

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ



ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУКА»

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРОБЛЕМАМ БИОСФЕРЫ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Материалы IV школы
по математическому моделированию



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1979

В настоящем издании представлены биологические и математические работы, доложенные на IV школе по математическому моделированию. Биологические работы отражают потребности биохимиков и врачей в решении стоящих перед ними задач с помощью методов математического моделирования. В этих работах четко выделены ведущие факторы в явлениях биологической эволюции, формирования устойчивости организма и адаптации его к экстремальным нагрузкам. В математической части описаны конкретные модели и приведен ряд методических рецептов качественного исследования математических моделей.

Сборник будет полезен для математиков, занимающихся моделированием биологических явлений, для широкого круга биологов и врачей, интересующихся математическими приложениями.

Ответственный редактор
доктор физико-математических наук
А. М. МОЛЧАНОВ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сборник, предлагаемый вниманию читателя, содержит основные материалы IV школы по математическому моделированию. Особенность данного выпуска, соответствующая особенностям самой школы, состоит в расширении предмета, выходе за рамки только экологической тематики. Можно думать, что это отражение общей тенденции углубления экологических вопросов, стремления осознать экологические проблемы с общих биологических позиций.

В статьях С. Э. Шноля, Л. Х. Гаркави и Е. Б. Квакиной, М. М. Ляшенко и В. Я. Бригидиной содержится «социальный» запрос к математикам. В них указаны «горячие» точки биологии в таких важных ее разделах, как теория биологической эволюции и теория неспецифической устойчивости организма.

При всем разнообразии собственного биологического содержания эти работы имеют принципиальное методологическое сходство, которое отражено в названии всей школы — «Экстремальные состояния биологических систем».

Обсуждение докладов и работа секций (в частности, секции спортивной медицины) показали плодотворность идеи «критического режима» для понимания биологических процессов. В медицине подобный стиль мышления уже давно завоевал права гражданства и даже сформулирован в афористически лаконичном высказывании — «научиться понимать норму через патологию».

Однако дело не только в распространении этого приема на другие биологические системы, в том числе экологические, особенно находящиеся под сильным антропогенным, или, лучше сказать, техногенным, воздействием. Угадывается глубокая аналогия с классическими, хорошо изученными областями математического естествознания, и прежде всего с теорией устойчивости движения А. М. Ляпунова, с ее хорошо разработанным алгоритмическим аппаратом. Более того, возникает серьезная надежда формулировки достаточно общей теории экстремальных режимов на основе естественного обобщения теории устойчивости. Суть этого обобщения, как можно предполагать, состоит в рассмотрении классов систем (или систем, зависящих от параметров) и установлении границ однотипного поведения. Иными словами, усложне-

ние объекта изучения приводит к необходимости построения не только фазовых портретов, изображающих поведение системы во времени, но и структурных портретов, характеризующих поведение систем в пространстве параметров¹.

Математические модели конкретных биологических систем представлены статьями В. Я. Изакова и В. В. Дынника о мышечной подвижности. В них рассматриваются вопросы электромеханического сопряжения и энергообеспечения работы при увеличивающейся до отказа (т. е. опять-таки в экстремальных условиях) нагрузке.

Изложенное объясняет почему, кроме предметно-биологической части, в материалах школы содержатся чисто математические работы. Статьи Ю. М. Апонина и Ф. С. Березовской относятся к общей теме изучения критических режимов системы.

Особую ценность выпуску придает фундаментальная работа Александра Яковлевича Хипчина «Математические основания статистической механики».

Публикация этой работы особенно актуальна потому, что попытки биологических приложений (такие, например, как «Временная организация клетки» Гудвина или серия работ по «термодинамике» популяций) основаны на буквальном приложении готовых формул, полученных для чисто гамильтоновых систем. «Втискивание» биологических систем (или хотя бы даже моделей этих систем) в узкие рамки «механистической» теории не привело (да и не могло привести) к заметным успехам. Обращение к оригинальным глубоким идеям А. Я. Хипчина (а не к более частным результатам, содержащимся в уже опубликованных книгах) открывает, на наш взгляд, более широкие возможности. Очень важно в одном сборнике иметь не только постановку биологической проблемы, но и указания наиболее вероятного пути решения, наиболее сильного математического метода. Речь, разумеется, идет о тех проблемах, для которых представляется перспективным использование методов математического моделирования.

В целом сборник характеризует состояние дел на одном из участков взаимодействия математики с биологией. Он будет полезен не только фактами или результатами, но еще более постановкой вопросов. Вероятный круг читателей: специалисты математики, биофизики, биохимики, медики и физиологи (особенно работающие на стыках этих дисциплин), а также студенты старших курсов и аспиранты соответствующих специальностей.

А. М. Молчанов.

¹ Один из математических аспектов этой общей схемы рассматривается в так называемой теории катастроф Р. Тома.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЕ И СКОРОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ

С. Э. Шноль

(Институт биофизики АН СССР, Пущино)

Введение

В последнее время возрастает интерес биохимиков, биофизиков, математиков к закономерностям биологической эволюции (Чернавский, Чернавская, 1973; Эйген, 1973; Шноль, 1973). Грандиозные успехи биохимии и биофизики привели к выявлению молекулярных механизмов основных биологических процессов, в том числе изменчивости, наследственности, размножения (Уотсон, 1967). Накапливается все больше данных о филогенетических закономерностях молекулярной изменчивости белков и нуклеиновых кислот — закономерностях замены аминокислот и нуклеотидов в полипептидной и полинуклеотидных цепях соответственно (Dickerson, 1971). На основании сведений о молекулярной изменчивости белков и нуклеиновых кислот в недавнее время стала формулироваться «нейтралистская теория эволюции», в соответствии с которой основное число замен мономеров в полимерных цепях белков и нуклеиновых кислот имеет «нейтральный» неадаптивный характер. Отсюда ставится под сомнение определяющая эволюцию роль естественного отбора (Kimura, Ohta, 1971). Из этих работ может создаться впечатление «устарелости» дарвинизма, необходимости замены «наивной» теории происхождения видов путем естественного отбора «современной, количественной, молекулярной, математической» и т. п. теорией биологической эволюции. Впечатление это совершенно неверно. Сложившаяся ситуация обусловлена рядом причин.

Одна из них — отсутствие количественной физико-химической, современной интерпретации дарвинизма. Необходимо установить связь молекулярной биологии и дарвинизма. Другая причина — неразработанность ряда кардинальных проблем классического дарвинизма. К ним относится анализ факторов, определяющих направления эволюции, и, самое главное, выяснение закономерностей, определяющих скорость эволюции в данном направлении.

Вопрос о детерминированности направлений биологической эволюции физико-химическими факторами отчасти был рассмотрен ранее (Шноль, 1973). Самой актуальной в настоящее время представляется задача построения «теории скоростей биологической эволюции». Можно отметить аналогию такой теории с «теорией

абсолютных скоростей химических реакций». Эта аналогия может породить пессимизм — современная теория скоростей реакций далека от совершенства. Однако даже существующая теория абсолютных скоростей химических реакций Эйринга, Глестона, Лейдлера оказала и оказывает чрезвычайно полезное влияние на развитие химии. Поэтому можно ожидать, что попытки построения теории скоростей биологической эволюции будут весьма полезны для развития биологии. Вероятно, построение аналитической теории — не единственный и может быть не лучший путь в этом направлении. Весьма продуктивным может быть выяснение закономерностей, определяющих скорость биологической эволюции, посредством математического моделирования и экспериментов на ЭВМ. Ряд работ в этом направлении уже выполнен. Особенно следует отметить исследование видообразования, проведенное посредством ЭВМ В. В. Меншуткиным (1977).

В предлагаемой статье мы сделаем попытку анализа физико-химических и биологических факторов, определяющих направления и скорость биологической эволюции.

Связь дарвинизма и концепции матричного синтеза биополимеров

Итак, главным достижением биологии XIX в. является дарвинизм. Дарвинизм и ныне — основа теоретической биологии¹.

Центральной идеей современной нам биологии является концепция матричного молекулярного механизма размножения организмов (Кольцов, 1936; Шполь, 1979). Важной задачей теоретической биологии становится выяснение связи матричной концепции с дарвинизмом.

Формулирование матричного механизма репликации молекул нуклеиновых кислот как молекулярной основы размножения организмов не только не уменьшает значения дарвинизма, но оказывается его действительным фундаментом, позволяет понять молекулярные механизмы основных биологических явлений, составляющих предмет дарвинизма.

В этом смысле современная «молекулярная биология» — составная часть дарвинизма, теоретической биологии.

Правильность этих утверждений следует из логического развития следствий матричной концепции.

Следствием матричного воспроизведения соответствующих молекул в определенных условиях оказываются:

конкуренция размножающихся матричных молекул за вещества, энергию, пространство; вариабельность (изменчивость) матричных молекул; воспроизведение в матричных копиях равно всех

¹ Современное состояние дарвинизма представлено в ряде книг: П. И. Шмальгаузен (1968), Н. В. Тимофеев-Ресовский, Н. Н. Воронцов, А. В. Яблоков (1969), Б. М. Медников (1975).

вариантов («конвариантное воспроизведение, редубликация» — Тимофеев-Ресовский, 1940, 1960); естественный отбор: сохранение и размножение (лишь) «более приспособленных»; эволюция: развитие матричных систем в направлении все большего совершенства, все большей итоговой интенсивности преобразования веществ окружающей среды в вещества данного вида («кинетическое совершенство» — Шноль, 1973).

Возможность второго (в принципе независимого от первого, осуществленного Ч. Дарвином), дедуктивного формулирования дарвинизма, основанного на анализе молекулярных основ биологии, т. е. на молекулярной биологии, оказывается важнейшим следствием происшедшей в биологии революции.

В наше время фундаментальная общетеоретическая роль дарвинизма стала еще более очевидной в связи с огромными достижениями генетики, биохимии, биофизики, соединенных в направлении, называемом «молекулярная биология». Конечным общебиологическим результатом развития молекулярной биологии, по-видимому, явится исследование молекулярных механизмов, приводящих к биологической эволюции, и молекулярных механизмов биологической эволюции на разных ее этапах.

Жизнь, живые существа — результат (длительного) эволюционного процесса. Живые существа, биологические системы — концентрат многих миллиардов лет эволюции. Биология — наука историческая. Невозможно ни выявить, ни тем более понять основные свойства биологических систем вне эволюционного подхода. Только такой подход позволит определить ведущие, характерные признаки живых существ и тем самым позволит определить предмет биологии в целом и каждой биологической науки в отдельности.

Весь процесс биологической эволюции оказывается возможным подразделить на ряд этапов, отличающихся друг от друга видом, качеством ведущих факторов эволюции. Переход от одного фактора эволюции к качественному другому сопряжен с «кризисом», преодоление которого приводит к резкому ускорению преобразования веществ неживой природы в вещества живых организмов.

Диалектический характер процесса биологической эволюции как процесса, идущего от одного качественного этапа (ароморфоза) к другому, с преодолением при переходе от этапа к этапу кризисов и противоречий открыл А. Н. Северцов (1934, 1939). Каждый крупный ароморфоз существенно увеличивает темпы прогрессивной эволюции. В принципе каждый ароморфоз может быть количественно охарактеризован, например, увеличением интенсивности преобразования вещества и энергии у организмов, носителей этого ароморфоза по сравнению с их предками. Ход процесса эволюции от одного крупного ароморфоза к другому может быть рационально представлен на основании общих физико-химических соображений. Речь идет в данном случае не о темпах

перехода от одного ароморфоза к другому, а лишь о дедуктивном описании возможной последовательности ароморфозов при эволюции в данных условиях.

В некотором смысле такой подход аналогичен термодинамическому, когда существенны лишь начальные и конечные состояния системы. Аналогия с термодинамикой при анализе процесса биологической эволюции может быть продолжена. В самом деле, огромное число микроскопических компонентов системы (атомов, молекул), не поддающееся описанию разнообразие траекторий движения и взаимодействий друг с другом этих микрокомпонентов — не препятствие, а условие термодинамического, макроскопического подхода, описания состояний макросистемы. Аналогичным образом огромное число и разнообразие объектов биологической эволюции, чрезвычайная сложность их взаимодействий — не препятствие, а условие описания узловых макроэтапов (ароморфозов) процесса биологической эволюции. На каждом этапе некий существенный в естественном отборе признак, свойство достигает предельного совершенства. Физико-химический и биологический смысл и содержание этого предельного совершенства могут быть проанализированы без учета времени, необходимого для достижения этого совершенства (принцип предельного совершенства при анализе эволюционного процесса).

Ясно, однако, что принцип предельного совершенства при анализе эволюционного процесса — лишь удобный, а в некоторых случаях и единственно возможный способ первого приближения к действительной картине.

Достаточно полное представление о биологической эволюции может дать рассмотрение не только основных этапов, предельно совершенных по каким-либо факторам, но и темпов эволюции.

Критерии естественного отбора — факторы биологической эволюции. Кинетическое (биологическое) совершенство

Представим себе, что некая «жидкость» может с одинаковой вероятностью кристаллизоваться в большом числе различных кристаллических модификаций, т. е. имеется система, способная к полиморфной кристаллизации.

Пусть в нашем, абстрактном, случае любая возможная кристаллическая форма имеет одну и ту же вероятность появиться в данных условиях. Это значит, что (в этих условиях) термодинамическая «выгодность» любой формы одинакова.

В достаточно большом, хотя и ограниченном, пространстве судьба системы, вид (форма) кристаллов, заполняющих это пространство, будут определяться, следовательно, не термодинамическими, а кинетическими особенностями разных кристаллических форм: пространство сначала будет заполнено формой, которая образуется (по случайно возникшей затравке) быстрее, чем осталь-

ные. Затем по прошествии достаточно долгого времени исследуемый объект окажется заполненным всеми кристаллическими формами в равной доле (поскольку термодинамические характеристики всех форм одинаковы). Представим себе теперь, что более быстрая, быстрее заполняющая пространство форма менее стабильна, менее вероятна. И в этом случае эта форма некоторое время может «господствовать» в системе, заполняя большую часть объема системы. Теперь допустим (что вполне реально), что более быстрая или вообще одна из кристаллических форм имеет такое расположение молекулярных групп на гранях, сторонах кристалла, которые обуславливают их каталитические свойства. И эти каталитические свойства позволяют кристаллам этой формы ускорять некую химическую реакцию (сопровождающуюся выделением энергии), способствовать процессу кристаллизации¹.

Тогда эта кинетически более совершенная, хотя термодинамически и нестабильная форма, за счет свободной энергии, выделяющейся из сопряженно катализируемой реакции, будет все больше преобладать над другими формами. Теперь сделаем важный шаг — пусть наша система полиморфной кристаллизации находится в потоке излучений или иных внешних воздействий, которые способны стимулировать образование новых вариантов кристаллов, увеличивать разнообразие реализованных форм.

Среди таких измененных, т. е. мутантных, форм могут оказаться и кинетически более совершенные, т. е. способные к более быстрой кристаллизации или (и) к катализу экзергонических сопряженных реакций. Ясно, что эти новые формы имеют «шансы» заполнить большую часть объема. При этом новом условии — изменчивости — наша система будет развиваться в направлении отбора кинетически все более совершенных форм.

Изложенная выше картина означает, что если возможна полиморфная кристаллизация, разные кристаллические формы имеют разные кинетические (в том числе каталитические) свойства, возможные варианты кристаллических форм (мутаций) возникают в результате тепловых флуктуаций или иных причин, то осуществляется (естественный) отбор (кристаллических) форм, способных ко все более быстрому размножению — кристаллизации по затравке данного вида.

В результате происходит развитие, смена форм в направлении все большего кинетического совершенства. Эти все более кинетически совершенные формы могут (и должны быть) термодинамически (сами по себе) все менее вероятными и все более сложными.

Следует особо подчеркнуть определяющую роль кинетических факторов в процессе эволюции. Ясно, однако, что предоставленная сама себе любая изолированная система будет следовать термодинамическим законам. И арена эволюции данной системы, ее ареал, будет заполнен в конце концов не наиболее совершенны-

¹ Закономерности эволюции автокаталитических систем рассмотрены А. П. Руденко (1969).

ми кинетически, а наиболее вероятными и, следовательно, наиболее термодинамически устойчивыми формами.

Однако в открытой системе при наличии внешнего источника свободной энергии процесс образования и роста матриц может осуществляться сопряженно, за счет свободной энергии, поступающей извне, например за счет сопряженных химических экзергонических реакций. В этом случае в понятие «кинетическое совершенство» входит и качество сопряжения процесса возникновения и роста матриц (кристаллов) с экзергоническими реакциями и само качество этих экзергонических реакций. В таких условиях направление процесса эволюции будут определять не термодинамические, а кинетические свойства кристаллов. Мало того, поскольку отбор будет идти по признаку кинетического совершенства (самого по себе мало вероятного), побеждать в нем будут все менее вероятные сами по себе формы, будет осуществляться выбор удачных флуктуаций, мутаций. Каждый шаг такой эволюции может быть достаточно вероятен, итог многих последовательных шагов, если забыть об истории, о способе достижения данного этапа, будет казаться совершенно невероятным. Многие исследователи оценивали вероятность возникновения определенной последовательности, например, нуклеотидов в ДНК и получали что-нибудь типа 10^{-500} . Однако внеэволюционные оценки вероятности для эволюционного процесса непродуктивны; они не противоречат высокой вероятности эволюционного возникновения сложных форм.

Действительно, вероятность того, что в данный момент существует какая-либо форма, равна 1. А этого достаточно, чтобы начался естественный отбор (при выполнении указанных условий).

Таким образом, естественный отбор начинается с неизбежностью, и вопрос состоит в том, как быстро будет возрастать кинетическое совершенство в эволюционирующей системе. Нужны не оценки вероятности возникновения данной формы (данной последовательности нуклеотидов) молекулы ДНК, а оценки скорости процесса эволюции, выяснение того, достаточно ли прошедшего времени для достижения данной величины биологического прогресса (Симпсон, 1948).

Естественный отбор «полезных» флуктуаций в открытой термодинамической системе матричного воспроизведения направляет процесс эволюции в сторону, противоположную предписаниям термодинамики закрытых систем. Термодинамика отнюдь не нарушается: процесс эволюции окупается сопряженными экзергоническими процессами. Но направление эволюции определяется кинетическими, а не термодинамическими факторами.

Мало того, не просто осуществляется процесс эволюции в направлении все менее термодинамически вероятных форм. Сам этот процесс отбора идет со все большей (до некоторого предела) скоростью — система не просто удаляется от термодинамического равновесия, но удаляется все дальше и с возрастающей скоростью,

так как в естественном отборе побеждают более совершенные формы, возникающие быстрее, раньше других. В этом отличие эволюционирующей системы от не эволюционирующей открытой термодинамической системы, где в соответствии с теоремой Пригожина скорость удаления от равновесия, скорость приращения энтропии минимальна. Естественный отбор, процесс эволюции «заставляет» объекты эволюции с предельно возможной (в силу давления отбора) скоростью удаляться от положения термодинамического равновесия (относительно не нарушая законов термодинамики — за счет сопряженной траты свободной энергии сопряженных экзергонических реакций и посредством ограждения термодинамически маловероятных структур большими кинетическими барьерами).

Итак, основной чертой процесса (биологической) эволюции является определяющая роль, доминирование кинетических, а не термодинамических закономерностей. Это «противотермодинамическое» развитие системы в направлении все большего кинетического совершенства осуществляется при возможности сопряженной траты свободной энергии, поступающей из какого-либо экзергонического процесса. «Очевидный» механизм эволюционного кинетического совершенствования — случайная или закономерная изменчивость объектов эволюции и сохранение кинетически более совершенных и несохранение менее совершенных вариантов в ходе естественного отбора. Сказанное о естественном отборе в системе полиморфной кристаллизации верно для кристаллов любой природы.

Однако абсолютная величина интенсивности кристаллизации, предельно возможное кинетическое совершенство будут зависеть от природы кристаллов.

Кинетические свойства кристаллов определяются природой элементов кристаллической решетки. Скорость кристаллизации, каталитические свойства поверхности кристаллов зависят от физико-химического разнообразия этих элементов и от величины удельной поверхности кристаллов (поскольку матричный механизм основан в принципе на поверхностном взаимодействии).

В самом ли деле кинетическое совершенство I_i — скорость увеличения массы i -го вида — является универсальным критерием естественного отбора не только в абстрактном случае полиморфной кристаллизации с конвариантным воспроизведением, но и в многосложных процессах биологической эволюции?

Нельзя ли в таком случае заменить термин «кинетическое совершенство» на термин «биологическое совершенство»?

Возможны ли измерения этой величины не только для полиморфной кристаллизации, но и для дальнейших этапов биологической эволюции?

Попробуем ответить на эти вопросы. Действительно, при полиморфной кристаллизации в идеализированных условиях критерием отбора одной из многих равновероятных кристаллических форм

является скорость кристаллизации. Чтобы измерить «кинетическое совершенство» разных кристаллических форм, нужно измерить скорость заполнения ими данного объема (ареала) при прочих равных условиях. Процедура измерения должна состоять во внесении затравок соответствующих кристаллических форм в способную к кристаллизации жидкость и в определении скорости кристаллизации по данной затравке.

Однако в биологических системах сравниваемые формы могут очень сильно отличаться друг от друга. Можно ли количественно сопоставлять кинетическое совершенство бактерий и слона? Очевидно, нет. Формы, способные строить себя за счет исходно разных веществ, не конкурируют друг с другом за материал. Забравшись в недоступную другим «экологическую нишу», некий вид может на более или менее длительное время выйти из-под давления естественного отбора и перерабатывать вещества среды в вещества своего вида много медленнее, чем виды, принадлежащие к другим направлениям эволюции. Таким образом, величина I_i является критерием отбора лишь при прочих равных условиях, при одинаковости условий существования. Эти «прочие равные условия» соблюдаются лишь в момент возникновения новых форм, в самом начале дивергенции, в самом начале вытеснения менее совершенного более совершенным. Дивергентная эволюция приводит к заполнению, под давлением естественного отбора, всех возможных для данного направления эволюции экологических ниш. В каждой нише рано или поздно оказывается вид с предельно возможным в данных условиях кинетическим совершенством. Такое заполнение всех возможных экологических ниш А. Н. Северцов (1934) называл идиоадаптацией.

Однако в процессе естественного отбора могут возникнуть новые «эволюционные идеи», новые принципы жизнедеятельности, допускающие новую серию эволюционных приспособлений, новую волну заполнения всего разнообразия, в том числе и заполненных ранее экологических ниш. Эти новые принципы приспособления, резкие увеличения эволюционного потенциала А. Н. Северцов называл ароморфозами. Старые обитатели различных экологических ниш будут вытесняться новыми. (Как были вытеснены некогда рептилии млекопитающими, папоротники — цветковыми семенными растениями и т. п.) Это вытеснение будет осуществляться слова по критерию I_i — в каждой экологической нише будет разыгрываться своя драма: старый хозяин должен будет сойти со сцены, уступить свое место новому [Gause, 1947].

Следовательно, критерий I_i действует при заполнении данной экологической ниши в ходе идиоадаптации, все более совершенного эволюционного приспособления к жизни в данных условиях, т. е. все большей специализации на базе общего ароморфоза, и при вытеснении организмов нижнего эволюционного уровня представителями более высокого уровня.

Итак при прочих равных условиях величина I_i является абсолютной мерой биологического совершенства данного вида. Биологическое совершенство организмов, живущих в разных условиях, может быть в принципе сопоставлено лишь с учетом особенностей данных условий существования и внесением соответствующих коррекций в наблюдаемую величину I_i . Внесение таких коррекций в высшей степени трудное дело даже для организмов, занимающих сходные экологические ниши. Поэтому вычисление скорректированных, «приведенных к нормальным условиям» величин I_i , позволяющих сравнивать биологическое совершенство бактерий и слонов, *практически* нереально. Это не изменения того, что величины I_i , приведенные к нормальным условиям, в принципе являются количественными характеристиками биологического совершенства данного вида (вообще, таксономических единиц любого ранга).

Как уже отмечено, А. Н. Северцову (1934) принадлежит открытие общего характера эволюционного процесса. А. Н. Северцов полагал, что «биологический прогресс, т. е. выживание и победа в борьбе за существование, достигается четырьмя различными способами, а именно: 1) путем ароморфозов; 2) путем идиоадаптаций; 3) путем ценогенезов и 4) путем общей дегенерации» (с. 100). При этом: «1. Морфофизиологический прогресс, или ароморфозы (это) приспособительные изменения, при которых общая энергия жизнедеятельности взрослых потомков повышается. 2. Идиоадаптация (это) приспособительные изменения, при которых энергия жизнедеятельности взрослых потомков не повышается, но и не понижается. 3. Ценогенезы (это) приспособительные изменения зародышей (и личинок)... при которых общая энергия жизнедеятельности и строение взрослых потомков не изменяется, но возрастает число потомков. 4. Общая дегенерация (это) приспособительные изменения взрослых потомков, при которых общая энергия жизнедеятельности понижается» (с. 60).

Ход эволюционного процесса А. Н. Северцов иллюстрировал ставшим широко известным рисунком (рис. 1). На этом рисунке по оси ординат — «величина морфофизиологического прогресса, общая энергия жизнедеятельности», по оси абсцисс — время. В горизонтальных плоскостях происходят идиоадаптационные приспособления к различным условиям существования. Подъемы с одной плоскости на другую — ароморфозы. Спуск — дегенерация. Недостатком этой схемы является неопределяемый строго смысл понятий «морфофизиологический прогресс» и «общая энергия жизнедеятельности». Нужно подчеркнуть, что А. Н. Северцов (1939) различал понятия «биологический прогресс» и «морфофизиологический прогресс». Как показано на рис. 1, биологический прогресс может сопровождаться как морфофизиологическим регрессом (спуск на плоскость P), так и морфофизиологическим прогрессом — ароморфозом (подъем на плоскости Q и R). В каждой плоскости происходят приспособления к различным

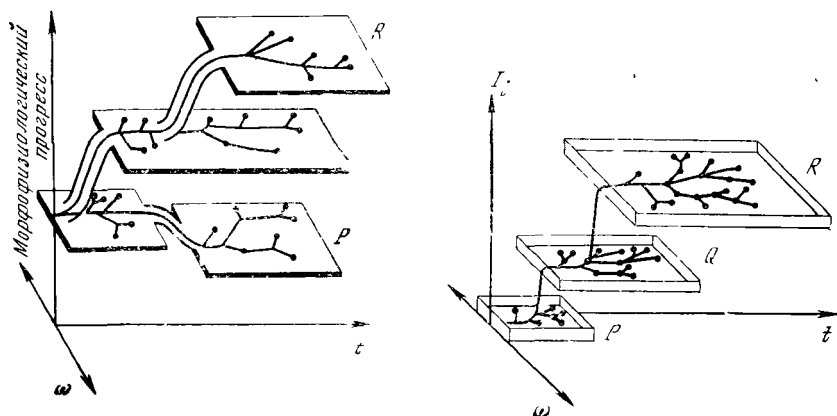


Рис. 1. Зависимость морфофизиологического прогресса, общен энергии жизнедеятельности от времени в ходе эволюции, по А. Н. Северцову (1934)

По оси ординат — величина морфофизиологического прогресса, по оси абсцисс — время; ось ω — вариации условий существования, P, Q, R — плоскости идиоадаптационных приспособлений

Рис. 2. Видоизмененный график А. Н. Северцова

I_i — величина кинетического (биологического) совершенства t — время от начала эволюции; ω — характеристика экологической ниши

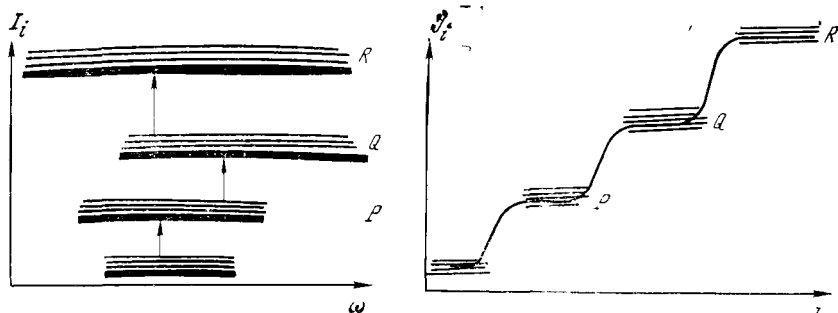


Рис. 3. Возрастание кинетического (биологического) совершенства I_i организмов, приспособленных к разным условиям существования (ось ω) в ходе эволюции

Жирные горизонтальные линии — уровни I_i исходных ароморфозов P, Q, R, тонкие горизонтальные линии — уровни I_i при идиоадаптациях, стрелки — переходы от одного ароморфоза к другому

Рис. 4. Возрастание кинетического совершенства в ходе эволюции при нормировке всех условий существования

Обозначения см. на рис. 2

условиям существования (ось ω) — идиоадаптации — без изменения «общей энергии жизнедеятельности».

При характеристике хода эволюционного процесса величинной кинетического (биологического) совершенства I_i схема А. Н. Северцова предстает в измененном виде. Эволюция неуклонно идет в направлении возрастания I_i . Резкие подьемы, ароморфозы сменяются приспособлениями к разным условиям существования (движение по оси ω) — идиоадаптациями, в ходе которых также наблюдается некоторый рост I_i . Биологический регресс (в отличие от морфофизиологического) невозможен. Общая дегенерация, например, у паразитов становится в этих координатах одним из способов идиоадаптации. В трехмерном изображении каждая точка графика А. Н. Северцова имеет координаты I_i , t , ω , где t — время от начала эволюции, а ω — характеристика экологической ниши (рис. 2).

Если для удобства сравнения абсолютных величин I_i в одинаковых условиях пренебречь временем, необходимым для достижения величины I_i , то получится график, представленный на рис. 3. Посредством этого рисунка можно сравнивать кинетическое совершенство организмов, занимающих одинаковые экологические ниши последовательно в процессе эволюции. На рис. 3 видно, что новые ароморфозы сопровождаются резким увеличением кинетического совершенства. Вслед за каждым ароморфозом происходят относительно небольшие увеличения I_i в ходе идиоадаптаций («сверхтонкая структура спектра I_i »). Существование видов с более высоким I_i исключает существование в тех же условиях (экологических нишах) менее совершенных видов.

Наконец, при нормировке, приведении всех разнообразных условий существования «к нормальным», мы получим график рис. 4. При этом сохраняется увеличение во времени кинетического (биологического) совершенства лишь в ходе ароморфозов. Это, безусловно, предельное упрощение. В силу сложности такого приведения в настоящее время можно анализировать основные этапы биологической эволюции, лишь имея в виду такую предельно идеализированную схему эволюционного процесса.

Сейчас, конечно, нет смысла пытаться проследить из общих соображений реальные пути и темпы биологической эволюции. Однако анализ возможных узловых этапов, основных ароморфозов, представляется возможным на основании общих физико-химических соображений [Шноль, 1973].

Ароморфоз означает введение в число механизмов кинетического совершенствования очередного нового принципа. Всякий новый ароморфоз становится необходимым по исчерпанию возможностей, т. е. эволюционного потенциала, предыдущего.

Эффективность ароморфозов может быть в принципе оценена из общих соображений — посредством вычисления эволюционного потенциала того или иного физико-химического фактора биологической эволюции. Такими факторами является весь ряд физико-

химических механизмов, определяющих кинетическое совершенство. Так, предельная скорость синтеза определяется каталитической активностью, скоростью притока и оттока веществ, интенсивностью использования свободной энергии в сопряженных экзергонических процессах, температурой и пр.; скорость распада зависит от интенсивности внешних излучений, температуры, наличия специальных, замедляющих распад приспособлений и т. д.

Все эти физико-химические механизмы могут быть проанализированы на основании общих соображений. Следовательно, может быть определена (вычислена) и величина эволюционного потенциала каждого очередного этапа, ароморфоза в биологической эволюции.

Прослеживая динамику событий в абстрактной системе полиморфной кристаллизации, способной к конвариантному воспроизведению, мы пришли к выводу, что в ней происходит естественный отбор по признаку кинетического совершенства. В результате этого некая часть системы, — та, в которой воплощаются результаты естественного отбора, развивается, становится все более совершенной (и, следовательно, сложной).

Процесс такого развития мы будем называть эволюцией. Эволюция, идущая в направлении все большего кинетического совершенства, будет называться далее биологической эволюцией.

В общем виде сначала не существенна физико-химическая природа веществ, способных к конвариантной редубликации, приводящей к биологической эволюции. Однако среди многих в принципе возможных систем конвариантной (матричной) редубликации есть лишь одна (в принципе) предельно совершенная, обладающая максимальным эволюционным потенциалом. По-видимому, эта система — нуклеиновые кислоты и белки. Но в данном контексте это неважно. Независимо от конкретной физико-химической природы конвариантно воспроизводящихся матричных молекул процесс увеличения их кинетического совершенства в результате естественного отбора есть Биологическая эволюция.

Направление и скорость эволюционного процесса.

Принцип доминанты

Итак, в конкуренции за вещество, энергию и пространство из нескольких «мутантов» побеждает тот, у которого итоговая скорость заполнения возможного ареала выше.

Этот, в сущности, кинетический критерий отбора I_i имеет размерность $г \cdot с^{-1}$. В самом деле, существенна не численность, а количество вещества m_i , преобразуемого в единицу времени в вещества данного варианта (мутанта, вида):

$$I_i = \frac{dm_i}{dt} \equiv \dot{m}_i = K_i m_i.$$

Приведенная зависимость $\dot{m}_i$ от K_i и m_i основана на кинетике

автокатализа, естественной для систем с матричным (типа кристаллизации) механизмом размножения. Величина I_i определяется величиной K_i , являющейся функцией многих переменных величин. В простейшем случае $K_i = \sum_j k_{ji}$. В частности, K_i определяется скоростью синтеза мономеров — компонентов матричных макромолекул, скоростью полимеризации уже имеющихся мономеров с образованием макромолекул, эффективностью использования поступающей в систему энергии, устойчивостью образовавшихся макромолекул (организмов) по отношению к неблагоприятным условиям среды и т. д. (подробнее см. Шноль, 1979). Соответственно этому величина I_i является суммой I_{ij} , где каждая I_{ij} равна вкладу в итоговую скорость заполнения пространства, т. е. скорости, обусловленной отбором по данному критерию (направлению эволюции):

$$I_i = \sum_j I_{ij} = \sum_j k_{ji} m_i.$$

Эволюция все время идет в направлении наиболее быстрого возрастания I_i — эволюционирующие системы, медленно заполняющие данное «пространство возможностей», будут вытесняться системами, заполнявшими это «пространство» быстрее. Таким образом, анализ направлений процесса эволюции сводится к исследованию закономерностей, определяющих скорость возрастания «кинетического», или, что то же самое, «биологического», совершенства.

Эволюция идет под давлением естественного отбора. Чем больше это давление в данном направлении, тем с большей вероятностью по нему пойдет траектория эволюционного процесса. Замечательно, что превышение скорости движения по данной эволюционной траектории — более быстрое увеличение I_i по j -му направлению — означает (в силу конкуренции) одновременное замедление эволюции по другим направлениям. Происходит активное доминирование [аналогично принципу доминанты А. А. Ухтомского (1966)] применительно к нервной системе данного направления над другими. В самом деле, носители небольших преимуществ по другим направлениям будут вытесняться в естественном отборе носителями положительных изменений в доминантном направлении, поскольку селективное преимущество оценивается не по вкладу отдельных направлений, а по суммарной величине $I_i = \sum_j I_{ij}$.

С другой стороны, давление отбора тем больше, чем ближе по своим свойствам конкурирующие формы. Следовательно, по мере все большего доминирования данной эволюционной траектории, все более узкого направленного эволюционного совершенствования скорость возрастания I_i будет увеличиваться. Эволюция в данном j -м направлении не означает отсутствия дивергенции. Однако это дивергенция свойств лишь по данному $k_{ji} \pm \sigma_{ji}$ направле-

нию эволюции, где σ характеризует вариации k_{ji} в данных условиях. По ходу эволюции происходит все более детальная дифференцировка этого очередного направления — «разрешающая сила» критерия все время растет. Итак, однажды начавшись, движение по данной эволюционной траектории, т. е. возрастание I_{ij} (по k_{ji} направлению), идет с возрастающей скоростью, пропорциональной уже достигнутому уровню $I_i = \Sigma I_{ij}$ и обратно пропорциональной широте j -го направления эволюции, т. е. $k_{ji} \pm \sigma_{ji}$. Эволюционное совершенствование, т. е. рост I_i в данном направлении

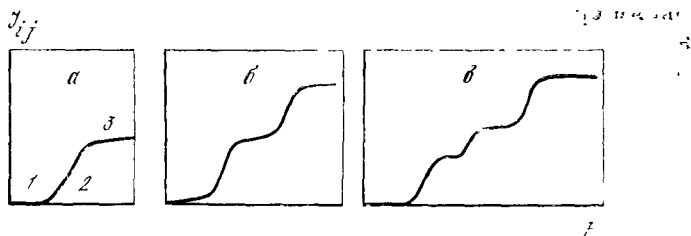


Рис. 5. Кинетика возрастания I_i под давлением естественного отбора

a — возрастание I_i в j -м направлении: 1 — «лагфаза», 2 — фаза «разгона», 3 — фаза «замедления» темпа роста; *б* — возрастание I_i последовательно при эволюции по j -му и $(j + 1)$ -му направлениям; *в* — последовательная эволюция по трем направлениям

за счет роста I_{ij} , идет до максимально возможного уровня $I_{ij\max}$, ограничиваемого физическими, физико-химическими или чисто биологическими причинами. При приближении I_{ij} к $I_{ij\max}$ среднее приращение I в результате мутаций становится сравнимым с $I_{ij\max} - I_{ij}$, темп эволюционного совершенствования уменьшается и падает до нуля при $I_{ij} = I_{ij\max}$. Дальнейшее эволюционное совершенствование становится возможным теперь лишь при увеличении I_i за счет возрастания по другому направлению — по новому критерию отбора. В силу уже сказанного эволюционное совершенствование по новому направлению сначала идет медленно, а потом «разгоняется». Ход во времени эволюционного совершенствования по каждому отдельному k_{ji} должен иметь вид графика с «лагфазой», фазой «разгона» и фазой «замедления» (рис. 5, *a*). Длительность лагфазы определяется временем, необходимым для установления доминирования j -го направления над другими возможными направлениями эволюции. Фаза «разгона» — возрастание скорости эволюции по мере сужения ее направления при доминировании. Фаза «замедления» обусловлена исчерпанием эволюционного потенциала данного направления. При переходе к другому направлению k_{j+1i} общий вид процесса эволюции во времени должен иметь вид графика на рис. 5, *б*.

Вклад в суммарную величину I_i отдельных I_{ij} может быть резко разным, и ход эволюционного возрастания может иметь вид графика на рис. 5, *в*.

Описанная кинетика эволюционного процесса по данной траектории соответствует уравнению

$$\dot{m}_i \equiv \dot{I}_i = \frac{I_i \Delta I_{ij}}{N_i}, \quad (1)$$

где $\Delta I_i = I_{ij\max} - I_{ij}$, а N_i — число направлений (k_j , k_{j+1} и т. д.), по которым идет эволюционное совершенствование.

В начале движения по данной эволюционной траектории N_i велико. Давление отбора мало. Скорость изменения I_i мала. По мере продвижения по данной траектории N_i уменьшается, I_i растет, скорость приращения I_i растет. Однако при приближении I_i к $I_{ij\max}$ эволюция замедляется.

Очередность преимущественного движения эволюционирующей системы в направлении то одного, то другого критерия отбора в принципе может быть установлена из общих соображений (Шноль, 1979).

Эволюционно-таксономические диаграммы

Можно представить себе эволюционное возрастание I_i как движение по радиус-вектору в k_j направлении. k_j задается дугой окружности, измеряемой в радианах, отсчитываемой от направления эволюции в начальный момент времени. Каждому k_j соответствует некоторый диапазон $k_j \pm \delta_j$. Пусть для определенности поочередно вступающие в действие критерии отбора (факторы эволюции) располагаются друг за другом на окружности при движении по часовой стрелке. Тогда при данных условиях процесс эволюции может быть представлен серией «эволюционно-таксономических диаграмм» (рис. 6). На этих диаграммах направления эволюции k_i расположены по окружности. Процесс эволюционного совершенствования по данному критерию состоит в движении по радиус-вектору в секторе $k_{ji} \pm \delta_{ji}$. Мерой эволюционного совершенствования в j -м направлении является площадь соответствующего сектора. Полной мерой биологического (кинетического) совершенства является суммарная площадь всех заполненных секторов (заштрихованных на диаграммах). По завершении эволюции по всем j направлениям достигаются максимально возможные в данных условиях величины площади соответствующих секторов (эти предельные значения могут быть, как уже отмечалось, резко различными для разных k_{ji}). В таком состоянии темп эволюции резко замедляется и естественный отбор становится лишь «стабилизирующим» (Шмальгаузен, 1968, 1969). В других условиях величины $I_{ij\max}$ будут иными — большими или меньшими, чем в данных. Соответственно иной будет и соответствующая диаграмма. Организмы, соответствующие разным эволюционным диаграммам (разным «экологическим нишам»), будут относиться к разным таксономическим группам (рис. 7) в зависимости от ранга отличий k_j — разным видам, разным родам и т. д.

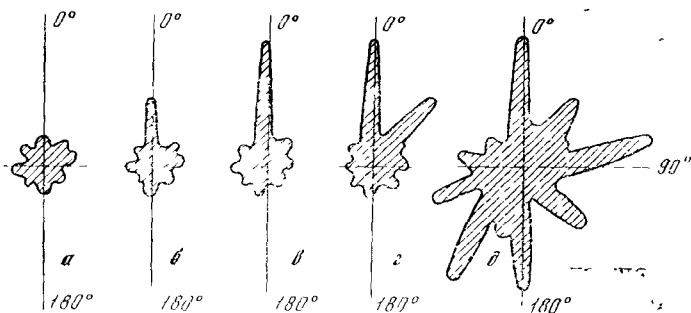


Рис. 6. Эволюционно-таксономические диаграммы

Диаграммы а, б, в, г, д отражают различные моменты эволюции, отдельные секторы диаграмм соответствуют разным направлениям эволюции: площадь заштрихованного сектора — мера кинетического совершенства эволюции в i -м направлении

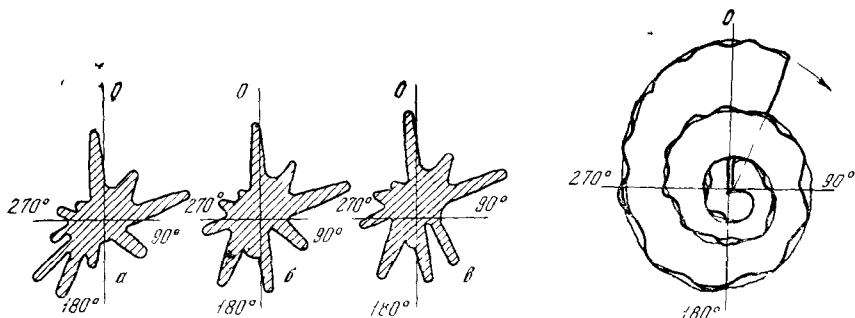


Рис. 7. Эволюционно-таксономические диаграммы трех (абстрактных) близких таксонов (видов, родов и т. п.)

Обозначения см на рис 6

Рис. 8. Эволюционная спираль

Анализ темпов эволюции соответственно формуле (1) и диаграммам означает, таким образом, резкую неравномерность темпов эволюционного совершенствования — быстрое изменение площади диаграмм до достижения предельных значений $I_{ij\max}$, замедление скорости роста I_i при переходе от k_{ji} к k_{j+1i} критерию отбора и, наконец, неопределенно долгую задержку эволюционирующей системы в состоянии $I_{i\max} = \sum_j I_{ij\max}$. Это свидетельствует в пользу реальности устойчивых дискретных таксономических единиц видов, родов и т. д. (Майр, 1968, 1974).

Представленная выше кинетика эволюционного процесса основывается на предположении, что $I_{ij\max}$ неизменны в данных условиях.

Однако вполне возможно изменение $I_{ij \max}$ и при постоянных внешних условиях в результате достижения некоторой степени совершенства по другим k_{j+m} направлениям. С этого момента вновь становится возможным эволюционное совершенствование по ранее пройденным траекториям. Если эти изменения затрагивают все пройденные ранее направления, становится возможным «второй виток» эволюционной спирали — начинает увеличиваться площадь диаграммы I_i в тех же в принципе внешних условиях (рис. 8). Такие изменения I_i по некоторым k_{ji} , которые делают возможным возрастание $I_{\max}$ по другим k_{ji} , можно назвать «ароморфозами» в соответствии со смыслом этого понятия, предложенного А. Н. Северцовым (1934, 1939). Таким образом, ароморфоз делает возможным новый виток эволюционной спирали — заполнение (в том числе ранее заполненных) экологических ниш организмами с большей величиной $I_{\max}$.

Физико-химические и биологические факторы биологической эволюции

Критерии, по которым осуществляется естественный отбор, т. е. различные k_{ji} , являются, в сущности, факторами эволюции [*facere* — делать (лат.)]. Они определяют направления эволюции. Как мы видели, действие этих факторов происходит последовательно. Очередность действия этих факторов может быть установлена на основе принципа предельного совершенства (Шноль, 1973, 1979).

Начальные этапы биологической эволюции определяются преимущественно физико-химическими факторами. Затем *возникают, становятся* критериями естественного отбора и собственно биологические факторы.

Биологическая эволюция начинается с началом естественного отбора матричных макромолекул, способных к конвариантному воспроизведению. Критериями отбора вариантов таких макромолекул являются их каталитическая активность, совершенство сопряженных процессов превращения энергии, скорость и экономичность превращения веществ, совершенство кодирования, записи и считывания наследственной информации, совершенство хранения (сохранения) наследственных текстов. Этот путь по существу чисто биохимической эволюции ограничен диффузионным барьером — медленностью диффузии метаболитов и катаболитов. В связи с этим начинают доминировать факторы, направляющие эволюцию по пути ослабления и преодоления диффузионных ограничений. В результате возникают сложные морфологические структуры и аппараты активного перемещения в пространстве. Эволюция, направляемая отбором, по критерию все более быстрого и совершенного перемещения в пространстве приводит к возникновению мышц, червов, рецепторов, центральной нервной сис-

темы. Несмотря на сложность результатов, например возникновение нервной системы, критериями отбора, приведшими к ним, являются чисто физико-химические факторы эволюции.

Однако уже на этих этапах в действие вступают и собственно биологические критерии естественного отбора. Характерным свойством собственно биологических факторов биологической эволюции является то, что они сами возникают в результате биологической эволюции. К ним относятся прежде всего критерии, определяющие взаимное соответствие организмов в биоценозах. Действительно, предметом внимания Естественного отбора оказывается и взаимное соответствие разных организмов в биоценозах. Общеизвестным примером эволюции, направляемой собственно биологическим критерием отбора, является сопряженная эволюция цветков и опыляющих их насекомых, средств нападения хищников и защитных приспособлений жертв, симбиотических водорослей и грибов в лишайниках и т. п.

Мы видели, что *скорость* эволюционного совершенствования в данном направлении также находится под давлением естественного отбора. Если возможны несколько траекторий, ведущих к данной величине биологического совершенства, выбирается та, которая приводит к конечному этапу быстрее. Следовательно, наряду с факторами, обеспечивающими максимально высокую итоговую скорость конвариантной редубликации, ферментативного катализа, наибольшую эффективность превращения энергии, наибольшее совершенство морфогенеза, перемещения в пространстве, переработки информации, должны существовать специфические факторы, определяющие (максимально возможную) скорость эволюционного совершенствования на каждом этапе.

Факторы, определяющие скорость эволюции, могут быть внешними и внутренними по отношению к эволюционирующей системе. Внутренние — это те, которые сами возникают в результате эволюции. Это также собственно *биологические* факторы биологической эволюции. Скорость эволюционного совершенствования, как мы видели, зависит от числа вовлеченных в естественный отбор эволюционных направлений N и от величины ΔI_i . Биологические факторы в ходе естественного отбора по преимуществу влияют на величину ΔI , т. е. на величину приращения I_i за некоторую единицу времени. ΔI зависит от частоты мутаций, скорости размножения, скорости накопления полезных мутаций, эффективности действия естественного отбора. Рассмотрим эти зависимости подробнее.

Частота мутаций определяется как внешними факторами, в частности интенсивностью ультрафиолетовой и ионизирующей радиации, так и активностью биохимической репарационной системы (Газиев, 1974). Ясно, что максимальная скорость эволюции достигается при поддержании частоты мутаций в некотором диапазоне значений, т. е. что для данных условий должна поддерживаться оптимальная частота мутаций.

Скорость увеличения биологического совершенства, т. е. скорость эволюции, возрастает при переходе от бесполого размножения к половому. Действительно, при бесполом размножении скорость возрастания биологического совершенства определяется скоростью накопления в геноме полезных мутаций. Этот процесс зависит от вероятности мутирования и времени, необходимого естественному отбору для установления полезности или вредности данной мутации. Большинство «признаков», свойств живых организмов формируется в результате сочетания большого числа мутаций. Мутации происходят независимо друг от друга. Полезной данная мутация может оказаться обычно лишь при условии предварительного осуществления и отбора ряда других. Тем самым становится вероятной такая ситуация. В данном множестве родственных организмов имеется весь комплект случайно распределенных между особями потенциально полезных мутаций. Однако особи-носители большинства этих потенциально полезных мутаций гибнут в естественном отборе — их полезность не проявляется в отсутствии полного комплекта всех предыдущих. Эволюция идет посредством отбора носителей первой полезной мутации и гибели всех прочих, ожидая появления второй полезной мутации у обладателей первой и т. д. На каждом этапе происходит «безрассудное уничтожение ценностей».

