

как полагают М. Эйген [6], Г. Николис и И. Пригожин [12], В. Эбелинг [13], А. И. Зотин с соавт. [14] и другие исследователи. Очевидное противоречие физических принципов развития открытых биологических систем и критериев, основанных на экспериментах с проточными популяциями микроорганизмов, требует дальнейшего развития термодинамической теории открытых биологических систем.

Список литературы / References:

1. Novick A., Szilard L. Description of the chemostat. *Science*, 1950, vol. 112, pp. 715-718.
2. Bryson V. Microbial selection. P. II. The turbidostatic selector – a device for automatic isolation of bacterial variants. *Science*, 1952, vol. 116, pp. 48-52.
3. Печуркин Н.С., Брильков А.В., Марченкова Т.В. *Популяционные аспекты биотехнологии*. Новосибирск: Наука, 1990, 173 с. [Pechurkin N.S., Brilkov A.V., Marchenkova T.V. *Population aspects of biotechnology*. Novosibirsk: Nauka, 1990, 173 p. (In Russ.)]
4. Gitelzon I.I., Pechurkin N.S., Brilkov A.V. *Population Problems in the Biology of Unicellular Organisms*. - London: Harwood Academic Publ. GmbH (United Kingdom), 1989, 77 p.
5. Monod J. La technique de culture continue. Theorie et applications. *Ann. Inst. Past.*, 1950, vol. 79, pp. 390-410.
6. Эйген М. *Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул*. М.: Мир, 1973, 216 с. [Eigen M. Self organization of matter and the evolution of biological macro molecules. *Naturwissenschaften*, 1971, vol. 58, no. 10, pp. 465-523.]
7. Wick L.M., Weilenmann H., Egli T. The apparent clock-like evolution of *Escherichia coli* in glucose-limited chemostats is reproducible at large but not at small population sizes and can be explained with Monod kinetics. *Microbiology*, 2002, vol. 148, pp. 2889-2902.
8. Печуркин Н.С., Никифорова Н.В., Дегерменджи А.Г. Сравнительный анализ эволюции гиперциклов Эйгена и микробных популяций в открытых системах. *Биофизика*, 1982, т. 27, № 2, с. 297-303. [Pechurkin N.S., Nikiforova N.V., Degermendzy A.G. The comparative analysis of evolution of the Eigens hypercycles and microbial populations in open systems. *Biophysics*, 1982, vol. 27, no. 2, pp. 297-303. (In Russ.)]
9. Hsu S.B., Hubbell S.P., Waltman P. A mathematical theory for single-nutrient competition in continuous cultures of microorganisms. *SIAM J. Appl. Maths.*, 1977, vol. 32, pp. 366-383.
10. Рубин А.В. Термодинамика биологических процессов. *Сорос. образов. журн.*, 1998, № 10, с. 77-83. [Rubin A.V. Thermodynamics of biological processes. *Soros Ed. J.*, 1998, no. 10, pp. 77-83. (In Russ.)]
11. Ganusov V.V., Brilkov A.V. Estimating the instability parameters of plasmid-bearing cells. I. Chemostat culture. *Journal of Theoretical Biology*, 2002, vol. 219, no. 2, pp. 193-205.
12. Николис Г., Пригожин И. *Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации*. М.: Мир, 1979, 512 с. [Nikolis G., Prigogin I. *Self-organization in nonequilibrium systems: from dissipative structures to order through fluctuations*. М.: Mir, 1979, 512 p. (In Russ.)]
13. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. *Физика процессов эволюции*. М.: Эдиториал УРСС, 2001, 328 с. [Ebeling V., Engel A., Feistel R. *Physics of evolution processes*. М.: Editorial URSS, 2001, 328 p. (In Russ.)]
14. Зотин А.И., Зотин А.А. *Направление, скорость и механизмы прогрессивной эволюции: Термодинамические и экспериментальные основы*. М.: Наука, 1999, 320 с. [Zotin A.I., Zotin A.A. *Direction, rate and mechanisms of progressive evolution: Thermodynamic and experimental bases*. М.: Nauka, 1999, 320 p. (In Russ.)]

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В СОЗДАНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В БИОФИЗИКЕ.

