

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЕСТЕСТВЕННЫХ, ТЕХНИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ НАУКАХ

УДК 577.113.3:51-76

А.Н. Мошкова¹, Е.И. Ерлыкина², Е.М. Хватова², Н.П. Тежикова¹

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОДЕРЖАНИЯ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО КИСЛОРОДНОГО ГОЛОДАНИЯ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева¹,
Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России²

Цель работы: Анализ экспериментальных концентраций аденозинтрифосфата (АТФ), аденозинмонофосфата (АМФ) и интегрального коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ в ткани мозга интактных животных и в условиях нарушения кислородного режима методами математического анализа. Выявление некоторой закономерности в характере их изменения под влиянием гипоксии для оценки и прогнозирования направленности обменных процессов, генерирующих и использующих энергию.

Методология: В работе использованы эмпирические зависимости и статистические критерии значимости результатов математического моделирования количественной зависимости между выбранными показателями нуклеотидного фонда мозга для оценки и прогнозирования энергетического состояния мозга в экстремальных условиях жизнедеятельности.

Результаты и область их применения: Использование методов эмпирических зависимостей позволило построить модели множественной регрессии, достаточно точно объединяющие экспериментальные показатели АТФ и АМФ в условиях гипобарической гипоксии и ишемии с разной экспозицией. Полученные модели можно использовать для прогнозирования концентраций АМФ и АТФ в условиях нарушения кислородного режима в короткие и более длительные сроки, а также получать информацию об изменении показателя $K = [АТФ]/[АМФ]$ в зависимости от гипоксического состояния мозга.

Вывод: Представленные в работе функциональные зависимости позволяют анализировать форму, тесноту и устойчивость связи между адениновыми нуклеотидами, характеризующими сопряженность процессов, генерирующих и использующих энергию, а также прогнозировать направленность этих процессов под влиянием гипоксического воздействия.

Ключевые слова: аденозинтрифосфат, аденозинмонофосфат, интегральный коэффициент, гипоксия, ишемия, модель множественной регрессии.

Введение

Согласно современным представлениям о влиянии гипоксии на энергетический обмен, в клетке развивающаяся дисфункция митохондриальных ферментов коррелирует с изменением внутриклеточного пула макроэргов, приводящим к повышению активности широкого спектра энергозависимых функционально-метаболических систем [7, 8]. Исследования А.М. Дудченко [1] регуляторной роли аденилатного пула в механизме чувствительности клетки к дефициту кислорода на изолированных гепатоцитах печени показали, что компоненты аденилатного пула являются наиболее ранними предикторами гипоксии. При этом на разных стадиях нарушений энергетического гомеостаза меняется информативность показателей $[АТФ]/[АДФ]$, $[АТФ]/[АМФ]$, а также суммы аденилатов и значение энергетического заряда. Это снимает дискуссию по поводу того, какое из отношений $[АТФ]/[АДФ]$ или

[АТФ]/[АМФ] имеет большую прогностическую значимость в условиях дефицита кислорода, и указывает на необходимость проведения комплексных исследований всех параметров аденилатного пула для оценки степени гипоксических повреждений.

Характер изменения молярных концентраций АТФ и АМФ в экстремальных условиях жизнедеятельности организма позволяет получать информацию о направленности обменных процессов под влиянием повреждающих факторов окружающей среды.

В данной работе проведена оценка экспериментальных показателей АТФ, АМФ и коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ в ткани мозга интактных животных и в условиях нарушения кислородного режима методами математического анализа с целью выявления некоторой закономерности в характере их изменения под влиянием гипоксического воздействия.

Задачей данного исследования является определение вида количественной зависимости между уровнем АТФ, АМФ и их интегральным показателем $K = [АТФ]/[АМФ]$ при кислородном голодании, установление тесноты связи, и влияния гипоксии на ее коррекцию, разработка математических моделей, позволяющих прогнозировать энергетический потенциал мозга по уровню адениновых нуклеотидов в экстремальных условиях жизнедеятельности организма.

Результаты

В табл. 1 представлены экспериментальные значения молярных концентраций АТФ, АМФ и интегрального коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ в мозге животных при разных нарушениях кислородного режима: гипобарической гипоксии разной степени тяжести и продолжительности и ишемии разной экспозиции.

