ОБЗОР

УДК 612.398.195:577.11

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ
РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ****Мясникович А.А., Тишкова Е.В.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск,
e-mail: sasha_myasnikovi@mail.ru*

В обзоре кратко рассмотрено функционирование и биологическая роль пуринового обмена у человека, а также основные виды наследственных нарушений метаболизма пуринов, большая часть которых связана с дефицитом или гиперактивностью определенных ферментов. Из ненаследственной патологии отмечено значение нарушений пуринового обмена при гипоксических, ишемических и терминальных состояниях. Авторы рассматривают как две главные подсистемы метаболизма пуринов подсистему адениновых и подсистему гуаниновых метаболитов. На основе анализа и обобщении доступных литературных данных выделены 3 вида механизмов регуляции в пуриновом обмене: 1) отрицательные обратные связи, 2) перекрестные положительные обратные связи между адениновой и гуаниновой подсистемами, 3) отрицательные прямые связи и 4) перекрестный гомеостат метаболизма пуринов. Они обеспечивают скоординированность и баланс адениновой и гуаниновой подсистем. Особый интерес представляет собой перекрестный гомеостат – в связи с его новизной не только для физиологии и биохимии, но и вообще для биокibernетики. Авторы полагают, что сбои в 3 перечисленных механизмах регуляции имеют важное значение для возникновения и развития основных наследственных и ненаследственных нарушений метаболизма пуринов у человека.

Ключевые слова: метаболизм пуринов, механизмы регуляции, патология пуринового обмена, адениновые метаболиты, гуаниновые метаболиты

**PATHOGENETIC VALUE OF REGULATION MECHANISMS DISORDERS
IN THE PURINS METABOLISM****Myasnikovich A.A., Tishkovets E.V.***Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: sasha_myasnikovi@mail.ru*

The review briefly discusses the functioning and biological role of purine metabolism in humans, as well as the main types of hereditary disorders of purine metabolism, most of which are associated with deficiency or hyperactivity of certain enzymes. From non-hereditary pathology, the significance of purine metabolism disorders in hypoxic, ischemic and terminal conditions is noted. The authors consider the adenine subsystem and the guanine subsystem as the two main subsystems of purine metabolism. Based on the analysis and generalization of the available literature data, 3 types of regulatory mechanisms in purine metabolism are distinguished: 1) negative feedbacks, 2) cross positive feedbacks between the adenine and guanine subsystems, 3) negative direct connections and 4) cross homeostat in purine metabolism. They ensure the coordination and balance of the adenine and guanine subsystems. Of particular interest is the cross homeostat – in connection with its novelty, not only for physiology and biochemistry, but also for bio-cybernetics in general. The authors believe that disorders in the 3 regulatory mechanisms are important for the occurrence and development of the main hereditary and non-hereditary disorders of purine metabolism in humans.

Keywords: purine metabolism, regulation mechanisms, purine metabolism pathology, adenine metabolites, guanine metabolites

Метаболизм пуринов – совокупность протекающих в живых организмах процессов синтеза, превращений и катаболизма пуриновых производных. Пуриновый обмен имеет чрезвычайно сложную и до сих пор еще недостаточно изученную систему регуляции. Накопились многочисленные результаты исследований, свидетельствующие, что нарушения регуляции играют важную роль в возникновении и развитии заболеваний, связанных с метаболизмом пуринов.

Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация литературных данных о механизмах регуляции пуринового обмена, нарушения которых могут лежать в основе заболеваний человека.

Пуриновые производные выполняют в организме множество функций: участву-

ют в синтезе и метаболизме нуклеиновых кислот, нуклеотидных коферментов (флави-надиндинуклеотид, никотинамидаденин-динуклеотид (НАД), никотинамидаденин-динуклеотидфосфат и др.), в энергетическом обмене (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), гуанозиндифосфат (ГДФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ)), в передаче сигналов в клетку (циклические АМФ и ГМФ), в образовании активных форм различных веществ: углеводов (ГДФ-манноза), сульфата (фосфоаденозинфосфосульфат), метионина (S-аденозилметионин) [1; 2]. Известно, что по содержанию в различных органах и тканях человека и животных пуриновые мононуклеотиды преобладают над другими сво-

бодными нуклеотидами – пиримидиновыми, пиридиновыми [3–5]. Имеются прямые указания на связь функций мозга с концентрацией пуриновых метаболитов в спинномозговой жидкости. Кроме того, некоторые из них оказывают прямое регуляторное действие на тканевом уровне, как, например, аденозин, обладающий свойством вазодилататора и эндогенного антиконвульсанта [1].

