

что и животные обладают рассудочной деятельностью, которая у человека переросла во вторую сигнальную систему.

Опыты, проведенные нами, показывают, что в ограниченных пределах это присуще даже таким животным, как белые крысы. Все зависит от метода исследований. Ибо, как писал И. П. Павлов, «для натуралиста все—в методе, в шансах добыть непоколебимую, прочную истину...» и «...все наши классификации, все наши законы всегда более или менее условны, и имеют значение только для данного времени, в условиях данной методики, в пределах наличного материала».

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О. С., Молодкина Л. Н., Ямщикова Н. Г. Ассоциативные системы мозга и экстраполяционное поведение. 190, М., 1987.
2. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. 547, М., 1968.
3. Беритов О. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. 353, М., 1961.
4. Крушинский Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности. 270, М., 1986.
5. Павлов И. П. Павловские среды. 3, М.—Л., 1949.
6. Протопопов В. П. Избр. тр., 559, Киев, 1961.
7. Прибрам К. (Pribram K.). Языки мозга. 463, М., 1975.

Поступило 2.III 1989 г.

Биолог. ж. Армении, № 11.(42).1989

УДК 612.015.1+577.152.11

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДИНАМИКИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ

И. М. ЗАРАФЯН, Г. П. КАЗАНЧЯН, Л. О. НАНИДЖАНИЯ,
Р. С. ГАБРИЕЛЯН, А. С. ПОГОСЯН, Ж. И. АКОПЯН

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР, Арм. НИО ВТИ,
НИИ кардиологии им. Л. О. Оганесяна, НИИ гематологии и переливания
крови им. Р. О. Еоляна

Проведен математический анализ активности ЛДГ сыворотки крови при патологических процессах для идентификации степени поражения органов. Установлена линейная зависимость между вычисленными теоретическими значениями активности фермента и степенью поражения органов, установленной патофизиологическими методами.

Անց է կացված արյան շրջանի ԼԴՀ-ի ակտիվության մաթեմատիկական վերլուծություն պաթոլոգիկ պրոցեսների ժամանակ՝ օրգանների վնասվածքի աստիճանը որոշելու համար: Հաստատված է դժուար կախվածություն ֆերմենտի ակտիվության հաշված տեսական արժեքների և պաթոֆիզիոլոգիկ մեթոդով որոշված օրգանների վնասվածքի աստիճանի միջև:

Mathematical analysis of LDH activity of blood serum has been held at pathological processes for the identification of the degree of organs defeat. The linear relationship between calculated theoretical significances of enzyme activity and the degree of organs defeat, defined by pathophysiological methods, was established.

Сокращения: ЛДГ—лактатдегидрогеназа; ИДО—индекс динамического объема.

На основе построенной ранее математической модели уровня фермента в сыворотке крови [2] нами предложен алгоритм, осуществляющий дифференциацию активностей изоферментов ЛДГ по органам и тканям, вовлеченным в патологический процесс [5]. Апробация алгоритма показала, что полученные результаты на качественном уровне достаточно хорошо отражают протекание патологического процесса в соответствии с приведенными анамнезами больных [5]. Целью настоящей работы являлось выявление корреляционной связи между количественными характеристиками органопоражения, полученными патофизиологическими методами, и активностью ЛДГ сыворотки крови, рассчитанной по предложенному алгоритму.

Материал и методика. Для исследования были выбраны две группы больных. В первую группу входили больные гемолитической анемией. Клинической характеристикой степени поражения органа в этом случае является количество эритроцитов в периферической крови. Вторую группу составляли больные с передней локализацией очага поражения при остром инфаркте миокарда, у которых существующие методы ЭКГ-картирования позволяют определять степень и объем поражения сердечной ткани. Последовательную съемку ЭКГ 35 точек прекардиальной поверхности проводили по методу [9] с разработкой новых электрокардиографических ИДО, отражающих степень поражения сердечной мышцы в условных единицах [1].

Эритроциты определяли в камере Горяева.

Исходными данными для теоретических расчетов являлись динамические характеристики уровня ЛДГ и ее пяти изоферментов в сыворотке крови.