Гипобарическая гипоксия создавалась разрежением атмосферного давления в барокамере проточного типа. В опытную группу входили кролики с нормальной температурой тела, которые находились в атмосфере с разной степенью дефицита кислорода: 310 мм рт. ст. и 270 мм рт. ст. продолжительностью 30 мин, 1 ч, 4 ч.

Таблица 1

Содержание адениновых нуклеотидов и отношений их молярных концентраций в мозге животных в разных условиях гипоксии

Условия эксперимента	Экспозиция	Концентрация АТФ мкмоль/г. ткани	Концентрация АМФ мкмоль/г. ткани	Коэффициент $K = \frac{АТФ}{АМФ}$
Интактные кролики	–	1,76 ± 0,06	0,22 ± 0,019	8,0
Атм. давл. 310 мм рт.ст.	30 мин	1,71 ± 0,056	0,22 ± 0,009	7,77
	1 ч	1,85 ± 0,08	0,19 ± 0,027	9,74
	4 ч	1,94 ± 0,05	0,17 ± 0,029	11,4
Атм. давл. 270 мм рт.ст.	30 мин	1,63 ± 0,08	0,25 ± 0,02	6,52
	1 ч	*1,49 ± 0,09 $p < 0,001$	0,28 ± 0,02	5,32
	4 ч	1,70 ± 0,066	0,21 ± 0,040	8,09
Интактные крысы	–	2,08 ± 0,07	0,27 ± 0,02	7,7
Ишемия	30 мин	*1,40 ± 0,13 $p < 0,001$	0,26 ± 0,04	5,38
	1,5 ч	2,08 ± 0,07	0,27 ± 0,03	7,7
	4 ч	2,13 ± 0,09	0,25 ± 0,04	8,52
	18 ч	*0,79 ± 0,10 $p < 0,001$	*0,55 ± 0,05 $p < 0,001$	1,44

* – Статистически значимые отклонения в сравнении с интактными животными.

Моделирование острой неполной ишемии головного мозга крыс создавалось путем билатерального двойного лигирования общих сонных артерий. Продолжительность опера-

ции 7–10 мин. Ткань мозга исследовали через 30 мин, 1, 5, 4, 18 ч после оперативного нарушения мозгового кровообращения.

Использованная модель острой неполной ишемии головного мозга отличается от гипоксии нарушением кровообращения в органе и снижением доставки у него не только кислорода, но и субстратов окисления при редуцированном сохранении оттока из него метаболитов.

Согласно результатам исследования, при умеренной форме гипобарической гипоксии (атм. давл. 310 мм рт. ст.) 30-минутная экспозиция не меняет относительно нормы выбранные показатели. С увеличением сроков нарушения кислородного режима от 1 до 4-х часов молярная концентрация АТФ соизмерима с нормой, а содержание АМФ незначительно уменьшается по сравнению с контролем. Это приводит к возрастанию коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ в 1,2 раза при 1-часовой экспозиции и в 1,5 раза при экспозиции 4 часа.

В условиях тяжелой формы гипоксического воздействия с удлинением экспозиции изменяется содержание обоих нуклеотидов. 30-минутное пребывание животных в условиях атмосферного давления 270 мм рт. ст. несколько снижает концентрацию АТФ, в то время как уровень АМФ остается соизмеримым с нормой, а коэффициент $K = [АТФ]/[АМФ]$ ниже нормы в 1,2 раза. Часовая экспозиция в этом случае приводит к дальнейшему достоверному уменьшению количества АТФ и не достоверному увеличению АМФ, что существенно уменьшает в 1,5 раза величину K . При удлинении гипоксического периода до 4-х часов содержание всех показателей восстанавливается, приближаясь к исходному уровню (табл. 1).

В условиях нарушения гемодинамики мозга, вызванной двусторонней перевязкой сонных артерий у крыс, при 30-минутной экспозиции после операции выявлено уменьшение содержания АТФ, хотя уровень АМФ остается без изменений. Это приводит к существенно уменьшению в 1,5 раза величины $K = [АТФ]/[АМФ]$ относительно нормы. При 1,5 и 4-часовой ишемии все показатели восстанавливаются, приближаясь к исходному уровню (табл. 1). 18-часовая ишемия достоверно изменяет уровень адениновых нуклеотидов и отношение их молярных концентраций по сравнению с контролем: АТФ достоверно уменьшается в 2,63 раза, АМФ достоверно увеличивается в 2 раза. Это приводит к резкому в 5,35 раза падению величины $K = [АТФ]/[АМФ]$ (табл. 1).