Большая часть пуринов в организме образуется путем биосинтеза *denovo*, который представляет собой многоступенчатый процесс образования пуринового гетероцикла из низкомолекулярных предшественников. Ткани, неспособные к синтезу пуринов *denovo*, (эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, частично мозг и периферические лимфоциты), обеспечиваются пуринами в основном из печени [2; 6]. Небольшая часть готовых пуриновых гетероциклов берется организмом из пищи. Но, согласно [6], пищевые пурины не включаются ни в нуклеиновые кислоты человека, ни в его коферменты, такие как АТФ или НАД. При этом известно, что 30% выводимой из организма мочевой кислоты – конечного продукта пуринового обмена у человека, происходит из пуринов пищи [7]. Примерно две трети мочевой кислоты выводится у человека с мочой, оставшаяся треть главным образом выделяется в кишечник (с желчью, слюной и желудочным соком) и там частично распадается, а частично всасывается обратно в кровь [4; 6; 7].

К заболеваниям, которые связаны с нарушениями обмена пуринов, относятся подагра, болезнь Lesch-Nyhan, синдром Kelley-Seegmiller, повышенная активность или изменение свойств фосфорибозилдифосфатсинтазы (ФРДФ-синтазы), недостаточная активность ряда ферментов: аденозиндеаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы, аденинфосфорибозилтрансферазы и т.д. [6; 8]. Врожденные, наследственные болезни обмена пуринов имеют широкий спектр клинических проявлений, которые включают анемию, иммунодефицит, камни в почках, судороги, задержку психического развития, аутизм и задержку роста. Генетические дефекты метаболизма интересны не только с биологической точки зрения, они могут иметь серьезные клинические проявления, в том числе такие как побочные реакции при лечении. Клиническая симптоматика наследственной патологии пуринового обмена широко варьирует по степени тяжести даже среди родственников из одной семьи. Наиболее часто при данном нарушении метаболизма страдают центральная нервная система, почки и система крови [8]. Причинами поражения

почек может являться дефицит ксантин-дегидрогеназы (ксантиноксидазы), аденинфосфорибозилтрансферазы, гиперактивность фосфорибозилдифосфатсинтазы I. Клиническая симптоматика обусловлена образованием в организме труднорастворимых соединений – мочевой кислоты, ксантина, 2,8-дигидроксиаденина, что проявляется мочекаменной болезнью. Имеются данные о существенных изменениях активности ферментов пуринового метаболизма при ревматоидном артрите. Активность включенных в исследование ферментов изменяется в зависимости от степени активности патологического процесса. Корреляционный анализ энзимных активностей свидетельствует о сложных функциональных взаимосвязях между ферментами пуринового метаболизма как в норме, так и при развитии патологического процесса. Изменение корреляционных зависимостей между активностями ферментов при развитии ревматоидного процесса свидетельствует об участии ферментных систем пуринового метаболизма в его патогенезе [9]. Еще одним примером может служить то, что дефицит гипоксантин/гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) у многих пациентов приводит к увеличению в их клетках содержания ФРДФ [10] и к активации у них биосинтеза пуринов *denovo* [11].

Изучению патогенетических механизмов наследственных нарушений обмена пуринов придается особое значение, так как понимание этих механизмов во многом способствует разработке путей эффективного лечения и профилактики данных заболеваний [8]. Но нарушения метаболизма пуринов имеют важное значение и в развитии целого ряда ненаследственных заболеваний, особенно гипоксических, ишемических и терминальных состояний [12–14]. Согласно литературным данным, суммированным в работах [15–17], тканевые уровни различных метаболитов пуринового обмена и производные от них расчетные показатели на протяжении последних десятилетий предлагались в качестве индикаторов состояния энергетического обмена тканей при тяжелой гипоксической патологии.

Известно, что нарушения регуляции метаболических путей играют важную роль в патогенезе многих заболеваний [18–20]. Они, по сути, представляют собой нарушения способности биосистем к поддержанию нужного состояния, обеспечивающегося взаимодействием составных частей (подсистем) согласно определенным принципам. До сих пор остаются неизвестными некоторые механизмы регулирования биологических процессов, но при всем этом

в созданном природой многообразии существуют универсальные способы поддержания состояния биосистем, в которых они могут нормально функционировать.