Еще ярче это выявляется во вполне вероятной ситуации, когда никакая из мутаций в отдельности, без полного их комплекта, не дает преимуществ их обладателям в естественном отборе. А полный комплект данных мутаций очень полезен — сильно увеличивает кинетическое совершенство. В этом случае можно представить себе неопределенно долгую задержку эволюции на данном месте.

Положение резко изменяется при половой рекомбинации геномов. Теперь становится относительно быстро достижимым сочетание мутаций, резко увеличивающих биологическое совершенство обладателей всего комплекта. Правда, половая рекомбинация обеспечивает как сочетание генов разных особей, так и нарушение уже сложившихся полезных сочетаний. В этом случае для «дела эволюции» полезно чередование полового и бесполого размножений. При следующем за половой рекомбинацией бесполом размножением возникает множество копий пусть еще незавершенного, но полезного набора генов. Испытание в ходе «борьбы за существование» особей, возникших при бесполом размножении, позволяет существенно увеличить концентрацию полезных сочетаний генов (мутаций).

Так или иначе, но и при половой рекомбинации — процессе перемешивания различных генов — может потребоваться очень большое время, долгий ряд поколений. Все это время носители потенциально полезных мутаций должны сохраняться в системе, быть участниками общего «обменного фонда» генов. Целостность, сохранение этого обменного фонда на протяжении всего времени

перебора сочетаний потенциально полезных мутаций — важное условие возможно быстрого возрастания биологического совершенства соответствующих организмов.

Иными словами, условием ускорения эволюционного прогресса является существование живых организмов в виде дискретных видов. Дискретные виды, как известно (Шмальгаузен, 1968, 1969; Тимофеев-Ресовский и др. 1969; Майр, 1968), — реальность, а не результат произвола систематиков. Им свойственна высокая степень стабильности — консервативного сохранения до тех пор, пока потенциально полезные свойства обменного фонда генов не будут выявлены и в «недрах» старого вида не появится возможность для эволюционного совершенствования в других направлениях. Тогда, в начале процесса дивергенции, начнут действовать изолирующие механизмы, обеспечивающие дискретное существование новых обменных генетических фондов — новых видов.

Пока мы пренебрегали колебаниями, случайными или периодическими долгопериодными изменениями условий существования. Ясно, что может быть два способа эволюции в переменных условиях существования: первый способ — достижение такой скорости генетического приспособления, при которой эволюционные изменения успевают следовать за колебаниями условий существования; второй способ — демпфирование, нереагирование на относительно быстрые колебания условий существования, выработка приспособлений, позволяющих жить в соответственно широком диапазоне условий, т. е. такой темп генетических изменений, эволюционного совершенствования, который обеспечивает увеличение биологического совершенства, учитывающее лишь постоянную составляющую изменений внешней среды.

Первому способу соответствует гаплоидный геном, когда каждая мутация сразу же проявляется в фенотипических свойствах ее носителя, сразу же становится объектом естественного отбора.

Второму способу соответствует полиплоидный (обычно диплоидный) геном, когда «на всякий случай» в каждом геноме имеются не проявляющиеся без должных сочетаний рецессивные гены.

Второй способ эволюции при наличии рецессивных и доминантных аллельных генов возможен, как ясно, лишь при половой рекомбинации, когда в гомозиготных организмах проверяется полезность данного гена, а в гетерозиготных рецессивные гены «ждут своего часа».

Можно представить себе, что в зависимости от условий существования наибольшая скорость эволюции может обеспечиваться иногда лишь весьма сложной стратегией: сменой гаплоидных и диплоидных поколений, чередованием полового размножения с неполовым, например партеногенетическим.

Обсуждаемые в этом разделе статьи вопросы: сопоставление скорости эволюции при бесполом и половом размножении, образование дискретных видов, гаплоидности и диплоидности, определенной очередности полового, бесполого, гаплоидного, диплоид-

ного поколений — все это предмет для математического анализа на ЭВМ. Однако до последнего времени сделаны лишь первые шаги в этом направлении. При этом необходимо отметить, что еще в 1930 г. Р. Фишер (Fischer, 1930) и в 1932 г. Мёллер (Mueller, 1932) высказали ряд глубоких соображений о зависимости скорости эволюции от половой рекомбинации. Эти соображения близки приведенным нами выше. Однако строгий математический анализ с моделированием и исследованием посредством ЭВМ этой проблемы только начат. В работах Кимуры (Grow, Kimura, 1965), Мейнарда Смита (Smith, 1971) и Фельзенштейна (Felsenstein, 1974) исследуется вопрос о величине ускорения эволюции при заведомо упрощенных предположениях. Даже при весьма сильных упрощениях Мейнард Смит (1971) и Фельзенштейн (1974) пришли к выводу о значительном ускорении эволюции при наличии половой рекомбинации. Мейнард Смит оценивал число поколений, необходимое для накопления примерно 10 полезных мутаций (независимых друг от друга) при бесполом и половом размножении. Он получил, что при размере популяции 10^9 , пользе от каждой такой мутации в 0,01 (относительного ускорения размножения) и вероятности возникновения мутаций 10^{-9} эволюция ускоряется примерно в 6 раз. Сходные в принципе оценки получил Фельзенштейн. Этот автор, кроме того, провел анализ на ЭВМ высказанного Меллером предположения о весьма быстром ускорении эволюции не столько от увеличения скорости накопления полезных мутаций, сколько от эффективного освобождения генома при половой рекомбинации от вредных мутаций. Проведенный анализ, имеющий явно предварительный характер, подтверждает предположение Меллера.

Можно надеяться на быстрый прогресс в этой области (Меншуткин, 1977). Необходим математический анализ разных способов биологической эволюции, биологического смысла гаплоидности, диплоидности, дискретности видов, смены поколений.

Литература

- Газиев А. И. — Усп. соврем. биол., 1974, 78, с. 171—180.
 Колюцов Н. К. — Организация клеток. Сборник экспериментальных исследований, статей и речей, 1903—1935, М.: Биомедгиз, 1936.
 Майр Э. Зоологический вид и эволюция. М.: Мир, 1968.
 Майр Э. Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974.
 Медников Б. М. Дарвинизм в XX веке. М.: Советская Россия, 1975.
 Меншуткин В. В. — Журн. Эволюц. биохим и физiol., 1977, 13, № 5, с. 28.
 Руденко А. П. Теория саморазвития открытых каталитических систем. М.: Изд-во МГУ, 1969.
 Северцов А. И. Главные направления эволюционного процесса. М.: Биомедгиз, СССР, 1934.
 Северцов А. И. Морфологические закономерности эволюции. М.: Изд-во АН СССР, 1939.
 Симпсон Дж. Темпы и формы эволюции. М.: ИЛ, 1948.
 Тимофеев-Ресовский Н. В. — Цитология, 1960, 2, с. 45.

- Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1969.
- Уотсон Дж. Молекулярная биология гена. М.: Мир, 1967.
- Ухтомский А. А. Доминанта. Л.; М.: Наука, 1966.
- Чернавский Д. С., Чернавская Н. М.— В кн.: Теоретическая и экспериментальная биофизика. Калининград, 1973, 4, с. 36—40.
- Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. М.: Наука, 1968.
- Шмальгаузен И. И. Проблемы дарвинизма. М.: Наука, 1969.
- Шноль С. Э.— Журн. общ. биол., 1973, 34, с. 331—339.
- Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука, 1979.
- Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М.: Мир, 1973.
- Crow J. E., Kimura M.— Amer. Natur., 1965, 99, p. 439—453.
- Crow J. E., Kimura M.— Amer. Natur., 1969, 103, p. 89—103.
- Dickerson R.— J. Mol. Evol., 1971, 1, p. 26—49.
- Felsenstein J.— Genetics, 1974, 78, p. 737—748.
- Fisher R. A. The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press, 1930.
- Gause G. F.— In: Transactions of Connecticut Acad. Arts and Sci., 1947, 37, p. 17—36.
- Kimura M., Ohta T.— J. Mol. Evol., 1971, 1, p. 1—25.
- Mueller H. I.— Amer. Natur., 1932, 66, p. 118—137.
- Smith M. J.— J. Theor. Biol., 1971, 30, p. 319—340.
- Timofeeff-Ressovsky N.W. Nova acta Leopold., 1940, 9, p. 232—239.

ДИАПАЗОНЫ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина

(НИИ онкологии МЗ РСФСР, Ростов-на-Дону)

При описании нестрессовых физиологических адаптационных реакций тренировки и активации (Гаркави, 1968; Уколова и др., 1966; Гаркави и др., 1975, 1977), которые развиваются в ответ на слабые и средние по силе раздражители разной природы, нами было показано, что при физиологических адаптационных реакциях повышается сопротивляемость организма по отношению к различным патологическим процессам от острых и хронических воспалений вплоть до опухолевых заболеваний. Реакции тренировки, активации и даже стресс вызывались в наших опытах малыми раздражителями, не вызывающими заметных повреждений в организме. Так, дозы нейротропных веществ и биостимуляторов, величина напряженности переменного магнитного поля были на порядок меньше, чем обычные терапевтические. Например, адреналин использовался в дозе 0,01—1,0 мкг, тогда как в клинической практике употребляются дозы 0,1—1,0 мг. Напряженность переменного магнитного поля была 2—10—50 Э против употребляемых 300—500 Э.

Каждая из реакций характеризуется особым комплексом изменений в центральной нервной системе и эндокринных железах, отличающих эти реакции друг от друга и от общеизвестной реакции «стресса» (Селье, 1960), развивающейся в ответ на сильные раздражения. При реакции тренировки умеренно повышается уровень глюко- и минералокортикоидов и функциональная активность щитовидной железы. Во время реакции активации минералокортикоиды преобладают над слегка повышенным уровнем глюкокортикоидов и отмечается стимуляция функции щитовидной железы. При стрессе резко преобладают глюкокортикоиды и снижается функциональная активность щитовидной железы. Сложные нейроэндокринные изменения, характеризующие каждую из адаптационных реакций, хорошо отражаются в изменении морфологического состава «белой» крови. Это дает возможность использовать простые показатели для диагностирования каждой из реакций, а, следовательно, осуществлять контролируруемую неспецифическую терапию и управлять состоянием организма.

Для реакции тренировки характерно: число лейкоцитов — в пределах нормы, эозинофилы, нейтрофилы, палочкоядерные — в пределах нормы, сегменто-ядерные — в пределах верхней по-

ловины зоны нормы (55—65%), лимфоциты — в пределах нижней половины зоны нормы (20—27%), моноциты — в пределах нормы. Если число моноцитов повышается, то это признак передозировки. Если дозу не уменьшать, то реакция тренировки может перейти в реакцию активации.

При реакции активации различалась зона спокойной активности (ЗСА): число лейкоцитов — 4000—9000, эозинофилы — 2—7%, палочкоядерные — в пределах нормы, сегментоядерные — нижняя половина зоны нормы (47—55%), лимфоциты — верхняя половина зоны нормы (27—33%), моноциты — в пределах нормы (2—8%). Зона повышенной активации (ЗПА): число лейкоцитов — 4000—9000, эозинофилы — 0,5—2%, палочкоядерные — в пределах нормы, сегментоядерные — ниже нормы (менее 47%), лимфоциты — выше нормы (более 33, до 45%), моноциты — зона нормы (2—8%). Повышение и снижение числа лейкоцитов, уменьшение числа эозинофилов и увеличение числа моноцитов свидетельствуют о передозировке. Если дозу не уменьшить, то может развиваться стресс.

Острый стресс, как известно из работы Селье (1960), характеризуется лейкоцитозом, анэозинофилией, лимфопенией и нейтрофилезом. Наши наблюдения позволили определить примерные количественные параметры острого стресса у человека: число лейкоцитов — более 9000, эозинофилы — 0, палочкоядерные — норма и выше, сегментоядерные — более 65%, лимфоциты — менее 20%, моноциты — норма и выше.

Хронический стресс: число лейкоцитов может быть снижено, повышено или в пределах нормы, число эозинофилов может быть также малым, нормальным или выше нормы, палочкоядерные — обычно выше нормы, сегментоядерные — более 65%, лимфоциты — менее 20%, моноциты — в пределах нормы и выше. Необходимо отметить, что сочетание эозинофилии с лимфопенией — неблагоприятный признак, свидетельствующий о наступающем истощении глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

Основное соотношение между числом лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (ЛФ/СН) имеет наибольшую величину при ЗПА, далее в убывающем порядке: ЗСА, реакция тренировки, стресс.

Повышение числа моноцитов для каждой реакции свидетельствует о достижении ее верхней границы. Увеличение числа эозинофилов всегда свидетельствует о глюкокортикоидной недостаточности: при развитии реакции активации и тренировки — об относительной недостаточности, при развитии стресса — абсолютной.

Отклонения от указанных для реакции тренировки и активации параметров белой крови: лейкоцитоз, лейкопения, анэозинофилия и эозинофилия, моноцитоз, сдвиг влево — говорят о не полноценности данной реакции, о нарушении гармоничности в функционировании эндокринных желез.

Изучение состава белой крови, функциональной активности коры надпочечников и щитовидной железы позволило выявить при градуальном изменении величины различных раздражителей наличие повторяющихся триад физиологических адаптационных реакций: тренировки, активации, стресса. Повторение триад адаптационных реакций, вероятно, связано с существованием нескольких диапазонов реагирования в условиях целостного организма. В каждом из этих диапазонов определяются четкие количественно-качественные отношения: слабые для данного диапазона раздражители вызывают реакцию тренировки, средние — реакцию активации, сильные — стресс. К настоящему времени нами обнаружено до десяти диапазонов реагирования, но, по-видимому, их число этим не исчерпывается. Применение раздражителей, превышающих максимальную (стрессорную) для данного диапазона интенсивность, приводит к переходу в следующий диапазон, в пределах которого абсолютные величины слабого раздражителя больше величины сильного раздражителя предыдущего диапазона. Было также найдено, что между триадами адаптационных реакций (между стрессом предыдущего диапазона и тренировкой следующего) лежит своеобразная зона ареактивности. В пределах этой зоны раздражитель больший, чем вызывающий стресс на данном уровне, не вызывает сколько-нибудь заметных изменений ни в соотношении форменных элементов белой крови, ни в функции щитовидной железы или коры надпочечников. Ранее с аналогичным фактом — отсутствием реакции на ударные, большие чем терапевтические, дозы противоопухолевых токсических химиопрепаратов — столкнулись М. А. Уколова и Г. А. Вревкина (1971).

Существенно, что соотношение глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов, функциональная активность щитовидной железы и соотношение форменных элементов белой крови остаются характерными для каждой из реакций в самых различных диапазонах как при использовании доз почти гомеопатических, так и много больших, чем обычные терапевтические. Независимо от абсолютной величины дозы воздействия для перехода от имеющейся реакции к следующей, положим от тренировки к спокойной активации, необходимо увеличить последующую дозу, умножив предыдущую примерно на 1,5. У здоровых людей этот множитель — «коэффициент приращения» — колеблется от 1,5 до 1,9. У больных, ослабленных, и стариков коэффициент меньше — от 1,2 до 1,5. Если выяснено, что коэффициент равен, например, 1,5, то для перехода из реакции тренировки в реакцию активации надо увеличить дозу в 1,5 раза, в реакцию стресса — в $1,5 \times 1,5$. Для перехода в такую же реакцию следующего диапазона надо увеличить дозу в $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \times 1,5$, т. е. умножить на коэффициент в четвертой степени. Также можно переходить на любой «уровень реактивности».

В процессе изучения адаптационных реакций у нас создается впечатление, что при реакциях, вызванных малыми дозами, повышается чувствительность тканей к гормонам и гуморальным раздражителям. Так, характерное для реакции активации увеличение тимуса более значительно при развитии этой реакции под влиянием малых воздействий. По-видимому, ткань тимуса становится чувствительнее к действию и стимуляторов. Наблюдения за изменением резистентности организма к опухолям под влиянием реакции активации показали, что использование в десять раз меньших, чем обычно, доз адреналина (0,01—0,5 мкг), переменного магнитного поля (2—10 Э) и препаратов мумие (10—15 мг) оказывает в ряде случаев больший противоопухолевый эффект. Опыты с цитотоксическими препаратами: тиотэфом, циклофосфаном и сарколизином — также показали, что противоопухолевая активность малых доз (примерно в 5 раз меньше обычных терапевтических) в некоторых случаях намного выше. В эксперименте также было замечено, что при малых воздействиях общее состояние животных лучше, они меньше теряют в весе и остаются более подвижными. На тканевых изолированных препаратах было обнаружено волнообразное изменение чувствительности опухолей (рак яичника, рак шейки матки, рак гортани, крысиные саркомы) к цитостатикам. Всплеск повышенной чувствительности опухолей наблюдался при уменьшении дозы цитостатиков примерно в 5 раз. Возможно, «коэффициенты приращения» дозы на уровне целостного организма и тканевых препаратов совпадают.

Можно полагать, что обнаруженная нами периодичность развития адаптационных реакций в широком диапазоне доз различных воздействий имеет универсальное значение и отражает широкие приспособительные возможности организма. Мы считаем возможным использовать описанные адаптационные реакции для построения строго контролируемой терапии и целенаправленного повышения сопротивляемости организма. Эффективность использования адаптационных реакций в терапии и профилактике заболеваний в значительной мере будет зависеть от точности подбора дозы воздействия в каждый момент времени. Имеющийся в настоящее время экспериментальный и клинический материал может послужить основой для разработки программы автоматического подбора доз. Практическая необходимость в такой программе назрела. Для облегчения создания программы автоматического машинного подбора дозы ниже мы приводим основные положения инструкции для врачей.

Перед началом воздействий производится анализ крови из пальца на общее содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу (подсчитанную точно, не менее 200, лучше 300 клеток). Затем однократно применяется одно из упомянутых выше воздействий, а на следующее утро снова берется кровь из пальца для анализа. Воздействия производятся ежедневно. В день взятия крови для анализа сначала берется кровь на анализ, потом про-

изводится лечебное воздействие. Вначале, до первого установления нужной дозы, анализы берутся ежедневно, а затем — два раза в неделю; при длительном лечении и хорошем состоянии больного — один раз в неделю. В зависимости от результатов анализа изменяют или оставляют прежней дозу применяемого вещества. Каждое изменение дозы контролируется анализом крови.

I. Если после первого воздействия кровь становится характерной для реакции тренировки, то в случаях, когда нужно поддерживать реакцию тренировки, дозу необходимо оставить прежней (до следующего анализа). Если же нужно вызвать реакцию активации, то дозу следует увеличить, умножив на предполагаемый (по тяжести общего состояния и возрасту) коэффициент приращения. Если после этого разовьется реакция активации, то коэффициент подобран правильно, — дозу нужно оставить такой же (до следующего анализа). Если окажется, что коэффициент не соответствует действительному, то возможны два варианта: 1) останется реакция тренировки — тогда надо повторно увеличивать первоначальную дозу, взяв больший коэффициент; 2) вместо реакции активации разовьется стресс — коэффициент надо уменьшить (до следующего анализа).

II. Если после первого воздействия кровь становится характерной для реакции активации, то в случаях, когда нужно поддерживать реакцию активации, дозу оставить прежней. Если же нужно вызвать реакцию тренировки, то дозу уменьшить.

III. Если после первого воздействия кровь становится характерной для стресса, то дозу нужно уменьшить, разделив на величину предполагаемого коэффициента (до следующего анализа). Если после этого остается стресс, то выбранный коэффициент слишком мал; если реакция тренировки — слишком велик; если реакция активации — величина коэффициента подобрана правильно.

IV. При расчете коэффициента необходимо учитывать, что, кроме трех реакций: тренировки, активации и стресса, повторяющихся в разных диапазонах, имеется зона ареактивности, которая разделяет эти диапазоны. Если доза подобрана так, что «переводит» организм в эту зону, то анализ крови не изменяется по сравнению с исходным: при реакции тренировки остается реакция тренировки, при реакции активации — реакция активации, при стрессе — стресс. Для выхода из зоны ареактивности в реакцию тренировки следующего этапа необходимо умножить дозу на коэффициент приращения. При необходимости перевода из зоны ареактивности в реакцию активации — дозу нужно дважды умножить на коэффициент. Если из зоны ареактивности надо перейти на нижний уровень, то для перевода в реакцию активации нужно дозу дважды разделить на «коэффициент приращения», т. е. разделить на коэффициент в квадрате, а для перевода в реакцию тренировки — трижды разделить на коэффициент, т. е. разделить на коэффициент в кубе.

V. Необходимо помнить, что анализ может не измениться и ввиду стойкости реакции, в которой до воздействия длительное время находился организм. Поэтому в случае неэффективности изменения дозы в пределах одного диапазона целесообразно изменить ее так, чтобы перейти в другой, вначале уменьшив для перехода на 2—3 диапазона ниже, а затем (если и это окажется неэффективным) увеличить дозу для перехода в диапазон больших доз.

При повторных воздействиях принцип подбора дозы остается таким же. При угрозе лейкопении дозу всегда необходимо уменьшить до получения реакции тренировки (этого или предыдущего диапазона). В момент подъема числа лейкоцитов свыше 5000 дозу можно увеличивать для периодического вызывания реакции активации.

Кроме соотношения форменных элементов белой крови, помочь в подборе дозы может субъективное состояние больного. Для реакции тренировки характерно спокойствие, небольшая сонливость, иногда легкое кратковременное головокружение (пошатывание), хорошие самочувствие, сон, аппетит. Для зоны спокойной активации характерно спокойное, бодрое состояние, хороший сон, аппетит. Для зоны повышенной активации характерно приподнятое настроение, даже иногда с оттенком эйфории, жажда деятельности, хороший сон, небольшое укорочение сна, отличный аппетит.

Если число лимфоцитов больше 45%, то это плохой показатель, особенно в сочетании с лейкопенией. Такое состояние наблюдается при некоторых заболеваниях. Его также нужно избегать, переходя в рамки реакции активации или даже тренировки.

Необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого человека, так как для разных людей оптимален свой уровень активации, например число лимфоцитов, при котором отмечается самое хорошее самочувствие.

Поскольку реакция тренировки и реакция активации обнаружены сравнительно недавно, то пока нельзя четко обозначить область применений этих реакций. Нам представляется, что описанные реакции физиологическим путем, без повреждения, повышающие резистентность организма, влияющие на про- и противоспалительный потенциалы, на коагуляционные свойства крови, величину артериального давления должны найти самое широкое применение при сердечно-сосудистой патологии, в борьбе с различными инфекциями, при травмах и хирургическом лечении, в невропатологии и психиатрии. Трудно представить, чтобы эти реакции не нашли применения в спортивной и космической медицине. Не исключена возможность использования знания адаптационных реакций в ветеринарии и животноводстве.

Дальнейшее глубокое изучение адаптационных реакций и внедрение методов, вызывающих эти реакции, в практику медицины приведут к значительному повышению эффективности неспецифи-

ческой терапии, поставят ее на научную количественную основу. Это, в свою очередь, будет способствовать оптимальному использованию резервов защитных сил самого организма — резервов, которые до сих пор еще почти не используются.

Литература

- Гаркави Л. Х. — В кн.: Вопросы клинической онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов-на-Дону, 1968, с. 341—348.
- Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. — В кн.: Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. Пущино, 1975, с. 112—127.
- Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1977.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: ИЛ, 1960.
- Уколова М. М., Бордюшков Ю. Н., Гаркави Л. Х. — В кн.: Вопросы клинической онкологии и эндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов-на-Дону, 1966, с. 321—325.
- Уколова М. А., Вережкина Г. А. — В кн.: Вопросы клинической онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов-на-Дону, 1971, с. 286—289.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

М. М. Ляшенко, В. Я. Бригидина

(Украинский институт усовершенствования врачей, Харьков)

Экстремальное состояние — это результат чрезмерного стрессового воздействия, ставящего организм на грань жизни и смерти и с большой вероятностью приводящего к смертельному исходу. Изучение экстремальных состояний в условиях эксперимента неизмеримо расширяет возможности познания еще неизвестных фундаментальных общебиологических закономерностей, полнее всего раскрывающих свою сущность в «краевом положении».

В качестве адекватной модели экстремального состояния была выбрана одномоментная тяжелая травма с умеренной кровопотерей, которая неизбежно вела к развитию травматического шока и во всех без исключения случаях была необратимой.

Заранее планировались и строго соблюдались следующие условия, которые рассматривались как принципиально важные для реализации поставленных задач.

При медико-биологических исследованиях нельзя ограничиваться немногими измерениями исследуемых параметров, так же как не могут считаться приемлемыми «динамические» в обычном смысле этого термина исследования, при которых выбор моментов регистрации во многом субъективен и осуществляется через большие интервалы времени. Нужен специальный подход, особое «внимание к абсциссе», максимально детализированная развертка во времени для получения траектории биологического процесса (Уоддингтон, 1970).

В соответствии с этим в дальнейшем обсуждаются не результаты отдельных, лишенных преемственности измерений, но достаточно плотно «упакованные» траектории параметров, охватывающие весь процесс от начала и до конца.

Необходимым условием представлялось получение такой биохимической информации, которую можно было бы без опасения впасть в ошибку соотнести с определенной точкой абсциссы. Адекватным методом, которому мы строго следовали, был способ, предусматривающий быструю фиксацию биологического материала жидким азотом.

В связи с высокой частотой изъятия материала, которая сама по себе могла оказать влияние на течение процесса, в работе преимущественно использовались микрометоды ферментативного опре-

деления биохимических параметров (Faupel et al., 1972; Colowick, Kaplan, 1969).

Все исследования проводились на одном объекте, по единой строгой временной программе с соблюдением следующих организационных принципов.

1. Использование только теоретически обоснованных и совместимых методов исследования с заранее планируемым вкладом каждого из них в общий результат.

2. Строгая синхронизация исследований.

3. Многоуровневый съем информации с важнейших систем жизнеобеспечения организма.

4. Применение кибернетических подходов и моделирования с целью получения интегральных представлений об объекте.

Одна из промежуточных, но очень важных задач исследования состояла в попытке создания экспериментальной модели травматического шока в той его форме, которая была бы адекватной шоку у человека.

В основу модели был положен принцип, сформулированный Г. Л. Френкелем и М. Т. Туркменовым (1960), согласно которому «...при шоке раздражитель не «вкрадывается», а «обрушивается» на организм».

Работа выполнялась на половозрелых беспородных собаках обоего пола (10 животных, ср. вес. $16,7 \pm 2,5$ кг). Механическая травма наносилась на область задних конечностей гильотинным механизмом. Модель удовлетворяла в главном классическим требованиям, сформулированным Стонером (Stoner, 1961): 1) были известны локализация и биологическая природа травмы; 2) повреждение легко воспроизводилось и было доступно дифференцированной многосторонней оценке; 3) представлялось возможным характеризовать тяжесть общих проявлений процесса, порождаемого тяжелой травмой.

Общезвестные критерии клинического травматического шока: динамика артериального давления, частота сердечных сокращений, изменения температуры, признаки вазоконстрикции, жажда, рвота после питья воды, депрессия воспроизводились в условиях эксперимента достаточно характерным образом.

Из большого числа показателей использовались только те, которые имели отношение к энергообразовательным процессам на тканевом уровне (содержание АТФ, АДФ, АМФ, пула аденилатов, глюкозы, гликогена, глюкозо-6-фосфата, молочной и пировиноградной кислот, неорганического фосфора, воды, калия, натрия, кальция).

Объектом исследования являлась скелетная мышца бедра и кровь, притекающая и оттекающая от различных органов и частей тела. Биоптические пробы брались в пределах здоровых тканей, расположенных по уровню за пределами зоны травматизации. Кусочки скелетной мышцы весом около 500 мг иссекались под местным обезболиванием 0,25 %-ным раствором новокаина (10 мл).

В качестве дополнительных данных, необходимых в обсуждении, привлечены производные зубцов P , R , T синхронно регистрируемой электрокардиограммы, величины объемного кровотока в общей сонной артерии, который регистрировался расходомером (мл/мин). В отдельных случаях использовались данные о содержании мочевины, глюкозы и кортикостероидов в крови.

Определение биохимических показателей производилось на регистрирующем спектрофотометре «Спекорд UV VIS» (ГДР), содержание ионов — методом пламенной фотометрии, функциональных показателей — с помощью полиграфа «Альвар». Для электронного дифференцирования электрокардиограммы использовался прибор ДЭ-1.

Экспериментальный травматический шок отличался динамизмом развития и отчетливо выраженным фазным характером. На рис. 1, 2 приведены траектории некоторых метаболических и функциональных характеристик эксперимента, являющегося типичным для всей серии.

Элемент новизны этих материалов обусловлен использованием понятия траектории в экспериментальной медицине, а также тем, что ни одно измерение не исключалось из рассмотрения, сколь необычным (выскакивающим) оно ни казалось на первый взгляд.

К метаболическим колебаниям сложной формы относились кривые, которые характеризовались резкими и внезапными изменениями амплитуд и сильно вариабельным периодом колебаний.

Из этих свойств следует, что распределение корней производных будет неравномерным, а траектории будут иметь разрывы производных в угловых точках.

Интенсивная разработка проблем биоэнергетики клетки с помощью методов биологической химии создала необходимые предпосылки для проведения результативных системных исследований на организменном уровне (Кондрашова, 1969, 1975а, б).

Открытие биоэнергетического принципа регуляции метаболизма клетки представляет для этих целей первостепенный интерес (Atkinson, 1965). Согласно этому принципу низкоэнергетический сдвиг адениловой системы стимулирует катаболические реакции, ведущие к энергообразованию. Напротив, высокоэнергетический сдвиг тормозит образование АТФ и является активатором энергетических затрат в направлении анаболических реакций.

В каких отношениях с подобными внутриклеточными превращениями находятся траты энергии на функциональные потребности — вопрос недостаточно ясный, и вполне естественно, что только исследования на уровне целостного объекта способны его прояснить. Согласно Аткинсону (Atkinson, 1968), оптимуму любой реакции нагрузки (катаболической, анаболической, функциональной) соответствует стационарное состояние адениловой системы клетки.

Представляемые нами факты могут служить первым экспериментальным доказательством справедливости этого положения на уровне целостного организма.

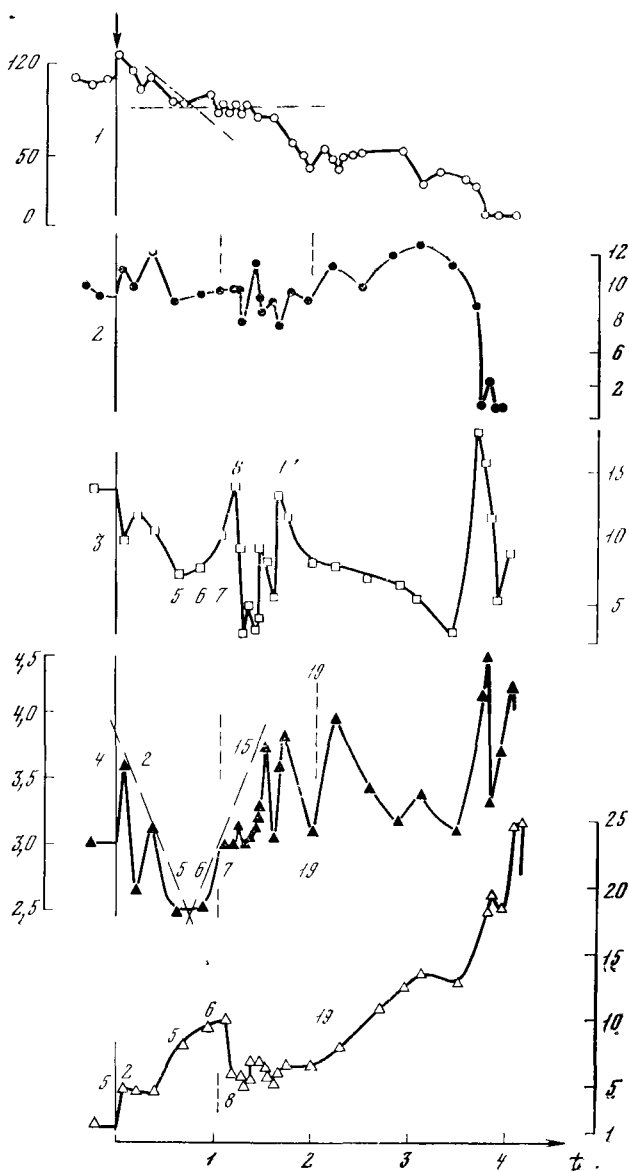


Рис. 1. Траектории некоторых функциональных и биохимических параметров при экспериментальном травматическом шоке у собаки № 164; момент травматизации показан стрелкой. Цифры около отдельных точек траекторий обозначают порядковый номер измерения; по оси абсцисс время в часах после нанесения травмы

1 — величина артериального давления, по оси ординат мм рт. ст.; 2 — dP/dt по данным ЭКГ, по оси ординат мВ/с; 3 — содержание гликогена в мышце, по оси ординат мМ на г ткани; 4 — содержание АТФ в мышце, по оси ординат мМ на г ткани; 5 — содержание лактата в мышце, по оси ординат мМ на г ткани

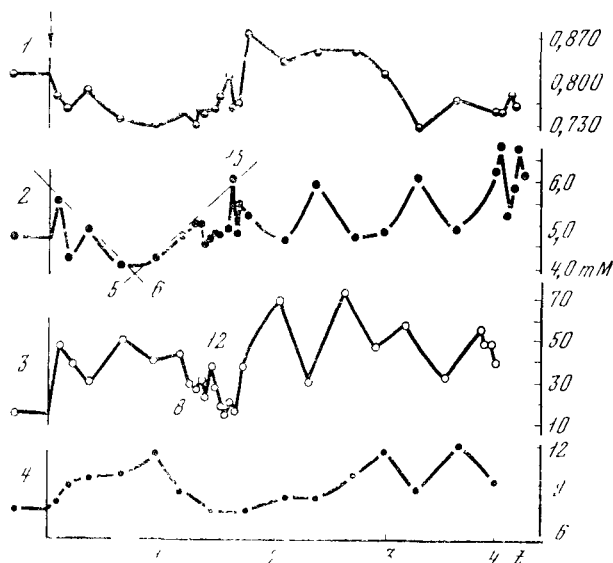


Рис. 2. Траектории некоторых показателей энергетического обмена при шоке
1 — величина энергетического заряда

$$\left[\frac{1}{2} \left(\frac{[АДФ] + 2[АТФ]}{[АМФ] + [АДФ] + [АТФ]} \right) \right];$$

2 — суммарное содержание адениловых нуклеотидов в мышце (мМ на г ткани);
3 — отношение НАД/НАДН в цитозоле мышечных клеток; 4 — концентрация мочевины в крови (мМ); остальные обозначения см. на рис. 1

Сравнительный анализ траекторий энергетических параметров убеждает в том, что первый ответ организма на травматическое воздействие, охватывающий от 15 до 30 мин, может быть достаточно полно охарактеризован в терминах катаболизма и низкоэнергетического состояния (рис. 1, точки 2 — 5). Эта стадия давно описана в биологии как реакция тревоги Селье (Selye, 1952). Несравненно менее подробно она изучена в медицине, где ее аналогом является эректильная стадия травматического шока.

В целях полноты и последовательности изложения отметим, что первые 1—5 мин после травмы заняты все-таки мимолетной анаболической стадией. Близкая последовательность событий для элементарной физиологической реакции возбуждения допускалась М. Н. Кондрашовой (1969). Итак, если не рассматривать самих ранних и быстрых колебаний, то после проведения касательных к траектории АТФ из точек 2 и 15 к точкам 5 и 6 (рис. 1) становится отчетливо обозримым достаточно продолжительное метаболическое состояние, для которого характерны катаболизм и низкоэнергетическая направленность обмена веществ.

К критериям катаболизма относили: минимальные тканевые концентрации гликогена, глюкозо-6-фосфата (г-6-ф) и пирови-

ноградной кислоты, увеличение содержания лактата и величин отношения НАД/НАДН в цитозоле.

Можно видеть, что сопутствующая активация катаболизма пуринов ($\text{АМФ} \rightarrow \text{ИМФ} + \text{NH}_3$) (Lowenstein, 1972), судя по снижению пула аденилатов (см. рис. 2, точки 2—5), порождает в это время увеличение синтеза мочевины и рост ее концентрации в крови. Уменьшение тканевых концентраций АТФ (рис. 1, 2, точки 2—5) на фоне убыли пула нуклеотидов создает низкоэнергетическую ситуацию: энергетический заряд (Atkinson, 1968) падает с 0,82 до 0,74.

Колебания функциональных параметров, например системного артериального давления и первых производных электрокардиограммы, достаточно близко отражают основные тенденции эволюции обменных процессов, свидетельствуя об их соизмеримости во времени (рис. 1).

Клинические наблюдения и экспериментальный опыт побуждают к выдвиганию еще одного критерия ранней реакции на травму — неустойчивости состояния, рассмотрению которого посвящен следующий раздел работы.

Мы раньше времени касаемся этого чисто функционального понятия в связи с необходимостью оценить различия между точками 5 и 6. Дело в том, что точка 6 не может быть причислена к эректильной стадии как раз потому, что, начиная с нее, метаболические процессы протекают значительно стабильнее.

Необычное «замирание» колебаний — свидетельство новых тенденций, противоположных тем, которые приводили к катаболизму и снижению энергетического заряда в эректильной стадии шока. Точка перегиба основных метаболических тенденций, являющаяся естественной границей между двумя смежными стадиями, располагается, таким образом, между 5 и 6 точками (рис. 1, 2).

Современные воззрения, допускающие возможность автономного поведения клетки в организме, находящемся в экстремальных условиях, несовместимы с биологическим законом неаддитивности (Уоддингтон, 1970), в силу которого компенсаторно-приспособительные механизмы целого неизбежно превышают возможности самой совершенной и высоко специализированной части живого объекта.

Возникает вопрос, обладаем ли мы достаточными возможностями для того, чтобы интерпретировать столь сложные реакции на языке биологической химии?

Все основные метаболические процессы в катаболической стадии проходят под знаком напряжения симпатических реакций (Selye, 1952). Низкоэнергетический эффект в этом временном промежутке воспринимается как непосредственный результат разобщающего действия тироксина на окислительное фосфорилирование (Lardy, Feldott, 1952; Maley, Lardy, 1953; Medina, Bacila, 1959).

В такой на первый взгляд неэкономной добавке к стрессу заключены далеко идущие последствия. Эффекты эндогенных ингибиторов и разобщителей окислительного фосфорилирования в

остром посттравматическом периоде должны учитываться с позиции обеспечения ресурсов для последующих синтетических процессов. Вероятнее всего, что различия между точками 5 и 6 (рис. 1, 2) сводятся к тому, что в точке 5 имеет место разобщение, тогда как рядом расположенная метаболическая ситуация (точка 6) свободна от него.

Имеются основания полагать, что в результате смены команд произошло выделение ацетилхолина, способного, как известно, снимать разобщающие эффекты тироксина (Medina, Bacila, 1959).

Сопряжение окислительного фосфорилирования выводит адениловую систему в стационарное состояние, истоки которого зарождаются вблизи точки 6.

Обо всех этих тенденциях представляется возможным судить по уменьшению скорости убыли гликогена и прироста лактата. Хорошо отражает замедление скорости углеводного катаболизма уменьшение отношения НАД/НАДН в цитозоле. О торможении скорости аэробного гликогенолиза свидетельствует повышение уровня г-6-ф. Через 10 мин эти процессы становятся настолько очевидными, что заметны на всех траекториях (рис. 1, 2, точки 7—13).

Начиная с точки 7 система энергообразования выходит на стационарный режим и концентрации АТФ удерживаются на высоком уровне, несмотря на любые нагрузки (рис. 1). Столь краткий отрезок времени (15 мин), в течение которого на нашей модели сохраняется устойчивое стационарное состояние адениловой системы, представляет собой компенсированную торпидную стадию, отличную от предыдущей всеми своими метаболическими и функциональными проявлениями. И самым главным, определяющим, фактором является то, что по своему внутреннему содержанию — это высокоэнергетическая и анаболическая стадия. Действительно, можно видеть, что скорость катаболических реакций замедляется, катаболизм пуринов тормозится и в соответствии с этим снижается концентрация мочевины в крови, прекращается прирост лактата, возрастают концентрации г-6-ф и пировиноградной кислоты. Все это свидетельствует о торможении гликолиза.

Создаются условия для включения глюконеогенеза, и начиная с точки 8 видны несомненные следствия его активации: резко убывает лактат (с 8,5 мкМ до 4,5 мкМ), до предтравматического уровня возрастает гликоген, уменьшается отношение НАД/НАДН в цитозоле.

Подъем энергизации совпадает с увеличением пула аденилатов (рис. 3, точки 7—12), свидетельствующим об активировании второй части (ИМФ → АМФ) пуринового цикла (Lowenstein, 1972), включение которого модулируется высоким содержанием АТФ и притоком аспартата. Обратные отношения между пулом аденилатов и глюконеогенезом сохраняются и на этом этапе процесса (рис. 2).

Характерную для стационарного состояния активацию АТФаза удается увидеть в энергозависимом накоплении калия клеткой.

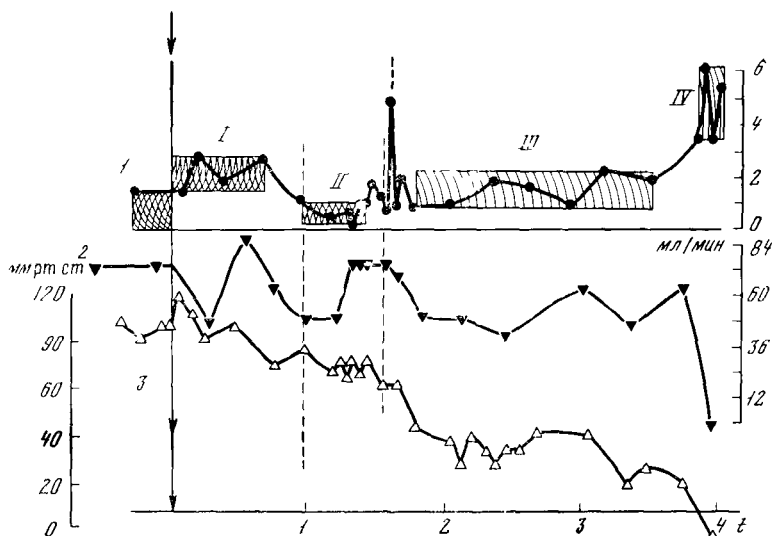


Рис. 3. Соотношение «обобщенной устойчивости» и показателей гемодинамики
 1 — изменение «обобщенной устойчивости» в разные фазы (I, II, III, IV) тока: 2 —
 величина каротидного кровотока (мл в мин); 3 — величина артериального давления
 (мм рт. ст.); Остальные обозначения см. на рис. 1

Сопутствующий выход кальция из ткани может рассматриваться в этой связи как свидетельство снятия ингибирования с натрий-калиевой АТФазы.

Стимулирование анаболических реакций сопровождается уменьшением уровня мочевины и повышением концентрации глюкозы в крови. Непосредственным результатом активирования глюконеогенеза в печени следует считать нормализацию содержания глюкозы в артериальной крови.

Усиленная продукция глюкокортикоидов в компенсированной торпидной стадии травматического шока легко объяснима повышенным образованием ацетил-КоА в ходе анаболических превращений. Неизменно наблюдаемое совпадение бурного потребления глюкокортикоидов тканями с активированием в них глюконеогенеза свидетельствует об удивительной слаженности регуляторных взаимоотношений на всех уровнях организма, находящегося в экстремальном состоянии. Совершенно очевидно, что в таких условиях говорить о «дезинтеграции» или проявлениях клеточной автономии нет никаких оснований. Стационарность завершается внезапным появлением на всех траекториях, в том числе и функциональных (ЭКГ), быстрых колебаний, сопровождаемых снижением артериального давления и объемного каротидного кровотока (рис. 1, 2).

На этом пути осуществляется переход к декомпенсированной торпидной стадии. Определяющей характеристикой переходного периода следует считать лавинообразное повышение энергизации клетки (рис. 1, 2, точки 13—18). Перебегающие подъемы

и спады концентраций АТФ — неоспоримое свидетельство выхода адениловой системы из устойчивого состояния.

Нараствание энергетического заряда ориентирует перестройку метаболических реакций в направлении суперкомпенсационных биосинтезов. Точкой перегиба, определяющей начало этих процессов, как свидетельствуют параметры адениловой системы и глюконеогенеза, можно считать точку 12 (рис. 2). Отсюда начинается новая волна глюконеогенеза, соответственно которой нарастают концентрации НАДН цитозола, пировиноградной кислоты, гликогена, глюкозы. Повышаются содержание АТФ и энергетический заряд.

Следует отметить, что в анаболической стадии могут возникать опасные для жизни последствия ионного дисбаланса. Так, в описываемых экспериментах наблюдалась тесная отрицательная корреляция между содержанием АТФ и натрия в ткани ($r = -0,8$). По-видимому, выход натрия против градиента концентрации совпал с увеличением продукции АТФ и ростом энергетического заряда.

Глюконеогенез в переходном периоде протекает на фоне сильного роста пировиноградной кислоты, глюкозы, гликогена (рис. 1, 2, точки 13—18). Следует отметить, что косвенным критерием для суждений относительно уровня суперкомпенсации может служить выход мышечной глюкозы в кровоток.

Из имеющихся в нашем распоряжении материалов видно, что регулирующие влияния центральной нервной системы проявляются в быстрых ионных пертурбациях, стимулировании потребления тканями кортикостероидов на фоне роста активности глюконеогенеза, а также в «подкачке» мышечной глюкозы в кровь, осуществляемой в интересах целостного объекта.

Но, несмотря на это, в переходном периоде к следующей за ним декомпенсированной торпидной стадии возникает состояние крайне неустойчивой работы систем жизнеобеспечения организма. Оно порождено, по-видимому, тем, что отвлечение энергии на анаболические нужды осуществляется в ущерб обеспечению функциональных потребностей.

Действительно, в декомпенсированной торпидной стадии парадоксальным образом объединены, как обычно принято считать, взаимоисключающие тенденции: фатальным образом ухудшающиеся функциональные характеристики (АД, каротидный кровоток) и кажущееся благополучие метаболизма, принимающее форму высокой энергизации клетки. Можно видеть, что величина энергетического заряда не опускается ниже предтравматического уровня (рис. 2, точки 18—22). По этой причине к декомпенсированной торпидной стадии совершенно не приложимо такое понятие, как «истощение». Адекватным определением, отвечающим существу ситуации на функционально-клиническом уровне, который представляет для медиков первостепенный интерес, мы считаем «неустойчивость» состояния организма.

Раскрытие тонких механизмов, определяющих взаимоотношения между биоэнергетикой и функцией, представляется одним из наи-

более важных этапов на пути познания законов экстремального состояния.

При работе с метаболическими колебаниями сложной формы ощущалась необходимость в таком корреляционном методе, который был бы пригоден для качественной оценки траекторий, не обязательно связанных друг с другом причинно-следственными отношениями. Поскольку колебания большой амплитуды являются наиболее информативными и чаще всего соответствуют качественным изменениям в системе, нам представлялось желательным, чтобы кривые в ходе обработки подвергались определенному преобразованию: низкоамплитудные колебания сглаживались, а высокоамплитудные не подвергались существенным изменениям.

Целью таких преобразований являлся переход к новой, полученной по всем параметрам обобщенной кривой, представляющей вариации некоторого безразмерного параметра, способного характеризовать основные тенденции и прежде всего устойчивость процесса.

Алгоритм преобразования заключался в следующем:

1. Составление для всех включенных в рассмотрение траекторий общей матрицы, строками которой служили ряды последовательных значений каждого параметра $x_{m1}, x_{m2}, \dots, x_{mn}$.

2. Вычисление средних значений в каждой строке $\bar{x}_m = \frac{\sum_{i=1}^n x_{mi}}{n}$.

3. Замену в матрице абсолютных значений отклонениями от средней, взятыми по модулю $|x_{mi} - \bar{x}_m|$.

4. Последовательное ранжирование каждого ряда по десятибалльной системе без соблюдения пропорциональности между модулями и рангами.

5. Усреднение полученных рангов по каждому столбцу матрицы. В сводной матрице были объединены 14 биохимических параметров, а также значения первых производных электрокардиограммы для элементов P , R и T . Правомерность такого шага обосновалась тем, что все эти показатели были связаны с подсистемой, в которой на равных основаниях могли быть отнесены как скелетная мышца, так и миокард.

Полученные таким способом безразмерные величины использовались при построении кривой, отражающей не столько динамику процесса, сколько ряд последовательных состояний, иначе говоря, стадий экспериментального травматического шока (рис. 3). Однако в ходе оценки полученных результатов представилось желательным использовать дополнительные данные, способные приближенно характеризовать устойчивость организма более простым и общепринятым способом.

В качестве таких показателей мы использовали системное артериальное давление и объемный каротидный кровоток, т. е. такую информацию, трактовка которой была совершенно очевидной (рис. 3). Эти показатели в объединенную матрицу не включались. Они не имели прямого отношения к тканевому уровню, но позволя-

ли получить известное представление об общем состоянии организма.

Первое посттравматическое состояние совпадало с эректильной стадией экспериментального травматического шока (рис. 3, I). Она присутствовала во всех экспериментах, и самым общим признаком, исчерпывающе выражающим ее функционально-клиническое содержание, следует считать неустойчивость, очевидную с первых мгновений после травмы.

