



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
Москва — 1966

SOME MEDICAL ASPECTS
OF MATHEMATICAL BIOLOGY

By

NICOLAS RASHEVSKY

*Professor and Chairman
Committee on Mathematical Biology
The University of Chicago
Chicago, Illinois*

1 9 6 4

CHARLES C. THOMAS • PUBLISHER

Springfield • Illinois • U. S. A.

Н. Рашевски

Некоторые медицинские аспекты математической биологии

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО

А. И. ВЕРЕСКОВА и А. В. ПАРНА

Под редакцией и с предисловием

академика В. В. ПАРНА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
Москва — 1966

А Н Н О Т А Ц И Я

Настоящая книга представляет собой обзор важнейших математических проблем биологии, тесно связанных с медициной. В книге освещены такие вопросы, как оседание частиц в дыхательных путях, движение крови по системе кровообращения, действие лекарственных препаратов, патология желез внутренней секреции, деятельность центральной нервной системы. Отдельная глава посвящена проблемам теоретической биологии.

Математический аппарат книги предполагает знание высшей математики в объеме общего курса.

Книга рассчитана на медиков и биологов разных специальностей, а также на физиков и математиков, работающих в различных областях биологии.

КНИГА РЕКОМЕНДОВАНА К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Сложность большинства биологических явлений и процессов во многом затрудняет приложение к биологии методов математики, развивавшейся до сих пор в основном для удовлетворения насущных потребностей физики в широком смысле слова и других «точных» наук. Для многих ученых становится все более и более очевидным, что в наши дни со всей остротой встает вопрос о создании биологической математики, что требует самого тесного сотрудничества и полного взаимопонимания биологов и математиков. Естественно, что первым этапом в этом направлении является освоение биологами тех возможностей, которые предоставляет им уже существующий арсенал математических методов. Только после этого возможен реальный прогресс на путях дальнейшего развития математики, непосредственно нацеленной на помощь биологам в понимании сложных закономерностей жизненного процесса, начиная от субклеточного уровня и кончая отношениями между популяциями в окружающей их реальной жизненной среде.

Американский математик Рашевски известен как автор многочисленных серьезных работ в области «математической биологии». В данной книге он ограничил круг рассматриваемых вопросов проблемами, имеющими непосредственную связь с клинической медициной. В таких разделах книги, как «Кровообращение», «Эндокринная система», «Фармакологические проблемы» не только обобщены и последовательно

изложены данные исследователей начиная с XIX века вплоть до наших дней, но и приведен интересный материал, полученный лично автором. Выводы, приводимые в конце каждого раздела, являются весьма ценными для клиницистов. В главах, посвященных проблемам более общего плана, высказывается целый ряд хотя и не бесспорных, но весьма интересных соображений.

В книге привлекает прежде всего «математичность» авторского мышления, строгость и критичность в отборе материала. Книга написана очень интересно и является вместе с тем примером серьезного научного исследования, посвященного животрепещущим медико-биологическим проблемам. Во время перевода и редактирования мы постарались внести необходимые исправления, касающиеся отдельных частных погрешностей и недоделок, которые отнюдь не снижают общего впечатления о большой ценности книги.

Математический аппарат книги довольно прост, хотя автор пользуется не только фактами математического анализа и теории вероятностей, но и такими сложными ветвями математики, как, например, теория дифференциальных уравнений. Однако в результате того, что наиболее сложные и громоздкие математические выкладки вынесены в приложения, основной текст книги вполне доступен для лиц, знакомых с кратким курсом математического анализа, преподаваемого в высшей школе.

Цель перевода предлагаемой вниманию советских читателей книги будет достигнута, если математическая направленность будет принята на вооружение биологами и в особенности медиками, для которых математический подход является существенно новым. Это, как уже отмечено выше, явится одной из первых ступеней лестницы, ведущей к созданию подлинной математической биологии.

Академик В. В. ПАРИН

ВВЕДЕНИЕ. ЦЕЛИ И МЕТОДЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Цели теории

У французов есть поговорка „*Savoir c'est prévoir*“ — знать — значит предвидеть. Другими словами, знать — значит предсказать.

Критерий предсказания можно использовать для оценки системы научных знаний, полученной на основании фактов или из чисто теоретических рассуждений. Может показаться, что любое знание фактов представляет неоспоримую научную ценность, однако это не всегда так.

Около четверти века назад Wolfgang Köhler, читая лекцию в Чикагском университете, привел следующий пример. Представим себе человека, который поднимает с земли полусохший лист. Он может его взвесить с точностью, скажем, до 0,1 мг, определить при помощи планиметра его площадь, точными измерениями определить содержание воды, провести подробный химический анализ и количественно определить содержание белков, жиров, углеводов и солей и таким образом получить целый набор довольно точных фактов. Но научная ценность этих фактов будет равна нулю, так как они ничего не прибавят к нашим научным представлениям и не приведут ни к каким выводам или предсказаниям. Два листа, и в особенности полусгнивших, не могут быть идентичными. Количественные характеристики двух различных образцов могут не совпадать.

Если же взять тысячу листьев, произвести над ними те же измерения и взять *средние* значения для каждого измерения, научную ценность такого эксперимента можно повысить. В этом случае мы сможем предсказать, что листья, собранные в той же местности в то же время года, будут обладать теми же средними значениями характеристик. Но и на этот раз научное значение эксперимента будет весьма ограничено, так как обобщения на его основании сделать нельзя. Предсказание в данном случае можно распространить лишь на полусгнившие листья определенного дерева в определенной местности и в определенное время года.

Таким образом, простой сбор фактов недостаточен для экспериментального исследования. Исследователь обычно обращает внимание на те факты, которые могут привести к важным выводам и обобщениям, содержащим в качестве ингредиента и элемент предсказания. Обобщив ряд наблюдений, исследователь может утверждать, что в определенных условиях может наблюдаться определенное явление. Такое утверждение и есть предсказание. Кроме того, в любое обобщение входит в определенной степени и акт теоретического рассуждения. Принцип индукции в сущности эквивалентен гипотезе о существовании в природе закономерностей. Ньютон утверждал, что он не выдвигает гипотез: „*Hypotheses non fingo*“. Однако со времени Пуанкаре мы знаем, сколь ошибочно было это заявление. Корпускулярная теория света Ньютона была основана на гипотезе. Распространение закона притяжения, наблюдавшегося в солнечной системе, на Вселенную в целом было гипотезой. Обычно любой экспериментальной работе присущи элементы гипотезы и теоретического рассуждения.

Причины и цели теоретических спекуляций многообразны. Иногда обобщение ряда фактов можно сделать на основании обычных логических умозаключений. Поскольку логике доверяют все без исключения, теоретического элемента в таком исследовании обычно не замечают. Исследователь может полагать, что все выводы его исследования основаны на фактах, хотя в действительности это может быть далеко не так.

В сложном опыте, для того чтобы сделать выводы, обойтись одной логикой бывает иногда невозможно. В этом случае обращаются за помощью к математике, и элемент теоретизирования становится более явным. Чувство неуверенности в справедливости таких выводов у части экспериментаторов, не сведущих в математике, бывает подчас очень сильным, хотя и является обычно ложным. Человек, не знающий тригонометрии, никогда не будет убежден в абсолютной правильности следующего утверждения: «Если угол, под которым видно дерево с расстояния 20 м, равен 30° , то высота дерева равна 11,55 м». По экспериментально найденным расстоянию (20 м) и углу (30°) вычисляем высоту дерева с той же точностью, с какой были проведены измерения. В этом случае элемент гипотезы полностью отсутствует, речь идет лишь о простом теоретическом заключении. Этот тип заключения используется астрономами для определения расстоя-

ния от Земли до Луны, Солнца и других звезд. Расстояния эти нельзя измерить при помощи рулетки, однако их значения являются одними из наиболее точных научных сведений. В практике очень многие расстояния на Земле вычисляются из данных землемерной съемки, а не измеряются непосредственно.

Итак, одной из целей теоретического исследования является определение величин, не поддающихся непосредственному измерению. В физике к этой категории принадлежит вычисление массы Земли, Луны, Солнца, планет и звезд. Однако в этих случаях теория содержит определенные допущения и гипотезы. Надежность вычислений такого рода основана на том, что используемая теория дала предсказания, правильность которых была твердо установлена экспериментально. Определение массы небесных тел основано на той же совокупности уравнений, которые использовались сотни раз для предсказания (с удивительной точностью!) орбит движения Луны и Солнца, положения планет в определенные отрезки времени и т. д.

Примеры такого рода в биологии будут приведены нами в I и II частях этой книги.

Другой задачей теории является *объяснение* данной совокупности фактов. Эксперимент может дать ответ на вопрос «что происходит», но вопросы «каким образом» и «почему» останутся нерешенными. Человеческий ум обычно не удовлетворяется ответом только на первый вопрос. Пытаясь ответить на вопросы «почему», человек в своем рассуждении приходит к предположению о причинах и механизме явления. Само явление, безусловно, должно логически вытекать из предположения. Так как различных предположений, объясняющих данную ограниченную совокупность фактов, очень много, а чаще бесконечно много, мы начинаем выбирать из них те, которые объясняли бы возможно большее число явлений. Затем уже рассматриваем выводы, вытекающие из гипотезы, и сравниваем их с экспериментальными данными. При обилии данных относительно исследуемого явления элемент предсказания не используется, для этого случая характерны лишь многочисленные количественные согласия между теорией и уже полученными экспериментальными данными. Примеры такого рода весьма характерны для математической биологии. Для ознакомления с ними читателю следует обратиться к нашей книге „Mathematical Principles in Biology and Their Applications“.

Однако может случиться, что в ряде явлений, изучаемых экспериментально, еще не установлены определенные количественные аспекты. Теория может дать вывод об определенных количественных закономерностях и тем самым активизировать экспериментальные исследования. При подтверждении теории мы имеем дело с *предсказанием*. Хотя это звучит парадоксально, в физике трудно найти пример такого предсказания, чего нельзя сказать о математической биологии. Причиной этого является количественное мышление физиков, выработавшееся у них за многие века. Если связи

между физическими явлениями изучаются экспериментально, то такое изучение обычно является количественным. До недавних пор у биологов дело обстояло не так. Например, хотя клеточное деление изучалось в сотнях исследований, но до последнего времени лишь немногие из них были количественными. Конечно, ясно, что это объясняется сложностью и изменчивостью биологических явлений и трудностями исследования количественных связей. Однако в некоторых случаях это было вполне осуществимым. Было, например, известно, что лишённые оболочки яйца морской звезды *Arbacia* в процессе деления удлинняются, принимая форму гантели. Затем происходит перешнуровывание в экваториальной плоскости, и клетка делится. Около 30 лет назад R. Chambers использовал замедленную съёмку и снял микрофильм о делении яиц морской звезды для демонстрации на занятиях. Однако ни он, ни кто-либо другой не потрудились измерить время удлинения и перешнуровывания клеток, хотя это можно было легко сделать, зная интервалы между отдельными кадрами. Когда автор данной книги после просмотра фильма спросил Chambers в письме о величине интервалов, Chambers ответил, что они не регистрировались и были, вероятно, неодинаковыми. Вряд ли физик допустил бы такую оплошность. Через несколько лет Landahl вывел уравнение скорости удлинения и перешнуровывания клеток этого типа, используя теорию автора. Теория эта привела к выводу, что свободно плавающая сферическая клетка должна удлиняться и перешнуровываться, что и наблюдается в действительности, и дала количественное описание данного явления. Но так как явление рассматривалось ранее с качественной точки зрения, то данных для подтверждения теории не было. Вслед за Landahl Buchsbaum и Williamson сделали ряд кадров с постоянными интервалами. Измерения, проведенные по этим снимкам примерно на 50 клетках яиц морской звезды *Arbacia*, полностью подтвердили форму кривых, полученных Landahl. В данном случае теоретическое предсказание налицо. Предсказано было не какое-то новое явление, а вид количественных связей различных сторон известного явления.