Двумя главными подсистемами метаболизма пуринов (пуриновой метаболической системы) являются адениновая и гуаниновая подсистемы. Промежуточным метаболитом между ними является инозинмонофосфат (ИМФ), который образуется в результате синтеза пуринов *de novo*, а также в результате реакции, катализируемой ГГФРТ. ИМФ может превращаться либо в аденилосукцинат, а затем в АМФ, либо в ксантозинмонофосфат (КМФ), а затем в ГМФ. В первом случае последовательно действуют ферменты аденилосукцинатсинтетаза и аденилосукцинатлиаза, во втором случае ИМФ-дегидрогеназа и ГМФ-синтетаза. АМФ и ГМФ далее превращаются в другие адениновые и гуаниновые производные. В биохимии к настоящему времени хорошо изучены механизмы, посредством которых регулируется отдельно взятая цепочка метаболических превращений, но гораздо менее изучено, каким образом скоординированы, сбалансированы между собой два параллельных метаболических пути, в данном случае адениновая и гуаниновая подсистемы.

Рассмотрим, какие регуляторные механизмы имеются в метаболизме пуринов.

1. *Отрицательные обратные связи.* Они хорошо известны в биокибернетике, патологической физиологии и биохимии, поэтому на них нет необходимости подробно останавливаться. Некоторые отрицательные обратные связи могут участвовать в обеспечении баланса адениновой и гуаниновой подсистем. Например, ФРДФ-синтетаза ингибируется как адениновыми, так и гуаниновыми мононуклеотидами [2; 6]. В работе [21] суммированы литературные данные о том, что в молекуле амидофосфорибозилтрансферазы имеется два регуляторных участка – один для адениновых, другой для гуаниновых мононуклеотидов, причем в действии эффекторов наблюдается синергизм – совместное воздействие АМФ и ГМФ, АМФ и ГТФ, АДФ и ГТФ дает ингибирование, превышающее сумму их индивидуальных ингибирующих эффектов. В учебнике [2] даже утверждается, что ингибирование ФРДФ-синтетазы и амидофосфорибозилтрансферазы происходит лишь при одновременном повышении концентраций АМФ и ГМФ.

2. *Перекрестные положительные обратные связи.* Это особые связи, соединяющие выход первой подсистемы со входом второй, а выход второй подсистемы со вхо-

дом первой. Это единственный на сегодняшний день известный в биохимии регуляторный механизм, называемый обычно реципрокным, функцией которого является регуляция отношений между двумя метаболическими подсистемами, в данном случае адениновой и гуаниновой. Суть его в следующем. Благодаря наличию реципрокных требований в отношении макроэрга возникает ситуация, когда для синтеза АМФ из ИМФ используется энергия ГТФ, а для синтеза ГМФ из ИМФ – энергия АТФ [2; 6]. Кроме того, согласно литературным данным, обобщенным в статье [21], АТФ ингибирует превращение (восстановительное дезаминирование) ГМФ в ИМФ, а ГТФ и, в меньшей мере, ГДФ ингибируют дезаминирование АМФ до ИМФ. Таким образом, АТФ стимулирует синтез гуаниновых мононуклеотидов, а ГТФ (и отчасти ГДФ) – синтез адениновых мононуклеотидов. Происходит взаимоподдержание, взаимоусиление двух подсистем метаболизма пуринов.

3. *Отрицательные прямые связи.* В общем виде отрицательная прямая связь может представлять собой отрицательное по знаку воздействие на итоговую активность фермента, реализующуюся *in vivo*, со стороны субстрата данного фермента или предшественника субстрата. Отрицательное по знаку воздействие может представлять собой ингибирование фермента, депрессию синтеза фермента, а также подавление превращения фермента из неактивной формы в активную или стимуляцию обратного процесса. В пуриновом обмене отрицательная прямая связь реализована как ингибирование аденилосукцинатсинтетазы избытком ИМФ. О наличии этого феномена свидетельствуют данные, обобщенные в работах [21; 22]. На основании этих данных можно полагать, что ингибирование аденилосукцинатлиазы наступает при менее выраженном избытке ИМФ, чем ингибирование аденилосукцинатсинтетазы, о чем свидетельствует индуцированное накопление аденилосукцината в головном мозге и скелетных мышцах крыс, у которых процесс увеличения содержания ИМФ запускался электрическим раздражением этих органов. При дальнейшем увеличении содержания ИМФ наступало ингибирование аденилосукцинатсинтетазы, поскольку накопление аденилосукцината в мозге и мышцах нивелировалось. В работе [21] суммированы литературные данные о том, что константа ингибирования (K_i) мышечной аденилосукцинатсинтетазы равна для ИМФ примерно 2 мМ, что в десятки раз превышает внутриклеточную концентрацию данного метаболита в покоящейся мышце, однако

30-минутное изометрическое сокращение мышцы, вызванное электростимуляцией, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ИМФ до величин, в 2–3 раза превышающих K_i .

