «интегральной» ПСЭ от -0,97 до +0,91.

Полагаем, что знак ККр анализируемого фактора в «интегральной» ПСЭ следует оценивать исходя из его (ПТГ) абсолютного значения. Т.е. при высоких значениях ПТГ отрицательный ККр свидетельствует о преобладании механизмов, препятствующих его дальнейшему накоплению, а положительное – о сохранении и поддержании механизмов, способствующих его росту в анализируемом случае.

Следующим наблюдением для персонального анализа выбраны данные, полученные у пац.№10 (табл). В этом случае отмечали высокие значения абсолютных показателей МОНО и их положительную связь с ростом влияния на ПСЭ ПТГ МОНО (ККр: +0,91), МОНО% (ККр: +0,92) при «определяющем» влиянии динамики ПТГ на структуру «интегральной» ПСЭ (ККр: +0,93). При этом зафиксировано выраженное положительное совпадение по ПСЭ ПТГ/TP1NP (ККр: +0,92) и отрицательное с влиянием ПТГ/ V-cross Laps (ККр: -0,89), что могло свидетельствовать о преобладании процессов остеосинтеза на фоне роста активности ПТГ.

Первые сообщения о том, что ПТГ может стимулировать как остеолитический, так и остеосинтез появились, когда было показано, что укороченный концевой фрагмент ПТГ, (ПТГ (1–34) оказывает анаболическое действие при приеме один раз в день в низких [8].

Если на клеточном уровне ПТГ способствует резорбции кости, в основном за счет воздействия на активатор рецептора лиганда ядерного фактора κ -B в системе RANK/RANKL-остеопротегерин, что приводит к увеличению образования и активности остеокластов, то остеобразование частично опосредовано снижением экспрессии SOST/склеростина в остеоцитах [8].

Отсюда можно обоснованно полагать, что в этом наблюдении рост влияния ПТГ на ПСЭ, так же наблюдающееся на фоне снижения влияния Ca_i (ККр Ca_i/ПТГ: -0,98) отличается по «конечной» структуре образующихся фрагментов ПТГ.

Концевые фрагменты ПТГ (С-ПТГ) образуются, как прямой секрецией паращитовидных желез, так и катаболизмом ПТГ, осуществляемым клетками Купфера в печени. Эти молекулярные фрагменты до недавнего времени рассматривались как инертные побочные продукты метаболизма ПТГ, поскольку они не взаимодействуют с рецептором пептида, который опосредует «классические» действия гормонов. Однако, как показали последующие исследования, С-ПТГ, связываясь со специфическими рецепторами, может оказывать гипокальциемическое действие, а также проапоптотический эффект, как на остециты, так и на остеокласты. Это, в свою очередь, может привести к снижению остеолитической активности этих клеток с последующим ингибированием резорбции кости [9].

Таким образом можно полагать, что в этом наблюдении (№10) в крови накапливались преимущественно фрагменты ПТГ, отличающиеся по своим свойствам от «классических» представлений о его биологических эффектах.

Учитывая тот факт, что в наблюдении №10 зафиксирована высокая связь влияния на ПСЭ ПТГ/МОНО, можно прийти к выводу, что и в этом случае в общий процесс вовлечены МОНО, однако проявляющие отличающиеся от наблюдения №30 функциональные свойства.

О возможности такого «переключения» функциональной активности МОНО/макрофагов с участия в процессах остеолитического на процессы остеосинтеза можно встретить в литературе [10].

Исходя из указанного выше можем предположить, что это «переключение» МОНО с одного типа функциональной активности на другой связано, в том числе, с образованием С-ПТГ.

Дополнительно заметим, что в этом наблюдении (№10) так же отмечалась отрицательная связь ПТГ/Ca_i (ККр: -0,98) и ПТГ/VitD (ККр: -0,95), т.е. низкая активность «восполнения» Ca из ЖКТ, но частично «компенсируемая» усилением реабсорбции Ca в почках ПТГ/Ca_{мочи} (ККр: -0,96), по-видимому, за счет усиления чувствительности CaSR рецепторов канальцев почек к Ca при росте значений рН_{мочи} (ПТГ/рН_{мочи} ККр: +0,91) (табл).

