

## КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ СТАТИНЫ

Яковлева О. С., Марцинкевич А. Ф., Осочук С. С.

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Беларусь

*Введение.* Кристаллография слюны – одно из активно развивающихся научных направлений. Неинвазивность и низкая стоимость метода делают целесообразным его использование для скрининговых исследований и мониторинга лечения заболеваний.

В настоящее время летальность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место среди причин смертности, что определяет использование статинов как наиболее эффективных средств профилактики. Вместе с тем до 30% случаев приема статинов сопровождается развитием гепатита, являющегося показанием к прекращению применения этих лекарств. Учитывая, что щелочная фосфатаза (ЩФ) является индикаторным для поражения печени ферментом и одновременно – ферментом, активно участвующим в обмене кальция, определяющего структуру кристаллов слюны, целью исследования была разработка метода мониторинга активности ЩФ по форме кристаллов слюны пациентов, принимающих статины.

*Материал и методы.* Обследованы 22 мужчины, принимавшие и не принимавшие аторвастатин. В утренние часы натощак у обследуемых забирали кровь и слюну. В крови фотометрическим методом определяли активность ЩФ на спектрофотометре SOLAR CM2203. Слюну кристаллизовали по методу С. П. Леуса. Форму кристаллов изучали на микроскопе Leica DM 2000.

*Результаты.* Показано, что у лиц, принимающих статины, активность ЩФ на 33,4% ниже, чем у лиц контрольной группы, и коррелирует с разными формами кристаллов слюны.

*Выводы.* Разработан метод оценки активности ЩФ по кристаллограммам слюны, обладающий 94,12% точностью, 100% чувствительностью и 88,89% специфичностью.

**Ключевые слова:** кристаллограмма слюны, мужчины, щелочная фосфатаза, аторвастатин.

*Для цитирования:* Яковлева О. С. Кристаллографический метод оценки активности щелочной фосфатазы у пациентов, принимающих статины / О. С. Яковлева, А. Ф. Марцинкевич, С. С. Осочук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 258-263. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-258-263>.

### Введение

В настоящее время кристаллографическое исследование слюны становится все более популярным методом дополнительных клинико-лабораторных исследований пациентов [1, 2]. Популярность этого метода обусловлена рядом преимуществ по сравнению с иными методами исследований. В частности, метод является неинвазивным, обеспечивает быстроту и экономичность проводимых исследований [2]. Известно, что форма кристаллов слюны зависит от соотношения органического и минерального компонентов [3], в том числе кальция и фосфора, входящих в состав гидроксиапатита костной ткани. Известно, что скорость формирования костной ткани определяется Zn-зависимым ферментом костной щелочной фосфатазой (остазой) [4]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что активность щелочной фосфатазы (ЩФ) будет коррелировать с формой кристаллов слюны. Однако в настоящее время в клинико-лабораторной практике преимущественно определяется активность общей ЩФ без определения ее изоформ, а определение самой ЩФ входит в обязательный перечень исследований при диагностике гепатитов [5]. В связи с изложенным выше большой интерес представляет исследование взаимосвязи микрокристаллизации слюны и активности ЩФ у пациентов, принимающих статины, поскольку они способны оказывать как

позитивное, так и негативное действие на метаболизм костной ткани и печени [6, 7].

**Цель исследования** – разработка метода мониторинга активности щелочной фосфатазы по форме кристаллов слюны пациентов, принимающих статины.

### Материал и методы

Забор нестимулированной слюны осуществляли у 11 мужчин, принимавших аторвастатин (АТВ), и у 11 здоровых мужчин в утренние часы натощак. Возраст обследованных составил 60-78 лет, в контрольной группе – 55-69 лет. Микрокристаллизацию слюны проводили по классическому методу С. П. Леуса [8]. Перед забором слюны ротовую полость ополаскивали водой. Ротовую жидкость собирали в стерильные пробирки. После отстаивания 3 капли слюны наносили на обезжиренное предметное стекло и оставляли в термостате при температуре 37°C до полного высыхания. У всех обследованных людей было взято добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Фотосъемку кристаллов проводили в течение 2-6 часов после полного высыхания пробы с использованием микроскопа Leica DM 2000 (Германия). Полученное изображение передавалось на экран монитора. Вначале при малом (\*5/0.12) увеличении проводилось сканирование всей поверхности высушенной капли, затем при

