

УДК 547.857.7

©А.Н. Мошкова, Е.М. Хватова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭМПИРИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ В СИСТЕМЕ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АМФ В МОЗГЕ ПРИ ГИПОКСИИ

А.Н. МОШКОВА¹, Е.М. ХВАТОВА²

¹Нижегородский государственный технический университет, 603005, Н.Новгород, ул. Минина, д.24, тел. (8312)36-63-93, факс 8312-36-23-11

²Нижегородская медицинская академия, тел. (8312)65-41-01

Построена эмпирическая зависимость изменения концентрации АМФ при гипоксии разной степени тяжести и продолжительности от концентрации АТФ. Эта зависимость аппроксимируется функцией, наилучшим образом приближающейся к совокупности выбранных экспериментальных показателей. Полученную функцию можно использовать для прогнозирования энергетического состояния мозга при нарушении кислородного режима разной экспозиции.

Ключевые слова: мозг, гипоксия, АМФ, АТФ, энергетический метаболизм.

ВВЕДЕНИЕ. Функциональная активность органов и тканей, связанная с интенсивным потреблением энергии, имеет многоплановый характер реагирования на недостаток кислорода. Сложность системы регуляции энергетического метаболизма мозговой ткани делает невозможным аналитическое описание ее работы даже при использовании предложений, упрощающих кинетическую модель процессов. Однако для решения многих практических задач вполне возможен подход, основанный на использовании эмпирических зависимостей для связи экспериментально определяемых показателей, набор которых можно варьировать в поисках оптимального решения, подразумевая под этим информативность показателей, легкость их экспериментального определения и т. п. [1].

Чувствительным критерием устойчивости мозга к гипоксии является состояние системы адениновых нуклеотидов особенно концентрации АТФ и АМФ [2-6]. Информативным преимуществом обладает концентрация АМФ как более лабильная, чем концентрация АТФ, что рассматривается как усилитель изменений в содержании АТФ [2, 3]. Информативное преимущество [АМФ] по сравнению с [АТФ] сформулировано как изобретение [7]. Практический интерес представляет возможность по концентрации одного из нуклеотидов расчетным

путем определить содержание другого.

Целью настоящей работы явилось определение концентраций адениновых нуклеотидов в мозге и построение эмпирической зависимости, характеризующей изменение концентрации АМФ в зависимости от содержания АТФ при гипоксии разной тяжести и продолжительности. Функциональная зависимость между выбранными показателями дает возможность расчетным способом прогнозировать содержание АМФ как показателя устойчивости мозга к кислородному голоданию разной продолжительности.

МЕТОДИКА. Экспериментальная работа выполнена на кроликах-самцах весом 2,5–3 кг. Условия гипоксии создавали путем подъема животных в барокамере проточного типа на «высоту» 7000 м (атм. давл. 310 мм рт. ст.) с экспозицией 30, 60, 240, 480 минут и 8000 м (атм. давл. 270 мм рт. ст.) с экспозицией 15, 30, 60, 285 минут. Содержание адениновых нуклеотидов (мкмоль/г ткани) определяли микрохроматографическим методом на колонках из ЭКТЭОЛА-целлюлозы [8]. В соответствии с правилами построения функции использовали массив значений [АТФ], полученный во всех экспериментах, и все сроки экспозиции в пределах экспериментальных условий. Для прогноза содержания АМФ в ткани мозга в условиях гипоксии в длительные сроки экспозиции были выполнены эксперименты при разрежении атмосферного давления до 310 мм рт. ст. с экспозицией 3–8 часов (180–480 мин) и 270 мм рт. ст. с экспозицией 4–4,75 часа (240–285 мин).

При построении эмпирической зависимости, характеризующей изменение экспериментальных данных, использовался частный случай метода наименьших квадратов – полиномиальная аппроксимация [9–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В проведенных исследованиях существующую причинно-следственную связь между [АМФ] от [АТФ] моделировали по принципу функциональной зависимости. Эта зависимость аппроксимировалась функцией, относящейся к классу элементарных гладких функций. В качестве независимых переменных рассматривались концентрация АТФ и время пребывания животного в этом состоянии при каждой заданной степени разрежения атмосферного давления. Зависимой от этих показателей переменной являлась концентрация АМФ. Установлено, что эта функция имела вид:

$$(1) \quad y(x, t) = \varphi_1(t) x^3 + \varphi_2(t) x^2 + \varphi_3(t) x + \varphi_4(t)$$

где x – концентрация АТФ, y – концентрация АМФ, t – время пребывания животного в состоянии гипоксии, при этом

(2) $\varphi_i(t) = (A2)_i + (A0)_i \cos((A1)_i/t)$ ($i=1,2,3,4$) – функции времени t , коэффициенты которых $(A0)_i$, $(A1)_i$, $(A2)_i$ – найдены методом последовательных приближений для заданных условий гипоксического воздействия (атм. давл. 310 мм рт. ст. и 270 мм рт. ст.). Коэффициенты $(A0)_i$, $(A1)_i$, $(A2)_i$, ($i=1,2,3,4$) менялись от степени разрежения атмосферного давления.

Адекватность модели поставленной задаче доказывалась расчетом содержания АМФ с последующей экспериментальной проверкой результата. Критерием соответствия служила относительная ошибка расчета, которая не должна была превышать 20%. Для проверки построенной функции с целью расчета концентрации АМФ в короткие сроки экспозиции проводили вычисления содержания АМФ по концентрации АТФ в условиях атмосферного давления 310 мм. рт. ст. и 270 мм рт. ст. продолжительностью 30 и 60 минут. Расчетные значения содержания АМФ в этих пределах атмосферного давления получены

близкими к экспериментальным при разрежении атмосферы до 7000 м и 8000 м продолжительностью 30 и 60 минут. Ошибка расчета в этих случаях колебалась от 2,6 до 8,45 % (табл.1).