При сопоставлении «образа» структуры анализировавшихся показателей пац.№10 с соответствующими структурными показателями всех наблюдений по ПСЭ (n=82), было установлено их частичное совпадение (ККр от +0,50 до +0,70) в 11 набл (13,4%) и высокое (ККр: более +0,70) в 8 (9,8%).

Следующим для «персонального» анализа было выбрано набл.№76, в котором ККр ПТГ/МОНО и ПТГ/МОНО% по ПСЭ достигали соответственно ККр: +0,88 и ККр: +0,89, а влияние ПТГ на «интегральную» ПСЭ соответствовало ККр: +0,82, при этом распределение ККр по определявшимся (анализируемым) показателям не совпадало с выше приведенными (табл).

В этом наблюдении отсутствовали значимые совпадения влияния на ПСЭ ПТГ с основными определявшимися показателями обмена костной ткани. Так ККр роста влияния на ПСЭ ПТГ составляли: ПТГ/ V-cross Laps: -0,25, ПТГ/TP1NP: -0,07, ПТГ/Ca_i: +0,28, ПТГ/ VitD: -0,46, ПТГ/Ca_{мочи}: +0,18. Вместе с тем в этом наблюдении высоко достоверно проявлялась в общей матрице отрицательная зависимость ПТГ/К (ККр: -0,83) и положительная ПТГ/К_{мочи} (ККр: +0,66) при ПТГ/Белок мочи: +0,92. Следует отметить, что в этом наблюдении так же отмечались высокие значения (более M+G) ПТГ и МОНО и наличие белка в моче.

Таким образом можно полагать, что общую структуру «интегральной» ПСЭ и ПСЭ по ПТГ и МОНО определяли, прежде всего, признаки поражения почек. Из литературы известно, что почечная недостаточность может сопровождаться возникновением вторичного гиперпаратиреоза [11].

Мы затрудняемся дать обоснованный анализ связей роста ПТГ и МОНО в этом наблюдении, поскольку не нашли в литературе сообщений, описывающих их сочетанный рост при отсутствии влияния на показатели метаболизма костной ткани, однако можем заключить, что в случае пац.№76 имелись признаки нарушений эндокринной функции почек, сопровождавшиеся «утратой» влияния ПТГ и МОНО на процессы обмена и экскреции Ca с мочой. Одним из таких механизмов могло являться снижение активности процессов гидроксирования 25 (ОН) D₃ 1 α гидроксилазой (CYP27B1) в проксимальных почечных канальцах, связанной с образованием 1,25(ОН)₂D₃, который отвечает за физиологические эффекты VitD и стимулируется ПТГ [7]. При этом сохранялась связь между ПТГ и МОНО.

Сопоставление структуры ПТГ-ассоциированного комплекса пац.№76 в общем массиве данных (n=82) демонстрировало в 14 наблюдениях (17,1%) частичное совпадение (ККр больше +0,50 и менее +0,70) и в 11 случаях – высокое (ККр более +0,70 - 13,4%) при «проявлении» в «интегральной» с ККр от -0,97 до +0,93. Полагаем, что эти наблюдения могут демонстрировать динамику функциональной связи ПТГ и МОНО -1 α гидроксилаза почек – интенсивность образования 1,25(ОН)₂D₃.

Следующим разделом настоящего персонального анализа являлся анализ группы пациентов, так же демонстрирующих высокое влияние ПТГ на «интегральную» ПСЭ с включением в комплекс ПТГ-ассоциированных связей МОНО и МОНО%, но демонстрировавших отрицательные значения ККр между собой (ПТГ/МОНО), что могло свидетельствовать об их определенном антагонизме.

