

Получена: 20 марта 2018 / Принята: 25 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК[616.12-008.331.1+616.37-002.2]-078:546.41:616.71-007.234

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ГЕНА *FDPS* В ОЦЕНКЕ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Татьяна И. Вьюн¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>

Людмила М. Пасиешвили², <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Кафедра общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Резюме

Развитие ряда заболеваний внутренних органов происходит при участии ионов кальция. Среди таких нозологий рассматривают хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Сочетанное течение этих заболеваний может приводить к конкурентному потреблению его, обеспечивая, тем самым, выход из депо – костной ткани. Т.е. создаются условия для развития остеопоротических состояний.

Цель исследования. Определение содержания биохимических маркеров костного метаболизма и установление их зависимости от полиморфизма гена рецепторов *FDPS* Sc.IVS1 T-99G у пациентов с сочетанным течением ХП и ГБ.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов – 70 лиц с ХП и ГБ (основная группа) и группа сравнения – 40 больных изолированным ХП. Группа контроля - 78 практически здоровых лиц. Все пациенты были репрезентативны по возрасту и полу. Исследовали содержание биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций сыворотки крови, остеокальцин) и полиморфизм гена *FDPS*. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA. При анализе таблиц сопряженности определяли критерий Пирсона χ -квадрат (КХП); для сравнения несвязанных выборок показателей непрерывной шкалы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (КМУ).

Результаты. Показано, что течение ХП сопровождается количественными изменениями в показателях обеих форм кальция без изменения их соотношения между клеткой и межклеточным пространством. При присоединении ГБ сохраняются количественные изменения на фоне более значимого увеличения свободной его фракции. Отмечены изменения содержания остеокальцина в сыворотке крови. При исследовании полиморфизма гена *FDPS* установлено повышение частоты встречаемости генотипа CC: $2,6 \pm 1,8$ % - в контроле; $22,5 \pm 6,6$ % и $30,0 \pm 5,5$ % при ХП и ХП+ГБ, соответственно, на фоне снижения лиц с генотипом AA ($66,7 \pm 5,3$ %, $40,0 \pm 7,7$ %, $47,1 \pm 6,0$ % соответственно). Величины фракций кальция и остеокальцина не имели статистически значимой зависимости от полиморфизма гена *FDPS*.

Выводы. У пациентов с ХП наблюдаются изменения в кальциевом обмене, выраженность которых усиливается при присоединении ГБ. Сочетанное течение ХП и ГБ сопровождается разнонаправленными изменениями в содержании остеокальцина, уровень которого коррелирует с нарушением минеральной плотности костной ткани. Отмечено увеличение лиц с С-аллелью гена *FDPS*, однако данный полиморфизм гена не подтверждался клинической симптоматикой.

Изменения в показателях обмена кальция и содержания остеокальцина свидетельствуют о нарушении минеральной плотности костной ткани с развитием остеопоротических состояний.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген рецепторов *FDPS*, маркеры костного метаболизма, остеопороз.

Summary

DIAGNOSTIC ROLE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM AND *FDPS* GENE IN THE EVALUATION OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND HYPERTENSIVE DISEASE**Tatiana I. Viun**¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>**Lyudmila M. Pasiyeshvili**², <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>**Department of General Practice - Family and Internal Medicine,
Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine**

Introduction. The development of a number of internal diseases occurs with the participation of calcium ions. Chronic pancreatitis (CP) and hypertensive disease (HD) are considered among such nosologies. The combined course of these diseases can lead to its competitive consumption, thus providing a way out of the repository-bone tissue. So, the conditions for the development of osteoporotic conditions are created.

Study purpose. Determination of the content of biochemical markers of bone metabolism and determination of their dependence on the polymorphism of the *FDPS* receptor gene c.IVS1 T-99G in patients with combined HD and CP.

Materials and methods. 110 patients were examined - 70 persons with HD and CP (main group) and a comparison group - 40 patients with isolated CP. Control group - 78 practically healthy persons. All patients were representative by age and sex. The content of biochemical markers of bone metabolism (total and ionized serum calcium, osteocalcin) and polymorphism of the *FDPS* gene. The statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA software package. When analyzing the conjugacy tables, the Pearson criterion χ -square (QCP) was determined; for comparison of unbound samples of continuous scale indicators, the nonparametric Mann-Whitney criterion (CMC) was used.

Results. The course of CP is accompanied by quantitative changes in the indices of both forms of calcium without changing their relationship between the cell and the intercellular space. With the addition of HD, quantitative changes are saved against the background of a more significant increase in its free fraction within the cell. Changes in the level of osteocalcin in serum were also observed. When studying the polymorphism of the *FDPS* gene, there was an increase in the incidence of the CC genotype: $2.6 \pm 1.8\%$ - in the control; $22.5 \pm 6.6\%$ and $30.0 \pm 5.5\%$ in HP and HP + HD, respectively, on the background of a decrease in individuals with the AA genotype ($66.7 \pm 5.3\%$, $40.0 \pm 7.7\%$, $47.1 \pm 6.0\%$, respectively). Values of calcium and osteocalcin fractions did not have a statistically significant dependence on the polymorphism of the *FDPS* gene.

Conclusions. In HP, conditions are created for the formation of a negative balance of calcium metabolism, which are enhanced by the addition of HD. The combined course of HP and HD is accompanied by changes in the content of osteocalcin, the level of which correlated with a violation of bone mineral density. An increase in individuals with the C-allele of the *FDPS* gene was noted, but this polymorphism of the gene had no clinical confirmation.

Changes in the rates of calcium metabolism and osteocalcin content indicate a violation of bone mineral density with the development of osteoporotic conditions.

Keywords: *Chronic pancreatitis, hypertensive disease, FDPS receptor gene, markers of bone metabolism, osteoporosis.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ПАНКРЕАТИТПЕН ЖӘНЕ ГИПЕРТОНИЯЛЫҚ АУРУЛАРМЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ЕКІНШІ ОСТЕОПОРОЗДЫ БАҒАЛАУДА СҮЙЕК МЕТАБОЛИЗМІ МЕН *FDPS* ГЕННІҢ БИОХИМИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ РОЛІТатьяна И. Вьюн ¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>Людмила М. Пасиешвили ¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>¹ Жалпы практика кафедрасы – отбасылық медицина және ішкі аурулар, Харьков ұлттық медициналық университеті, Харьков қ., Украина

Кіріспе. Созылмалы панкреатитпен және гипертоникалық аурумен пациенттердегі екінші остеопорозды бағалауда сүйек метболизмі және *FDPS* гені биохимиялық маркерлерінің диагностикалық ролі. Ішкі органдардың бірнеше ауруларының дамуы кальций иондарының қатысуымен жүреді. Осындай нозологиялар арасында созылмалы панкреатитті және гипертониялық ауруды қарастырады. Осындай тіркескен аурулар оны нақты пайдалануға әкеледі, оны сонымен қамтамасыз ете отырып деподан шығу – сүйек тіні. Яғни остеопоротикалық жағдайды дамыту үшін жағдай жасалады.

Зерттеу мақсаты. Сүйек метболизмі биохимиялық маркерлері құрамын анықтау және СП және ГА тіркескен ағымымен пациенттердегі *FDPS*.*IVS1 T-99G* рецепторлары полиморфизмінің геніне байланысты оларды тұрақтандыру.