Таким образом, в зависимости от тяжести и формы гипоксического воздействия значение коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ коррелирует с характером изменения уровней АТФ и АМФ.

Таблица 2

Значения показателей $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ в разных условиях нарушения кислородного режима

Условия эксперимента	Экспозиция	$\lambda_1 = \frac{[АТФ]_{Э}}{[АТФ]_N}$	$\lambda_2 = \frac{[АМФ]_{Э}}{[АМФ]_N}$	$\lambda_3 = \frac{K_{Э}}{K_N}$	$K = \frac{АТФ}{АМФ}$
Интактные	–	–	–	–	8,0
Атмосф. давл. 310 мм рт.ст.	30 мин	1,0	1,0	1,0	7,77
	1 ч	1,0	0,86↓	1,22↑	9,74
	4 ч	1,0	0,77↓	1,43↑	11,4
Атмосф. давл. 270 мм рт.ст.	30 мин	1,0	1,13↑	0,82↓	6,52
	1 ч	0,85↓	1,27↑	0,67↓	5,32
	4 ч	~1,0	~1,0	~1,0	8,09
Интактные	–	–	–	–	7,7
Ишемия	30 мин	0,67↓	1,0	0,70↓	5,38
	1,5 ч	1,0	1,0	1,0	7,7
	4 ч	1,0	1,0	1,1	8,52
	18 ч	0,38↓	2,04↑	0,19↓	1,44

Проведен анализ влияния содержаний АТФ и АМФ на направленность изменения коэффициента K при нарушении кислородного режима. С этой целью использовались параметры $\lambda_1 = [АТФ]_{Э}/[АТФ]_N$; $\lambda_2 = [АМФ]_{Э}/[АМФ]_N$; $\lambda_3 = K_{Э}/K_N$, представляющие собой отноше-

ния экспериментальных уровней выбранных нуклеотидов и коэффициентов K к значениям этих показателей у контрольных животных: $[АТФ]_{Э}$, $[АМФ]_{Э}$, $K_{Э} = [АТФ]_{Э}/[АМФ]_{Э}$ – экспериментальные значения; $[АТФ]_{N}$, $[АМФ]_{N}$, $K_N = [АТФ]_{N}/[АМФ]_{N}$ – норма.

Колебания $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ относительно 1,0 (меньше 1,0 ↓ или больше 1,0 ↑) отражали изменение экспериментальных характеристик энергетических процессов в мозге по сравнению с нормой, и степень влияния концентраций выбранных нуклеотидов на величину $K = [АТФ]/[АМФ]$. Значения $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ в разных условиях гипоксического воздействия представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что при гипоксии разной тяжести и продолжительности отношение $K = [АТФ]/[АМФ]$ в большей степени изменяется от содержания АМФ и связано с ним противоположнонаправленной зависимостью, так как λ_2, λ_3 меняются относительно 1,0, а коэффициент $\lambda_1 \approx 1,0$ независимо от экспериментальных условий.

При нарушении гемодинамики мозга с разным интервалом времени после операции не наблюдается четкой корреляции изменения коэффициента $K = [АТФ]/[АМФ]$ от концентрации какого-то одного нуклеотида. Так, при 30-минутной ишемии показатель K в большей степени зависит от содержания АТФ и их изменение носит сонаправленный характер (λ_1, λ_3 изменяются относительно 1,0, а $\lambda_2 \approx 1,0$) (табл. 2).

1,5 и 4-часовая ишемия не вносят существенных отклонений в показателях $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, они стремятся к 1,0, и $K = [АТФ]/[АМФ]$ соизмерим с нормой. Длительное до 18 часов нарушение гемодинамики мозга изменяет все параметры $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ и коэффициент $K = [АТФ]/[АМФ]$ зависит от содержания обоих нуклеотидов. Следовательно, при ишемии разной продолжительности характер изменения $K = [АТФ]/[АМФ]$ от уровней АТФ и АМФ более сложный. Таким образом, математический анализ характеристик нуклеотидного фонда мозга животных в разных условиях гипоксического воздействия показали существование некоторой направленности изменений АТФ, АМФ, $K = [АТФ]/[АМФ]$, которая зависит от вида и степени тяжести гипоксии, а потому может иметь количественное описание.