Активность ЛДГ и ее изоферментов определяли методом электрофореза в ПААГе [8]. Гели сканировали с помощью денситометра фирмы "Zeineh Soft Laser Scanning Densitometr" (USA) при 502 нм.

Экспериментальные данные об уровне активности ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови в каждом случае вычисляли как среднее значение активности, полученное по 4 пробам; отклонение от средних значений во всех случаях не превышало 6%. Средний уровень нормы определяли по данным 11 доноров. Расчет уровня ферментативной активности сыворотки крови, привнесенной патологическим процессом, осуществляли с помощью алгоритма, основанного на математической модели динамики уровня гиперферментемии сыворотки крови [5].

Результаты и обсуждение. В табл. 1 приведены экспериментальные значения уровня активности ЛДГ при гемолитической анемии. В табл. 3 представлены результаты теоретических вычислений. Сравнение полученного изоферментного спектра ЛДГ в каждой временной точке со спектром органов и тканей показывает, что в первых трех случаях имеет место полное соответствие спектру эритроцитов. В случае 1 в анамнезе отмечается небольшая сердечная недостаточность, при которой не наблюдается изменения уровня активности ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови, либо оно незначительно [6]. В случаях 2 и 3 сопутствующих заболеваний не отмечено. В случае 4 изоферментный спектр ЛДГ разлагается на два спектра, один из которых соответствует эритроцитам, а другой—печени. В анамнезе этого больного отмечены ревматоидный артрит и хронический холецистит. Ревматоидный артрит относится к патологиям, поражающим суставы, но в этот процесс могут вовлекаться перикард, лимфоузлы, печень. В остром периоде уровень активности ЛДГ сыворотки крови может увеличиваться за счет тех фракций, которые соответствуют какому-либо из перечисленных органов [7]. При хроническом холецистите смещения изофер-

Таблица 1. Динамика активности ЛДГ и ее изоферментов при гемолитической анемии, усл. ед.

№	День	ЛДГ _{общ}	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅
норма		70	27	30	10	2	1
1	пик	156	54	62	30	8	2
	+5	111	41	46	18	4	2
	+10	81	30	35	12	3	1
2	пик	200	64	72	41	15	8
	+5	168	58	62	30	13	5
	+10	134	48	58	22	4	2
3	пик	176	59	68	40	6	3
	+5	112	43	44	20	3	2
	+10	80	30	31	11	4	4
4	пик	271	76	96	53	29	25
	+5	252	77	91	46	18	20
	+10	193	59	72	29	14	19

ментного спектра ЛДГ сыворотки крови не отмечались, в отношении же острого течения литературные данные противоречивы [3]. Тем не менее при указанных сопутствующих заболеваниях весьма вероятно вовлечение печени в указанный процесс.

Рассмотрим для всех четырех случаев ту часть активности ЛДГ, которая привнесена в сыворотку крови только за счет распада эритроцитов. Для сравнения полученных значений с количеством эритроцитов охарактеризуем процесс гемолитической анемии с точки зрения переменных модели. Повышение уровня активности ЛДГ сыворотки крови объясняется повышенной скоростью распада эритроцитов, приводящей к уменьшению их количества в периферической крови. В модели этот факт отражен в уравнении

$$\frac{dM}{dt} = -m + \mu,$$

где M —количество эритроцитов, m —скорость лизиса клеток, μ —масса вновь образовавшихся клеток за единицу времени. Повышение уровня эритроцитов происходит за счет восстановительной деятельности организма, отражающейся в превалировании скорости эритропоэза над скоростью лизиса. Таким образом, на изменение количества эритроцитов M влияет разность функций $\mu - m$, в то время как на уровень фермента в сыворотке крови влияет только функция m . Поэтому корреляцию между теоретическими значениями активности фермента и количеством эритроцитов можно проводить только на первом этапе процесса, когда значение функции μ пренебрежительно мало по отношению к значению функции m . В нашем случае, судя по клиническим данным, такому условию удовлетворяют только точки с пиками активностей ЛДГ. Для этих точек корреляция между количеством эритроцитов периферической крови и уровнем активности изофермента ЛДГ₂, наиболее характерного для спектра эритроцитов, показана на рис. 1а. Таким образом, применение описанной методики при гемолитической анемии позволило выявить случаи вовлечения других органов в патологический про-

цесс, а также дало возможность установить линейную связь между количеством эритроцитов и теоретическими значениями активности фермента, привнесенного в кровь распавшимися эритроцитами. Кроме того, для некоторых случаев можно предположить, что, несмотря на рост количества эритроцитов, продолжается патологический процесс их распада.