Рыбалко С. Ю., Ислямов Р. И., Ященко С.Г.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, 295006, РФ

e-mail: kphis012@yandex.ua

Аннотация. В работе рассматривается процесс построения математических моделей применяемых в преподавании биофизики в высших медицинских учебных заведениях. Основное внимание уделяется системному анализу начального этапа создания математической модели. Разработан подход позволяющий детально прояснить поэтапную связь между логическим описанием условий создания модели и конечным математическим выражением. Это позволило создать простой и понятный алгоритм построения математических моделей на основе дифференциальных уравнений для описания и решения большого класса биологических, физических и медицинских задач. При демонстрации создания данных моделей акцентируется возможность творческого применения данного подхода студенческих научных исследованиях в медико-биологических дисциплинах.

Ключевые слова: Математическая модель, этапы, системный поход, преподавание.

SYSTEM APPROACH IN CREATION OF MATHEMATICAL MODELS IN BIOPHYSICS.

Rybalko S. Yu., Islyamov R. I., Yashchenko S.G.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Lenin boulevard 5/7, Simferopol, 295006, Russia

e-mail: kphis012@yandex.ua

Annotation. In this article, the process of constructing mathematical models of biophysics applied in teaching in higher medical schools is considered. The main attention is paid to the system analysis of the initial stage of creating a mathematical model. An approach has been developed that makes it possible to clarify in detail the step-by-step relationship between the logical description of the conditions for creating a model and a finite mathematical expression. This allowed to create a simple and understandable algorithm for constructing mathematical models on the basis of differential equations for describing and solving a large class of biological, physical and medical problems. When demonstrating the creation of these models, the possibility of creative application of this approach to student scientific research in medical and biological disciplines is emphasized.

Keywords: mathematical model, stages, system approach, teaching.

Исследование медико-биологических процессов предполагает выявление закономерностей, описывающих изменение свойств организма во времени. Количественно представленные закономерности позволяют предсказывать, как будет вести себя рассматриваемая биологическая система при определенных, заранее заданных условиях, а также при воздействии физических, химических и биологических факторов. К примеру, если проводится антибактериальная терапия с помощью лекарственных средств, практический интерес вызывают следующие вопросы: какие дозы препаратов следует применять, чтобы получить наибольший эффект; через какое время следует их вводить повторно; сколько потребуется времени, чтобы уничтожить микроорганизмы и т.п. [1,2]. Ответы на эти вопросы определяют выбор лекарственных веществ и организацию лечебного процесса. Чтобы ответить на подобные вопросы, необходимо знать закономерности взаимодействия лекарственного вещества с микроорганизмами.

Одним из мощных методов изучения поведения материальных тел (и, в том числе, биологических объектов) является построение и анализ математических моделей.

Математической моделью в общем случае является совокупность математических соотношений (функций, уравнений, систем уравнений и т.п.), описывающие те или иные стороны изучаемого объекта, явления, процесса [2].

Любой биологический объект является сложной системой, и для описания его состояния и поведения в общем случае требуется рассматривать очень большой набор различных свойств (геометрических, физических, химических и т.п.). К тому же эти свойства изменяются с течением времени. Задача значительно упрощается, если в ходе исследования организма удастся выделить относительно небольшую группу свойств, для изучения которых можно построить математическую модель. Поэтому модель – это всегда формализованный, упрощенный аналог реально существующих ситуаций и процессов. Рассмотрим основные принципы и примеры построения математических моделей для решения различных медико-биологических проблем.

В результате построения модели устанавливаются математические соотношения между количественно выраженными свойствами биологической системы и воздействиями различной природы.

Построение математической модели состоит из следующих последовательных операций:

1. *формулируется конкретная биологическая проблема – конструирование модели начинается со словесно-смыслового описания объекта или явления. ... Данный этап можно назвать формулировкой предмодели* [3].

2. *устанавливается количественная взаимосвязь между переменными (параметрами описывающие рассматриваемый процесс X , Y , Z и скоростями их изменения), которая формулируется в виде дифференциального уравнения.*

3. *находят общее и частное решение дифференциального уравнения. Именно частное решение в данном случае является математической моделью, описывающей конкретный изучаемый процесс* [4,5].