Не представляется возможным привести ни одного примера, когда у животного после тяжелого соматического повреждения с кровопотерей отсутствовали бы метаболические критерии эректильной стадии шока. Могли отсутствовать клинические проявления, они могли быть едва заметными даже для опытного наблюдателя, но метаболическая перестройка имелась всегда.

На рис. 3 неустойчивость состояния проявляется в виде значительной колеблемости кривой при достаточно большой ее удаленности от нулевой линии. Такое заключение подтверждается прогрессирующим снижением системного артериального давления и резкими перепадами объемного каротидного кровотока.

По опыту военных хирургов прошлого, оперативное вмешательство, предпринятое в эректильной стадии травматического шока, было чревато серьезными осложнениями и даже смертью пострадавшего. Так, по словам С. И. Банайтиса (1948), «если при наличии нераспознанного эректильного шока, некоторые проявления которого расцениваются ошибочно как обычные признаки возбуждения, предпринимается оперативное вмешательство — переход в тяжелейший коллапс торпидной формы обычно приводит к необратимому состоянию и летальному исходу, независимо от количества и качества запоздавших противошоковых воздействий».

Следующий этап процесса (торпидная стадия) характеризуется значительным повышением устойчивости организма. На обобщенном графике (рис. 3) повышение устойчивости по сравнению с предыдущей стадией выражается в виде приближения кривой к нулевой линии, вблизи которой заметны колебания лишь малой амплитуды. Они завершаются неожиданным быстрым высокоамплитудным всплеском, ограничивающим устойчивую часть торпидной стадии (рис. 3, II). Можно видеть, как в это время внезапно стабилизируется общее артериальное давление, резко увеличивается и устанавливается на нормальном (!) уровне каротидный кровоток. Возрастающая устойчивость организма дает основание назвать этот этап компенсированной торпидной стадией травматического шока. В этот временной промежуток создаются благоприятные условия для выполнения оперативных вмешательств, применения сложных и травматичных методов обследования, транспортировки. Это стадия относительного благополучия, всегда наступающего при травматическом шоке, однако часто слишком кратковременного.

В силу этих причин заслуживает особого внимания поиск достоверных объективных критериев, пригодных в клинических

условиях для прижизненной диагностики столь важного этапа процесса.

Следующее состояние по своему отношению к критериям устойчивости существенно отлично от компенсированной торпидной стадии (рис. 3, III). В это время организм находится в значительно менее устойчивом состоянии, и в этом смысле он как бы заново проделывает эректильную стадию травматического шока. Это означает, что пикообразными всплесками завершается период относительного благополучия и в перспективе вырисовывается неопределенная ситуация с дальнейшим прогрессирующим снижением артериального давления и ухудшением общего состояния.

Работа системы регионарного кровообращения вновь смещается в зону неустойчивого режима. Отметим, что наклон, характеризующий быстроту снижения артериального давления, близок к тому, который имеет место в эректильной стадии, а колебания каротидного кровотока проходят через фазы снижения и относительного увеличения, уже отмеченные в остром посттравматическом периоде. Однако амплитуда этих вариаций уменьшена.

По своему основному содержанию этот этап экспериментального травматического шока может быть определен как декомпенсированная торпидная стадия. С точки зрения поведения критериев устойчивости она является полным отрицанием компенсированной торпидной стадии и может быть охарактеризована как своеобразный функциональный (не метаболический) эквивалент эректильной стадии со всеми присущими ей отрицательными качествами и последствиями для пострадавшего.

Сложный характер композиции торпидной стадии обращал на себя внимание уже давно. Еще Н. И. Пирогов (1865) считал необходимым различать разные степени этого этапа процесса: «Но, конечно, молодые хирурги, не привыкшие хорошо различать разные степени торпора, должны действовать с большою осторожностью при определении времени операции. Словами нельзя выразить, где ждать и где немедленно оперировать».

Следует иметь в виду, что клиническая симптоматология, требующая исключительной наблюдательности для правильной оценки, — ненадежный, точнее говоря, не всем доступный гид для ориентировки в столь сложной динамичной патологии.

На основании крайне вариабельных клинических проявлений можно предложить множество различных и по-своему обоснованных временных подразделений процесса, как, например, «купирующийся шок», «некупирующийся шок» (Шрайбер, и др., 1960) или «надпороговый, пороговый, запредельный травматический шок» (Беркутов, 1960). Нам представляются особенно нужными и перспективными поиски таких объективных критериев, которые получены из метаболического уровня, т. е. из фундамента процесса.

И наконец, агональная стадия, предстающая в виде неустойчивого состояния объекта, буквально балансирующего на грани жизни и смерти. Можно видеть, как в это время катастрофически

снижается системное артериальное давление, уменьшается и вскоре полностью прекращается каротидный кровоток (рис. 3, IV). Агональная стадия завершает травматический шок, приводя вначале к прекращению дыхания, а через короткий промежуток времени к фибрилляции и асистолии.

Итак, последовательности метаболических сдвигов, определяющих энергетическую направленность процесса, соответствует стадийность травматического шока на уровне доступных непосредственному восприятию функционально-клинических проявлений.

Уточнение энергетической ориентации метаболических ситуаций, из которых складывается травматический шок, позволяет перейти к механизмам, при участии которых осуществляется переход от стадий I, II к III, IV. Иначе говоря, неизбежно возникает вопрос о существовании «механизма перехода». Для решения этой задачи использовался метод изъятия биоптических проб и крови на отдельных этапах шока с максимально достижимой частотой. Практически это означало получение информации о поминутных изменениях метаболизма и непрерывный контроль за функциональными характеристиками. С помощью такого типично эмпирического подхода предполагалось выявить некое новое постоянство явлений на принципиально важном участке процесса.

Результаты оказались неожиданными. Они запечатлены на графиках в виде групп особенно плотно лежащих точек, интервалы между которыми уменьшены до 1—2 мин (рис. 1, 2, точки 12—17). Существование комплекса метаболических и функциональных пертурбаций, условно называемого «механизмом перехода», отмечено и на траекториях, не используемых в обсуждении. Формально он представляется в виде достаточно компактной группы очень быстрых метаболических и функциональных вибраций, занимающих, как можно видеть, последнюю часть 30-минутного интервала на стыке между компенсированной и декомпенсированной торпидной стадиями.

Обращает внимание, сколь единообразно ложатся точки на протяжении первой части этого участка, вычерчивая достаточно плавные линии, которые отражают стационарное состояние обмена веществ. И вдруг стремительный взрыв, синхронно регистрируемый большинством кривых. Статистически обрабатывать подобные метаболические и функциональные картины бессмысленно. Их следует подвергать индивидуальному анализу, ставить в связь с относящимися к разным уровням изменениям других, непосредственно сопряженных с ними параметров, и таким путем пытаться воссоздавать целостную многоуровневую картину, мерой адекватности реальности которой будет ее внутренняя непротиворечивость и соответствие состоянию объекта, а также условиям, в которых он находится. Только на таком пути можно рассчитывать на раскрытие сущности столь неожиданной и столь быстрой смены ориентации метаболических реакций.

Попытке рассмотрения предположений о природе подобных скачков необходимо предпослать несколько уточнений. Первое сводится к тому, что столь быстрые колебания метаболических параметров, какие, например, характерны для АТФ или пировиноградной кислоты, не только теоретически возможны, но и, более того, вполне закономерны для обмена веществ. Последнее подтверждается авторитетными свидетельствами, допускающими для одной и той же ткани возможность корреляции между функциональными и биохимическими показателями во времени (Кондрашова, 1969, 1975).

Второе касается особенностей тканевого метаболизма в связи, более того, в определенном единстве с «факторами центральной регуляции». Отдавая должное сложности подобной задачи, отметим, что В. С. Галкин (1954) считал возможным судить о процессах в высших отделах нервной системы на основании «...изучения функционального состояния периферических приборов, испытывающих на себе субординирующие влияния из этих центров». И далее он уточнял: «Другими словами — это изучение реперкуссионных изменений в частях тела, отдаленных от участка ранения».

Определенные представления о влияниях, исходящих из нервных центров в различные моменты времени, составлялись на основе слежения за быстрыми изменениями первой производной синхронно регистрируемой электрокардиограммы. Таким образом, в поле зрения неизбежно попадали последствия экстракардиальной импульсации.

Мы предвидим достаточно аргументированные возражения против попыток совместного рассмотрения и единой интерпретации функциональных и энергообразовательных процессов для скелетной мышцы и миокарда. Однако позволим себе усомниться в неизбежности взглядов, прочно установившихся в медицине, и преступить запретную черту. В качестве аргумента воспользуемся допущением, согласно которому для мышечной системы как анатомо-физиологического единства должны существовать общие закономерности, определяющие течение фундаментальных процессов жизнедеятельности. Сравнение метаболических сигналов сложной формы (рис. 1, 2) с гликолитическими колебаниями, полученными *in vitro*, показывает, что в модельных опытах возникают колебания, близкие к синусоидальным, с относительно стабильным периодом порядка 3—30 мин в случае бесклеточных экстрактов и 0,5—30 мин для клеточных элементов (Сельков, 1967, 1972).

Сопоставление этих фактов с результатами исследований, выполненных на целостном объекте, позволяет предположить, что в метаболическом процессе *in vivo* период колебаний — величина переменная, зависящая от деятельности центральных регулирующих структур. На рис. 4 представлены синхронные изменения первых производных зубцов *P*, *R* электрокардиограммы и концентрационных перепадов пировиноградной кислоты в скелетной

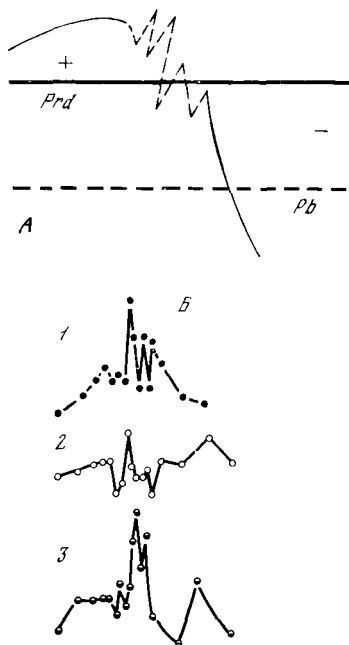


Рис. 4. Сопоставление экспериментальных данных Н. Е. Введенского (1901) (А) с быстрыми колебаниями и некоторыми функциональными и биохимическими показателями при травматическом шоке (Б)

Prd — продромическая стадия;
Pb — парабиотическая стадия;
 1 — dR/dt в мВ/с, по данным ЭКГ; 2 — dP/dt в мВ/с, по данным ЭКГ; 3 — изменение содержания пирувата в мышце (мкМ на г ткани)

мышце бедра для одних и тех же точек абсциссы, соответствующих временному интервалу на стыке компенсированной и декомпенсированной торпидной стадий экспериментального травматического шока. Отметим, что быстрые вариации производных связаны с лабильностью контура электрокардиограммы в результате быстро меняющихся экстракардиальных влияний, нейрогенная природа которых не вызывает сомнений по причине значительно большей постоянной времени, свойственной гуморальным эффектам. Не вдаваясь в излишние детали, отметим, что изменчивость формы биотоков сердца и колеблемость содержания пирувата в скелетной мышце бедра в каждый данный момент времени подчиняются одному закону.

В итоге соизмеримость функциональных и метаболических изменений подтверждается еще и тем, что эти колебания, если даже они и реализуются на различных структурно-физиологических уровнях, порождены одной и той причиной — центральной нервной импульсацией. Эти процессы совершаются в очень короткие отрезки времени, и их возникновение предопределяется переходом к стационарному энергетическому состоянию, которое характерно для компенсированной торпидной стадии травматического шока.

Эректильная стадия травматического шока в значительной мере продукт чрезмерной афферентной и эфферентной импульсации, определяющей интенсивность всех ее проявлений. Метаболическая и функционально-клиническая специфика эректильной стадии шока находится в тесной связи с характером этой активности и, как допустимо предположить, отражают избыток возбуждающих нейрогуморальных стимулов (Асратян, 1943; Петров, 1947; Галкин, 1954). Однако по мере приближения эректильной стадии к своему концу заметно ослабление интенсивности и частоты возбуждающих сигналов. Это находит подтверждение в меньшей колеблемости метаболических параметров, среди которых особенно значимы АТФ, АДФ,

пул аденилатов, величина энергетического заряда, глюкоза, гликоген, пируват и др.

Торпидная стадия травматического шока на своем компенсированном участке, по всей вероятности, лишена тех резких перепадов афферентной импульсации, которые определяли неустойчивость состояний в предыдущей стадии процесса. Трудно, однако, принять, что это ослабление является достаточно продолжительным и полным. Как бы там ни было, но в условиях относительного «молчания» компенсированной торпидной стадии происходит отчетливое накопление АТФ (рис. 1, точки 7—14) и энергетического заряда (рис. 2, точки 7—14). Из этого следует, что трудноуловимый «механизм перехода» нуждается для своего срабатывания в достаточно высоком энергетическом потенциале. Поэтому, например, с теоретических позиций трудно рассчитывать на возможность подобных изменений вблизи границы эректильной и торпидной стадий, где переход совершается, скорее всего, более плавно, во всяком случае, без резких энергетических колебаний и скачков. И. Р. Петров (1947) вообще считал правилом, что «одна фаза в другую переходит постепенно». Действительно, трудно допустить переход со «взрывом» в условиях постепенного выхода из низкоэнергетического состояния, каким представляется нам в основных своих проявлениях эректильная стадия травматического шока.

Обнаруженные нами необычно быстрые флуктуации обменных показателей в организме животных после экстремальных воздействий следует рассматривать не более как штрих, дополняющий уже достаточно хорошо известную картину. Вопрос об аналогиях заслуживает того, чтобы быть рассмотренным на более широкой общезиологической основе с привлечением некоторых результатов фундаментальных исследований Н. Е. Введенского (1901), посвященных учению о парабииозе. Мы рассмотрим классический график, иллюстрирующий основные закономерности развития парабииоза и выхода из этого состояния (рис. 4, а). На нем обращают внимание такие детали, которыми, насколько нам известно, не интересовались последователи и истолкователи учения о парабииозе, а именно переходный период между положительной и отрицательной фазами процесса.

Представлялось интересным выяснить, как же относился создатель учения о парабииозе к подобным совершенно необычным сдвигам. Приводим его слова: «Сначала подвергающееся изменению место нерва получает слабую позитивность — продромическая стадия; потом электрическое состояние испытывает более или менее внезапные и довольно резкие изменения в ту и другую сторону, причем поведение гальванометра напоминает иногда в слабой степени ту картину, какую он дает во время магнитной бури (пунктирные колебания, рис. 4, а). Только после этого развивается в измененном участке нерва стойкая и резкая негативность, отвечающая развившемуся парабииозу» (Введенский, 1901).

При взгляде на расположенные ниже функциональные и метаболические кривые (рис. 4, б) трудно отказаться от мысли, что мы наблюдаем, по существу, один и тот же феномен. Если воспользоваться терминологией Н. Е. Введенского, то выходит, что через группу быстрых вибраций совершается переход от «продромической» стадии экспериментального травматического шока к «парабиотической» и, таким образом, как будто впервые вырисовывается критерий, позволяющий поставить вопрос о существовании достаточно определенных границ между обратимым и необратимым этапами экстремального состояния.

Завершая эти достаточно общие попытки расшифровки «механизма перехода» на языке аналогий, целесообразно сравнить различные состояния организма, находящегося в шоке, с метаболическими градациями, установленными для митохондрий (Кондрашова, 1972, 1975). Пользуясь терминологией и понятиями, используемыми при работе с митохондриями, можно с некоторым допущением принять, что травматическое воздействие переводит организм из состояния 4 (покой) в состояние 3 (активность), т. е. в эректильную стадию травматического шока. Переход в компенсированную торпидную стадию аналогичен возврату в состояние 4. Помимо состояния 4, для митохондрий известна модификация состояния 4 (отдых), которому свойствен высокий энергетический потенциал, обусловленный суперкомпенсационным биосинтезом (Кондрашова, 1972, 1975). В условиях травматического шока переход из эректильной в компенсированную торпидную стадию характеризуется устойчивым увеличением АТФ (рис. 1, точки 7—14) и активацией анаболических реакций на фоне сниженного энергетического заряда (рис. 2, точки 7—12). Эта метаболическая ситуация гораздо более близка к состоянию митохондрий 4 (покой), нежели 4 (отдых). Этап стационарного состояния аденилатной системы (рис. 1, точки 7—12) сменяется повышением энергетического заряда (рис. 2, точки 12—14), совпадающего во времени с переходом от компенсированной к декомпенсированной торпидной стадии. Таким образом, «механизм перехода» представляется достаточно сложным и включает в себя всплеск энергетического заряда и активацию глюконеогенеза (рис. 2, точки 14—17).

Группа быстрых колебаний на границе компенсированной и декомпенсированной торпидной стадий расположена в начале совершенно новой метаболической ситуации, энергетический заряд которой хотя и весьма высок (рис. 2, точки 18—22), но затраты энергии на функциональные потребности ограничены (рис. 3, АД и каротидный кровоток). Появление этой метаболической ситуации трудно представить без серии команд из центральной нервной системы. Если это предположение соответствует действительности, то вся последующая метаболическая перестройка, разворачивающаяся во времени, осуществляется с учетом корректирующей импульсации самого высокого уровня, задающего программу противодействия повреждающим воздействиям, т. е. меру защиты

организма и конкретные величины ключевых метаболических характеристик. Можно достаточно обоснованно полагать, что только с этого момента экстремальное, в узком смысле этого термина, состояние вступает в свои права, и дальнейшее течение процесса подчиняется теперь совершенно иным законам, отличным от тех, которые действовали вначале.

Экспериментальный травматический шок представляет собой непрерывно эволюционирующий процесс, состоящий из четырех стадий, разных в энергетическом и функциональном отношениях.

Колебательный процесс посттравматической перестройки реализуется на различных структурных уровнях целостного сложно организованного объекта, среди которых тканевому метаболизму должно быть отведено одно из важнейших, определяющих мест в объяснении существа, тенденций развития и характера клинических проявлений шока. Нам кажется естественным, чтобы основные положения этой работы учитывались при планировании и проведении подлинно эффективных лечебных мер.

Литература

- Асратян Э. А.— Военно-санитарное дело, 1943, 8—9, с. 14—24.
Бакантис С. И. Травматический шок. М.: Медгиз, 1948.
Беркутов А. Н. Шок и терминальное состояние. Л.: Медгиз, 1960, с. 11—21.
Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб., 1901.
Галкин В. С. К патофизиологии ранений. Л.: Медицина, 1964.
Кондрашова М. Н.— В кн.: Свойства и функции макромолекулярных систем. М.: Наука, 1969, с. 135—160.
Кондрашова М. Н.— В кн.: Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. Пушино, 1975а, с. 76—82.
Кондрашова М. Н.— В кн.: Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. Пушино, 1975б, с. 3—21.
Петров И. Р.— Клиническая медицина, 1947, 15, № 4, с. 3—11.
Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. СПб., 1865.
Сельков Е. Е.— В кн.: Колебательные процессы в биологических и химических системах. М.: Наука, 1967, с. 7—22.
Сельков Е. Е. Математический анализ механизма одночастотных колебаний гликолитических интермедиатов: Автореф. канд. дис. Пушино, 1972.
Сельков Е. Е.— В кн.: Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978, с. 14—101.
Уоддингтон К. Х.— В кн.: На пути к теоретической биологии. М.: Мир, 1970, с. 11—46.
Френкель Г. Л., Туркменов М. Т. Цит. по Д. С. Саркисову, П. Е. Ремизову. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.: Медгиз, 1960.
Шрайбер М. Г., Уханова Н. В., Вольперт Е.— В кн.: Шок и терминальные состояния. Л.: Медгиз, 1960, с. 24—30.
Atkinson D. E.— Science, 1965, 150, p. 851—857.
Atkinson D. E.— Biochem., 1968, 7, p. 4030—4034.
Colowick S. P., Kaplan N. O. Methods in enzymology. N. Y.: Acad. Press, 1969.
Faupel R. P., Seitz H. J., Tarnowski W., Thiemann, Wess C. H.— Arch. Biochem. and Biophys., 1972, 148, p. 509—522.
Lardy H. A., Feldott G.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1951, 54, p. 636—648.
Lowenstein J.— Physiol. Revs., 1972, 52, p. 382—414.
Maley G. F., Lardy H. A.— J. Biol. Chem., 1959, 234, p. 435—444.
Medina H., Bacila M.— Nature, 1959, 184, p. 1066—1067.
Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952.
Stoner H.— Fed. Proc., 1961, 20, pt III(Suppl. IX), p. 38—50.

РЕАКЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА МЫШЦ НА УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ АТФазы. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В. В. Дынный, Е. И. Маевский

(Институт биологической физики АН СССР,
Научно-исследовательский вычислительный центр АН СССР, Пущино)

В работе представлены результаты исследования математических моделей, описывающих взаимодействие различных систем углеводного энергетического метаболизма. Обсуждаются механизмы, регулирующие скорости этих систем при увеличении активности АТФазы в среде. Показано, что эти механизмы связаны с каскадной активацией креатинкиназной реакции, гликогенолиза, Н-транспортных челноков, реакций цикла Кребса и окислительного фосфорилирования.

Энергетический метаболизм мышечных клеток состоит из нескольких взаимодействующих полиферментных систем и способен в зависимости от внешних условий окислять углеводы, липиды и аминокислоты. Из этих полиферментных систем к настоящему времени наиболее полно изучен гликогенолиз (Рэкер, 1967; Хотачка, Сомеро, 1977; Ньюсхолм, Старт, 1977). Экспериментальные исследования механизмов метаболической регуляции цикла Кребса (Garber, Hanson, 1971; Williamson et al., 1972; Hansford, Johnson, 1975; Hansford, 1977), β -окисления (Garland et al., 1965; Oram et al., 1973) и Н-транспортных цитозоль-митохондриальных челноков (Whereat et al., 1969; Sacktor, 1970; Rognstad, Katz, 1970; Cederbaum et al., 1973; Williamson et al., 1973, 1976) также близятся к завершению. Поэтому изучение механизмов взаимодействия, роли и вклада в энергетику различных подсистем энергетического метаболизма (ЭМ) мышечной клетки является одной из наиболее важных задач медицинской и спортивной биохимии. Для решения этой задачи необходимо иметь, в частности, параметрические зависимости стационарных скоростей различных реакций и концентраций метаболитов от активности внешней нагрузки, скоростей поступления субстратов и др., и не ограничиваться регистрацией переходных процессов при смене стационарного состояния или измерениями метаболитов в фиксированном состоянии ЭМ. К сожалению, из-за большой трудоемкости экспериментов такого типа и трудностей, возникающих при одновременном измерении одних и тех же метаболитов в цитоплазме и в митохондриях, число работ такого типа невелико. Наиболее интересные параметрические исследования цикла Кребса выполнены в лабораториях Р. Хэнсона (Garber, Hanson, 1971) и Р. Хэнс-

форда (Hansford et al., 1976, 1977), а всего углеводного метаболизма — в лаборатории Дж. Вильямсона (Williamson et al., 1973, 1976). Ряд важных результатов в этой области, достижение которых связано с серьезными экспериментальными трудностями, может быть получен благодаря математическому моделированию. Сопоставление теоретических и экспериментальных результатов изучения ЭМ также может позволить определить, какие из возможных механизмов регуляции ЭМ реализуются в мышечной клетке.

Из экспериментальных данных (Hultman et al., 1967; Issekutz et al., 1970; Wahren et al., 1970; Bergström et al., 1971) известно, что интенсивные АТФазные нагрузки оказывают наибольшее влияние на реакции катаболизма углеводов. Эти реакции включают: реакции гликогенолиза (гликолиза), протекающие в цитоплазме, и реакции цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, идущие в митохондриях. В цитоплазме мышечных клеток животных важным дополнением к гликогенолизу являются креатинкиназная (КК) и аденилаткиназная (АДК) реакции, а также малат-аспартатный Н-транспортный челнок (Н-челнок), играющий важную роль в его взаимодействии с циклом Кребса.

В данной работе предложена математическая модель углеводного ЭМ, описывающая поведение названных выше систем при действии АТФазных нагрузок.

Кинетическая модель

углеводного энергетического метаболизма

Под АТФазными нагрузками будем понимать валовые траты АТФ ($\text{АТФ} \rightarrow \text{АДФ} + \text{Фн}$) в мышечной клетке, связанные с выполнением различных функций (главным образом с работой сократительного аппарата и транспорта катионов). За исключением теста, работа сократительного аппарата мышечной клетки связана с циклическими изменениями активности актомиозиновой АТФазы. Поэтому АТФазная нагрузка в модели — это средняя за один цикл сокращения скорость гидролиза АТФ.

На временах действия кратковременных интенсивных нагрузок (порядка минуты) утечками интермедиагов углеводного обмена и глутамата в биосинтетические пути можно пренебречь. В этих условиях реакции катаболизма углеводов достаточно точно могут быть описаны кинетической моделью, представленной на рис. 1.

На этом рисунке реакции гликогенолиза 1—6, окислительного фосфорилирования и цикла Кребса 22, 10—16, а также креатинкиназная 7 и аденилаткиназная 8 показаны сплошными линиями. Транслоказная реакция 23 обмена цитоплазматических (с) и митохондриальных (m) адениновых нуклеотидов АТФ и АДФ показана в нижней части рис. 1, в центре. Перенос водорода с цитоплазматического НАДН₂ на митохондриальный НАД⁺ осуществляет малат-аспартатный Н-транспортный челнок (реакции 16—21).

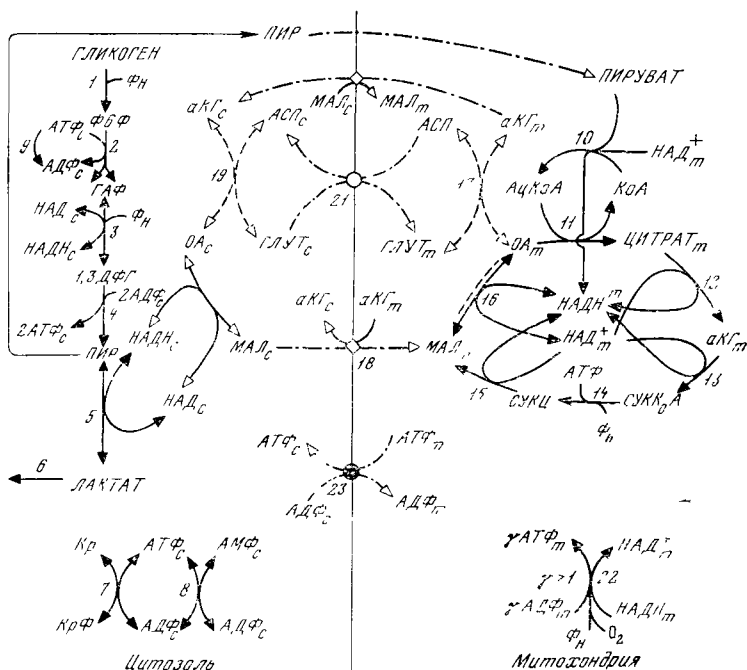


Рис. 1. Кинетическая модель углеводного метаболизма в мышце. Символы *c* и *m* введены для обозначения интермедиатов и коферментов в цитозоле и в митохондриях; объяснения см. в тексте

Важную роль в этом челноке играют реакции противотранспорта 18, 21 малата (МАЛ) и α -кетоглутарата (α -КГ), а также глутамата (ГЛУТ) и аспартата (АСП) через мембрану митохондрий (нанесены пунктирными и штрихпунктирными линиями).

При выводе модели принято, что между различными формами митохондриальных окислительно-восстановительных эквивалентов существуют линейные соотношения. В качестве независимых переменных выбраны пиридиновые нуклеотиды НАД и НАДН. Дыхательная цепь и сопряженное фосфорилирование АДФ заменены одной эквивалентной реакцией 22, в которой при окислении одной молекулы НАДН образуется γ ($\gamma \leq 3$) молекул АТФ.

Из рис. 1 видно, что при окислении одной молекулы пирувата в цикле Кребса образуется пять молекул НАДН, окисление которых в дыхательной цепи дает около 15 молекул АТФ. При распаде одного гликозидного остатка гликогена в гликогенолизе образуется три молекулы АТФ и две молекулы пирувата. Если весь образующийся пируват окисляется в цикле Кребса, то окислительное фосфорилирование оказывается в 10 раз более эффективным. Пируват и НАДН образуются в гликогенолизе в стехиометрических соотношениях, поэтому для того, чтобы можно было

использовать (почти) весь пируват в митохондриях (со скоростью V), необходимо с той же скоростью V окислять НАДН, в малатдегидрогеназной реакции 20 Н-челнока¹. Это возможно только в том случае, когда активность малатдегидрогеназы значительно выше активности лактатдегидрогеназы 6, конкурирующей с ней за НАДН. Такие условия могут иметь место лишь в летательных мышцах насекомых, обладающих очень высокой активностью глицерофосфатдегидрогеназного Н-транспортного челнока (Borst, 1962; Sacktor, 1970). В различных тканях животных основным является малат-аспартатный челнок, а активности малатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы одного порядка (Pette, 1966; Williamson et al., 1976). Поэтому если гликогенолиз и цикл Кребса имеют сравнимые максимальные скорости, то десятикратное различие в продукции АТФ этих систем является лишь предельным значением (при окислении гликогена).

В зависимости от типа мышц вклад гликогенолиза и окислительного фосфорилирования в валовую продукцию АТФ будет различным. Скелетные мышцы состоят из трех типов мышечных волокон: быстрых — с преимущественно гликогенолитическим типом энергетики, промежуточных — со смешанным типом энергетики и медленных — с аэробным типом энергетического метаболизма (Peter et al., 1972). Благодаря различному процентному составу волокон трех типов скелетные мышцы могут быть приспособлены к выполнению непродолжительных интенсивных АТФазных нагрузок (быстрые) или к длительным нагрузкам невысокой интенсивности (медленные). В отличие от скелетных, сердечная мышца является однородной. В ней максимальные скорости гликогенолиза, цикла Кребса и Н-челноков в различных клетках одного порядка (Pette, 1966; Williamson et al., 1976). В аэробных условиях окислительное фосфорилирование оказывается в 5—7 раз эффективнее гликогенолиза, который вносит основной вклад в продукцию АТФ при недостатке кислорода.

Из экспериментальных данных (Jennings, 1969; Bergström et al., 1971; Williamson et al., 1973; Sahlin, 1975; Hagg et al., 1976). Хорошо известно, что в скелетных мышцах и в сердце при изменении физической нагрузки (АТФазной) в широких пределах изменения концентрации АТФ невелики (около 20% при максимальных нагрузках), в то время как концентрации КрФ, лактата и других метаболитов испытывают сильные изменения. Диапазон нагрузок, в котором энергетический метаболизм способен поддерживать высокий уровень АТФ, был назван Е. Е. Сельковым (Sel'kov, 1975) диапазоном стабилизации АТФ. Исследования упрощенных моделей показали (Бонензак, Сельков, 1977), что различные системы углеводного и липидного энергетического обмена обладают этим свойством. Нетрудно показать, что даже простейшая система, состоящая из двух реакций: АТФазной

¹ Последняя осуществляется цитозольной малатдегидрогеназой.

$\left(V_a = V_m^a \frac{[ATФ]}{[ATФ] + K_a} \right)$ и фосфорилирующей $\left(V_{\phi} = V_m^{\phi} \frac{[ADФ]}{[ADФ] + k_f} \right)$, при условии $ATФ + ADФ = A_0 = \text{const}$ благодаря гиперболической зависимости скорости V_a от $[ADФ]$ обладает способностью стабилизировать уровень $ATФ$ в некотором диапазоне изменения V_m^a (для этого достаточно графически решить уравнение $V_a = V_f$ при различных V_m^a). При этом стабилизация $ATФ$ тем лучше, чем меньше k_f , а величина диапазона стабилизации определяется величиной константы V_m^f .

В такой системе, состоящей из двух реакций, механизм стабилизации возникает на стехиометрическом уровне регуляции: в ответ на повышение скорости $ATФ$ азы V_a увеличивается стационарная скорость фосфорилирования V_f благодаря увеличению $[ADФ]$.

В реальном энергетическом метаболизме способность стабилизировать $ATФ$ в широком интервале $ATФ$ азных нагрузок связана с тем, что наряду со стехиометрической регуляцией скоростей $ADФ$ -зависимых реакций посредством $ADФ$ осуществляется аллостерический контроль ряда ключевых ферментов: гликогенфосфорилазы 1, фосфофруктокиназы 2, пируватдегидрогеназы 10, цитратсинтетазы 11 и изоцитратдегидрогеназы 12 различными метаболитами. Этим одновременно достигается и другая цель — контроль расходования исходных субстратов: глюкозы и гликогена. Этот контроль осуществляется в узком диапазоне изменения $[ATФ]$ (от 98—95% до 80—75% от общей суммы адениновых нуклеотидов $A_0 = [ATФ] + [ADФ] + [AMФ]$). Поскольку стабилизируется высокий уровень $ATФ$, то изменению $ATФ$ на 20% от A_0 соответствует изменение $ADФ$ более чем на порядок (от 1—2 до 10—15% от A_0). Несмотря на то, что $ATФ$ -ингибитор ряда ключевых ферментов ЭМ, уменьшение $ATФ$ на 20% недостаточно для того, чтобы увеличить скорости ключевых реакций и всего ЭМ на 1—2 порядка (Ньюсхолм, Старт, 1977). Стехиометрический контроль $ADФ$ -зависимых реакций посредством $ADФ$ также не может обеспечить такого увеличения валовой скорости фосфорилирования в ЭМ, т. к. в большей части диапазона изменения $ADФ$ (в интервале 0,1—1,5 mM) эти реакции близки к насыщению по $ADФ$. Стехиометрический контроль посредством $ADФ$ играет заметную роль вблизи состояния покоя в отсутствие внешней нагрузки.

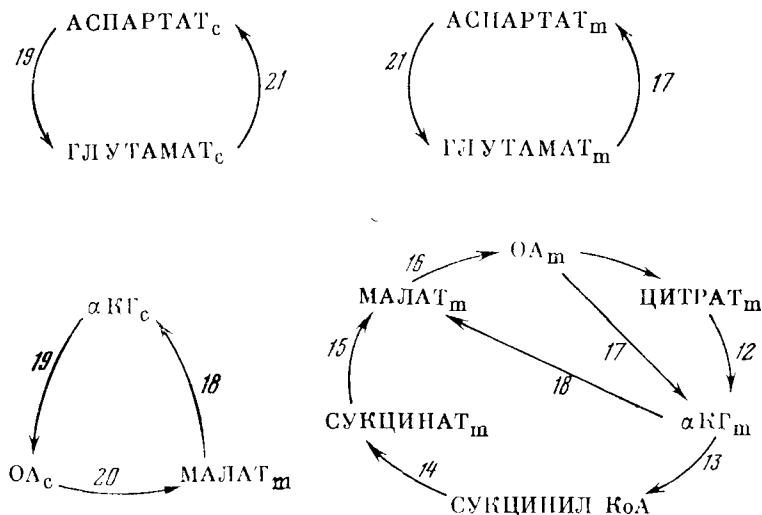
В ЭМ существуют специальные реакции: аденилаткиназная 8, креатинкиназная 7 и транслоказная 23, которые сопрягают сильные изменения уровня $ADФ$ в цитоплазме с аналогичными изменениями концентраций $AMФ_c$ и $KpФ$ в цитоплазме и $ADФ_m$ в митохондриях. Изменение этих регуляторов, в свою очередь, влияет на концентрации других важных регуляторов, таких, как $ФДФ$, $Фн$ и $НАДН_m$. Комплексное изменение всех регуляторов (наряду с действием Ca^{++} и гормонов, которые в модели не рассмат-

риваются) ответственно за изменения валовой скорости фосфорилирования в ЭМ при изменении внешней нагрузки.

Поэтому в кинетической модели ЭМ (рис. 1) наряду с реакциями углеводного обмена и П-челнока учитываются реакции АДК8 и КК 7, а также учитывается аллостерический контроль ключевых реакций гликолиза 1, 2 и цикла Кребса 10, 11 и 12.

Математическая модель энергетического метаболизма

Нетрудно заметить, что на кинетической схеме углеводного энергетического метаболизма, представленной на рис. 1 в реакциях П-челнока 16—21 и цикла Кребса 11—16, содержится несколько циклов реакций:



Это приводит к тому, что в системе существует несколько сохраняющихся величин (интегралов движения модели):

$$[\text{ГЛУТ}]_c + [\text{АСП}]_c = G_c, \quad (g_c + a_c = 1); \quad (1)$$

$$[\text{ГЛУТ}]_m + [\text{АСП}]_m = G_m, \quad (g_m + a_m = 1); \quad (2)$$

$$[\text{МАЛ}]_c + [\text{ОА}]_{mc} + [\alpha\text{КГ}]_c = I_c, \quad (m_c + o_c + k_c = 1); \quad (3)$$

$$[\text{МАЛ}]_m + [\text{ОА}]_m + [\alpha\text{КГ}]_m + [\text{ЦИТР}]_m + [\text{СУКЦ}]_m + [\text{Сукц КоА}]_m = I_m, \quad (m_m + o_m + k_m + c_m + p_m + c_3\varepsilon_0 = 1). \quad (4)$$

В формулах (1) — (4) в скобках указаны соответствующие интегралы движения для безразмерных переменных.

Кроме того, следует учесть, что полные концентрации различных коферментов в цитоплазме и в митохондриях, а также свобод-

ного и связанного фосфата на рассматриваемых временах практически постоянны.

В цитоплазме:

$$[\text{КрФ}] + [\text{Кр}] = K_0, \quad (k_2 + k_1 = 1); \quad (5)$$

$$[\text{АТФ}]_c + [\text{АДФ}]_c + [\text{АМФ}]_c = A_0^c, \quad (a_3 + a_2 + a_1 = 1); \quad (6)$$

$$[\text{НАДН}]_c + [\text{НАД}]_c = R_c, \quad (r_2 + r_1 = 1). \quad (7)$$

В митохондриях

$$[\text{АТФ}]_m + [\text{АДФ}]_m = A_0^m, \quad (b_3 + b_2 = 1); \quad (8)$$

$$[\text{НАДН}]_m + [\text{НАД}]_m = N_m, \quad (n_2 + n_1 = 1); \quad (9)$$

$$[\text{КоА}]_m + [\text{Ацетил} = \text{КоА}]_m + [\text{сукц} = \text{КоА}]_m = 1, \quad (10)$$

$$(c_1 + c_2 + c_3 = 1).$$

Для фосфата:

$$[\Phi_n] + [\text{КрФ}] + 2[\text{АТФ}]_c + [\text{АДФ}]_c + [\text{АТФ}]_m + \Sigma [X_i] = P_0, \quad (11)$$

$$(\rho + k_2\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2a_3 + \varepsilon_2a_2 + \varepsilon_3b_3 + \Sigma \varepsilon_i x_i = 1);$$

$$\varepsilon_1 = K_0/P_0, \quad \varepsilon_2 = A_0^c/P_0, \quad \varepsilon_3 = A_0^m/P_0, \quad \varepsilon_i = S_i/P_0. \quad (12)$$

Здесь $\Sigma [X_i]$ — сумма фосфорилированных интермедиатов гликолиза, а S_i — константы, имеющие размерность концентрации, на которые нормированы эти интермедиаты.

При изменении активности АТФазы в широких пределах концентрации КрФ, АТФ, АДФ и ΣX_i изменяются в интервалах 15—1 мМ, 10—6 мМ, 0,1—2 мМ и 0,25—1 мМ. $P_0 \sim 45\text{—}50$ мМ, $A_0^c \sim 10$ мМ, $A_0^m \sim 5$ мМ, $K_0 \sim 15$ мМ, поэтому основной вклад в изменение концентрации свободного Фн вносят КрФ и АТФ. Вкладом изменения АДФ и $\Sigma [X_i]$ можно пренебречь. Вклад $\Sigma [X_i]$ становится существенным только при стрессовых условиях, когда интермедиаты гликолиза X_i становятся «ловушками» для Фн (Рэкф, 1967; Маепраа et al., 1968; Деркачев и др., 1976). Поэтому можно принять

$$\rho + k_2\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2a_3 \simeq 1. \quad (13)$$

При описании реакции углеводного энергетического метаболизма (рис. 1) использованы простейшие гипотезы.

1. Скорости обратимых четырехсубстратных реакций 5, 8, 16—21 имеют (в безразмерной форме) следующий вид:

$$v_i = \beta_i (x_1x_2 - \kappa_i x_3x_4), \quad (14)$$

Здесь β_i , κ_i — безразмерная константа скорости и константа равновесия, $x_1, \dots, x_4$ — субстраты i -й реакции.

2. В глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции (4)

$$v_3 = \beta_3 (\rho y_2 r_1 - K_3 y_3 r_2). \quad (15)$$

Здесь y_2 , r_1 , r_2 , y_3 , ρ — безразмерные концентрации ГАФ, ЗДФГ, НАД⁺, ПАН и Фп соответственно.

3. В транслокационной реакции адеиноновых нуклеотидов учтена возможность насыщения по любому из коферментов:

$$v_{23} = \beta_{23} \frac{a_2 b_3 - k_{-3} \delta_1 a_3 b_2}{(\delta_2 + a_2)(\delta_3 + b_3) + a_3(\delta_3 + b_2) \delta_4}, \quad (16)$$

здесь a_2 , a_3 , b_2 , b_3 — АДФ_c, АТФ_c, АДФ_m, АТФ_m соответственно.

4. В реакциях 1 и 2, катализируемых гликогенфосфорилазой и фосфофруктокиназой, учитывается аллостерическая регуляция адеиновыми нуклеотидами (активация АМФ и угнетение АТФ), фосфатом и креатинфосфатом:

$$v_1 = \beta_1 \frac{\rho (L_1 + \omega_1)}{(\rho + \mu_1)(L_1 + 1)}; \quad (17)$$

$$v_2 = y_1 \frac{a_3}{(a_3 + \mu_2)} \frac{(L_2 + \omega_2)}{(L_2 + 1)}, \quad (18)$$

здесь ω_1 , $\omega_2 \ll 1$, y_1 — безразмерная концентрация Ф6Ф, а L_1 и L_2 — некоторые аллостерические функции, учитывающие действие лигандов на ферменты.

5. В реакциях, катализируемых пируватдегидрогеназой 10 и изоцитратдегидрогеназой 12, учитывается их аллостерическая регуляция митохондриальными адеиновыми и (или) пиридиновыми нуклеотидами, а в цитратсинтетазной реакции 11 — угнетение цитратом и (или) АТФ.

$$v_{10} = \beta_{10} \frac{p}{(p + 1)} \frac{n_1}{(n_1 + \mu_{10})} \frac{c_1}{(c_1 + \mu'_{10})} \frac{(L_{10} + \omega_{11})}{(L_{10} + 1)}; \quad (19)$$

$$v_{11} = \beta_{11} \frac{\theta_m}{(\theta_m + \mu_{11})} \frac{c_2}{(c_2 + \mu'_{11})} \frac{(L_{11} + \omega_{11})}{(L_{11} + 1)}; \quad (20)$$

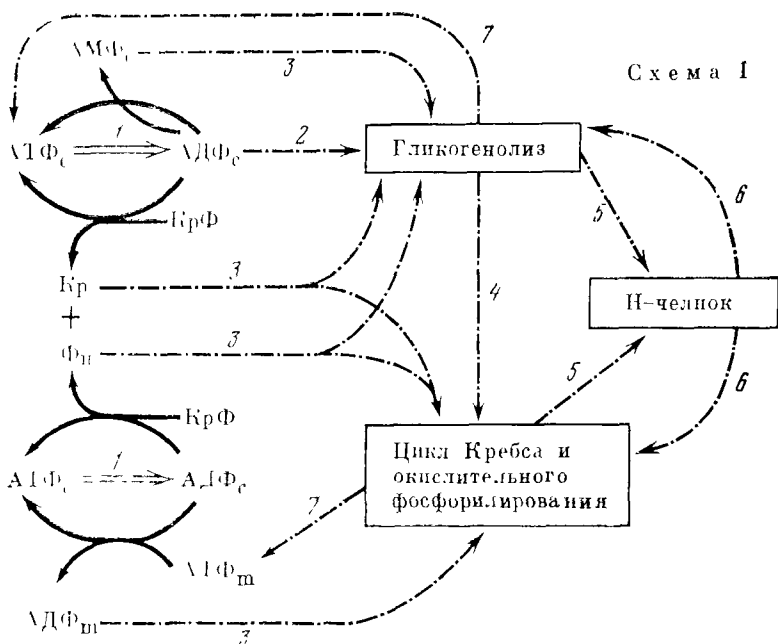
$$v_{12} = \beta_{12} c \frac{n_1}{(n_1 + \mu_{12})} \frac{(L_{12} + \omega_{12})}{(L_{12} + 1)}. \quad (21)$$

6. Для остальных реакций принята линейная зависимость скоростей от концентраций интермедиатов (гликолиза или цикла Кребса) и гиперболическая — от концентраций коферментов.

Вводя безразмерное время $\tau = tV_2/S_2$ (V_2 , S_2 — максимальная скорость и константа Михаэлиса для Ф6Ф в реакции 2, учитывая интегралы движения (1) — (11) и закон сохранения вещества, нетрудно записать математическую модель, описывающую поведение углеводного энергетического метаболизма (рис. 1) во времени τ .

Исследование модели энергетического метаболизма

Полная система взаимодействий реакций углеводного обмена при увеличении активности АТФазы, описываемая математической моделью ЭМ, представлена на схеме I. Для удобства АТФаза и креатинкиназа изображены на схеме дважды.



На этой схеме цифры 1—7 означают последовательность включения различных положительных прямых 1—5 и обратных 6, 7 связей.

Рассмотрим эти связи последовательно.

При увеличении частоты или силы мышечных сокращений происходит увеличение средней за цикл сокращения концентрации Ca^{++} , приводящее к увеличению средней скорости гидролиза АТФ в мышечной клетке из-за активации АТФазы актомиозина.

Возрастание скорости гидролиза АТФ V_a по отношению к валовой скорости его синтеза V_f , в свою очередь, увеличивает $[ADP]_c$ в цитоплазме (стрелка 1).

Это приводит к возрастанию скоростей АДФ-зависимых реакций гликогенолиза (стрелка 2) и к наработке вторичных регуляторов ЭМ АМФс, Кр, Фн и АДФ в реакциях, катализируемых АДК, КК и транслоказой адениновых нуклеотидов (ТАН).

1. Креатинкиназная система.

На малых временах, в переходный период к новому стационарному состоянию (новому значению V_f), креатинкиназная система играет хорошо известную (Ньюсхолм, Старт, 1977; Sacktor, 1970; Sahlin et al., 1975) и важную роль буфера АТФ в цитоплазме ($CrP + ADP \rightarrow Cr + ATP$). Активность КК на порядок выше, чем активности ключевых ферментов ЭМ, определяющих валовую скорость ресинтеза АТФ (Хочачка, Сомеро, 1977; Ньюсхолм, Старт, 1977). Поэтому реакция, даже в переходных процессах, близка к равновесию, которое сильно смещено в сторону образования АТФ.

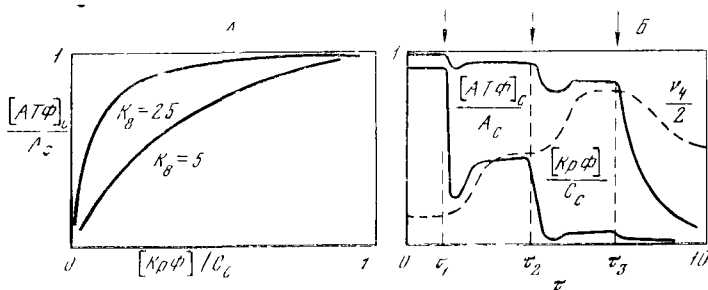


Рис. 2. Соотношения между $[ATP]_c$ и $[KpF]$ в модели

А — стационарные соотношения ATP_c и KpF при различных значениях константы равновесия креатинкиназы K_8 , Б — поведение $[ATP]_c$, $[KpF]$ и скорости пируваткиназной реакции V_4 во времени τ при последовательном увеличении активности АТФазы (параметра β_9). Стрелками отмечены моменты времени τ_1 , τ_2 и τ_3 , в которые происходит увеличение β_9 .

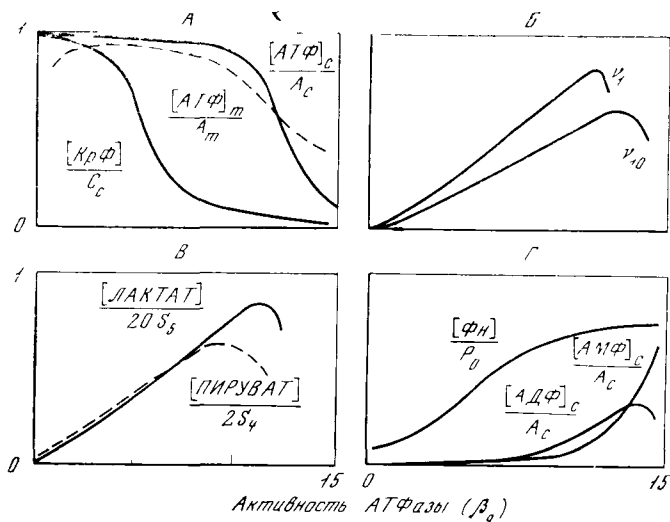


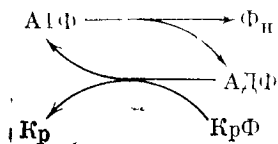
Рис. 3. Зависимости стационарных концентраций (интермеdiатов) от активности АТФазы ATP_c

А — ATP_c , ATP_m , KpF , Б — скорости гликогенолиза V_1 и цикла Кребса V_{10} , В — лактата, пирувата, Т — F_m , ADP_c и AMP_c

При $ATP_c \approx A_c^0 [KpF]/[Kp] \sim K_7 [ATP]_c/[ADP]_c$ ($K_7 \gg 1$) это приводит к тому, что отношение $[KpF]/[Kp]$ определяется изменениями уровня $[ADP]_c$. Таким образом, КК сопрягает малые изменения ATP_c с сильными изменениями KpF . Это хорошо видно из рис. 2, А, на котором показаны стационарные соотношения ATP_c и KpF при различных значениях K_7 . Верхняя кривая ($K_7 \gg 1$) соответствует соотношениям этих коферментов в различных экспериментах на интактных мышцах (Sahlin et al., 1975).