Экспериментальные данные, касающиеся уровня активности ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови больных с передне-перегородочным инфарктом миокарда, приведены в табл. 2. В табл. 4 представле-

Таблица 2. Динамика активности ЛДГ и ее изоферментов при инфаркте миокарда, усл. ед.

№	День	ЛДГ _{общ}	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅
1	1	173	65	59	30	15	5
	3	207	81	71	35	15	5
	6	159	66	57	23	8	5
	15	94	37	36	14	5	2
2	1	227	83	76	43	18	7
	3	292	117	94	53	20	7
	6	385	161	122	67	24	11
	15	128	61	45	17	4	1
3	1	205	80	66	33	18	8
	3	287	93	89	58	29	18
	6	215	76	74	44	12	9
	15	137	45	48	25	11	8
4	1	215	85	71	35	17	7
	3	303	120	101	57	18	7
	6	256	99	90	43	16	8
	15	114	52	45	14	2	1
5	1	295	123	92	54	20	6
	3	434	203	136	72	15	8
	6	405	182	142	62	14	5
	15	218	86	72	41	13	6

ны результаты вычислений по приведенному алгоритму. Сравнение полученного изоферментного спектра ЛДГ со спектром органов и тканей показывает, что в случаях 1 и 2 имеет место практически полное соответствие спектру сердечной ткани, что свидетельствует об отсутствии вовлечения других органов в патологический процесс. В случае 3 изоферментный спектр ЛДГ разлагается на два спектра, один из которых соответствует сердцу, а второй—легким. Наиболее вероятные сочетания этих спектров приведены в третьем столбце табл. 4. В случае 4 на шестые сутки отмечено влияние почек в соотношении 80% сердца и 20% почек. В случае 5 начиная с шестых суток отмечается влияние легких. Рассмотрим ту часть активности ЛДГ, которая привнесена в кровь только инфарктированным миокардом. В случае 1, несмотря на рост активности к третьим суткам согласно экспериментальным данным, происходит спад активности ЛДГ по теоретическим расчетам. В случае 2 патологический процесс затрагивает только сердечную мышцу, но в отличие от предыдущего случая после небольшого спада к третьим суткам привнесенная активность вновь повышается к шестым суткам, что может свидетельствовать либо о повторном инфаркте, либо о резком увеличении ишемической зоны. В случае 3 до пятнадцатых суток сохраняются высокие значения активности ЛДГ, но теоретиче-

Таблица 3. Теоретические значения активности ЛДГ и ее изоферментов при гемолитической анемии, усл. ед.

№	День	Количество эритроцитов	ЛДГ _{общ}	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅	Соотношение вкладов, %
1	пик	228×10^{12}	84	27	32	20	6	1	
	+5	3.1×10^{12}	9	—	3	3	2	1	
	+10	3.3×10^{12}	—	—	—	—	—	—	
2	пик	2.4×10^{12}	139	37	42	31	13	7	
	+5	2.5×10^{12}	53	13	18	11	8	3	
	+10	3.0×10^{12}	47	14	22	9	1	1	
3	пик	2.5×10^{12}	106	32	38	30	4	2	
	+5	3.1×10^{12}	—	—	—	—	—	—	
	+10	3.3×10^{12}	—	—	—	—	—	—	
4	пик	0.9×10^{12}	201	49	66	43	22	21	
			160+41	48+1	60+6	38+5	13+9	1+20	80:20
	+5	1.1×10^{12}	133	29	40	29	16	19	
			93+40	28+1	33+7	23+6	8+8	1+18	70:30
	+10	2.5×10^{12}	76	11	22	13	12	18	
			38+38	10+1	16+6	8+5	4+8	0+18	50:50

Таблица 4. Теоретические значения активности ЛДГ и ее изоферментов при инфаркте миокарда, усл. ед.

