

УДК 616. 351-006-089

В.И. Жуков, Ю.А. Винник, Ю.П. Белевцов, О.В. Зайцева, В.Г. Книгавко,  
А.С. Моисеенко

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Работа является фрагментом приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ державної реєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

Ионы металлов выполняют широкий спектр различных функций в организме – структурную, транспортную, гормональную, энерготрансформирующую, кофакторную, регуляторную, детоксикационную, хемиосмотическую и многие др. Литературные данные свидетельствуют, что между изменением ионного гомеостаза и процессами роста и деления клеток существует тесная связь [ ]. Особая роль в этих превращениях отводится ионам калия, натрия, магния, кальция, меди, цинка, фосфора, железа, которые обеспечивают решающую роль в контроле над процессами дифференцировки и пролиферации клеток, особенно к ионам  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^+$ ,  $Zn^+$ . Многие авторы [ ] убедительно показали, что ионы металлов могут определять перестройку клеточного метаболизма свойственно тому или иному периоду митотического цикла, обеспечивать пусковую роль в инициации синтеза ДНК, РНК, белка, изменять активность генов матричных, рибосомальных, транспортных и векторных РНК. При этом они отмечают, что в ядрах активно функционирует система контроля за репликацией и транскрипцией, зависящая от внутриклеточного катионного баланса, который выступает

регулятором генной активности и всего митотического цикла. Моновалентные катионы оказывают влияние на процессинг и созревание РНК, вносят коррективы в белковый синтез на стадии инициации, элонгации и терминации полипептидных цепей. Большой экспериментальный материал свидетельствует о том, что изменение внутриклеточного гомеостаза и активация потока ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клеток – необходимое условие перехода от состояния покоя к активной пролиферации [ ]. Блокирование входа  $\text{Na}^+$  внутрь клеток блокирует и все ранние изменения в синтезе РНК и белков, сопровождающие вступление клеток в митотический цикл, и не позволяет им начать синтез ДНК. Ионы  $\text{Na}^+$ , по-видимому, активируют транскрипцию каких-то «стартовых генов», а соответствующие им белки в свою очередь активируют другие гены, тем самым определяя всю последовательность дальнейших событий. Соотношение концентраций многовалентных катионов или внутриклеточный ионный гомеостаз являются инструментом, с помощью которого клетка определяет последовательность включения генов и регулирует происхождение митотического цикла. Проблема ионного статуса онкологических больных остается недостаточно изученной. Невыявленным оказывается содержание ионов металлов в различных биологических средах больных колоректальным раком (КРР); а также практическое значение динамики концентраций ионов.

**Цель исследования.** Изучить у больных колоректальным раком ионный обмен и его роль в коррекции и оптимизации патогенетической терапии.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано в 1-3 сутки после госпитализации в стационар с онкологией толстого кишечника  $n=81$  пациентов (45 мужчин, 36 женщин) в возрасте от 40 до 73 лет.

Клиническими и лабораторно-диагностическими методами у больных был подтвержден диагноз КРР. Группа сравнения n=43 была представлена условно здоровыми пациентами аналогичного возраста и пола. Программа исследования предусматривала определение у больных и пациентов референтной группы количественного содержания ионов металлов калия ( $K^+$ ), натрия ( $Na^+$ ), кальция ( $Ca^{2+}$ ), магния ( $Mg^{2+}$ ), фосфора ( $P^{5+}$ ), железа ( $Fe^{2+}$ ), цинка ( $Zn^{2+}$ ), меди ( $Cu^{2+}$ ) в сыворотке крови, эритроцитах, волосах и моче с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра «Сатурн-3» [5].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием методов вариационной статистики и оценкой достоверности отличий по критерию Стьюдента-Фишера.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты исследования содержания ионов металлов в сыворотке крови больных КРР представлены в табл. 1. Выявлено по сравнению с референтной группой у больных повышение концентрации  $K^+$  на 64,8%;  $Mg^{2+}$  – 131,6%;  $P^{5+}$  – 15,7%;  $Fe^{2+}$  – 89,6%;  $Zn^{2+}$  – 16,3%;  $Cu^{2+}$  – 62,7%. Содержание  $Ca^{2+}$  снижено на 32,8%;  $Na^+$  – на 14,2%.