В этой группе были рассмотрены наблюдения №5, №65 и №31. Общим для этих случаев являлась динамика ПТГ по ПСЭ, демонстрировавшая высокое влияние на «интегральную» ПСЭ динамики ПТГ (ККр: -0,77, +0,87 и +0,80) при отрицательных значениях ПТГ/МОНО% и ПТГ/МОНО (ККр: -0,89 и -0,88, -0,86 и -0,88, -0,92 и -0,93 соответственно). При этом, так же во всех этих случаях, ПТГ-ассоциированные комплексы включали в себя значимую отрицательную

связь по ПСЭ с влиянием на нее ПТГ/ В-cross Laps и ПТГ/ TP1NP (ККр: -0,89 и -0,95, -0,95 и -0,97, -0,95 и -0,97 соответственно) (табл).

Таким образом, по нашему мнению, эти результаты свидетельствуют в этих наблюдениях о выраженном торможении функциональных ПТГ/МОНО активирующих связей в рамках влияния на обмен костной ткани. Косвенным подтверждением этого вывода может служить тот факт, что на показатели маркеров костного обмена и ПТГ не влияла динамика активности Ca_i.

При этом сохранялись ранее описанные связи ПТГ/VitD (ККр: -0,95, -0,97 и -0,82), ПТГ/Са_{мочи} (ККр: -0,94, -0,89 и -0,92 соответственно). Полагаем, что в этих наблюдениях «утрачивалась» связь ПТГ/МОНО с участием как CCL2, так и SOST/склеростина [1].

В связи с рассмотренными выше наблюдениями (№5, №65 и №31) так же вызвали интерес результаты, полученные в наблюдении №7, в котором ПТГ ПТГ/ В-cross Laps и ПТГ/ TP1NP демонстрировали отрицательную связь (ККр: -0,94 и -0,93), при высоких положительных значениях совпадения по ПСЭ ПТГ/МОНО% и ПТГ/МОНО (ККр: +0,89 и +0,92) (табл).

Таким образом в наблюдении (№7) на фоне высокой связи ПТГ и активности МОНО тормозилась их связь с влиянием на ПСЭ маркеров ремоделирования костной ткани. Известно, что под воздействием ПТГ остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, в первую очередь интерлейкин 6, макрофагальный колониестимулирующий фактор [12].

Исходя из этого можно сделать вывод, что в анализируемом наблюдении (№7) совместная активация МОНО и рост влияния на ПСЭ ПТГ реализуется с участием факторов избирательно активирующих образование МОНО и ПТГ, при блокировке сигнальных путей, активирующих обмен костной ткани.

Так, например, в самих остеобластах и остеоцитах активация Wnt-сигнального пути под действием ПТГ, ведет к повышению экспрессии остеопротегерина, который препятствует связыванию RANK и RANKL, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов, блокируя, таким образом, резорбцию костной ткани [12]. При этом сохранялась высокая связь ПТГ/Са мочи (ККр: -0,94) на фоне роста признаков роста рН (ККр ПТГ/ Lact: -0,84).

Среди общего массива данных этот «образ» комплексного влияния ПТГ на ПСЭ частично (ККр более +0,5 и менее +0,7) встречался в 30-ти наблюдениях (36,6%) и в 3-х (2,7%) с ККр > +0,7.

Так же большой интерес вызывал ПТГ-ассоциированный комплекс, проявляющийся с ККр: +0,91 в наблюдении №49. В этом случае он включал в себя положительную связь ПТГ/МОНО% (ККр: +0,96) и отрицательную ПТГ/МОНО (ККр: -0,80). Это, по нашему мнению, свидетельствовало не об ПТГ зависимой активации МОНО, а, в первую очередь, торможении альтернативных механизмов [4]. Этот комплекс наряду с указанным включал в себя ПТГ/ В-cross Laps (ККр: +0,95), ПТГ/TP1NP (ККр: -0,74) и ПТГ/VitD (ККр: -0,97), на фоне противоположного влияния ПТГ/Ca_i (ККр: -0,89), ПТГ/рН мочи (ККр: -0,96) с увеличением потерь Са мочей (ККр ПТГ/Са_{мочи}: +0,87) и нарастания влияния на ПСЭ Lact (ККр ПТГ/ Lact (ККр: +0,91) (табл).

Таким образом можно констатировать, что в этом наблюдении (№49) влияние на ПСЭ ПТГ и МОНО%, стимулированное снижением активности Са, сопровождалось нарастанием остеолизиса и торможением остеосинтеза, на фоне снижения рН и усиления потерь Са с мочой.