Рассмотренный выше вид предсказания назовем научным предсказанием типа А.

Теория, созданная для объяснения данного явления, может вызвать изучение особенно интересных или важных сторон этого явления, на которые, может быть, до этого и не обратили бы внимания. Без теоретического исследования их значение было бы не столь очевидным. Пример такого рода можно найти в главе 23.

Одним из наиболее эффективных теоретических предсказаний в истории физики было предсказание Лаверьё и Адамсом существования планеты Нептун. Теория небесной механики объясняла движение известных к тому времени 7 планет с поразительной точностью, за исключением незначительного, но оцененного расхождения между теорией и данными наблюде-

ний за движением Урана. Для астрономов существовало два пути объяснения этого факта: либо «исправление» ньютоновской теории тяготения, либо допущение существования некоей неизвестной планеты, вызывающей изменение движения Урана. Во всех случаях, известных до той поры, теория хорошо согласовывалась с фактами, и потому Адамс и Леверье выбрали второй путь. Из признания справедливости теории закономерно вытекало существование неизвестной заурановой планеты. В дальнейшем теория позволила Леверье и Адамсу рассчитать из наблюдений массу планеты, расстояние от Солнца и, что наиболее важно, ее местонахождение в данный промежуток времени. Это предсказание было точно подтверждено, когда телескопы были направлены в точку неба, найденную из теоретических расчетов.

Такой тип предсказания назовем предсказанием типа В.

В истории биологии до сих пор не встречалось ни одной теории, которая была бы столь же разработана, как небесная механика, и потому этот тип предсказаний для биологии не характерен. Однако нет причин сомневаться в том, что в будущем предсказания этого типа в случае возможности будут сделаны.

Предсказание Адамса и Леверье было, возможно, столь эффективным не только потому, что они предсказали существование неизвестной планеты, а еще и потому, что они точно указали место, где ее следует искать. Однако важные предсказания в физических науках были сделаны и подтверждены и без указаний теории на местонахождение указанного явления. Так, например, Менделеев, открыв периодический закон, предсказал существование целого ряда еще не известных элементов и описал их химические свойства, но не указал, где их следует искать. Первым из предсказанных элементов был открыт гелий. Практическое значение этого открытия не требует разъяснений.

Предсказания, подобные изложенному, назовем предсказаниями типа С.

Можно подумать, что в этом случае теоретическое предсказание отсутствует. Мы теперь настолько привыкли к периодическому закону, что он кажется нам экспериментально полученным фактом, дающим предсказания без каких бы то ни было теоретических рассуждений. Но нужно помнить о том, что современниками Менделеева он таковым не считался.

Другим примером предсказания типа С может служить предсказание Дираком существования позитронов в 1927 г., доказанное экспериментально Андерсоном в 1932 г. На этот раз предсказание было сделано на основании отвлеченной, умозрительной теории.

Предсказания такого рода имеют важное значение. Однако некоторым они могут показаться не только менее эффективными, но и менее впечатляющими, чем предсказание существования планеты Нептун. Предсказания этого типа могут показаться на первый взгляд бесплодными. предска-

зывая существование какого-либо явления, но не указывая, где его следует искать, мы делаем опровержение предсказания невозможным. Если предсказанное явление не открыто, то либо неправильна теория, либо мы искали не в надлежащем месте. Однако значение предсказаний новых элементов и элементарных частиц нельзя отрицать. Они являются знаменательными вехами в развитии науки.

В связи с этим следует напомнить, что отрицательные утверждения относительно существования определенных явлений очень важны в науке. Первое начало термодинамики утверждает, что *perpetuum mobile* первого рода не существует. Второе начало термодинамики говорит о невозможности существования *perpetuum mobile* второго рода. В этих утверждениях никто не сомневается. Здесь мы имеем дело с ситуацией, так сказать, обратной вышерассмотренной. Если такое утверждение в целом и опровержимо, то доказать его в принципе невозможно.

В последней главе этой книги мы приведем пример позитивного предсказания типа С, основанного на довольно отвлеченных рассуждениях и еще не доказанного. Однако возможная его практическая ценность неоспорима.

Два теоретических предсказания, находящиеся на пограничной линии между типами В и С, дали огромный толчок всей нашей цивилизации. Речь идет о предсказании Максвеллом существования электромагнитных волн и предсказании Эйнштейном эквивалентности массы и энергии. Эти предсказания не принадлежали к типу С, так как проверка их была возможной. Однако они не являлись и характерными для типа В, так как ни Максвелл, ни Эйнштейн не указали, да и не могли указать в свое время, где может быть найдено предсказанное явление. В 1906 г., когда Эйнштейн вывел свое знаменитое уравнение $E=mc^2$, наши знания относительно строения атома, не говоря уже о ядре, практически были равны нулю. Эйнштейн сам размышлял о возможностях проверки этого заключения, но едва ли думал о каком-либо практическом применении.

Исследования Максвелла и Эйнштейна были в высшей мере умозрительными и отвлеченными, однако именно им мы обязаны существованием радиопромышленности и использованием атомной энергии.

2. Методы теоретического исследования

Каким образом создается теория? В сущности основой любой теории является совокупность *предположений* или *гипотез* относительно интимного, невидимого глазом механизма совокупности исследуемых явлений. Любое явление, будь то физическое или биологическое, если оно достойно теоретического рассмотрения, обычно достаточно сложно, причем в биологии эта сложность больше, чем в физике. Но даже в физике простота является исключением. Исследователям в ньютоновские

времена все явления казались проще, так как все сложности не были еще известны.

Рассматривая многочисленные примеры из истории науки, можно прийти к выводу, что ни одна теория не описывает явления во всей сложности и что не следует признавать теорию негодной лишь потому, что она лишь приближенно объясняет определенные явления. Из этого вывода вытекает другой, из которого следует, что в наше время, когда техника эксперимента настолько точна, что может дать целый ряд второстепенных данных относительно интересующих нас явлений, теоретик должен умышленно абстрагировать существенные черты явления. Но каким образом он должен узнавать именно существенные черты?

На этот вопрос, вероятно, следует ответить так: способным и преуспевающим теоретиком является именно тот, кто верно угадывает существенное и умело использует абстракцию. Окончательное подтверждение пользы этой абстракции может быть получено иногда через годы и даже десятилетия.

Создавая кинетическую теорию газов, Максвелл и Больцман рассматривали молекулы газа как плотные упругие шары, наподобие бильiardных. В то время было уже известно, что молекулы состоят из атомов, хотя истинная форма и строение молекул представлялись еще *terra incognita*. Следовательно, авторы отдавали себе полный отчет в том, что рассмотрение молекулы как упругого шара является абстракцией правомочной, вероятно, не до конца. Однако при помощи этой грубой абстракции кинетическая теория газов позволила физике достигнуть важных успехов. Целый ряд свойств газов был предсказан с большой точностью. Стало возможным относительно грубое вычисление числа молекул в 1 грамм-моле (число Авогадро) — одной из наиболее важных констант в физике.

В настоящее время известно, что ни молекулы, ни даже атомы не являются плотными шарами, однако концепция Максвелла — Больцмана используется до сих пор для вывода основных уравнений кинетической теории газов. В данной книге мы будем неоднократно прибегать к грубым аппроксимациям и существенному абстрагированию различных биологических явлений для рассмотрения их с математической точки зрения. Многим читателям абстракции эти могут показаться лишенными основания, а аппроксимации — слишком грубыми. Однако вряд ли эти грубые аппроксимации менее правомочны, чем аппроксимация формы молекулы посредством бильiardного шара.

Физики XIX века выдавали свои теории за попытки выражения конечной истины. Со времен Пуанкаре мы отказались от такого взгляда. Теория не является выражением некой конечной истины, а скорее представляет собой отвлеченную систему координат, в которой рассматриваемые явления могут быть объяснены наиболее просто. Столь превозносившийся „*experimentum crucis*“ в наиболее важных случаях не существует.

Эксперимент Физо, показавший, что скорость света в воде меньше, чем в воздухе, рассматривался в учебниках в качестве примера, подтверждающего волновую теорию света Гюйгенса и опровергающего корпускулярную теорию Ньютона. Однако теперь обе теории признаны справедливыми. Теория состоит не из одного предположения, а представляет собой математически разработанную логическую систему, основанную на нескольких независимых допущениях. Изменение одного из допущений может привести к значительным изменениям выводов. Из идеи Ньютона о корпускулярной природе света логически не вытекает, что скорость света должна быть в воде больше, чем в воздухе. Но для объяснения преломления света Ньютон *принял допущение*, что световые corpusculы притягиваются преломляющей средой. Это привело к заключению, что скорость света в среде с показателем преломления, превышающим единицу, больше скорости света в воздухе. Ньютон не учел других возможностей объяснения светопреломления.

Теперь мы делим теории не на правильные или неправильные, а на плохие и хорошие, справедливые и несправедливые. Теория хороша, когда она приводит к заключениям, согласующимся с экспериментальными данными, если она внутренне непротиворечива и если она дает возможность предсказывать новые факты. Хорошая теория в некоторых отношениях может терять связь с реальностью.

Требование неразрывной связи теории с реальностью по всем пунктам само по себе не имеет связи с реальностью. Это требование противоречит самому духу теоретического мышления.

После того как выяснено хорошее согласие теории с опытами и наблюдениями, она может применяться в широком, хотя и ограниченном диапазоне явлений. Иногда оказывается, что теория, весьма хорошо согласующаяся с рядом опытных данных и предсказавшая множество новых фактов, в конечном счете приводит к выводам, совершенно не согласующимся с экспериментом. Так произошло, например, с классической теорией электромагнитного поля Максвелла — Лоренца. Она оказалась неприменимой для объяснения отрицательных результатов в опытах Михельсона, Рейли и других, что было связано с тем, что явления, исследовавшиеся в этих опытах, находились вне сферы приложимости данной теории. В дальнейшем на основе этой теории Эйнштейном была создана теория относительности. Однако до сих пор в классической физике так же, как и в технике, теория Максвелла — Лоренца используется в ее первоначальном виде.