Материалдары және әдістері. «Тәжірибе - бақылау» схемасы бойынша дизайн - проспективті эксперименталды клиникалық зерттеу. Тексерілгені 110 пациент – 70 тұлға СП және ГА (негізгі топ) және салыстыру тобы – 40 науқас оқшауланған СП. Бақылау тобы - 78 практикада дені сау тұлғалар. Барлық пациенттер жасы мен жынысы бойынша репрезентативті болды. Сүйек метболизмі биохимиялық маркерлері құрамын зерттедік (жалпы және қанның ионизирленген кальций сывороткасы, остеокальцин) және *FDPS* полиморфизм гені. Нәтижелерді статистикалық өңдеу программ *STATISTICA* бағдарламалары пакетін пайдаланумен болды. Үйлесі кестелерін талдау кезінде Пирсон χ -квадрат (КХП) критерилерін анықтау болды; үздіксіз шкала көрсеткіштерін байланысты емес таңдауларын салыстыру үшін Манна-Уитни (КМУ) параметрлік емес критерилері пайдаланылды.

Нәтижелері. СП ағымы клетка және клетка аралық кеңістікпен олардың ара қатынасының өзгеріссіз қос кальций формалары сапалық өзгерістерінсіз және көрсеткіштермен ілесетіні көрсетіледі. ГА қосқан кезде еркін фракцияны маңыздырақ арттыру фонында сандық өзгерістер сақталады. Қан сарысуында остеокальцинның құрамындағы өзгерістері анықталды. *FDPS* полиморфизм генін зерттеу кезінде СС генотиптің кездесу жиілігінің артуы тұрақталды: 2,6±1,8 % - бақылауда; 22,5±6,6 % және 30,0±5,5 % СП және СП+ГА кезінде, тиісінше, АА генотиппен тұлғалардың төмендеуі фонында (66,7±5,3 %, 40,0±7,7 %, 47,1±6,0 % тиісінше). Кальций және остеокальцин фракциясы көлемдері *FDPS* полиморфизм геніне қатысты статистикалық маңыздылығы жоқ.

Қорытындылар. СП пациенттерде кальцимен алмастыру байқалады, оның анықтығы ГА қосу кезінде күшейеді. СП және ГА қосарлы ағымы остеокальцин құрамының әртүрлі бағыттық өзгерістерімен ілеседі, оның деңгейі сүйек тіні минералды тығыздығының бұзылыстарымен түзеледі. *FDPS* гені С-аллельмен тұлғаларды арттыру анықталды, бірақ осы ген полиморфизмі клиникалық симптоматикамен расталған жоқ. Остеокальцин құрамы мен кальция алмасу көрсеткіштерінде өзгертулері остеопороздық жағдайлардың дамуымен сүйек тіні минералды тығыздығының бұзылыстары туралы куәлендіреді.

Кілт сөздер: созылмалы панкреатит, гипертониялық ауру, *FDPS* рецепторлар гені, сүйек метболизмі маркерлері, остеопороз.

Библиографическая ссылка:

Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена *FDPS* в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью // Наука и Здоровоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 5-21.

Viun T.I., Pasiyeshvili L.M. Diagnostic role of biochemical markers of bone metabolism and *FDPS* gene in the evaluation of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 5-21.

Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М. Созылмалы панкреатитпен және гипертониялық аурулармен пациенттердегі екінші остеопорозды бағалауда сүйек метаболизмі мен *FDPS* геннің биохимиялық маркерлерінің диагностикалық ролі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 5-21.

Введение. Наука XX столетия характеризуется многими достижениями в различных областях, в частности, в области медицинских знаний - это создание теории макроэлементарной недостаточности. В настоящее время доказано, что регуляция специфической биологической системы нутритивного гомеостаза, которая включает в себя обширный комплекс из макро- и микроэлементов, обусловлена поступлением, метаболизмом, специфическим накоплением, выделением и влиянием минеральных веществ в целом на все живое [7]. Возникающий «минеральный дисбаланс» влечет за собой существенные изменения, что связывают с ролью макро- и микроэлементов в организме. Так, макроэлементы являются важнейшими катализаторами биохимических процессов, обмена веществ, играют значительную роль в адаптации организма в норме и при патологии, выступая неотъемлемой частью полноценной жизни здорового организма [3]. Исходя из выше изложенного, вполне закономерно можно сделать вывод - макроэлементы необходимы, а размер данной потребности определяется дефицитом.

Одним из макроэлементов, который по содержанию в организме (1-1,5 кг) занимает лидирующее место, является кальций. Наряду с фосфором он составляет основу костной ткани (98 %), где откладывается в белковой матрице. Кальций повышает защитные функции организма, способствует выведению тяжелых металлов, обладает антиоксидантным, антигистаминным действием. Вместе с фосфором участвует в построении костной ткани, а с магнием – обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы, контролирует

сердечный ритм, способствует метаболизму железа, участвует в передаче нервных импульсов [2, 7].

В кровеносном русле кальций содержится в двух формах – ионизированной (активной) и неионизированной, связанный с белком, причем это соотношение равнозначное – по 50 %. Кальций является необходимым компонентом клеточных структур, принимает участие в процессах нервного возбуждения, мышечного сокращения, секреции гормонов, процессах свертывания крови [9]. Основными регуляторами, поддерживающими постоянный уровень кальция и фосфора в крови, является кальцитонин - гормон С-клеток щитовидной железы, обладающий гипокальциемическим действием и паратгормон (ПТГ) – гормон паращитовидных желез, оказывающий гиперкальциемический эффект [2, 12, 21]. Развитие ряда заболеваний внутренних органов (их известно около 150) является следствием дефицита кальция в организме. Среди них наиболее «громкие» по своим последствиям - остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие.

Среди социально-значимых и довольно распространенных заболеваний, участие в патогенезе которых принимает кальций, рассматривают хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Коморбидность данных нозологических форм обусловлена значительной распространенностью нозологий, общими факторами риска, среди которых рассматривают хронический стресс, курение, повышенный индекс массы тела, злоупотребление алкоголем и ряд других. Т.е. формируются условия (предпосылки), которые действуют как через этиологические, так и патогенетические структуры (функциональное взаимодействие цитокинов, система ПОЛ-

АОС, липидный спектр клеточной мембраны и др.), которые могут стать не только причиной объединения двух заболеваний, но и развития осложнений. Также в качестве одного из звеньев в таком объединении можно рассматривать нарушения макроэлементного состава организма, а, именно, кальциевого обмена. Это позволило ряду исследователей хронический панкреатит и гипертоническую болезнь отнести к кальций-зависимым заболеваниям [13, 17].

Функционирование поджелудочной железы (ПЖ) происходит в присутствии ионов кальция. В состав панкреатического сока входит до 60 мг/л кальция и его концентрация зависит в основном от содержания во внеклеточной жидкости и функционального состояния ПЖ [1]. Повышение секреции ферментов всегда сопровождается повышением содержания ионов кальция в соке. Полагают, что высвобождение внутриклеточного кальция способствует секреции ферментов, а внеклеточный кальций стимулирует поддержание секреции [24]. Панкреатическая липаза - по сути, единственный фермент, расщепляющий пищевые триглицериды. Липаза действует на поверхности жировых капель, поэтому эмульгирование жира с помощью желчных кислот и их солей имеет большое значение для его переваривания. Этот фермент специфичен в своей активности: осуществляет гидролиз только триглицеридов в эмульгированном состоянии. В отличие от протеолитических ферментов липаза не повреждает ациноцит и другие клетки железы, ее активность повышают соли кальция, натрий, хлор и соли желчных кислот.