большом увеличении (\*10/0.25) исследовались отдельные участки кристаллов с разной морфологией. Выбранные участки кристаллограмм записывались в виде графического файла на компьютере с разрешением 2048×1536 пикселей. Файлы сохранялись как растровое изображение с разрешением RGB 24 bit в формате TIF. Для обработки изображений использовали программу Adobe Photoshop 6. Коррекцию изображения проводили с помощью программы по отработанной схеме: Image (изображение) → Adjustments (настройка) → Desaturate (обесцветить) → Filters (фильтр) → Sharpen (резкость) → Unsharp Mask (контурная резкость). Расчет площади 9 статистически различающихся форм кристаллов слюны проводили согласно ранее описанному методу [9] с использованием разработанной нами компьютерной программы KrystallDraw (Свидетельство о регистрации компьютерной программы № 1068 от 25.08.2018, размещено на сайте <https://github.com/ariel32/KrystallDraw>, дата доступа 17.02.2020.). Площадь каждого кристалла выражали как % от площади всех кристаллов.

Кровь у обследуемых пациентов забирали из локтевой вены натощак в утренние часы и для образования сгустка выдерживали в холодильнике при +4°C в течение 15-20 минут. Сгусток осаждали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 3000 об/мин. Полученную сыворотку хранили до обработки в морозильной камере глубокого замораживания при -72°C. Активность щелочной фосфатазы определяли коммерческим биохимическим набором фирмы Анализ X (Республика Беларусь) на спектрофлуориметре SOLAR CM2203 (Республика Беларусь). Для проверки возможности влияния возрастных различий на исследуемые показатели проведено сравнение кристаллограмм слюны и активности щелочной фосфатазы в трех возрастных периодах (36-60 лет, 61-74 года и 75-90 лет). Оценка влияния возраста на исследуемые показатели не выявила статистически значимых различий, что позволило сохранить статистическую выборку в неизменном виде.

Полученные биометрические результаты занесли в электронную таблицу Excel 2000 из пакета Microsoft Office 2000 SR-1. Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ STATISTICA 10RUS, лиц. № sta999K34156W.

Так как распределение исследуемых признаков отличалось от нормального (согласно W-критерию Шапиро-Уилка), для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Для оценки наличия статистически значимых различий в экспериментальных группах по исследуемым показателям был использован критерий Вилкоксона.

Поскольку предсказание количественных значений имеет меньшую точность и информативность, в ходе разработки метода оценки активности щелочной фосфатазы по формам кристаллов слюны использована модель логистической регрессии [10]. Активность щелочной фосфатазы приводилась к бинарному виду пу-

тем расчета среднего арифметического: каждое значение больше чем среднее считали единицей, значение меньше – нулем.

Правильность – доля правильно предсказанных значений. F-мера – гармоническое среднее между точностью и полнотой. Чувствительность – доля истинно положительных случаев. Специфичность – доля истинно отрицательных случаев, правильно идентифицированных моделью. PPV (positive predictive value) – отношение истинно положительных случаев к сумме истинно положительных и ложно положительных случаев. NPV (negative predictive value) – отношение истинно отрицательных случаев к сумме истинно отрицательных и ложно отрицательных случаев. AUC – площадь под ROC-кривой. Точка отсечения (cut off) – значение, выше которого случай признается положительным (единицей), а ниже которого – отрицательным (нулем).

### **Результаты и обсуждение**

После построения модель проходила процедуру ROC-анализа, в ходе которой были рассчитаны точность, F-мера, чувствительность и специфичность, значения PPV и NPV, AUC и значение отсечения (cut off) [11].