ЗАДЕРЖАНИЕ ЧАСТИЦ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Г л а в а 1

ФАКТОРЫ ЗАДЕРЖАНИЯ ЧАСТИЦ

При вдыхании воздуха, содержащего взвешенные частицы—твердые или жидкие, некоторые из этих частиц задерживаются различными участками дыхательных путей. Какая-то доля первоначального количества частиц достигает альвеол. Очевидно, что при поступлении частиц, токсичных для организма, важно знать, сколько частиц остается в тех или иных участках дыхательных путей. Экспериментальное определение доли частиц аэрозоля, остающихся во *всей* дыхательной системе за время одного дыхательного цикла, не представляет труда, так как можно найти содержание частиц во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, и разность этих величин будет характеризовать общее задержание. Гораздо труднее узнать величину относительного задержания в отдельных участках дыхательных путей. В принципе эта проблема может быть экспериментально решена только на животных. Животное можно подвергать аэрозольной ингаляции в течение длительного времени и затем при вскрытии определить содержание аэрозоля в различных участках дыхательной системы. Однако, даже оставляя в стороне трудности подсчета, связанные с таким экспериментом, заметим, что результаты, полученные на животных, невозможно использовать для определения величин задержания частиц в ды-

хательных путях у человека по следующим причинам. Как мы покажем ниже, задержание частиц зависит, с одной стороны, от размеров и массы частиц, с другой — от количественных характеристик дыхательных путей. Такими характеристиками являются, например, длины и диаметры различных участков дыхательной системы. Если нам заранее не известен общий закон, определяющий задержание частиц в зависимости от вышеуказанных факторов, мы не сможем вычислить интересующие нас данные на основании результатов эксперимента над животными.

Установить же общую эмпирическую формулу не удастся из-за большого числа факторов, которые следует учитывать. Поэтому мы должны прибегнуть к теоретическим расчетам. Такие расчеты были проведены Findeisen (1935) и позднее, в более общем виде и более подробно — Landahl (1950a). В основном мы будем следовать ходу рассуждений Landahl. Еще одно математическое описание этой проблемы было дано Altschuler (1959).

Теперь перейдем к рассмотрению факторов, которые играют роль в задержании частиц, движущихся вместе с потоком воздуха.

1. Дыхательные пути состоят в основном из ветвящихся древовидных систем. Трахея разветвляется на два бронха первого порядка; каждый бронх первого порядка разветвляется в свою очередь на два бронха второго порядка и т. д. Проходя по этим разветвлениям, поток воздуха отклоняется от своего прежнего направления на угол θ , который раз от раза изменяется.

Таким образом, большую часть дыхательной системы можно с достаточной степенью приближения рассматривать как систему раздваивающихся или, в общем случае, разветвляющихся трубок. Исключения составляют носовые ходы, альвеолярные пути и альвеолы.

Даже в тех частях дыхательных путей, где нет разветвлений, могут встречаться более или менее крутые повороты. В этом случае воздушный поток также меняет свое направление. Когда в струе воздуха взвешена сравнительно тяжелая частица, она не повернет вместе со струей, а будет по инерции продолжать движение в прежнем направлении. Это явление аналогично заносу автомобиля на повороте. Подобно тому как машина может по инерции «соскользнуть» с дороги или по крайней мере приблизиться к обочине на опасное расстояние, точно так же «соскальзывающая» частица ударяется о слизистую оболочку стенки дыхательных путей и удерживается слизью. Как и в случае автомобиля, едущего по дороге, инерция скольжения частицы зависит от ее массы и от скорости, которая совпадает со скоростью воздушного потока, несущего частицу. Очевидно также, что вероятность соударения частицы со стенкой будет тем больше, чем уже проход.

Теоретические рассуждения и экспериментальные данные (приложение 1) приводят к следующему выражению для той доли частиц, которая

задерживается на стенках при прохождении потока воздуха через изгиб хода или через разветвление.

Пусть воздух идет по трубке (α) (рис. 1. 1), радиус которой равен R_α . Скорость воздуха — v_α . Пусть трубка (α) разветвляется на несколько трубок ($\alpha+1$) радиуса $R_{\alpha+1}$ каждая, и пусть при этом каждая из трубок ($\alpha+1$) образует угол θ с трубкой (α). Радиус частицы обозначим через r , а ее

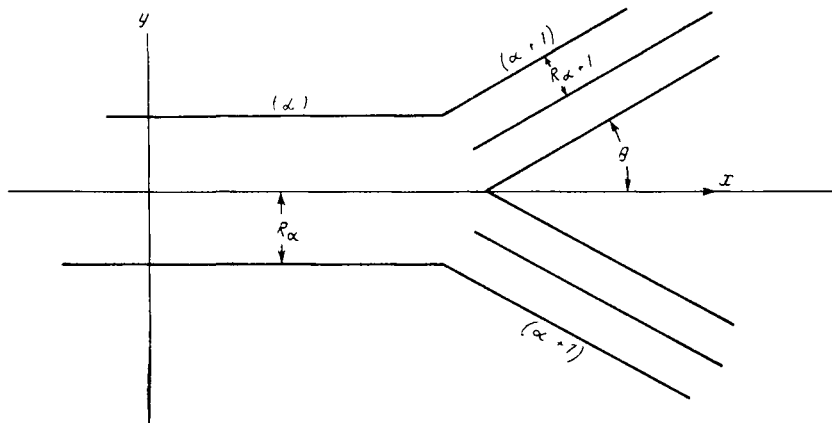


Рис. 1.1

плотность — через ρ . Тогда доля частиц, которые ударяются по инерции о стенки прохода и удерживаются слизью, задается следующим выражением:

$$I_\alpha^i = \frac{1180 \rho r^2 v_\alpha \sin \theta}{R_{\alpha+1} + 1180 \rho r^2 v_\alpha \sin \theta}. \quad 1.1$$

При вдыхании поток воздуха идет всегда из трубки (α) в ($\alpha+1$), а при выдыхании — в обратном направлении. Так как за время вдоха задерживаются не все частицы, то в выдыхаемом воздухе также содержатся частицы; некоторые из них задерживаются во время выдоха.

Доля частиц, задерживаемых во время выдоха, при переходе потока воздуха из ($\alpha+1$) в (α) задается выражением:

$$I_\alpha^e = \frac{1180 \rho r^2 v_{\alpha+1} \sin \theta}{R_\alpha + 1180 \rho r^2 v_{\alpha+1} \sin \theta}. \quad 1.2$$

Заметим, что выражения 1. 1 и 1. 2 определяют доли задержанных частиц не от общей массы частиц, попавших с воздухом в дыхательную

систему, а от того количества частиц, которое проходит через участок $(x) - (x+1)$ — при вдыхании и выдыхании.

2. Каждая частица аэрозоля имеет тенденцию постепенно оседать под действием силы тяжести. Маленькие частицы оседают медленно, и требуется много времени для того, чтобы в большом резервуаре осела заметная доля частиц. В некоторых участках дыхательных путей, где расстояние от взвешенной частицы до стенки сравнительно мало, оседание для более крупных частиц может оказаться значительным. Оседанием можно пренебречь только в том случае, когда рассматриваемый участок дыхательных путей почти вертикален. Единственным таким участком является трахея; все остальные участки дыхательного пути наклонены под различными углами к вертикали.

Если мы обозначим через μ величину

$$\mu = 1 + \frac{9 \cdot 10^{-4}}{r} \quad 1.3$$

и через τ_x время, за которое частица, двигаясь с потоком воздуха, пройдет область (x) , то доля S_x частиц, которые осадут за это время, приближенно задается следующим выражением (приложение 2):

$$S_x = 1 - e^{-8,5 \cdot 10^3 \mu^2 \tau_x / R_x} \quad 1.4$$

Это выражение применимо и в случае вдыхания воздуха, и в случае выдыхания.

3. Малые частицы, взвешенные в воздухе, подвержены броуновскому движению. Даже в совершенно неподвижной среде происходит случайное перемещение частиц — так называемое тепловое движение. Некоторые из таких случайных перемещений приводят частицу в соприкосновение со стенкой; в этом случае частица прилипает к слизи. Теория этого процесса до сих пор не разработана во всех деталях, однако можно получить следующую приближенную формулу (приложение 3).

Если обозначить через B_x ту долю частиц, которая задерживается на стенках за время τ_x при прохождении потока воздуха через трубку (x) , то

$$B_x = \sqrt{\frac{2\mu k T \tau_x}{3\pi\gamma r R_x^2}} \left(1 - \frac{1}{9} \sqrt{\frac{2\mu k T \tau_x}{3\pi\gamma r R_x^2}} \right) \quad 1.5$$

Это выражение, как и выражение 1. 4, применимо и для вдыхания, и для выдыхания воздуха.

4. При прохождении воздуха через носовые ходы вступает в силу еще один, четвертый фактор — задержание частиц носовыми волосками. Чем больше диаметр волосков и чем плотнее они расположены, тем выше ве-

роятность того, что частица соприкоснется с ними и застрянет. Точно так же, чем больше частица и чем быстрее она движется, тем выше вероятность столкновения частицы с волосками. Эта ситуация напоминает движение животного по густым зарослям — слон не может быстро двигаться там, где бежит кролик. Как показывает теоретическое и экспериментальное изучение проблемы (приложение 4), не только размеры частицы, но также и ее масса входят в выражение для доли частиц, задерживаемых волосками.

Пусть r_g — радиус волоска и l — его длина. Тогда, если волоски расположены перпендикулярно к направлению потока воздуха, а значит, и к оси носового хода, площадь продольного сечения, перпендикулярного N направлению потока, равна $2lr_g$. Если число одинаковых волосков N , то суммарная площадь их продольных сечений равна $2Nlr_g$. Отношение этой величины к площади поперечного сечения носового хода обозначим через ν . Значение ν можно вычислить, измерив радиусы и длины достаточного числа волосков. Как показывают вычисления, ν является величиной порядка 0,5.

Landahl (1950с) обнаружил с помощью измерений, что радиусы волосков сильно отличаются друг от друга в зависимости от положения волосков в ноздре. Поэтому использование в расчетах средней величины радиуса могло бы привести к ощутимой ошибке в результатах. Чтобы получить более точное приближение, Landahl воспользовался следующим приемом. Средний радиус волосков равен примерно 50 мк. Landahl разбивает все волоски на два класса: радиусы волосков первого класса меньше, а второго — больше 50 мк. Эмпирически были найдены средние радиусы для каждого класса — 35 и 65 мк.

Можно получить приближенное выражение для доли частиц, задерживаемых волосками (см. приложение 4). Если обозначить через v_x скорость воздуха в области (x) носового хода и положить:

$$P = \nu \left[\frac{1200(\nu r^2 v / r_g)^3}{3 \cdot 10^{-6} + 4(\nu r^2 v / r_g)^2 + 1200(\nu r^2 v / r_g)^3} + \frac{r}{r_g} \right], \quad 1.6$$

то доля задерживаемых частиц находится по формуле:

$$P_g = 1 - e^{-P}. \quad 1.7$$

Участки носовых ходов не имеют цилиндрической формы. Поэтому необходимо несколько изменить численные коэффициенты в формулах 1.4 и 1.5, выражающих долю частиц, задерживаемых в носовых ходах вследствие оседания и броуновского движения. Более того, только в носу происходит задержание частиц волосками.

Учитывая эти обстоятельства, мы обсудим отдельно задержание частиц при дыхании через рот и через нос.

ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ РОТ (ВДОХ)

Чтобы применить формулы 1. 1, 1. 2, 1. 4 и 1. 5, выведенные в предыдущей главе, к проблеме задержания частиц в различных областях дыхательной системы, мы должны оценить размеры этих областей и скорость воздушного потока в них.