При недостатке кальция тормозится секреция инсулина из β -клеток ПЖ, обостряется инсулинзависимая форма диабета. В качестве одной из причин развития ХП рассматривают изменение кислотности панкреатического сока. Так, при употреблении коровьего молока, которое содержит большое количество фосфорнокислого кальция и наличии щелочной среды, наблюдается образование камней в протоках железы [19]. Кроме того, развитие ХП приводит к нарушению всасывания ряда веществ в кишечнике, среди которых определенное значение отводится и кальцию. А если учесть,

что при синдроме мальдигестии нарушается всасывание и витамина D, то процесс поступления кальция значительно замедляется по времени и ограничивается по количеству [14].

Одним из важных эффектов кальций-зависимых рецепторов – это регуляция сосудистого тонуса и артериального давления (АД), которое осуществляется через модуляции гомеостаза кальция. Показано, что стимуляция этих рецепторов вызывает продукцию оксида азота, являющегося мощным вазодилататором. Кальций-зависимые рецепторы играют важную роль во внеклеточном гомеостазе кальция, регулируя темп секреции ПТГ и скорость реабсорбции кальция почками. Также установлено, что кальций-зависимые рецепторы сосудистого эндотелия активируют калиевые каналы, результатом которого является калий-индуцированная гиперполяризация ГМК сосудов. Все это показывает, что кальций-зависимые рецепторы могут играть физиологическую роль в модуляции артериального давления [8, 10].

Предполагается, что в основе нарушений кальциевого обмена у пациентов с ГБ лежит генетический дефект на уровне гена ангиотензин-превращающего фермента [6]. Развивающиеся изменения в клеточной мембране сопровождаются потерей калия и накоплением натрия и кальция внутри клетки. Избыток кальция приводит к повышению тонуса сосудов и их чувствительности к катехоламинам. Гиперреактивность сосудистой стенки сопровождается изменением реологических свойств крови и обуславливает развитие гиперлипидемии. Этот механизм обеспечивает длительное повышение артериального давления [22].

Рядом других исследователей показано значение экспрессии кальций-зависимых рецепторов и их сигнальных механизмов в понимании физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Так, повышенная экспрессия в сердце протеина, содержащего кальций-зависимые рецепторы, отмечена во время ишемии и реперфузии миокарда [2]. Таким образом, кальций-зависимые рецепторы, выделенные из различных типов сосудов, могут участвовать в

регуляции уровня АД. Такая зависимость патогенетических звеньев от содержания кальция в организме может приводить к конкурентному потреблению его при ХП и ГБ, тем самым, потенцируя выход из депо – костной ткани. Т.е. можно предположить, что сочетанное течение хронического панкреатита и гипертонической болезни будет «провоцировать» развитие остеопоротических состояний [15].

Остеопороз характеризуется снижением массы костной ткани и нарушением ее качества, что обуславливает, в свою очередь, хрупкость костей и повышенный риск переломов, как при незначительных травмах, так и нередко при их отсутствии [4]

Общие и местные нарушения в системе регуляции костеобразования и резорбции костной ткани, которые оказывают влияние на степень выраженности остеопоротических состояний прямо или косвенно зависят от структурной полноценности генов, связанных с минеральным обменом. Одним из таких генов является ген рецепторов фанезилдифосфатсинтазы (*FDPS*). Дифосфаты являются потенциальными ингибиторами активности остеокластов, клеток, разрушающих костную ткань при её перестройке. Остеокласты снижают скорость костного метаболизма, способствуют снижению массы костной ткани и ее минерализации. Азот-содержащие дифосфаты ингибируют фермент фанезилдифосфатсинтазу (*FDPS*), играющую значительную роль в синтезе холестерина. Описанный механизм ведет к замедлению синтеза стерина в остеокластах и провоцирует их апоптоз [18].

Ранее проведенные исследования показывают, что активность *FDPS* может влиять на снижение костной массы у женщин через изменение активности остеокластов. Генетические различия в гене *FDPS*, влияющие на его активность, могут способствовать уменьшению плотности костной ткани у женщин после 40 лет. Данные результаты были подтверждены Levy M.E. et al. (2007), которые провели изучение роли полиморфизма (A>C) гена *FDPS* в снижении пика костной ткани (ПКТ) у 283 женщин одинакового возраста и индекса массы тела в

постменопаузальный период Levy M.E., [16]. Было установлено, что минорный аллель С связан со снижением экспрессии *FDPS*. В последующем было установлено, что фермент *FDPS* играет основную роль в накоплении костной ткани, происходящий в пубертатном периоде. В тоже время наличие генотипа СС приводит к более высокой активности остеокластов во время наращивания костной массы и к снижению пиковых значений ПКТ. Однако не исключается, что основное влияние *FDPS* на плотность костной ткани проявляется именно в постменопаузальный период [11].

Marini Fet al. анализировали взаимосвязь полиморфизма A>C гена *FDPS* с остеопорозом у 234 женщин, находящихся в периоде менопаузы, в ответ на лечение амино-бисфосфонатами на протяжении двух лет [24]. Результаты показали, что полиморфизм гена напрямую не связан с плотностью костной ткани. Однако некоторые маркеры костного обмена при наличии генотипа СС достигают достоверно меньших значений в ответ на терапию амино-бисфосфонатами по сравнению с таковыми при АС или АА генотипах [13, 23].

В то же время, в литературе практически отсутствуют данные о частоте полиморфизма гена *FDPS* у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью, а также его взаимосвязи с развитием остеопоротических состояний.

Целью работы было определение содержания биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций сыворотки крови, остеокальцин) и зависимости этих показателей от полиморфизма гена рецепторов фанезилдифосфатсинтазы у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и гипертонической болезни.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное экспериментальное клиническое исследование по схеме «опыт-контроль». Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах: Учебно-научном медицинском комплексе «Университетская клиника» Харьковского национального медицинского университета

(ХНМУ), городской многопрофильной больницы №18 (г.Харьков), центральной научно-исследовательской лаборатории ХНМУ в течении 2014-2018 г.

Под наблюдением находилось 110 (100%) пациентов с ХП; 70 (63,6%) лиц из них вошли в основную группу с сочетанным течением ХП и ГБ. 40 (36,4%) пациентов составили группу сравнения, у которых ХП протекал изолированно. Средний возраст по группам составил $33,2 \pm 2,1$ и $32,9 \pm 3,1$ лет соответственно. Длительность наблюдения по ХП колебалась от 2 до 15 лет с интерквартильным размахом (ИР) 4-7 лет, с медиальной тенденцией 5 лет. Гипертоническая болезнь регистрировалась в сроках от 3 до 17 лет с аналогичным ИК (4-8 лет) и медиальной тенденцией 5 лет. В основной группе в 27 (38,6%) случаях ГБ предшествовала формированию ХП, у 19 (27,1%) пациентов – дебютировал ХП. Остальные 24 (34,3%) пациента не смогли определиться с предшествующим заболеванием.

Контрольные показатели биохимических и генетических исследований были получены при исследовании 78 практически здоровых лиц, репрезентативных группам обследованных по возрасту и полу.

Критерии включения в исследование: наличие хронического панкреатита в стадии обострения или неполной ремиссии, гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени; возраст до 45 лет.

От каждого пациента было получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивов Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях. Тема исследования «Прогностическое значение модуляторов минеральной плотности костной ткани у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и артериальной гипертензии» рассмотрена и утверждена на заседании комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского

университета Протокол №7 от 13 сентября 2016г.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе; наличие хронического панкреатита с тяжелой степенью экскреторной недостаточности поджелудочной железы; инсулино-резистентность или сахарный диабет; неконтролируемая артериальная гипертензия, в частности, ГБ III ст.; хроническая сердечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания почек; системные заболевания, заболевания щитовидной и паращитовидных желез, болезни кишечника; хирургическая менопауза у женщин или ранняя менопауза; прием глюкокортикостероидов, антиконвульсантов, мочегонных препаратов, а также первичный остеопороз.