С целью прогнозирования энергетического состояния мозга расчетным способом в длительные сроки пребывания животного в состоянии гипоксии в тех же условиях атмосферного давления интервал экспозиции был расширен. Рассматривалась гипоксия при атмосферном давлении 310 мм рт. ст. с экспозицией 3-8 часов (180-480 мин) и 270 мм рт. ст. с экспозицией 4-4,75 часа (240-285 мин) с дальнейшей проверкой результата в дополнительном эксперименте.

Аналитические значения концентрации АМФ в этих случаях сравнимы с экспериментальными. Относительная ошибка составила 1,6–11% (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика расчетных значений концентрации АМФ с экспериментальными при гипобарической гипоксии в короткие сроки экспозиции.

Атмос- ферное давление в мм рт. ст.	Время (мин)	Содержание АТФ (мкмоль/г)	Содержание АМФ (мкмоль/г)	Расчетное содержание АМФ в (мкмоль/г)	* Ошибка расчета в (%)
310	30	1,71±0,056	0,22±0,009	0,236	7,3%
	60	1,35±0,080	0,19±0,027	0,206	8,45%
270	30	1,56±0,05	0,23±0,02	0,236	2,62%
	60	1,49±0,09	0,28±0,020	0,309	3,1%

Примечание: Здесь и в таблице 2 представлены средние значения (± ошибка средней) 6-10 независимых экспериментов. * Ошибка расчёта приведена в сравнении с экспериментальными значениями.

Таблица 2. Сравнительная характеристика расчетных значений концентрации АМФ с экспериментальными при гипобарической гипоксии в длительные сроки экспозиции.

Атмос- ферное давление в мм рт. ст.	Время, теоретическ и заданное (мин)	Время экспери- ментальное (мин)	Содержание АТФ (мкмоль/г)	Содержание АМФ (мкмоль/г).	Расчетное содержание АМФ (мкмоль/г)	* Ошибка расчета в (%)
310	180-480	240	1,94±0,05	0,17±0,029	0,204	11%
		480	1,91±0,065	0,23±0,016		
270	240-285	240	1,70±0,066	0,21±0,40	0,243	1,6%

Таким образом, построена аналитическая зависимость, характеризующая изменение концентрации АМФ в зависимости от содержания АТФ в мозге животных при гипоксии разной тяжести и продолжительности. Эта функция наилучшим образом приближается к совокупности эмпирических данных выбранных показателей энергетического обмена мозга при гипоксии. Небольшая ошибка аналитического расчета содержания АМФ по сравнению с экспериментально установленным подтверждает это. Полученную функцию можно использовать для прогнозирования концентрации АМФ при нарушении кислородного режима как в короткие, так и в более длительные сроки экспозиции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Хватова Е.М., Мошкова А.Н.* (1997) Нейрохимия 14, (2), 211 - 214.
2. *Хватова Е.М., Сидоркина А.Н., Миронова Г.В.* (1987) Нуклеотиды мозга. М., "Медицина",
3. *Мошкова А.Н., Стефанов В.Е., Хватова Е.М., Лызлова С.Н.* (1998) Бюлл. экспер. биол. мед. **125**, 391 - 394.
4. *Clark J. B., Niclas W. J.*, (1984) In: Handbook of Neurochemistry. New York - London, , vol. 7; p. 135 - 159.
5. *Winn H. R., Rubio R., Berne R.* (1981) Amer. J. Physiol., vol. 241, H. 235 - H. 242.
6. *Siesjo B. K.* (1978) Brain energy metabolism. - New York: Wiley.
7. *Хватова Е.М., Сидоркина А.Н., Миронова Г.В., Балишина И.Н.* (1986) Способ определения антигипоксической активности средства. А.С. № 1168858.
8. *Иванова Т.Н., Рубель Л.Н.* (1969) Ж. Эволюционная биохимия и физиология **5**, 205.
9. *Калиткин Н.Н.* (1978) Численные методы. - М.: Наука.
10. *Лбов Г.С.* (1981) Методы обработки разнотипных экспериментальных данных. - М.: Наука.
11. *Лакин Г.Ф.* (1980) Биометрия. - М.: Высшая школа.
12. Математические методы в биологии: Сб. трудов II Республ. Конф: Киев: Наукова думка, 1983, Ин-т математики.
13. *J. D. Murry.* (1983) Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. М. Мир.

Поступила 15.08.00

THE USE OF THE EMPIRICAL RELATIONSHIPS IN THE ADENYL NUCLEOTIDE SYSTEM FOR THE PROGNOSIS OF THE BRAIN AMP CONTENT UNDER HYPOXIA

A.N. MOSHKOVA, E.M. KHVATOVA

Nizhny Novgorod State Technical University 603005 N.Novgorod, st. Minina, 24
tel. (8312) 36-63-93, fax (8312) 36-23-41
Nizhny Novgorod State Academy of Medicine
tel. (8312)65-41-01

The empirical relationship between the changes of the AMP concentration and the AMP content under different kinds of hypoxia was showed. This relationship is determined by the function which is closely related to the totality parameters of the brain energy metabolism. This function may be used for the prognosis of the brain energy state under hypoxia.

Key words: brain, hypoxia, AMP, ATP, energy metabolism.