4. *Перекрестный гомеостат* метаболизма пуринов был постулирован авторами публикаций [21–23], основываясь на теоретических разработках одного из направлений кибернетики – гомеостатики. Существование в метаболизме пуринов перекрестного гомеостата подтверждается двумя независимыми друг от друга экспериментальными фактами, описанными в литературе. С одной стороны, известно, что для синтеза ГМФ из ИМФ используется энергия АТФ, и, кроме того, АТФ ингибирует превращение ГМФ в ИМФ (см. выше). Это означает, что с главного выхода адениновой подсистемы, которым является АТФ, на вход гуаниновой подсистемы идет положительная связь: чем выше уровень АТФ, тем больше образуется гуаниновых мононуклеотидов из ИМФ. С другой стороны, на аденилосукцинатсинтетазу оказывают ингибирующий эффект метаболиты, относящиеся к гуаниновой подсистеме: КМФ, ГМФ, циклический ГМФ, дезоксиГМФ, ГДФ, дезоксиГДФ и других гуаниновые мононуклеотиды. Эти наблюдения были получены на различных видах живых существ и обобщены в работах [4; 21; 24]. У позвоночных имеются кислый и основной изоферменты аденилосукцинатсинтетазы, причем их раздельное изучение показало, что гуаниновые производные (из них изучались только ГДФ и ГМФ) являются сильными ингибиторами обоих изоферментов аденилосукцинатсинтетазы [25].

Феномен ингибирования аденилосукцинатсинтетазы метаболитами гуаниновой подсистемы можно считать универсальным для всего живого, поскольку он был обнаружен у самых разных биологических объектов – от одноклеточных организмов до человека [4; 21; 24]. Однако попытки объяснить биологический смысл такого ингибирования исследователями, которые его обнаруживали, не предпринимались, хотя общебиологическая распространенность этого феномена должна была бы заставить задуматься о его сущности.

Известно, что ферменты способны иметь поразительно высокую специфичность в отношении субстратов и эффекторов [2; 6]. Поэтому маловероятно, что эволюция не смогла бы создать аденилосукцинатсинтетазу, нечувствительную к гуаниновым метаболитам. Скорее, речь может идти, наоборот, об эволюционном поддержании нужной степени неспецифичности данного фермента.

С точки зрения кибернетики ингибирование аденилосукцинатсинтетазы вышеперечисленными метаболитами гуаниновой подсистемы представляет собой перекрестную отрицательную обратную связь, идущую с выхода (точнее с нескольких выходов – по числу ингибиторов) гуаниновой подсистемы на вход адениновой подсистемы. В работе [21] приведены многочисленные литературные данные о том, что именно аденилосукцинатсинтетаза является ключевым регуляторным ферментом, лимитирующим синтез адениновых мононуклеотидов из ИМФ.

Поддержание устойчивости аденин-гуанинового перекрестного гомеостата осуществляется следующим образом. Чем больше в клетке синтезируется АТФ, тем сильнее становится стимулирующее влияние АТФ на синтез гуаниновых мононуклеотидов из ИМФ. Повышение содержания гуаниновых мононуклеотидов приводит к ингибированию синтеза АТФ из ИМФ, что уменьшает количество АТФ. Как следствие, тормозится синтез гуаниновых мононуклеотидов, поскольку АТФ служит источником энергии для их синтеза и ингибирует обратное превращение ГМФ в ИМФ. Можно полагать, что в квазистационарном состоянии эти колебательные процессы имеют небольшую амплитуду и высокую скорость. Совместное функционирование трех вышеописанных регуляторных механизмов обеспечивает сбалансированное, скоординированное протекание метаболизма адениновых и гуаниновых производных.

