

УДК 615.471

РАЗВИТИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ БАЗЫ ПРИ ИОНОМЕТРИРОВАНИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА

Г. А. Машевский,

бакалавр

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет

В. А. Тарасов,

доктор мед. наук, профессор

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Рассматривается вопрос развития информационной базы при ионометрировании мочи больных с распространенными формами рака. Показано, что раковому заболеванию сопутствуют снижение энергетического фактора, выраженного через параметр pNa , и гипераммониурез. Предложена оценка патологии аммионогенеза по величине отклонения измеренных значений NH_4^+ от расчетной зависимости pNH_4-pK , характерной для здорового организма человека.

The article concerns the development of information base collected on ionometry of urine patients with widespread forms of cancer. It is shown that cancer is accompanied by decrease of energy factor expressed through pNa parameter and hiperammoniauresis. We also propose an evaluation of ammoniagenesis pathology according to the value of deflection of measured values NH_4^+ from calculated dependences pNH_4-pK that is typical for the healthy human organism.

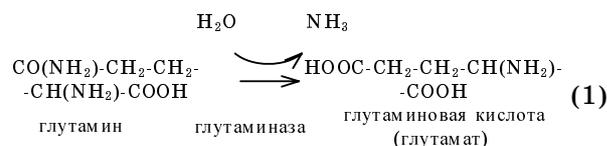
В опубликованных нами ранее результатах исследований [1–3] показана высокая эффективность различных электродных систем при ионометрировании мочи больных с распространенными формами рака. В частности, развиты энергетическая концепция параметра pNa , ответственного за работу Na^+/K^+ -АТФазного насоса, и «синдром больной клетки» [1]. Контроль потенциалов Ag_2S - и Pt -электродов обеспечивает выявление патологий, связанных с катаболизмом белков и повышенной концентрацией в моче железопротеиновых комплексов [2].

В настоящей работе делается акцент на исследовании патологии аммионогенеза и оценке ее влияния на степень и уровень ракового заболевания.

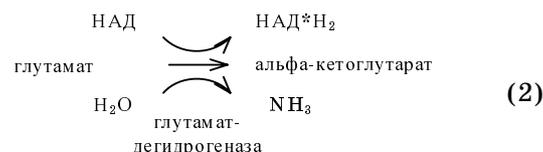
Основные теоретические положения аммионогенеза

Аммиак оказывает на клетки сильное токсическое действие. Основным путем обезвреживания аммиака в печени является образование мочевины (цикл мочевины). Главным источником аммиака в почках служит **глутамин** (Gln). Глутамин – один из конечных продуктов азотистого обмена, поступающий в кровь из мышц, головного мозга,

печени и являющийся важнейшей транспортной формой аммиака в крови. В почках аммиак высвобождается из глутамина за счет гидролиза амидной группы [4]

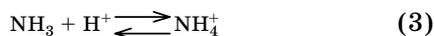


Вторая молекула аммиака образуется при окислительном дезаминировании глутамата с образованием 2-оксоглутаровой кислоты:



Эта реакция катализируется глутаматдегидрогеназой в присутствии $НАД^+$ и $НАДФ^+$ в качестве коферментов. В качестве источника аммиака могут использоваться и другие аминокислоты, прежде всего аланин, а также серин, глицин и аспара-

гиновая кислота. Аммиак диффундирует через клеточные мембраны в просвет канальца (в мочу), где, соединяясь с протонами, образует NH_4^+



т. е. формируется аммонийная буферная система. На долю аммиогенеза приходится 2/3 экскретируемых ионов H^+ .

В этой форме аммиак уже не может реабсорбироваться мембранами клеток почечных трубочек и поэтому экскретируется в составе мочи. Протон секретируется из цитоплазмы в просвет канальца в результате реакции



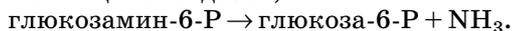
Таким образом, справедливо соотношение $1 \text{ глутамин} \rightarrow 2\text{NH}_4^+ + 2\text{HCO}_3^-$.

Активность ферментов аммиогенеза в почках особенно высока в условиях ацидоза. При определенных изменениях обмена веществ выведение аммиака может быть полностью подавлено или существенно увеличено. Если pH сдвигается в кислую область, выведение ионов NH_4^+ усиливается. Это же вытекает из реакции (3). При увеличении концентрации $[\text{H}^+]$ равновесие смещается вправо. Таким образом, физиологическая оценка состояния аммиогенеза в организме должна оцениваться не по абсолютному значению концентрации $[\text{NH}_4^+]$ в моче, а по отклонению от зависимости $[\text{NH}_4^+] - [\text{H}^+ \text{ или } \text{K}^+]$ здорового человека.