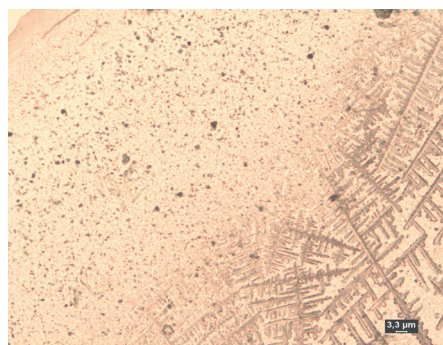
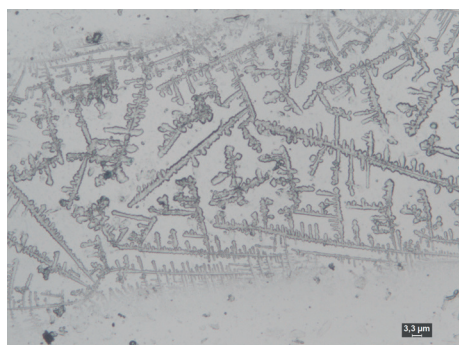
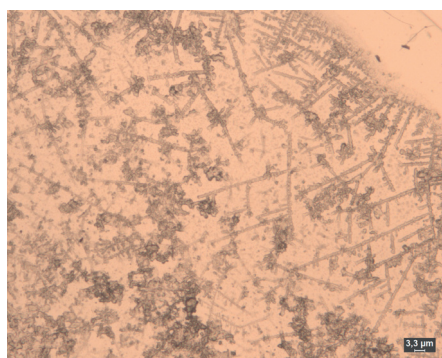
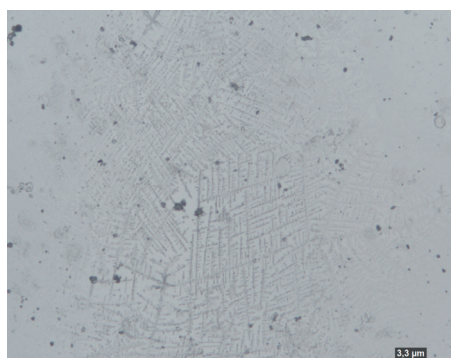
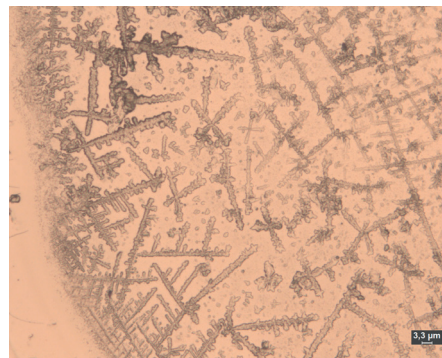
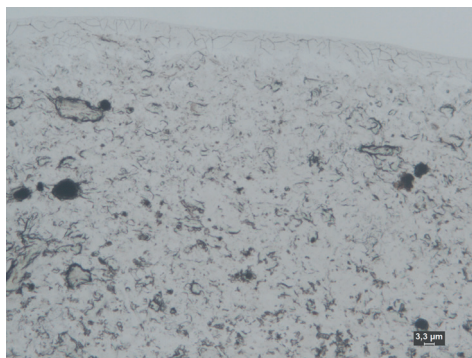
При анализе слюны у пациентов, принимавших статины (рис.1), можно обнаружить наличие выраженной краевой зоны с трещинами, что связано с высоким содержанием белков в биологической жидкости и происходящими свободнорадикальными процессами [12]. У пациентов контрольной группы также встречается краевая зона с трещинами, но они единичные. Ширина краевой зоны визуально больше в контрольной группе. У пациентов, принимавших статины, в некоторых случаях не происходит образования микрокристаллов, хотя изображение не является гомогенным, а текстурировано. Во всех других случаях в слюне образуются микрокристаллы, часть которых качественно отличается от контроля. Образуются тела кристаллов с измененными отростками и вершинами. Наиболее часто образуются «объемные кристаллы». В контрольной группе они более короткие, крестообразные, образуются короткие деформированные отростки.

Вместе с тем исследование процентного соотношения площадей основных форм кристаллов слюны в группе пациентов, принимавших статины, и лиц контрольной группы не выявило статистически значимых различий (табл. 1).

Сравнение активности ЩФ показало, что у принимавших ATV пациентов активность ЩФ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p=0,046$ ). Полученный результат согласуется с описанной в литературе способностью статинов стимулировать остеогенез за счет увеличения активности остеобластов и снижения активности остеокластов [7, 13]. Учитывая, что ЩФ ассоциирована с мембраной остеобластов [14], а активность ЩФ увеличивается лишь после деструкции клеток, можно заключить, что у пациентов, принимающих статины, есть высокая вероятность повышенного остеогенеза в сравнении с контролем.