Таблица 1

Содержание ионов металлов в сыворотке крови больных КРР

Показатели	Группы наблюдения, $M \pm m$	
	Больные КРР n=81	Условно здоровые n=43
Калий (ммоль/л)	5,24±0,35*	3,18±0,22
Натрий (ммоль/л)	133,4±9,62*	155,43±6,17
Кальций (ммоль/л)	1,65±0,15*	2,42±0,16
Магний (ммоль/л)	2,27±0,18*	0,98±0,12

Фосфор (ммоль/л)	2,43±0,28*	2,10±0,19
Железо (мкмоль/л)	43,12±5,16*	22,73±1,84
Цинк (мкмоль/л)	29,45±1,34*	25,32±1,26
Медь (мкмоль/л)	28,37±1,24*	17,45±1,38

Примечание: \* – различия с референтной группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

Полагаем, что повышение уровней вышеуказанных ионов металлов в сыворотке крови может быть обусловлено, во-первых, нарушением структурно-функциональной организации соединительной ткани и ее матрикса, цитоплазматических мембран клеток, внутриклеточных органелл, сложных надмолекулярных метаболических комплексов (энергетических и синтетических), рибосом, хроматина, ДНК, РНК, ферментов и др., а во-вторых, – торможением процессов, связанных с использованием ионов металлов для синтетических нужд клеточного аппарата. Установленное снижение концентраций ионов натрия и кальция в сыворотке крови очевидно связано с усилением процессов выведения их из организма или повышением необходимости использования для анаболических целей [1, 8]. Учитывая кофакторную, регуляторную и энергетическую функцию ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{P}^{5+}$ , а также установленную динамику их содержания можно предположить, что при данной патологии на первый план будут выступать нарушения окислительно-восстановительных процессов, биоэнергетики и тканевого дыхания, которые при опухолевом развитии ткани обеспечивают ее переход на анаэробный тип дыхания [ ].

Количественный анализ ионного состава в эритроцитах больных КРР выявил по сравнению с группой «условно здоровые» снижение уровня  $\text{K}^+$  на 25,4%;  $\text{Ca}^{2+}$  – 45,2%;  $\text{Mg}^{2+}$  – 34,3%;  $\text{P}^{5+}$  – 36,2%;  $\text{Fe}^{2+}$  – 16,2%;  $\text{Zn}^{2+}$  –

11,2%;  $\text{Cu}^{2+}$  – 63,3%, и повышение концентрации ионов  $\text{Na}^+$  на 202,6% (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ионов металлов в эритроцитах крови больных КРР

Показатели	Группы наблюдения, $M \pm m$	
	Больные КРР n=81	Условно здоровые n=43
Калий (ммоль/л)	76,57±4,33*	90,46±6,15
Натрий (ммоль/л)	17,34±2,10*	5,73±0,48
Кальций (ммоль/л)	0,46±0,03*	0,84±0,07
Магний (ммоль/л)	2,15±0,20*	3,27±0,18
Фосфор (ммоль/л)	25,34±3,86*	39,72±5,25
Железо (мкмоль/л)	196,42±13,87*	234,16±10,62
Цинк (мкмоль/л)	138,65±7,20*	157,23±6,88
Медь (мкмоль/л)	19,70±2,53*	42,16±3,55

Примечание: \* – различия с референтной группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

На наш взгляд, существенное снижение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{P}^{5+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{K}^+$  в эритроцитах может свидетельствовать о том, что в этих безъядерных клетках ингибированы восстановительные синтезы, страдают процессы биоэнергетики, нарушена транспортная функция субстратов через плазматическую мембрану и способность клеток доставлять кислород к периферическим органам и тканям, что формирует развитие гипохромной анемии, которая обнаруживается при КРР более чем у 90% больных данной патологией. Заслуживают серьезного внимания результаты содержания ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в эритроцитах. Многие авторы [ ]

убедительно доказали, что при опухолевом росте наблюдается внутриклеточное повышение уровня ионов  $\text{Na}^+$  и снижение концентрации  $\text{K}^+$ , при этом даже незначительное увеличение концентрации натрия усиливает синтез ДНК, РНК и белков. Данные опубликованных к настоящему времени работ [ ] однозначно свидетельствуют о том, что в хромосомах имеются локусы, активация или репрессия которых происходит при строго определенных соотношениях в концентрациях моновалентных катионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и обусловлена изменением этого соотношения в ядрах.

Полученные нами результаты исследования обмена ионов в эритроцитах и нарушение их соотношения у больных КРР, особенно  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , возможно являются важным критерием в донозологической диагностике развития канцерогенеза толстого кишечника, при котором уровень  $\text{Na}^+$  в этих безъядерных клетках повышается более, чем в 3 раза, а концентрации основных ионов снижены на 25...63%.