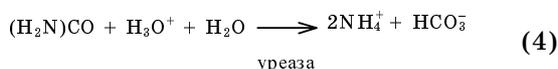
На аммиогенез оказывают также влияние процессы, рассматриваемые в работе [5]:

цистеин \rightarrow пируват + NH_3 – постепенное окисление до цистеинсульфиновой кислоты, которая окислительно дезаминируется и разрушается до сульфата и пирувата;

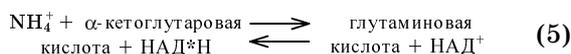
глицин \rightarrow глиоксалева кислота + NH_3 – окисление глицинооксидазой;



Особый интерес представляет реакция разложения мочевины (карбамид) в присутствии уреазы, поскольку этот процесс напрямую связан с хеликобактериозом



Бактерии *Helicobacter pylori* (содержат 10 % уреазы), разлагая мочевины до NH_4^+ , могут существовать в желудке при pH=2, вызывая язву желудка, двенадцатиперстной кишки, гастриты, лимфоматозы, аденокарциномы. Присутствие *Helicobacter pylori* обнаруживается почти в 100 % случаев при раковых заболеваниях. Токсичность NH_4^+ обусловлена тем, что он способствует восстановительному аминированию α -кетоглутаровой кислоты в митохондриях, которое катализирует глутаматдегидрогеназой [6]



т. е. α -кетоглутаровая кислота удаляется из цикла Кребса, подавляя дыхание и вызывая образование избыточного количества кетоновых тел из ацетил-КоА в печени. Истощение запасов оксалоацетата тормозит работу цикла лимонной кислоты, уменьшая продукцию АТФ в клетке [7]. Таким образом, снижение энергетического параметра рNa и повышение $[\text{NH}_4^+]$ являются признаками усиления степени ракового заболевания.

Экспериментальная часть

Исследованию подвергался статистический массив, сформированный из 1842 наблюдений. Количество наблюдений, связанных с различными формами ракового заболевания, составило 927. Количество наблюдений, связанных с людьми, считающими себя здоровыми, составило 180. Остальные наблюдения относятся к различным заболеваниям почек, печени и других органов: механическая желтуха, холецистит, печеночная недостаточность, пиелонефрит, цистит, почечная недостаточность, кишечная непроходимость, тромбоз, аблерирующий атеросклероз, панкреатит, сахарный диабет, бронхит, пневмония, плеврит, ангина, грипп, ринит, гидроденит, ОРВИ и др. Статистическая оценка исследованных параметров приведена в табл. 1.

Исходя из условия электронейтральности из канальца в кровь за счет реабсорбции переносятся ионы Na^+ в обмен на секрецию ионов H^+ и K^+ . Поэтому при наших измерениях должна наблюдаться положительная корреляция между секретируемыми катионами. Корреляционная матрица приведена в табл. 2.

Теоретические предпосылки, изложенные выше, подтверждаются значимыми положительными корреляциями между секретируемыми катионами (H^+ , K^+ , NH_4^+). Отмечается отрицательная взаимосвязь между рNa и рNH₄, свидетельствующая о патологическом взаимодействии механизмов гипераммиоуреза и ретенции Na в организме.

■ Таблица 1

Параметр	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Возраст, лет	54,3	5	87	17,2
Na, мВ	67	1	99	21,8
Ag ₂ S, мВ	-262	-577	-66	66,0
Pt, мВ	-12	-495	149	66,8
pH	6,10	4,32	9,52	0,79
K, мВ	390	304	434	14,9
NH ₄ , мВ	177	110	228	18,2

■ Таблица 2

Параметр	Na	Ag ₂ S	Pt	pH	K	NH ₄	ΔNH ₄
Na	1	0,12	0,15	-0,07	0,21	-0,11	-0,21
Ag ₂ S		1	0,51	-0,29	0,09	-0,19	-0,24
Pt			1	-0,34	0,02	-0,06	0,08
pH				1	-0,26	-0,22	-0,12
K					1	0,40	0
NH ₄						1	0,91
ΔNH ₄							1

■ Таблица 3

Параметр	F1	F2	F3
Na	0,02	0,66	0,46
Ag ₂ S	0,85	-0,001	0,24
Pt	0,80	0,022	0,02
pH	-0,57	-0,40	0,46
K	0,06	0,83	-0,13
ΔNH ₄	-0,15	-0,04	-0,85