При постановке диагноза ГБ использовали рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) (2009) и рекомендации рабочей группы по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2012), с учетом классификации степени и стадии АГ, риска АГ (стратификация риска для оценки прогноза АГ). Так, систолическое АД колебалось в пределах 159-170 ммрт.ст и в среднем по группе составляло $164 \pm 6,3$ ммрт.ст.; диастолическое АД - $98,4 \pm 3,1$ ммрт.ст., что соответствовало ГБ II стадии, 2 степени.

Диагноз ХП верифицировали при комплексной оценке жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Использовали Кембриджскую классификацию ХП, в которую входят критерии визуализации ПЖ (УЗД/КТ), балльная система M-ANNHEIM для оценки тяжести заболевания, где оценивается контроль боли, экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ, наличие осложнений со стороны других внутренних органов, что позволяет определить индекс тяжести ХП (минимальный, умеренный, средний, выраженный, тяжелый).

Экскреторную функцию поджелудочной железы (ПЖ) определяли при проведении

фекального теста с использованием эластазы-1 (иммуоферментный метод, стандартная методика Freinstein K. and Janoff A.).

Пациенты с инкреторными нарушениями ПЖ к работе не привлекались.

Сбор информации о числе переломов у участников исследования проводили с помощью анкетирования. Давность переломов у всех обследованных находилась в пределах 5-7 лет, причем примерно треть больных отмечала отсутствие их связи с физической нагрузкой или падением. В остальных случаях характер переломов установить не удалось.

Оценку направленности изменений метаболизма костной ткани осуществляли путем анализа состояния кальциевого обмена с помощью определения указанного иона в сыворотке крови – биохимический метод (набор реактивов PLIVA-Lachema, Чехия). Норма общего кальция сыворотки крови:

2,15 — 2,50 ммоль/л.

Норма по ионизированному кальцию равна 1,05 – 1,37 ммоль/л.

Ионизированный кальций сыворотки крови рассчитывали по формуле Д.И. Мицуря [5]. Одновременно подсчитывали показатель относительного содержания ионизированного кальция (ПОСИК), который характеризует соотношение общего и ионизированного кальция в биологических средах: $ПОСИК = Ca(i) \times 100\% / Ca$, где $Ca(i)$ – кальций ионизированный; Ca – кальций общий.

Определение содержания остеокальцина в сыворотке крови проводили иммуоферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «IDS» производства фирмы «ELISA» (США) на иммуоферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Показатели уровня нормы остеокальцина: мужчины от тридцати до пятидесяти лет 14–42 нг/мл, мужчины старше пятидесяти лет 14–46 нг/мл, женщины от восемнадцати лет до менопаузы 11–43 нг/мл.

Определение полиморфизма гена фанезилдифосфатсинтетазы (*FDPSc.IVS1 T-99G*) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), с использованием коммерческих наборов фирмы «Литех» (Россия) на амплификаторе “Rotor - Gene6000” (Австралия) в режиме реального времени.

Полученные данные обрабатывались в статистической среде STATISTICA 13.0. Проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ -квадрат (ХКП), для показателей непрерывной шкалы, распределенных по нормальному закону, использовали двусторонний t -тест для несвязанных выборок (ТТ), при распределениях, отличных от нормального – непараметрический критерий Манна-Уитни (КМУ). Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для характеристики результатов качественные показатели представляли в виде гистограмм, а непрерывные показатели – в виде коробчатых графиков.

Результаты исследований

Проведенное ультразвуковое исследование во всех наблюдениях позволило установить эхо-признаки ХП. Так, фиброзным изменениям паренхимы соответствовало увеличение эхогенности органа, выраженная неравномерность эхоструктуры, зазубренность контура и уменьшение размеров железы (34/110) - 30,9%. При преобладании компонентов воспаления регистрировали увеличение эхогенности ткани органа, размытость контура железы, увеличение размеров ПЖ или ее части, расширение вирсунгова протока в 37,3% случаях (41/110 пациент). В 35 (31,8%) случаях регистрировали сочетание перечисленных признаков. У 38 (34,5%) из 110 больных на предыдущих этапах наблюдения проводилась компьютерная томография, по результатам которой также было подтверждено наличие ХП.

В Табл. 1. Показан гендерный состав пациентов в руппе ХП и ХП сочетанного с ГБ.

Все пациенты с ХП по уровню фекальной панкреатической эластазы-1 имели нарушения экскреторной функции поджелудочной железы.

Так, в основной группе лиц в 27 наблюдениях (38,6%) регистрировали легкую степень экскреторной недостаточности и в 43 (61,4%) - среднюю.

В группе сравнения это распределение соответствовало 15 (37,5%) и 25 (62,5%) лицам.

Таблица 1.

Гендерный состав пациентов в группе ХП и ХП сочетанного с ГБ.

Диагноз	Мужчины	Женщины	Общее количество
ХП	12	28	40
%	30 %	70 %	
ХП+ГБ	19	51	70
%	27,1 %	72,9 %	
Контроль	23	55	78
%	29,5 %	70,5 %	
	Chi-square	df	p
PearsonChi-square	15,09109	df=1	p=,00010
M-L Chi-square	15,18554	df=1	p=,00010
YatesChi-square	13,56566	df=1	p=,00023
Fisherexact, one-tailed		p=,00011	
two-tailed			p=,00013
McNemar Chi-square (A/D)	,4848485	df=1	p=,48624
(B/C)	7,480519	df=1	p=,00624

При определении содержания свободного и белковосвязанного кальция в сыворотке крови обеих групп пациентов были выявлены нарушения, соответствующие гипокальциемии (табл.2).

Таблица 2.

Показатели обмена кальция у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью (среднее выборочное, стандартное отклонение, ТТ).

Показатели	Основная группа (о) (n=70)	Группа сравнения (с) (n=40)	Контрольная группа (к) (n=20)	p _{о,с}	p _{о,к} , p _{с,к}
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,33±0,01	2,51±0,01	2,62±0,03	< 0,01	< 0,01 < 0,01
Ионизированный кальций крови, ммоль/л	1,16±0,01	1,18±0,01	1,23±0,01	< 0,01	< 0,01 < 0,01
Кальциевый коэффициент (ПОСИК), %	49,8±0,2	47,0±0,3	46,9±0,2	< 0,01	< 0,01 0,184

Примечание к таблице 1:

p_{о,с}-уровень значимости при сравнении основной группы и группы сравнения (ТТ),

p_{о,к}-уровень значимости при сравнении основной группы и группы контроля (ТТ);

p_{с,к}-уровень значимости при сравнении групп сопоставления контроля (ТТ).

Так, было установлено, что при хроническом панкреатите наблюдаются количественные изменения в содержании обеих форм кальция (свободной и белковосвязанной), но при этом практически не изменяется их соотношение между клеткой и межклеточным пространством, на что указывают показатель ПОСИК. Данные изменения при ХП можно объяснить формированием синдрома мальдигестии и, как следствие, нарушение всасывания кальция и

витамина D в тонком кишечнике. Присоединение гипертонической болезни, наряду с усугубляющимися количественными нарушениями, приводит к перераспределению фракций кальция между биологическими жидкостями, что приводит к увеличению показателя кальциевого коэффициента. Т.е. сочетанное течение ХП и ГБ является неблагоприятным тандемом в развитии кальций-зависимых осложнений – остеопоротических состояний.