В биологии и медицине на сегодняшний день большинство основных законов и закономерностей сформулировано в виде математических зависимостей и функций. В качестве примера рассмотрим физиологический закон Вебера-Фехнера отражающего суть адаптационных процессов для органов чувств. Как показывает опыт, вследствие адаптации для любых органов чувств

изменения ощущения ΔS прямо пропорционально изменению силы раздражителя ΔI . Это изменение будет тем меньшим, чем больше начальная интенсивность раздражителя I , то есть изменение ощущения ΔS прямо пропорционально относительному изменению силы раздражителя $\Delta I/I$ с коэффициентом пропорциональности k . Математически эту зависимость записывают так:

$$\Delta S = k \frac{\Delta I}{I}$$

исходя из определения дифференциала и рассматривая $\Delta I \rightarrow 0$, являющимся дифференциальным уравнением первого порядка

$$\frac{dy}{dx} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

преобразуем начальное выражение в уравнение вида

$$dS = k \frac{dI}{I}$$

записанном в явном виде.

Интегрируем левую и правую часть

$$\int dS = \int k \frac{dI}{I}.$$

Используя таблицу интегралов находим

$$S + C_1 = k \ln I + C_2, \text{ где } C_1 \text{ и } C_2 - \text{ константы}$$

переносим константы в правую часть

$$S = k \ln I + C_{\text{общ}}$$

заменяем константу $C_{\text{общ}} = k \ln C_{\text{кон}}$, получаем

$$S = k \ln I + k \ln C_{\text{кон}} = k(\ln I + \ln C_{\text{кон}}).$$

Исходя из свойств логарифма получаем

$$S = k \ln(I \cdot C_{\text{кон}}).$$

Данное выражение является общим решением начального дифференциального уравнения.

Исходя из начальных условий при минимальной силе раздражения $I_{\text{пор}}$ величина ощущения равна нулю, $I = I_{\text{пор}}$, при $S = 0$.

$$0 = k \ln(I_{\text{пор}} \cdot C_{\text{кон}})$$

исходя из свойств логарифма и при условии $k \neq 0$, получаем

$$I_{\text{пор}} \cdot C_{\text{кон}} = 1 \text{ или } C_{\text{кон}} = 1/I_{\text{пор}}.$$

Подставляя в общее решение получаем

$$S = k \ln \frac{I}{I_{\text{пор}}} - \text{частное решение диф. уравнения.}$$

Стоит заметить что данное выражение является математическим описанием закона Вебера-Фехнера для слухового восприятия – уровень громкости выраженный в децибелах S прямо пропорционален логарифму отношения интенсивности звука I_3 к порогу слышимости $I_{\text{пор}}$

$$S = k \ln \frac{I_3}{I_{\text{пор}}}.$$

В качестве второго примера возьмем известную из гематологии закономерность, описывающую изменение вязкости крови от содержания в ней клеток (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов).

Изменение вязкости крови $\Delta \eta$ пропорционально изменению гематокрита ΔH (гематокрит - отношение суммарного объема форменных элементов крови к объему крови в котором они находятся) и текущему значению вязкости крови η с коэффициентом пропорциональности α . Математически эту зависимость записывают так:

$$\Delta \eta = \alpha \eta \Delta H$$

исходя из определения дифференциала и рассматривая $\Delta H \rightarrow 0$ преобразуем начальное выражение в уравнение вида

$$d\eta = \alpha \eta dH$$

являющимся дифференциальным уравнением первого порядка записанном в явном виде.

Разделяем переменные

$$\frac{d\eta}{\eta} = \alpha \cdot dH.$$

Интегрируем левую и правую часть

$$\int \frac{d\eta}{\eta} = \int \alpha \cdot dH.$$

Используя таблицу интегралов находим

$$\ln \eta + C_1 = \alpha H + C_2$$

переносим константы в правую часть

$$\ln \eta = \alpha H + C_{\text{общ}}$$

потенцируя, получаем

$$\eta = e^{\alpha H + C_{\text{общ}}}$$

исходя из свойств показательной функции преобразуем выражение

$$\eta = e^{\alpha H} e^{C_{\text{общ}}}$$

производим замену $C_{\text{кон}} = e^{C_{\text{общ}}}$ получаем

$$\eta = C_{\text{кон}} e^{\alpha H}$$

что является общим решением начального дифференциального уравнения

Исходя из начальных условий - при гематокрите $H=0$ вязкость крови

$\eta = \eta_{\text{плазмы}}$, получаем

$$\eta_{\text{плазмы}} = C_{\text{кон}} e^{\alpha \cdot 0}$$

учитывая что $e^0=1$, получаем $C_{\text{кон}} = \eta_{\text{плазмы}}$

В итоге получаем частное решение дифференциального уравнения

$$\eta = \eta_{\text{плазмы}} e^{\alpha \cdot H}.$$

Данное выражение является вполне работающей в гематологии математической моделью, где коэффициент пропорциональности α называется фактором формы эритроцита и рассчитывается как отношение диаметра эритроцита к его толщине.