№	День	ИДО, усл. ед. %	ЛДГ _{общ}	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅	Соотношение вкладов, %
1	1	15.4	103	38	29	20	12	4	
	3	12.2	79	28	23	15	10	3	
	6	5.7	23	8	7	4	2	2	
	15	0.2	23	3	3	3	3	1	
2	1	—	157	56	46	33	16	6	
	3	—	122	41	35	27	14	5	
	6	—	217	85	61	42	19	10	
	15	—	16	6	4	4	2	—	
3	1	23.0	135	53	36	23	16	7	
		8.1	142	30	37	36	23	16	
	3		43+99	17+13	15+22	7+29	3+20	1+15	30:70
		3.2	61	12	15	17	10	7	
	6		18+43	6+6	5+10	4+13	2+8	1+6	30:70
4		0.7	52	9	13	14	9	7	
	15		6+46	3+6	2+11	1+13	0+9	0+7	10:90
	1	2	145	58	41	25	15	6	
	3	—	149	52	47	30	14	6	
5	6	—	151	47	55	27	14	8	
			60+91	24+23	21+34	9+18	5+9	1+7	40:60
	15	—	12	6	4	2	—	—	
	1	45.0	225	96	62	44	18	5	
	3	45.0	215	91	68	40	10	6	
	6	61.0	221	107	62	38	10	4	
	15	—	107	30	29	29	13	6	
			54+53	22+8	17+22	13+16	2+11	0+6	50:50

ский анализ показывает, что начиная с пика, с третьих до пятнадцатых суток, сохраняется почти постоянное влияние легких (от 46 до 99 усл. ед. активности). На этом фоне активность ЛДГ сердца резко снижается (от 135 до 6 усл. ед. активности). В случае 4 на фоне высокой активности ЛДГ сердца на шестые сутки наблюдается влияние ЛДГ, характерной для фракции почек, причем обе активности к пятнадцатым суткам приближаются к норме. В случае 5, как и в предыдущем, имеет

место влияние легких на процесс, однако теоретические значения активности ЛДГ сердца остаются постоянными в течение всего рассматриваемого промежутка времени. Данные по группе больных с острым инфарктом миокарда также хорошо соответствуют клиническим характеристикам, зафиксированным в историях болезни. Так, в случае 1 сопутствующих заболеваний не отмечено. В случае 2 на фоне отсутствия сопутствующих заболеваний наблюдалось выраженное ухудшение к 5—8 суткам. В случаях 3 и 5 в анамнезах больных отмечены застойные явления в легких. В случае 4 в анамнезе обнаруживаются аденома простаты и задержка мочеиспускания, что может объяснить наличие нуля ЛДГ, соответствующего почкам [4]. Для сравнения степени органопоражения по клиническим характеристикам и расчетным данным активности ЛДГ, выброшенной инфарктированным миокардом, проведена корреляция между значениями ИДО и теоретическими значениями принесенной активности ЛДГ₁—наиболее характерного для сердечной ткани изофермента. Связь между этими параметрами выражается линейной зависимостью и представлена на рис. 16.

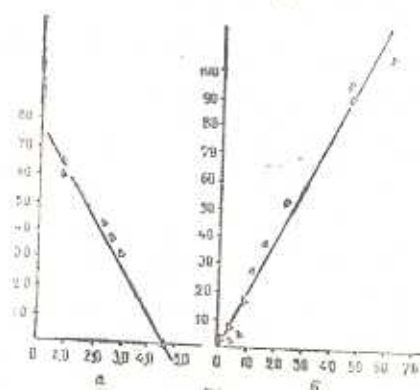


Рис. а) Зависимость теоретических значений ЛДГ₂ от массы эритроцитов периферической крови. По оси абсцисс—количество эритроцитов $\times 10^{12}$; по оси ординат—условные единицы активности. б) Зависимость теоретических значений ЛДГ₁ от ИДО. По оси абсцисс—значения ИДО в %; по оси ординат—условные единицы активности.