В настоящий момент мы затрудняемся дать развернутый анализ формирующегося комплекса связей в показателях наблюдения №49, однако, выходя за «рамки» настоящей статьи можем отметить, что этот комплекс наряду с указанным выше, включал в себя высокие связи с активностью эозинофилов (ККр ПТГ/эозинофиллы: +0,95) и базофилов (ККр ПТГ/базофиллы%: +0,96), что требовало отдельного обсуждения вне представленных в настоящей статье материалов.

Остальные наблюдения из выделенной группы (n=16) для анализа из общего массива пациентов отдельно не рассматривались, поскольку распределение значений ККр по анализируемым показателям в каждом из них соответствовал одному из рассмотренных выше, т.е. было идентичным.

Заключение

Использование авторского алгоритма расчетов, используемых в визуализации многомерных связей, позволяет выявлять и характеризовать отличительные особенности влияния на обмен костной ткани ПТГ и МОНО.

На основании изложенного выше можно выделить несколько «образов» визуализации многомерных связей:

1. Рост активности ПТГ и МОНО на фоне снижения Са, сопровождавшийся нарастанием лизиса костной ткани
2. Рост активности ПТГ и МОНО, сопровождавшийся активацией процессов остеосинтеза
3. Торможение ремоделирования костной ткани на фоне роста активности ПТГ и МОНО

4. Признаки нарушений эндокринной функции почек, сопровождавшиеся «утратой» влияния ПТГ и МОНО на процессы остеобласта.

При этом, если сопоставить структуру распределения значений ККр по анализируемым биохимическим показателям (n=25) выделенных «образов», то его значение не превышало +0,40, т.е. они являлись хорошо различимыми в ПСЭ и могут дифференцированно опознаваться в «рутинных» биохимических исследованиях с использованием экспертно-аналитической системы.

Следует понимать, что описанные выше индивидуальные комплексы, включающие в себя многомерные связи влияния на ПСЭ ПТГ и МОНО, не охватывают всех возможных вариантов, но могут быть внесены в «базу знаний» и опознаваться в практической деятельности в индивидуальных случаях [13].

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы доступны на онлайн-странице статьи.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Supplementary materials