Благодаря тому, что запасы КрФ в мышечных клетках достаточно велики (до 10—15 мМ), ресинтез АТФ_с за счет КрФ позволяет поддерживать (стабилизировать) уровень АТФ в течение некоторого времени, необходимого для увеличения V_f . Это хорошо видно из рис. 2, Б, на котором представлено поведение во времени [КрФ], [АТФ]_с и скорости пируваткиназной реакции v_4 при последовательном увеличении АТФазной нагрузки (в моменты времени τ_1 , τ_2 и τ_3). Увеличение скорости фосфорилирования АДФ в гликогенолизе v_4 запаздывает по отношению к изменениям [АТФ] и [КрФ]. Ресинтез КрФ не идет до тех пор, пока не произойдет увеличение этой скорости.

Вторая функция КК связана с тем, что КрФ является донором неорганического фосфата (формулы (11)—(13) при действии АТФазных нагрузок).



Зависимости стационарных концентраций КрФ и Фн от параметра β_9 — константы скорости гидролиза АТФ (нагрузки) показаны на рис. 3, А и 3, Г соответственно. Из этого рисунка видно, что падение уровня КрФ сопряжено с почти стехиометрическим увеличением концентрации Фн, который является важным регулятором ряда реакций ЭМ.

Аденилаткиназная реакция

АДК-реакция, как и КК-реакция, выполняет функцию метаболического усилителя сигналов в форме АМФ_с, сопрягая изменения концентраций АДФ_с и АМФ_с (Ньюсхолм, Старт, 1977). Благодаря высокой активности эта реакция во время переходов ЭМ из одного стационарного состояния в другое также находится вблизи равновесия

$$[\text{АМФ}]_c / [\text{АТФ}]_c \sim K_8 [\text{АДФ}]_c^2.$$

При $[\text{АТФ}]_c \sim A_c^0$ из этого условия следует, что $[\text{АМФ}]_c \sim [\text{АДФ}]_c^2$. Зависимости стационарных концентраций АТФ_с, АДФ_с и АМФ_с от активности АТФазы показаны на рис. 3, А и 3, Г.

Транслоказная реакция адениновых нуклеотидов

Реакция ТАН переносит цитоплазматический АДФ_с в митохондрии в обмен на АТФ_м. Скорость реакций сильно зависит от отношений АТФ/АДФ в цитоплазме и в митохондриях (Held, Klingenberg, Milovancev, 1972). На митохондриях печени показано, что при

окислении сукцината лишь при $R_c = [ATФ]/[ADФ] \sim 50$ скорость этой реакции близка к нулю и митохондрии перестают поглощать кислород (Böme et al., 1977). При $R_c > 50$ митохондрии должны не выделять, а поглощать АТФ. При физиологических условиях ($R_c < 50$) эта реакция эквивалентна АТФазной нагрузке на ЭМ митохондрий. С увеличением АТФазной нагрузки отношение R_c уменьшается, это приводит к росту концентрации АДФ_m и уменьшению концентрации АТФ_m. Стационарная зависимость $[ATФ]_m$ от активности АТФазы показана на рис. 3, А.

Варьируя величину максимальной скорости и сродство ТАН к нуклеотидам, можно легко сдвинуть кривую зависимости АТФ_m от параметра β_9 относительно аналогичной кривой для АТФ_c. В модели эти константы подобраны таким образом, чтобы во всем диапазоне изменения β_9 выполнялось условие $[ATФ]_c/[ADФ]_c > [ATФ]_m/[ADФ]_m$ в соответствии с экспериментальными данными, полученными на митохондриях из сердца (Hansford, 1976).

Благодаря рассмотренным выше реакциям, катализируемым КК, АДК и ТАН, увеличение первичного регулятора АДФ_c передается на вторичные регуляторы ЭМ — АМФ_c, Кр, Фн и АДФ_m.

Действие вторичных регуляторов на гликогенолиз

Изменение скорости гликогенолиза в соответствии с внешней нагрузкой достигается за счет метаболической регуляции ключевых ферментов этой системы — гликогенфосфорилазы (ФРЛ) и фосфофруктокиназы (ФФК) (Ньюсхолм, Старт, 1977; Sacktor, 1970; Scores, 1974). Превращение ФРЛ_e в более активную форму ФРЛ_a под действием Ca^{++} и цАМФ (Krebs, 1972) в модели не учитывается, поэтому активность фермента представлена только ФРЛ_e, которая активируется АМФ и в отсутствие АМФ обладает очень низким сродством к субстрату Фн (Вульфсон, Алексахина, 1972; Ньюсхолм, Старт, 1977; Sacktor, 1970).

Из экспериментальных данных (Setlov. Mansour, 1970; Tornheim, Lowenstein, 1976) известно, что мышечная ФФК угнетается АТФ и КрФ и активируется АМФ, ФДФ, АДФ и Фн. Причем наиболее сильным активатором является АМФ.

При увеличении активности АТФазы (рис. 3) концентрации ингибиторов ФФК уменьшаются, а активаторов обоих ферментов (ФФК и ФРЛ) увеличиваются. Это приводит к увеличению скорости гликогенолиза (v_1 на рис. 3, Б). При достижении критических концентраций активаторов обоих ферментов дальнейший рост скорости гликогенолиза прекращается. Параллельно с изменением скорости гликогенолиза изменяются концентрации продуктов гликогенолиза — пирувата и лактата (рис. 3, В). Накопление лактата уменьшает скорость лактатдегидрогеназной реакции в направлении реокисления ПАДН_c (рис. 1, реакция 5). Поэтому

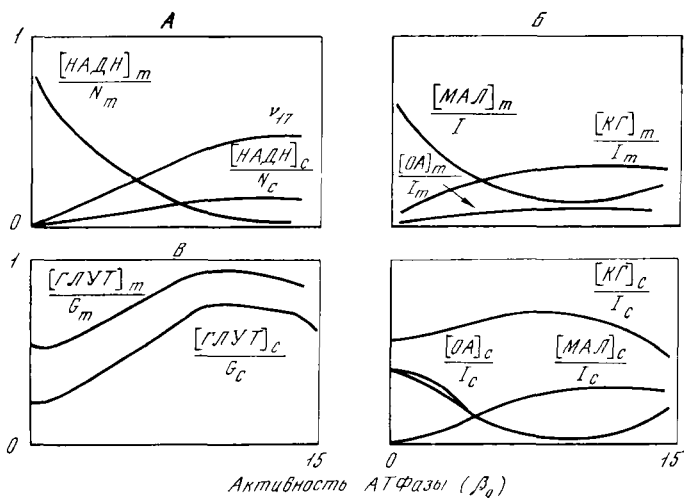


Рис. 4. Зависимости стационарных концентраций пиридиннуклеотидов и интермедиатов малат-аспаратного шунта; от активности АТФазы

А — НАДН_с, НАДН_м, скорости v_{17} ; Б — малат, α -кетоглутарат, оксалоацетат в митохондриях; В — глутамат митохондриальный и цитозольный; Г — малат, кетоглутарат и оксалоацетат в цитозоле

параллельно с увеличением скорости v_1 (рис. 3, Б) растет и концентрация НАДН_с в цитоплазме (рис. 4, А).

Соотношения между КрФ и Фн почти стехиометрические (рис. 3, А и 3, Г). Поэтому уменьшение [КрФ] — ингибитора ФК при увеличении нагрузки эквивалентно увеличению [Фн] — активатора этого фермента. Качественно результаты не изменяются, если в модели учесть только две регуляции — аллостерическую активацию ФРЛ_б и ФК посредством АМФ и стехиометрическую регуляцию ФРЛ_а и глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФДГ, реакция 3 на рис. 1) неорганическим фосфатом Фн. Как и ФРЛ_а, ГАФДГ обладает достаточно низким ($\sim 5-10$ мМ) сродством к субстрату Фн (Smith, Velick, 1972). Поэтому изменение Фн в интервале 1—15 мМ (при изменении КрФ в интервале 15—1 мМ) должно играть важную роль в регуляции гликогенолиза. На реконструированной системе гликолитических ферментов (Рэкер, 1967) и на экстрактах скелетных мышц (Kastenschmidt, 1972) показано, что изменение Фн в этом диапазоне изменяет скорость гликогенолиза на порядок.

Вторичная регуляция гликогенолиза посредством АМФ, АДФ, АТФ, КрФ и Фн обозначена на схеме стрелками под номером 3. Аналогичными стрелками показана происходящая одновременно регуляция цикла Кребса и окислительного фосфорилирования.

Действие вторичных регуляторов на окислительное фосфорилирование и цикл Кребса

При окислении углеводов цикл Кребса служит основным источником окислительно-восстановительных эквивалентов (НАДН в модели) для дыхательной цепи. Поэтому НАДН является стехиометрическим регулятором цикла Кребса и его снижение (рис. 4, А) приводит к увеличению скоростей цикла Кребса и пируватдегидрогеназной реакции (v_{10} на рис. 3, В).

Однако не менее важную роль в активации этой системы играет аллостерическая регуляция реакций цикла вторичными регуляторами АДФ_m, НАДН_m, Фн и др. Экспериментальные (Hansford, Johnson, 1975) и теоретические (Дынник, 1977; Дынник, Темнов, 1977) исследования регуляции окисления пирувата в митохондриях показывают, что ключевым ферментом цикла является НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа (реакция 12 на рис. 1), которая активируется АДФ и Фн (Hansford, Chappel, 1968; Sacktor, 1970; Zammit, Neusholme, 1976). При изменении Фн в интервале 0—10 мМ скорость окисления пирувата в митохондриях из летательных мышц насекомых вследствие регуляции этого фермента изменяется более чем на порядок (Hansford, Chappel, 1968). При низких концентрациях АДФ_m и Фн скорость протока через изоцитратдегидрогеназу очень мала. Это приводит к накоплению в митохондриях цитрата, который является ингибитором своего собственного образования (Williamson et al., 1973) в цитратсинтазной реакции (реакция 11 на рис. 1). Проток через цикл Кребса уменьшается. Угнетение цитратсинтазы, в свою очередь, приводит к накоплению АцКоА. Одновременное угнетение пируватдегидрогеназы продуктами НАДН_m и АцКоА (Williamson et al., 1973; Wieland, Portenhausser, 1974) прекращает доступ АцКоА в цикл Кребса. Таким образом, стехиометрическая регуляция скоростей дегидрогеназных реакций цикла Кребса уровнем НАДН_m (НАД_m) и аллостерическая регуляция ключевых реакций этой системы посредством АДФ_m, Фн, НАДН_m и цитратом контролируют скорость протока через цикл Кребса, т. е. скорость генерации НАДН.

При возрастании внешней нагрузки последовательное включение изоцитратдегидрогеназы, цитратсинтазы и пируватдегидрогеназы обеспечивает увеличение скорости протока через цикл Кребса (v_{10} на рис. 3, В) и в конечном счете скорости окислительного фосфорилирования в митохондриях. Этому также способствует рост стационарного уровня пирувата (рис. 3, В) — субстрата цикла Кребса, вызванный увеличением скорости гликогенолиза. Стрелка 5 на схеме 1 соответствует регуляции скорости цикла Кребса уровнем пирувата.

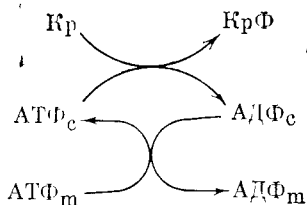
При достижении критических концентраций вторичных регуляторов (АДФ_m, Фн, НАДН_m и др.) прекращается увеличение скорости цикла Кребса в ответ на возрастание АТФазной нагрузки.

Очевидно, что максимальные значения скоростей гликогенолиза и цикла Кребса (v_1 и v_{10} на рис. 3, Б) в зависимости от чувствительности ключевых реакций этих систем к вторичным регуляторам могут достигаться при различных значениях β_3 и не совпадать.

В простейшем случае, при качественном исследовании, в модели ЭМ можно вообще не учитывать аллостерическую регуляцию реакций цикла АДФ_м, Фн, АпКоА, НАДН₁ и (или) цитратом. Линейное увеличение скорости v_{10} (рис. 3, Б) может быть получено на стехиометрическом уровне только за счет увеличения концентраций пирувата и НАД_м.

В митохондриях из сердечных мышц, в которых изоцитратдегидрогеназа является преимущественно НАДФ-зависимым и не аллостерическим ферментом, возможны несколько иные механизмы контроля скорости потока через цикл Кребса, динамически эквивалентные рассмотренному выше. Вместо спаренной регуляции изоцитратдегидрогеназы посредством АДФ и Фн, а цитратсинтетазы — цитратом может быть использовано угнетение цитратсинтетазы посредством АТФ (Дыняник, Темнов, 1977). Возможна и прямая регуляция изоцитратдегидрогеназы уровнем НАДФ (Hansford, Johnson, 1977).

В сердечной и в некоторых скелетных мышцах часть креатинкиназы связана с мембраной митохондрий (Четверикова, 1972; Сакс и др., 1976; Jacobs et al., 1964; Vial et al., 1972) и находится в функциональном сопряжении с транслоказой аденилатов ТАН. При одних и тех же концентрациях Кр и АТФ в цитоплазме скорость синтеза КрФ оказывается выше, если АТФ образуется в митохондриях.



Это может достигаться за счет близости активных центров обоих ферментов, приводящей к локальному повышению АТФ_с у активного центра КК.

Благодаря такому сопряжению до 80% АТФ, образующегося в митохондриях, выходит в цитоплазму в форме КрФ (Saks et al., 1976; Jang et al., 1977), а отношение Кр/КрФ оказывается регулятором скорости окислительного фосфорилирования (стрелка 3 на схеме I).

Скорость транслоказной реакции, как показано выше, зависит от отношения $R_c = [АТФ]_c/[АДФ]_c$. Возможно, что функциональное сопряжение также увеличивает локальную концентрацию АДФ_с у активного центра транслоказы. В этом случае локальное

отношение R_c будет меньше среднего R_c в цитоплазме. Если в отсутствие митохондриальной креатинкиназы (в печени) обменный транспорт аденилатов прекращается при $R_c^0 \sim 50$, то при наличии такого сопряжения (в сердце) это будет достигаться при более высоких R_c^0 .

Таким образом, комплексная регуляция ЭМ (стрелки 1—4 на схеме) обеспечивает увеличение скоростей гликогенолиза (v_1 на рис. 3, Б) и цикла Кребса (v_{10} на рис. 3, Б) в ответ на повышение внешней нагрузки. До тех пор пока это возможно, т. е. пока сохраняется баланс синтеза и распада АТФ, в системе поддерживается высокий стационарный уровень АТФ (рис. 3, А). Диапазон изменения внешней нагрузки, в котором ЭМ поддерживает высокий уровень АТФ, можно назвать диапазоном стабилизации АТФ (Sel'kov, 1975). Вне этого диапазона рост скоростей v_1 и v_{10} (рис. 3, А, 3, Б) прекращается, скорость распада АТФ превышает скорость его синтеза. ЭМ переключается в неактивное низкоэнергетическое состояние (рис. 2, Б), в котором концентрации АТФ_с, АДФ_с и КрФ равны нулю.

При возрастании скорости потока через цикл Кребса увеличивается потребление пирувата в митохондриях (v_{10} на рис. 3, Б). В отсутствие малат-аспаратного Н-транспортного челнока (реакции 16—21 на рис. 1) это должно было бы привести к сильному накоплению НАДН_с и лактата в цитоплазме. Это, в свою очередь, могло бы привести к уменьшению скорости гликогенолиза, так как рост НАДН_с снижает скорость глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (реакция 3 на рис. 1), а накопление лактата приводит к падению рН в цитоплазме. Этого не происходит из-за того, что одновременно с увеличением скоростей гликогенолиза и цикла Кребса возрастает и скорость циркуляции Н-челнока (v_{17} на рис. 4, А), переносящего водород с цитоплазматического НАДН на митохондриальный.

Н-челнок

Важную роль в регуляции скорости циркуляции Н-челнока играют обратимые реакции, катализируемые малатдегидрогеназой (реакции 16 и 20 на рис. 1) и аспаратаминотрансферазой (реакции 17 и 19 на рис. 1). В цитоплазме и в митохондриях обе реакции идут в противоположных направлениях. Скорости малатдегидрогеназной реакции и отношения ОА/МАЛ в цитоплазме и в митохондриях определяются величинами отношений НАДН/НАД в этих компартментах.

При возрастании внешней нагрузки концентрации НАДН в цитоплазме и в митохондриях ведут себя противоположным образом: [НАДН]_с увеличивается, а [НАДН]_м уменьшается (рис. 4, А). Это приводит к тому, что концентрация оксалоацетата в цитоплазме уменьшается (рис. 4, Г), а в митохондриях — увеличивается (рис. 4, Б). Снижение уровня оксалоацетата в цитоплазме

одного из субстратов аспаратаминотрансферазы, в свою очередь, увеличивает скорость синтеза глутамата в цитоплазме (рис. 4, В). Увеличение концентраций малата (рис. 4, Г) и глутамата (рис. 4, В) в цитоплазме активирует транспортные реакции (реакции 18 и 21 на рис. 1) Н-челнока. Экспериментальное измерение одних и тех же метаболитов в цитоплазме и в митохондриях связано с определенными трудностями. При увеличении скорости Н-челнока (рис. 4, А) в модели только суммарная концентрация глутамата на клетку (рис. 4, В) увеличивается. Это позволяет использовать изменение уровня глутамата, как индикатор состояния Н-челнока.

В экспериментах, выполненных на перфузируемом сердце в лаборатории проф. Дж. Вильямсона (Williamson et al., 1976) при увеличении внешней АТФазной нагрузки (давления перфузии), также как и в модели, наблюдается увеличение концентрации глутамата. При введении разобщителей окислительного фосфорилирования уровень глутамата снижается (Williamson et al., 1973). В модели это может соответствовать очень высоким нагрузкам, выводящим систему за пределы диапазона стабилизации АТФ (рис. 3, А и 4, В).

Регуляция скорости Н-челнока уровнями НАДН_c и НАДН_m представлена на схеме 1 стрелками под номером 5. Обратное влияние Н-челнока на гликогенолиз и цикл Кребса обозначено на схеме стрелками под номером 6. Это влияние заключается в том, что высокая активность Н-челнока позволяет поддерживать высокие скорости гликогенолиза (за счет реокисления НАДН_c) и цикла Кребса (за счет увеличения скорости оттока пирувата из гликогенолиза в цикл).

Таким образом, вся система регуляций ЭМ, представленных на схеме 1, направлена на то, чтобы обеспечить соответствие скоростей валовой продукции АТФ и АТФазной нагрузки. Механизм последовательного включения различных стехиометрических и аллостерических связей, контролирующих энергопродукцию, можно было бы назвать каскадным механизмом регуляции ЭМ.

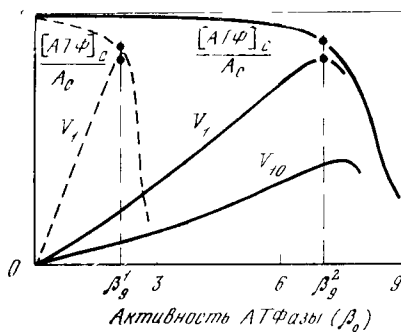
Эффект Пастера

Явление угнетения гликолиза в присутствии кислорода носит название эффекта Пастера (Krebs, 1972). Механизм этого явления легко объяснить, используя кривые стационарной зависимости скоростей гликогенолиза v_1 и цикла Кребса v_{10} , а также концентрации АТФ_c от активности АТФазы (рис. 5).

За один оборот цикл Кребса и Н-челнок генерируют 6 молекул НАДН , окисление которых в дыхательной цепи дает около 18 молекул АТФ. Работая с той же скоростью, гликогенолиз генерирует три молекулы АТФ (рис. 1). Значения параметров в модели выбраны таким образом, что скорость циркуляции в цикле Кребса примерно в два раза меньше скорости гликогенолиза во всем диапазоне изменения АТФазной нагрузки. В этих условиях окислитель-

ное фосфорилирование оказывается в три раза эффективнее гликогенолиза. Скорости обоих процессов зависят от концентрации различных регуляторов: АДФ_c, АДФ, АМФ_c, НАДН, Ф_н и др. При критических значениях концентраций этих регуляторов гликолиз и окислительное фосфорилирование имеют максимальные скорости. Функционируя с максимальными скоростями, обе

Рис. 5. Эффект Пастера и влияние включения окислительного фосфорилирования на скорость гликогенолиза V_1 и концентрацию АТФ_c. Пунктиром показаны кривые, рассчитанные для случая, когда гликогенолиз является единственным источником энергии (отсутствие кислорода). V_{10} — стационарная скорость цикла Кребса в присутствии кислорода



системы вместе дают в четыре раза больше АТФ, чем один гликогенолиз. Поэтому в присутствии кислорода (рис. 5, сплошные линии) диапазон стабилизации АТФ в четыре раза больше, чем при анаэробных условиях (рис. 5, пунктирные линии).

Об эффекте Пастера можно говорить, только рассматривая систему в диапазоне изменения АТФазной нагрузки от 0 до β_g^1 (рис. 5). Вне этого интервала анаэробный гликолиз не может находиться в стационарном состоянии из-за прогрессивного накопления НАДН_c, лактата и снижения рН и, в зависимости от момента измерения, скорость этого процесса в анаэробнозе будет различной.

Литература

- Алиевская Л. Л., Четверикова Е. П. — Биохимия, 1974, 33, с. 440—445.
 Вульфсон Ш. А., Алексахина Н. В. — В кн.: Структура и функция ферментов. М.: Изд-во МГУ, с. 60—82.
 Деркачев Э. Ф., Алексеев В. А., Константинов М. В. и др. — В кн.: Митохондрии. М.: Наука, 1976, с. 136—155.
 Дынник В. В. — В кн.: Цикл трикарбоновых кислот и механизмы его регуляции. М.: Наука, 1977, с. 42—43.
 Дынник В. В., Темнов А. В. — Биохимия, 1977, 42, вып. 6, с. 1030—1044.
 Ньюсхолм Э., Спарт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977.
 Рэкер Э. Биохимические механизмы. М.: Мир, 1967.
 Сакс В. А., Сеппет Э. К., Люблина Н. В. — Биохимия, 1977, 42, с. 579—588.
 Сельков Е. Е., Бонензак Р. — В кн.: Цикл трикарбоновых кислот и механизмы его регуляции. М.: Наука, 1977, с. 27—28.
 Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. М.: Мир, 1977.
 Bergstrom J., Harris R. C., Hultman E., Nordesjö L.-O. — In: Muscle metabolism during exercise/Ed. B. Pernov, B. Saltin. N. Y.: Pergamon Press, p. 341—355.

- Böme G., Hartung K., Kunz W.— In: Tricarboxylic acid cycle and mechanisms of its regulation. Moscow: Nauka, 1977, p. 16—17.
- Borst P.— Biochem. et biophys. acta, 1962, 57, p. 256—262.
- Cederbaum A. I., Lieber C. S., Beattie D. S., Rubin E.— Arch. Biochem. and Biophys., 1973, 158, p. 763—781.
- Garber A., Hanson R. W.— J. Biol. Chem., 1971, 246, p. 589—598.
- Garland P. B., Shephard D., Yates D. W.— Biochem. J., 1965, 97, p. 587—594.
- Hagg S. A., Taylor S., Ruderman N. B.— Biochem. J., 1976, 158, p. 203—210.
- Hansford R., Chappell J. B.— Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1968, 30, p. 643—650.
- Hansford R., Johnson R.— Biochem. J., 1975, 148, p. 389—401.
- Hansford R.— J. Biol. Chemistry, 1977, 252, p. 1552—1560.
- Heldt H. W., Klingenberg M., Milovancev M.— Eur. J. Biochem., 1972, 30, p. 434—440.
- Hultman E., Bergström J., McLennan-Anderson N.— Scand. J. Clin. and Labor. Invest., 1967, 19, p. 55—65.
- Issekutz B., Issekutz A., Nash D.— J. Appl. Physiol., 1970, 29, p. 691—704.
- Jacobs W. E., Lehninger A. L.— J. Biol. Chem., 1973, 248, p. 4803—4810.
- Jennings R. B.— Amer. J. Cardiol., 1969, 24, p. 753—760.
- Kastenschmidt I. I.— In: The physiology and biochemistry of muscle as a Food, 2/Ed. E. J. Brinkley et al. London: Wisc. Press, p. 735—753.
- Krebs E. G.— Curr. Top. Cell. Regul., 1972, 5, p. 99—133.
- Krebs H. A.— Essays Biochem., 1972, 8, p. 1—34.
- Maenpää P. H., Ravid K. O., Kekkonen M. P.— Science, 1968, 161, 3847, 1253—1254.
- Oram J., Bennet S., Neely J. R.— J. Biol. Chem., 1973, 248, p. 5299—5309.
- Peter J. B., Barnard R. J., Edgerton V. R., Gillespie C., Stempel K. E.— Biochemistry, 1972, 11, p. 2627—2633.
- Pette D.— In: Regulation of metabolic processes in mitochondria/Ed. J. M. Tager et al. Amsterdam: Elsevier, p. 28—50.
- Rognstad R., Katz J.— Biochem. J., 1970, 116, p. 483—491.
- Sacktor B.— Adv. Insect. Physiol., 1970, 7, p. 267—347.
- Sahlin K., Harris R. C., Hultman E.— Biochem. J., 1975, 152, p. 173—180.
- Saks V. A., Lipina N. Y., Smirnov V. N., Chazov E. I.— Arch. Biochem. and Biophys., 1976, 173, p. 34—41.
- Scopes R. K.— Biochem. J., 1974, 138, p. 119—123.
- Sel'kov, E. E.— Europ. J. Biochem., 1975, 59, p. 151—157.
- Setlow B., Mansour T. E.— J. Biol. Chem., 1970, 245, p. 5524—5531.
- Sholte H. R.— Biochem. et biophys. acta, 1973, 365, p. 413—427.
- Smith C. M., Nelick S. F.— J. Biol. Chem., 1972, 247, p. 273—284.
- Tornheim K., Lowenstein J. M.— J. Biol. Chem., 1976, 251, p. 7322—7328.
- Vial C., Codinot C., Gautheron D.— Biochimie (Paris), 1972, 54, p. 843—852.
- Wahren J., Alberg G., Felig P., Jorfeld L.— In: Muscle metabolism during exercise/Ed. B. Pernov, B. Saltin. N. Y.: Pergamon Press, p. 189—196.
- Whereat A. F., Orishimo M. W., Nelson J.— J. Biol. Chem., 1969, 244, 6498—6506.
- Wieland O. H., Portenhauser R.— Eur. J. Biochem., 1974, 45, p. 577—588.
- Williamson J. R., Smith C. M., LaNoue K., Bryla B.— In: Energy metabolism and regulation of metabolic processes in mitochondria/Ed. M. A. Mehrlan, R. W. Hanson. N. Y.: Acad. Press, 1972, p. 185—210.
- Williamson J. R., Safer B., LaNoue K., Smith C. M., Walajtys E.— In: Rate control of biological processes/Ed. D. D. Davies Cambridge: Univ. Press, 1973, p. 241—281.
- Williamson J. R., Ford C., Illingworth J., Safer T.— Circul. Res., Suppl. 1, 1976, 38, N 5, 39—48.
- Yang W. C., Geiger T., Bessman P. J.— Biochim. and Biophys. Res. Commun., 1977, 76, 882—887.
- Zammit V. A., Neusholme E. A.— Biochem. J., 1976, 154, 677—687.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОКРАЩЕНИЙ МИОКАРДА

В. Я. Изаков, Г. П. Ясников, В. Н. Крамаренко,
В. С. Мархасин

(Уральский политехнический институт, Свердловск)

Одним из существенных свойств живого является способность совершать механическое движение. На соответствующем уровне организации двигательные функции выполняются отдельными специализированными структурами — мышцами. В основе сокращения мышцы лежит комплекс физико-химических процессов, которые условно можно разбить на две категории. К первой отнесем преобразование химической энергии АТФ в механическую контрактивными белками. В дальнейшем будем считать, что процессы механохимического преобразования происходят в некотором энергетическом конвертере. Вторая категория включает в себя процессы управления энергетическим конвертером. К ним относятся изменение электрического потенциала мембраны под влиянием внешнего стимула, транспорт ионов Ca , активация кальцием контрактных белков. Совместное функционирование энергетического конвертера и системы управления обеспечивает конечный макроскопический эффект — сокращение.

В настоящее время накоплено большое количество данных об ультраструктуре мышцы и отдельных процессах, определяющих мышечное сокращение. Это в первую очередь мембранные процессы, внутриклеточный ионный транспорт, реакции гидролиза АТФ и т. д. Имеющаяся информация позволяет подойти к постановке задачи количественного описания процессов механохимического преобразования энергии в конвертере и в системе управления им, что чрезвычайно важно для разрешения проблемы сократимости. Под сократимостью будем понимать способность мышцы к укорочению и генерации напряжения. В качестве меры сократимости после работ Хилла (1972) приняты максимальная скорость изотонического укорочения под нулевой нагрузкой и максимальная величина изометрического напряжения. Однако для достаточно полного определения контрактного состояния (сократимости) мышцы недостаточно знания внешних механических переменных, а требуется знание внутренних параметров, характеризующих энергетический конвертер и систему управления им. Нахождение пространственно-временной эволюции внутренних переменных составляет основную задачу математического описания сократимости. В частности, решение этой задачи позволит связать внешние

механические переменные с внутренним состоянием конвертора и системы его управления. С точки зрения практических приложений это необходимо для диагностики нарушения системы в целом и ее отдельных элементов, что представляет значительный интерес при заболеваниях сердечной мышцы. Известны многочисленные попытки характеризовать сократимость миокарда в клинических условиях по так называемым индексам (Маршалл, Шеферд, 1972), представляющим собой некоторые эмпирические показатели, косвенно характеризующие функциональное состояние миокарда (Меерсон, 1974). Такие показатели обычно вводятся либо чисто формально, либо на основании некоторых теоретических представлений. Это или давления в полостях сердца, или их производные и интегралы по времени. Ясно, что «индексы сократимости» представляют собой некоторые величины, усредненные по ансамблю внутренних процессов в энергетическом конверторе и его системе управления, и поэтому не могут характеризовать детально их поведения. Таким образом, прогнозирование сократимости на основе «индексов» осуществляется в условиях далеко неполной информации о работе мышцы.

Для описания процессов в мышце, как и в любых аналогичных макроскопических системах, существует два пути: статистическое и термодинамическое описание. Естественно, что в условиях неполной информации о функционировании системы *in vivo*, тем более на молекулярном уровне, в качестве первого шага разумно избрать подход к задаче с позиций представлений сплошной среды методами термодинамики необратимых процессов. Наиболее последовательно и строго такой подход использован в работе П. И. Усика (1973). Однако в его постановке задача содержит большое число феноменологических коэффициентов, подлежащих экспериментальному определению. Современные же методы исследования изолированных полосок мышц позволяют регистрировать лишь некоторые макроскопические величины, такие, как длина, напряжение, теплопродукция и т. д., средние для всего образца. Кроме того, следует отметить чисто математические трудности, возникающие при полном описании процессов в мышце. Для определения полей термодинамических переменных должны использоваться уравнения в частных производных с достаточно сложными краевыми условиями.

Заметим, что аналогичные трудности возникают при решении многих инженерных задач. Это позволяет заимствовать некоторые приемы решения инженерных задач для анализа работы мышцы. Одним из таких подходов является разбиение системы на блоки с последующим моделированием процессов в блоках и их сопряжением на ЭВМ. Таким образом, вполне оправдано использование одномерных реологических моделей мышцы и введение усредненных для данного образца параметров, таких, как напряжение, химическое сродство и т. д. Именно такой подход был избран нами при моделировании процессов сокращений миокарда. Естественно, что предлагаемая в работе математическая модель является

приближенной и позволяет осуществлять лишь качественное предсказание поведения сердечной мышцы. Воспроизводя основные черты сокращений, она позволяет выявить влияние внутренних свойств энергетического конвертора, системы его управления и входных условий на сокращения в различных режимах функционирования. Кроме того, модель весьма полезна при экспериментальных исследованиях. Она позволяет выбрать параметры, подлежащие измерению, а в ряде случаев и наводит на процедуру обработки экспериментальных данных.

Трудности выбора структуры модели, особенно для системы управления энергетическим конвертором, были обусловлены неполнотой информации и наличием нескольких конкурирующих точек зрения на внутриклеточную кинетику ионов Ca .

Энергетический конвертор

Энергетический конвертор представляет собой механохимическую систему, в которой осуществляется прямое преобразование химической энергии в механическую. Процессы, протекающие в нем, сопровождаются выделением тепла. Однако общие изменения температуры при сокращении редко превышают $3 \cdot 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C}$ (Бендолл, 1970), что позволяет считать систему изотермической. Заметим, что в тепловых двигателях также используется химическая энергия топлива, но она сначала превращается в тепло, а затем тепло переходит в механическую работу. Это превращение возможно только при наличии разности температур. Поэтому мышечный конвертор не является тепловым двигателем (Волькенштейн, 1965).

Коэффициент полезного действия (эффективность) конвертора можно определить как отношение внешней работы W_e к общим затратам энергии ΔE :

$$\eta = \frac{W_e}{\Delta E}. \quad (1)$$

Используя первый закон термодинамики

$$Q = \Delta E + W_e, \quad (2)$$

где Q — тепло реактора. КПД можно представить в виде

$$\eta = \frac{W_e}{W_e + Q}. \quad (3)$$

Энергетический конвертор удобно разбить на две подсистемы: химический реактор, где происходит реакция гидролиза АТФ, непосредственно связанная с мышечным сокращением, и механическую систему с определенными реологическими свойствами. Будем считать, что работе химического реактора W_R соответствует механическая энергия, полученная в системе контрактильных белков в результате гидролиза АТФ. Часть этой энергии расходуется на совершение внутренней работы W_i в механической подсистеме.

теме, а часть представляет полезную работу конвертора W_e . Определяя по аналогии с А. Хиллом (1972) КПД химического реактора в виде

$$\eta_R = \frac{W_R}{\Delta E}, \quad (4)$$

где $W_R = W_e + W_i$,
и КПД механической подсистемы

$$\eta_{\text{мех}} = \frac{W_e}{W_R} = \frac{W_e}{W_e + W_i}, \quad (5)$$

представим эффективность всего конвертора как

$$\eta = \frac{W_R}{\Delta E} \cdot \frac{W_e}{W_e + W_i} = \eta_{\text{мех}} \eta_R. \quad (6)$$

Из формулы (6) видно, что для определения эффективности мышц необходимо знать внешнюю, внутреннюю работу и КПД химического реактора. При заданной нагрузке внутренняя работа и, следовательно, $\eta_{\text{мех}}$ полностью определяются реологическими свойствами. Эффективность химического реактора зависит от условий протекания реакции гидролиза АТФ, причем эти условия, в свою очередь, зависят от состояния механической подсистемы и внешней нагрузки. Взаимодействие механической подсистемы и химического реактора, помимо энергетики мышц, определяет и кинетику мышечного сокращения (совместно с управляющей системой).

Действительно, в настоящее время накоплен большой экспериментальный материал, который доказывает, что существует взаимное влияние механических и химических процессов. Внешним проявлением этого влияния является связь между силой P и скоростью укорочения v . Эта связь описывается фундаментальным соотношением А. Хилла (1972)

$$(P + a)(v + b) = \text{const}, \quad (7)$$

где a, b — константы.

На скелетной мышце найдено, что укорочение последовательного элемента составляет всего 2% длины мышцы, поэтому есть все основания связать сила — скорость считать характеристикой собственно контрактильного элемента. На сердечной мышце укорочение последовательного элемента значительно больше — до 10% (Aboot, Gordon, 1975) и, кроме того, имеется параллельный упругий элемент. Поэтому следует ожидать, что в миокарде на кривую сила — скорость, снятую по внешним характеристикам мышцы, должны влиять и реологические свойства. Однако, как показывают экспериментальные данные (Brutsaert, Sonnenblick, 1971), кривая сила — скорость в миокарде не является строго гиперболой, но близка к ней.

Начиная с работ Качальского (Katchalsky, 1969), сделан ряд попыток количественного описания сопряжения механических и химических процессов в энергетическом конверторе методами термодинамики. В работах Блумфилда и др. (Bloomfield et al., 1972) методами классической термодинамики на основе фундаментального уравнения Гиббса показано влияние нагрузки и длины мышцы на сродство реакции гидролиза АТФ. Следующим шагом было привлечение аппарата неравновесной термодинамики для описания кинетики энергетического конвертора. Для этих целей были использованы линейные феноменологические соотношения между скоростями процессов и «силами», порождающими их (Caplan, 1966). В простейшем случае конвертор рассматривается как система, в которой имеется два потока — скорость сокращения v и скорость химической реакции $d\xi/dt$:

$$\begin{aligned} -v &= L_{PP}P + L_{PA}A; \\ \frac{d\xi}{dt} &= L_{AP}P + L_{AA}A, \end{aligned} \quad (8)$$

где A — химическое сродство; L_{PP} , L_{PA} , L_{AP} , L_{AA} — феноменологические коэффициенты.

Из этих уравнений следует, что скорость укорочения зависит не только от нагрузки, но и от сродства химической реакции. В свою очередь, внешняя нагрузка дает вклад в химическую реакцию. Линейные соотношения были использованы для определения констант a и b уравнения Хилла (7). С этой целью была введена

величина $q = \frac{L_{PA}L_{AP}}{L_{PP}L_{AA}}$, характеризующая степень сопряженности

процессов в реакторе; было показано, что она определяет кривизну кривой сила — скорость. Чтобы улучшить соответствие между экспериментом и теорией, ряд авторов (Chaplain, Pfister, 1970) также использовали линейные феноменологические соотношения, но при этом постулировали зависимость L_{AA} от химического сродства A и нагрузки P .

Как уже упоминалось, для описания функционирования мышц необходимо знание ее реологических свойств. Математическое описание реологического поведения любой среды в общем случае сводится к отысканию связи между напряжением, деформацией и временем (Рейнер, 1965). Эта связь может быть представлена дифференциальным уравнением вида

$$a_0\sigma + a_1\frac{d\sigma}{dt} + \dots + a_m\frac{d^m\sigma}{dt^m} = b_0\varepsilon + b_1\frac{d\varepsilon}{dt} + \dots + b_n\frac{d^n\varepsilon}{dt^n}, \quad (9)$$

где $a_0, \dots, a_m$; $b_0, \dots, b_n$ — постоянные коэффициенты, которые определяют механические свойства изучаемого материала; σ — напряжение; ε — деформация.

Для конкретного применения уравнения (9) необходимо экспериментальное определение порядка уравнения и его коэффициентов. Поскольку уравнение (9) является приближенным, обычно ограничиваются невысоким порядком. В этом случае для получения реологического уравнения удобно использовать механические модели, состоящие из упругих, вязких и других элементов.

На основании экспериментального изучения механики скелетных мышц А. Хилл (1972) предложил двухэлементную модель мышцы, состоящую из активного контракильного элемента и пассивного упругого элемента, соединенного с контракильным последовательно. Модельные представления также широко используются при анализе реологических свойств миокарда. Подробный анализ этих моделей проведен Фунгом (Fung, 1971). Он отметил некорректность использования классических моделей Маквелла и Фойта для описания механики активных мышц и показал их эквивалентность для пассивной мышцы. Применительно к активной мышце им показана эквивалентность двух модификаций этих моделей трехэлементной модели Хилла (1972). Последняя модель является наиболее распространенной, причем при описании активной мышцы вместо вязкого элемента VE включается контракильный элемент CE (рис. 1).

Параллельный упругий элемент PE и последовательный упругий элемент SE обычно характеризуются нелинейной связью между напряжением и деформацией. В ряде работ (Маур, Sonnenblick, Stam, 1969) делаются попытки найти структурную основу каждому упругому элементу. Однако следует учитывать, что реологические модели являются чисто функциональными и не обязаны иметь структуры, отвечающие отдельным элементам модели. Это и было подтверждено недавними исследованиями с помощью лазерной дифракции поля деформации в полоске миокарда. Последовательный элемент должен быть включен лишь в модель мышцы, у которой наблюдались концевые эффекты существенного искажения поля деформации при закреплении препаратов (Mueger, Pollack, 1975).

Учитывая сложность математического описания реологических моделей с нелинейными элементами и тот факт, что реологические уравнения вида (9) могут давать нелинейную связь между напряжениями и деформациями (Ферри, 1963), мы исследовали возможности использования реологических моделей линейной вязкоупругости для моделирования сокращений миокарда. Для этих целей было рассмотрено пять простейших линейных четырехэлементных моделей, состоящих из контракильного, двух упругих и одного вязкого элемента. В отличие от модели Хилла вязкий элемент был включен для объяснения эффектов релаксации деформации и напряжения. Предполагалось также, что вязкие свойства сохраняются и при активном состоянии мышцы, а контракильный элемент в состоянии покоя свободно растяжим, так как взаимодействие между актином и миозином отсутствует.

В принципе возможно несколько вариантов расположения вязкого элемента по отношению к трем основным элементам мышцы.

Окончательный вариант был выбран на основании анализа поведения моделей в состоянии покоя и при активации контрактного элемента, что определялось сопряжением механической подсистемы с химическим реактором и системой управления. Подробно этот вопрос будет рассмотрен ниже. В отношении пассивных свойств сделаем следующие замечания. Модель, в которой

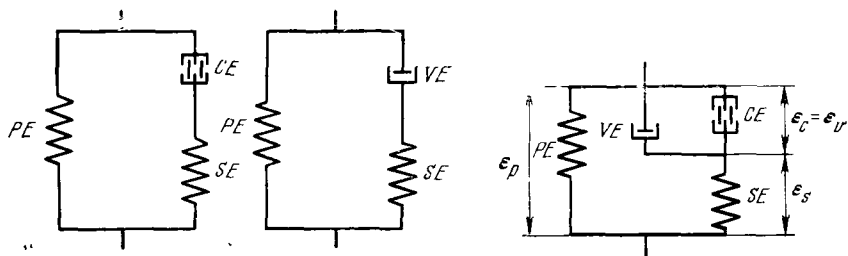


Рис. 1. Две модификации трехэлементной модели А. Хилла (1972)

CE — контрактный элемент, PE — параллельный упругий элемент; VE — вязкий элемент; SE — последовательный упругий элемент

Рис. 2. Реологическая модель миокарда; обозначения см. на рис. 1

вязкий элемент включен параллельно упругому элементу, не описывает мгновенных деформаций при скачках внешней нагрузки. Если вязкий элемент последователен или параллелен последовательной упругости, модель не обладает релаксационными свойствами, так как контрактный элемент свободно растяжим. При включении демпфера последовательно параллельному упругому элементу или последовательно модели Хилла система приобретает свойство текучести. Все рассмотренные варианты противоречат экспериментальным данным.

Таким образом, остановим свой выбор на модели, представленной на рис. 2.

Эта модель не дает реакции на «мгновенную» деформацию контрактного элемента. Поскольку скорость укорочения контрактного элемента намного меньше скоростей налагаемых внешних деформаций, рассмотрение такого случая не представляет интереса.

Для получения конкретного вида реологического уравнения (9) рассматриваемой модели используем основной принцип линейной теории вязкоупругости — принцип суперпозиции деформаций и напряжений (Огibalов и др., 1975). Применяя стандартную процедуру исключения частных деформаций и напряжений на

отдельных элементах модели, получим

$$\frac{d\sigma}{dt} + \frac{1}{\tau_s} \sigma = (E_p + E_s) \frac{d\varepsilon}{dt} + \frac{E_p}{\tau_s} \varepsilon + \frac{\sigma_c}{\tau_s}, \quad (10)$$

где σ_c — напряжение, генерируемое контрактильным элементом; E_p , E_s — модули упругости параллельного и последовательного элементов; $\tau_s = \mu / E_s$; μ — коэффициент вязкости, $d\varepsilon/dt = v$.

Система управления

Хорошо известно (Бендолл, 1970), что активация мышечного сокращения происходит под влиянием ионов кальция. В сердечной мышце при возникновении на поверхностной мембране потенциала действия Ca^{++} из внеклеточной среды через медленный «кальцевый» канал поступает в клетку. Одновременно внутри клетки идет выделение Ca^{++} из специфических структурно-терминальных цистерн и контактного ретикулула. Внешний и внутренний Ca^{++} диффундируют к сократительным белкам миофибрилл. В миофибриллах Ca^{++} связывается со специфическим белком тропонином, который расположен на тонких нитях актина. Считается, что тропонин-кальцевый комплекс активирует взаимодействие актина и миозина, сопровождающееся гидролизом АТФ. Кальций, высвободившийся при распаде актомиозинового комплекса, диффундирует к саркоплазматическому ретикулуму и поглощается им. Поведение кальция в миофибриллах может быть представлено схематически следующей реакцией:



где RCa — комплекс тропонина и кальция концентрации x ; y — концентрация кальция; R — тропонин с концентрацией $(H - x)$; H — концентрация свободного тропонина; k_1 , k_2 — константы образования и распада.

Предполагая, что тропонин представляет собой равномерно распределенные по миофибрилле неподвижные стоки (источники) кальция, запишем уравнения химической кинетики для реакции (11) с учетом диффузии свободного кальция (рис. 3, 1):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1 (H - x) y - k_2 x; \\ \frac{dy}{dt} &= k_2 x - k_1 (H - x) y + D_1 \nabla^2 y, \end{aligned} \quad (12)$$

где D_1 — коэффициент диффузии Ca в миофибрилле; ∇^2 — лапласиан

В межфибрилярном пространстве расположены места поглощения кальция. Для этой области кинетическое уравнение с учетом диффузии имеет вид:

$$\frac{dy}{dt} = -k_3 y + D_2 \nabla^2 y, \quad (13)$$

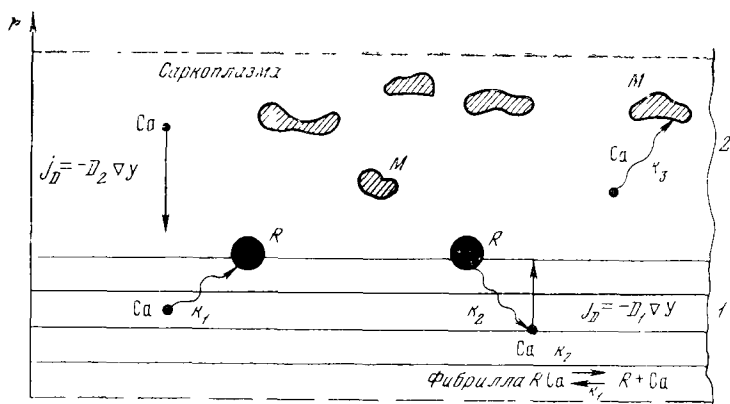


Рис. 3. Схема химических и диффузионных процессов в мышце

1 — зона фибрилл, 2 — межфибриллярное пространство, R — тропонин, M — места поглощения кальция (Ca) — саркоплазматический ретикулум и митохондрии. Стрелками показаны направления движения кальция при диффузии, связывания и освобождения; k_1 , k_2 , k_3 — константы скоростей соответствующих реакций

где D_2 — коэффициент диффузии Ca в саркоплазме; k_3 — константа связывания Ca с ретикулумом.

Система уравнений (12) и (13) в принципе позволяет найти поля концентраций Ca и RCa, а также проанализировать влияние геометрии системы на сокращения сердечной мышцы. Однако из-за сложности решения подобной задачи в качестве первого шага разумно пренебречь диффузионными процессами, т. е. считать, что все реагирующие вещества равномерно распределены по образцу. Поэтому систему уравнений (12) и (13) можно привести к виду

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_1(H - x)y - k_2x; \\ \frac{dy}{dt} &= k_2x - k_1(H - x)y - k_3y + \alpha(t), \end{aligned} \quad (14)$$

где $\alpha(t)$ — функция, описывающая поступление кальция, связанного с потенциалом действия.

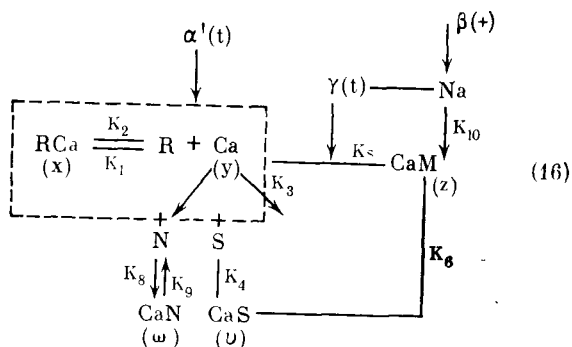
Заметим, что в существующих моделях активации мышцы (Wong, 1972) последняя также рассматривается как гомогенная среда. В уравнениях (14) константы k_1 , k_2 , k_3 могут быть оценены по данным биохимических исследований. Основные трудности связаны с заданием $\alpha(t)$. Это обусловлено тем, что функция $\alpha(t)$ описывает как Ca, который поступает по медленному каналу, так и Ca, выделяющийся из специализированных мест ретикулума. Соотношение между потоком внешнего Ca и производительностью ретикулума зависит от многих факторов и в особенности от частоты сердцебиения, катехоламинов, внеклеточных концентраций ионов.