Рассмотренные примеры показывают, что оценки взаимосвязи степени поражения органов и экспериментальных значений уровня активности фермента могут приводить к неоднозначности в интерпретации результатов, в то время как модельные исследования, учитывающие количественную характеристику факторов, влияющих на уровень гиперферментемии в сыворотке крови, позволяют не только идентифицировать органы, вовлеченные в патологический процесс, но и давать оценку степени их поражения. Следует отметить, что используемая в клинической практике модель Шелла и ее последующие модификации для определения размера инфаркта по теоретически рассчитанным значениям активности креатинкиназы плазмы крови применима в основном в случаях ограниченных инфарктов, так как с увеличением размера инфаркта влияние регионального кровотока искажает оценку коэффициента, отражающего взаимосвязь высвобожденного из миокарда фер-

мента и того его количества, которое достигло и распределилось в плазме крови [10, 11], в результате нестабильности фермента и короткого периода полужизни. Использование же другого фермента в модели Шелла невозможно, так как она имеет ограничение, заключающееся в условии «специфичности» фермента для пораженного органа. В предложенных нами модели и алгоритме снято ограничение на специфичность фермента, так как алгоритм предусматривает дифференциацию активности ЛДГ в сыворотке крови по органам и тканям, вовлеченным в патологический процесс. Следует отметить, что в предыдущих работах [3, 6, 7, 10, 12], где анализируется возможность использования ЛДГ в клинике в качестве тест-показателя при различных заболеваниях, затруднена интерпретация результатов ввиду широкой распространенности этого фермента в организме. В нашем случае это обстоятельство является удобным фактором, позволяющим выявлять кроме степени поражения органа также и другие органы, затронутые патологическим процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адимян К. Г., Габриелян Р. С., Наниджанян Л. О. и др. Тез. докл. XII Междунар. конф. по электрокардиологии. 39, Минск, 1985.
2. Акопян Ж. И., Зарафян Н. М., Казанчян Г. П. Биолог. ж. Армении, 38, 2, 97—105, 1986.
3. Арихьянц М. С. Автореф. канд. дисс., Киев, 1973.
4. Бухатова Э. Л. Автореф. канд. дисс., Рига, 1979.
5. Зарафян Н. М., Биолог. ж. Армении, 39, 9, 758—763, 1986.
6. Юрков Ю. А., Проблемы медицинской химии, 37—65, М., 1973.
7. Юрков Ю. А., Тамм Л. Д. Педиатрия, 50—55, 2, 1967.
8. Dietz A. A., Lubrano T. Anal. Biochem., 20, 246—257, 1967.
9. Maroko P. R., Libby P., Braunwald E. Amer. J. Cardiol., 32, 7, 930—936, 1973.
10. Shell W. E., Kjekshus S. K., Sobel B. E. J. Clin. Invest., 50, 2614—2624, 1971.
11. Wain J. L., Cobb F. R., McHull P. A., Roe C. R. Circulation, 62, 6, 1239—1247, 1980.
12. Zondag H. A. Determination and diagnostic significance of lactate dehydrogenase isoenzymes. Assen, 1—15, 1963.

Поступило 9.VI 1989 г.

Биолог. ж. Армении, № 11. (42). 1989

УДК 577.1.576.8.097

ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ИЗОЭНЗИМОВ АЛАНИН- И ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ДРОЖЖЕЙ

М. Б. АТАНЕСЯН, М. А. ДАВТЯН

Ереванский государственный университет, кафедра биохимии и проблемная лаборатория сравнительной и эволюционной биохимии

Выявлены 2 изоэнзима: глутаматдегидрогеназа и L-аланиндегидрогеназа. Изучено изменение изоэнзимного спектра при репрессии биосинтеза отдельных изоэнзимов. Сделано заключение о существовании катаболических и анаболических изоэнзимов изученных дегидрогеназ.

Сокращения: ТНС—тетразоль нитросиний; АДГ—аланиндегидрогеназа; ГДГ—глутаматдегидрогеназа; ФМС—феназинметосульфат; ФМЗ—фармазон.