При изучении состояния ионного обмена в волосах больных КРР обнаружено значительное повышение содержания магния на 25,9%; калия – на 103,4%; натрия – на 30,5% и меди – на 116,8%, при этом концентрации кальция, фосфора, железа и цинка снижались соответственно на 22,8%; 38,5%; 45,5% и 29,8% (табл. 3). Высокие концентрации  $\text{K}^+$  и  $\text{Cu}^{2+}$  и снижение  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{5+}$  могут свидетельствовать о глубоких нарушениях обменных процессов в соединительной ткани.

Таблица 3

Содержание ионов металлов в волосах больных КРР

Показатели	Группы наблюдения, $M \pm m$	
	Больные КРР n=81	Условно здоровые n=43

Калий (ммоль/л)	556,27±43,18*	273,44±17,46
Натрий (ммоль/л)	627,13±32,45*	480,32±21,28
Кальций (ммоль/л)	1820,43±57,36*	2358,24±62,43
Магний (ммоль/л)	135,24±11,63*	107,37±8,17
Фосфор (ммоль/л)	21,68±2,75*	35,22±2,54
Железо (мкмоль/л)	13,44±1,23*	24,66±2,75
Цинк (мкмоль/л)	125,62±7,43*	178,52±9,12
Медь (мкмоль/л)	17,85±1,14*	8,23±0,74

Примечание: \* – различия с референтной группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

Исследование содержания ионов металлов в моче больных КРР (табл. 4) обнаружило по сравнению с референтной группой повышение концентрации ионов калия на 13,3%; кальция – 73,2%; магния – 40,5%; фосфора – 102,2%; железа – 71,3%; цинка – 19,6% и меди – 125%.

Таблица 4

Содержание ионов металлов в моче больных КРР

Показатели	Группы наблюдения, $M \pm m$	
	Больные КРР n=81	Условно здоровые n=43
Калий (ммоль/л)	86,36±2,35*	76,22±4,15
Натрий (ммоль/л)	28,35±1,46*	168,43±10,27
Кальций (ммоль/л)	1,42±0,17*	0,82±0,06
Магний (ммоль/л)	2,98±0,36*	2,12±0,16
Фосфор (ммоль/л)	3,72±0,28*	1,84±0,24
Железо (мкмоль/л)	5,43±0,34*	3,17±0,19
Цинк (мкмоль/л)	210,35±8,62*	175,94±7,14

Медь (мкмоль/л)	0,63±0,04*	0,28±0,007
-----------------	------------	------------

Примечание: \* – различия с референтной группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что уровень ионов натрия в моче был на 83, 2% ниже показателя группы условно здоровых пациентов.

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных КРР наблюдается задержка в организме ионов натрия и развивается фосфатурия, что может быть характерным диагностическим и прогностическим критерием при канцерогенезе толстого кишечника.

**Выводы.** Изучение динамики содержания ионов металлов (табл. 1-4) в биологических средах больных КРР выявило повышение концентраций калия, магния и меди в сыворотке крови, волосах, моче и снижение ее в эритроцитах. Уровни натрия снижены в сыворотке, моче и существенно повышены в эритроцитах и волосах. Содержание ионов кальция было снижено в сыворотке, эритроцитах, волосах и увеличено в моче. В эритроцитах и волосах снижалось, а в сыворотке и моче повышалось количество железа и фосфора. Уровни цинка снижались в эритроцитах, волосах и повышались в сыворотке и моче. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что в условиях формирования канцерогенеза толстого кишечника наблюдаются глубокие изменения ионного обмена, которые лежат в основе индукции опухолевого роста, ингибирования процессов биоэнергетики и тканевого дыхания, что требует необходимости коррекции ионного гомеостаза при проведении патогенетической терапии. Нормализация ионного гомеостаза может выступать прогностическим критерием эффективности проводимых лечебных мероприятий и выздоровления пациентов.



**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется изучить состояние ионного обмена в зависимости от стадии развития опухолевого процесса и его локализации у больных КРР.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Жуков В.И. Детергенты – модуляторы радиометрических эффектов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин и др. Белгород, 2000. – С. 54-55; С. 113-116.

5. Золотов Ю.А. Концентрирование микроэлементов / Ю.А. Золотов, Н.М. Кузьмин // К.: Наукова думка, 1984. – 283 с.

8. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол и др. // Белгород, 2001. – С. 142-149.

**УДК 616. 351-006-089**

### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Жуков В.И., Винник Ю.А., Белевцов Ю.П., Зайцева О.В., Книгавко В.Г., Моисеенко А.С.