**Аторвастатин**

**Контроль**



**Рисунок 1. – Формы кристаллов слюны пациентов, принимавших статины, и контроля (\*10/0.25, без окраски)**  
**Figure 1. – Forms of saliva crystals in patients taking statins and controls (\*10/0.25, without coloring)**

Оценка результатов корреляционного анализа показала, что форма кристаллов слюны статистически значимо ( $p < 0,05$ ) коррелировала с активностью ЩФ в обеих обследованных группах (рис. 2), однако прием ATV изменял корреляционные взаимоотношения. Так, у лиц, не принимавших статины, активность ЩФ достоверно положительно коррелировала с площадью кристаллов 1, 7 и 3 типов ( $r = 0,48, 0,14$  и  $0,33$ , соответственно,  $p < 0,05$ ) и отрицательно – с кристаллами 9 типа ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов, принимавших ATV, положительная корреляционная связь выявлена с кристаллами 8, 1 и 9 типов ( $r = 0,73, 0,53$  и  $0,38$ ,  $p < 0,05$ ), отрицательная – с кристаллами 3 типа ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

Выявление статистически значимых корреляционных взаимосвязей позволило рассчи-

тать логистическую регрессию, описываемую уравнением:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-x}} \times 100\%$$

где  $x$  – сумма свободного члена и относительных площадей слюны, умноженных на соответствующие коэффициенты,  $e$  – основание натурального логарифма, равное 2,718.

Использование представленного уравнения позволяет определить изменение активности ЩФ выше или ниже референтных значений, таким образом, в случае его превышения направить человека на дообследование для выяснения причин таких изменений.

**Таблица 1.** – Соотношение площадей основных форм кристаллов слюны (%)

**Table 1.** – The ratio of the areas of the main forms of saliva crystals (%)

		Аторвастатин Ме (Q <sup>25</sup> ; Q <sup>75</sup> )	Контроль Ме (Q <sup>25</sup> ; Q <sup>75</sup> )	P-значение
K1	%	0.00 (0.00; 16.21)	0.00 (0.00; 0.00)	0.3471
K2		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.00)	-
K3		64.20 (22.76; 82.21)	53.04 (46.88; 65.33)	0.8382
K4		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.00)	-
K5		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.00)	-
K6		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.00)	-
K7		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.58)	0.0624
K8		0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.00)	0.1930
K9		16.15 (3.33; 24.23)	36.76 (23.59; 48.44)	0.2695
ЩФ Ед/л		37.70 (29.70; 44.00)	56.55 (48.05; 62.52)	<b>0.0464</b>

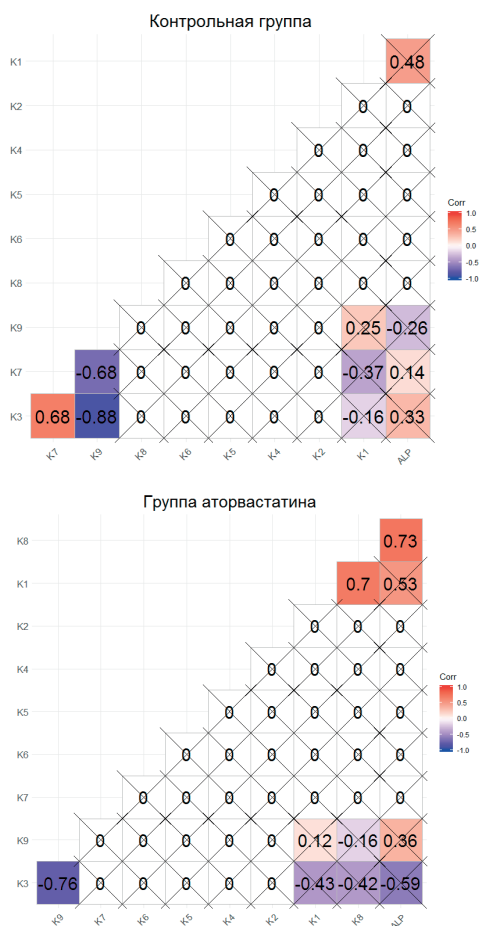
K1 – K9 основные типы кристаллов, выявляющихся в слюне

Проведение ROC-анализа показало (табл. 2, рис. 3), что полученная модель идентифицировала отклонения с точностью 94,12%, чувствительностью 100% и специфичностью 88,89%. Точка отсечения принятия решения принадлежности к соответствующей группе составила 41,59%.

В соответствии с представленной моделью значение x будет рассчитываться с использованием коэффициентов логистической регрессии (табл. 3) по следующей формуле:  $-12,5142 + 0,1705 \times K1 + 3,889 \times K7 + 3,0617 \times K8 + 0,964 \times K9 + 0,0522 \times K3 + 0,0027 \times K9 \times K3 + 0,7933 \times K7 \times K9$ .