При моделировании одиночных сокращений функция $\alpha(t)$ задавалась в виде

$$\alpha(t) = \begin{cases} \alpha_m(1 - e^{-ct}), & t < \tau_0; \\ \alpha_m e^{-ct}, & t \geq \tau_0. \end{cases} \quad (15)$$

Соотношений (10), (14) и (15) вполне достаточно для моделирования одиночных сокращений. При ритмических сокращениях сердечной мышцы с изменением частоты стимуляции меняются параметры сокращения, такие, как амплитуда сокращений, время достижения максимума, время расслабления и максимальные скорости укорочения и расслабления (Koch — Weser, Blinks, 1963; Орлов и др., 1971). Считают, что это связано с изменением количества кальция, высвобождающегося из внутриклеточных структур (Изаков, 1974). Высвобождение Са может регулироваться двумя путями: в результате изменения внутриклеточной концентрации натрия при возникновении потенциала действия и за счет процесса рециркуляции ионов Са между ретикулумом и структурами, из которых он высвобождается (Орлов, Изаков, 1971).

Для объяснения влияния частоты на параметры сокращений схема (11) должна быть расширена:



Здесь по сравнению со схемой (11) учтено, что Са, связываясь с белком саркоплазматического ретикулума S, образует комплекс СаS. Предполагается, что СаS с некоторой постоянной времени переходит во внутриклеточный пул СаМ, из которого Са высвобождается под влиянием потенциала действия и ионов натрия. На модели процесс выделения Са и СаМ модулируется некоторой функцией $\gamma(t)$. В настоящее время отсутствуют количественные данные по кинетике высвобождения внутриклеточного кальция. Известно лишь, что суммарное количество высвободившегося кальция пропорционально амплитуде и длительности фиксирующего потенциала (Изаков, 1974), а следовательно, и длительности потенциала действия. При моделировании $\gamma(t)$ выбиралась в виде (15) с таким расчетом, чтобы в первую очередь отразить влияние

потенциала действия на высвобождение Са, причем амплитуда γ_m считалась сложной функцией, зависящей от концентрации натрия и частоты. При возбуждении по быстрому натриевому каналу ионы натрия поступают в клетку и затем медленно выводятся из клетки натриевым насосом. При моделировании ввод натрия задавался ступенчатой функцией $\beta(t)$, а скорость вывода считалась пропорциональной внутриклеточной концентрации ионов натрия u .

Как и при рассмотрении одиночных сокращений (15), вход внешнего кальция задается функцией $\alpha'(t)$. Для построения этой функции могут быть использованы экспериментальные данные по динамике трансмембранного кальциевого тока при уровне фиксирующего потенциала, соответствующего максимальному значению потенциала действия.

При временах инактивации кальциевого тока, существенно больших длительности потенциала действия, $\alpha'(t)$ может быть представлена в виде (15). В этом случае s имеет смысл константы активации проводимости кальциевого канала. Для определения константы α'_m , соответствующей максимальному значению кальциевого тока, может быть использована вольт-амперная характеристика кальциевого канала. Поскольку в физиологических условиях максимальному значению потенциала действия соответствуют величины фиксирующих потенциалов $+10$ — $+20$ мВ, разумно считать, что α'_m пропорциональна кальциевому току, взятому по вольт-амперной характеристике при этих потенциалах.

Так как максимальная величина кальциевого тока зависит от физиологических условий, таких, как внеклеточная концентрация кальция и натрия, концентрации катехоламинов, можно моделировать влияние этих факторов на сокращения, варьируя α'_m , являющуюся параметром в уравнении $\alpha'(t)$. В модели величина α'_m считается не зависящей от частоты стимуляции, так как экспериментально установлено, что максимальное значение кальциевого тока не меняется при изменениях ритма (Mogad, Goldman, 1973). Кроме того, следует отметить, что при временах инактивации, соизмеримых или меньших длительности потенциала действия, функция $\alpha'(t)$ должна иметь вид, отличный от (15).

Из сравнения схемы (11) и (16) следует, что $\alpha(t)$ в схеме (11) представляет собой, по существу, суперпозицию функций $\alpha'(t)$ и $\gamma(t)$.

Наконец, в рассматриваемой схеме цепочка связывания Са с мембранным белком N введена для объяснения изменения длительности потенциалов действия и как следствие — длительности импульсов $\alpha'(t)$ и $\gamma(t)$. Предполагается, что с увеличением концентрации СаN длительность потенциала действия уменьшается. В модели эта цепь отрицательной обратной связи ограничивает импульс, обеспечивающий увеличение внутриклеточной концентрации кальция.

В заключение приведем сравнение предлагаемой нами схемы управления энергетическим конвертором с имеющимися в литературе данными. На наш взгляд, представляют интерес две модели (Mauring, 1971; Kaufman et al., 1974). В первой из них, предложенной для описания зависимости сокращений предсердий морской свинки от ритма, рассматривается система трех пулов, между которыми осуществляется обмен Са. Из внеклеточной среды Са через промежуточный пул поступал к миофибриллам. Постулируется, что под действием этого Са активируется сокращение с амплитудой, пропорциональной количеству поступившего Са. После сокращения Са поступает в саркоплазматический ретикулум, из которого он вновь переходит в промежуточный пул. Особенностью модели является то, что в функционировании промежуточного пула учтены поток Са в пул в покое, при возбуждении и отток Са из этого пула во внеклеточную среду. На основе рассмотрения балансных уравнений анализируются переходные процессы в пулах при изменениях частоты стимуляции, влияние пауз и частоты стимуляции на сокращения.

Во второй модели рассмотрена следующая схема поведения кальция. Внутриклеточная концентрация Са зависит от трансмембранного входа Са и от связанного с потенциалом выделения из внутриклеточных структур. Затем Са обратимо связывается ретикулулом и переводится к местам выделения, откуда часть кальция выводится в межклеточную среду. Предполагается, что амплитуда сокращения пропорциональна внутриклеточной концентрации Са. Модель описывает переходные процессы при изменении частоты стимуляции, влияние пауз, экстрасистол, внезапного укорочения или удлинения потенциалов действия, а также эффект увеличения внеклеточной концентрации ионов Са.

В рассмотренных моделях не учитывается связывания Са с тропонином, изменения длительности потенциалов действия и зависимость выделения внутриклеточного Са от ионов Na. Кроме того, не рассматривается энергетический конвертор и механическая система, а фактически постулируется прямая пропорциональность между внутриклеточной концентрацией Са и амплитудой сокращений.

Сопряжение системы управления с энергетическим конвертором

В результате электронно-микроскопических и рентгеноструктурных исследований (Huxley, 1971) было установлено, что при сокращении мышцы происходит скольжение тонких актиновых нитей относительно толстых нитей миозина. С этим скольжением сопряжена реакция гидролиза АТФ. Однако молекулярный механизм генерации силы при взаимодействии нитей и АТФ еще до конца не выявлен. Обычно сокращение объясняют поведением так называемых мостиков — «голов» молекул миозина. Предполагают, что

при гидролизе АТФ головы миозиновых молекул, связанные с глобулярными молекулами актина, укорачиваются или поворачиваются, вызывая скольжение нитей. Затем они возвращаются в прежнее состояние и цикл повторяется (Podolsky, Nolan, 1972).

Представления, отличные от рассмотренных, были развиты недавно А. С. Давыдовым (1976). Он высказал гипотезу об экситонной природе деформации миозиновых нитей. Проведенные им оценки показали, что энергии, выделившейся при гидролизе АТФ, достаточно для порождения экситонного возбуждения в молекулах миозина. Эти возбуждения вызывают S-образные изгибы миозиновых нитей, под действием которых они перемежаются между нитями актина, подобно змее в узком канале. Эта гипотеза, как и все остальные, требует дальнейшего развития и уточнения.

Представления о циклически работающих мостиках были положены в основу многочисленных феноменологических теорий мышечного сокращения — Хаксли (Huxley, 1957), В. И. Дещевский (1976), Хилл (Hill, 1974) и др. Так, Хаксли (Huxley, 1957) предложил первую математическую модель кинетики мостиков и процесса генерации силы. В дальнейшем были предложены ее различные модификации и дополнения, а также другие кинетические модели (Podolsky, Nolan, 1972; Julian, 1969; White, 1973).

Хотя они разработаны для скелетной мышцы, но в принципе они применимы и к миокарду. Замена модели осциллирующих мостиков на более детальный механизм генерации силы произведена в работе Хаксли (Huxley, 1971), а в рамках термодинамики необратимых процессов поведение мостиков рассмотрел Хилл (Hill, 1968a, b).

Большинство моделей основано на следующих предположениях.

1. Взаимодействие мостика с активными центрами на тонких нитях не зависит от предыстории и состояния соседних мостиков.

2. Сила мышцы равна сумме сил, генерируемых отдельными мостиками.

3. Сила одного мостика является функцией его координаты $\tilde{x}$:

$$P(t) = \int_x n(\tilde{x}, t) p(\tilde{x}) d\tilde{x}, \quad (17)$$

где $P(t)$ — сила, развиваемая мышцей; $p(\tilde{x})$ — сила, генерируемая одним мостиком; $n(\tilde{x}, t)$ — число мостиков в интервале $\tilde{x} - (\tilde{x} + d\tilde{x})$.

Модели сокращения отличаются лишь видом функций $p(\tilde{x})$ и $n(\tilde{x}, t)$.

В большинстве работ предполагается, что вся упругость контрактильного элемента сосредоточена в мостиках и является гуксовой, т. е., что $p(\tilde{x}) = k_x \tilde{x}$.

Для отыскания функций $n(\tilde{x}, t)$ в (17) Хаксли (Huxley, 1971) использовал формализм, аналогичный принятому в химиче-

ской кинетике. Учитывая, что образование и распад актомиозинового комплекса может быть представлен в виде



он записал для $n(\bar{x}, t)$ уравнение

$$\frac{dn}{dt} = f(1 - n) - gn. \quad (19)$$

Константы скорости образования f и распада g мостиков считались функциями $\bar{x}$. Надлежащий подбор функций $f(\bar{x})$ и $g(\bar{x})$ позволил найти аналитические выражения для напряжения, скорости укорочения и высвобождения энергии, которые достаточно хорошо согласуются с измерениями Хилла. Теория Хаксли предсказывает, что число прикрепленных мостиков растет при увеличении силы и уменьшается с увеличением скорости сокращения. В дальнейшем теория Хаксли была усовершенствована Юлианом (Julian, 1969), который ввел функцию активации $\gamma(t)$, отражающую кинетику связывания Са. Он полагал, что $f(\bar{x}) = f'(\bar{x}) \gamma(t)$. Для сердечной мышцы Вонг (Wong, 1972) представил функцию $\gamma(t)$ в виде

$$\gamma(t) \sim (e^{-\alpha t^m} - e^{-\beta t^m}), \quad (20)$$

где α и m — константы.

Для сопряжения работы системы управления и энергетического конвертора рассмотрим энергетику последнего. Запишем фундаментальное уравнение Гиббса для контрактильного элемента мышцы

$$dF = -sdT + \sigma_c d\epsilon_c. \quad (21)$$

В изотермических условиях ($T = \text{const}$) из (21) следует

$$dW_R = -\sigma_c d\epsilon_c = -(dF)_T = -\left(\frac{\partial F}{\partial \epsilon_c}\right)_T d\epsilon_c. \quad (22)$$

Количество свободной энергии АТФ $(dF)_T$, превращенной в работу контрактильного элемента dW_R , пропорционально числу реагирующих мостиков, т. е.

$$(dF)_T = k_n n(t) d\epsilon_c, \quad (23)$$

где k_n — множитель пропорциональности.

Для того чтобы при данной нагрузке энергетический конвертор мог совершать большую работу, нужно, чтобы пропорционально скорости укорочения мышцы v росло число прореагировавших мостиков, т. е. $k_n \sim v$. В соответствии с реакцией (18) концентрация активированного актина $x(t)$, вовлеченного в реакцию, пропорциональна концентрации действующих мостиков $n(t)$. Учитывая, что $k_n \sim v$, а $n(t) \sim x(t)$, уравнение (23) в первом приближении запишем так:

$$(dF)_T = \left(\frac{\partial F}{\partial \epsilon_c} \right)_T d\epsilon_c = h_v v x(t) d\epsilon_c. \quad (24)$$

Однако в этом уравнении скорость укорочения мышцы не может быть произвольной, так как ее значения ограничены соотношением Хилла $v = \text{const}/\sigma$. С учетом этого обстоятельства из уравнений (22) и (24) следует выражение для напряжения, развиваемого контрактным элементом

$$\sigma_c = \left(\frac{\partial F}{\partial \epsilon_c} \right)_T = \frac{k_0 x(t)}{\sigma}. \quad (25)$$

Здесь k_0 есть произведение k_x в уравнении (24) на константу уравнения Хилла. Выражение (25) для σ_c и было использовано в реологическом уравнении (10) при моделировании сокращений.

Наконец, заметим, что из рассмотренных выше уравнений следует $n(t) \sim \sigma_c/v$. Это согласуется с выводами Хаксли и имеющимися экспериментальными данными.

Результаты моделирования сокращений миокарда на ЭВМ

Реологическое уравнение (10) совместно с уравнениями кинетики образования тропонина и динамики свободного Са (14), а также уравнения, описывающие кинетику связывания и высвобождения из внутриклеточных структур, и уравнение механохимического сопряжения (25) образуют полную систему уравнений, описывающую сокращения клеток миокарда в различных режимах работы:

1. $\frac{d\sigma}{dt} + \frac{1}{\tau_s} \sigma = (E_p + E_s) \frac{d\epsilon}{dt} + \frac{E_p}{\tau_s} \epsilon + \frac{\sigma_c}{\tau_s};$
2. $\sigma_c = h_0 x(t) \sigma^{-1};$
3. $\frac{dx}{dt} = h_1 (H - x) y - h_2 x;$
4. $\frac{dy}{dt} = \alpha'(t) + k_2 x - k_1 (H - x) y + k_5 z - k_4 (s - v) y -$
 $- k_8 (N - w) y + k_9 w - h_3 y;$
5. $\frac{dv}{dt} = k_4 (s - v) y - k_6 v;$
6. $\frac{dz}{dt} = k_6 v - h_5 z;$
7. $\frac{dw}{dt} = h_8 (N - w) y - h_9 w;$
8. $\frac{du}{dt} = \beta(t) - k_{10} u;$
9. $\alpha'(t) = \begin{cases} \alpha_m (1 - e^{-t}), & t < \tau_0; \\ \alpha_m (e^{-\tau_0}), & t \geq \tau_0, \end{cases}$

$$\begin{aligned}
 10. \quad k_5 &\equiv \gamma(t) = \begin{cases} \gamma_m(1 - e^{-c_1 t}), & t < \tau_0; \\ \gamma_m e^{-c_2 t}, & t \geq \tau_0; \end{cases} \\
 11. \quad \beta(t) &= \begin{cases} \beta_m(1 - e^{-c_2 t}), & t < \tau_0; \\ \beta_m e^{-c_2 t}, & t \geq \tau_0; \end{cases} \\
 12. \quad \tau_0 &= \tau^{(1)} - k_{11} w^*; \\
 13. \quad \gamma_m &= \gamma_m^{(0)} + \gamma'_m u^*,
 \end{aligned} \quad \left. \vphantom{\begin{aligned} 10. \\ 11. \\ 12. \\ 13. \end{aligned}} \right\} (26)$$

* означает момент прихода стимула

здесь z — концентрация кальция в местах его выделения; v — концентрация кальция в ретикулуме; w — концентрация комплекса кальция в мембране; u — концентрация натрия; s — число мест связывания в ретикулуме; N — число мест связывания в мембране.

Решение системы было реализовано на аналого-цифровом комплексе МН-14 и ЦВМ «Днепр». Моделирование сокращений миокарда было проведено в три этапа: 1) моделирование динамики кальций-тропонинового комплекса; 2) моделирование одиночных изометрических и изотонических сокращений, что имитирует ситуацию, когда применяется низкочастотная стимуляция и влияние предшествующей активности на последующую практически не сказывается; 3) моделирование собственно хроноинотропии. При рассмотрении одиночных сокращений источник кальция не конкретизируется. В случае, когда описывается влияние ритма на сокращения сердца (хроноинотропия), вопрос об источниках Са и его внутриклеточной динамике становится основным. При моделировании хроноинотропии мы рассмотрели два варианта, которые условно названы «сердце с отрицательной хроноинотропией» и «сердце с положительной хроноинотропией». В первом варианте предполагалось, что при увеличении частоты стимуляции имеет место только укорочение потенциалов действия (выполняется уравнение 11 в (26)), а следовательно, и уменьшение длительности кальциевой ступеньки, $\beta(t)$ предполагалась равной нулю. Во втором случае учитывается роль натрия в кальциевом обмене при $\beta(t) \neq 0$. Хроноинотропия исследована при скачкообразных изменениях частоты, так как это делалось в экспериментах на ткани миокарда.

Моделирование образования кальций-тропонинового комплекса

Для решения этой задачи были использованы уравнения 3, 4 и 9 системы (26). При этом полагалось, что k_4, k_5, k_8, k_9 равны нулю, т. е. что система имеет вид (14). Коэффициенты этой системы уравнений были найдены на основе экспериментальных данных по кинетике образования кальций-тропонинового комплекса методом случайного поиска (Растригин, 1971). Для этих целей решение

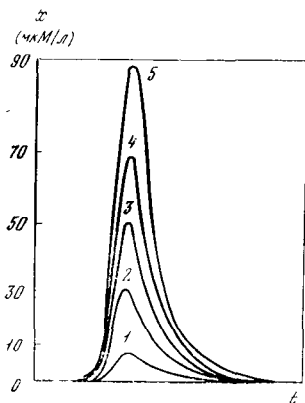


Рис. 4. Изменение во времени концентрации кальций-тропонинового комплекса $x(t)$

Кривые 1, 2, 3, 4, 5 соответствуют значениям $k_1 = 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9$

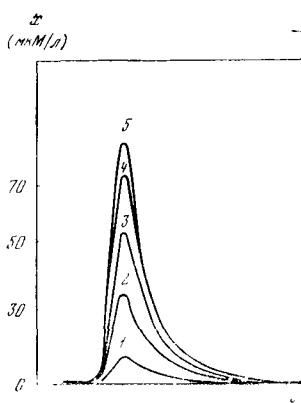
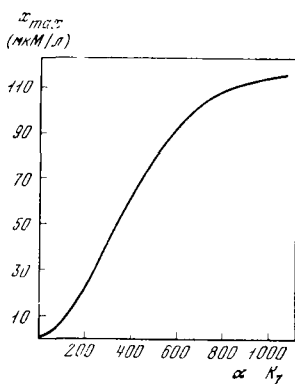


Рис. 5. Влияние параметра H на $x(t)$

Координатные оси, как на рис. 4. Кривые 1, 2, 3, 4, 5 соответствуют значениям $H = 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9$

Рис. 6. Зависимость x_{max} от амплитуды кальциевой ступеньки α_m



системы уравнений (26) осуществлялось методом Рунге—Кутты на ЦВМ М-220. В результате для желудочка лягушки ($t = 15^\circ \text{C}$) коэффициенты имеют следующие значения: $k_1 = 0,3$; $k_2 = 8$; $k_3 = 6$; $H = 0,20$; $\alpha_m = 1,0$; $c = 18$; $\tau_0 = 0,755 \text{ с}$. На рис. 4 представлены графики функции $x(t)$ при различных значениях константы скорости связывания кальция тропонином k_1 . Из рис. 4 видно, что с увеличением k_1 растут амплитуда, скорость нарастания $x(t)$ и длительности фазы релаксации. Рис. 5 иллюстрирует влияние параметра H на характер функции $x(t)$. Видно, что с ростом H растет амплитуда функции, а следовательно, в соответствии с уравнением 2 системы (26), должна расти сила, генерируемая контрактильным элементом. Это согласуется с широко распространенным мнением, что растяжение вследствие изменения перекрытия толстых и тонких нитей увеличивает силу сокращения за счет роста числа свободных центров связывания кальция. Увеличение длительности фазы релаксации, скорости нарастания $x(t)$, а следовательно, скорости сокращения также согласуется с имеющимися экспериментальными данными (Brut-

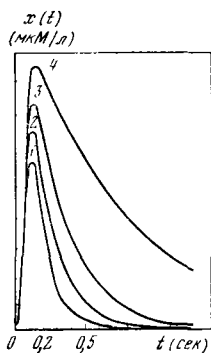
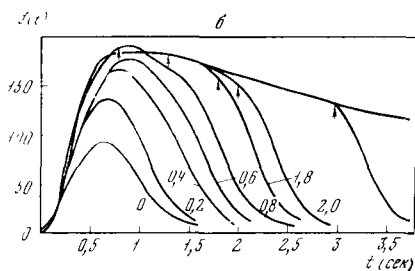
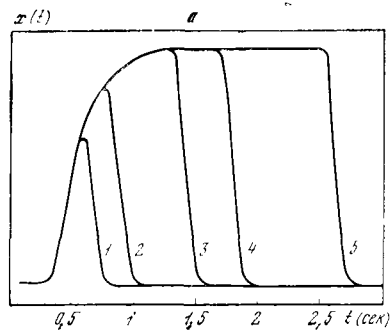


Рис. 7. Влияние длительности кальцевой ступеньки (потенциала действия) на концентрацию кальций-тропонинового комплекса (а) и напряжение (б) при изометрических сокращениях

а — кривые 1, 2, 3, 4, 5 соответствуют длительностям кальцевой ступеньки $\tau_0 = 0,3; 0,5; 1,0; 1,5; 2,5$ с; б — кривые изменения напряжения $f(t)$ (мг) при изометрических сокращениях желудочка лягушки. Цифры над кривыми — длительность деполяризующих воздействий; стрелки — моменты выключения тока

Рис. 8. Влияние коэффициента оттока кальция на $x(t)$

Кривые 1, 2, 3, 4 соответствуют значениям $h_s = 3,0; 5,0; 0,3; 0,1$

saert, Sonnenblick, 1971). Вид функции $x_{\max} = x_{\max}(H)$ воспроизводит известную зависимость между амплитудой сокращений и длиной препарата (физиологический диапазон закона Франка — Старлинга). Влияние количества кальция, поступающего к миофибриллам, на вид функции $x(t)$ представлено на рис. 6. В нашей модели амплитуда кальциевого импульса задается величиной коэффициента α_m в уравнении 9 системы (26). Из рис. 6 видно, что увеличение α_m приводит к росту амплитуды, скорости нарастания $x(t)$ и увеличению длительности релаксации. Аналогичные закономерности наблюдаются, когда изометрические сокращения осуществляются в гиперкальциевых растворах (Sonnenblick, 1962). Связь $x_{\max}$ с α_m подобна зависимости силы изометрического сокращения от концентрации внеклеточного кальция.

Моделирование влияния длительности потенциалов действия на сокращения представлено на рис. 7. Здесь же для сравнения даны результаты экспериментов по влиянию деполяризующих толчков тока на кинетику сокращений, которые получены в условиях фиксации тока в сахарозном мостике. Из рис. 7 видно, что влияние τ_0 хорошо имитирует действие деполяризующих толчков тока на амплитуду и временной ход сокращений. Длительность потен-

диалов действия через изменение количества активатора, поступающего в клетку, определяет амплитуду и длительность сокращений. Некоторые расхождения результатов модели и эксперимента при длительных фиксирующих толчках тока связаны с дефектами фиксации (утечка тока и поляризация электродов).

На рис. 8 представлено влияние коэффициента k_3 , который характеризует отток Са из поля реакции. Уменьшение k_3 приводит к тем же эффектам, которые наблюдаются при гипертрофии без недостаточности (Меерсон, 1971). Увеличение амплитуды сокращений и замедление фазы релаксации отмечается в начальные фазы развития гипертрофии. Резко затянутая фаза релаксации наблюдается и при сердечной недостаточности, однако амплитуда сокращений в этом случае подавлена.

Моделирование одиночных сокращений

Для моделирования одиночных сокращений использовались уравнения (1) — (4) и (9) системы (26) при условии $k_4 = k_5 = k_8 = k_9 = 0$. Значения модулей упругостей E_p и E_s были получены путем линеаризации соответствующих экспериментальных зависимостей в окрестности рабочей точки, что соответствует длине, обеспечивающей максимум кривой Франка — Старлинга. Величина μ была найдена по постоянной времени процесса релаксации напряжения при изменении длины нестимулированной мышцы $\mu = \tau E_p E_s / (E_p + E_s)$. Найденные значения коэффициентов равны $E_p = 3$, $E_s = 1$, $\tau_s = 0,1$ с.

Основной задачей моделирования было выявление влияния реологических коэффициентов на форму изометрических и изотонических сокращений и на фундаментальное соотношение Хилла сила — скорость. Кроме того, было исследовано влияние на соотношение сила — скорость коэффициентов функции активации k_1 , H , τ_0 , α_m . Из кривых на рис. 9 видно, что рост параметра $\tau_s = \mu / E_s$ приводит к увеличению длительности сокращения и уменьшению амплитуды изометрических сокращений.

При изотонических сокращениях также происходит увеличение длительности и уменьшение амплитуды, но последнее незначительно. Величина модуля E_p не влияет на форму и амплитуду изометрического сокращения. В изотоническом режиме длительность сокращения не зависит от E_p , а амплитуда падает с его ростом.

Зависимость сила — скорость была получена на модели двумя известными способами. При первом способе использовался переход от изометрического режима к изотоническому в тот момент, когда напряжение на последовательном упругом элементе превышало величину начального напряжения. При втором способе переход от изометрического режима к изотоническому осуществлялся в один и тот же момент времени под грузом, меньшим преднагрузки. Кривые сила — скорость, полученные первым и вто-

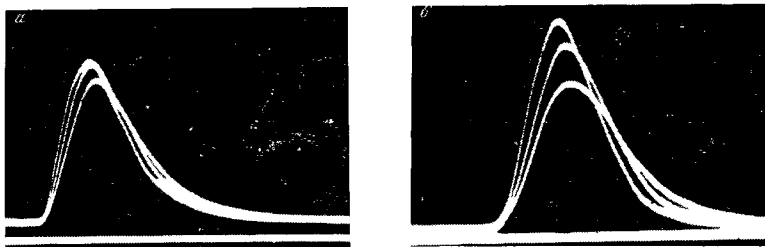


Рис. 9. Изометрические (а) и изотонические (б) сокращения, полученные при моделировании
Кривые соответствуют различным τ_s

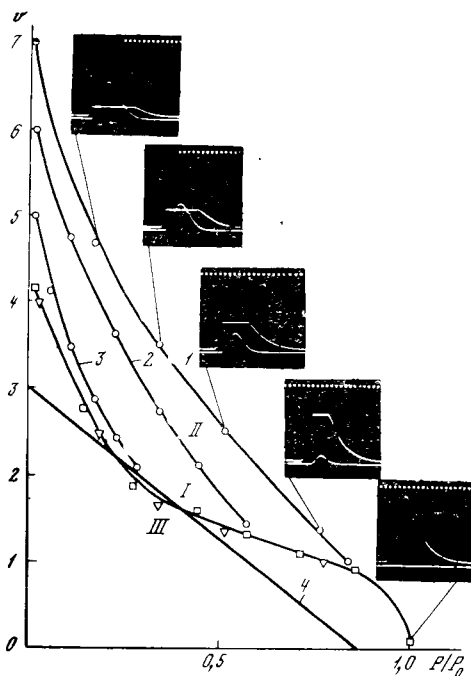


Рис. 10. Кривые сила—скорость

P — нагрузка; P_0 — максимальная изометрическая сила; v — скорость укорочения в относительных единицах. На осциллограммах верхние кривые — сила, нижние — укорочение. Мышцы высвобождаются в моменты: 1 — $0,8 P_0$; 2 — $0,6 P_0$; 3 — $0,25 P_0$; 4 — пассивная мышца; I — постизотонические сокращения; II — быстрое высвобождение; III — разности между 1, 2, 3, 4

рым способом, представлены на рис. 10. Они хорошо согласуются с экспериментальными данными, приведенными в работах Зонненблика (Sonnenblick, 1962). Максимальная скорость $\dot{\epsilon}_{\max}$ изотонического сокращения, снятая методом быстрого высвобождения, значительно больше, чем при снятии первым способом. Разница в величинах $\dot{\epsilon}_{\max}$ связана с дополнительным вкладом в изотоническое сокращение остаточного напряжения последовательного упругого элемента, т. е. из-за влияния преднагрузки. Изотоническое укорочение при быстром высвобождении груза развивается под влиянием силы контрактильного элемента и разницы

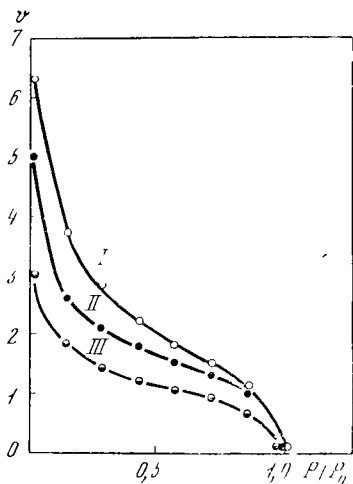


Рис. 11. Влияние параллельной упругости на соотношение сила — скорость

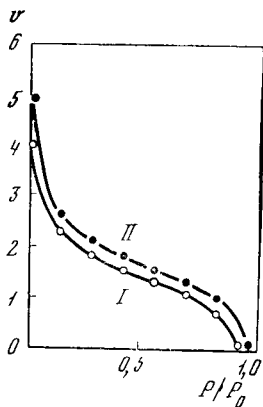
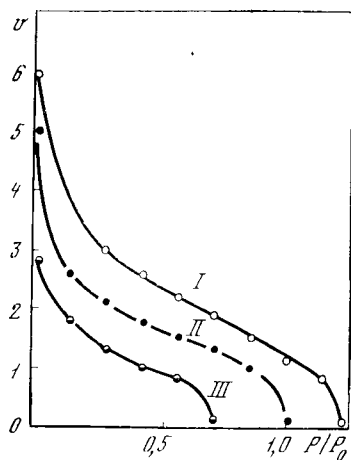
Обозначения см. на рис. 10

Рис. 12. Влияние k_1 на соотношение сила—скорость

Обозначения см. на рис. 10. I — $k_1 = 0,6$, II — $k_1 = 0,4$, III — $k_1 = 0,2$

Рис. 13. Влияние амплитуды кальцевой ступеньки α_m на соотношение сила—скорость

Обозначения см. на рис. 10. I — $\alpha_m = 0,8$, II — $\alpha_m = 1$



напряжения между равной преднагрузкой и грузом, под которым происходит укорочение. Вклад последовательного упругого элемента легко оценить по зависимости $\dot{\epsilon}_{|t=0} = f(\Delta\sigma)$ и по уравнению

$$\tau_s(E_p + E_s)\frac{d\epsilon}{dt} + E_p\epsilon = -\sigma.$$

Уменьшение τ_s приводит к увеличению максимальной скорости укорочения и небольшому увеличению максимальной изометрической силы (см. рис. 9). На рис. 11 показано влияние величины E_p на кривые сила — скорость. Видно, что уменьшение модуля упругости последовательного элемента ведет к росту $\dot{\epsilon}_{\max}$. Максимальная изометрическая сила σ_0 не зависит от E_p .

Влияние коэффициента k_1 на кривую сила — скорость показано на рис. 12. Как следует из представленных данных, при увеличении k_1 зависимость сила — скорость сдвигается вверх и вправо с одновременным увеличением σ_0 и $\dot{\epsilon}_{\max}$. Известно, что увеличение

концентрации кальция приводит к росту и максимальной изометрической силы, и максимальной скорости укорочения (Маршалл, Шеферд, 1972; Sonnenblick, 1962). Это явление хорошо имитируется увеличением амплитуды кальциевой ступеньки α_m (рис. 13).

Изучение влияния начальной длины на кривую сила — скорость привело к выводу, что и P_0 и максимальная скорость укорочения мышцы возрастают по мере увеличения исходного растяжения (Brutsaert, Sonnenblick, 1971). Это совпадает с влиянием параметра H на σ_0 и $\dot{\epsilon}_{\max}$ в нашей модели. Вопрос о различиях в сократимости предсердий и желудочков из одного сердца до сих пор не решен (Изаков, 1974). Предполагается, что эти различия во многом связаны с длительностью потенциала действия, следовательно, и со временем, в течение которого осуществляется поступление Са к тропонину (Изаков, 1974). Если это так, то при прочих равных условиях кривая сила — скорость должна зависеть от длительности кальциевой ступеньки τ_0 . Моделирование привело к выводу, что τ_0 влияет на кривую сила — скорость только в случае, если высвобождение производится в поздние фазы укорочения. Тогда с ростом τ_0 возрастает лишь σ_0 . Суммируя сказанное, отметим, что модель в целом воспроизводит известные в литературе инотропные влияния на связь сила — скорость.

Моделирование хроноинотропии миокарда

В сердцах большинства теплокровных и холоднокровных животных с увеличением частоты сила сокращений увеличивается. В предсердиях и желудочках рыб, черепах, крыс наблюдается обратная картина — отрицательная хроноинотропия. Предполагается, что падение силы сокращений с увеличением частоты стимуляции связано с укорочением длительности потенциалов действия. Это, в свою очередь, должно вести к уменьшению длительности кальциевой ступеньки τ_0 . На рис. 14 представлены кривые $x(t)$ при различных режимах стимуляции после паузы (с нулевых начальных условий), ступенчатые переходы с одной частоты стимуляции к другой. Из рис. 14 следует, что модель хорошо воспроизводит основные хроноинотропные явления. К их числу относятся:

- 1) лестница Вудворса — падение силы сокращений в ряду сокращений после паузы;
- 2) уменьшение длительности фазы укорочения с ростом частоты стимуляции;
- 3) преходящее увеличение тонуса при высоких частотах стимуляции;
- 4) вид переходных процессов при сменах частоты стимуляции — от высоких к низким и от низких к высоким.

Параметр H не влиял на данные явления. Это совпадает с отсутствием влияния начальной длины на хроноинотропные эф-

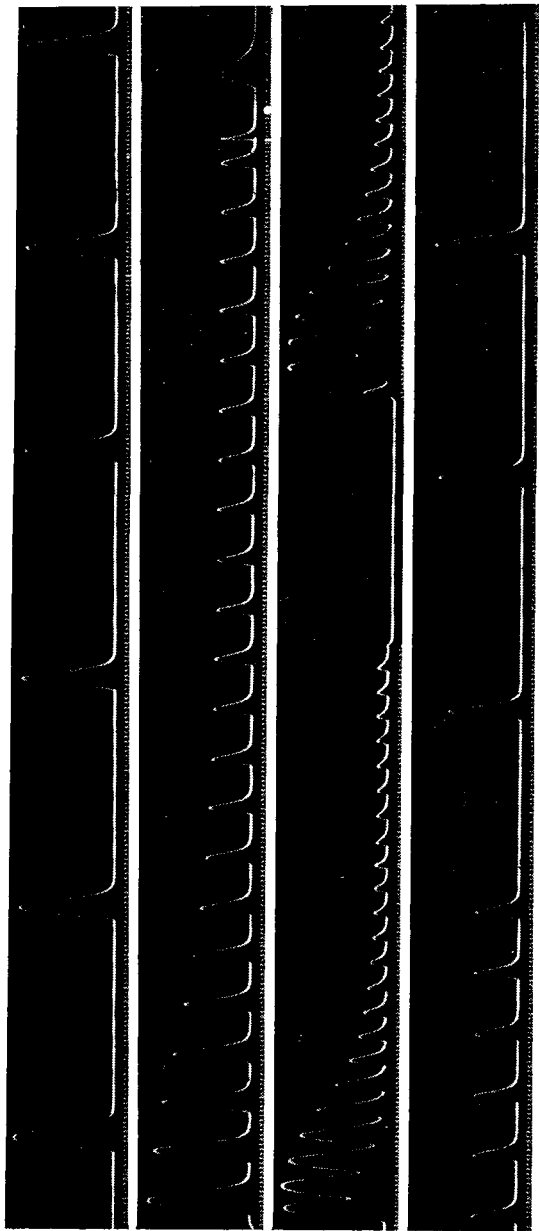


Рис. 14. Моделирование
разных режимов хрононо-
тропи

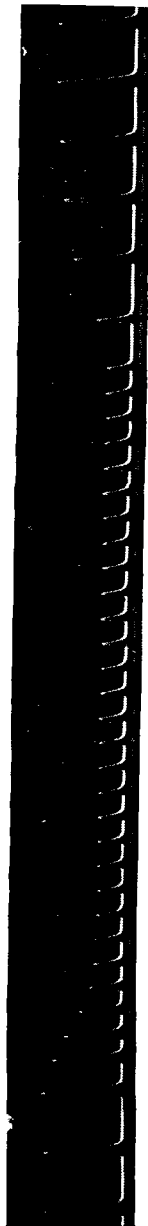
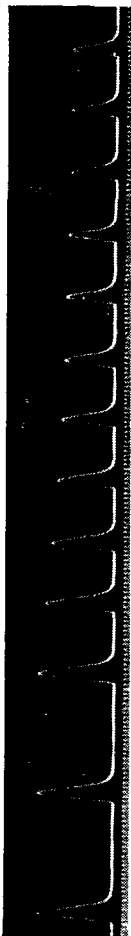


Рис. 15. Моделирование переходных процессов при изменении I_3

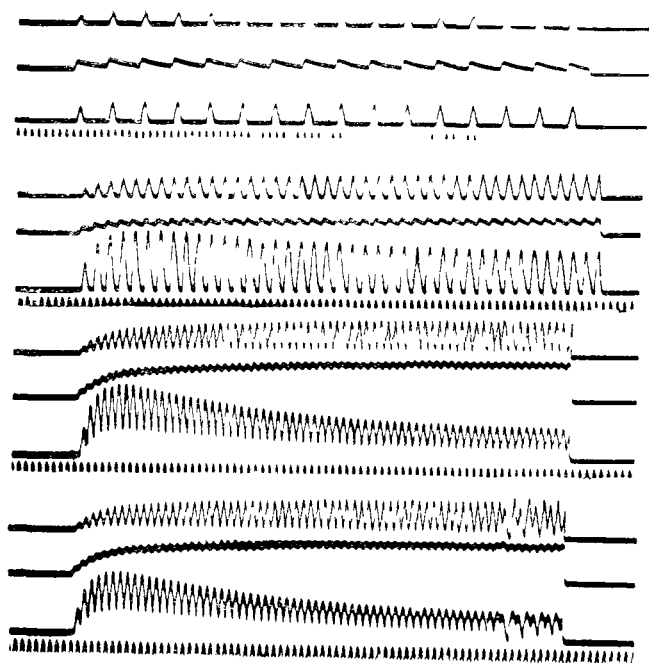


Рис. 16. Моделирование переходных процессов в сердце желудочка лягушки

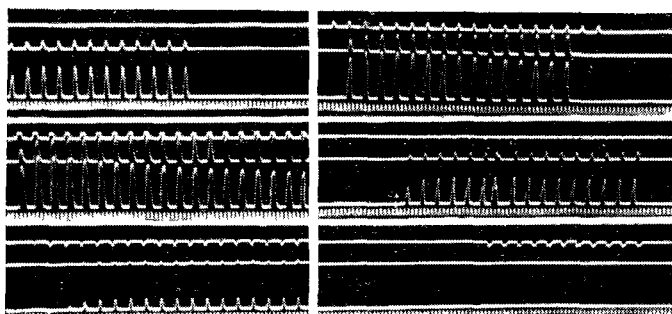


Рис. 17. Моделирование влияния деполяризующих толчков на сокращения работающего сердца

фекты в миокарде. Переходные процессы при уменьшении k_3 приведены на рис. 15. Следует отметить, что при уменьшении константы оттока k_3 возрастает крутизна отрицательной лестницы, особенно при высоких частотах стимуляции. Этому сопутствует альтерация силы сокращений и резкое возрастание тонуса сокращений. При моделировании положительной хронотропии считалось, что $\beta(t) \neq 0$. Модель, помимо самих хронотропных эффектов, хорошо воспроизводит действие толчков деполяризующего тока как на одиночные сокращения, так и на эффекты, возникающие при ритмической стимуляции (рис. 16, 17).

В заключение отметим, что предложенная модель сокращений сердечной мышцы, описываемая системой уравнений (26), достаточно хорошо воспроизводит как одиночные изометрические и изотонические сокращения, так и их последовательности. Модель воспроизводит ряд хорошо известных физиологических закономерностей сердечной мышцы. Это прежде всего фундаментальное соотношение Хилла между силой и скоростью укорочения, различные виды хронотропных реакций, зависимость сокращений от длительности потенциалов действия и внеклеточной концентрации кальция и др. Вероятно, можно считать, что основные постулаты модели являются верными. Среди недостатков модели наиболее существенным, на наш взгляд, является отсутствие в явном виде соотношения Франка — Старлинга. Однако, как было выявлено при моделировании, эта закономерность, во всяком случае, для изометрических сокращений может быть учтена соответствующей вариацией параметра H . Дальнейшее усовершенствование модели должно идти по пути учета более тонких деталей структуры и поведения мышцы.

Литература

- Бендолл Дж. Мышцы, молекулы и движение. М.: Мир, 1970.
 Волькенштейн М. В. Молекулы и жизнь. М.: Наука, 1965.
 Давыдов А. С. — В кн.: Биофизика и биохимия мышечного сокращения. М.: Наука, 1976, с. 254—257.
 Дещеревский В. И. — В кн.: Биофизика и биохимия мышечного сокращения. М.: Наука, 1976, с. 247—254.
 Изаков В. Я. — В кн.: Клеточные механизмы регуляции сократимости миокарда. Свердловск, 1974, с. 28—87.
 Маршалл Р., Шеферд Д. Функция сердца у здоровых и больных. М.: Медицина, 1972.
 Мерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. М.: Наука, 1971.
 Огибалов П. М., Ломакин В. А., Кишкин Б. П. Механика полимеров. М., Изд-во МГУ, 1975.
 Орлов Р. С., Изаков В. Я. — Усп. физиол. наук, 1971, 2, с. 3—23.
 Орлов Р. С., Изаков В. Я., Кеткин А. Т., Плеханов И. П. Регуляторные механизмы клеток гладкой мускулатуры и миокарда. Л.: Наука, 1971.
 Растринин Л. А. Случайный поиск с линейной тактикой. Рига: Зинатне, 1971.

- Рейнер М. Реология. М.: Наука, 1965.
- Усик П. И.— ПММ, 1973, 37, вып. 3, с. 448—458.
- Ферри Д. Вязкоупругие свойства полимеров. М.: ИЛ, 1963.
- Хилл А. Механика мышечного сокращения. М.: Мир, 1972.
- Aboot B., Gordon D. G. Circ. Res., 1975, 36, N 1, p. 1—7.
- Bloomfield M. E., Gold L. D., Reddy R. V., Katz A. I., Moreno A. H.— Circul. Res., 1972, 30, p. 520—534.
- Brutsaert D. L., Sonnenblick E. H.— Cardio. Res., 1971, Suppl. 1, p. 18—33.
- Captan S. R.— J. Theor. Biol., 1966, 11, p. 63—74.
- Chaplain R. A., Pfister E.— Acta biochim. et biophys. Acad. sci. Hung., 1970, 5(3), p. 349—363.
- Fung J. C.— J. Biomech., 1971, 4, p. 289—295.
- Hill T. L.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, 61, p. 98—105.
- Hill T. L.— Progr. Biophys. and Mol. Biol., 1974, 28, p. 269—340.
- Hill T. L., White G. M.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, 61, p. 889—896.
- Huxley A. F.— Progr. Biophys., 1957, 7, p. 255—318.
- Huxley A. F.— Proc. Roy. Soc. London, B, 1971, 178, p. 131—149.
- Huxley A. F., Simmons R. M.— Nature, 1971, 233, p. 533—538.
- Julian F.— Biophys. J., 1969, 9, p. 547—570.
- Katchalsky A.— In: «Biology and physical sciences», 1969, p. 267—298.
- Kaufman R. L. et al.— J. Mol. and Cell Cardiol., 1974, 6, p. 543—559.
- Koch-Weser J., Blinks J. R.— Pharmacol. Rev., 1963, 15, p. 601—652.
- Krueger J. W., Pollack G. H.— J. Physiol., 1975, 251, p. 627—643.
- Manring A., Hollander B.— Biophys. J., 1971, 11, p. 483—501.
- Morad M., Goldman Y.— Progr. Biophys. and Mol. Biol., 1973, 27, p. 259—317.
- Podolsky R. J., Nolan A. C.— In: Contractility of muscle cells and related processes. N. Y., 1972, p. 247—260.
- Sonnenblick E. H.— Fed. Proc., 1962, 21, p. 975—990.
- Sonnenblick E. H., Stam A. C.— Ann. Rev. Physiol., 1969, 31, p. 647—674.
- White D. C., Thorson J.— Progr. Biophys. and Mol. Biol., 1973, 27, p. 175—258.
- Wong A. Y.— J. Biomech., 1972, 5, p. 107—117.

АСИМПТОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОГО СЛУЧАЯ ВЫРОЖДЕНИЯ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ РЕЖИМОВ СИСТЕМ С ДВУМЯ СУЩЕСТВЕННЫМИ ПЕРЕМЕННЫМИ

Ю. М. Апонин

(Научно-исследовательский вычислительный центр АН СССР, Пушкино)

В последние годы заметно повысился интерес к исследованиям экстремальных условий существования биохимических, экологических, технологических и другого рода систем. Для настоящего времени характерны интенсивное воздействие производственной деятельности человечества на окружающую среду, очень большие нагрузки на организм самого человека, попытки оптимального управления природными и искусственными экосистемами. В связи с этим становится актуальной задача оценки пределов, например, внешних воздействий на организм или изменений в окружающей среде, за которыми наступают необратимые нарушения (гибель или перерождение системы). Такие оценки возможны в результате наблюдения состояния системы при различных внешних воздействиях. Дело в том, что, несмотря на сложность объекта, его поведение в критической ситуации имеет вполне определенную кинетику. Причем выяснение и исследование возможных типов этой кинетики представляет собой чисто математическую задачу, которая решается в общем виде вне связи с данным конкретным объектом (Молчанов, 1975).

Поэтому если при внешнем воздействии в поведении системы проявляются свойства, характерные для одного из типов кинетики в критической ситуации, то это значит, что система выводится в некоторые экстремальные условия, при которых вырождается наблюдаемый режим ее работы. В связи с этим важно знать асимптотические особенности вырождения различных режимов работы системы. Используя асимптотику, можно вовремя устранить внешнее воздействие, выяснить характер вырождения, не вводя систему в критический режим, а затем уже решать вопрос о целесообразности выведения системы в обнаруженные экстремальные условия.

Исследование асимптотических особенностей различных типов вырождения можно также провести чисто математически в общем виде. В частности, при рассмотрении колебательного режима, например предельного цикла на фазовой плоскости, задача сводится к асимптотическому исследованию способов вырождения предельного цикла.

В данной статье приводятся результаты асимптотического исследования одного из наиболее типичных случаев вырождения предельного цикла — вырождения в петлю сепаратрисы. Обсуждаются возможности применения этих результатов для оценки величины экстремального воздействия на систему, которое приводит к вырождению такого типа.

Признаки вырождения

Рассмотрим систему двух обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \alpha), \quad (1)$$

где $x = (x^1, x^2)$, $F = (F^1, F^2)$, α — скалярный параметр.

Пусть система (1) имеет устойчивый предельный цикл. В данном случае изменение параметра α рассматривается как воздействие на систему, результатом которого является соответствующее изменение предельного цикла (его периода, геометрической формы и т. п.).

Изменяясь, предельный цикл может вырождаться при критическом значении параметра $\alpha = \alpha_0$ и исчезнуть совсем. Предположим для определенности, что предельный цикл существует при $\alpha < \alpha_0$, а при $\alpha > \alpha_0$ предельного цикла нет. Таким образом, как только воздействие α превысит пороговое значение $\alpha = \alpha_0$, система погибает или перерождается (на фазовой плоскости происходит переход к другому устойчивому предельному циклу или положению равновесия). Значения параметра $\alpha < \alpha_0$, близкие к α_0 , соответствуют экстремальным условиям.

Особенности изменения колебаний при вырождении предельного цикла в петлю сепаратрисы показаны на рис. 1—3, где $\alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3 < \alpha_0$. Вдали от критического значения параметра (рис. 1) переменные x^1 и x^2 совершают периодические колебания, форма которых определяется конкретным видом системы (1). При значениях параметра $\alpha = \alpha_2, \alpha_3$, близких к критическому значению $\alpha = \alpha_0$, типичным является следующее явление (рис. 2, 3). Колебание за один период происходит в две фазы с длительностями τ_1 и τ_2 соответственно.

Причем в течение времени τ_1 переменные x^1, x^2 практически остаются постоянными, и все изменения в системе происходят только во второй фазе. Форма колебаний во второй фазе и ее длительность стремятся к определенному пределу при $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$, который определяется конкретным видом системы (1). Длительность же первой фазы колебаний, т. е. величина τ_1 , стремится к бесконечности.