Вдыхаемый воздух прежде всего попадает в рот. Рот не имеет правильной формы, и цилиндр едва ли является в этом случае хорошей аппроксимацией. Однако во рту частицы практически не оседают, и потому даже большая неточность в оценке его размеров внесет незначительную ошибку в окончательную величину общего задержания.

Следуя Landahl, аппроксимируем ротовую полость трубкой радиусом 1 см и длиной 7 см. Ротовая полость — первая область дыхательной системы, поэтому мы припишем ей порядковый индекс $\alpha=1$. Вторая область — глотка, которую так же можно приближенно рассматривать, как цилиндр радиусом 1,5 см и длиной 3 см. Далее следует трахея ($\alpha=3$). Она разветвляется на два бронха первого порядка, каждый из которых имеет индекс $\alpha=4$, и т. д.

При переходе к альвеолярным путям мы сталкиваемся с ситуацией, о которой упоминалось на стр. 16. Альвеолярные пути, как правило, не бифуркируют, а разветвляются более сложным образом. Чтобы в какой-то мере это учесть, Landahl вводит в рассмотрение бифуркирующие альвеолярные пути двух порядков. Такая система оказывается примерно эквивалентной в смысле действия на частицы реальной сложно ветвящейся системе.

В табл. 2. 1 приведены интересующие нас характеристики различных участков дыхательной системы. В первых 5 столбцах указаны размеры участков; смысл величин, приведенных в последующих столбцах, станет ясен позднее.

Заметим, что альвеолярные мешки эластичны и их размеры изменяются в зависимости от количества вдыхаемого воздуха. Далее, если считать дыхательный объем фиксированной величиной, все равно, альвеолярные мешки расширяются и сжимаются в ходе цикла, и их объем нельзя рассматривать как какую-то постоянную характеристику дыхательной системы.

Суммарный объем первых 11 областей дыхательной системы равен 871 см^3 . Если дыхательный объем V_T больше, чем 871 см^3 , то объем альвеолярных мешков становится равен

$$V_a = V_T - 871 \text{ см}^3.$$

Средняя скорость движения воздуха через тот или иной участок дыхательных путей зависит от скорости вдыхания воздуха F (см³/сек) и от радиуса участка. Радиус R_1 первого участка (ротовой полости) равен 1 см.

Если средняя скорость воздуха в ротовой полости равна v_1 , то суммарный объем воздуха, который пройдет через поперечное сечение за единицу времени, равен объему цилиндра с площадью основания πR_1^2 и высотой v_1 . Но это и есть скорость вдыхания воздуха F . Итак,

$$F = \pi R_1^2 v_1. \quad 2.2$$

Следовательно,

$$v_1 = \frac{F}{\pi R_1^2}. \quad 2.3$$

Аналогично для глотки $v_2 = \frac{F}{\pi R_2^2}$ и для трахеи $v_3 = \frac{F}{\pi R_3^2}$. Но дальше поток делится на две части, так что объем воздуха, проходящий за 1 секунду через каждый из бронхов первого порядка, равен $\frac{F}{2}$. Следовательно, скорость v_4 выражается формулой: $v_4 = \frac{F}{2\pi R_4^2}$. Для 12 бронхов второго порядка $v_5 = \frac{F}{12\pi R_5^2}$ и т. д. В общем случае, если n_a — число элементов, образующих участок (a), то

$$v_a = \frac{F}{n_a \pi R_a^2}. \quad 2.4$$

По этой формуле вычислены величины в 7-м столбце табл. 2. 1. Они рассчитаны для $F=300$ см³/сек.

Скорость вдыхания воздуха связана с дыхательным объемом и временем вдоха t_i соотношением

$$F = \frac{V_T}{t_i}. \quad 2.5$$

Так как время вдоха зависит от интенсивности дыхания, то v_a зависит в конце концов от дыхательного объема и от интенсивности дыхания.

Если воздух движется через цилиндрическую область длины L_a со средней скоростью v_a , то каждый элемент объема находится в области в течение времени

$$\tau_a = \frac{L_a}{v_a}. \quad 2.6$$

Схема дыхательной системы

Участок и его порядковый индекс α	Число единичных элементов участка n_α	Диаметр $2R_\alpha$ (см)	Длина L_α (см)	Площадь поперечного сечения единичного элемента (см ²)	Объем участка V_α (см ³)	Относительный объем V'_α	Скорость потока воздуха v_α (см/сек)	Время нахождения внутри участка τ_α (сек.)	Относительный объем воздуха, проходящего через участок ω_α
Ротовая полость (1)	1	2	7	3	20	0,04	100	0,07	1
Глотка (2)	1	3	3	7	20	0,04	45 ¹	0,07	0,96
Трахея (3)	1	1,6	12	2	25	0,06	150	0,08	0,92
Бронхи первого порядка (4)	2	1	6	0,8	10	0,02	190	0,032	0,86
Бронхи второго порядка (5)	12	0,4	3	0,12	4	0,01	210	0,014	0,84
Бронхи третьего порядка (6)	100	0,2	1,5	0,03	5	0,01	100	0,015	0,83
Бронхи четвертого порядка (7)	770	0,15	0,5	0,018	7	0,015	22	0,023	0,82
Конечные бронхиолы (8)	$6 \cdot 10^4$	0,06	0,3	$2,8 \cdot 10^{-3}$	50	0,11	1,8	0,17	0,81
Дыхательные бронхиолы (9)	$1,5 \cdot 10^5$	0,04	0,15	$1,2 \cdot 10^{-3}$	30	0,16	1,7	0,09	0,70
Альвеолярные ходы первого порядка (10)	$3 \cdot 10^6$	0,03	0,05	$7 \cdot 10^{-4}$	100	0,22	0,14	0,36	0,64
Альвеолярные ходы второго порядка (11)	$4 \cdot 10^7$	0,025	0,03	$4,9 \cdot 10^{-4}$	600	0,42	0,015	2	0,42
Альвеолярные мешки (12)	10^8	0,033	0,033		2 000		0		

¹ Скорость в голосовой щели равна 150 см/сек.

Эти значения τ_α используются в формулах 1. 4 и 1. 5¹.

В табл. 2. 1 ничего не говорится о величине угла θ . Среднее значение θ равно примерно 30° , поэтому значение $\sin \theta$ примем равным $\frac{1}{2}$. Так как истинная величина угла изменяется более или менее случайно вокруг своего среднего значения, мы можем рассчитывать, что не совершим слишком большой ошибки, приняв такое допущение. Подставив $\sin \theta = \frac{1}{2}$ в формулу 1. 1, получаем:

$$I_\alpha^i = \frac{590 \rho r^2 v_\alpha}{R_{\alpha+1} + 590 \rho r^2 v_\alpha}, \quad 2.7$$

а из выражения 1. 2 находим:

$$I_\alpha^e = \frac{590 \rho r^2 v_{\alpha+1}}{R_\alpha + 590 \rho r^2 v_{\alpha+1}}. \quad 2.8$$

Данные, приведенные в табл. 2. 1, содержат, в частности, значения R_α для различных областей. Формула 2. 4 даст значения v_α , а формула 2. 6 — значения τ_α . Следовательно, для частиц с известным радиусом r и плотностью ρ мы можем вычислить величины I_α^i , I_α^e , а также S_α и B_α , задаваемые выражениями 1. 4 и 1. 5.

Изучим сначала процесс вдыхания. При движении по дыхательным путям частица может быть задержана в результате соударения со стенкой, оседания или броуновского движения. Но если частица задержана в результате действия одного из этих факторов, остальные факторы на нее уже подействовать не могут. Доля частиц, задержанных в результате соударения со стенками в области (α) , равна I_α^i . $(1 - I_\alpha^i)$ — доля частиц, оставшихся в потоке; на них могут воздействовать два других фактора. S_α — доля оставшихся частиц, которые оседут на дно участка (α) ; следовательно, от общего числа частиц лишь доля, равная $(1 - I_\alpha^i)(1 - S_\alpha)$, не задержится ни из-за столкновения со стенкой, ни из-за оседания и подвергнется воздействию третьего фактора задержания — броуновского движения. Доля $(1 - B_\alpha)$ этих частиц не будет задержана. Следовательно, доля незадержанных частиц равна $(1 - I_\alpha^i)(1 - S_\alpha)(1 - B_\alpha)$. Итак, суммарное задер-

¹ В табл. 2.1 также указаны значения τ_α , вычисленные по формуле 2.6 (v_α найдены по формуле 2.4). Заметим, что приведенные величины τ_α рассчитаны для $F = 300 \text{ см}^3/\text{сек}$, но не имеют никакого отношения ни к реальной продолжительности вдоха t_i , которая равна в данном случае $1\frac{1}{2}$ секунды, ни к объему V_T , равному, как указано ниже, 450 см^3 . — Прим. перев.

жание в области (x) при вдыхании выразится следующей долей от общего числа частиц, попавших в область (x) :

$$P_x^i = 1 - (1 - I_x^i)(1 - S_x)(1 - B_x).$$

Раскрыв скобки, получаем:

$$P_x^i = I_x^i + S_x + B_x - B_x I_x^i - B_x S_x - I_x^i S_x + B_x I_x^i S_x. \quad 2.9$$

Когда I_x^i , S_x и B_x малы, их произведениями можно пренебречь, так как эти произведения являются членами второго или третьего порядка малости.

Выражение 2.9 определяет долю частиц, выбывающих из каждого элемента объема воздуха за время прохождения этого элемента через область (x) . Значит, концентрация частиц в потоке (количество частиц в единичном объеме) после прохождения области (x) равняется концентрации в начале области (x) , умноженной на $(1 - P_x^i)$. Следовательно, прежде чем поток попадет в область (x) , первоначальная концентрация уменьшится при прохождении потока через области $(1) - (x-1)$. К моменту вступления потока в область (x) концентрация оказывается равна первоначальной, умноженной на следующую величину:

$$f_x = (1 - P_1^i)(1 - P_2^i) \dots (1 - P_{x-1}^i). \quad 2.10$$

Не весь дыхательный воздух проходит через каждый участок дыхательной системы. Только та его часть достигает области (x) , которая не ушла на заполнение предыдущих участков. Рассмотрим относительные объемы областей V'_α (6-й столбец табл. 2.1)¹. Временно исключим из рассмотрения ротовую полость, т. е. будем считать $\alpha > 1$. Тогда часть дыхательного воздуха, заполняющая участки, предшествующие области (x) , равна

$$\sum_{k=1}^{\alpha-1} V'_k, \quad 2.11$$

и потому часть воздуха ω_α , которая проходит через участок (x) [включая сюда и воздух, остающийся в области (x) и заполняющий ее во время дыхательной паузы], равна:

$$\omega_\alpha = 1 - \sum_{k=1}^{\alpha-1} V'_k = \sum_{k=\alpha}^{12} V'_k. \quad 2.12$$

¹ Относительным объемом V'_α автор называет величину, выражающую долю дыхательного воздуха V_T , попавшего в область (x) . В табл. 2.1 величины V'_α рассчитаны для $V_T = 450 \text{ см}^3$. — Прим. перев.