Подставив значения площадей кристаллов (K) (табл. 4) в формулу, получим:  $-12,5142 + 0,1705 \times 33,78 + 3,889 \times 0 + 3,0617 \times 0 + 0,0964 \times 24,31 + 0,0522 \times 26,51 + 0,0027 \times 24,31 \times 26,51 + 0,7933 \times 0 \times 24,31$  или же -1,29. Заменяя в уравнении (1) x на рассчитанное значение, получим вероятность того, что активность щелочной фосфатазы выше среднего по контрольной группе: 0,216 или 21,6%. Полученное значение меньше точки отсечения (41,59%), поэтому в данном

случае вероятность того, что активность щелочной фосфатазы выше среднего по контрольной группе: 0,216 или 21,6%. Полученное значение меньше точки отсечения (41,59%), поэтому в данном



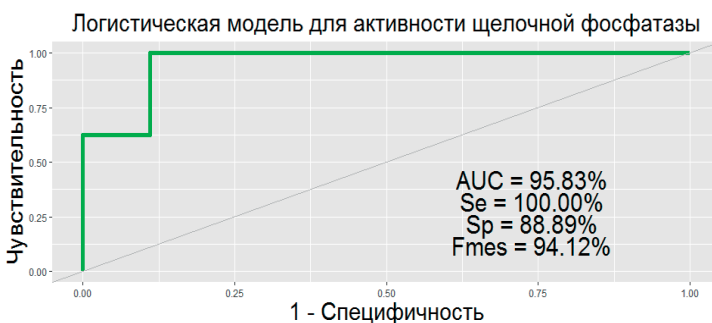
**Рисунок 2.** – Корреляционные матрицы взаимосвязи форм кристаллов и активности ЩФ

**Figure 2.** – Correlation matrices of the relationship between crystal forms and alkaline phosphatase activity

**Таблица 2.** – Результаты ROC-анализа оценки качества модели (%)

**Table 2.** – The results of the ROC analysis of the assessment of the quality of the model (%)

Точность	F-мера	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	AUC	Cut off
94.12%	94.12%	100.00%	88.89%	88.89%	100.00%	95.83%	41.59%



**Рисунок 3.** – Кривая ROC-анализа модели логистической регрессии для активности щелочной фосфатазы

**Figure 3.** – ROC analysis curve of a logistic regression model for alkaline phosphatase activity

**Таблица 3.** – Коэффициенты логистической регрессии для кристаллов слюны

**Table 3.** – Logistic regression coefficients for saliva crystals

Свободный член	K1	K7	K8	K9	K3	K9×K3	K7×K9
-12,5142	0,1705	3,889	3,0617	0,964	0,0522	0,0027	0,7933

**Таблица 4.** – Площади кристаллов слюны (%) и активность ЩФ (Ед/л)**Table 4.** – The area of the crystals of saliva an activity of ALP

Активность ЩФ	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9
29,7	33,78	0	26,51	0	0	0	0	0	24,31

случае можно считать, что активность щелочной фосфатазы ниже среднего. Это согласуется с действительностью, так как среднее равно 48,02 а фактическое значение в приведенном примере – 29,7 Ед/л.