Указанные особенности изменения колебаний легко объясняются при рассмотрении предельного цикла на фазовой плоскости (рис. 4—6). Дело в том, что система (1) имеет положение рав-

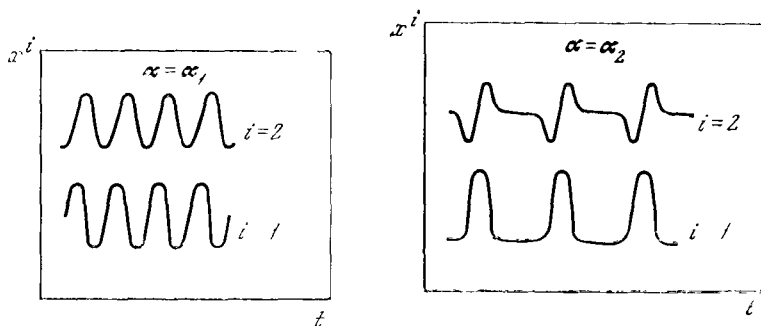


Рис. 1. Изменения переменных x^1, x^2 во времени при $\alpha = \alpha_1 < \alpha_0$

Рис. 2. Изменения переменных x^1, x^2 во времени при $\alpha = \alpha_2 > \alpha_1, \alpha_2 < \alpha_0$

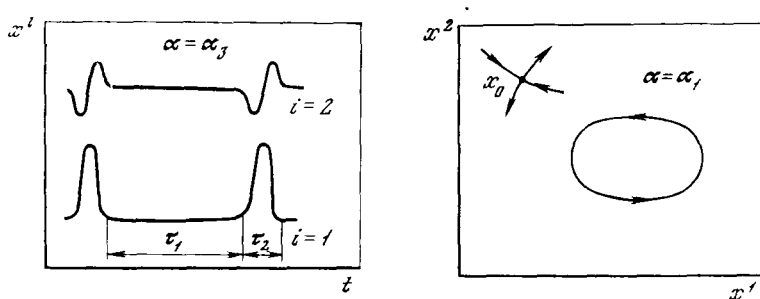


Рис. 3. Изменения переменных x^1, x^2 во времени в экстремальных условиях $\alpha = \alpha_3 > \alpha_2, \alpha_3 < \alpha_0$

Рис. 4. Фазовая плоскость системы (1) при $\alpha = \alpha_1$

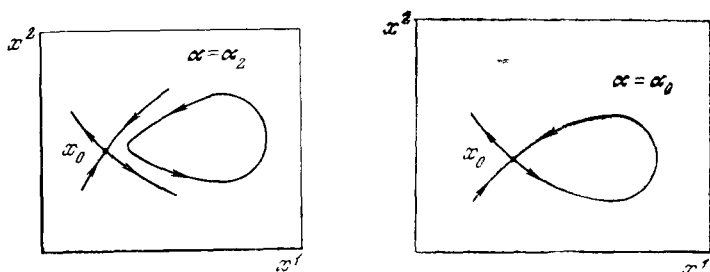


Рис. 5. Фазовая плоскость системы (1) при $\alpha = \alpha_2$

Рис. 6. Фазовая плоскость системы (1) при $\alpha = \alpha_0$

новесия $x = x_0(\alpha)$ типа седла. При стремлении $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$ седло x_0 приближается к предельному циклу. В результате на предельном цикле появляется сильно искривленный участок, который проходит в малой окрестности точки x_0 . Скорость движения по этому участку мала, чем и объясняется наличие первой фазы колебаний. Наконец, при $\alpha = \alpha_0$ точка x_0 «садится» на предельный цикл и цикл вырождается в петлю сепаратрисы седла $x_0(\alpha_0)$. При $\alpha > \alpha_0$ сепаратрисы седла $x_0(\alpha)$, совпадавшие в случае $\alpha = \alpha_0$, расщепляются, но предельного цикла уже нет (рис. 7).

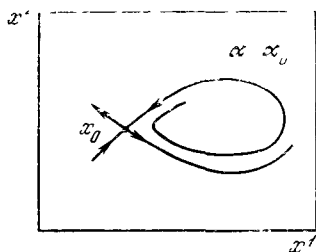


Рис. 7. Фазовая плоскость системы (1) при $\alpha > \alpha_0$

Таким образом, рассматриваемый случай вырождения имеет следующие признаки: а) периодические изменения в системе сводятся к чередованию состояний активности и покоя; б) длительность τ_1 состояния покоя возрастает до бесконечности при $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$, соответственно возрастает и период колебаний; в) минимальная скорость движения по циклу стремится к нулю, а максимальная кривизна — к бесконечности при $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$.

Асимптотические формулы и их применение для оценки величины экстремального воздействия

Перечисленные выше признаки вырождения можно обнаружить экспериментально, наблюдая систему при разных внешних воздействиях. Эти признаки должны служить своего рода сигналом, указывающим на то, что воздействие на систему близко к предельно допустимому, что при усилении воздействия возможно нарушение наблюдаемого режима работы системы и даже ее гибель. В такой ситуации желательно по результатам наблюдений найти значение величины экстремального воздействия $\alpha = \alpha_0$. С этой целью можно использовать асимптотические формулы, например, для периода предельного цикла.

Пусть $T = T(\alpha)$ — период предельного цикла, $v = v(\alpha)$ — минимальная скорость движения по циклу. При $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$

¹ Исследование петли сепаратрисы системы вида (1) проведено Дюлаком (Dulac, 1923). Задача о рождении предельного цикла из петли сепаратрисы рассматривается в работах А. А. Андропова и Е. А. Леоновича (1937, 1959). Подробное изложение этого вопроса содержится в монографии

имеют место асимптотические формулы ¹

$$T(\alpha) = a \ln \frac{1}{\alpha_0 - \alpha} + T_0 + O(\varepsilon^\nu); \quad (2)$$

$$v(\alpha) = b(\alpha_0 - \alpha)^\gamma + O(\varepsilon^{\gamma+\nu}), \quad (3)$$

где a, b, γ, ν, T_0 (4)

есть постоянные, первые четыре из которых положительны; $1/2 < \gamma < 1$; $\varepsilon = \alpha_0 - \alpha$. Существуют явные выражения для постоянных (4). В частности,

$$a = \frac{1}{\lambda}, \quad \gamma = \frac{\mu}{\lambda + \mu};$$

$$v = \begin{cases} \frac{\mu}{\lambda} - 1, & \text{если } \frac{\mu}{\lambda} \leq \frac{1 + \sqrt{5}}{2}; \\ \frac{\mu}{\lambda + \mu}, & \text{если } \frac{\mu}{\lambda} > \frac{1 + \sqrt{5}}{2}, \end{cases}$$

где $\lambda, -\mu$ есть собственные числа матрицы $\partial F / \partial x(x_0(\alpha_0), \alpha_0)$; $0 < \lambda < \mu$. Однако для вычисления этих постоянных необходимо знать конкретный вид правой части уравнения (1), т. е. необходимо иметь математическую модель изучаемого объекта. Если же такая модель отсутствует, то в формулах (2) и (3), помимо величины α_0 , неизвестными являются также и постоянные (4). Тем не менее и в этом случае формулы (2) и (3) можно использовать для оценки величины предельно допустимого воздействия $\alpha = \alpha_0$.

В качестве примера рассмотрим некоторые возможности применения формулы (2). Пусть экспериментально при значениях параметра $\alpha = \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ получены следующие значения периода колебаний $T_k = T(\alpha_k)$, $k = 1, 2, 3$. Для определенности будем считать, что $\alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3$. Если при указанных значениях параметра α обнаружены признаки вырождения, рассмотренные в предыдущем параграфе, то, пренебрегая величинами более высокого порядка малости, мы вправе записать следующие соотношения:

$$\begin{cases} T_1 = -a \ln(\alpha_0 - \alpha_1) + T_0; \\ T_2 = -a \ln(\alpha_0 - \alpha_2) + T_0; \\ T_3 = -a \ln(\alpha_0 - \alpha_3) + T_0. \end{cases} \quad (5)$$

Эти равенства можно рассматривать как систему уравнений с неизвестными α_0, a, T_0 , подчиненными условиям $\alpha_0 > \alpha_3, a > 0$. Исключая из (5) неизвестные a и T_0 , получим уравнение для α_0 :

$$\frac{T_3 - T_1}{T_2 - T_1} = \frac{\ln \frac{\alpha_0 - \alpha_1}{\alpha_0 - \alpha_3}}{\ln \frac{\alpha_0 - \alpha_1}{\alpha_0 - \alpha_2}}. \quad (6)$$

А. А. Андропова и др. (1967). Асимптотическое исследование вырождения предельного цикла в петлю сепаратрисы приводится в работе Ю. М. Апонына (1976).

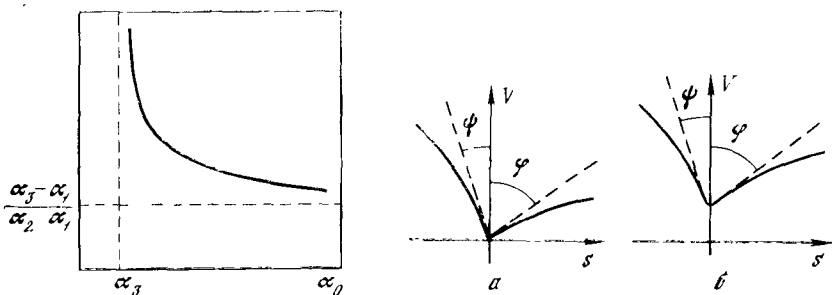


Рис. 8. График правой части уравнения (6) как функции от α_0

Рис. 9. График скорости движения на предельном цикле в зависимости от длины дуги s при $\alpha = \alpha_0$ (а) и при $\alpha < \alpha_0$ (б)

Правая часть этого уравнения как функция от α_0 монотонно убывает с ростом α_0 , график этой функции изображен на рис. 8. Отсюда нетрудно заключить, что уравнение (6) имеет решение в промежутке $(\alpha_3, +\infty)$ тогда и только тогда, когда

$$\frac{T_3 - T_1}{T_2 - T_1} > \frac{\alpha_3 - \alpha_1}{\alpha_2 - \alpha_1}. \quad (7)$$

Условие (7) заведомо выполняется, если измерения периода проводились вблизи вырождения. Корень уравнения (6) как раз и дает приближенное значение предельно допустимого воздействия α_0 . Таким образом, после проведения необходимых измерений оценка величины α_0 сводится к простой вычислительной задаче решения уравнения (6) относительно α_0 .

В приведенной схеме вычисления величины α_0 требуется проводить измерения периода колебаний при трех различных воздействиях на систему $\alpha = \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$. Теперь мы рассмотрим другую схему, для реализации которой не требуется измерений величины T_3 .

Принимая во внимание равенство $a = 1/\lambda$, из первых двух уравнений системы (5) находим

$$\alpha_0 = \alpha_1 + \frac{\alpha_2 - \alpha_1}{1 - e^{\lambda(T_1 - T_2)}}. \quad (8)$$

Для вычисления α_0 по этой формуле необходимо знать собственное число λ . Приведем построение, позволяющее оценить числа λ и μ .

Рассмотрим предельный цикл заданной системы при $\alpha = \alpha_2$. Пусть x_m — точка, в которой скорость V движения по циклу равна своему минимальному значению, s — длина дуги на предельном цикле, отсчитываемая от точки x_m в направлении движения. Имеем $V = V(s)$, $V(0) = v(\alpha_2)$. В пределе при $\alpha_2 \rightarrow \alpha_0 \rightarrow 0$ график функции $V = V(s)$ имеет вид, изображенный на рис. 9, а.

В точке $s = 0$, $V = 0$ этот график имеет две касательные (на рис. 9, а они изображены пунктиром), образующие углы φ и ψ с осью ординат. Можно показать, что

$$\lambda = \operatorname{ctg} \varphi, \quad \mu = \operatorname{ctg} \psi. \quad (9)$$

Если $\alpha_2 < \alpha_0$, то график функции $V = V(s)$ имеет нулевую касательную в точке $s = 0$, $V = V(0)$. Однако если α_2 близко к α_0 , то этот график (см. рис. 9, б) сохранит особенности своего предельного положения. В частности, в окрестности начала координат график будет иметь сильно искривленный участок, который при практическом построении заменится углом. Следовательно, построив график функции $V = V(s)$ при $\alpha = \alpha_2$, можно приближенно найти углы φ , ψ и вычислить λ , μ по формулам (9).

Таким образом, λ вычисляется в результате указанного выше построения, проведенного при $\alpha = \alpha_2$, т. е. для оценки α_0 можно воспользоваться формулой (8).

Формулу (3) также можно использовать для оценки α_0 . Например, если $v_1 = v(\alpha_1)$, $v_2 = v(\alpha_2)$, $v_3 = v(\alpha_3)$, то для α_0 получается уравнение

$$\frac{\ln \frac{v_1}{v_3}}{\ln \frac{v_1}{v_2}} = \frac{\ln \frac{\alpha_0 - \alpha_1}{\alpha_0 - \alpha_3}}{\ln \frac{\alpha_0 - \alpha_1}{\alpha_0 - \alpha_2}},$$

которое аналогично уравнению (6). Если же ограничиться только двумя измерениями минимальной скорости: v_1 и v_2 , то получим

$$\alpha_0 = \alpha_1 + \frac{\alpha_2 - \alpha_1}{1 - \left(\frac{v_2}{v_1}\right)^\gamma}, \quad (10)$$

где γ выражается через собственные числа λ , $-\mu$. Можно также воспользоваться условием $1/2 < \gamma < 1$. Тогда из (10) получим такую оценку:

$$\alpha_1 + \frac{\alpha_2 - \alpha_1}{1 - \left(\frac{v_2}{v_1}\right)^2} < \alpha_0 < \alpha_1 + \frac{\alpha_2 - \alpha_1}{1 - \frac{v_2}{v_1}}.$$

Однако при использовании формулы (3) возможны трудности, вызванные большой относительной погрешностью измерения величин v_1 , v_2 , v_3 (они практически равны нулю). Поэтому применение формулы (2) является более обоснованным.

Рассмотренный здесь случай вырождения колебательного режима является широко распространенным явлением. Свойство неограниченности периода колебаний (см. формулу (2) при $\alpha \rightarrow \alpha_0 - 0$) можно использовать как одно из возможных объяснений большой величины периода автоколебаний в некоторых биохимических системах (Сельков, Созинов, 1969). Уже простейшая математическая модель гликолитической системы ферментов

(Сельков, 1967) допускает возможность такого рода вырождения (Сельков, 1972). Появление на предельном цикле участка, проходящего вблизи седлового положения равновесия, приводит к эффектам, с которыми нельзя не считаться. Для экосистем с трофической структурой наличие такого участка означает, что численность определенных популяций в экосистеме остается на низком уровне в течение длительного времени, что практически приводит к гибели этих популяций (Алексеев, 1976а, б). Наконец, инженерные потребности расчета полосы захвата в системах фазовой автоподстройки частоты непосредственно приводят к задаче вычисления значения параметра α , при котором предельный цикл вырождается в петлю сепаратрисы (Фазовая синхронизация, 1975).

Литература

- Алексеев В. В. Математическая теория биологических процессов. Калининград, 1976а.
- Алексеев В. В. — Усп. физиол. наук, 1976б, 120, № 4, с. 648—676.
- Андронов А. А., Леонтович Е. А. — Учен. зап. Горьков. ун-та, 1937, вып. 6, с. 3—24.
- Андронов А. А., Леонтович Е. А. Математический сборник, 1959, 48 (90), № 3 с. 335—376.
- Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон И. И., Майер А. Г. Теория бифуркаций динамических систем на плоскости. М.: Наука, 1967.
- Анопин Ю. М. Асимптотические формулы для предельного цикла при рождении из петли сепаратрисы. ВИНТИ, деп. № 3028—76. Пущино, 1976.
- Молчанов А. М. — В кн.: Математическое моделирование в биологии. М.: Наука, 1975, с. 133—153.
- Сельков Е. Е. — В кн.: Бионика: Моделирование биосистем. Киев, 1967, с. 99—101.
- Сельков Е. Е. Математический анализ механизма одночастотных колебаний гликолитических интермедиатов: Автореф. канд. дис. Пущино, 1972.
- Сельков Е. Е., Созинов Л. А. Стабильные циркадные ритмы как свойства клеточных популяций. ВИНТИ, деп. № 1230—69. Пущино, 1969.
- Фазовая синхронизация. М.: Связь, 1975.
- Dulac H. Sur les cycles limits. — Bull. Soc. Math. France, 1923, 51, p. 45—188.

АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛОЖНЫХ СТАЦИОНАРНЫХ ТОЧЕК ДВУМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ

Ф. С. Березовская

(Научно-исследовательский вычислительный центр
АН СССР, Пущино)

Постановка задачи

Настоящая работа посвящена описанию метода исследования сложной изолированной стационарной точки, не являющейся центром или фокусом, системы двух дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= P(x, y); \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y).\end{aligned}\tag{1}$$

Примеры таких точек приведены на рис. 1.

Поясним, откуда возникла задача. Для этого напомним некоторые определения. Обозначим $A = \begin{pmatrix} P_x & P_y \\ Q_x & Q_y \end{pmatrix}$.

Стационарную точку $O(0, 0)$ называют простой, если $\det A(0, 0) \neq 0$,

и сложной в противном случае. Если $\operatorname{Re} \lambda(A) \neq 0$, то простая точка — грубая и поведение траекторий в ее окрестности описывается линеаризацией системы (1). Среди всех возможных стационарных точек грубые составляют наиболее общий класс. Однако в системах, зависящих от параметров при некоторых их значениях, как правило, появляются сложные стационарные точки (рис. 1). Чем больше параметров содержит система, тем более вырожденные случаи приходится рассматривать. Для приложений, в частности для математического моделирования в биологии, биохимии, экологии, именно многопараметрические системы представляют особый интерес. Обычно правые части такой системы разлагаются в ряды. В качестве параметров модели выступают коэффициенты этих рядов, так как они отражают свойства среды, в которой моделируемый объект функционирует.

Таким образом, возникновение в системе (1) при некоторых значениях параметров сложных стационарных точек соответствует существенному изменению поведения объекта при изменении свойств среды. Часто в таких случаях экспериментальное изучение объекта довольно затруднительно (соответствующие примеры имеются в экологии). Поэтому исследование сложных стационарных

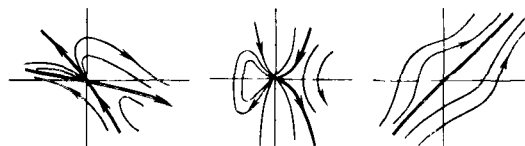


Рис. 1. Примеры сложных стационарных точек

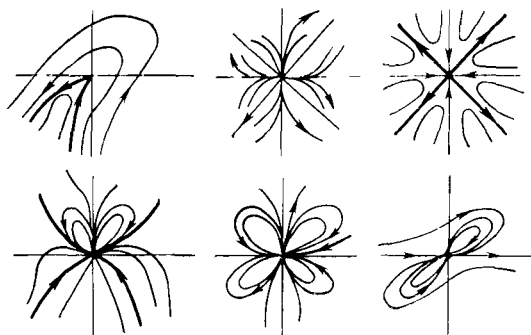


Рис. 2. Варианты секторов

а — седловой (гиперболический);
б — узловой (параболический);
в — эллиптический



нарных точек математической модели оказывается весьма полезным (Молчанов, 1975).

Впервые достаточно полное изучение свойств сложных точек было проведено М. Фроммером (1941). Метод Фроммера обосновывался и обобщался в работах И. С. Куклеса (1957), А. Д. Брюно (1973) и некоторых других авторов. Алгоритм, предлагаемый в настоящей работе, основывается на выделении систем в некотором смысле общего положения. Это позволило существенно упростить исследование и реализовать указанный алгоритм в виде программ для ЭВМ «МИР-2» (Березовская, Крейцер, 1975).

Перейдем к постановке задачи. Пусть известно, что изолированная стационарная точка не является центром или фокусом. Тогда ее окрестность может быть разбита на секторы трех различных типов (рис. 2): параболический (узловой), гиперболический (седловой) и эллиптический (Андронов, 1966).

Задача исследования состоит в следующем.

1. Найти, на сколько секторов с разным поведением траекторий разбивается окрестность точки.

2. Найти границы между секторами. Точнее, указать главный член асимптотического разложения соответствующей кривой в виде $y = \varphi(x)$ или $x = \psi(y)$.

3. Перечислить асимптотики всех траекторий, входящих в точку в узловом и эллиптическом секторах.

Правые части системы (1) будем считать полиномами. Если они не полиномы, но отношение $P(x, y)/Q(x, y)$ рационально, то заменой независимой переменной всегда можно получить систему, у которой правые части полиномы. В случае, когда P и Q — произвольные гладкие функции, их следует разложить в ряд Тэйлора в окрестности стационарной точки или аппроксимировать полиномами. При этом необходимое число членов разложения или сте-

пень аппроксимирующего полинома будет зависеть от сложности этой точки.

Постановка задачи и ряд важных для ее решения идей принадлежат А. М. Молчанову.

Многоугольник Ньютона

Рассмотрим функцию $\Phi(x, y) = \sum \varphi_{\mu\nu} x^\mu y^\nu$, где μ, ν — целые неотрицательные числа, вещественные коэффициенты $\varphi_{\mu\nu} \neq 0$. Нанесем на координатную плоскость (m, n) множество точек $\mathfrak{M} = \{(\mu, \nu)\}$ — показателей степеней функции Φ .



Рис. 3. Многоугольник Ньютона (на рисунке выделен)

Многоугольником Ньютона в точке O функции $\Phi(x, y)$ назовем часть выпуклой линейной оболочки множества $\mathfrak{M}$, видимую из начала координат $\tilde{O}$, у которой ни одно ребро не параллельно координатным осям (рис. 3).

Запишем теперь правые части системы (1) в виде

$$P(x, y) = \sum p_{\mu\nu} x^\mu y^{\nu-1}, \quad Q(x, y) = \sum q_{\mu\nu} x^{\mu-1} y^\nu \quad (p_{\mu\nu}^2 + q_{\mu\nu}^2 \neq 0)$$

и составим функцию $F(x, y, a) = -ayP(x, y) + xQ(x, y) = \sum f_{\mu\nu}(a)x^\mu y^\nu$, где $f_{\mu\nu}(a) = -ap_{\mu\nu} + q_{\mu\nu}$ (здесь a — произвольное число).

Многоугольником Ньютона L системы (1) в точке O называется многоугольник Ньютона в точке O функции $F(x, y, a)$, взятой для тех значений a , при которых $f_{\mu\nu}(a) \neq 0$.

Пронумеруем вершины L : $R^0(\mu_0, \nu_0), \dots, R^n(\mu_n, \nu_n)$ так, чтобы $\mu_0 < \mu_1 < \dots < \mu_n$. Обозначим ребра многоугольника через $\Gamma^1, \dots, \Gamma^n$: ребро Γ^i имеет вершинами точки R^{i-1} и R^i . Точки $R_j^i(\mu_j^i, \nu_j^i)$ на ребре Γ^i упорядочим таким образом, чтобы $\mu_j^i < \mu_{j+1}^i$ ($j = 0, \dots, n_i$). Тогда точка R_0^i совпадает с верхней вершиной R^{i-1} ребра Γ^i , а точка $R_{n_i}^i$ совпадает с нижней вершиной ребра Γ^i .

Вершины R^0 и R^n назовем граничными, если соответственно $\mu_0 = 0$ и $\nu_n = 0$. Вершины, не являющиеся граничными, будем называть внутренними.

¹ Можно привести определение многоугольника Ньютона, не зависящее от системы координат (см., например, Березовская, 1975, 1978; Брюно, 1973).

Сопоставим каждому ребру $\Gamma^i \in L$ показатель $\alpha_i = (\mu_i - \mu_{i-1})/(\nu_{i-1} - \nu_i)$. Числа $\alpha_i = \alpha(\Gamma^i)$ назовем показателями 1-го рода системы (1).

Вводя дополнительно $\alpha_0 = 0$ и $\alpha_{n+1} = \infty$, имеем $\alpha_0 < \alpha_1 < \dots < \alpha_{n+1}$. Каждой точке $R(\mu, \nu) \in \mathfrak{M}$ поставим в соответствие показатель

$$\beta(R) = \begin{cases} q_{\mu\nu}/p_{\mu\nu}, & \text{если } p_{\mu\nu} \neq 0; \\ \infty, & \text{если } p_{\mu\nu} = 0. \end{cases}$$

Числа $\beta_i = \beta(R^i)$ назовем показателями 2-го рода системы (1).

Пусть $\tilde{\mathfrak{M}} \subseteq \mathfrak{M}$ — подмножество множества $\mathfrak{M}$. Ограничением системы (1) на множество $\tilde{\mathfrak{M}}$ называется система, полученная из (1) отбрасыванием всех членов, показатели которых не лежат в $\tilde{\mathfrak{M}}$.

Нам понадобятся ограничения системы (1) на ребра Γ^i ($i = 1, \dots, n$) многоугольника L . Правые части этих ограничений будем обозначать через $P^{\alpha_i}(x, y)$, $Q^{\alpha_i}(x, y)$. Кроме того, будут использоваться ограничения функции $F(x, y, a)$ — функции $F^{\alpha_i}(x, y, a) = -ayP^{\alpha_i}(x, y) + xQ^{\alpha_i}(x, y)$, которые строятся с помощью полиномов $P^{\alpha_i}(x, y)$ и $Q^{\alpha_i}(x, y)$.

Нахождение асимптотик

Траектории системы (1), стремящиеся к O при $t \rightarrow \infty$ или $t \rightarrow -\infty$ и отличные от самой точки, будем называть O -траекториями.

При формулировании постановки задачи было сказано, что исследуемая точка не является центром или фокусом. Эффективный способ проверки того, удовлетворяет ли точка этим требованиям, дает следующая теорема.

Теорема 1. 1. Всякая O -траектория системы (1) либо является спиралью¹, либо входит в O с определенной касательной. Если хотя бы одна O -траектория — спираль, то все O -траектории — спирали в некоторой окрестности точки, т. е. O — фокус.

2. Для того чтобы в изолированную стационарную точку траектории входили с определенной касательной, достаточно выполнения одного из условий:

а) многоугольник Ньютона системы состоит из одной вершины (1, 1);

б) хотя бы один из полиномов $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i)$ имеет хотя бы один ненулевой действительный корень, который не являлся бы корнем полинома $P^{\alpha_i}(1, u)$ ($i = 1, \dots, n$);

¹ O -траекторию называют спиралью, если при $|t| \rightarrow \infty \sup |x(t)/y(t)| \rightarrow \infty$, $\sup |y(t)/x(t)| \rightarrow \infty$.

в) один из полиномов $F^{\alpha_n}(1, u, \alpha_n)$, $F^{\alpha_1}(v, 1, \alpha_1)$ имеет нулевой корень¹.

Изолированную стационарную точку O , не являющуюся центром или фокусом, будем называть нормальной, если все O -траектории тривиальны ($x = 0, y = 0$), или имеют степенные асимптотики

$$y = kx^\gamma + o(x^\gamma), \quad x > 0; \quad y = k(-x)^\gamma + o(x^\gamma), \quad x < 0. \quad (2)$$

Здесь вещественное $k \neq 0$ — коэффициент, положительное γ — показатель асимптотики.

Замечание. Определение нормальности применимо и для простых стационарных точек ($\det A \neq 0$). Так, грубая точка O системы $\dot{x} = x, \dot{y} = x + ay$ перестает быть нормальной при $a = 1$. Фазовые траектории в этом случае имеют вид $y = x \ln cx$.

Следующая теорема показывает, что большинство стационарных точек нормальны, т. е. класс систем, нормальных в точке, достаточно широк.

Теорема 2. (Березовская, 1976).

Для того чтобы изолированная стационарная точка O системы (1), не являющаяся центром или фокусом, была нормальной, достаточно выполнения одного из следующих условий:

а) для всех внутренних вершин R^i многоугольника Ньютона системы в точке $\beta_i \neq \alpha_i, \beta_i \neq \alpha_{i+1}$;

б) если для некоторого $i = 1, \dots, n$ $\alpha_i = \beta_i, \alpha_i = \beta_{i-1}$, то $\alpha_i = \beta(R^i)$ ($j = 1, \dots, n_i$).

Алгоритм отыскания степенных асимптотик содержится в следующей теореме.

Теорема 3. (Березовская, Крейцер, 1976).

1. Если система (1) имеет O -траекторию с асимптотикой (2), то показатель γ этой асимптотики совпадает с одним из показателей 1-го или 2-го рода.

2. Для того чтобы в формуле (2) γ совпадало с показателем 1-го рода α_i , необходимо, чтобы коэффициент k являлся корнем полинома $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i)$, и достаточно, чтобы, кроме того, одновременно $P^{\alpha_i}(1, k) \neq 0$.

Если $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i) \neq 0$, то система имеет лишь конечный набор асимптотик с показателем α_i . В противном случае они образуют семейство $y = c |x|^{\alpha_i} + o(|x|^{\alpha_i})$.

3. Для того чтобы γ совпадало с показателем 2-го рода β_i ($i = 0, \dots, n$), необходимо и достаточно выполнения одного из следующих условий:

а) вершина R^i внутренняя и $\alpha_i < \beta_i < \alpha_{i+1}$;

¹ Если какой-нибудь полином, фигурирующий в теореме, обращается в тождественный нуль, то корнем его будет любое действительное число.

² Если вершина R^n внутренняя и $\beta_n = \infty$, то условия теоремы нарушены: $\beta_n = \alpha_{n+1}$.

б) $\alpha_i = \beta_j^i$ для всех $j = 0, \dots, n_i$ ($\alpha_{i+1} = \beta_i^{i+1}$; $j = 1, \dots, n_i$).

Траектории с показателем β_i всегда образуют семейство $y = c |x|^{\beta_i} + o(|x|^{\beta_i})$. c — произвольная константа, исключая, быть может, значения, равные корням полинома $P^{\alpha_i}(1, u)$, $c \neq 0$.

Замечание. Если асимптотики O -траекторий искать в виде

$$y = ky^{1/\gamma} + o(y^{1/\gamma}), \quad y > 0;$$

$$x = k(-y)^{1/\gamma} + o(y^{1/\gamma}), \quad y < 0,$$

то полиномы $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i)$ и $P^{\alpha_i}(1, u)$ теоремы 3 следует заменить на $F^{\alpha_i}(v, 1, \alpha_i)$, $Q^{\alpha_i}(v, 1)$.

Построение секторов

Предположим теперь, что точка O — нормальная. Покажем, как с помощью найденных асимптотик ее окрестность разбивается на сектора разного поведения.

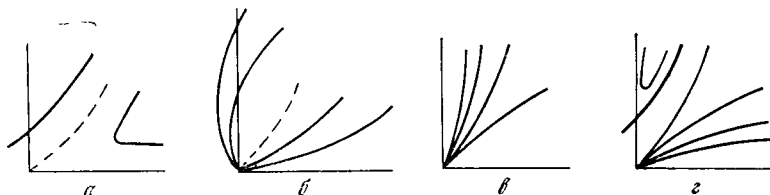


Рис. 4. Возможные типы поведения траекторий системы

$a, б$ — в окрестности седловой асимптотики, $в$ — в окрестности узловой асимптотики; $г$ — в окрестности кратной асимптотики

Пусть

$$y = kx^{\alpha_i} + o(x^{\alpha_i}) \quad (3)$$

одна из асимптотик¹ системы (1), отвечающая показателю 1-го рода α_i ($\alpha_i \neq \beta_i$, $\alpha_i \neq \beta_{i-1}$). Согласно теореме 3 k — корень полинома $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i)$. Составим функцию $\Phi^{\alpha_i}(u) = (F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i))' \times \times P^{\alpha_i}(1, u)$. Асимптотику (3) назовем седловой, если $\Phi^{\alpha_i}(k) < 0$ (рис. 4, $a, б$), узловой, если $\Phi^{\alpha_i}(k) > 0$ (рис. 4, $в$), и кратной, если $\Phi^{\alpha_i}(k) = 0$ ² (рис. 4, $г$).

¹ Здесь предполагается, что $x > 0$. Аналогично разбирается случай $x < 0$. Заметим, что приводимые определения пригодны и для асимптотик $y = 0$, $x = 0$.

² Корень $k = 0$ следует рассматривать только, если $F^{\alpha_n}(1, 0, \alpha_n) = 0$. Соответствующую ему фазовую кривую $y = 0$ исследуют с помощью полинома $\Phi^{\alpha_n}(u)$. Аналогично кривая $x = 0$ исследуется с помощью нулевого корня полинома $F^{\alpha_1}(v, 1, \alpha_1)$.

Теорема 4. 1. Пусть $y = k_1 x^{\alpha_i} + o(x^{\alpha_i})$ и $y = k_2 x^{\alpha_j} + o(x^{\alpha_j})$ — асимптотики системы (1) с показателями 1-го рода α_i, α_j , следующие друг за другом на фазовой плоскости (x, y) ¹.

Тогда

а) если обе асимптотики седловые, то между соответствующими кривыми располагается гиперболический сектор, границами которого они являются (рис. 5);

б) если обе асимптотики узловые, то между соответствующими траекториями — эллиптический сектор (рис. 6);

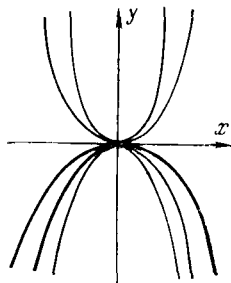
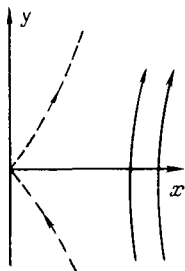


Рис. 5. Гиперболический сектор, границы — две седловые асимптотики

Рис. 6. Эллиптический сектор, границы — две узловые асимптотики

Рис. 7. Параболический сектор (или часть его), границы — узловая $y \simeq k_1 x^{\alpha_i}$ и седловая $y \simeq k_2 x^{\alpha_j}$ асимптотики

Рис. 8. Пучок траекторий, соответствующий показателю 2-го рода

в) если одна из асимптотик узловая, а другая седловая, то между траекториями, им отвечающими, находится параболический сектор (или часть его) (рис. 7).

2. Траектории, асимптотики которых имеют показателем степени показатель 2-го рода, всегда располагаются в параболических секторах (рис. 8).

Замечание. Эллиптический сектор всегда заключен между двумя параболическими. Точная граница между ними обычно не может быть определена только по асимптотикам траекторий, это задача не локальная.

При построении фазовой картины полезно выяснить направление движения по траекториям, отвечающим найденным асимптотикам. Это легко сделать, используя следующее правило. Если асимптотика седловая или узловая, то соответствующая ей траектория входит в 0 при $t \rightarrow \infty$, если $P^{\alpha_i}(1, k) < 0$, и при $t \rightarrow -\infty$, если $P^{\alpha_i}(1, k) > 0$.

¹ Это означает, что ни одна из асимптотик системы (1) не лежит между данными.

Пусть какая-нибудь из асимптотик $y = kx^\alpha + o(x^\alpha)$ оказалась кратной. Тогда можно попытаться «расщепить» ее, т. е. найти следующие члены асимптотического разложения (как правило, они степенные).

Для этого в системе (1) нужно сделать замену переменных $x = x$, $u = y/x^\alpha$. В полученной системе точка $(0, k)$ будет сложной. Изменив, если надо, независимую переменную, чтобы сделать эту точку изолированной, исследуем ее по предложенному выше алгоритму. Если точка $(0, k)$ нормальная, то, выяснив свойства асимптотик траекторий, стремящихся к ней при $|t| \rightarrow \infty$, сможем указать тип исходной асимптотики.

Главная часть системы

При исследовании стационарной точки часто достаточно использовать не все члены правых частей, а лишь некоторые из них, а именно те, которые отвечают многоугольнику Ньютона системы в точке.

Систему, полученную из (1) отбрасыванием членов, показатели которых не лежат в множестве $\mathbb{N} \cap L$, назовем главной частью системы в точке O . Пусть, как и раньше, изолированная стационарная точка O не является центром или фокусом.

Теорема 5.

Для того чтобы множество асимптотик O -траекторий системы (1) совпадало с множеством асимптотик O -траекторий ее главной части, достаточно, чтобы для всех $i = 1, \dots, n$ полиномы $P^{\alpha_i}(1, u)$, $Q^{\alpha_i}(1, u)$ не имели общих ненулевых корней¹; на всех внутренних вершинах R^i многоугольника L

$$\beta_i \neq \alpha_i, \quad \beta_i \neq \alpha_{i+1}.$$

Теорема 6 (Березовская, 1978).

Если выполнены условия теоремы 5 и полиномы $F^{\alpha_i}(1, u, \alpha_i)$ не имеют никаких кратных корней, то найдутся такие окрестности точки O у системы (1) и у ее главной части, в которых эти системы топологически эквивалентны. При этом сопрягающий гомеоморфизм непрерывно зависит от коэффициентов главной части. Таким образом, если точка не является центром или фокусом и правые части системы (1) удовлетворяют условиям теоремы 6, то исследование системы (1) можно заменить исследованием ее главной части.

Алгоритм исследования точки

1. Строим многоугольник Ньютона системы и находим показатели ребер и точек, а также полиномы $P^{\alpha_i}(x, y)$, $Q^{\alpha_i}(x, y)$, и

$$F^{\alpha_i}(x, y, \alpha_i) = -ayP^{\alpha_i}(x, y) + xQ^{\alpha_i}(x, y).$$

¹ См. сноску на с. 110.

2. С помощью теоремы 1 выясняем, входят ли в точку траектории с определенной касательной. Будем предполагать, что стационарная точка не является центром или фокусом.

3. Проверяем выполнение условий теоремы 6. Если они выполнены, то вместо системы (1) будем использовать ее главную часть. Переходим к пункту 5.

4. Проверяем нормальность точки (теорема 2). Случай, когда условия теоремы нарушены, рассмотрим в замечании.

5. Находим степенные асимптотики, используя теорему 3.

6. Определяем характер найденных асимптотик и строим сектора разного поведения (см. «Построение секторов»).

Замечание. Пусть условия теоремы 2 нарушаются на вершине R^i , тогда в системе могут найтись траектории, асимптотики которых имеют вид $y = \frac{kx^{\alpha_i}}{\ln^{\delta} cx} + o(x^{\alpha_i})$, если $\beta_i = \alpha_i$, и

$$y = kx^{\alpha_i+1} \ln^{\delta} cx + o(x^{\alpha_i}), \text{ если } \beta_i = \alpha_i + 1.$$

Здесь $k \neq 0$, $\delta > 0$.

Асимптотики остальных траекторий имеют степенной старший член, и их можно находить с помощью теоремы 3.

Пример 1 (учебный).

Проиллюстрируем предложенный алгоритм, построив фазовый портрет однопараметрической системы

$$\dot{x} = xy - y^2 + 2x^4 \equiv P(x, y), \quad \lambda > 0; \quad (4)$$

$$\dot{y} = \lambda y^2 + x^4 - 3x^3y \equiv Q(x, y).$$

Для построения многоугольника Ньютона системы в точке O воспользуемся функцией $F(x, y, a) \equiv -ay(xy - y^2 + 2x^4) + x(\lambda y^2 + x^4 - 3x^3y)$. Множество показателей $\mathfrak{M}$ состоит из точек $(1, 2)$; $(0, 3)$; $(4, 1)$; $(5, 0)$ (рис. 9), векторные коэффициенты которых соответственно $(1, \lambda)$; $(-1, 0)$; $(2, -3)$; $(0, 1)$. Показатели системы 1-го рода $\alpha_1 = (1-0)/(3-2) = 1$; $\alpha_2 = (3-1)/(2-1) = 2$ и 2-го рода $\beta_0 = 0/1 = 0$; $\beta_1 = \lambda/1 = \lambda$; $\beta_2 = 1/0 = \infty$.

Главная часть системы (4) — система, у которой правые части таковы: $\bar{P}(x, y) = xy - y^2$; $\bar{Q}(x, y) = \lambda y^2 + x^4$. Так как вершины R^0 и R^2 — граничные, то условие нормальности следует проверять только для вершины $R^1(1, 2)$: для того чтобы O была нормальной, достаточно, чтобы $\beta_1 \neq \alpha_1$, $\beta_1 \neq \alpha_2$. Для системы (4) это условие принимает вид $\lambda \neq 1$, $\lambda \neq 2$. Интересующие нас полиномы имеют вид:

$$P^{\alpha_1}(x, y) = xy - y^2, \quad Q^{\alpha_1}(x, y) = \lambda y^2,$$

$$F^{\alpha_1}(x, y, \alpha_1) = (\lambda - 1)xy^2 + y^3;$$

$$P^{\alpha_2}(x, y) = xy, \quad Q^{\alpha_2}(x, y) = \lambda y^2 + x^4,$$

$$F^{\alpha_2}(x, y, \alpha_2) = (\lambda - 2)xy^2 + x^5.$$

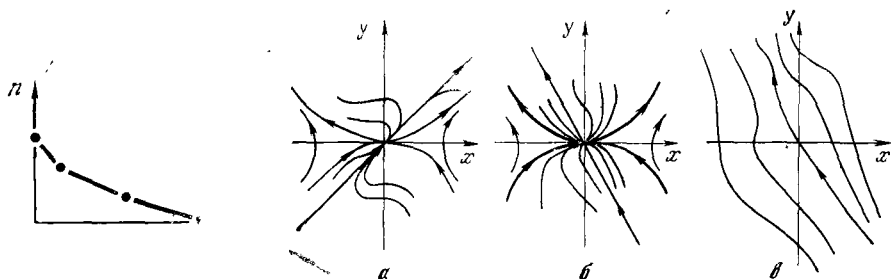


Рис. 9. Многоугольник Ньютона системы (4)

Рис. 10. Фазовые портреты системы (4)

а — $\lambda < 1$; б — $1 < \lambda < 2$; в — $\lambda > 2$.

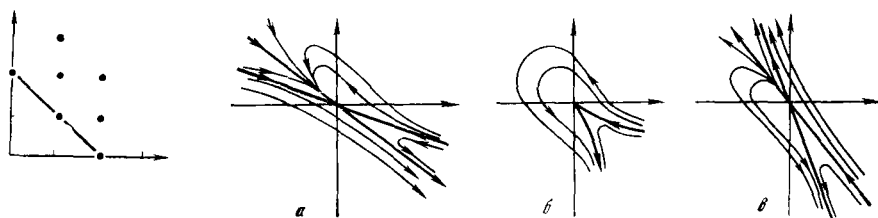


Рис. 11. Многоугольник Ньютона системы (6)

Рис. 12. Фазовые портреты системы (6)

а — $\lambda > 1/2$; б — $\lambda = 1/2$; в — $\lambda < 1/2$

В переменных (x, y) полином $F^{\alpha_1}(1, u, \alpha_1) = (\lambda - 1)u^2 + u^3$. Его корни при $\lambda \neq 1$ $u = 0$, $u = 1 - \lambda$. Корень $u = 0$ не рассматриваем (см. сноску 2 на стр. 110). Таким образом, искомая асимптотика — $y = (1 - \lambda)x + o(x)$.

Если $\lambda \neq 2$, то полином $F^{\alpha_2}(1, u, \alpha_2) = (\lambda - 2)u^2 + 1$ имеет действительные корни лишь при $\lambda < 2$. В этом случае соответствующие асимптотики принимают вид $y = \pm 1/\sqrt{2 - \lambda} x^2 + o(x^2)$.

Для определения характера найденных асимптотик составим функции $\Phi^{\alpha_1}(u) = [2(\lambda - 1)u + 3u^2](u - u^2)$; $\Phi^{\alpha_2}(u) = 2(\lambda - 2)u^2$. Имеем: $\Phi^{\alpha_1}(1 - \lambda) \geq 0$ при $0 < \lambda < 1$, $\Phi^{\alpha_1}(1 - \lambda) < 0$ при $\lambda > 1$; $\Phi^{\alpha_2}(\pm 1/\sqrt{2 - \lambda}) < 0$, при $\lambda < 2$. Заметим теперь, что показатель $\beta_1 = \lambda$ является показателем асимптотики $y = c|x|^\lambda + o(|x|^\lambda)$, лишь если $1 < \lambda < 2$.

Фазовые портреты системы (4) (рис. 10) приведены для трех типичных случаев: $0 < \lambda < 1$, $1 < \lambda < 2$, $\lambda > 2$.

Пример 2.

Приводимая ниже двухпараметрическая модель описывает кинетику узлового участка гликолитической системы ферментов

(Сельков, 1968):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= 1 - xy^2 - \delta x; \\ \dot{y} &= \lambda (xy^2 - y).\end{aligned}\quad (5)$$

При $\delta \neq 1/4$ в конечной части плоскости (x, y) у системы имеется три грубых положения равновесия. При $\delta = 1/4$ два из них сливаются, образуя сложную точку $M(2, 1/2)$ (одно из собственных чисел матрицы A равно нулю). При $\delta = 1/4$, $\lambda = 1/2$ оба $\lambda(A) = 0$.

Для того чтобы применить описанный алгоритм, заменой $\xi = x - 2$, $\eta = y - 1/2$ сведем точку M в начало координат. Получим систему

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= -\xi/2 - 2\eta - \xi\eta - 2\eta^2 - \xi\eta^2; \\ \dot{\eta} &= \lambda (\xi/\eta + \eta + \xi\eta + 2\eta^2 + \xi\eta^2).\end{aligned}\quad (6)$$

Носитель системы (6) состоит из точек $(1, 1)$; $(0, 2)$; $(2, 0)$; $(0, 3)$; $(1, 3)$; $(2, 1)$; $(1, 2)$; $(2, 2)$, векторные коэффициенты которых $(-1/2, \lambda)$; $(-2, 0)$; $(0, \lambda/4)$; $(-2, 0)$; $(-1, 0)$; $(0, \lambda)$; $(-1, 2\lambda)$; $(0, \lambda)$. Многоугольник Ньютона системы приведен на рис. 11. Показатели системы: $\alpha_1 = 1$; $\beta_0 = 0$; $\beta_1 = \infty$. Вершины R^0 и R^1 граничные, значит асимптотик, отвечающих вершинам, в системе нет. Нужные для исследования полиномы $P^{\alpha_1}(\xi, \eta) = -\xi/2 - 2\eta$; $Q^{\alpha_1}(\xi, \eta) = \lambda/2 (\xi/2 + 2\eta)$; $F^{\alpha_1}(\xi, \eta, \alpha_1) = 2\eta^2 + (\lambda + 1/2)\xi\eta + \lambda/4\xi^2$. Корни полинома $F^{\alpha_1}(1, u, \alpha_1) = 2u^2 + (\lambda + 1/2)u + \lambda/4$ при $\lambda \neq 1/2$ $-u = -\frac{1}{4}$, $u = -\lambda/2$. При $\lambda = 1/2$ $F^{\alpha_1}(1, u, \alpha_1)$ имеет двукратный корень $u_1 = u_2 = -1/4$.

Так как у многочленов $P^{\alpha_1}(1, u)$ и $Q^{\alpha_1}(1, u)$ имеется общий корень $u = -1/4$, то при всех λ система (5) не удовлетворяет условиям теоремы 6. Однако изучение характера неподвижной точки можно провести, используя правила, описанные ранее.

Прежде всего рассмотрим случай $\lambda \neq 1/2$. Свойства асимптотики $\eta = -\lambda/2\xi + o(\xi)$ выясним с помощью полинома $\Phi^{\alpha_1}(u) = -(4u + \lambda + \frac{1}{2})(\frac{1}{2} + 2u)$. Подставив $u = \lambda/2$ в $\Phi^{\alpha_1}(u)$, получим, что эта асимптотика седловая при всех допустимых значениях λ . Так как $P^{\alpha_1}(1, u)$ меняет знак при $\lambda = 1/2$, то устойчивость траектории, отвечающей этой асимптотике, будет разной для $\lambda < 1/2$ и $\lambda > 1/2$.

Для того чтобы рассмотреть случай $\lambda = 1/2$, а также выяснить существование и свойства асимптотики $\eta = -1/4\xi + o(\xi)$, в системе (6) нужно сделать замену переменных $\xi = \xi$, $u = \eta/\xi - 1/4\xi$. Опуская весьма громоздкие, хотя и тривиальные выкладки, сразу напишем результат.

Точка O будет вырожденным седлом при $\lambda = 1/2$ (рис. 12, б), седло-узлом с одним неустойчивым параболическим сектором при $\lambda > 1/2$ (рис. 12, а), седло-узлом с одним устойчивым параболическим сектором при $\lambda < 1/2$ (рис. 12, в).

Литература

- Андронов А. А.* Качественная теория динамических систем второго порядка. М. Наука, 1966.
- Березовская Ф. С., Крейцер Г. П.* Избранные алгоритмы и программы для ЭВМ «Мир-2» Сложные особые точки системы двух дифференциальных уравнений. Пушино, 1975.
- Березовская Ф. С.* Степенные асимптотики системы дифференциальных уравнений второго порядка. Пушино, 1976.
- Березовская Ф. С.* — Усп. мат. на к, 1978, 33 2(200) с 187.
- Березовская Ф. С., Крейцер Г. П.* Степенные асимптотики системы двух обыкновенных дифференциальных уравнений в окрестности особой точки. Пушино, 1976.
- Брюно А. Д.* Элементы нелинейного анализа. Самарканд, 1973.
- Куклес И. С.* — ДАН СССР, 1957, 117, № 3, с 631—643.
- Молчанов А. М.* — В кн.: Математическое моделирование в биологии. М.: Наука, 1975, с. 133—153.
- Сельков Е. Е.* — В кн.: Колебательные процессы в биологических и химических системах. М.: Наука, 1967, с 81—93.
- Фроммер М.* — Усп. мат. наук, 1941, 9, с 242—253.