В заключении хотелось бы отметить эффективность данного подхода с точки зрения особенностей преподавания биофизики на первом курсе медицинских ВУЗов. Во-первых, данный метод изложения базируется на темах школьной математики, во-вторых, даже небольшое время отведенное на данный раздел позволяет изучить основные понятия дифференциальных уравнений необходимых для построения математических моделей и в-третьих, изложение этапов построения математических моделей является простым и наглядным, легко понимается и применяется студентами в различных междисциплинарных задачах.

Список литературы / References:

1. Лобочка Н.Л., Морозов Ю.В., Дунаев А.А. *Высшая математика*. Минск: «Вышэйшая школа», 1987, 361 с. [Lobockaya N.L., Morozov Yu.V., Dunaev A.A. *Higher mathematics*. Minsk: «Vyshehshaya shkola», 1987, 361 p. (In Russ.)]
2. Резниченко Г.Ю. *Лекции по математическим моделям в биологии*. Ч. 1, Москва-Ижевск. Научно-издательский центр «Регулярная и хаотическая динамика», 2002, с. 231. [Reznichenko G.Yu. *Lectures on mathematical models in biology*. — Ch. 1, Moscow-Izhevsk. Nauchno-izdatel'skij centr «Regulyarnaya i haoticheskaya dinamika», 2002, 231 p. (In Russ.)]
3. Самарский А.А., Михайлов А.П. *Математическое моделирование. Идеи. Методы. Примеры*. М.: Физматлит, 2001, 320 с. [Samarskij A.A., Mihajlov A.P. *Mathematical modeling. Ideas. Methods. Examples*. M.: Fizmatlit, 2001, 320 p. (In Russ.)]
4. Петров И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред. *Труды МФТИ*, 2009, т. 1, № 1, с. 5-16. [Petrov I.B. *Mathematical modelling in medicine and biology based on models of continuum mechanics*. *Trudy MFTI*, 2009, vol. 1, no. 1, pp. 5-16. (In Russ.)]
5. Смиряев А.В., Исачкин А.В., Панкина Л.К. *Моделирование в биологии и сельском хозяйстве*: уч. пособие. Издание 3-е исправленное. М.: Издательство РГАУ-МСХА, 2015, 153 с. [Smiryaev A.V., Isachkin A.V., Pankina L.K. *Modeling in biology and agriculture: textbook*. Izdanie 3-e ispravlennoe. M.: Izdatel'stvo RGAU-MSHA, 2015, 153 p. (In Russ.)]

ФРОНТ СПАДА БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ВСПЫШКИ КЛЕТКИ *Noctiluca scintillans*

Евстигнеев В.П.¹, Папкина А.С.²

¹Севастопольский государственный университет
ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 299053, РФ
e-mail: vald_e@rambler.ru,

²Морской гидрофизический институт РАН
ул. Капитанская, 2, г. Севастополь, 299011, РФ

Аннотация. На основании известных теоретических представлений о фотобиохимической основе свечения клеток *Noctiluca scintillans* получена аналитическая формула расчета скорости экспоненциального спада интенсивности биолюминесценции. Формула получена для случая времен протекания процесса светоизлучения далекого от инициации вспышки, чтобы исключить влияние нелинейных процессов, в частности распространение потенциала действия в тонком периферическом слое цитоплазмы клетки *Noctiluca scintillans*. Полученная формула отражает дополнительную связь между параметрами модели свечения *Noctiluca scintillans*, которая позволяет исключить один из шести оптимизационных параметров при аппроксимации теоретической кривой вспышки к экспериментальным данным. Анализ полученной формулы позволяет сделать вывод о том, что в зависимости от физиологического состояния клетки скорость экспоненциального спада фотоэмиссии может меняться, т.е. для одной и той же клетки можно ожидать вспышки с несколько отличающимся фронтом спада. Такой вывод подтверждается данными проведенных ранее измерений.

Ключевые слова: биолюминесценция, потенциал действия, фермент-субстратное взаимодействие, *Noctiluca scintillans*.