Очевидно, весь дыхательный воздух проходит через рот, поэтому $\omega_1 = \sum_{k=1}^{12} V'_k = 1$. Как мы отмечали выше, задержанием частиц во рту мы пренебрегаем. Следовательно, случай $\alpha=1$ можно исключить из рассмотрения и всюду пользоваться выражениями 2. 11 и 2. 12 (величины ω_α для $V_T=450$ см³ приведены в табл. 2. 1). Объем воздуха, проходящего через область (α), равен, таким образом:

$$\bar{V}_\alpha = V_T \omega_\alpha . \quad 2.13$$

Если концентрация частиц во вдыхаемом воздухе равна c_0 частиц/см³, то согласно формуле 2. 10, концентрация частиц в воздухе, достигшем области (α), падает до $c_0 f_\alpha$. Следовательно, *полное количество* частиц, попадающих в область (α), равно $c_0 f_\alpha \bar{V}_\alpha$. Доля P_α^i от этого количества задерживается. Значит, количество задерживаемых частиц равно:

$$c_0 f_\alpha \bar{V}_\alpha P_\alpha^i = c_0 V_T f_\alpha \omega_\alpha P_\alpha^i . \quad 2.14$$

Следовательно, для того чтобы найти долю частиц, задержанных в области (α) при вдыхании, от общего количества частиц, поступивших с воздухом в дыхательную систему, нужно правую часть равенства 2. 14 разделить на $c_0 V_T$. Обозначив искомую долю через R_α^i , получим:

$$R_\alpha^i = f_\alpha \omega_\alpha P_\alpha^i . \quad 2.15$$

Итак, мы изучили задержание частиц при вдыхании воздуха. В следующей главе мы рассмотрим задержание во время остальных фаз дыхательного цикла.

Г л а в а 3

ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ РОТ (ВЫДОХ)

По окончании вдоха наступает короткая пауза продолжительностью t_p , во время которой движение воздуха прекращается. Соударения частиц со стенками не происходит, и из трех факторов задержания на частицы действуют только два — оседание и броуновское дви-

жение. Следовательно, P_α^p — долю частиц, задерживаемых в области (α) во время паузы, можно получить, подставив в выражение 2.9 $I_\alpha^i = 0$ и используя формулы 1.4 и 1.5 для S_α и B_α :

$$P_\alpha^p = B_\alpha + S_\alpha - B_\alpha S_\alpha. \quad 3.1$$

Концентрация частиц в области (α) в начале паузы — это та концентрация, которая наблюдалась бы в воздухе, попадающем в область ($\alpha+1$), если бы никакой паузы не было. Она равна $c_0 f_{\alpha+1}$, как было показано в конце предыдущей главы. Значит, общее число частиц, оказавшихся в области (α) к началу паузы, равно $c_0 f_{\alpha+1} V_T V'_\alpha$; из них за время паузы будет задержана доля P_α^p . Следовательно, число частиц, задержанных за паузу в области (α) равно:

$$c_0 V_T f_{\alpha+1} P_\alpha^p V'_\alpha. \quad 3.2$$

Общее число частиц, вдыхаемых с воздухом за один цикл, равно $c_0 V_T$. Поэтому, чтобы узнать, какую долю задержанные частицы составляют от всех вдыхаемых частиц, нужно величину 3.2 разделить на $c_0 V_T$:

$$R_\alpha^p = f_{\alpha+1} P_\alpha^p V'_\alpha. \quad 3.3$$

Чтобы найти число взвешенных в воздухе частиц, содержащихся в области (α) после паузы, нужно количество находившихся там до паузы частиц $c_0 f_{\alpha+1} V_T V'_\alpha$ умножить на $(1 - P_\alpha^p)$ — на долю частиц, не задержанных за время паузы. Таким образом, это число равно $c_0 f_{\alpha+1} V_T V'_\alpha (1 - P_\alpha^p)$. Концентрация c_α частиц в области (α) после паузы равна этой величине, деленной на дыхательный объем области $V_T V'_\alpha$:

$$c_\alpha = c_0 f_{\alpha+1} (1 - P_\alpha^p). \quad 3.4$$

По окончании паузы начинается выдох. Если длительность выдоха t_e равна длительности вдоха t_i , то величины v_α и τ_α — скорость движения воздуха и длительность пребывания в области (α) также равны соответствующим величинам для вдоха (при этом скорости направлены противоположно). Доля частиц, выбывающих из воздуха из-за столкновения со стенками, задается теперь выражением 1.2; уравнения 1.4 и 1.5, описывающие оседание и задержание вследствие броуновского движения, остаются в силе.

Доля частиц, выбывающих из потока в области (α) во время выдыхания, определяется выражением, аналогичным выражению 2.9:

$$P_\alpha^e = I_\alpha^e + B_\alpha + S_\alpha - I_\alpha^e B_\alpha - B_\alpha S_\alpha - I_\alpha^e S_\alpha + B_\alpha I_\alpha^e S_\alpha. \quad 3.5$$

Концентрация частиц c_{β} в области (β) в конце паузы задается выражением 3. 4, если в нем индекс α заменить на β . Когда воздух, находившийся во время паузы в области (β), проходит при выдохе через область ($\beta-1$), доля содержащихся в нем частиц, равная $P_{\beta-1}^e$, задерживается в ($\beta-1$). Поэтому при выдохе воздуха из области ($\beta-1$) концентрация частиц становится равна:

$$c_{\beta-1, \beta} = c_{\beta} (1 - P_{\beta-1}^e). \quad 3.6$$

Когда этот воздух минует область ($\beta-2$), концентрация частиц в нем становится равной $c_{\beta}(1-P_{\beta-1}^e)(1-P_{\beta-2}^e)$. После того как воздух, идущий при выдохе из области (β), пройдет область ($\alpha < \beta$), концентрация частиц падает до:

$$c_{\alpha, \beta} = c_{\beta} (1 - P_{\beta-1}^e)(1 - P_{\beta-2}^e) \dots (1 - P_{\alpha+1}^e)(1 - P_{\alpha}^e). \quad 3.7$$

Для того чтобы найти концентрацию $c_{\alpha+1, \beta}$, достаточно в полученном выражении отбросить последний множитель $(1 - P_{\alpha}^e)$. Таким образом,

$$c_{\alpha+1, \beta}(1 - P_{\alpha}^e) = c_{\alpha, \beta},$$

или, иначе говоря,

$$c_{\alpha+1, \beta} - c_{\alpha, \beta} = c_{\alpha+1, \beta} P_{\alpha}^e. \quad 3.8$$

Но $c_{\alpha+1, \beta}$ представляет собой концентрацию частиц в воздухе, вышедшем из области (β) и достигшем области (α), а P_{α}^e — доля частиц, которые задерживаются в области (α). Поэтому $V_{\alpha}c_{\alpha+1, \beta}$ — количество частиц, идущих при выдыхании из области (β) и достигших (α), а $V_{\alpha}c_{\alpha+1, \beta}P_{\alpha}^e$ — количество частиц, идущих из области (β) и задержанных в области (α). Если обозначить эту последнюю величину через $R_{\alpha, \beta}^e$, то, учитывая 3. 8, мы имеем:

$$R_{\alpha, \beta}^e = V_{\alpha} (c_{\alpha+1, \beta} - c_{\alpha, \beta}). \quad 3.9$$

Общее число частиц, задержанных в области (α) при выдыхании, равно сумме величин $R_{\alpha, \beta}^e$, соответствующих различным областям (β); при этом, очевидно, β хотя бы на единицу больше α . Если дыхательный объем таков, что легкие наполняются целиком, то β изменяется от $\beta=\alpha+1$ до $\beta=12$. Если дыхательный объем меньше полного объема легких, то суммирование величин $R_{\alpha, \beta}^e$ по индексу β следует проводить от $\beta=\alpha+1$ до такого числа Ω , при котором

$$\sum_{\beta=1}^{\Omega} V_{\beta} = V_T. \quad 3.10$$

Строго говоря, может и не существовать величины Ω , которая удовлетворяла бы уравнению 3. 10 точно, так как здесь под Ω понимается целое число. Для какого-то значения Ω левая часть 3. 10 будет меньше V_T , а уже для следующего может оказаться больше. Поэтому уравнение 3. 10 определяет Ω лишь с точностью до ближайшего целого числа. Ошибка, которая при этом получается, убывает с возрастанием дыхательного объема. Если дыхательный воздух заполняет, например, 8 первых областей, но не заполняет до конца 9-ю область, то, учитывая, что ошибка в нахождении Ω по величине не превосходит единицы, получим, что относительная ошибка меньше $1/8$, т. е. меньше 12%. В экспериментах с небольшим дыхательным объемом, наполняющим легкие, скажем, только до 5-й области включительно, ошибка не превосходит $1/5$, т. е. 20%. Наименьший дыхательный объем, который использовался в экспериментах, обсуждаемых в главе 4, был равен 450 см^3 . Как показывают данные, приведенные в 6-м столбце табл. 2. 1, такой объем наполняет области (1) — (10), а также значительную часть 11-й области. В этом случае максимальная возможная ошибка составит 10% от найденного значения Ω ($\Omega = 10$).

Теперь мы можем сказать, что общее число R_x^e частиц, задержанных в области (x) во время выдыхания, равно

$$V_x \sum_{\beta=x+1}^{\Omega} (c_{x+1,\beta} - c_{x,\beta}). \quad 3.11$$

Концентрация c_β равна, в соответствии с равенством 3. 4, $c_0 f_{x+1} (1 - P_\beta^p)$. Подставив эту величину в выражение 3. 7, находим:

$$c_{x,\beta} = c_0 f_{\beta+1} (1 - P_\beta^p) (1 - P_{\beta-1}^e) (1 - P_{\beta-2}^e) \dots (1 - P_{x+1}^e) (1 - P_x^e). \quad 3.12$$

Аналогично

$$c_{x+1,\beta} = c_0 f_{\beta+1} (1 - P_\beta^p) (1 - P_{\beta-1}^e) \dots (1 - P_{x+1}^e). \quad 3.13$$

Последние три равенства показывают, что общее число частиц, задержанных при выдыхании в области (x), равно

$$c_0 V_x P_x^e \sum_{\beta=x+1}^{\Omega} f_{\beta+1} (1 - P_\beta^p) (1 - P_{\beta-1}^e) (1 - P_{\beta-2}^e) \dots (1 - P_{x+1}^e). \quad 3.14$$

Разделив полученное выражение на число частиц, первоначально содержащихся во всем дыхательном воздухе, т. е. на $c_0 V_T$, получим долю

частиц, задержанных в области (α) при выдыхании. Обозначим эту долю R_α^e . Учитывая, что $\frac{V_\alpha}{V_T} = V_\alpha^{\prime 1}$, получаем:

$$R_\alpha^e = V_\alpha^{\prime} P_\alpha^e \sum_{\beta=\alpha+1}^{\Omega} f_{\beta+1} (1 - P_\beta^p) (1 - P_{\beta-1}^e) \dots (1 - P_{\alpha+1}^e). \quad 3.15$$

Величину P_α^e и остальные P_j^e ($j = \alpha + 1, \dots, \beta - 1, \beta$) мы можем вычислить по формуле 3. 5; величина P_β^p задается выражением 3. 1. С помощью известных величин P_β^i можно найти $f_{\beta+1}$ по формуле 2. 10. Таким образом, R_α^e определяется через уже известные нам величины.