О РАБОТЕ А. Я. ХИНЧИНА

А. М. Молчанов

(Научно-исследовательский вычислительный центр
АН СССР, Пущино)

В трудное военное время вышла небольшая книга Александра Яковлевича Хинчина «Математические основания статистической механики» — ныне библиографическая редкость.

Эта книга намечала глубокий синтез вероятностных и детерминистических идей в термодинамике — одной из самых неясных областей математического естествознания. Даже сейчас наука в этом направлении продвинулась мало — так труден этот синтез. На первые послевоенные годы приходится попытка (к сожалению, незавершенная) осуществления Александром Яковлевичем намеченной им программы. Наиболее полно он изложил свои взгляды в курсе лекций, прочитанных весной 1950 г. Мне посчастливилось слушать этот замечательный курс. Перед читателем лежат мои записи этих лекций. Единственное изменение — устранение чисто личного элемента. Я считаю невозможной любую другую обработку, несмотря на очевидные недостатки студенческого восприятия, — нельзя рисковать внесением сегодняшней точки зрения в единственный, как это ни грустно, источник наших знаний об этом уникальном курсе лекций.

Две причины делают работу А. Я. Хинчина особенно актуальной именно сейчас: 1) биология вынуждает математиков выйти за ограниченные рамки только механических систем; 2) современная вычислительная техника позволяет решать задачи, казавшиеся совершенно неприступными еще тридцать лет назад.

Уточним эти замечания.

Закону Больших Чисел повезло на общественное внимание. О нем часто говорят и пишут, хотя значительно реже понимают. Еще Апри Пуанкаре писал, что математики считают его ¹ экспериментальным фактом, а физики думают, что все это доказано математиками. В подобной ситуации необходима ясность, и заслуга А. Я. Хинчина состоит в расширении и уточнении математической основы закона больших чисел. Александр Яковлевич показал, что закон больших чисел может быть сформулирован как теорема математического анализа (из которой, к слову сказать, несложно

¹ Речь шла об одном из аспектов закона больших чисел — нормальном распределении.

вывести его традиционное вероятностное истолкование). Эта формулировка настолько проста и глубока, что заслуживает широкой популяризации.

Пусть в пространстве X :

$$X = (x_1, x_2, \dots, x_n),$$

состоящем из большого числа n ($n \gg 1$) одинаковых компонент x , задана² сумматорная (сумма «одинаковых» слагаемых) функция $H(x)$:

$$H(x) = h(x_1) + h(x_2) + \dots + h(x_n).$$

Тогда любая другая сумматорная функция $\mathcal{A}(x)$:

$$\mathcal{A}(x) = a(x_1) + a(x_2) + \dots + a(x_n)$$

является (асимптотически при $n \rightarrow \infty$) функцией основной H :

$$\mathcal{A}(x) \approx A(H).$$

Теорема Хинчина утверждает, следовательно, что с увеличением числа компонент некоторые свойства (далеко не все!) системы упрощаются, а не усложняются.

Отметим важные особенности этого подхода.

Элементы. Система может состоять из любых компонент — газ из молекул, галактика из звезд, орган из клеток, лес из деревьев.

Детерминизм. Схема применима не только к статистическим (вероятностным), но и чисто детерминистическим системам. Суть дела в характере задаваемых вопросов.

Нелинейность-аддитивность. Элементы системы нелинейны. Система в целом аддитивна (сумматорность!) по элементам.

Целостность. Упрощаются (при $n \rightarrow \infty$) свойства системы в целом, при сколь угодно сложном строении (или поведении) составляющих элементов.

Однако все эти достоинства могут проявиться только при фактическом построении асимптотической зависимости $\mathcal{A} = A(H)$. Из работы Хинчина читатель узнает, что для этого необходимо вычислять кратные интегралы, к тому же зависящие от параметра (а то и от нескольких). Эта задача трудна даже для современных ЭВМ, а во время Хинчина (всего лишь тридцать лет назад) эта трудность была попросту непреодолима. Можно было рассчитывать только на те редкие (хотя и очень важные) случаи — формула Планка, распределение Максвелла, когда возможно аналитическое интегрирование.

Укажем в заключение главную причину опубликования работы Хинчина именно в данном сборнике.

² Функция $H(x)$ должна быть в определенном смысле положительной.

Точные условия сформулированы в основном тексте.

Переходы через критические, экстремальные состояния биологических систем во многих отношениях напоминают фазовые переходы. Сами биологические системы обычно состоят из большого числа одинаковых, существенно нелинейных элементов. Однако математические методы, используемые при изучении этих систем, все еще находятся на уровне кинетической теории газов. Неудивительно поэтому, что достижения настолько скромны, что подрывают доверие серьезных биологов к самой идее сотрудничества с математиками. Важно поэтому обратить внимание научной общественности, особенно молодежи, на перспективный, хотя и весьма трудный, путь построения и исследования математических моделей сложных биологических объектов и явлений.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ МЕХАНИКИ

А. Я. Хинчин

(Московский гос. ударственный университет)

История вопроса. После победы в физике атомистического мировоззрения проявилась потребность обосновать, исходя из атомистических представлений, термодинамические законы, воспринимавшиеся ранее как опытные факты. Возникло убеждение, что эти законы являются следствием просто огромного количества участвующих в явлении частиц. Следовательно, необходим вероятностный подход к явлениям.

Но первый закон термодинамики есть просто закон сохранения энергии — он не зависит ни от какой статистики и является следствием просто механического подхода к явлениям теплоты. Зато нетривиально ожидание «статистичности» второго закона термодинамики, закона, который, грубо говоря, означает выравнивание особых состояний («не может тепло от более холодного тела перейти к более теплому без того, чтобы не нагрелось какое-нибудь еще более холодное»).

Обсудим такие общие вопросы: как вообще может теория вероятностей обосновать физическую теорию? Что дает физическая теория? Она дает **точные** законы, или, во всяком случае, верные (в некоторых границах) с очень большой степенью точности.

Рассмотрим несколько конкретнее. Пусть у нас имеется N частиц. Пусть нас интересует какая-нибудь величина A . Состояние газа вполне характеризуется (в пределах классической термодинамики) заданием (например) объема V и полной энергии $\mathcal{E}$ (которая равна — если нет внешнего поля — $\sum_{i=1}^{3N} \frac{p_i^2}{2m_i}$, где p_i есть i -й импульс системы).

Итак, какие ограничения накладывает знание $\mathcal{E}$ и V на величины, целиком определяющие (механический подход!) состояние нашей системы — на координаты и импульсы?

Очень небольшие ограничения! —

$$\sum_{v=1}^{3N} \frac{m_v \dot{x}_v^2}{2} = \mathcal{E}$$

и условия нахождения всех частиц в заданном объеме, т. е. на

x_i, y_i, z_i некоторые неравенства. Остается огромный простор в выборе x_i и p_i . Почему же A определяется заданием только $\mathcal{E}$ и V ?

Будем обозначать одной буквой P точку фазового пространства, т. е. совокупность s обобщенных координат q_i и s обобщенных импульсов p_i^1 :

$$P = \{q_1, \dots, q_s; p_1, \dots, p_s\}.$$

Заданием P , как уже сказано, вполне определено состояние системы. Значит A есть однозначная функция P :

$$A = A(P).$$

Но при заданных $\mathcal{E}$ и V A есть случайная величина, и точно сопоставить с этими $\mathcal{E}$ и V мы можем только среднее значение A : $\bar{A}(\mathcal{E}_0, V_0)$ = среднее $A(P)$, по тем P , для которых $\mathcal{E}(P) = \mathcal{E}_0$, $V(P) = V_0$.

На опыте мы получаем с большой точностью одно единственное, а не разные значения A . Значит термодинамические величины обладают малой дисперсией, или, как говорят, очень сильно репрезентативны. Эта репрезентативность основана на том, что, как правило, величина A равна сумме величин, относящихся к отдельным частицам системы и, следовательно, есть сумма очень большого числа практически независимых случайных величин. Значит, годится закон больших чисел. Вот принципиальные основы.

Берем $2s$ -мерное пространство и считаем, что $q_1, \dots, q_s, p_1, \dots, p_s$ суть декартовы координаты. Система наша представляется просто точкой в этом пространстве. Система физически вполне характеризуется заданием ее полной энергии $\mathcal{E}$ как функции координат и импульсов:

$$\mathcal{E} = H(q_1, \dots, q_s, p_1, \dots, p_s).$$

Уравнения движения (канонические) таковы:

$$\frac{dq_i}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p_i}; \quad \frac{dp_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial q_i}$$

(дифференцирование по вектору означает градиент).

Сразу «показывается» (первый закон термодинамики!), что H есть интеграл движения. Тогда полная производная от H , взятая в силу уравнений движения, равна

$$\frac{dH}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p} \frac{dp}{dt} + \frac{\partial H}{\partial q} \frac{dq}{dt},$$

¹ Заномеровали подряд обычные координаты q_i или ввели, если есть связи, какие-нибудь обобщенные координаты и импульсы, вообще говоря, обобщенные, т. е. $p_i = \partial T / \partial \dot{q}_i$, где

$$T = \sum_{v=1}^{3N} \frac{m_v \dot{r}_v^2}{2} = \sum_{v=1}^{3N} \frac{m_v}{2} \left(\sum \frac{\partial x_v}{\partial q_i} \frac{dq_i}{dt} \right)^2.$$

но если подставим вместо dp/dt и dq/dt их значения из уравнений движения, то получим нуль. Итак, закон сохранения энергии доказан. Менее тривиальна теорема о существовании в фазовом пространстве инвариантной меры (точнее, о том, что таковой является мера Лебега).

Сформулируем ее точно.

Теорема. Пусть задана система уравнений:

$$dx_i/dt = a_i(x_1, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, n,$$

причем x_i таковы, что

$$\sum_i \partial a_i / \partial x_i = 0 \text{ (несжимаемость потока!)},$$

тогда (если $\mathfrak{M}(E)$ означает лебегову меру множества E , а E_t означает совокупность точек, получающихся из E сдвигом по траекториям на время t) выполнено равенство

$$\mathfrak{M}(E_t) = \mathfrak{M}(E),$$

выражающее инвариантность меры.

Доказательство.

Пусть $x_i(t)$ суть решения системы

$$dx_i/dt = a_i(x_k),$$

точнее:

$$x_i = x_i(y_1, \dots, y_n, t) \quad \text{и} \quad x_i(y_1, \dots, y_n, 0) = y_i,$$

тогда делаем в интеграле замену переменной

$$\mathfrak{M}(E_t) = \int_{E_t} dx_1, \dots, dx_n = \int_E \left| \frac{\partial(x_1, \dots, x_n)}{\partial(y_1, \dots, y_n)} \right| dy_1, \dots, dy_n,$$

причем ясно, что когда y_i пробегают E , $x_i(t)$ пробегают E_t .

Теперь мы покажем, что

$$\frac{d\mathfrak{M}(E_t)}{dt} = 0.$$

Пусть

$$I = \left| \partial x_i / \partial y_k \right| = \begin{vmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial x_n}{\partial y_1} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial x_1}{\partial y_n} & \dots & \frac{\partial x_n}{\partial y_n} \end{vmatrix}.$$

Мы покажем, что

$$\frac{dI}{dt} = 0,$$

так как

$$\frac{d|I|}{dt} = \frac{d}{dt} I \operatorname{sign} I = \operatorname{sign} I \frac{dI}{dt},$$

кроме множества меры нуль (где $I = 0$).

Вычислим dI/dt :

$$\frac{dI}{dt} = \sum_k I_k, \quad \text{причем } I_k = \begin{vmatrix} \cdots & \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial x_k}{\partial y_1} \right) & \cdots \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ \cdots & \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial x_k}{\partial y_n} \right) & \cdots \end{vmatrix}.$$

(по правилу дифференцирования детерминантов), но $\frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial x_k}{\partial y_i} = \frac{\partial}{\partial y_i} \frac{\partial x_k}{\partial t}$, а в силу уравнений движения

$$\frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial x_k}{\partial y_i} = \frac{\partial}{\partial y_i} a_k = \sum_l \frac{\partial a_k}{\partial x_l} \frac{\partial x_l}{\partial y_i}.$$

Получилось, что « k » столбец детерминанта содержит линейную комбинацию остальных столбцов. Эти слагаемые можно выкинуть и останется

$$\frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial x_k}{\partial y_i} \sim \frac{\partial a_k}{\partial x_k} \frac{\partial x_k}{\partial y_i},$$

но если подставить это в I_k , то получится, что $\partial x_k / \partial x_k$ можно вынести за детерминант и получится, что

$$I_k = \frac{\partial a_k}{\partial x_k} I,$$

т. е.

$$\frac{dI}{dt} = \left(\sum_k \frac{\partial a_k}{\partial x_k} \right) I = 0,$$

ибо $\sum \partial a_k / \partial x_k = 0$, что и требовалось доказать.

Итак, мера Лебега инвариантна. Подчеркнем одну важную особенность тех систем, которые будут впредь рассматриваться. Для них H имеет весьма специальное строение.

Именно: поверхности уровня $H = \mathcal{E}$ топологически эквивалентны сферам соответствующего числа измерений и расположены друг относительно друга как концентрические сферы. Для уяснения этого положения следует самостоятельно разобрать такие задачи.

Поверхности энергии $H = \mathcal{E}$ для гармонического осциллятора, маятника (с большими колебаниями), точки, притягивающиеся и отталкивающиеся по заданному закону (например, Кулона).

Итак, имеется конечный объем множества, где $H < \mathcal{E}$. Вводим следующие обозначения: $\sum_{\mathcal{E}}$ — поверхность, где $H = \mathcal{E}$, $v_{\mathcal{E}}$ — множество, где $H < \mathcal{E}$.

Наше предположение означает *ограниченность* множества $v_{\mathcal{E}}$. Мы выведем следующую формулу

$$\frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{H < \mathcal{E}} f(P) dv = \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}^1.$$

Эта формула легко получается, если учесть, что $dH = \text{grad } H dn$, где dn означает расстояние по нормали между бесконечно близкими поверхностями $\Sigma_{\mathcal{E}}$ и $\Sigma_{+\Delta H}$. Кроме того,

$$dv = dn d \sum = d \sum \frac{dH}{\text{grad } H} \mid dH = d\mathcal{E},$$

следовательно,

$$\int_{H < \mathcal{E}} f(P) dv = \int_0^{\mathcal{E}} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} d\mathcal{E} = \int_0^{\mathcal{E}} \left(\int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} \right) d\mathcal{E}.$$

Отсюда сразу следует формула

$$\frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{H < \mathcal{E}} f(P) dv = \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}. \quad (1)$$

Из этой формулы легко усматривается, что $\mathfrak{M}_{\mathcal{E}}(M) = \int \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}$ есть инвариантная мера на поверхности $\Sigma_{\mathcal{E}}$.

Введем еще обозначения

$$v(\mathcal{E}) = \int_{H < \mathcal{E}} dv = \mathfrak{M}(v_{\mathcal{E}});$$

$$\Omega(\mathcal{E}) = \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} = \mathfrak{M}_{\mathcal{E}}(\Sigma_{\mathcal{E}}).$$

По-видимому, все существенные свойства механической системы целиком описываются функцией $\Omega(\mathcal{E})$ (существенные с точки зрения статистической механики). Поэтому $\Omega(\mathcal{E})$ можно назвать структурной функцией данной системы.

Теперь рассмотрим пример применения формулы (1). Пусть в этой формуле $f(P)$ зависит только от $\mathcal{E}$ — т. е. $f(P)$ постоянна на всей поверхности $\Sigma_{\mathcal{E}}$. Тогда мы получаем

$$\frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{H < \mathcal{E}} f(P) dv = \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(\mathcal{E}) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} = f(\mathcal{E}) \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} \frac{d\Sigma}{\text{grad } H};$$

¹ Предполагается, что $\text{grad } H \neq 0$. В особых точках нарушается инвариантность меры Лебега (в окрестности).

следовательно,

$$\int_{H < \mathcal{E}} f(P) dv = \int_0^{\mathcal{E}} f(\mathcal{E}) \left(\int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} \frac{d\Sigma}{g \operatorname{grad} H} \right) d\mathcal{E} = \int_0^{\mathcal{E}} f(\mathcal{E}) \Omega(\mathcal{E}) d\mathcal{E},$$

т. е. знание $\Omega(\mathcal{E})$ позволяет для функций, зависящих только от $\mathcal{E}$, сводить интеграл по пространству к одномерному интегралу. В частности, если Γ означает все пространство и

$$\int_{\Gamma} |f(P)| dv < +\infty \quad \text{и} \quad f(P) = f(\mathcal{E}), \quad \text{то}$$

$$\int_{\Gamma} f(P) dv = \int_0^{\infty} f(\mathcal{E}) \Omega(\mathcal{E}) d\mathcal{E}.$$

Физическая величина определяется точкой фазового пространства. Однако опыт показывает, что знание энергии дает знание любой физической величины. Какое же значение должна предсказать статистика? Она дает спектр значений, а опыт требует одного числа. Тогда статистика дает среднее. Но тут немедленно возникает вопрос: как усреднять? усреднять надо, конечно, по поверхности $\Sigma_{\mathcal{E}}$ (чтобы среднее было функцией от $\mathcal{E}$), кроме того, мера должна быть инвариантной.

Из этих соображений выбирается такое усреднение

$$\bar{f}(P) = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} f(P) \frac{d\Sigma}{g \operatorname{grad} H}.$$

Гиббс называет такие средние микроканоническими средними. Почему такое среднее будет давать близкое к опыту значение? В дальнейшем будет показано, что функции, интересные в статистической механике, почти постоянны на $\Sigma_{\mathcal{E}}$ и могут сильно отличаться только на множестве малой меры.

Поэтому не очень существен принцип усреднения (вернее, мера). Важно только, чтобы мера не выделяла этих особых множеств (они, конечно, разные для разных функций), т. е. чтобы мера была не очень сингулярна (ну, например, чтобы не была сосредоточена на одной траектории). Почему $f(P)$ обладают такими свойствами? Это объясняется следующим образом: $f(P)$, как правило, есть сумма функций, относящихся к отдельным частицам. Частиц огромное число, поэтому асимптотически все усредняется. Закон Больших Чисел!

Теперь введем очень важное понятие *компоненты системы*.

Совокупность переменных $x_1, \dots, x_r$ называется компонентой системы, если гамильтонова функция разбивается в сумму:

$$H(x_1, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_n) = H_1(x_1, \dots, x_r) + H_2(x_{r+1}, \dots, x_n).$$

Остальные переменные $x_{r+1}, \dots, x_n$ также образуют компоненту. Такое разделение бывает двух важнейших физических сортов.

1. Данный газ мы разбиваем в сумму составляющих его частиц (или даже *отдельных степеней свободы* частиц), каждая из которых является компонентой.

2. Данную смесь газов мы разбиваем, относя к одной компоненте один газ, к другой — другой газ, к третьей компоненте — третий и т. д.

Относительно этих компонент доказывается следующая теорема, являющаяся основной в излагаемом методе. Структурная функция составной системы $\Omega(x)$ является *сверткой* структурных функций составляющих систем (компонент):

$$\Omega(x) = \int_0^\infty \Omega_1(y) \Omega_2(x-y) dy.$$

Доказывается это так:

$$v(x) = \int_{v_x} dv \int_{\Gamma} f_x(P) dv,$$

где f_x — характеристические функции v_x , по $\Gamma = \Gamma_1 \Gamma_2$, следовательно,

$$v(x) = \int_{\Gamma_1} \int_{\Gamma_2} f_x(P) dv_1 dv_2 = \int_{\Gamma_1} \left(\int_{\Gamma_2} f_x(P) dv_2 \right) dv_1.$$

Но $H = H_1 + H_2$, а интегрируем мы по множеству $H < x$. Во внутреннем интеграле точка из Γ_1 фиксирована, следовательно, интеграция идет по множеству, где $H_2 < x - H_1$, следовательно,

$$\int_{\Gamma_2} f_x(P) dv_2 = \int_{H_2 < x - H_1} dv_2 = v_2(x - H_1),$$

следовательно,

$$v(x) = \int_{\Gamma_1} v_2(x - H_1) dv_1,$$

но v_2 зависит лишь от энергии. Поэтому применяем формулу

$$\int_{\Gamma} f(P) dv = \int_0^\infty f(\mathcal{E}) \Omega(\mathcal{E}) d\mathcal{E}$$

и получаем

$$v(x) = \int_0^\infty v_2(x - H_1) \Omega_1(H_1) dH_1.$$

Продифференцировав по x , получаем:

$$\Omega(x) = \int_0^{\infty} \Omega_2(x-y) \Omega_1(y) dy.$$

Совершенно аналогично для n компонент получаем:

$$\Omega(x) = \int_0^{\infty} \Omega_1(x_1), \dots, \Omega_{n-1}(x_{n-1}) \Omega_n\left(x - \sum_{i=1}^{n-1} x_i\right) dx_1, \dots, dx_{n-1}.$$

Далее, для уяснения определяющей роли Ω выведем общую формулу, дающую среднее значение некоторой физической величины, относящейся к одной компоненте.

Пусть наша механическая система описывается гамильтонианом H .

Пусть нас интересует некоторая физическая величина $A(P)$ (как ее иначе называют фазовая функция). На вопрос, каково значение $A(P)$ при значении энергии, равном $\mathcal{E}$ ($H = \mathcal{E}$), мы отвечаем

$$\bar{A} = \bar{A}(\mathcal{E}) = \bar{A}(P, H(P) = \mathcal{E}) = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} A(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}.$$

Пусть теперь наша система распадается на две компоненты с H_1 и H_2 и $A(P) = A(P_1, P_2) = A(P_1)$ зависит только от фазовой точки, представляющей первую компоненту. Вычислим для этого случая $\bar{A}(\mathcal{E})$.

Мы видели выше, что интеграл по поверхности постоянной энергии выражается через интеграл по фазовому объему. Применим эту формулу

$$\bar{A}(\mathcal{E}) = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{H < \mathcal{E}} A(P) dv,$$

но

$$\int_{H < \mathcal{E}} A(P) dv = \int_{H < \mathcal{E}} \int_{H < \mathcal{E}} A(P) dv_1 dv_2 = \int_{\Gamma_1} \left(\int_{H_2 < \mathcal{E} - H_1} A(P) dv_2 \right) dv_1.$$

Доказательства требует лишь последнее соотношение, да и то не все оно, а лишь возможность считать интеграл распространенным по всему Γ_1 .

Нам нужно проинтегрировать по области $H < \mathcal{E}$, т. е. по $H_1 + H_2 < \mathcal{E}$. Но когда мы при фиксированной точке P_1 интегрируем по Γ_2 , то нам нужно интегрировать только по области, где $H_2 < \mathcal{E} - H_1$. После этого можно смело интегрировать по всему Γ_1 , ибо, если в некоторой точке $H_1 > \mathcal{E}$, то $H_2 < \mathcal{E} - H_1 < 0$ и стало быть

$$\int_{H_2 < \mathcal{E} - H_1} A(P) dv_2 = \int_{H_2 < 0} A(P) dv_2 = 0.$$

Но во внутреннем интеграле A не зависит от P_2 (по условию), следовательно,

$$\begin{aligned} R(\mathcal{E}) \bar{A}(\mathcal{E}) &= \frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{\Gamma_1} A(P_1) \left(\int_{H_2 < \mathcal{E} - H_1} dv_2 \right) dv_1 = \\ &= \frac{d}{d\mathcal{E}} \int_{\Gamma_1} A(P_1) v_2(\mathcal{E} - H_1) dv_1. \end{aligned}$$

Следовательно, вся зависимость интеграла от $\mathcal{E}$ сведена к параметрической зависимости под знаком интеграла. И окончательно

$$\begin{aligned} \bar{A}(\mathcal{E}) &= \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Gamma_1} A(P_1) \frac{dv_2(\mathcal{E} - H_1)}{d\mathcal{E}} dv_1 = \\ &= \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Gamma_1} A(P_1) \Omega_2(\mathcal{E} - H_1) dv_1, \end{aligned}$$

или

$$\bar{A}(\mathcal{E}) = \int_{\Gamma_1} A(P_1) \frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} dv_1.$$

Эта формула и подтверждает важную роль Ω .

Укажем применение этой формулы.

Система в термостате. Пусть имеется какая-нибудь система, свободно обменивающаяся энергией с окружающей средой (излучающая звезда). Тогда непосредственно к ней теория неприменима, ибо теория предполагает *замкнутую* систему. «Замыкаем» нашу звезду *Вселенной*, тогда H_1 есть ничтожная часть H и, следовательно, $\Omega_2 \cong \Omega$.

Предположим далее, что

$A(P_1) = f(H_1)$ — функция только энергии, тогда

$$\bar{A}(\mathcal{E}) = \int_{\Gamma_1} f(H_1) \frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} dv_1,$$

но мы имели формулу, выражающую такой интеграл через однократный. Применяя ее, получаем

$$\bar{A}(\mathcal{E}) = \int_0^{\infty} f(x) \frac{\Omega_1(x) \Omega_2(\mathcal{E} - x)}{\Omega(\mathcal{E})} dx.$$

В частности, если интересуемся энергией, то $f(x) = x$ и

$$\bar{H}_1 = \int_0^{\infty} x \frac{\Omega_1(x) \Omega_2(\mathcal{E} - x)}{\Omega(\mathcal{E})} dx.$$

Следовательно, знание Ω (всяких омег) дает нам очень много. Но вычислять их гочно трудно. Поэтому возникает задача, исполь-

зую огромное число входящих в систему компонент, дать *асимптотические* формулы для Ω . Этими асимптотическими вычислениями и занимается статистическая механика.

В этом месте целесообразно сказать об одной принципиальной трудности.

С одной стороны, без понятия компоненты, которое предполагает отсутствие взаимодействия между составными частями ($H = H_1 + H_2$), нельзя построить теорию, которая основана на законе свертывания. С другой стороны, если все частицы изолированы, никакой термодинамики нет, ибо нет обмена энергии и каждая частица, независимо от остальных, движется, как ей велит внешнее поле.

Классическая термодинамика выходит из этого затруднения так. Члены, соответствующие взаимодействию, конечно, есть:

$$H = h_1 + \dots + h_n + p_{12} + \dots + p_{nn-1},$$

но p_{ik} ничтожно малы по величине в сравнении с h_i .

Поэтому ими можно пренебречь. Классический опыт подтверждает эту *гипотезу*, которая становится недостаточной в квантовой механике.

Итак, нашей основной задачей будет асимптотическое вычисление структурных функций. Их закон композиции таков:

$$\Omega(x) = \int \omega_1(x_1), \dots, \omega_{n-1}(x_{n-1}) \omega_n \left(x - \sum_{i=1}^{n-1} x_i \right) dx_1, \dots, dx_{n-1}.$$

Если бы

$$\int_0^\infty \omega_i dx < +\infty,$$

то можно было бы пронормировать ω_i и применить обычные предельные теоремы теории вероятностей. Но ω_i ненормируемы, и поэтому прямо в лоб так поступать нельзя. Однако в физических приложениях ω_i обычно растут не быстрее некоторой степени x . Сообразно с этим вводим математическую гипотезу.

$\omega_i(x)$ таковы, что существуют две константы $c > 0$ и

$$k > 0 \text{ derart, dass}$$

$$|\omega_i(x)| < c |x|^k.$$

Следовательно,

$$\int_0^\infty \omega_i(x) e^{-\beta x} dx$$

сходится при любом $\beta > 0$.

Введем $\varphi_i(\beta)$:

$$\varphi_i(\beta) = \int_0^{\infty} \omega_i(x) e^{-\beta x} dx.$$

Ясно, что когда ω_i свертываются, $\varphi_i(\beta)$ перемножаются.

Монотонность $\varphi_i(\beta)$ очевидна. Теперь вместо того, чтобы проводить асимптотику в функциях $\varphi_i(\beta)$ аналогично тому, как это делается в характеристических функциях, введем новые, уже нормированные распределения:

$$u_i(x) = \frac{\omega_i(x) e^{-\beta x}}{\varphi_i(\beta)}$$

и аналогично

$$\mathcal{U}(x) = \frac{\Omega(x) e^{-\beta x}}{\Phi(\beta)}.$$

Нетрудно проверить, что $\mathcal{U}$ есть свертка u_i , если Ω есть свертка ω_i :

$$\mathcal{U}(x) = \int_0^{\infty} u_1(x_1) \dots u_{n-1}(x_{n-1}) u_n \left(x - \sum_{i=1}^{n-1} x_i \right) dx_1, \dots, dx_{n-1}.$$

Так как u_i уже нормированные распределения (т. е. мера, ими определяемая, имеет полную вариацию, равную единице), то к u_i и $\mathcal{U}$ можно применять обычные предельные теоремы теории вероятностей. Но возникает вопрос: если мы будем иметь хорошее выражение для $\mathcal{U}(x)$, можно ли его использовать для $\Omega(x)$. Дело ведь в том, что

$$\Omega(x) = \Phi(\beta) e^{\beta x} \mathcal{U}(x), \quad (2)$$

и в это выражение входит $\Phi(\beta)$.

Оказывается, это не страшно по трем причинам.

1. Вид $\Omega(x)$ как функции x формулой (2) определяется с точностью до *постоянного* (по x) множителя.

2. $\Phi(\beta) = \varphi_1(\beta) \times \dots \times \varphi_n(\beta) = \prod_{i=1}^n \varphi_i(\beta)$, и, следовательно, можно асимптотически оценивать совершенно аналогично характеристическим функциям.

3. В большинстве физических приложений входит не само $\Omega(x)$, а частные типа $\Omega(y)/\Omega(z)$, и, следовательно, $\Phi(\beta)$ сокращается вовсе.

Дальше приведем две формулы, опустив их доказательство. Пусть

$$a_i = \int_0^{\infty} x u_i(x) dx, \quad b_i = \int_0^{\infty} (x - a_i)^2 u_i(x) dx,$$

т. е. a_i — среднее значение, а b_i — дисперсия $u_i(x)$. Тогда

$$a_i = -\frac{d}{d\beta} \ln \varphi_i(\beta), \quad b_i = \frac{d^2}{d\beta^2} \ln \varphi_i(\beta).$$

Совершенно аналогично

$$A = -\frac{d}{d\beta} \ln \Phi(\beta), \quad B = \frac{d^2}{d\beta^2} \ln \Phi(\beta).$$

Резюмируем эту часть. У нас были ненормируемые $\omega_i(x)$ (т. е. полная мера бесконечна); мы умножением на $e^{\beta x}$ (воспользовавшись предположением о не очень быстром росте) свели их к нормируемым. Но β много. Какое выбрать?

Используя некоторые свойства $\Phi(\beta)$ и $\varphi_i(\beta)$, предлагается некоторый, вполне определенный способ выбора β , при котором все формулы и соотношения приобретают наиболее простой вид.

Свойство $\Phi(\beta)$ таково, что $\frac{d \ln \Phi(\beta)}{d\beta}$ есть монотонная функция, принимающая все значения от 0 до $+\infty$.

Доказывается просто так:

$$\frac{d^2 \ln \Phi(\beta)}{d\beta^2} = B > 0;$$

следовательно, $\frac{d \ln \Phi(\beta)}{d\beta}$ монотонно убывает.

Можно показать, что эта функция убывает от $+\infty$ до 0 и, следовательно, проходит все промежуточные значения. Покажем это.

Рассмотрим $\Phi_\alpha(\beta) = e^{\alpha\beta} \Phi(\beta)$. Эта функция и при $\beta \rightarrow 0$ и при $\beta \rightarrow +\infty$ безгранично возрастает. Но

$$\frac{d^2 \ln \Phi_\alpha(\beta)}{d\beta^2} = \frac{d^2 \ln \Phi(\beta)}{d\beta^2} > 0,$$

следовательно, $\ln \Phi_\alpha(\beta)$ выпукла вниз. Это значит, что $\ln \Phi_\alpha(\beta)$ имеет единственный минимум (то же справедливо относительно $\Phi_\alpha(\beta)$). Следовательно, существует единственная точка β , такая, что

$$\frac{d \ln \Phi_\alpha(\beta)}{d\beta} = 0.$$

Для $\Phi(\beta)$ это означает, что $\alpha + \frac{d \ln \Phi(\beta)}{d\beta} = 0$ имеет единственное решение, т. е. $-\frac{d}{d\beta} \ln \Phi(\beta)$ принимает все значения от 0 до $+\infty$.

Вспомним, что

$$\frac{d}{d\beta} \ln \Phi(\beta) = A = M(\mathcal{U}),$$

т. е. что A есть математическое ожидание величины, распределенной по закону $\mathcal{U}(x)$. Значит мы доказали, что надлежащим выбо-

ром параметра β можно получить для A любое положительное значение.

Так вот: впредь β выбирается так, чтобы

$$A = \mathcal{E},$$

где $\mathcal{E}$ — есть полная энергия нашей системы. Оказывается, что так введенная величина β из уравнения

$$-\frac{d}{d\beta} \ln \Phi(\beta) = \mathcal{E}$$

имеет простой физический смысл — это величина, обратная температуре. *Это и есть статистическое введение температуры.*

Повторим кратко ход мысли: ω_i ненормируемы, поэтому вводим новые, нормированные распределения:

$$u_i(x) = \frac{1}{\varphi_i(\beta)} e^{-\beta x} \omega_i(x).$$

При этом заранее предполагаем, что $\omega_i(x)$ растут медленнее любого $e^{+\beta x}$ ($\beta > 0$). (Следует ли отсюда, что $\omega(x)$ растет медленнее некоторой степени x ? По-видимому, не следует!) $\mathcal{U}_i$ уже нормированы, но их слишком много — они зависят от произвольного β . Какое β следует выбрать? Выбираем весьма странным на первый взгляд образом.

Именно, находим β из уравнения

$$-\frac{d}{d\beta} \ln \Phi(\beta) = \mathcal{E},$$

причем показываем, что это уравнение разрешимо¹.

Выше было показано, что если $\mathcal{U}(x)$ означает нормированный закон, определяемый равенством

$$\Omega(x) = \Phi(\beta) \mathcal{U}(x) e^{\beta x},$$

то можно β подобрать так, чтобы A — математическое ожидание $\mathcal{U}(x)$ — было любым положительным числом. В частности, впредь

¹ Основная задача излагаемого А. Я. Хинчиным курса — асимптотическое вычисление структурных функций. Это глава совершенно строгой, каузальной, механики, и никаких *вероятностей* здесь нет. Однако методы очень похожи на методы теории вероятностей. Поэтому (как утверждает Хинчин) раньше держался предрассудок, что тут есть какие-то случайные события и т. д. А. Я. Хинчин даже заявил, что он намерен изгнать *само слово «вероятность»* из своего курса. Мне кажется, что эти вещи очень рельефно обрисовывают настоящее поле деятельности теории вероятностей — массовые явления и асимптотические вычисления относящихся к ним величин. Итак, теория вероятностей прошла путь от вероятных предсказаний результатов азартных игр до точных вычислений физических величин (с определенной степенью точности, конечно). Такому пути может позавидовать любая наука.

β будем выбирать так, чтобы

$$A = \int_0^{\infty} x \mathcal{U}(x) dx = \mathcal{E},$$

где $\mathcal{E}$ — полная энергия нашей системы.

Теперь мы займемся вопросом об асимптотике $\mathcal{U}(x)$ для очень большого числа « n » — числа частиц, составляющих нашу систему.

Так как мы собираемся использовать в асимптотике центральную предельную теорему теории вероятностей, то возникает вопрос о выполнении условий, при которых она верна.

Во-первых, нужно существование моментов первых трех-четырех порядков. В наших условиях существуют моменты всех конечных порядков.

Во-вторых, для локальной предельной теоремы нужна гладкость $u_i(x)$. Это выполнено с большим превышением, ибо $\omega_i(x)$, как правило, сколь угодно гладки.

Наконец, третье требование — требование равномерной сходимости интегралов типа

$$\int_0^{\infty} x^k u_i(x) dx$$

(равномерность по i !) — выполнено тривиальным образом: в системе только два-три-четыре разных сорта частиц, т. е. среди u_i только два-три различных типа функций.

Итак, все требования выполнены и можно смело применять предельную теорему.

Эта теорема дает

$$\mathcal{U}(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi B}} e^{-\frac{(x-A)^2}{2B}} + O\left(\frac{1}{n}\right)$$

при всех x .

Можно написать даже более точную асимптотику

$$\mathcal{U}(x) \frac{1}{\sqrt{2\pi B}} e^{-\frac{(x-A)^2}{2B}} + \begin{cases} O\left(\frac{1+|x-A|}{n^{3/2}}\right) & \text{при } |x-A| < 2 \ln^2; \\ O\left(\frac{1}{n}\right) & \text{при любом } x. \end{cases} \quad (3)$$

Введем новое переменное y :

$$x = \mathcal{E} + y.$$

Тогда (вспомним, что $A = \mathcal{E}$)

$$\mathcal{U}(\mathcal{E} + y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi B}} e^{-\frac{y^2}{2B}} + O\left(\frac{1}{n}\right).$$

Эта асимптотика дает для $\Omega(x) = \Omega(\mathcal{E} + y)$ следующее выражение:

$$\Omega(\mathcal{E} + y) = \Phi(\beta) e^{\beta(\mathcal{E} + y)} \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi B}} e^{-\frac{y^2}{2B}} + O\left(\frac{1}{n}\right) \right\}. \quad (4)$$

Из этой формулы получим, в частности, нужное нам число

$$\Omega(\mathcal{E}) = \Phi(\beta) e^{\beta\mathcal{E}} \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi B}} + O\left(\frac{1}{n}\right) \right\}.$$

Таким образом, асимптотические формулы получены. Переходим к их применениям.

Рассмотрим случай, когда наша система состоит из двух компонент. Пусть имеется тогда фазовая функция $A(P)$, зависящая лишь от координат первой компоненты (все величины, относящиеся ко всей системе, будут без индекса, к первой компоненте — с индексом 1, а ко второй — с индексом 2). Итак,

$$A(P) = A(P_1, P_2) = A(P_1).$$

Тогда (как мы видели раньше) ее микроканоническое среднее

$$\bar{A} = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} A(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } \mathcal{E}}$$

может быть выражено так:

$$\bar{A} = \int_{\Gamma_1} A(P_1) \frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} dv_1$$

[здесь зависит от P_1 не только $A(P_1)$, но и Ω_2 , ибо $H_1 = H_1(P_1)$].

Теперь мы должны применить нашу асимптотику для вычисления «веса» $\frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})}$. Отметим следующее обстоятельство.

Параметр β выбирался для всех $u_i(x)$ сразу по полной системе и сейчас он уже вполне определен.

Асимптотику $\Omega_2(z)$ написать нетрудно по аналогии с (3) и (4), нужно только иметь в виду, что среднее значение $\mathcal{U}_2(x)$ равно

$$A_2 = A - \sum_{i=1}^k a_i,$$

и дисперсия $\mathcal{U}_2(x)$:

$$B_2 = B - \sum_{i=1}^k b_i.$$

Здесь k означает число частиц, вошедших в первую компоненту, а $a_1, a_2, \dots, a_k$ и $b_1, b_2, \dots, b_k$ соответственно средние значения и дисперсии $u_1(x), u_2(x), \dots, u_k(x)$.

Из этих соображений получаем

$$\Omega_2(z) = \Phi_2(\beta) e^{\beta z} \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi B_2}} e^{-\frac{(z-A_2)^2}{2B_2}} + O\left(\frac{1}{n}\right) \right\}.$$

Подставим сюда нужное нам значение z , $z = \mathcal{E} - H_1$. Тогда (так как $\mathcal{E} - H_1 - A_2 = A_1 - H_1$)

$$\Omega_2(\mathcal{E} - H_1) = \Phi_2(\beta) e^{\beta(\mathcal{E} - H_1)} \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi B_2}} e^{-\frac{(A_1 - H_1)^2}{2B_2}} + O\left(\frac{1}{n}\right) \right\}.$$

Поделим теперь это выражение на полученное выше $\Omega(\mathcal{E})$:

$$\frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} = \frac{\Phi_2(\beta)}{\Phi(\beta)} e^{-\beta H_1} \left\{ \sqrt{B/B_2} e^{-\frac{(A_1 - H_1)^2}{2B_2}} + O(1/\sqrt{n}) \right\}.$$

Счет ведется с точностью $O(1/\sqrt{n})$, поэтому поделили лишь наш главный член в $\Omega(\mathcal{E}) = 1/\sqrt{2\pi B}$, который порядка $\sim 1/\sqrt{n}$, ибо B это либо сумма n одинаковых слагаемых, либо сумма двух-трех групп одинаковых слагаемых и, следовательно, всегда величина порядка n .

Далее, $\Phi_2(\beta)$ есть произведение $\varphi_i(\beta)$, начиная с $(k+1)$ до n , а $\Phi(\beta)$ есть произведение всех $\varphi_i(\beta)$. Следовательно,

$$\frac{\Phi_2}{\Phi} = \frac{1}{\varphi_1 \dots \varphi_k}$$

и, значит,

$$\frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} = \frac{e^{-\beta H_1}}{\varphi_1(\beta) \dots \varphi_k(\beta)} \left\{ \sqrt{\frac{B}{B_2}} e^{-\frac{(A_1 - H_1)^2}{2B_2}} + O\left(\frac{1}{\sqrt{n}}\right) \right\}. \quad (5)$$

Эта формула верна для любого разбиения системы на две компоненты. Физически интересны два случая.

1. Случай «малой» компоненты.

В этом случае мы считаем, что когда $n \rightarrow \infty$, k — число частиц первой компоненты остается постоянным. Например, одна молекула образует малую компоненту газа в данном сосуде:

$$[k/n \rightarrow 0, \text{ когда } n \rightarrow \infty].$$

2. Случай «большой» компоненты.

Здесь мы считаем, что число частиц первой компоненты растет вместе с n , т. е. когда $n \rightarrow \infty$, $k \rightarrow \infty$ также, причем так, что k/n стремится к определенному пределу (или проще: остается постоянным) $[k/n > p > 0, \text{ когда } n \rightarrow \infty]$.

Для случая малой компоненты формулу (5) можно существенно упростить. Во-первых, когда B и B_2 различаются лишь на ограниченное число слагаемых и, значит, $B/B_2 = 1 + o(1/n)$.

Следовательно, первое упрощение состоит в замене $\sqrt{B/B_2}$ на 1.

Второе упрощение другого порядка. Не забывайте, что мы вычисляем *весовую* функцию. Поэтому $\Omega_2(\mathcal{E} - H_1) \Omega(\mathcal{E})$ нам нужно не само по себе, а только проинтегрированное с какой-нибудь функцией.

Теперь учтем вот какой факт: $B_2 \sim n$, следовательно, если $|H_1 - A_1| < n^{1/2}$, то $e^{-\frac{(A_1 - H_1)^2}{2B_2}} \rightarrow 1$. Если же $|H_1 - A_1| > n^{1/2}$, то, поскольку A_1 остается постоянным при $n \rightarrow \infty$, $|H_1| > n^{1/2} \rightarrow \infty$. Но тогда $e^{-\beta H_1}$ очень маленький множитель и для весовой функции вся эта область неважна. Следовательно, весь множитель в скобках можно заменить единицей. Тогда мы получаем соотношение

$$\frac{\Omega_2(\mathcal{E} - H_1)}{\Omega(\mathcal{E})} \approx \frac{e^{-\beta H_1}}{\Phi_1(\beta) \dots \Phi_k(\beta)},$$

а для микроканонического среднего

$$\bar{A} \approx \iint_{V_1} \dots \int A(P_1) \frac{e^{-\beta H_1}}{\Phi_1(\beta), \dots, \Phi_k(\beta)} dv_1.$$

Это соотношение весьма замечательно. Посмотрите, что осталось от всей системы? Только значение параметра β . Все остальные величины целиком определяются малой компонентой. Поэтому для того чтобы знать все микроканонические средние величины, зависящие только от фазовых координат первой компоненты, достаточно знать только температуру всей системы в целом¹.

Полученный результат можно интерпретировать так.

Пусть у нас имеется изолированная система. Пусть A некоторая фазовая функция. Спрашивается: какой результат получим мы, если будем мерить величину A ? Ответ, который дает наша теория, таков:

$$\bar{A} = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} A(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} \quad (\text{изолированная система}). \quad (6)$$

Напомню, почему все это обстоит таким образом. Так как при заданной энергии точка, изображающая систему, остается на $\Sigma_{\mathcal{E}}$, то среднее нужно брать по $\Sigma_{\mathcal{E}}$. При этом не очень существенно, какая именно мера на $\Sigma_{\mathcal{E}}$ берется: $\frac{1}{\text{grad } H}$ или какая-нибудь другая,

¹ А. Я. Хинчин заявил, пока без доказательств, что β обратно пропорционально температуре, и далее, что раньше этот результат формулировали так: если вся система «распределена» по своей поверхности $\Sigma_{\mathcal{E}}$ с «плотностью» $1/\text{grad } \mathcal{E}$, то ее малая компонента распределена по своему фазовому пространству с «плотностью» $e^{-\beta H_1}$. Хинчин, однако, говорит, что вероятность тут ни при чем, что весь смысл этой теоремы состоит именно в выражении (асимптотическом) микроканонических средних через величины, относящиеся только к первой системе.

неслишком сингулярная. Кроме того, интересные для физики величины A (а именно сумматорные) сильно репрезентативны. Поэтому мы с небольшой ошибкой будем получать при измерениях среднее $\bar{A}$. Это говорилось еще вначале.

Теперь мы получили следующий результат.

Дана система, но не изолированная, а, наоборот, находящаяся в свободном тепловом контакте с окружающей средой.

Тогда оказывается, что среднее (6) (микроканоническое среднее) можно вычислять по такой формуле:

$$\bar{A} \cong \int_{\Gamma} A(P) \frac{e^{-\beta H(P)}}{\Phi(\beta)} dv \quad \begin{array}{l} \text{(свободный тепловой обмен,} \\ \text{система в термостате);} \end{array} \quad (7)$$

здесь интегрирование идет уже по всему пространству Γ (фазовому) нашей системы.

Эту формулу мы доказали, погружая нашу систему в термостат («замыкая» ее) и применяя асимптотические формулы.

Но здесь имеется замечательное обстоятельство, состоящее в том, что формулу (7) можно применять и для изолированной системы (как называемое каноническое распределение Гиббса). Дело в том, что интеграл (7) практически сосредоточен в некотором слое вокруг $\sum_{\epsilon}$ и поэтому дает тот же практический результат, что и (6).

Перейдем к следующему вопросу. Пусть имеется малая компонента. Найти среднее значение функции от энергии этой компоненты.

Общая формула для среднего значения функции от энергии одной из компонент (без всяких предположений малости) такова:

$$\overline{f(H_1)} = \int_0^{\infty} f(x) \frac{\Omega_1(x) \Omega_2(\mathcal{E} - x)}{\Omega(\mathcal{E})} dx. \quad (8)$$

Теперь воспользуемся малостью компоненты. Тогда, согласно нашей асимптотической формуле

$$\frac{\Omega_2(\mathcal{E} - x)}{\Omega(\mathcal{E})} \cong \frac{e^{-\beta H_1}}{\prod_{i=1}^k \Phi_i(\beta)}, \quad k - \text{число частиц в первой компоненте.}$$

Значит

$$\overline{f(H_1)} = \int_0^{\infty} f(x) \Omega_1(x) \frac{e^{-\beta x}}{\prod_{k=1}^k \Phi_k(\beta)} dx. \quad (9)$$

Особенно интересен случай одной частицы:

$$\overline{f(\mathcal{E}_1)} = \int_0^{\infty} f(x) \omega_1(x) \frac{e^{-\beta x}}{\Phi_1(\beta)} dx.$$

Теперь виден смысл введенного выше закона $u_i(x)$:

$$u_i(x) = \omega_i(x) \frac{e^{-\beta x}}{\Phi_1(\beta)}.$$

В частности, получаются простые физические истолкования среднего значения и дисперсии u_i . Они предстают соответственно как среднее значение и дисперсия энергии:

$$\overline{\mathcal{E}_i} = \int_0^{\infty} x u_i(x) dx = a_i;$$

$$\overline{(\mathcal{E}_i - a_i)^2} = \int_0^{\infty} (x - a_i)^2 u_i(x) dx = b_i.$$

Вычислим теперь очень важную величину: среднее число частиц, энергия которых заключена между q_1 и q_2 .

Введем вспомогательную функцию — характеристическую функцию интервала q_1, q_2 :

$$f(x) = \begin{cases} 1 & \text{при } q_1 \leq x \leq q_2; \\ 0 & \text{при } x < q_1 \text{ или } q_2 < x. \end{cases}$$

Тогда число частиц с энергией между q_1 и q_2 — $n(q_1, q_2)$ — равно

$$n(q_1, q_2) = \sum_{i=1}^n f(\mathcal{E}_i),$$

ибо в этой сумме столько единиц, сколько частиц имеют энергию в интервале q_1, q_2 .

Следовательно,

$$\overline{n(q_1, q_2)} = \sum_{i=1}^n \overline{f(\mathcal{E}_i)}.$$

Применяя формулу (9), которую можно переписать так:

$$\overline{f(\mathcal{E}_i)} = \int_0^{\infty} f(x) u_i(x) dx,$$

получим

$$\overline{n(q_1, q_2)} = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} f(x) u_i(x) dx = \int_{q_1}^{q_2} \sum_{i=1}^n u_i(x) dx.$$

Предположим, в частности, что все частицы одинаковы. Тогда

$$\overline{n(q_1, q_2)} = n \int_{q_1}^{q_2} u(x) dx,$$

т. е.

$$\left(\begin{array}{c} \text{Доля числа частиц с} \\ \text{энергиями между } q_1 \text{ и } q_2 \end{array} \right) = \int_{q_1}^{q_2} u(x) dx,$$

что показывает смысл функции $u(x)$.