Предпринята попытка причинно-следственную связь между концентрациями АТФ и АМФ моделировать математически элементарными гладкими функциями. В качестве независимой (объясняющей, факторной) переменной x рассматривались показатели АТФ, зависимой переменной y являлись значения АМФ. По программе MS Excel подбирались корреляционные тренды для каждого массива экспериментальных данных $x_i \rightarrow y_i$ ($i = 1, 2, \dots, n$). Коэффициенты функций регрессии в каждом рассматриваемом опыте находились методом наименьших квадратов. Мерой приближения регрессионной модели к экспериментальным показателям служил коэффициент детерминации. Из всех рассматриваемых функций (полиномиальная, степенная, экспоненциальная, логарифмическая) была выбрана полиномиальная $y = a_0x^m + a_1x^{m-1} + \dots + a_n$ ($m = 1, 2, 3, 4$). После математической обработки результатов исследования показано, что гипобарическая гипоксия и ишемия оказывают разное влияние на вид корреляционной зависимости между $АТФ(x) \rightarrow АМФ(y)$ в мозге животных.

Согласно статистическим критериям значимости (t -критерий Стьюдента, F -критерий Фишера-Снедекора, критерий равенства квадрата коэффициента корреляции и коэффициента детерминации $r^2 = R^2$), установлено, что линейная $y = a_0x + a_1$ аппроксимация хорошо объединяет экспериментальные показатели $АТФ(x)$ и $АМФ(y)$ в условиях гипобарической гипоксии. Близкое к 1,0, значение коэффициента корреляции r и равенство $r^2 = R^2$ отражают очень тесную (даже функциональную) форму линейной связи зависимых показателей, которая не меняется ни от степени тяжести гипоксического воздействия, ни от длительности пребывания животных в состоянии гипоксии.

Ишемия усложняет вид корреляционной зависимости между выбранными нуклеотидами до кубической $y = a_0x^3 + a_1x^2 + a_2x + a_3$. Близкое к 1,0 значение коэффициента детерминации R^2 показывает, что экспериментальные значения $АТФ(x)$ и $АМФ(y)$ достаточно тесно связаны между собой, и их форма зависимости не меняется при нарушении гемодинамики мозга разной продолжительности.

Вид аппроксимирующих функций зависимости между АТФ(x) и АМФ(y) в мозге животных в условиях гипобарической гипоксии и ишемии разной продолжительности представлен в табл. 3.

Таблица 3

Вид функций, аппроксимирующих корреляционную зависимость между АТФ(x) и АМФ(y) в мозге животных в условиях гипобарической гипоксии и ишемии разной продолжительности

Условия эксперимента	Экспозиция	Функции регрессии	Коэффициент корреляции r_{xy}	Коэффициент детерминации R^2
Интактные кролики	–	$y = 0,444x - 0,553$	0,989718236	0,979542187
Атмосферное давление 310 мм рт.ст.	30 мин	$y = -1,6908x + 3,1184$	-0,98216024	0,964638744
	1 ч	$y = -0,25x + 0,6325$	-1	1
	4 ч	$y = -0,5x + 1,135$	-1	1
Атмосферное давление 270 мм рт.ст.	30 мин	$y = -0,25x + 0,6325$	-1	1
	1 ч	$y = -0,5342x + 1,0452$	-0,996	0,99217221
	4 ч	$y = 0,9856x - 1,46$	1	1
Интактные крысы	–	$y = 0,034149x^3 - 0,432814x^2 + 1,660693x - 1,627649$		0,997951
Ишемия	30 мин	$y = -0,625582x^3 + 2,871046x^2 - 3,918680x + 1,789307$		0,890686
	4 ч	$y = 0,076043x^3 - 0,633835x^2 + 2,103157x - 2,078924$		0,946041
	18 ч (резистентная)	$y = 0,098741x^3 + 0,083524x^2 - 0,120818x + 0,119724$		0,976326