Изменения в показателях кальциевого метаболизма не имели зависимости от возраста, пола и длительности заболеваний.

Для изучения зависимости между уровнями биохимических маркеров и наличием переломов у пациентов обеих групп показатели остеокальцина (ОК) были трансформированы в порядковые шкалы путем сопоставления с референтными значениями. Пределами референтных значений считали интервалы измерений у пациентов группы контроля (78 человек). Так, интервалом нормы для остеокальцина считали промежуток от 14,7 до

26,0 нг/мл. В дальнейшем для маркера каждого из пациентов было определено соотношение маркерного показателя с референтными значениями по шкале «Н» - норма, «НН» - ниже нормы, «ВН» - выше нормы и определен процентный состав этой градации в каждой группе.

Так, в группе пациентов с ХП показатель остеокальцина, который был выше нормы, имели 57,5% больных (23/40); в 37,5% случаев (15/40) показатель ОК лежал в пределах нормы и в 5% (2/40) был ниже показателей контрольной группы (рис.1).

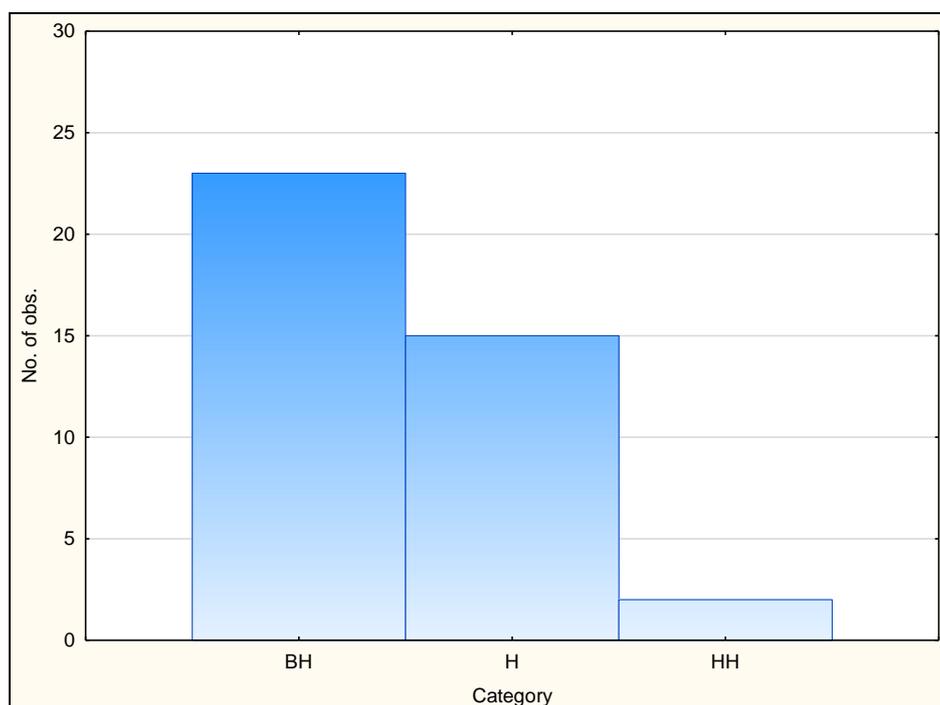


Рисунок 1. Гистограмма распределения показателя остеокальцина по отношению к интервалу нормы в группе ХП

При этом в подгруппе пациентов с ОК «ВН» переломы в анамнезе были у одного пациента (4%); в подгруппе «Н» - у одного пациента (7%) и в подгруппе «НН» - также у одного пациента (50%). Распределение имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=5,55$, $df=2$, $p = 0,05$).

В основной группе лиц содержание остеокальцина в сыворотке крови соответствовало следующим значениям: выше нормы - 55,7% лиц (39/70), в 38,6% случаев (27/70) показатель находился в пределах нормы и в 5,7% (4/70) был ниже нормы (рис.2).

В подгруппе «ВН» пациенты с сочетанным течением ХП и ГБ в 20 случаях (51%)

указывали на перенесенные переломы различной локализации. В подгруппе с нормальными значениями остеокальцина их имели 14 пациентов (52%) и при значении «НН» - один (25%).

Проведенное генетическое тестирование пациентов группы контроля позволило выявить следующее распределение генотипов полиморфного гена *FDPS*: носители СС-генотипа были представлены 2 лицами (2,6%); носителей АС-генотипа было 24 (30,8%), а генотип АА установили у 52 лиц (66,6%).

В группе сравнения (пациенты с ХП) генотип СС встречался в 22,5% случаев (9 лиц); АС - у 37,5% (15) и АА - в 40,0% (16).

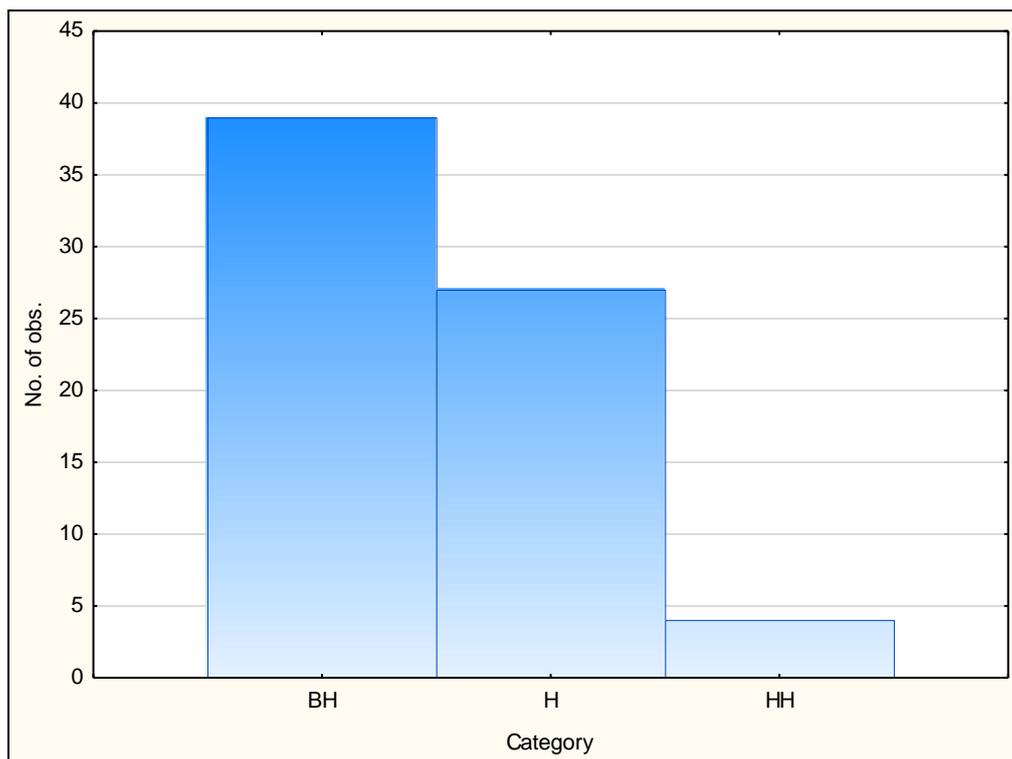


Рисунок 2. Гистограмма распределения показателя остеокальцина по отношению к интервалу нормы у пациентов с ХП и ГБ

Сочетанное течение ХП и ГБ позволило выявить следующий полиморфизм гена *FDPS*: 30,0% (21 пациентов), 22,9% (16) и 47,1% (33) соответственно.