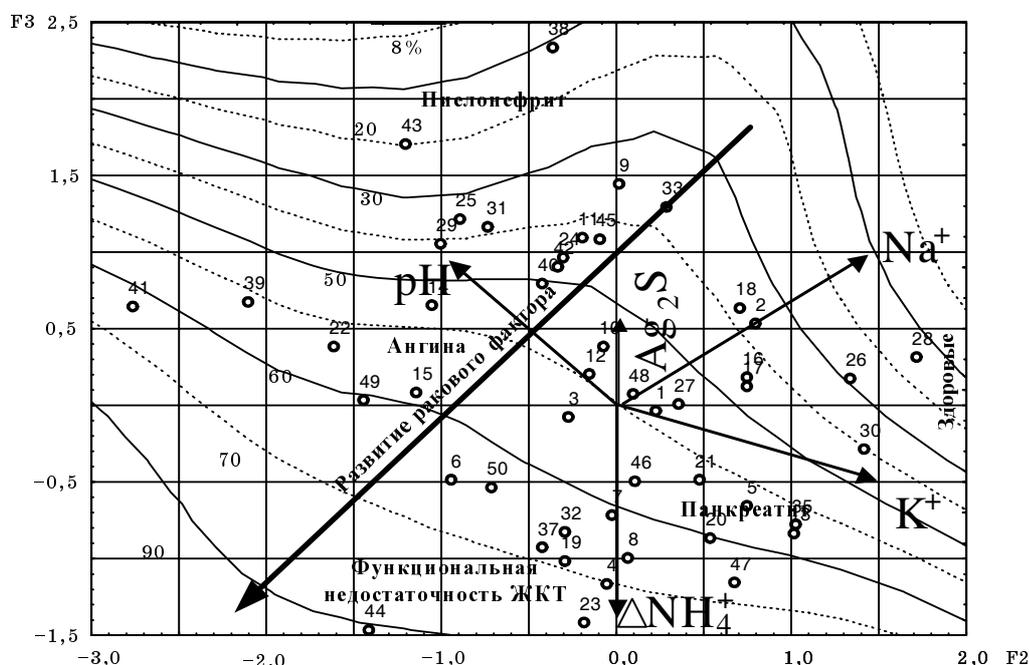


Рис. 1. Проекция факторного пространства на плоскость F2–F3

Наличие сильной корреляции между $[K^+]$ и $[NH_4^+]$ в какой-то степени может быть объяснено исследованиями Латгоре и Миллера [8], подтверждающими способность NH_4^+ проникать через K^+ -каналы и замещать K^+ в Na^+/K^+ -АТФазе (Скоу, [8]). Показано также, что хронический дефицит K^+ приводит к снижению продукции и секреции NH_4^+ . Механизм этого процесса пока неясен. Среднестатистическая зависимость между NH_4^+ и K^+ по всему массиву описывается уравнением

$$pNH_4 = -32,8 + 0,5pK \quad (6)$$

Эта же зависимость справедлива и для базового здорового организма. Поэтому с целью оценки патологии аммиогенеза нами использована ве-

личина отклонения фактически измеренных значений NH_4^+ от расчетной линии (6):

$$\Delta NH_4 = pNH_4, \text{ факт} - (-32,8 + 0,5pK)$$

Обратная корреляция этого параметра с pNa ($r = -0,21$, табл. 2) еще больше подчеркивает взаимосвязь энергетического потенциала организма и аммиогенеза.