Дополнительным скоростьлимитирующим этапом при синтезе ДНК является образование дезоксирибонуклеотидов путем восстановления рибонуклеотидов [4; 6]. Согласно литературным экспериментальным данным, приведенным в статье [22], на этапе синтеза дезоксирибонуклеотидов взаимоотношения адениновой подсистемы с гуаниновой регулируются при помощи сходного перекрестного гомеостата: дезоксиГТФ активирует превращение АДФ в дезоксиАДФ, а дезоксиАТФ ингибирует превращение ГДФ в дезоксиГДФ; кроме того, гуанин стимулирует включение формиата (субстрат синтеза пуринов *de novo*) в аденин нуклеиновой кислоты, а аденин подавляет включение формиата в гуанин нуклеиновой кислоты.

Анализ литературы, проведенный в работах [21; 22], выявил широкую распространенность «перекрестного механизма» интеграции метаболических систем. Так, известно, что в синтезе пиримидинов у низших организмов ключевым ферментом является аспартаткарбоамилтрансфераза,

а у высших – глутаминзависимая карбамоилфосфатсинтетаза. АТФ, который можно считать выходным метаболитом адениновой подсистемы и в целом пуриновой метаболической системы, стимулирует обе эти реакции. В свою очередь, метаболиты пиримидиновой метаболической системы (оротидинмонофосфат, уридинмонофосфат, уридиндифосфат, цитидинмонофосфат, цитидиндифосфат, тимидинмонофосфат, тимидиндифосфат, дезоксицитидинмонофосфат, дезоксицитидиндифосфат) ингибируют аденилосукцинатсинтетазу, являющуюся ключевым ферментом синтеза АТФ из ИМФ. Непосредственно в синтезе ДНК ключевым этапом является реакция восстановления рибонуклеотидов. Восстановленные пиримидиновые нуклеотиды (дезокситимидинтрифосфат, дезокситимидиндифосфат, дезоксиуридинтрифосфат, дезокситимидинтрифосфат) активируют восстановление пуриновых мононуклеотидов (ГДФ и АДФ), а дезоксиГТФ и дезоксиАТФ ингибируют восстановление цитидиндифосфата и уридиндифосфата [22].

Механизмы регуляции метаболизма пуринов изложены в настоящем обзоре лишь в словесной форме; наиболее сложный из них – перекрестный гомеостат, был описан в литературе также в виде метаболических и категориальных схем [21]. Представляется перспективным дальнейшее изучение нарушений указанных регуляторных механизмов в экспериментальных и клинических исследованиях на различных видах патологии, а также их математическое моделирование, например при помощи многофакторных регрессионных моделей [16; 26; 27]. Это позволит детально установить характер нарушений регуляции пуринового обмена при различных видах патологии.

Заключение

Таким образом, с опорой на анализ и обобщение доступных литературных данных в обзоре рассмотрены 3 вида механизмов регуляции пуринового обмена, обеспечивающих его функционирование в различных нормально физиологических условиях: 1) отрицательные обратные связи, 2) перекрестные положительные обратные связи, 3) отрицательные прямые связи и 4) перекрестный гомеостат метаболизма пуринов. Они обеспечивают скоординированность и баланс двух основных подсистем метаболизма пуринов – адениновой и гуаниновой. Особый интерес представляет собой перекрестный гомеостат – в связи с его новизной не только для физиологии и биохимии, но и вообще для биоклини-

тики. Мы полагаем, что сбои в перечисленных механизмах регуляции имеют важное значение для возникновения и развития основных наследственных и ненаследственных нарушений метаболизма пуринов у человека.