Категоризованная гистограмма зависимости распределения генотипов полиморфного гена *FDPS* имела следующее графическое изображение (рис. 3).

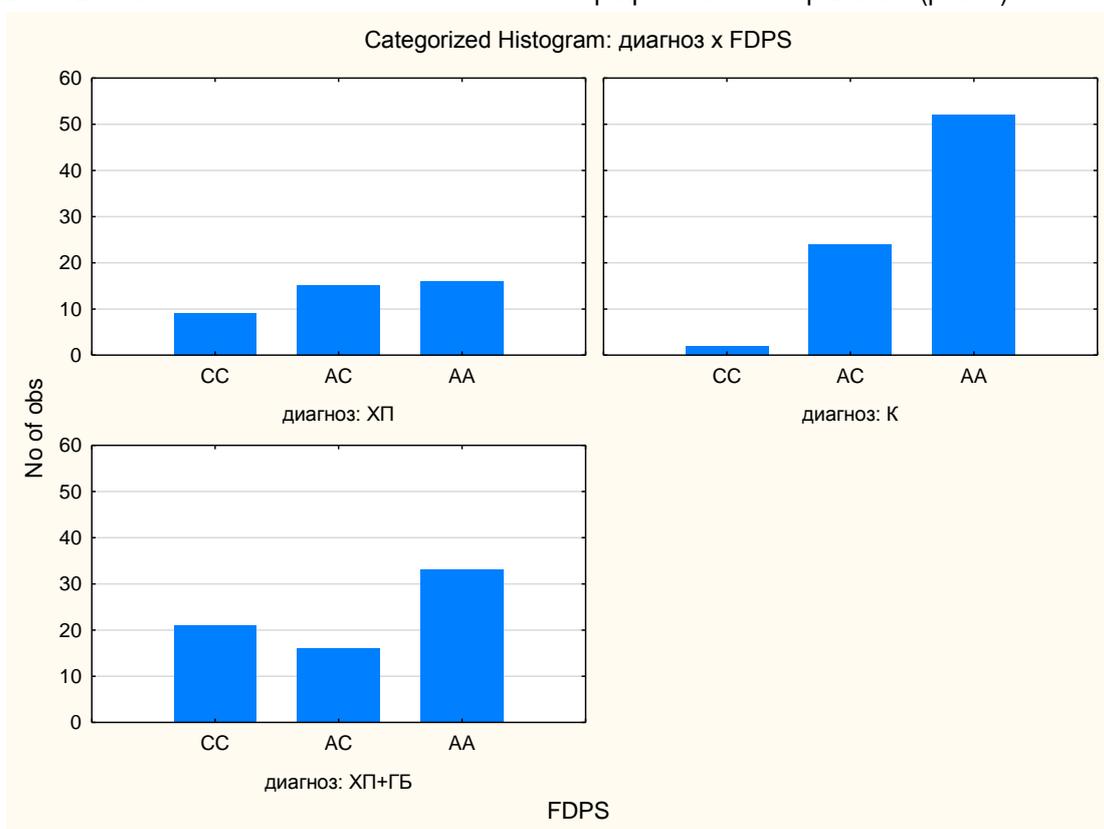


Рисунок 3. Категоризованная гистограмма распределения генотипов полиморфного гена *FDPS* внутри групп исследования.

Данное распределение имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=23,58$, $df=2$, $p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении с контролем у пациентов обеих групп отмечено «нарастание» статистически значимого повышения частоты встречаемости генотипа СС: $2,6\pm 1,8\%$ в контроле; $22,5\pm 6,6\%$ и $30,0\pm 5,5\%$ при ХП и его сочетании с ГБ соответственно на фоне снижения частоты встречаемости генотипа АА ($66,7\pm 5,3\%$, $40,0\pm 7,7\%$, $47,1\pm 6,0\%$ соответственно).

На анализируемой выборке зависимость уровня остеокальцина от генотипов полиморфного гена *FDPS* статистически значимого характера не имела (КМУ), что, вероятно, объясняется недостаточным объемом выборки. Однако, как можно видеть из коробчатых графиков рисунка 4, на объединенной выборке пациентов групп ХП и ХП+ГБ прослеживалась явная тенденция к превышению уровня остеокальцина у пациентов с генотипом АА (среднее выборочное 36 нг/мл) по отношению к пациентам с генотипом СС (среднее выборочное $28,5$ нг/мл).

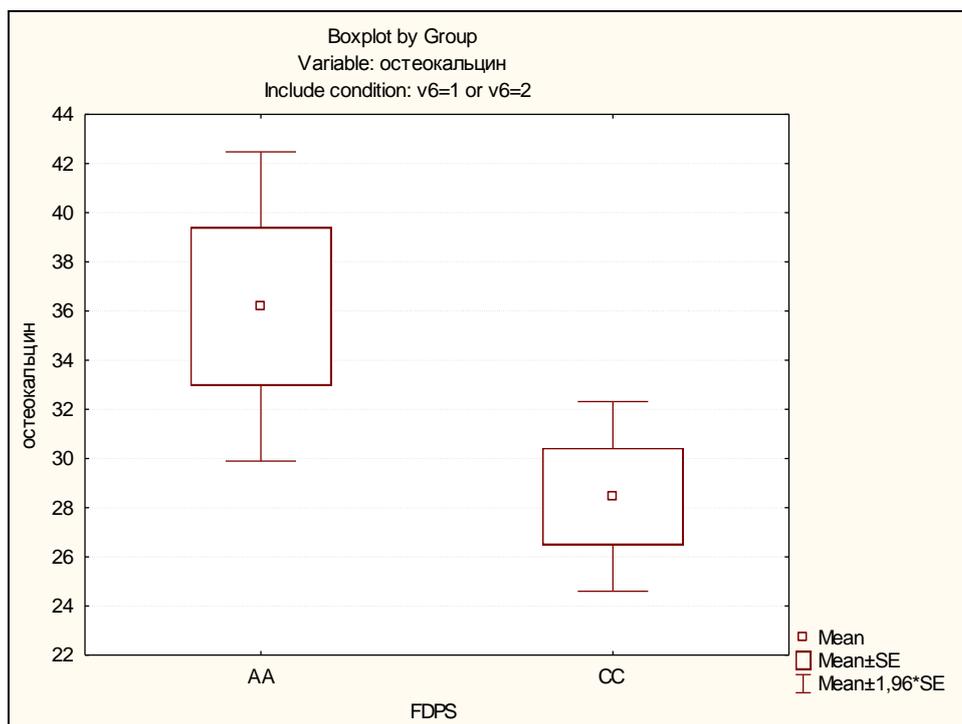


Рисунок 4. Коробчатые графики доверительных интервалов для средних значений показателя остеокальцина у пациентов объединенной выборки – групп ХП и ХП+ГБ.

Обсуждение результатов

Акцент современной клиники внутренних болезней на сочетанное течение заболеваний, оправдывает разработку данного направления, т.к. в сфере практической медицины, больные с коморбидной патологией составляют большинство. О необходимости такого исследовательского подхода говорят полученные в работе данные, когда сочетанная патология (ХП и ГБ) усугубляют формирование остеопоротических изменений, причем уже на ранних этапах их сочетания. Кроме того, подтверждается тезис о том, что наряду с физиологической необходимостью ионов кальция в работе

поджелудочной железы (синтез ее ферментов осуществляется в присутствии указанного макроэлемента), можно рассчитывать на увеличение в его потребности при развитии заболевания (нарушение всасывания кальция и витамина D в кишечнике, а также усиление синтеза ферментов железой). Работа сердечно-сосудистой системы также происходит при участии ионов кальция. При развитии ГБ наблюдается системный спазм сосудов, что, по-видимому, можно рассматривать как недостаток данного иона (опосредовано через калий-натрий-кальциевый насос), в процессе релаксации сосудистой стенки. Таким образом, выбор в

исследовании данных нозологических форм (с учетом цели работы) представляется вполне обоснованным.