Проведена попытка построить модель множественной регрессии, аппроксимирующей зависимость АТФ(x) → АМФ(y), где x – содержанию АТФ добавлена переменная t – время пребывания животных в состоянии нарушения кислородного режима (барометрической гипоксии и ишемии). В этом случае коэффициенты a_i линейной функции $y = a_0x + a_1$ ($i = 0, 1$) и кубического многочлена $y = a_0x^3 + a_1x^2 + a_2x + a_3$ ($i = 0, 1, 2, 3$) считали функциями переменной t – времени пребывания животных в условиях гипоксического воздействия $a_i = \varphi_i(t)$. Вид $\varphi_i(t) = (A2)_j + (A0)_j \cdot \cos \frac{(A1)_j}{t}$ определялся расположением экспериментальных показателей (x_i, y_i), влияющих на изменение a_i в разных условиях гипоксии.

Полученная модель множественной регрессии, аппроксимирующая зависимость между выбранными нуклеотидами в мозге животных в условиях гипоксии разной экспозиции, имела вид:

$$y(x, t) = \varphi_0(t)x + \varphi_1(t) \text{ – при гипобарической гипоксии;}$$

$$y(x, t) = \varphi_0(t)x^3 + \varphi_1(t)x^2 + \varphi_2(t)x + \varphi_3(t) \text{ – при ишемии,}$$

где x – молярная концентрация АТФ, выраженная в мкМолях/г сырой ткани; t – время пребывания животных в состоянии гипоксии, выраженное в минутах;

$$\varphi_i(t) = (A2)_j + (A0)_j \cdot \cos \frac{(A1)_j}{t} \text{ (} i = 0, 1 \text{ или } i = 0, 1, 2, 3; j = 0, 1, 2) \text{ – функция времени } t;$$

$(A0)_j, (A1)_j, (A2)_j$ – значимые показатели функций $\varphi_i(t)$, найденные методом последовательных приближений, отражающие состояние организма в разных экспериментальных условиях; $y(x, t)$ – содержание АМФ, выраженное в мкМолях/г сырой ткани, соотнесенное к минутам. Значения коэффициентов $(A0)_j, (A1)_j, (A2)_j$ представлены в табл. 4.

Прогностическая способность предлагаемых математических моделей $y(x, t) = \varphi_0(t)x + \varphi_1(t)$ и $y(x, t) = \varphi_0(t)x^3 + \varphi_1(t)x^2 + \varphi_2(t)x + \varphi_3(t)$ проверялась расчетом концентрации АМФ и показателя $K = [АТФ]/[АМФ]$ с последующей оценкой результата и подтверждением его достоверности дополнительным экспериментом либо литературными данными.

Таблица 4

Значения коэффициентов $(A0)_j, (A1)_j, (A2)_j$ функций $\varphi_i(t) = (A2)_j + (A0)_j \cdot \cos \frac{(A1)_j}{t}$ ($i = 0,1; j = 0,1,2$) зависимости АТФ(x)→АМФ(y) в условиях гипобарической гипоксии

Условия эксперимента	$\varphi_i(t)$ \ / $(AI)_j$	$(A0)_j$	$(A1)_j$	$(A2)_j$
Атмосферное давление 310 мм рт.ст.	$\varphi_0(t)$	1,540094	318,2468	-1,10905
	$\varphi_1(t)$	-2,79558	320,856	2,291251
Атмосферное давление 270 мм рт.ст.	$\varphi_0(t)$	1,035154	508,8446	0,072944
	$\varphi_1(t)$	-1,68638	507,9199	0,077262
Ишемия	$\varphi_0(t)$	-0,5686278	2477,9	-0,2775826
	$\varphi_1(t)$	-4,8439768	1266,69	1,9613424
	$\varphi_2(t)$	12,230367	1274,47	-4,7790863
	$\varphi_3(t)$	3,9562274	1119,78	-1,8941859

Сравнение аналитического расчета с экспериментальными показателями нуклеотидного фонда мозга указывало на соответствие предлагаемых моделей объекту исследования, так как относительная ошибка формул соответствовала интервалу допустимых погрешностей расчета (меньше 20%) [2]. В табл. 5 представлены некоторые примеры проверки прогностической способности представленных моделей, подтвержденные экспериментальными данными, полученными в лаборатории кафедры «Биохимия им. Г.Я. Городиской» НГМА.