Supplementary materials are available online on the article's webpage.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Jawed A.S. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Parathyroid Hormone Action on Bone Front / A.S. Jawed, C.P. Nicola // *Endocrinol.* – 2017. – DOI: 10.3389/fendo.2017.00049.
2. Silva B.C. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton / B.C. Silva, A.G. Costa, N.E. Cusano et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – № 34(10). – P. 801–810. – DOI: 10.3275/7925.
3. Соломенников А.В. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных / А.В. Соломенников, А.И. Тюкавин, Н.А. Арсениев // *Медицинский совет.* – 2019. – № 6. – С. 164-168. – DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168.
4. Соломенников А.В. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных / А.В. Соломенников, А.И. Тюкавин, Н.А. Арсениев // *Медицинский алфавит.* – 2021. – № 41. – С. 34–40. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40.
5. Смирнов В.В. Гиперпаратиреоз в детском и подростковом возрасте / В.В. Смирнов, А.А. Рылкова // *Лечащий врач.* – 2018. – № 12. – С. 30-37.
6. Veldurthy V. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / V. Veldurthy, R. Wei, L. Oz et al. // *Bone Res.* – 2016. – № 4. – P. 16041. – DOI: 10.1038/boneres.2016.41.
7. Alexander R.T. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders / R.T. Alexander, E. Cordat, R. Chambrey et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – № 27(12). – P. 3511–3520. – DOI: 10.1681/ASN.2016030305.
8. Scillitani A. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: biologic effects / A. Scillitani, V. Guarnieri, C. Battista et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – № 34(7). – P. 23-6.
9. Парахонский А.П. Участие моноцитов-макрофагов в регенерации тканей / А.П. Парахонский // *Sciences of Europe* – 2018. – № 29. – С 51-60.
10. Еремкина А.К. Дифференциально-диагностический поиск при гиперкальциемии у пациентки с терминальной почечной недостаточностью / А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, Д.В. Лисина и др. // *Ожирение и метаболизм.* – 2021. – № 18(4). – С. 425-431. – DOI: 10.14341/omet12742.
11. Мокрышева Н.Г. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы / Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, Е.В. Ковалёва Е.В. // *Вестник РАМН.* – 2019. – Т. 74. – №2. – С. 136–144.
12. Бурцева А.Л. Создание базы знаний для медицинской экспертной системы / А.Л. Бурцева, Е.В. Берестнева, Н.П. Степаненко // *Современные наукоемкие технологии.* – 2016. – № 3 – Ч. 1. – С. 14-17.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Jawed A.S. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Parathyroid Hormone Action on Bone Front / A.S. Jawed, C.P. Nicola // *Endocrinol.* – 2017. – DOI: 10.3389/fendo.2017.00049.
2. Silva B.C. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton / B.C. Silva, A.G. Costa, N.E. Cusano et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – № 34(10). – P. 801–810. – DOI: 10.3275/7925.
3. Solomennikov A.V. Novyj podhod k razrabotke metodov personalizirovannogo jekspertnogo analiza laboratornyh dannyh [A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data] / A.V. Solomennikov, A.I. Tjukavin, N.A. Arseniev // *Medicinskij sovet [Medical Advice].* – 2019. – № 6. – P. 164-168. – DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168. [in Russian]
4. Solomennikov A.V. Dopolnitel'nye vozmozhnosti ispol'zovaniya komp'juternyh tehnologij v jekspertnom analize laboratornyh dannyh [Additional possibilities of using computer technologies in the expert analysis of laboratory data] / A.V. Solomennikov, A.I. Tjukavin, N.A. Arseniev // *Medicinskij alfavit [Medical Alphabet].* – 2021. – № 41. – P. 34–40. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40. [in Russian]
5. Smirnov V.V. Giperparatireoz v detskom i podrostkovom vozraste [Hyperparathyroidism in childhood and adolescence] / V.V. Smirnov, A.A. Ryl'kova // *Lechashhij vrach [Attending physician].* – 2018. – № 12. – P. 30-37. [in Russian]
6. Veldurthy V. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / V. Veldurthy, R. Wei, L. Oz et al. // *Bone Res.* – 2016. – № 4. – P. 16041. – DOI: 10.1038/boneres.2016.41.
7. Alexander R.T. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders / R.T. Alexander, E. Cordat, R. Chambrey et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – № 27(12). – P. 3511–3520. – DOI: 10.1681/ASN.2016030305.
8. Scillitani A. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: biologic effects / A. Scillitani, V. Guarnieri, C. Battista et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – № 34(7). – P. 23-6.
9. Parahonskij A.P. Uchastie monocitov-makrofagov v regeneracii tkanej [Participation of monocyte-macrophages in tissue regeneration] / A.P. Parahonskij // *Sciences of Europe* – 2018. – № 29. – P 51-60. [in Russian]

10. Eremkina A.K. Differencial'no-diagnosticheskij poisk pri giperkal'ciemii u pacientki s terminal'noj pochechnoj nedostatochnost'ju [Differential diagnostic search for hypercalcemia in a patient with terminal renal failure] / A.K. Eremkina, A.M. Gorbacheva, D.V. Lisina et al. // Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. – 2021. – № 18(4). – P. 425-431. – DOI: 10.14341/omet12742. [n Russian]
11. Mokrysheva N.G. Paratireoidnyj gormon i podobnye emu peptidy. Obzor literatury [Parathyroid hormone and similar peptides. Literature review] / N.G. Mokrysheva, Ju.A. Krupinova, E.V. Kovaljova E.V. // Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 136–144. [n Russian]
12. Burceva A.L. Sozdanie bazy znaniy dlja medicinskoj jekspertnoj sistemy [Creation of a knowledge base for a medical expert system] / A.L. Burceva, E.V. Berestneva, N.P. Stepanenko // Sovremennye naukoemkie tehnologii [Modern high technologies]. – 2016. – № 3 – Pt. 1. – P. 14-17. [n Russian]