Список литературы

1. Тихонов Ю.В., Биктимеров Р.Р., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Метаболический пул пуриновых соединений и содержание молибдена в спинномозговой жидкости при боковом амиотрофическом склерозе // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009. № 5. С. 49–52.
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАМНС. Е. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
3. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology / ed. by R.L. Lundblad, F. Macdonald. 4th ed. London; New York, Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2010. 1080 p.
4. Henderson J.F., Paterson A.R.P. Nucleotide metabolism. An introduction (Kindle Edition). Burlington: Elsevier Science, 2014. 304 p.
5. zurNedden S. Targeting the Purine Salvage Pathway in in vitro Models of Cerebral Ischemia: PhD Thesis. Coventry, 2011. 268 p.
6. Murray R.K., Bender D., Botham K.M., Kennelly P.J. Harper's illustrated biochemistry. 30th edition. N-Y.: McGraw-Hill, 2015. 832 p.
7. Маршалл В.Дж., Бангерг С.К. Клиническая биохимия, 6-е изд., перераб. доп. Пер. сангл. М.–СПб.: «Издательство БИНОМ»–«Диалект», 2015. 408 с.
8. Мамедов И.С., Зорина И.В., Сухоруков В.С. Диагностика наследственных нарушений обмена пуринов и пиримидинов у детей с использованием ВЭЖХ-электроспрейной тандемной масс-спектрометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60. № 6. С. 21–29.
9. Мозговая Е.О., Зборовская И.А. Клинико-патогенетическое значение исследования взаимодействий между активностью пуринового метаболизма при ревматоидном артрите // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008. Т. 26. № 2. С. 77–79.
10. Hasegawa H., Shinohara Y., Nozaki S., Nakamura M., Oh K., Namiki O., Suzuki K., Nakahara A., Miyazawa M., Ishikawa K., Himeno T., Yoshida S., Ueda T., Yamada Y., Ichida K. Hydrophilic-interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of erythrocyte 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci. 2015. vol. 976–977. P. 55–60. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.11.010.
11. Fu R., Sutcliffe D., Zhao H., Huang X., Schretlen D.J., Benkovic S., Jinnah H.A. Clinical severity in Lesch-Nyhan disease: the role of residual enzyme and compensatory pathways. Mol. Genet. Metab. 2015. vol. 114, no. 1. P. 55–61. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.11.001.
12. Zolin P.P., Konvai V.D. Disturbances of hypoxanthine metabolism in the liver of resuscitated rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1997. vol. 124. no. 6. P. 1180–1182.
13. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Регрессионные модели метаболизма: монография. Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2018. 310 с.
14. Золин П.П. Обмен гипоксантина в постреанимационном периоде: монография. Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2018. 207 с.
15. Золин П.П., Конвай В.Д., Домрачев А.А. Фракционирование пуриновых производных в изучении энергетического обмена // Вестник Омского университета. 2017. № 1. С. 65–70.
16. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Математическое моделирование биохимических процессов с примени-

ем регрессионного анализа: монография. Омск: Издательство Омского государственного университета, 2010. 344 с.

17. Золин П.П., Конвай В.Д. Анализ данных с пропусками в экспериментальной медицине: на примере постреанимационных нарушений обмена мононуклеотидов // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 74–82. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.74-82.

18. Зезеров Е.Г. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая). М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 456 с.

19. Конвай В.Д., Зайнчковский В.И., Золин П.П. Патология и клиническая биохимия. Омск: Изд-во ФГОУ ВПО ОмГАУ, 2010. 128 с.

20. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. М.: Из-во Бином, 2015. 448 с.

21. Горский Ю.М., Золин П.П., Разумов В.И. Гомеостатические механизмы регуляции в метаболизме пуринов. Омск: Омская государственная медицинская академия, 1996. Деп. в ВИНТИ 19.07.1996. № 2471-В96. 35 с.

22. Горский Ю.М., Золин П.П., Разумов В.И. Гомеостатические структуры метаболизма пуринов и нуклеиновых кислот // Коррекция гомеостаза: материалы 7-го Всероссийского симпозиума по гомеостазу. Красноярск: Институт биофизики СО РАН, 1996. С. 24–25.

23. Gorsky Yu.M., Zolin P.P., Razumov V.I., Stepanov A.M. Homeostatic models in biochemistry (on an example of metabo-

lism of purines, pyrimidines and nucleic acids). Knowledge Transfer: Proceedings on knowledge transfer / Ed. by A. Behrooz. London: Pace, 1997. vol. 2. P. 90–95.

24. Bubic A., Mrnjavac N., Stuparevic I., Lyczek M., Wielgus-Kutrowska B., Bzowska A., Luic M., Lescic-Asler I. In the quest for new targets for pathogen eradication: the adenylosuccinate synthetase from the bacterium *Helicobacter pylori*. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2018. vol. 33. no. 1. P. 1405–1414. DOI: 10.1080/14756366.2018.1506773.

25. Borza T., Iancu C.V., Pike E., Honzatko R.B., Fromm H.J. Variations in the response of mouse isozymes of adenylosuccinate synthetase to inhibitors of physiological relevance. J. Biol. Chem. 2003. vol. 278. no 9. P. 6673–6679. DOI: 10.1074/jbc.M210838200.

26. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Математическое моделирование реутилизации гипоксантина // Биомедицина. 2018. № 2. С. 72–84.

27. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Возможности математического моделирования в биохимических исследованиях: на примере изучения метаболизма пуринов // Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица (г. Тюмень, 24–26 октября 2019 года). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2019. С. 39–42.