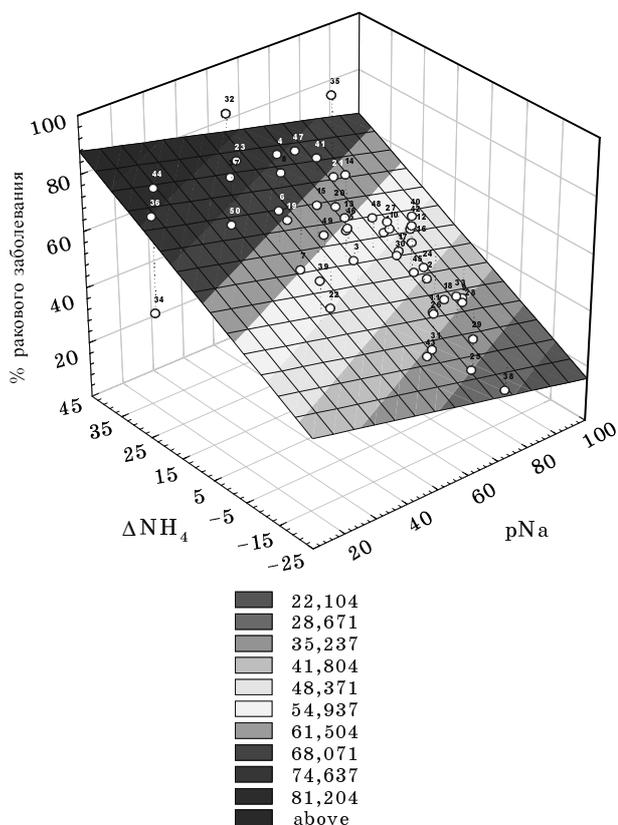
При обработке статистического массива методом факторного анализа получена матрица компонентных нагрузок исходных признаков на ортогональные факторы, структура которой представлена в табл. 3.

Полученная матрица нагрузок исходных признаков на первые три главные компоненты отра-

жает специфику развития патологических процессов в организме. Первая компонента F1 ответственна за катаболизм белков и экскрецию железопротеиновых комплексов, F2 ответственна за K^+ , F3 отражает патологию аммионогенеза.

В полученном факторном пространстве исходные наблюдения сгруппированы в 50 кластеров, в каждом из которых рассчитан процент пациентов с различными формами ракового заболевания. Расположение кластеров в пространстве отражено на плоскости F2–F3 (см. рис. 1). На этой же плоскости нанесены изолинии рассчитанного процента больных с раковым заболеванием. На рисунке четко прослеживается увеличение процента ракового заболевания с уменьшением значений вектора Na^+ , ответственного за энергетический потенциал организма, и с усилением значений вектора ΔNH_4 . На рисунке отражены также некоторые сопутствующие заболевания. Поскольку NH_4^+ образуется в почечных клетках, его секреция значительно нарушается при хронических почечных заболеваниях. Кластеры, включающие преимущественно больных с пиелонефритом, располагаются в обратном направлении вектора NH_4 . Паратиреокальцин (паратирин, парат-гормон), основной продукт паращитовидной железы, стимулирует экскрецию NH_4^+ [7, с. 341]. Поэтому кластеры, включающие пациентов с панкреатитом и сахарным диабетом, располагаются в области более высоких значений вектора ΔNH_4 . Повышенный распад белка при сахарном диабете вызывает гиперазотурию ($\Delta NH_4 \uparrow$), повышение концентрации фосфатных анионов и кетоацидоз [7, с. 282]. Поэтому рассматриваемые кластеры одновременно располагаются в обратном направлении вектора рН.

Поскольку нас интересует проблема ионной модели при раковом заболевании, рассмотрим непосредственно зависимость ракового заболевания от параметров рNa и ΔNH_4 (рис. 2).



■ Рис. 2. Зависимость процента ракового заболевания от параметров рNa и ΔNH_4

Таким образом, в результате выполненного исследования показано, что раковому заболеванию сопутствует нарушение ионного гомеостаза, связанного с удержанием в организме Na^+ и гиперамониурией.

Работа выполнена под научным руководством доктора технических наук профессора З. М. Юлдашева.

Литература

1. Машевский Г. А., Тарасов В. А., Филиппов Д. И. Об информационной базе системы функционального компьютерного мониторинга при лечении больных с распространенными формами рака // Изв. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». Сер. Биотехнические системы в медицине и экологии. 2004. Вып. 1. С. 40–46.
2. Машевский Г. А., Тарасов В. А. Потенциометрический контроль мочи больных с распространенными формами рака // Изв. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». Сер. Биотехнические системы в медицине и экологии. 2005. Вып. 1. С. 72–79.
3. Машевский Г. А., Тарасов В. А. Развитие информационной базы системы функционального компью-

терного мониторинга при лечении больных с распространенными формами рака // Изв. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». Сер. Биотехнические системы в медицине и экологии. 2005. Вып. 2. С. 75–79.

4. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. С. 318–319.
5. Мусин Я., Новакова О., Кунд К. Современная биохимия в схемах. М.: Мир, 1981. С. 57.
6. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1976. 957 с.
7. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патолофизиология: В 3 т. Т. 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. 687 с.
8. Физиология водно-солевого обмена и почки / Отв. ред. Ю. В. Наточин. СПб.: Наука, 1993. С. 428–437.