Таким образом, использование методов математического анализа при оценке показателей нуклеотидного фонда мозга АТФ, АМФ и $K = [АТФ]/[АМФ]$ в условиях гипоксии разной тяжести и продолжительности дало возможность:

1) установить характер изменения выбранных показателей с усилением тяжести гипоксического воздействия;

2) проследить влияние каждого из нуклеотидов АТФ и АМФ на величину $K = [АТФ]/[АМФ]$: при гипобарической гипоксии разной продолжительности изменения интегрального коэффициента K в большей степени зависят от концентрации АМФ, а при ишемии с разным интервалом времени после операции не просматривается четкой корреляции величины K от уровня какого-то одного нуклеотида;

3) установить, что под влиянием формы гипоксического воздействия усложняется вид количественной зависимости между адениновыми нуклеотидами АТФ и АМФ: от простого – при разрежении атмосферного давления к более сложному – при нарушении гемодинамики мозга;

4) построить модели множественной регрессии, достаточно точно объединяющие экспериментальные показатели АТФ(x) и АМФ(y) в условиях кислородного голодания с разной экспозицией t : $y(x, t) = \varphi_0(t)x + \varphi_1(t)$ – в условиях гипобарической гипоксии, $y(x, t) = \varphi_0(t)x^3 + \varphi_1(t)x^2 + \varphi_2(t)x + \varphi_3(t)$ – при ишемии;

5) расчетным способом прогнозировать содержание АМФ и АТФ в мозге интактных животных в условиях нарушения кислородного режима с разной экспозицией, а также получать информацию об изменении показателя $K = [АТФ]/[АМФ]$, характеризующего сопряженность процессов, генерирующих и использующих энергию.

Таблица 5

Экспериментальные и расчетные содержания адениновых нуклеотидов и показателя $K = [АТФ]/[АМФ]$ в мозге животных в разных условиях гипоксического воздействия

Условия эксперимента	Экспозиция (мин)	Метод определения	Виды животных	Эксперим. АТФ, мкмоль/г сырой ткани	Эксперим. АМФ, мкмоль/г сырой ткани	Расчетное АМФ	Ошибка расчета	Экспериментальное K	Аналитическое K	Относительная ошибка расчета, %
Атмосферное давление 310 мм рт.ст	250-480	Хроматографический на целлюлозе	Кролики	$191 \pm 0,065$	$0,23 \pm 0,02$	0,224028 0,244234 <u>0,297419</u> ср. 0,255227	ср. 8,0	8,3	ср. 7,48	ср. 6,0
Атмосферное давление 2700 мм рт.ст	240-285	Хроматографический на целлюлозе	Кролики	$170 \pm 0,006$	$0,21 \pm 0,04$	0,203456 0,223563 <u>0,243760</u> ср. 0,223599	ср. 4,0	8,09	ср. 7,6	ср. 6,0
Ишемия	90	Хроматографический на целлюлозе	Крысы	$2,08 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,03$	0,202476 0,242905 <u>0,283883</u> ср. 0,243087	ср. 7,0	7,7	ср. 8,55	ср. 11
	18 часов (резистентные)	Хроматографический на целлюлозе	Крысы	$1,52 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,04$	0,161846 0,222441 <u>0,214502</u> ср. 0,199596	ср. 0,2	7,6	ср. 7,62	ср. 0,2

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

$K = [АТФ]/[АМФ]$ – интегральный коэффициент отношения молярных концентраций аденозинтрифосфата и аденозинмонофосфата