### Выводы

1. Активность щелочной фосфатазы у принимающих статины мужчин статистически зна-

### Литература

1. Андюшкин, А. И. Кристаллография биологических жидкостей / А. И. Андюшкин, С. П. Сапожников, А. В. Карпунина // Вест. Чуваш. ун-та. – 2013. – № 3. – С. 355-359.
2. Возможности мониторинга физико-химических свойств биологических жидкостей в комбустиологии / А. К. Мартусевич [и др.] // Медицина. – 2018. – № 1. – С. 149-160.
3. Скрипкина, Г. И. Типы микрокристаллизации слюны в совокупности с физико-химическими параметрами ротовой жидкости у кариесрезистентных детей школьного возраста / Г. И. Скрипкина, А. Н. Питаева, В. Г. Сунцов // Институт стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 118-120.
4. Клиническое значение остазы как специфического маркера формирования костной ткани и взаимосвязь его с сывороточным цинком у детей / О. Н. Штыкова [и др.] // Вестн. Смол. Гос. Мед. Академии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 72-77.
5. Лапасов, С. Х. Диагностика, лечение и профилактика хронического гепатита С в условиях первичного звена медицинской помощи (обзор литературы) / С. Х. Лапасов, Л. Р. Хакимова, М. Х. Аблакулова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – № 2. – С. 13-21.
6. Осочук, С. С. Таит ли в себе опасность прием статинов? / С. С. Осочук // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 302-312.
7. Шварц, Г. Я. Молекулярно-биологические основы создания новых лекарственных средств для лечения остеопороза: II Статины и формирование кости / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 2003. – № 3. – С. 17-20.
8. Денисенко, Л. Н. Оценка минерализующего потенциала ротовой жидкости беременных женщин. / Л. Н. Денисенко, Т. В. Колесова, В. Н. Наумова // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 6, № 9. – С. 1003-1005.
9. Осочук, С. С. Структура кристаллов смешанной слюны белых лабораторных крыс / С. С. Осочук, О. С. Лобкова // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 20-30.
10. Паклин, Н. Б. Бизнес-аналитика: от данных к знаниям / Н. Б. Паклин, В. И. Орешков. – Санкт-Петербург: Питер, 2013. – 704 с.

чимо ниже, чем у мужчин в контрольной группе, не принимавших аторвастатин.

2. Прием аторвастатина изменяет корреляционные взаимоотношения между кристаллами слюны и активностью щелочной фосфатазы.

3. Разработанная модель определения активности щелочной фосфатазы по форме кристаллов слюны обладает 94,12% точностью, 100% чувствительностью, 88,89% специфичностью и может быть использована для мониторинга активности щелочной фосфатазы по кристаллам слюны у мужчин в возрасте 55-78 лет, постоянно принимающих аторвастатин.

11. Visualizing the Performance of Scoring Classifiers [Electronic resource] // The Comprehensive R Archive Network. – Mode of access: <https://cran.r-project.org/web/packages/ROCR/ROCR.pdf>. – Date of access: 13.05.2020.
12. Мартусевич, А. К. Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств / А. К. Мартусевич, Н. Ф. Камакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 3. – С. 358-360.
13. Garrett, I. R. Statins and bone formation / I. R. Garrett, G. Gutierrez, G. R. Mundy // Cur. Pharm. Design. – 2001. – Vol. 7, iss. 8. – P. 715-736. – doi: 10.2174/1381612013397762.
14. Москалец, А. И. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике / А. И. Москалец, О. С. Бондарук, О. В. Щербина // Лабораторна діагностика. – 2012. – Т. 1, № 59. – С. 67-72.

### References

1. Andjushkin AI, Sapozhnikov SP, Karpunina AV. Kristallografija biologicheskikh zhidkostej [Crystallography of biological liquids]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013;3:355-359 (Russian).
2. Martusevich AK, Dmitrochenkov AV, Razumovskij AV, Galova EA. Vozmozhnosti monitoringa fiziko-himicheskikh svojstv biologicheskikh zhidkostej v kombustologii [Perspectives for monitoring of physical and chemical properties of biological fluids in combustingology]. Medicina. 2018;1:149-160 (Russian).
3. Skripkina GI, Pitaeva AN, Suncov VG. Tipy mikrokrystallicizacii sljuny v sovkupnosti s fiziko-himicheskimi parametrami rotovoj zhidkosti u kariesrezistentnyh detej shkolnogo vozrasta [Dependence of the type of saliva microcrystallization on physico-chemical parameters of the oral fluid in cariesresistant children of schoolage]. Institut stomatologii [The Dental Institute]. 2011;1:118-120. (Russian).
4. Shtykova ON, Legonkova TI, Vojtenkova OV, Stepina TG, Abramova ES. Klinicheskoe znachenie ostazy kak specifičeskogo markera formirovanija kostnoj tkani i vzaimosvjaz ego s syvorotočnym cinkom u detej. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2016;15(3):72-77 (Russian).
5. Lapasov SH, Hakimova LR, Ablakulova MH. Diagnostika, lečenje i profilaktika hroničeskogo gepatita S v uslovijah pervičnogo zvena medicinskoj pomoshhi (obzor literatury). Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medycyny. 2017;2:13-21. (Russian).