Перейдем теперь к случаю большой компоненты. Исходным пунктом снова будет общая формула (8):

$$f(H_1) = \int_0^\infty f(x) \frac{\Omega_1(x) \Omega_2(\mathcal{E} - x)}{\Omega(x)} dx.$$

Подставим теперь в эту формулу асимптотические выражения для Ω_1 , Ω_2 и Ω :

$$\Omega(\mathcal{E}) \cong \Phi(\beta) e^{\beta \mathcal{E}} \frac{1}{\sqrt{2\pi B}};$$

$$\Omega_1(x) \cong \frac{1}{\sqrt{2\pi B_1}} \Phi_1(\beta) e^{\beta x} e^{-\frac{(x-A_1)^2}{2B_1}};$$

$$\Omega_2(\mathcal{E} - x) \cong \frac{1}{\sqrt{2\pi B_2}} \Phi_2(\beta) e^{\beta(\mathcal{E}-x)} e^{-\frac{(\mathcal{E}-x-A_2)^2}{2B_2}}.$$

Нужно иметь в виду, что $\mathcal{E} = A_1 + A_2 = A$.

Подставляя эти формулы в (8), получим

$$f(H_1) = \int_0^\infty f(x) \frac{1}{\sqrt{2\pi B^*}} e^{-\frac{(x-A_1)^2}{2B^*}} dx,$$

где B^* означает следующее

$$B^* = B_1 B_2 / B.$$

Рассмотрим такой пример. Идеальный одноатомный газ, или, более точно, система из одинаковых бесструктурных частиц.

Итак, имеется n частиц (может быть, с разными массами), состояние каждой из которых характеризуется тройкой координат (x_i, y_i, z_i) и тройкой импульсов (p_i, q_i, r_i) . Мы считаем, что эта система помещена в сосуд, но никакое поле на систему не действует и взаимодействие между частицами (в соответствии с нашими общими гипотезами) ничтожно мало в сравнении с общей энергией системы. Физики используют простой и остроумный прием для описания того факта, что частицы должны оставаться в сосуде.

Они вводят потенциальную энергию взаимодействия частицы со стенками так, что она (энергия) почти нуль в сосуде и очень быстро растет в непосредственной близости стенок. Идеализируя это положение, получаем $\mathcal{U}(x, y, z) = \text{нулю}$, когда x, y, z принадлежат сосуду и $\mathcal{U}(x, y, z) = \infty$, когда x, y, z вне сосуда.

Итак, полная энергия одной частицы

$$\mathcal{E}_i = \frac{1}{2m_i} (p_i^2 + q_i^2 + r_i^2) + \mathcal{U}(x_i, y_i, z_i),$$

где $\mathcal{U}(x, y, z)$ — описанная выше функция.

Займемся вычислением структурной функции для нашей системы — $\Omega(x)$. Но здесь выгоднее вычислить $V(x)$ — объем фазового пространства, где $H < x$, и затем $\Omega(x)$ найти дифференцированием.

Наша H равна

$$H = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2m_i} (p_i^2 + q_i^2 + r_i^2) + \sum_{i=1}^n \mathcal{U}(x_i, y_i, z_i).$$

Итак, вычисляем

$$V(x) = \int \dots \int_{H < x} \prod_{i=1}^n dp_i dq_i dr_i dx_i dy_i dz_i.$$

Прежде всего этот интеграл разбивается в произведение интегралов отдельно по пространству и отдельно по импульсным координатам

$$V(x) = \int \prod_{H < x} dp_i dq_i dr_i \int_{H < x} dx_i dy_i dz_i$$

Причем по пространственным координатам нужно интегрировать каждый раз только внутри сосуда, ибо вне сосуда $\mathcal{U}$ и тем более H равны $+\infty$. Итак,

$$V(x) = \int \prod_{H < x} dp_i dq_i dr_i \cdot v^n,$$

где v обозначает объем сосуда.

Но теперь легко видеть, что импульсный интеграл есть просто объем эллипсоида:

$$\sum_{i=1}^n \frac{1}{2m_i} (p_i^2 + q_i^2 + r_i^2) < x.$$

Но объем эллипсоида равен произведению полуосей на объем единичной сферы. Объем же единичной сферы в S -мерном пространстве равен

$$\frac{\pi^{S/2}}{\Gamma\left(\frac{S}{2} + 1\right)}.$$

Полуоси же у нашего эллипсоида — $\sqrt{2m_i x}$, причем три таких полуоси.

Итак,

$$V(x) = v^n \frac{\pi^{3n/2}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)} \prod_{i=1}^n (2m_i)^{1/2} x^{3n/2},$$

или иначе

$$V(x) = v^n \frac{(2\pi)^{3n/2}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)} \prod x^{3n/2},$$

здесь $\prod = \prod_{i=1}^n m_i^{1/2}$.

Значит

$$\Omega(x) = \frac{dv}{dx} = v^n \frac{(2\pi)^{3n/2}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)} \prod \frac{3n}{2} x^{\frac{3n}{2}-1}. \quad (10)$$

Теперь сравним эту формулу (точную) с получаемой асимптотически

$$\Omega(\mathcal{E}) \cong \Phi(\beta) e^{\beta \mathcal{E}} \frac{1}{V 2\pi B}. \quad (11)$$

Вычислим $\Phi(\beta)$:

$$\Phi(\beta) = \int_0^\infty \Omega(x) e^{-\beta x} dx = v^n \frac{(2\pi)^{\frac{3n}{2}}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)} \prod \frac{3n}{2} \int_0^\infty x^{\frac{3n}{2}-1} e^{-\beta x} dx,$$

но

$$\int_0^\infty x^{\frac{3n}{2}-1} e^{-\beta x} dx = \beta^{-\frac{3n}{2}} \Gamma\left(\frac{3n}{2}\right).$$

Поэтому

$$\Phi(\beta) = v^n (2\pi)^{\frac{3n}{2}} \beta^{-\frac{3n}{2}} \prod, \quad \text{ибо } \frac{3n}{2} \Gamma\left(\frac{3n}{2}\right) = \Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right). \quad (12)$$

Найдем теперь β . Оно определяется из уравнения

$$\frac{d \ln \Phi}{d\beta} = \mathcal{E}_i; \quad \frac{3n}{2\beta} = \mathcal{E}; \quad \beta = \frac{3n}{2\mathcal{E}}.$$

Следовательно,

$$\frac{1}{\beta} = \frac{2}{3} \frac{\mathcal{E}}{n} = \text{средней энергии частицы (что находится в соответствии с кинетической теорией газов)}.$$

Поэтому вводится общий принцип: «статистической» температурой называется величина, получаемая из соотношения

$$kT = 1/\beta, \text{ где } \beta \text{ — корень уравнения } -\frac{d \ln \Phi}{d\beta} = \mathcal{E}.$$

Далее нам нужно вычислить

$$B = \frac{d^2 \ln \Phi}{d\beta} = \frac{d}{d\beta} \frac{d \ln \Phi}{d\beta} = \frac{d}{d\beta} \left(-\frac{3n}{2\beta} \right) = \frac{3n}{2\beta^2}.$$

Подставим найденные величины в (11):

$$\Omega_{\text{асимпт}}(\mathcal{E}) \equiv \nu^n (2\pi)^{\frac{3n}{2}} \prod \beta^{-\frac{3n}{2}} e^{\beta \mathcal{E}} \frac{\beta}{\sqrt{3\pi n}}.$$

Найдем частное $\Omega(\mathcal{E})/\Omega_{\text{асимпт}}(\mathcal{E})$:

$$\frac{\Omega(\mathcal{E})}{\Omega_{\text{асимпт}}(\mathcal{E})} = \frac{\frac{3n}{2} \mathcal{E}^{\frac{3n}{2}-1} \beta^{\frac{3n}{2}} e^{-\beta \mathcal{E}} \sqrt{3\pi n}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right) \beta}.$$

Но

$$\beta = \frac{3n}{2\mathcal{E}}, \quad \text{т. е. } \beta \mathcal{E} = \frac{3n}{2},$$

значит

$$\begin{aligned} \mathcal{E}^{\frac{3n}{2}-1} \beta^{\frac{3n}{2}} \frac{1}{\beta} &= \left(\frac{3n}{2}\right)^{\frac{3n}{2}-1}, \\ \frac{\Omega(\mathcal{E})}{\Omega_{\text{асимпт}}(\mathcal{E})} &= \frac{\frac{3n}{2} \left(\frac{3n}{2}\right)^{\frac{3n}{2}-1} \sqrt{\frac{3n}{2}} 2\pi e^{-\frac{3n}{2}}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)} = \\ &= \frac{\left(\frac{3n}{2}\right)^{\frac{3n}{2}} e^{-\frac{3n}{2}} \sqrt{2n \frac{3n}{2}}}{\Gamma\left(\frac{3n}{2} + 1\right)}, \end{aligned}$$

т. е. переход от $\Omega(\mathcal{E})$ к $\Omega_{\text{асимпт}}(\mathcal{E})$ эквивалентен замене

$$\Gamma(a+1) \sim a^a e^{-a} \sqrt{2\pi a},$$

т. е. замене $\Gamma(a+1)$ формулой Стирлинга.

Выше мы видели, что

$$\overline{f(\mathcal{E}_i)} = \int_0^\infty f(x) u_i(x) dx.$$

Подставим сюда вычисленные нами выражения для $\Omega(x)$ и $\Phi(\beta)$ (10) и (12) (это точные формулы и они годятся, в частности, и для $n=1$).

Тогда получим, как легко сосчитать:

$$u_i(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \beta^{3/2} \sqrt{x} e^{-\beta x}.$$

Это очень важное соотношение. $u_i(x)$ не зависит ни от сосуда (объем не участвует), ни от массы частицы. Это, например, означает, что в смеси разных частиц тяжелые движутся медленней, легкие — быстрее, ибо их средняя энергия одинакова.

Это и есть формула для закона распределения энергии (для одной частицы). Смысл закона распределения состоит в том, что если нужно найти микроканоническое среднее функции от энергии, то оно вычисляется по формуле

$$\overline{f(\mathcal{E}_i)} = \frac{2\beta^{3/2}}{V\pi} \int_0^\infty f(x) \sqrt{x} e^{-\beta x} dx.$$

Особенно замечателен тот факт, что $u_i(x)$ не зависит от массы частицы.

Найдем теперь другую вещь — закон распределения скоростей.

Величина скорости (например, x -й компоненты) дается формулой (для отдельной i -й частицы):

$$x_i = p_i/m_i.$$

Но мы видели, что если $f(P)$ — функция, зависящая от координат только одной частицы, то ее микроканоническое среднее дается (асимптотически) формулой

$$\overline{f(P)} = \frac{1}{\Phi_i(\beta)} \int_{\Gamma_i} f(P) e^{-\beta \mathcal{E}_i} dv_i,$$

здесь $dv_i = dx_i dy_i dz_i dp_i dq_i dr_i$.

В нашем случае

$$f(P) = f(p_i/m_i),$$

т. е. только от координаты p , а

$$\mathcal{E}_i = \frac{1}{2m_i} (p_i^2 + q_i^2 + r_i^2) + \mathcal{U}(x_i, y_i, z_i),$$

причем

$$\mathcal{U}(x, y, z) = \begin{cases} 0, & \text{когда } (x, y, z) \text{ в сосуде} \\ +\infty, & \text{когда } (x, y, z) \text{ вне сосуда.} \end{cases}$$

Отсюда ясно, что $\mathcal{U}$ выделяет по пространственным координатам в качестве области интегрирования сосуд, причем в сосуде $\mathcal{E}_i$ от x_i, y_i, z_i уже не зависит, ибо там $\mathcal{U} = 0$. Следовательно, рассуждение верно только в случае (у нас это выполнено), если $f(P)$ зависит только от p_i, q_i, r_i , но не от x_i, y_i, z_i :

$$\overline{f\left(\frac{p_i}{m_i}\right)} = \frac{v}{\Phi_i(\beta)} \iiint_{-\infty}^{+\infty} f\left(\frac{p_i}{m_i}\right) e^{-\frac{\beta}{2m_i} (p_i^2 + q_i^2 + r_i^2)} dp_i dq_i dr_i.$$

Или окончательно

$$\overline{\left(\frac{p_i}{m_i}\right)} = \text{const} \int_{-\infty}^{+\infty} f\left(\frac{p_i}{m_i}\right) e^{-\frac{\beta p_i^2}{2m_i}} dp_i.$$

Вернемся к $\hat{x}_i$:

$$\overline{f(x_i)} = \text{const} \int_{-\infty}^{+\infty} f(z) e^{-\beta m_i \frac{z^2}{2}} dz.$$

Из условия

$$\bar{1} = 1$$

получаем

$$1 = \text{const} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\beta m_i \frac{z^2}{2}} dz = \text{const} \frac{\sqrt{2\pi}}{\sqrt{\beta m_i}}.$$

Следовательно,

$$\overline{f(x_i)} = \sqrt{\frac{\beta m_i}{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(z) e^{-\beta m_i \frac{z^2}{2}} dz.$$

Значит для компоненты $\hat{x}_i$ получаем гауссовский закон распределения с центром в нуле и дисперсией:

$$\sigma^2 = 1/\beta m_i.$$

Эта формула лишней раз показывает, что скорости тяжелых частиц группируются вокруг нуля и дисперсия их мала, а легкие частицы могут иметь значительные скорости.

Переходим теперь к новому, очень важному физически вопросу: вывод основных термодинамических законов из статистических представлений.

Все наше рассмотрение до сих пор было основано на представлении, что энергия не зависит ни от чего. В выражение для энергии могли входить всякие внешние параметры, но все рассмотрение проводилось при фиксированных значениях этих параметров (например, объем сосуда — внешний параметр, но мы считали его постоянным). Для физических приложений нужно уметь ответить на вопрос, что произойдет, если менять внешние параметры.

Мы подходим к этой задаче следующим образом:

Пусть

$$\mathcal{E}_i = \mathcal{E}_i(q_i, p_i, \lambda_1, \dots, \lambda_s),$$

где λ_s — внешние параметры.

Мы называем «силой», действующей на частицы в «направлении» параметра λ_1 , выражение $\partial \mathcal{E}_i / \partial \lambda_1$. Для всей системы $\mathcal{E} = \sum \mathcal{E}_i$

и «силу», действующую на всю систему в направлении λ_r , мы обозначаем x_r

$$x_r = \partial \mathcal{E} / \partial \lambda_r.$$

Обобщенная сила x_r есть фазовая функция координат системы (и, кроме того, зависит, конечно, от внешних параметров), а физический опыт показывает, что силы зависят от энергии системы и от внешних параметров. Поэтому для сравнения с физической теорией мы должны как-то исключить влияние фазовой точки, сведя его только к факту нахождения системы на заданной поверхности $\Sigma_{\mathcal{E}}$. Ясно, что в нашей общей схеме это означает, что нужно x_r заменять их микроканоническими средними.) Следовательно, объектом нашего изучения будут величины:

$$\bar{x}_r(\mathcal{E}, \lambda_1, \dots, \lambda_s) = \sum_{i=1}^n \frac{\overline{\partial \mathcal{E}_i}}{\partial \lambda_r}.$$

Но выше мы вычисляли асимптотические выражения средних для величин, зависящих от компонент одной частицы. У нас получилось

$$\bar{f}(p_i) = \int_{\Gamma_i} f(p_i) \frac{e^{-\beta \mathcal{E}_i}}{\Phi_i(\beta)} dv_i.$$

В частности,

$$\frac{\overline{\partial \mathcal{E}_i}}{\partial \lambda_r} = \int_{\Gamma_i} \frac{\partial \mathcal{E}_i}{\partial \lambda_r} \frac{e^{-\beta \mathcal{E}_i}}{\Phi_i(\beta)} dv_i.$$

Но мы видели также, что если $f(P) = f(H)$, т. е. функция только от энергии, то

$$\int_{\Gamma} f(P) dv = \int_0^{\infty} f(x) \Omega(x) dx.$$

Применяя к $f(\mathcal{E}_i) = e^{-\beta \mathcal{E}_i}$ получаем, что

$$\int_{\Gamma_i} e^{-\beta \mathcal{E}_i} dv_i = \int_0^{\infty} \omega_i(x) e^{-\beta x} dx = \Phi_i(\beta).$$

Если теперь взять логарифмическую производную от $\Phi_i(\beta)$ по λ_r (и $\mathcal{E}_i$ и, следовательно, $\Phi_i(\beta)$ зависят от $\lambda_1, \dots, \lambda_s$ как от параметров), то получится

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln \Phi_i(\beta)}{\partial \lambda_r} &= \frac{1}{\Phi_i(\beta)} \frac{\partial}{\partial \lambda_r} \int_{\Gamma_i} e^{-\beta \mathcal{E}_i} dv_i = \frac{\beta}{\Phi_i(\beta)} \int_{\Gamma_i} \frac{\partial \mathcal{E}_i}{\partial \lambda_r} \times \\ &\times e^{-\beta \mathcal{E}_i} dv_i = -\beta \frac{\overline{\partial \mathcal{E}_i}}{\partial \lambda_r}. \end{aligned}$$

Суммируя по i , получаем (так как $\Phi(\beta) = \varphi_1(\beta), \varphi_2(\beta), \dots, \varphi_i(\beta)$)

$$\frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} = -\beta \frac{\partial \bar{\mathcal{E}}}{\partial \lambda_r} = -\beta x_r.$$

Вычислим теперь элементарную работу, совершаемую внешними силами при изменении параметров на $d\lambda_1, d\lambda_2, \dots, d\lambda_s$. Она равна просто $\delta A = \sum x_r d\lambda_r$.

Но такое выражение не годится, ибо участвуют фазовые функции. Поэтому все усредняем

$$\bar{\delta A} = \sum_{r=1}^s x_r d\lambda_r = -\frac{1}{\beta} \sum_{r=1}^s \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} d\lambda_r.$$

Эта формула и есть результат, показывающий очень важную роль функции $\Phi(\beta)$, введенной ранее чисто математически.

Во всех дальнейших термодинамических исследованиях основными независимыми переменными будут внешние параметры — $\lambda_1, \dots, \lambda_s$ и параметр β , определяющий температуру T и энергию $\mathcal{E}$.

В дальнейшем всякая функция $\lambda_1, \dots, \lambda_s, \beta$ называется термодинамической функцией.

Изучавшиеся до сих пор функции были фазовыми, т. е. зависели не только от $\lambda_1, \dots, \lambda_s, \beta$, но и от гамильтоновых переменных. Следует отметить, что всякой фазовой функции можно отнести термодинамическую — микроканоническое среднее этой фазовой функции. Очень важным примером термодинамической функции является функция $\Phi(\beta)$ и ее логарифмические производные по разным переменным:

$$\frac{\partial}{\partial \beta} \ln \Phi(\beta) = -\bar{\mathcal{E}}; \quad \frac{\partial}{\partial \lambda_r} \ln \Phi(\beta) = -\beta \bar{x}_r,$$

представляющие собой энергию и умноженные на β -обобщенные силы.

Нашей очередной задачей будет доказательство из статистических соображений второго начала термодинамики.

Пусть наша система находилась сначала в состоянии z_1 , характеризуемом значениями параметров

$$\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_s, \beta,$$

а затем перешла в состояние z , со значениями параметров

$$\lambda_1 + d\lambda_1, \lambda_2 + d\lambda_2, \dots, \lambda_s + d\lambda_s, \beta + d\beta.$$

При этом изменении параметров над нашей системой была произведена работа

$$\delta A = \sum_{r=1}^s x_r d\lambda_r.$$

Это соотношение между фазовыми функциями. Переходя к термодинамическим, получаем

$$\overline{\delta A} = \sum_{r=1}^s \bar{x}_r d\lambda_r.$$

Ранее было показано, что

$$x_r = -\frac{1}{\beta} \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r},$$

значит, окончательно

$$\overline{\delta A} = -\frac{1}{\beta} \sum_{r=1}^s \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} d\lambda_r.$$

Энергия всей системы есть термодинамическая функция, и поэтому ее изменение есть полный дифференциал.

Разность между изменением энергии и механической работой называется подводимой теплотой:

$$\delta Q = d\mathcal{E} - \overline{\delta A}.$$

Как уже было отмечено, $d\mathcal{E}$ есть полный дифференциал

$$d\mathcal{E} = (\partial \mathcal{E} / \partial \beta) d\beta + \sum (\partial \mathcal{E} / \partial \lambda_r) d\lambda_r,$$

но так как $\overline{\delta A}$ не есть полный дифференциал, то и δQ не есть полный дифференциал.

Однако δQ имеет простой интегрирующий множитель, и факт наличия этого интегрирующего множителя есть содержание *этого начала термодинамики*.

Мы покажем, что $dS = \delta Q / T$ есть полный дифференциал некоторой термодинамической функции (S — как можно догадаться, не что иное, как энтропия).

Действительно,

$$\delta Q = d\mathcal{E} - \overline{\delta A},$$

здесь

$$\overline{\delta A} = -\frac{1}{\beta} \sum_{r=1}^s \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} d\lambda_r, \quad \text{а} \quad \mathcal{E} = -\frac{\partial \ln \Phi}{\partial \beta},$$

значит

$$\frac{\delta Q}{T} = k\beta \delta Q = k\beta d\mathcal{E} - k\beta \overline{\delta A}.$$

Первый член $\beta d\mathcal{E}$ представим так:

$$\beta d\mathcal{E} = d(\beta \mathcal{E}) - \mathcal{E} d\beta,$$

значит

$$\frac{\delta Q}{kT} = d(\beta \mathcal{E}) - \mathcal{E} d\beta - \overline{\beta \delta A}, \quad \text{но} \quad \overline{\beta \delta A} = -\sum_{r=1}^s \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} d\lambda_r,$$

значит

$$\mathcal{E}d\beta - \beta d\overline{A} = \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \beta} d\beta + \sum_{r=1}^s \frac{\partial \ln \Phi}{\partial \lambda_r} d\lambda_r = d \ln \Phi.$$

Итак,

$$\delta Q/T = k(d(\beta \mathcal{E}) + d \ln \Phi).$$

Теорема доказана, причем ясно, что с точностью до аддитивной постоянной

$$S = k \ln \Phi + k\beta \mathcal{E}.$$

Для дальнейшего важно доказанное выше обстоятельство, состоящее в том, что β мы выбираем таким, что S достигает минимума.

Вопрос о возрастании энергии. Пусть у нас имеются две изолированные системы. $\mathcal{E}_1$, β_1 , $\Phi_1(\beta)$, S_1 — энергия, температура, функция «фи» и энтропия одной системы, $\mathcal{E}_2$, β_2 , $\Phi_2(\beta)$, S_2 — эти же величины для другой.

Представим теперь этим системам возможность свободно обмениваться энергией. Посмотрим, какова будет энтропия после объединения.

$$S = \ln \Phi(\beta) + \beta \mathcal{E},$$

но

$$\Phi(\beta) = \Phi_1(\beta) \Phi_2(\beta),$$

а

$$\mathcal{E} = \mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2,$$

значит

$$S = \ln \Phi_1 + \beta \mathcal{E}_1 + \ln \Phi_2 + \beta \mathcal{E}_2,$$

но мы видели, что

$$\ln \Phi_1(\beta) + \beta \mathcal{E}_1 \geq \ln \Phi_1(\beta_1) + \beta_1 \mathcal{E}_1 = S_1, \quad (13a)$$

и аналогично

$$\ln \Phi_2(\beta) + \beta \mathcal{E}_2 \geq \ln \Phi_2(\beta_2) + \beta_2 \mathcal{E}_2 = S_2, \quad (13b)$$

следовательно,

$$S \geq S_1 + S_2. \quad (14)$$

Из неравенств (13a) и (13b) видно, что для выполнения равенства в (14) необходимо и достаточно, чтобы $\beta_1 = \beta_2 = \beta$, т. е. равенство температур.

Заметим по поводу этого вывода, что он очень ярко иллюстрирует часто наблюдающийся факт: чисто вычислительный прием бывает связан с глубокой физической сущностью явлений.

Перейдем теперь к вопросу о репрезентативности.

В статистической теории мы имеем дело с фазовыми функциями, в то время как в опыте они проявляются, так сказать, «термодинамически». Это означает, что интересные (физически) величины оказываются функциями только энергии и внешних параметров.

Отсюда следует, что интересные фазовые функции должны быть почти постоянны по фазовым переменным, т. е. почти постоянны на Σ_α .

Наш подход к этой проблеме несколько необычен.

Раньше подходили так: из эргодической гипотезы выводили, что $\frac{A_1 + \dots + A_n}{n} \rightarrow \bar{A}$ (микроканоническое среднее), где $A_1, \dots, A_n$ — разные временные измерения.

Но даже эта противоречивая гипотеза не объясняет, почему индивидуальные изменения дают результаты, близкие к микроканоническим средним.

Гипотеза Больцмана (одна траектория заполняет всю Σ_g) внутренне противоречива. Другие попытки в этом роде ничего не давали.

Сколько-нибудь серьезный успех в этом направлении был достигнут Биркгофом. Его идеи состояли в следующем. Если Σ_g можно разбить на две инвариантные части положительной меры, то ясно, что эргодическая гипотеза неверна.

Биркгоф называл множество «метрически транзитивным», если его нельзя разбить на инвариантные части положительной меры. Он доказал красивую, но довольно бесполезную теорему:

для метрически транзитивных множеств эргодическая гипотеза верна, т. е.

$$\frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt \rightarrow \bar{A}.$$

Эта теорема обычно бесполезна, потому что совершенно неясно, будут ли Σ_g в интересных случаях метрически транзитивны. Итак, пусть имеется некоторая система. Выделим какие-нибудь две частицы g_1 и g_2 . Будем нумеровать индексами 1 и 2 соответственно различные, относящиеся к ним вещи

g_1	g_2
Γ_1, P_1	Γ_2, P_2
dv_1	dv_2
$\omega_1(x)$	$\omega_2(x)$
$\varphi_1(\beta)$	$\varphi_2(\beta)$
$u_1(x)$	$u_2(x)$
a_1, b_1	a_2, b_2

Здесь $\omega(x)$ — структурная функция.

$$\varphi(\beta) = \int_0^\infty e^{-\beta x} \omega(x) dx;$$

$$u(x) = \frac{1}{\varphi(\beta)} e^{-\beta x} \omega(x);$$

$$a = -\frac{d \ln \varphi}{d\beta}; \quad b = \frac{d^2 \ln \varphi}{d\beta^2}.$$

Значение параметра β определяется, как всегда, из уравнения

$$\frac{d \ln \Phi}{d\beta} = \mathcal{E}.$$

(Большие буквы означают принадлежность всей большой системе.)

Рассмотрим теперь две функции, зависящие соответственно от координат только первой и только второй частиц:

$$f_1(P_1) \text{ и } f_2(P_2).$$

Если бы наши частицы были некоррелированы, то было бы верно равенство

$$\overline{f_1(P_1)f_2(P_2)} = \overline{f_1(P_1)}\overline{f_2(P_2)}.$$

Наши частицы хотя и коррелированы, но связаны очень и очень слабо, так как частиц огромное количество, а единственной связью между ними является равенство

$$\mathcal{E} = \mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2 + \mathcal{E}_3 + \dots + \mathcal{E}_n.$$

Как всегда, мерой зависимости между чем-нибудь является величина

$$R_{12} = \overline{f_1 f_2} - \overline{f_1} \overline{f_2}.$$

Нашей очередной задачей будет асимптотическая оценка (при $n \rightarrow \infty$) величины R_{12} , которую можно переписать так:

$$R_{12} = \overline{(f_1 - \overline{f_1})(f_2 - \overline{f_2})}.$$

Вспомним, что если Γ^* есть фазовое пространство некоторой компоненты системы, то для A , зависящей только от P^* , имеет место следующее равенство:

$$\bar{A} = \int_{\Gamma^*} A(P^*) \frac{\Omega^*(\mathcal{E} - H^*)}{\Omega(\mathcal{E})} dv^*,$$

где нужно иметь в виду, что Ω^* есть структурная функция не Γ^* , а дополнения.

Примем, что

$\Gamma^* = \Gamma_1 + \Gamma_2$, тогда

$$R_{12} = \int_{\Gamma_1} \int_{\Gamma_2} (f_1 - \bar{f}_1)(f_2 - \bar{f}_2) \frac{\Omega^*(\mathcal{E} - \mathcal{E}_1 - \mathcal{E}_2)}{\Omega(\mathcal{E})} dv_1 dv_2.$$

Это соотношение есть точное равенство.

Теперь мы применим к оценке R_{12} асимптотические равенства для Ω^* и Ω . Прежде всего

$$\Omega(\mathcal{E}) = \frac{\Phi(\beta) e^{\beta \mathcal{E}}}{V^{2\pi B}},$$

где

$$B = \frac{a^2 \ln \Phi}{d\beta^2}.$$

Далее мы должны написать асимптотическое выражение для Ω^* . Наша общая формула гласит

$$\Omega^*(x) \cong \frac{\Phi^*(\beta)}{V^{2\pi B^*}} e^{\beta x} e^{-\frac{(x-A^*)^2}{2B^*}},$$

здесь

$$\Phi^*(\beta) = \Phi(\beta) \frac{1}{\Phi_1(\beta) \Phi_2(\beta)};$$

$$A^* = \mathcal{E} - a_1 - a_2;$$

$$B^* = B - b_1 - b_2.$$

Подставляя все нужные величины в R_{12} , получим

$$R_{12} \cong \int_{\Gamma_1} \int_{\Gamma_2} (f_1 - \bar{f}_1)(f_2 - \bar{f}_2) \frac{e^{-\beta(\mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2)}}{\Phi_1 \Phi_2} e^{-\frac{[(\mathcal{E}_1 - a_1) + (\mathcal{E}_2 - a_2)]^2}{2B}} dv_1 dv_2.$$

При этом мы пренебрегли b_1 и b_2 по сравнению с B , что вполне допустимо в пределах точности нашей формулы.

Например, если все частицы одинаковы, то $B = nb$:

$$b_1 = b_2 = b,$$

и замена $B - b_1 - b_2$ на B эквивалентна замене $n - 2$ на n .

Если мы сделаем другое предположение, что

$$|f_1(P_1)| < \varepsilon_1^k$$

и аналогичное предположение относительно f_2 , то в R_{12} сколь угодно существенное значение имеют те области, где $\mathcal{E}_1$ и $\mathcal{E}_2$ не слишком велики, а в этих областях множитель $e^{-\frac{[\mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2]^2}{2B}}$ можно заменить первыми двумя членами разложения e :

$$e^{-\frac{[\mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2]^2}{2B}} = 1 - \frac{[\mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2]^2}{2B}$$

(нужно иметь в виду, что $B \sim n$). Следовательно,

$$R_{12} \simeq \int_{\bar{f}_1} \int_{\bar{f}_2} (f_1 - \bar{f}_1)(f_2 - \bar{f}_2) \frac{e^{-\beta \mathcal{E}_1}}{\Phi_1} \frac{e^{-\beta \mathcal{E}_2}}{\Phi_2} \times \\ \times \left[1 - \frac{[(\mathcal{E}_1 - a_1) + (\mathcal{E}_2 - a_2)]^2}{2I^2} \right] dv_1 dv_2.$$

Если раскрыть скобки, то получатся четыре интеграла, первый из которых (с единицей) равен, конечно, нулю. Аналогичное утверждение справедливо относительно интегралов, содержащих $(\mathcal{E}_1 - a_1)^2$ и $(\mathcal{E}_2 - a_2)^2$, ибо мы получаем в качестве сомножителей либо $(f_1 - \bar{f}_1)$, либо $(f_2 - \bar{f}_2)$, так что окончательно мы получаем

$$R_{12} \simeq - \frac{1}{2B} \overline{(f_1 - \bar{f}_1)(\mathcal{E}_1 - \bar{\mathcal{E}}_1)(f_2 - \bar{f}_2)(\mathcal{E}_2 - \bar{\mathcal{E}}_2)}.$$

Введем обозначения $\rho_i = \overline{(f_i - \bar{f}_i)(\mathcal{E}_i - \bar{\mathcal{E}}_i)}$, $i = 1, 2$.

Это коэффициенты корреляции между функциями f_1 и f_2 и соответствующими энергиями $\mathcal{E}_1$ и $\mathcal{E}_2$.

В этих обозначениях

$$R_{12} \cong - \frac{\rho_1 \rho_2}{2B}.$$

Можно утверждать, что в этой формуле остаточный член есть $O(n^{-3/2})$, т. е.

$$R_{12} = - \frac{\rho_1 \rho_2}{2B} + O(n^{-3/2}).$$

В очень важном случае, когда нас интересует корреляции для энергий, мы получаем

$$R_{12} = - \frac{b}{n} + O(n^{-3/2}),$$

так как тогда

$$\rho_1 = b_1 = \rho_2 = b_2 = b,$$

а

$$B = nb.$$

Если ввести настоящий коэффициент корреляции (делить R_{12} на дисперсии), то получится

$$r_{12} = - \frac{1}{n} + O(n^{-3/2}).$$

Этот очень интересный результат можно получить совершенно элементарно. Именно

$$\mathcal{E} - \sum \mathcal{E}_i = 0.$$

Следовательно,

$$\overline{(\mathcal{E} - \sum \mathcal{E}_i)^2} = 0.$$

Но $\mathcal{E} = \sum a_i$.

Значит $\overline{[\sum (\mathcal{E}_i - a_i)]^2} = 0$.

Раскроем скобки: $\sum_{i=1}^n \overline{(\mathcal{E}_i - a_i)^2} + \sum_{i \neq j} \overline{(\mathcal{E}_i - a_i)(\mathcal{E}_j - a_j)} = 0$.

Но здесь $\overline{(\mathcal{E}_i - a_i)^2} = b$,

а $\overline{(\mathcal{E}_i - a_i)(\mathcal{E}_j - a_j)} = \rho_{12}$.

Значит $\sum \overline{(\mathcal{E}_i - a_i)^2} = nb$,

а $\sum_{i \neq j} \overline{(\mathcal{E}_i - a_i)(\mathcal{E}_j - a_j)} = n(n-1) \rho_{12}$.

Следовательно, $(n-1)r_{12} + b = 0$;

$$r_{12} = -\frac{1}{n-1}.$$

Теперь, используя формулу для коэффициента корреляции между двумя функциями

$$R_{12} = -\frac{\rho_{12}}{2B} + O(n^{-3/2}),$$

мы исследуем важный вопрос о репрезентативности микроканонического среднего

$$\bar{A} = \frac{1}{\Omega(\mathcal{E})} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} A(P) \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}.$$

Математически этот вопрос ставится так. Найти меру множества $\mathcal{M}_{\mathcal{E}}$ точек, где

$$|A(P) - \bar{A}| > \mathcal{E}n. \quad (15)$$

Оценка меры $\mathcal{M}_{\mathcal{E}}$ проводится совершенно так же, как вывод неравенства Чебышева. Именно

$$\mathcal{D}A = \overline{[A(P) - \bar{A}]^2} = \frac{1}{\Omega} \int_{\Sigma_{\mathcal{E}}} [A(P) - \bar{A}]^2 \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}.$$

Следовательно,

$$\mathcal{D}A \geq \frac{1}{\Omega} \int_{\mathcal{M}_{\mathcal{E}}} [A(P) - \bar{A}]^2 \frac{d\Sigma}{\text{grad } H}.$$

Но на $\mathcal{M}_{\mathcal{E}}$ выполнено неравенство (15). Значит

$$\mathcal{D}A \geq \mathcal{E}^2 n^2 \frac{1}{\Omega} \int_{\mathcal{M}_{\mathcal{E}}} \frac{d\Sigma}{\text{grad } H} = \mathcal{E}^2 n^2 \mathfrak{M}(\mathcal{M}_{\mathcal{E}}).$$

И окончательно мера $\mathcal{M}_{\mathcal{E}}$ оценивается так:

$$\mathfrak{M}(\mathcal{M}_{\mathcal{E}}) \leq \frac{\mathcal{D}A}{n^2 \mathcal{E}^2}.$$

Эта оценка будет использована при решении вопроса о репрезентативности.

Уже сейчас следует отметить, что для произвольных функций нельзя говорить о репрезентативности. Ясно, например, что скорость отдельной частицы меняется часто, резко и, конечно, (обыкновенно) весьма далека от среднего значения.

Но такие функции для феноменологической теории, которая как раз не желает заниматься отдельными частицами, а хочет только учесть их суммарное действие, просто неинтересны, и никакой беды в том, что среднее для этих функций нерепрезентативно, нет.

Для феноменологической теории интересны симметрические функции частиц и прежде всего простейшие из них, так называемые сумматорные функции:

$$A(P) = \sum A_i(P_i).$$

Теория вероятностей доказывает, что для сумм независимых случайных величин справедлив закон больших чисел. Верен ли этот закон для более общих симметрических функций независимых случайных величин?

Вернемся к вопросу о репрезентативности. Его теперь ничего не стоит решить, имея в руках формулы

$$\mathfrak{M}(M_\varepsilon) \leq \frac{\mathcal{D}A}{n^2\varepsilon^2}$$

и

$$R_{12} \cong -\frac{p_1 p_2}{2B} + O(n^{-2}).$$

Действительно,

$$\mathcal{D}[A(P)] = \overline{\left(\sum_i (A_i - a_i)\right)^2},$$

где

$$a_i = \overline{A_i(P_i)}.$$

Раскрывая скобки в $\mathcal{D}A$, получаем

$$\mathcal{D}[A(P)] = \sum_{i=1}^n \overline{(A_i - a_i)^2} + \sum_{i \neq k} \overline{(A_i - a_i)(A_k - a_k)}. \quad (16)$$

Но выше мы видели, что

$$|R_{ik}| < \frac{c}{n},$$

где c — некая константа (в том смысле, что она не зависит от n).

Оценим теперь $\mathcal{D}A$. В формуле (16) в первой сумме n слагаемых, каждое из которых есть $O(1)$. Во второй сумме $n(n-1)$ слагаемых уже порядка $O(1/n)$. Окончательно

$$\mathcal{D}[A(P)] = nO(1) + (n-1)O(1/n) = O(n).$$

Если c означает ту константу, для которой $\mathcal{D}[A(P)] < cn$, то для $\mathfrak{M}(\mathcal{M}_c)$ получается следующая оценка:

$$\mathfrak{M}(\mathcal{M}_c) \leq \frac{c}{n\mathcal{E}^2}.$$

Эта формула и дает полное решение вопроса о репрезентативности.

Она показывает, что при $n \rightarrow \infty$ мера множества, где $A(P)$ сколько-нибудь отличается от своего среднего, стремится к нулю.

В заключение укажем на следующее весьма важное обстоятельство.

Мы ввели принцип усреднения, позволяющий каждой фазовой функции привести в соответствие термодинамическую (которые только и наблюдаются на опыте). Если задать объем и давление — термодинамические величины, то, несмотря на то что это всего два условия на миллиарды переменных, значение температуры определится вполне. Значит все эти величины ведут себя термодинамически. Чтобы оправдать наш принцип, мы показали, что получающиеся средние действительно разумны, ибо фазовые функции (сумматорные) на подавляющей части $\sum_g$ весьма мало отличаются от своего среднего. Но вся беда в том, что слова «на подавляющей части $\sum_g$ » означают, что эта часть велика в смысле нашей меры. Это значит, что мы показали только *внутреннюю* непротиворечивость, вернее, *внутреннюю* состоятельность нашего мероопределения. Если бы нам удалось показать еще *единственность* мероопределения с такими свойствами (инвариантность и репрезентативность сумматорных функций), то все бы было в порядке. Но это просто неверно: таких мер может быть очень много. (Нетрудно сообразить, например, что любая мера — абсолютно непрерывная по микроканонической и такая, что микроканоническая, наоборот, абсолютно непрерывна по ней, — если она инвариантна, и будет обладать свойством репрезентативности. Однако это важное внутренне математическое соображение несущественно с точки зрения приложений, ибо такие меры асимптотически ($n \rightarrow \infty$) дают то же самое среднее, что и микроканоническая.)

Более того, оказывается, что в квантовой статистике метод микроканонических средних отказывается служить и там нужен совсем другой принцип усреднения¹.

¹ Коротко это положение можно пояснить следующим образом. Известно, что для электронов справедлив принцип Паули, запрещающий двум электронам находиться в тождественном состоянии. Это означает, что в фазовом пространстве (которое для электронов будет гильбертовым пространством функций многих переменных) фазовая точка реально находится только в линейном пространстве косимметрических функций. Ясно, что в пересечении с $\sum_g$ это подпространство дает меру нуль, а между тем все истинные состояния сосредоточены на этом множестве меры нуль. Ясно поэтому, что и усреднение должно производиться по очень вырожденной мере, которая вся должна быть сосредоточена на множестве меры нуль по микроканоническому мероопределению.

Таким образом, микроканоническое среднее есть гипотеза. Эксперимент вводит свое мероопределение на Σ_g следующим образом: пусть $\mathcal{M}$ некоторое множество на Σ_g , тогда

$$\mu_{\text{экс}}(\mathcal{M}) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\varphi(n)}{n},$$

где $\varphi(n)$ — число попаданий фазовой точки в $\mathcal{M}$ при n измерениях.

Наша гипотеза состоит в том, что «экспериментальная мера» совпадает с микроканонической, хотя вполне достаточно их взаимной абсолютной непрерывности друг по другу.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
<i>Шноль С. Э.</i>	
Факторы, определяющие направление и скорость биологической эволюции	5
<i>Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б.</i>	
Диапазоны адаптационных реакций организма	27
<i>Ляшенко М. М., Бригидина В. Я.</i>	
Изучение метаболических колебаний в экстремальных состояниях	34
<i>Дынный В. В., Маевский Е. И.</i>	
Реакция энергетического метаболизма мышц на увеличение активности АТФазы. Математическая модель	52
<i>Изаков В. Я., Ясников Г. П., Крамаренко В. Н., Мархасин В. С.</i>	
математическое моделирование сокращений миокарда	71
<i>Анонин Ю. М.</i>	
Асимптотические особенности одного случая вырождения колебательных режимов систем с двумя существенными переменными	97
<i>Березовская Ф. С.</i>	
Алгоритм исследования особых стационарных точек двумерных моделей	165
П р и л о ж е н и е	
<i>Молчанов А. М.</i>	
О работе А. Я. Хинчина	117
<i>Хинчин А. Я.</i>	
Математические основания статистической механики	120

УДК 576.12

Факторы, определяющие направление и скорость биологической эволюции. С. Э. Шнуров — В кн. Математическое моделирование биологических процессов М. Наука, 1979, с 3—26

Биологическая эволюция является следствием естественного отбора полиморфных макромолекул, способных к конформационному матричному воспроизведению в условиях ограниченности пространства, вещества, интенсивности притока энергии и наличия мутагенных факторов. Обобщенным критерием естественного отбора является инетическое (биологическое) совершенство, измеряемое итоговой скоростью превращения веществ среды в вещества данного вида.

Кинетическое совершенство определяется поочередно различными физико-химическими и чисто биологическими факторами. Эти факторы определяют направление эволюции. Эволюция в данном направлении идет с ускорением, с одновременным замедлением эволюционного совершенствования по другим направлениям — принцип доминанты эволюционных траекторий. Эволюция по другим направлениям происходит при исчерпании «эволюционного потенциала» данного доминантного направления. Скорость эволюции определяется преимущественно чисто биологическими факторами — половой рекомбинацией, сменой гаплоидных и диплоидных поколений, существованием дискретных видов. Рис. 8, библиографическое название.

УДК 612.017

Диапазоны адаптационных реакций организма. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квасина — В кн. Математическое моделирование биологических процессов М. Наука, 1979, с 27—33

Описываются нестрессовые адаптационные реакции, отражающие широкую дисперсию физиологических состояний организма. При развитии реакции «тренировки» и «активации», при действии слабых раздражителей повышается неспецифическая и специфическая резистентность. Наряду с нейрондопониной характеристикой представлены простые гематологические показатели, с помощью которых могут быть диагностированы данные реакции. Приведены основные количественные показатели, на основании которых может быть разработана программа автоматического подбора дозы лечебного воздействия в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Библиографическое название.

УДК 577.158.8

Изучение метаболических колебаний в экстремальных состояниях. М. М. Плещенко, В. Я. Бригидина — В кн. Математическое моделирование биологических процессов М. Наука, 1979, с 34—51

В работе представлена подробная динамика изменений ряда физиологических и биохимических показателей у собак при экспериментальном травматическом шоке. Сопоставление гемодинамических и электрокардиографических данных с результатами определения содержания метаболитов энергетического обмена в крови и скелетных мышцах в разные фазы шока позволяет сделать заключение о ведущей роли клеточной энергии в развертывании сложного симптомокомплекса при экстремальных состояниях. Рис. 4, библиографическое название.

УДК 577.3

Реакция энергетического метаболизма мышц на увеличение активности АТФазы. Математическая модель. В. В. Дынник, Е. И. Маевский — В кн. Математическое моделирование биологических процессов М. Наука, 1970, с 52—70.

В работе представлены результаты исследования математических моделей, описывающих взаимодействие различных систем энергетического метаболизма (ЭМ). Показано, что механизм кратковременной адаптации ЭМ к увеличению активности АТФазы в среде связан с каскадной активацией различных систем ЭМ, что приводит к расширению диапазона активности АТФазы, в котором поддерживается высокий уровень АТФ. Увеличение активности АТФазы приводит к увеличению скорости распада креатинфосфата в креатинкиназной реакции. Эта реакция обеспечивает активацию гликолиза и окислительного фосфорилирования. Последующее увеличение активности цитозоль-митохондриальных Н-транспортных шунтов позволяет поддерживать высокие скорости гликолиза и оттока пирувата в митохондрии. Увеличение скорости поступления пирувата и снижение уровней АГФ и НАДН в митохондриях приводят в свою очередь к увеличению скорости притока через цикл Кребса. Рис. 5, библиографическое название.

УДК 577.3.612.13

Математическое моделирование сокращений миокарда. В. Я. Изаков, Г. П. Ясников, В. Н. Крамаренко, В. С. Мархасин — В кн. Математическое моделирование биологических процессов М. Наука, 1979, с 71—86

В рамках механики деформируемой сплошной среды с химическими реакциями получена система дифференциальных уравнений, описывающих поведение миокарда. При анализе использована следующая функциональная структура мышцы:

энергетический конвертор, включающий химический реактор, преобразующий энергию АТФ в механическую работу, и механическую подсистему с определенными реологическими свойствами; система управления, в основе работы которой лежит динамика кальций-тропонинового комплекса.

Предложенная математическая модель достаточно хорошо воспроизводит как одиночные изометрические и изотонические сокращения, так и их последовательности. Модель хорошо воспроизводит также ряд известных физиологических закономерностей сердечной мышцы: фундаментальное соотношение Хилла «сила — скорость», различные виды хронотропных реакций, зависимость сокращений от длительности потенциала действия и др. Рис. 17, библиография 39 назв.

УДК 51 + 57

Асимптотические особенности одного случая вырождения колебательных режимов систем с двумя существенными переменными. Ю. М. Анохин. — В кн.: Математическое моделирование биологических процессов. М.: Наука, 1979, с. 97–104.

Приводятся результаты асимптотического исследования одного из наиболее типичных случаев вырождения предельного цикла — вырождения в петлю сепаратрисы. Обсуждаются возможности применения этих результатов для оценки величины экстремального воздействия на систему, которое приводит к вырождению такого типа. Рис. 9, библиография 12 назв.

УДК 517.917

Алгоритм исследования сложных стационарных точек двумерных моделей. Ф. С. Березовская. — В кн.: Математическое моделирование биологических процессов. М.: Наука, 1979, с. 105–116.

Рассматривается поведение системы обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка с фиксированным набором показателей степеней и произвольным набором коэффициентов в окрестности изолированной стационарной точки, не являющейся центром или фокусом. Предлагается метод исследования таких точек с помощью многоугольника Ньютона системы. Указанный метод пригоден для реализации на ЭВМ. Рис. 12, библиография 9 назв.

УДК 531

Математические основания статистической механики. А. Я. Хинчин. В кн.: Математическое моделирование биологических процессов. М.: Наука, 1979, с. 117–155.

Построен математический аппарат изучения широкого класса массовых явлений. Основным объектом приложения являются системы из большого числа одинаковых субъединиц, взаимодействие которых пренебрежимо мало. Обычный аппарат классической термодинамики может быть получен как частный случай, если в качестве основной величины рассматривать энергию системы частиц.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

**Материалы IV школы
по математическому моделированию**

**Утверждено к печати
Научно-исследовательским
вычислительным центром
Академии наук СССР**

**Редактор М. Д. Корзухин
Редактор издательства Д. В. Петрова
Художник И. Н. Чернышев
Художественный редактор И. Ю. Нестерова
Технический редактор А. М. Сатарова
Корректоры П. А. Пирязев, И. А. Талалай**

ИБ № 5381

**Сдано в набор 13.09.78.
Подписано к печати 27.02.79
Т-01346. Формат 60×90^{1/8}
Бумага № 1
Гарнитура обыкновенная
Печать высокая
Усл. печ. л. 10. Уч.-изд. л. 10,1
Тираж 3000 экз. Тиш. зак. 978
Цена 1 р. 10 к.**

**Издательство «Наука»
117864 ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 94а
2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10**

1 P. 40 K.

40 72