Мы установили три формулы—2.15, 3. 3 и 3. 15, выражающие, соответственно, доли общего числа вдыхаемых частиц $c_0 V_T$, задерживаемые в области (α) при вдыхании, во время паузы и при выдыхании. Чтобы найти R_T — суммарную долю частиц, задерживаемых в дыхательной системе за весь дыхательный цикл, нужно выражение $R_\alpha^i + R_\alpha^p + R_\alpha^e$ просуммировать по α от 1 до Ω :

$$R_T = \sum_{\alpha=1}^{\Omega} (R_\alpha^i + R_\alpha^p + R_\alpha^e). \quad 3.16$$

Доля общего числа частиц $c_0 V_T$, содержащаяся в выдыхаемом воздухе, равна

$$1 - R_T. \quad 3.17$$

Эта величина определяется экспериментально.

Отношение величины $R_\alpha^i + R_\alpha^p + R_\alpha^e$, взятой для некоторой области (α), к найденному значению R_T дает нам долю частиц, задерживаемых в рассматриваемой области. Наибольший практический интерес представляют именно эти величины относительного задержания для различных областей, но они не могут быть определены из опыта. Их сравнение с экспериментальными данными можно осуществить различными способами. Мы можем рассчитать значение величины $1 - R_T$ для частиц с различными размерами и плотностями и сравнить полученные значения с найденными экспериментально. Мы можем, сохраняя размеры и плотность частиц постоянными, изменять дыхательный объем или скорость дыхания, или же

¹ Согласно принятому определению относительного объема V_α^{\prime} , это равенство имеет смысл лишь для областей легких, участвовавших в рассматриваемом дыхательном цикле ($\alpha < \Omega$). Но доли R_α^e подсчитывается только для таких областей (и даже только для $\alpha < \Omega - 1$). — *Прим. перев.*

обе эти величины. Каждый из этих факторов влияет, как показывают полученные выражения, на величину $1-R_T$. Дыхательный объем определяет верхний предел суммирования Ω в выражениях 3.14, 3.15 и 3.16; скорость дыхания определяет длительность вдоха и выдоха, а тем самым, в соответствии с формулами 2.4 и 2.6, определяет для различных областей скорость воздуха в них v_x и время нахождения воздуха в них τ_x . Можно, кроме того, экспериментировать и с другими факторами, влияющими на задержание частиц. А именно, можно вычислить значения $1-R_T$ не сразу для всего дыхательного воздуха, а для его отдельных частей, и затем сравнить результаты с экспериментальными данными. Этот вопрос будет рассмотрен в следующей главе.

Г л а в а 4

СРАВНЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ

Формулы, полученные в главах 1—3, были использованы для нахождения общей величины задержания частиц, а также для нахождения задержания в различных областях, при различных формах дыхательных путей, различных дыхательных объемах и, наконец, для различных типов частиц (Landahl, Herrmann, 1948; Landahl, Tracowell и Lassen, 1951). В альвеолярных путях и альвеолярных мешках скорость воздуха так мала, что можно пренебречь соударением частиц со стенками и из всех факторов задержания учитывать только оседание и диффузию.

Landahl (1950a), производя такого рода вычисления, принимал во внимание также некоторые дополнительные корректирующие факторы. Так, было учтено, что

при разветвлении не возникает ярко выраженных углов, как на рис. 1.1, а, напротив, все повороты являются плавными, как это изображено на рис. 4.1. Оказалось, что вследствие этого при

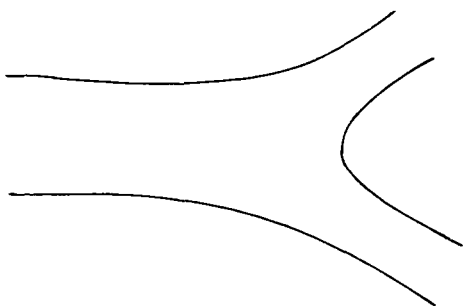


Рис. 4.1

Расчет величин задержания для $F = 300 \text{ см}^2/\text{сек}$, $V_T = 450 \text{ см}^3$, длительность цикла = 4 сек.,
 $\rho = 1$ и $d = 20 \text{ мк}$

α	J_{α}^i	J_{α}^e	S_{α}^i	S_{α}^p	V'_{α}	P_{α}^i	f_{α}	P_{α}^p	$\sum_{\beta=1}^{12} V'_{\beta}$	R_{α}^i	R_{α}^p	P_{α}^e	R_{α}^e	R_T	$c_{1, \alpha}$	$V'_{\alpha} c_{1, \alpha}$
1	0,06	0,09	0,07	0,37	0,04	0,13	1	0,37	1	0,130	0,013	0,10	0,002	0,145	0,55	0,022
2	0,04	0,06	0,04	0,27	0,04	0,08	0,87	0,27	0,96	0,068	0,009	0,10	0,005	0,082	0,53	0,021
3	0,10	0,13	0,02	0,14	0,06	0,12	0,80	0,14	0,92	0,088	0,007	0,15	0,005	0,100	0,49	0,029
4	0,15	0,20	0,04	0,50	0,02	0,18	0,70	0,50	0,86	0,108	0,006	0,23	0,001	0,115	0,20	0,004
5	0,36	0,23	0,04	0,83	0,01	0,39	0,58	0,83	0,84	0,190	0,003	0,26	0	0,193	0,032	0
6	0,55		0,08	0,97	0,01	0,59	0,35	0,97	0,83	0,171	0,001		0	0,172	0,002	0
7	0,44		0,18	1	0,015	0,54	0,14	0,99	0,82	0,062	0,001		0	0,063	0	0
8	0,31		0,97	1	0,11	0,98	0,07	1	0,81	0,055	0		0	0,055	0	0
9	0,05		0,89	1	0,06	0,90	0,001	1	0,70	0,001	0		0	0,001	0	0
10	0,07		1	1	0,22	1	0	1	0,64	0	0		0	0	0	0
11			1	1	0,42	1	0	1	0,42	0	0		0	0	0	0
12									0	0	0		0	0	0	0
Итого										0,873	0,040		0,013	0,926		0,076

расчетах по формулам 1.1, 1.2 (2.7, 2.8) вместо значений R_n , приведенных в табл. 2.1, нужно использовать немного бóльшие величины. Исследуя многочисленные анатомические рисунки и препараты, Landahl пришел к выводу, что величину радиуса следует увеличивать по сравнению с истинной примерно на 15%.

Для расчета оседания частиц в альвеолярных мешках вместо формулы 1.4 было использовано видоизмененное выражение, так как эта формула верна лишь для цилиндрической трубки, а альвеолярные мешки имеют скорее сферическую форму (соответствующее выражение — см. приложение 15, формула A.15.6).

В ходе экспериментов была принята следующая схема дыхательного цикла: продолжительность вдоха с постоянной скоростью составляет $\frac{3}{8}$ всего времени цикла, пауза — $\frac{1}{8}$ цикла и выдох — $\frac{3}{8}$ цикла. Таким образом, с момента окончания выдоха до начала следующего цикла проходит время, равное $\frac{1}{8}$ длительности цикла; эта пауза, разумеется, никак не учитывается при вычислении величины задержания. Испытуемые прошли предварительно специальную тренировку с тем, чтобы ритм их дыхания соответствовал указанной схеме.

Таблица 4.2

$\alpha \backslash \beta$	$c_{\alpha, \beta}$					$\alpha \backslash \beta$	$c_{\alpha+1, \beta} - c_{\alpha, \beta}$				
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1	0,548	0,526	0,488	0,199	0,032	1		0,058	0,054	0,022	0,003
2		0,584	0,542	0,221	0,035	2			0,060	0,025	0,004
3			0,602	0,246	0,039	3				0,044	0,007
4				0,290	0,046	4					0,014
5					0,060	5					

В табл. 4.1 и 4.2 приведены вычисленные значения использованных выше величин для случая, когда дыхательный объем V_T равен 450 см^3 , скорость вдыхания воздуха равна $300 \text{ см}^3/\text{сек}$ и длительность дыхательного цикла — 4 сек. В табл. 4.3 приведены теоретически найденные величины задержания в разных областях для частиц различных размеров, для различных дыхательных объемов, скоростей вдыхания воздуха и различных длительностей дыхательного цикла. В табл. 4.4 указаны величины задержания, вычисленные для различных долей выдыхаемого воздуха.

Landahl и его сотрудники поставили ряд экспериментов с целью сравнения теоретически рассчитанных величин с величинами, найденными экспериментально (Landahl, Herrmann, 1948; Landahl, Tracewell и Lassen,