По нашему мнению, сочетание ГБ и ХП, как двух кальций-зависимых заболеваний, а также с учетом активной роли сосудистого компонента в течение ХП и развитии осложнений, можно ожидать формирования осложнений. В связи с этим необходимо говорить о раннем (после 5-7 лет) скрининговом исследовании вторичного остеопороза у таких больных. Несомненно, скрининговым и высокоинформативным методом диагностики можно рассматривать денситометрию – ультразвуковое исследование пяточной кости. Данный метод прост, не несет рентгенологической нагрузки и практически доступен. Что касается метода DEXA (двухэнергетической абсорбциометрии), то это рентгенологический метод, и хотя он более информативен, (исследует несколько костей), наличие такого аппарата весьма проблематично в небольших населенных пунктах. Из существующих биохимических методов наиболее прост и финансово не обременителен – определение общего кальция сыворотки крови. Если при этом исследовать общий белок сыворотки крови, то можно рассчитать и вторую фракцию кальция – свободный. Уже при наличии данных результатов можно говорить о распределении фракций между биологическими жидкостями, что важно при ГБ. Исследование остеокальцина – маркера костного метаболизма – конечно, более информативно в сравнении с сывороточным кальцием, однако данный метод диагностики, как и генетические исследования (ген *FDPS*), из-за своей дороговизны в большей степени имеет научное направление, нежели практическое.

Проведено изучение зависимости содержания фракций кальция, остеокальцина сыворотки крови с полиморфизмом гена фанезилдифосфатсинтетазы у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и гипертонической болезни. Полученные результаты не дали возможности выявить взаимосвязь между указанными параметрами. Однако, проведенное исследование позволяет подтвердить роль различных генов в формировании

заболеваний. Практический выход работы можно охарактеризовать несколькими положениями:

- сочетанное течение ГБ и ХП уже при коротком анамнезе у молодых пациентов является показанием к проведению скрининг тестов на остепенические состояния;
- при сочетании таких нозологических форм необходима коррекция диеты с увеличением в рационе продуктов, содержащих кальций;
- одним из методов профилактики остеопорозу при сочетании ГБ и ХП могут быть использованы кальций-содержащие пищевые добавки и препараты кальция.

Проведенная нами выборка возможных подобных работ, не позволила выявить аналоги, а, именно, исследование указанных показателей у пациентов с ХП и ГБ, что недало возможности сопоставить результаты.

Выводы. При хроническом рецидивирующем характере панкреатита создаются условия для формирования отрицательного кальциевого баланса, проявления которого усиливаются при присоединении гипертонической болезни.

Сочетанное течение хронического панкреатита и гипертонической болезни в большинстве случаев сопровождается изменениями содержания остеокальцина, уровень которого коррелирует с нарушением минеральной плотности костной ткани.

У больных с хроническим панкреатитом и при его сочетании с гипертонической болезнью отмечено увеличение лиц с С-аллелью гена *FDPS*, однако данный полиморфизм гена не был подтвержден особенностями клинического течения.

Изменения в показателях обмена кальция и содержания остеокальцина у больных с хроническим панкреатитом и при его сочетании с гипертонической болезнью позволяют говорить о нарушении минеральной плотности костной ткани с развитием остеопоротических состояний.

У пациентов с ХП и ГБ не установлено влияние полиморфизма гена фанезилдифосфатсинтетазы на течение заболевания, а также с биохимическими маркерами костного метаболизма.

Метаболические изменения в костной ткани у пациентов с хроническим панкреатитом и

гипертонической болезнью можно рассматривать в качестве неблагоприятного фона для хронического течения и прогрессирования обеих нозологий, а также формирования осложнений.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Вьюн Т.И. - корреспондирующий автор, набор больных, исследования, обработка материала, анализ результатов, составление манускрипта.

Пасиешвили Л.М. – разработка концепции исследования, дизайн исследования, научное руководство, корректировка выводов.

Результаты данного исследования публикуются впервые.

Данное исследование является инициативным.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М.* Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью // *Сучасна гастроентерологія*. 2018. №3(101). С.14-20. (Online)
2. *Искендеров Б.Г.* Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. Монография. Пенза. 2010. 224 с.
3. *Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш.* Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека // *Вестник КазНМУ*. 2013. №2. (online)
4. *Лесняк О.М., Алексеева Л.И. [и др.]* Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-ое, дополненное. Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: Издательство «Литера». 2017. 24 с.
5. *Мицура Д.И.* Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы // *Клінічна хірургія*. 1995. №4. С.46-47
6. *Пасиешвили Л.М.* Роль хронического панкреатита в нарушении метаболизма костной ткани и формировании остеопороза // *ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2016. Том 16. Випуск 4 (56), частина 1. С.166-169
7. *Пішак В.П., Кривчанська М.І.* Ренін–ангіотензин – альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції поліморфізм генів при патології // *Біологічні системи*. 2013. Т. 5. Вип. 3. С. 305–310.
8. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Роль FRAX в прогнозировании риска переломов // *Проблеми остеології*. 2012. Том 15. № 1. С.1-13.
9. *Птущенко Н.Ю., Пасиешвили Т.М.* Минеральный «портрет» человека в норме и при патологии. Макроэлементы или две стороны одной медали — насколько жизненно необходимое становится опасным // *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2017. №1. С.108-115 <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.051>
10. *Сіренко Ю.М.* Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. – Донецьк: Видавець. 2011. – 288с.
11. *Терешкін К.І.* Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз у взаємозв'язку з плазматичним вмістом апеліну та поліморфізмом гену фарнезил-дифосфатсинтази // *Вісник проблем біології та медицини*, 2016. - Вип. 4. Т. 1 (133). С. 195-199.
12. *Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M.* Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.
13. *Burdge G.C., Lillycrop K.A.* Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease // *Annu Rev Nutr*. 2010. Vol. 30. P. 315-339.
14. *Choi H.J., Choi J.Y., Cho S.W., Kang D., Kim S.W., Kim S.Y., Chung Y.S.* Genetic polymorphism of Geranyl Diphosphate Synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women // *Yonsei Medical Journal*. 2012. Vol. 51. S. 2. P. 231-238.
15. *Dudrick S.J.* History of parenteral nutrition // *Journal of the American College of Nutrition*. 2009. Vol. 28. № 3. P. 243—251
16. *Everett B.M.* Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease // *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 683–684.
17. *Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C., Jurutka P.W.* Molecular mechanisms of vitamin D action. //

Calcif Tissue Int. 2013; 92 (2): 77-98. PMID: 22782502. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0

18. Kendir C., van den Akker M., Vos R. [et al.] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands // Eur. J. Gen. Pract. 2017. No. 23. P. 1–6.

19. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann. Rheum. Dis. 2009. V. 68. S. 11. P. 1696-1700.

20. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E., et al. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women // Maturitas. 2007 Jul 20;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005

21. Lindkvist B., Philips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use // Pancreatology. 2015. Vol. 15, № 6. P. 589–597.