6. Osochuk SS. Tait li v sebe opasnost priem statinov? [Are statins dangerous?]. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa* [Laboratory diagnostics. Eastern Europe]. 2018;7(3):302-312 (Russian).
7. Shvare GJa. Molekuljarno-biologicheskie osnovy sozdaniya novyh lekarstvennyh sredstv dlja lechenija osteoporoz: II Statiny i formirovanie kosti. Osteoporoz i osteopatii. 2003;3:17-20 (Russian).
8. Denisenko LN, Kolesova TV, Naumova VN. Ocenka mineralizujushhego potentsiala rotovoj zhidkosti beremennyh zhenshin. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013;9(6):1003-1005 (Russian).
9. Osochuk SS, Lobkova OS. Struktura kristallov smeshannoj sljunny belyh laboratornyh krysv. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2014;13(1):20-30 (Russian).
10. Paklin NB, Oreshkov VI. *Biznes-analitika: ot dannyh k znaniyam*. Sankt-Peterburg: Piter; 2013. 704 p. (Russian).
11. Visualizing the Performance of Scoring Classifiers [Internet] The Comprehensive R Archive Network. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/ROCR/ROCR.pdf>.
12. Martusevich AK, Kamakin NF. Kristallografiya biologicheskoy zhidkosti kak metod ocenki ee fiziko-himicheskikh svojstv [Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2007;143(3):358-360 (Russian).
13. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Cur. Pharm. Design*. 2001;7(8):715-36. doi: 10.2174/1381612013397762.
14. Moskalec AI, Bondaruk OS, Shherbina OV. Markery kostnogo metabolizma i ih rol v klinicheskoy praktike. *Laboratorna diagnostyka*. 2012;1(59):67-72 (Russian).

## EVALUATION OF ALKALINE PHOSPHATASE ACTIVITY BY CRYSTALLOGRAMS OF PATIENTS TAKING STATINS

*Yakovleva O. S., Martsinkevich A. F., Osochuk S. S.*

*Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Belarus*

*Background. Crystallography of saliva is one of the actively developing scientific fields. Non-invasiveness and low cost of the method make it appropriate for use in screening studies and monitoring the treatment of diseases.*

*Currently, mortality from cardiovascular diseases takes the first place among the causes of death, which justifies the use of statins as the most effective means of preventing these diseases. At the same time, up to 30% of cases of taking statins are accompanied by the development of hepatitis, which is an indication for stopping the use of these drugs. Considering that alkaline phosphatase (ALP) is an indicator enzyme for liver damage and, at the same time, an enzyme actively involved in the exchange of calcium, which determines the structure of saliva crystals, the aim of this study was to develop a method for monitoring ALP activity by the form of saliva crystals in patients taking statins.*

*Material and methods. A total of 22 men who took and did not take atorvastatin were examined. Blood and saliva were taken from the subjects in the morning on an empty stomach. The activity of ALP in blood was determined by a photometric method on the SOLAR CM2203 spectrophotometer. Saliva was crystallized by the S.P. Leus' method. The shape of the crystals was studied using a Leica DM 2000 microscope.*

*Results. It was shown that in individuals taking statins, the activity of ALP was 33.4% lower than in those of the control group and correlated with various forms of saliva crystals.*

*Conclusions. A method for assessing the activity of alkaline phosphatase by crystallograms of saliva with 94.12% accuracy, 100% sensitivity and 88.89% specificity has been developed.*

**Keywords:** *Crystallogram of saliva, men, alkaline phosphatase, atorvastatin.*

**For citation:** *Yakovleva OS, Martsinkevich AF, Osochuk SS. Evaluation of alkaline phosphatase activity by crystallograms of saliva patients accepting statins. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(3):258-263. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-258-263>.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках задания Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки - медицине» № ГР 20190142 от 26.02.2019

**Financing.** This work was carried out as part of the assignment of the State Program of Scientific Research "Fundamental and Applied Sciences - to Medicine" State registration No. 20190142 dated 02.26.2019

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Осочук Сергей Стефанович / Asochuk Sergey, e-mail: [oss62@mail.ru](mailto:oss62@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2074-3832

\*Яковлева Ольга Святославна / Yakovleva Olga, e-mail: [olga.lobkova88@gmail.com](mailto:olga.lobkova88@gmail.com), ORCID: 0000-0002-6833-5005

Марцинкевич Александр Францевич / Martsinkivch Aliaksandr, e-mail: [argentum32@gmail.com](mailto:argentum32@gmail.com), ORCID: 0000-0003-3655-4489

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

*Поступила / Received: 16.03.2020*

*Принята к публикации / Accepted for publication: 20.03.2020*