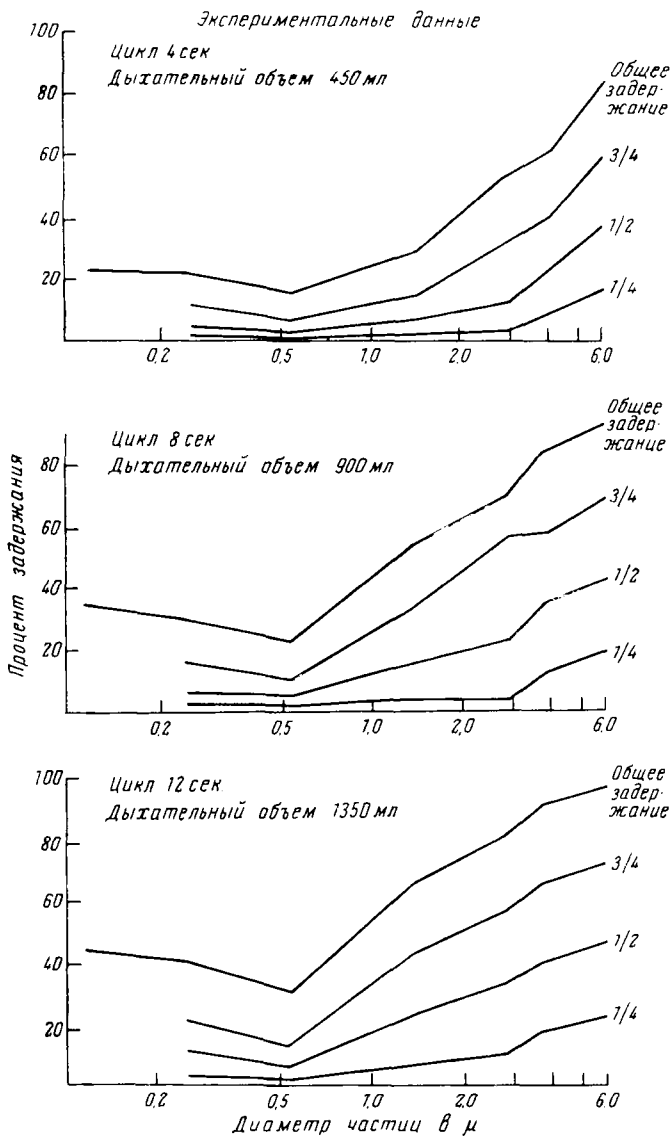


Рис. 4.2

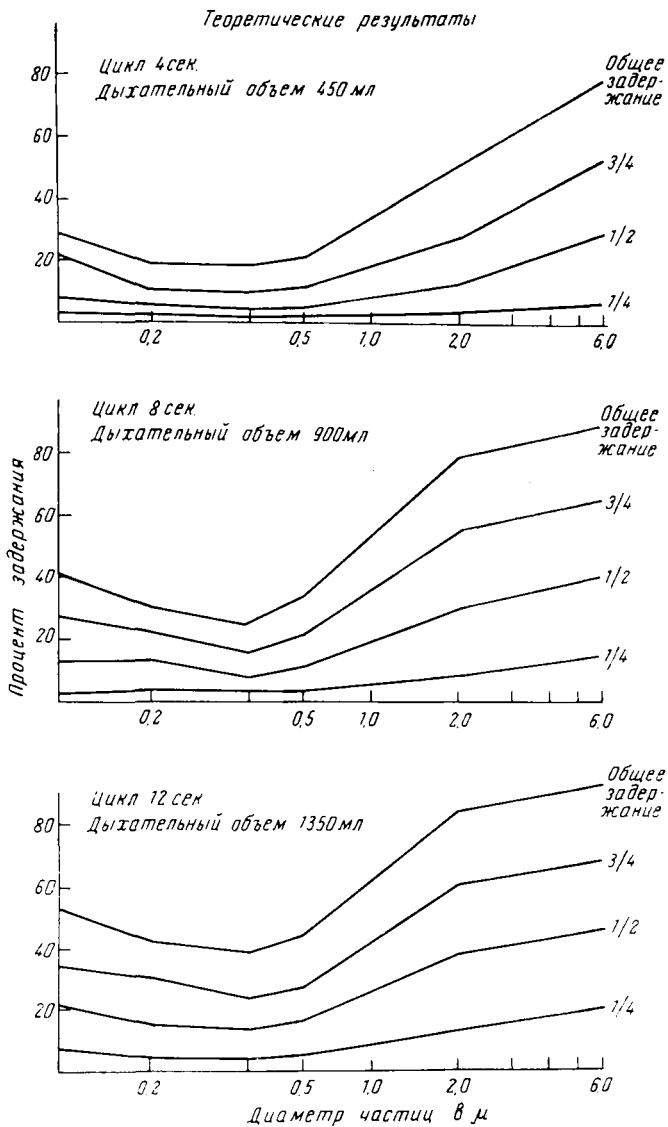


Рис. 4.3

1951). Описание хода экспериментов и оборудования читатель может найти в упомянутых статьях. Во вдыхаемом воздухе были взвешены частицы примерно одного размера, концентрация их была известна. Движение потока выдыхаемого воздуха через аппарат, измеряющий концентрацию частиц, останавливалось до завершения выдоха, и концентрация, таким образом, определялась для различных долей выдыхаемого воздуха. Результаты эксперимента изображены графически на рис. 4.2.

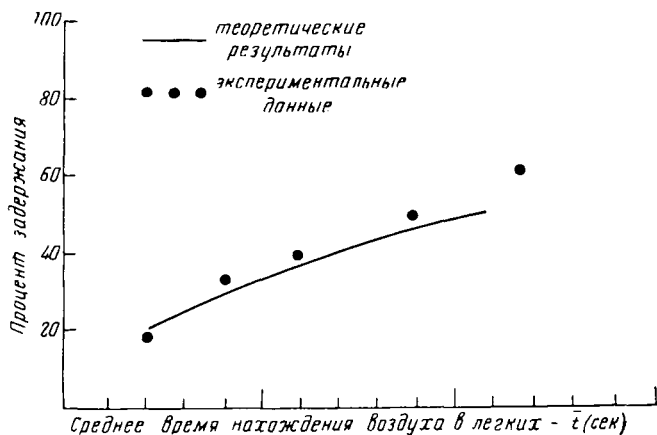


Рис. 4.4

Для сравнения на рис. 4.3 приведены результаты теоретических расчетов. Этот рисунок заимствован из статьи Landahl, Tracewell и Lassen (1951). Через теоретически рассчитанные точки следовало бы провести плавные кривые, однако авторы соединили точки ломаными линиями, чтобы облегчить сравнение результатов вычислений с экспериментальными данными. Каждая приведенная на рис. 4.2 величина представляет собой среднее значение, найденное по шести выполненным измерениям; рассеяние результатов отдельных измерений составляет 2—5% от приводимой средней величины.

Как уже указывалось в главе 1, задержание в различных участках легких не может быть определено экспериментально. Величину задержания, однако, можно вычислить по тем же формулам, которые были использованы для получения результатов, представленных на рис. 4.3. Следовательно, в той же мере, в какой эти результаты согласуются с экспериментальными данными (рис. 4.2), мы можем доверять и вычисленным величинам задержания в различных участках дыхательной системы. Эти величины приведены в табл. 4.3.

Задержание частиц (в процентах) в различных областях дыхательной системы

	$V_T = 300 \text{ см}^3/\text{сек},$ $F = 300 \text{ см}^3/\text{сек},$ цикл = 4 сек.					$V_T = 900 \text{ см}^3,$ $F = 300 \text{ см}^3/\text{сек},$ цикл = 8 сек.					$V_T = 1350 \text{ см}^3,$ $F = 300 \text{ см}^3/\text{сек},$ цикл = 12 сек.					$V_T = 1500 \text{ см}^3,$ $F = 1000 \text{ см}^3/\text{сек},$ цикл = 4 сек.				
	диаметр в мк					диаметр в мк					диаметр в мк					диаметр в мк				
	20	6	2	0,6	0,2	20	6	2	0,6	0,2	20	6	2	0,6	0,2	20	6	2	0,6	0,2
1	15	0	0	0	0	14	1	0	0	0	14	1	0	0	0	18	1	0	0	0
2	8	0	0	0	0	8	1	0	0	0	8	1	0	0	0	10	1	0	0	0
3	10	1	0	0	0	11	1	0	0	0	11	1	0	0	0	19	3	0	0	0
4	12	2	0	0	0	13	2	0	0	0	13	1	0	0	0	20	5	1	0	0
5	19	4	1	0	0	17	4	1	0	0	18	5	1	0	0	21	12	2	0	0
6	17	9	2	0	0	20	9	2	0	1	21	10	2	0	0	9	20	5	0	0
7	6	7	2	1	1	8	7	1	1	1	8	7	1	0	1	1	10	3	1	1
8	6	19	6	4	6	6	24	7	4	6	6	24	8	4	6	1	9	3	2	4
9	0	11	5	3	4	0	10	7	6	6	0	12	11	3	5	0	3	2	2	4
10	0	25	25	8	11	0	27	44	17	23	0	27	48	22	25	0	13	26	10	13
11	0	5	0	0	0	0	5	4	2	3	0	5	11	9	10	0	18	17	6	7
Итого	93	83	41	16	22	97	91	66	30	40	99	94	82	38	47	99	95	59	21	29

Таблица 4.4

Процентное содержание частиц в различных долях
выдыхаемого воздуха

Доли выдыхаемого воздуха	Диаметр частиц в мк				
	20	6	2	0,6	0,2
$F = 300 \text{ см}^3/\text{сек}, V_T = 450 \text{ см}^3,$ цикл = 4 сек.					
$0 - \frac{1}{8}$	50	95	100	100	100
$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$	20	50	89	98	93
$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	0	8	62	90	91
$\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$	0	0	30	70	70
$\frac{3}{4} - 1$	0	0	12	66	65
$F = 300 \text{ см}^3/\text{сек}, V_T = 800 \text{ см}^3,$ цикл = 8 сек.					
$0 - \frac{1}{8}$	25	54	92	99	99
$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$	0	4	44	85	82
$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	0	0	8	64	65
$\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$	0	0	1	57	60
$\frac{3}{4} - 1$	0	0	1	57	60
$F = 300 \text{ см}^3/\text{сек}, V_T = 1350 \text{ см}^3,$ цикл = 12 сек.					
$0 - \frac{1}{8}$	10	50	80	97	97
$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$	0	0	20	75	70

Доли выдыхаемого воздуха	Диаметр частиц в мк				
	20	6	2	0,6	0,2
$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	0	0	5	55	56
$\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$	0	0	5	54	54
$\frac{3}{4} - 1$	0	0	0	33	36
$F = 1000 \text{ см}^3/\text{сек}, V_T = 1500 \text{ см}^3,$ цикл = 4 сек.					
$0 - \frac{1}{8}$	15	40	84	98	98
$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$	0	0	57	82	82
$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	0	0	23	75	75
$\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$	0	0	20	70	71
$\frac{3}{4} - 1$	0	0	6	56	55

Наши теоретические заключения можно экспериментально проверить еще одним способом. Заметим, что первая частица, вошедшая в дыхательные пути в начальный момент вдоха, покинет дыхательную систему последней. Частица, проникнувшая в дыхательную систему позже всех, первой выйдет оттуда. Таким образом, частицы находятся внутри организма неодинаково долго.

Landahl, Tracewell и Lassen (1951) следующим образом определяют среднее время \bar{t} , в течение которого «порция» воздуха находится в легких. Если продолжительность вдоха равна t_i , продолжительность паузы между вдохом и выдохом — t_p и время выдоха — t_e , то

$$\bar{t} = \frac{t_i}{2} + t_p + \frac{t_e}{2}. \quad 4.1$$

Landahl, Tracewell и Lassen (1953) ставили эксперименты, в ходе которых время вдоха и время выдоха оставалось постоянным, но продолжи-

тельность паузы t_p и, следовательно, среднее время \bar{t} изменялись. При этом использовались частицы радиуса 27 мк . С помощью формул, полученных в главах 2 и 3, мы можем вычислить величину общего задержания для различных значений t_p , т. е. для различных \bar{t} .

На рис. 4.4 для сравнения изображены результаты вычислений и экспериментальные данные.

Г л а в а 5

ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ НОС

1. Как уже упоминалось в конце главы 1, имеется довольно существенное различие между дыхательными ходами, по которым воздух проходит при дыхании через рот и через нос. Ни носовые ходы, ни легкие не имеют какой-либо правильной и строго определенной структуры; тем не менее в строении легких существует нечто вроде «статистической закономерности». Трахеи и бронхи различных порядков образуют систему ветвящихся трубок. Эти трубки имеют почти круглые поперечные сечения; бронхи одного порядка не очень сильно отличаются друг от друга по размерам, так что имеет смысл рассматривать их среднюю длину и средний радиус. Таким образом, строение легких можно, хотя бы приближенно, описать данными, приведенными в табл. 2.1.

Картина резко меняется, когда мы переходим к рассмотрению носовых ходов. Достаточно посмотреть на их изображение в любом анатомическом атласе или, еще лучше, на муляжах, чтобы убедиться в полной невозможности описать строение носовых ходов в геометрических терминах. Для того чтобы иметь в своем распоряжении теорию, хотя бы грубо приближенно описывающую движение воздуха и взвешенных в нем частиц в носовых ходах, приходится мириться с заведомыми неточностями в задании их характеристик. Ситуация аналогична той, в которой находятся физики, когда они при построении кинетической теории газов представляют себе молекулы в виде идеально упругих шариков (см. Введение).

С помощью столь же грубой аппроксимации удастся описать и интересные нас процессы; к сожалению, это описание не является достаточно точным.