22. Liu Y., Liu H., Li M., et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis // Chin Med J (Engl). 2014; 127(4):14-21, 662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366- 6999.20132382

23. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U. et al. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 8, № 1. P. 10–25.

24. Marini F., Falchetti A., Silvestri S., et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis // Curr Med Res Opin. 2008 Sep. 24(9): 2609-15. doi: 10.1185/03007990802352894

25. Olmos J.M., Zarrabeitia M.T., Hernandez J.L., et al. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates // Pharmacogenom J. 2012; 12:227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88

26. Schneider A., Löhr J.M., Singer V.M. Новая международная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM. (перевод и редактирование – проф. Н.Б. Губергриц) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №08.

C.1-16 <https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-mezhdunarodnaya-klassifikatsiya-hronicheskogo-pankreatita-2007-m-annheim>

27. Schöne B.R., Radermacher P., Zhang Z., Jacob D.E. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* — Implications for paleoclimate reconstructions // Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol. 2013. Vol. 373. P.50–59

28. Shimokawa H., Satoh K. Vascular function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. Vol. 34, No. 11. P. 2359–2362.

References:

1. Viun T., Pasiyeshvili L. Priority of diagnostic search for osteopenic conditions in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease]. *Suchasna gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2018. №3(101). P.14-20. ISSN 2521-649X (Online) [in Russian]

2. Iskenderov B.G. *Arterialnaya gipertenziya i metabolism kaltsiya. Monografiya.* [Arterial hypertension and calcium metabolism. Monograph]. Penza, 2010, 224 p. [in Russian]

3. Kanzhigalina Z.K., Kassenova R.K., Oradova A.S.H. *Biologicheskaya rol' i znachenie mikroelementov v zhiznedeyatel'nosti cheloveka* [Biological role and importance of trace elements in human life]. *Vestnik Kaz NMU* [Vestnik Kaz NMU]. 2013. №2. ISSN 2524 - 0692 (online) [in Russian]

4. Lesnyak O.M., Alekseeva L.I. [i dr.] *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bolnykh s osteoporozom. Izdanie 2-oe, dopolnennoe. Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu* [Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis. Edition 2-nd, supplemented]; Russian Association for Osteoporosis]. — Yaroslavl: Izdatelstvo «Litera». 2017. 24 p. [in Russian]

5. Mitsura D.I. *Vzaimosvyaz urovnya kaltsiya v plazme krovi i vyrazhennosti klinicheskikh simptomov perforativnoi gastroduodenalnoi yazvy* [Interrelation of the level of calcium in blood plasma and the severity of clinical symptoms of perforated gastroduodenal

ulcers]. *Klinichnakhirurgiya* [Clinical surgery]. 1995. №4. P.46-47. [in Russian]

6. Pasieshvili L.M. Rol' khronicheskogo pankreatita v narushenii metabolizma kostnoi tkani i formirovani osteoporoza. [The role of chronic pancreatitis in disorders of bone metabolism and the formation of osteoporosis]. *VISNIK VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»* [Business data sheet "Ukrainian Medical Dentistry Academy"]. 2016. Volume 16. Issue 4 (56), part 1. P.166-169 [in Russian]

7. Pishak V.P., Kryvchanska M.I. Renin-angiotenzin-al'dosteronova sistema: molekulyarnyi mekhanizm regulyatsii i polimorfizm geniv pri patologii [Renin-angiotensin-aldosterone system: regulation of molecular mechanism and gene polymorphism during pathology]. *Biologichnisistemi* [Biological systems]. 2013. Vol. 5, Edition 3. P. 305-310. [In Ukrainian]

8. Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Rol' FRAX v prognozirovanii riska perelomov. [The role of FRAX in predicting the risk of fractures]. *Problemiosteologii* [Problems of osteology]. 2012. Vol. 15. № 1. P. 1-13 [in Russian]

9. Ptushchenko N.Yu., Pasieshvili T.M. Mineralnyi «portret» cheloveka v normeipri patologii [Mineral «portrait» of human in health and disease. macronutrients, or two sides of the same coin - how vital it becomes dangerous]. *Vostochno-evropeiskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny* [Eastern European Journal of Internal and Family Medicine]. 2017. №1. P.108-115, <https://doi.org/10.15407/internalmed> 2016.02.051 [in Russian]

10. Sirenko Yu.M. *Arterialna hipertenziya ta suputnya patolohiya*. [Hypertonic disease and arterial hypertension] Donetsk: Publisher.2011. P. 288 [In Ukrainian]

11. Tereshkin Kl. Strukturno-funktsional'niy stan kistkovoï tkanini u khvorikh na osteoartroz u vzaimozvyazku z plazmatichnim vmisto mapelinu ta polimorfizmom genuf arnezil-difosfat-sintazi [Structural-functional condition of bone tissue in patients with osteoarthritis in relation top lasma content of apple and polymorphism of the farnesil-diphosphates synthase gene]. *Visnik problem biologii i ta meditsin* [Bulletin of Biology and Medicine Issues]. 2016. Issue 4. T. 1 (133). P. 195-199. [in Ukrainian]

12. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.

13. Burdge G.C., Lillycrop K.A.. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr*. 2010. Vol. 30. P. 315—339.

14. Choi H.J., Cho S.W., Kang D., Kim S.W., Kim S.Y., Chung Y.S. Genetic polymorphism of Geranylgeranyl Diphosphate Synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in korean women. *Yonsei Medical Journal*. 2012. Vol. 51. S. 2. P. 231-238.

15. Dudrick S.J. History of parenteral nutrition. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009. Vol. 28. № 3. P. 243—251

16. Everett B.M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 683—684.

17. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C, Jurutka P.W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (2): 77-98. PMID: 22782502. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0

18. Kendir C., van den Akker M., Vos R. [et al.] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands // *Eur. J. Gen. Pract*. 2017. No. 23. P.1-6.

19. Lanás A. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study / A. Lanás, J. Tornero, J.L. Zamorano. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. V. 68. S. 11. P. 1696-1700.

20. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E., et al. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *Maturitas*. 2007 Jul 20;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005

21. Lindkvist B. Clinical, anthropometric and nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use / B. Lindkvist, M.E. Philips, J.E. Dominguez-Munoz. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15, № 6. P. 589—597.

22. Liu Y., Liu H., Li M., et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(4):14-21, 662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366- 6999.20132382

23. Manohar M. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis / M. Manohar, A.K. Verma, S.U. Venkateshaiah [et al]. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 10–25.

24. Marini F., Falchetti A., Silvestri S., et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *CurrMed Res Opin.* 2008 Sep. 24(9): 2609-15. doi: 10.1185/03007990802352894

25. Olmos J.M., Zarrabeitia M.T., Hernandez J.L., et al. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J.* 2012; 12:227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88

26. Schneider A., Löhr J.M., Singer V.M. New international classification of chronic pancreatitis M-ANNHEIM. (translation and editing - prof. N.B. Gubergits). *Experimental and clinical gastroenterology.* 2010. № 08. P.1-16 <https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-mezhdunarodnaya-klassifikatsiya-hronicheskogo-pankreatita-2007-m-annheim>

27. Schöne B.R., Radermacher P., Zhang Z., & Jacob D.E. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* — Implications for paleoclimate reconstructions. *Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol.* 2013. Vol. 373. P.50—59

28. Shimokawa H., Satoh K. Vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, No. 11. P. 2359–2362.

Контактная информация:

Вьюн Татьяна Ивановна – аспирант кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, 61157, улица Текстильная 4, «Университетская клиника ХНМУ».

Телефон: +380669159081

E-mail: viun.tatiana@gmail.com