Библиографический список

1. Дудченко, А.М. Регуляторная роль аденилатного пула в механизме чувствительности клетки к дефициту кислорода // Патогенез. 2008. Т. 6. № 3 С. 57–58.
2. Дж. Марри. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии – лекции о моделях // Москва: Мир, 1983. С. 383–390.
3. Мошкова, А.Н. Оценка степени тяжести ишемии по активности изоферментов креатинфосфокиназы мозга методом эмпирических зависимостей / А.Н. Мошкова, Т.Ф. Сергеева, Е.М. Хватова, Н.П. Тежикова // Труды НГТУ. 2013. № 3 (102). С. 362–366.
4. Мошкова, А.Н. Выбор эмпирических зависимостей для оценки и прогнозирования функционального состояния ферментных комплексов дыхательной цепи в условиях гипоксии / А.Н. Мошкова, Е.И. Ерлыкина, Е.М. Хватова, Н.П. Тежикова // Труды НГТУ. 2014. № 1 (103). С. 311–316.
5. Самарский, А.А. Математическое моделирование в информационную эпоху / А.А. Самарский, А.П. Михайлов // Вестник РАН. 2004. Т. 74. № 12. С. 781–784.
6. Сиднев, Н.И. Теория планирования эксперимента и анализ статистических данных // Москва, Юрайт. 2011. С. 31–139.
7. Лукьянова, Л.Д. Регуляторная роль митохондрий при гипоксии и их взаимодействие с транскрипционной активностью / Л.Д. Лукьянова, А.М. Дудченко, Т.А. Цибина // Вести РАМН. 2007. № 2. С. 3–13.
8. Лукьянова, Л.Д. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян // Патогенез. 2011. Т. 9. № 3. С. 4–14.
9. Moshkova, A.N. Mathematical Analysis of Kinetic Characteristics of Oxidative Phosphorylation in the Animal Brain under Hypoxic Conditions ISSN 1819–7124 / A.N. Moshkova, E.M. Khvatova, I.A. Rusakova // Neurochemical Journal. 2007. V. 3. No 3. P. 240–243.
10. Moshkova, A.N. Analysis and predictions of ATP Concentration in the Animal Brain under Hypoxic Conditions ISSN 1819–7124 / A.N. Moshkova, E.M. Khvatova, I.A. Rusakova // Neurochemical Journal. 2009. V. 3. No 1. P. 44–48.
11. Moshkova, A.N. Approach to Prediction of Adaptive State of Brain Energetic System under Conditions of Hypoxia / A.N. Moshkova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. V. 149. No. 3. P. 91–92.
12. Ye, J. Regulation of energy metabolism by inflammation: A feedback response in obesity and caloric restriction / J. Ye, J.N. Keller // Cytokine. 2010. V. 85. P. 56–60.
13. Zinkernagel, A.S. Hypoxia unducible. 2007. V. 85. P. 1339–1346.

Дата поступления
в редакцию 09.02.2015

A.N. Moshkova, E.I. Erlykina, E.M. Khvatova, N.P. Tezhikova

BASELINE CHARACTERISTICS OF ADENINE NUCLEOTIDES CONTENT IN ACUTE HYPOXIA BY MATHEMATICAL ANALYSIS METHODS

Nizhny Novgorod state technical university n.a. R.E. Alexeev¹
Nizhny Novgorod State Medical Academy²

Aim of the study: the aim of our study was analysis of adenosine triphosphate (ATP) and adenosine monophosphate (AMP) experimental concentrations and integral coefficient $K = \frac{[ATP]}{[AMP]}$ in intact animals brain tissue and in disturbances of the oxygen regime by methods of mathematical analysis; as well as detection of some regularity in the character of their changes under the impact of hypoxia for the assessment and prediction of direction of production and utilization energy in metabolic pathways.

Methodology: in this study empirical dependencies and criteria of statistical significance of mathematical modeling of quantitative relation between specified brain nucleotide stock indicators for the assessment and prognostication of brain energy state in extreme conditions were used.

Results and area of their application: The use of empirical dependencies methods allowed to create multiregression models, subtly enough to unite experimental indicators ATP and AMP in hypobaric hypoxia and ischemia with different-term exposure. Obtained models can be used for prognostication of ATP and AMP concentrations in disturbances of the oxygen regime in a short or over a long period of time, as well as to receive information of indicator $K = \frac{[ATP]}{[AMP]}$ changing depending on brain hypoxia.

Conclusion: functional dependencies are presented in this study to analyze shape, closeness and stability of relations between adenine nucleotides characterizing coupling of production and utilization energy processes, and also to predict the direction of these processes under hypoxic condition.

Key words: adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, integral coefficient, hypoxia, ischemia, multiregression model.