**Резюме.** У больных (n=81) колоректальным раком (КРР) исследовалось атомно-абсорбционным методом количественное содержание ионов металлов калия, натрия, кальция, магния, фосфора, железа, цинка, меди в сыворотке крови, эритроцитах, волосах и моче. Референтная группа условно здоровых составила n=43 человека. Установлено повышение концентраций калия, магния и меди в сыворотке крови, волосах, моче и снижение в эритроцитах; повышенное содержание фосфора и железа в сыворотке, моче и уменьшенное – в эритроцитах и

волосах; уровни натрия снижены в сыворотке, моче и существенно повышены в эритроцитах и волосах; содержание ионов кальция снижено в сыворотке, эритроцитах, волосах и увеличено в моче; концентрации цинка уменьшены в эритроцитах, волосах и увеличены в сыворотке и моче по сравнению с показателями референтной группы. Результаты исследования свидетельствуют, что у больных КРР наблюдаются глубокие изменения ионного обмена, которые лежат в основе индукции опухолевого роста, ингибирования процессов биоэнергетики и тканевого дыхания. При проведении патогенетической терапии необходимо учитывать коррекцию ионного гомеостаза, его нормализация может выступать прогностическим критерием эффективности лечения и выздоровления пациентов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, ионный обмен, сыворотка крови, эритроциты, моча, волосы.

УДК 616.351-006-089

## **ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ІОННОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА КОЛО РЕКТАЛЬНИЙ РАК І ЙОГО ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Жуков В.І., Вінник Ю.А., Белевцов Ю.П., Зайцева О.В., Кнігавко В.Г.,  
Моїсеєнко А.С.

**Резюме.** У хворих (n=81) на колоректальний рак (КРР) досліджено атомно-абсорбційним методом кількісний вміст іонів металів калію, натрію, кальцію, магнію, фосфору, заліза, цинку, міді у сироватці крові, еритроцитах, волоссі, сечі. Референтна група умовно здорових складала n=43 людини. Встановлено підвищення концентрацій калію, магнію і міді у сироватці крові, волоссі, сечі та зниження в еритроцитах; підвищений вміст фосфору і заліза у сироватці, сечі та зменшений в еритроцитах, волоссі; рівні натрію знижені у сироватці, сечі та значно збільшені в

еритроцитах, волоссі; вміст іонів кальцію зменшений у сироватці, еритроцитах, волоссі та збільшений у сечі; концентрації цинку зменшені в еритроцитах, волоссі та збільшені у сироватці, сечі у порівнянні з показниками референтної групи. Результати дослідження свідчать, що у хворих на КРР спостерігаються глибокі зміни іонного обміну, які лежать в основі індукції пухлинного росту, інгібування процесів біоенергетики і тканинного дихання. При проведенні патогенетичної терапії необхідно враховувати корекцію іонного гомеостазу, його нормалізація може виступати прогностичним критерієм ефективності лікування та одужання пацієнтів.

**Ключові слова:** колоректальний рак, іонний обмін, сироватка крові, еритроцити, сеча, волосся.

UDC 616. 351-006-089

## **PATHOGENIC ROLE AND PATTERNS OF IONIC METABOLISM IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND ITS PROGNOSTIC MEANING**

Zhukov V.I., Vinnik Yu.A., Belevtsov Yu.P., Zaytseva O.V., Knigavko V.G., Moiseenko A.S.

**Summary.** In patients (n=81) receiving colorectal cancer (CRC) by atomic-absorbic method it was investigated quantitative content of potassium, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, ferrous, zinc, copper in blood serum, erythrocytes, hair and urine. Comparative group of apparently healthy patients composed n=43. It was established rise of potassium, magnesium and copper concentrations in blood serum, hair, urine and lowering in erythrocytes; heightened content of phosphorus and ferrous in serum, urine and low – in erythrocytes and hair; sodium levels are reduced in serum, urine and significantly are rised in erythrocytes and hair; calcium content is reduced in

serum, erythrocytes, hair and heightened in urine; zinc concentrations are reduced in erythrocytes, hair and heightened in serum and urine with respect to indices of comparative group. Results of investigation are evidence of deep changes in ionic metabolism in patients with CRC which underlie of induction of growing tumor, inhibition of bioenergetic processes and tissue respiration. During pathogenic treatment it is necessary to take into account correction of ionic homeostasis, its normalization can be prognostic criteria of efficacy of treatment and convalescent of patients.

**Key words:** colorectal cancer, ionic metabolism, blood serum, erythrocytes, urine, hair.