2. Можно принять, хотя и с очень невысокой степенью точности, что ноздри имеют эллиптическое поперечное сечение площадью $0,75 \text{ см}^2$. Будем представлять себе ноздрию в виде трубки, внутри которой находятся носовые волоски; их размеры можно определить, удалив и измерив достаточное число волосков.

Как было отмечено в главе 1, величина ν , играющая важную роль в выражении для доли частиц, задерживаемых волосками, также определяется экспериментально. Заметим, что в действительности волоски не являются цилиндрическими, а скорее конусообразными и, кроме того, сильно отличаются друг от друга по радиусу. Следуя Landahl, мы будем учитывать это различие очень грубо и считать, что все волоски делятся на два типа: радиуса 35 и 65 $\mu\text{к}$. Согласно Landahl, волоски каждого типа дают примерно половину суммарной площади осевого сечения волосков. Длина ноздри около 2 см. Будем называть ноздрию областью (A). Область (A) — единственная, содержащая волоски.

3. За ноздрей дыхательный ход сужается; этот участок, опять же очень грубо, можно представлять себе в виде трубки с прямоугольником в поперечном сечении. Высота трубки примерно 1,2 см, ширина около 0,25 см, а длина примерно 1 см. Трубка изогнута; угол изгиба равен приблизительно 30° . Эту область будем обозначать буквой (B).

4. Третью область (C), как и предыдущую, будем грубо аппроксимировать изогнутой трубкой с прямоугольным сечением. Характеристики этого участка примерно следующие: высота — 3 см, ширина — 0,2 см, длина — 1 см, угол изгиба — 20° .

5. За областью (C) следует сильно изогнутая, совершенно неправильной формы область (D). Ее поперечное сечение в верхней части уже, чем в нижней. Верхняя часть гораздо более изогнута, чем нижняя. Landahl рассматривает эту область как две параллельно соединенные трубки с прямоугольными сечениями. Примерные характеристики трубок таковы: верхняя (D_1) 0,1 см в ширину, 3 см в высоту, 5 см в длину; нижняя (D_2) 9,2 см в ширину, 1 см в высоту, 5 см в длину.

Так как невозможно дать количественное описание изгибов этой области, Landahl принял допущение о том, что все изгибы каждой части области эквивалентны в смысле действия на частицы одному изгибу соответствующей трубки — изгибу с углом 45° для верхней трубки и с углом 20° — для нижней. Было принято также, что область (D) в среднем образует угол около 45° с вертикалью.

6. Читатель без труда заметит, насколько менее точным является описание носовых ходов по сравнению с описанием легких, приведенным в главе 2. Ясно, что мы не можем ожидать в этом случае такого же хорошего согласования теоретических результатов с экспериментальными данными, какое наблюдалось раньше. Действительно, ниже мы увидим, что согласование оказывается гораздо хуже.

Итак, мы предположили, что площадь поперечного сечения области (A) равна $0,75 \text{ см}^2$. Поперечные сечения остальных областей носовых ходов по принятому нами допущению являются прямоугольниками; их площади мы можем вычислить. Значит, нам известны все площади S_x ($x=A, B, C, D_1, D_2$). Рассуждая так же, как при выводе формулы 2.2, получаем, что скорость вдыхания воздуха F равна:

$$F = S_x v_x, \quad 5.1$$

где v_x — скорость потока в области (x). Отсюда

$$v_x = \frac{F}{S_x}. \quad 5.2$$

Поскольку в областях (A), (B) и (C) разветвлений нет, величина F одна и та же для всех этих областей. Относительно участков (D_1) и (D_2) Landahl предположил, что поток воздуха, идущий из (C), поровну разделяется между ними:

$$F_{D_1} = F_{D_2}. \quad 5.3$$

Время τ_x определяется, как и для участков легких, по формуле 2.6.

Соударение частиц с волосками происходит только в области (A), т. е. в ноздрях. Выше мы условились делить волоски на два класса: в соответствии с этим, вычислим отдельно долю частиц P'_g , задерживаемых волосками первого класса, и долю частиц P''_g , задерживаемых волосками второго класса. Тогда общее задержание частиц волосками выразится долей

$$P_g = P'_g + P''_g. \quad 5.4$$

Величины P'_g и P''_g вычисляются по формулам 1.6 и 1.7.

Для нахождения доли частиц, ударяющихся о стенки на повороте в области (B), (C), (D_1) и (D_2), мы не можем воспользоваться формулой 1.1, так как она выведена для изогнутой трубки с круглым сечением. В рассматриваемом случае поперечное сечение имеет форму вытянутого прямоугольника длиной L и шириной W ; можно показать (приложение 5), что только ширина W играет роль в определении интересующей нас величины. Пусть, как и раньше, ρ означает плотность частицы, r — ее радиус, η — вязкость воздуха, \bar{v} — среднюю скорость потока и θ — угол изгиба хода. Положим:

$$I' = 1 - \frac{1}{12} \left(\frac{9\eta W}{2\rho r^2 \bar{v} \sin \theta} \right)^2 + \frac{1}{108} \left(\frac{9\eta W}{2\rho r^2 \bar{v} \sin \theta} \right)^3 \quad 5.5$$

$$\text{и} \quad I'' = \frac{2\rho r^2 \bar{v} \sin \theta}{9\eta W}. \quad 5.6$$

Тогда, как показано в приложении 5, доля частиц, выбывающих из потока в результате соударения со стенкой на повороте, приблизительно равна

$$I = \frac{1}{2} (I' + I''). \quad 5.7$$

Займемся теперь оседанием частиц. Чтобы найти величину оседания в ноздрях, мы используем формулу 1.4¹. Для областей (B), (C) и (D) следует использовать несколько измененные выражения, так как поперечные сечения этих областей — прямоугольники. Вместо формулы 1.4 мы воспользуемся следующим выражением, выведенным в приложении 6:

$$S_{\alpha} = 1 - e^{-15,9 \cdot 10^3 \mu \rho r^2 \tau_{\alpha} \cos \psi / W_{\alpha}}, \quad 5.8$$

где $\psi = 45^{\circ}$, как указано в разделе 5.

Эксперимент с целью проверки теоретических результатов был поставлен так, что воздух проходил с заранее известной скоростью через носовые ходы и исследовался непосредственно у выхода из них. Благодаря такой организации эксперимента нет необходимости обсуждать порознь три стадии дыхательного цикла: вдох, паузу и выдох, как мы делали это в главах 2 и 3.

Подсчитав задержание частиц в каждой области под действием различных факторов, мы видим, что в ноздре главную роль играет задержание волосками, а в областях (B), (C) и (D) частицы выбывают из потока в основном на повороте, ударяясь о стенки. Впрочем, на участке (D) заметную роль играет также и оседание. Влияние броуновского движения всюду незначительно, так как для рассматриваемых областей время τ_{α} , фигурирующее в выражениях 1.4 и 1.5, очень мало.

В табл. 5.1 даны величины задержания в процентах для различных размеров частиц и различных скоростей вдыхания воздуха F (величина F указана в литрах в минуту).

В табл. 5.2 приведены для сравнения вычисленные и найденные экспериментально доли частиц, задержанных носовыми волосками. Экспериментальный подсчет производился следующим образом. Вдыхаемый воздух был очищен от всех посторонних примесей, а затем в нем были взвешены частицы вещества, растворимого в воде. После ингаляции из носа были удалены все волоски, затем их промыли определенным количеством воды. По концентрации вещества в растворе можно определить общий вес задержанных частиц, а так как размеры частиц были заранее известны, то отсюда легко найти и их количество.

¹ Автор использует здесь формулу, выведенную для трубки с круглым сечением, хотя (см. раздел 2 настоящей главы) поперечное сечение ноздри является, по предположению, эллиптическим. — *Прим. перев.*

**Теоретические величины задержания (в процентах) в различных участках
носовых ходов для частиц разных размеров**

Диаметр частиц в мк	Область (А) (носовые волоски)	Область (В)	Область (С)	Область (D)	Суммарное задержание ($\rho = 1$)	Суммарное задержание ($\rho = 1/2$)
------------------------	-------------------------------------	----------------	----------------	-------------	---	---

$F = 4,5$ л/мин

2	2	0	0	1	3	6
5	9	1	1/2	3	14	20
10	25	3	1	10	39	46
20	40	22	2	21	86	89
30	47	40	4	8	99	99
40	52	47	1	1/2	100	100

$F = 18$ л/мин

1	1	0	0	0	1	2
2	4	1	0	1	6	8
3	11	1	1	2	14	17
5	23	3	1	3	30	34
7	31	5	2	10	48	53
10	36	23	3	16	78	81
15	42	44	5	7	98	99
20	45	53	1	0	99,9	99,9
25	48	52	0	0	100	100

$F = 72$ л/мин

1	3	1	0	1	5	6
2	17	2	1	2	22	23
5	39	21	2	14	77	78
10	41	57	1	1	99,9	99,9

Сравнивая результаты эксперимента с теоретическими прогнозами, мы убеждаемся в том, что теория неплохо описывает задержание частиц волосками. Это и неудивительно, так как ноздря имеет гораздо более правильную форму, чем другие участки носовых ходов. Ошибки в определении

Таблица 5.2

Задержание частиц носовыми волосками
($F = 18$ л/мин)

Диаметр частиц в $\mu\text{к}$	Вычисленные величины задержания в %	Эксперименталь- ные величины задержания в %
13	43	(73)
8,7	39	44
3,9	27	24
2	9	2
1,1	1	(9)

величин задержания для областей (B), (C) и (D) будут намного больше. На рис. 5.1 приведены результаты теоретических расчетов и экспериментальные данные для суммарного задержания частиц различных размеров. Заметим, что разброс экспериментальных данных в рассматриваемом случае гораздо выше, чем при изучении движения воздуха через лег-

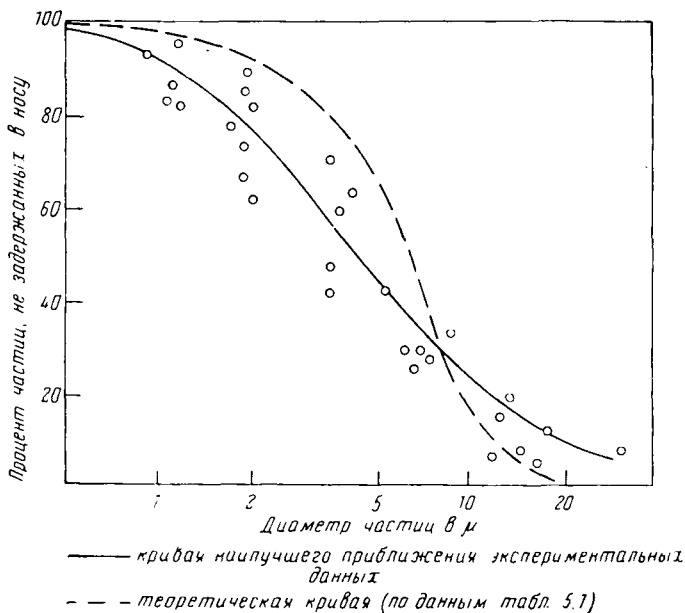


Рис. 5.1

ние. Все же очевидно, что теория предсказывает слишком низкий процент задержания для маленьких частиц и слишком высокий — для больших. Для частиц средних размеров теоретические и экспериментальные данные имеют один и тот же порядок. Видимо, это все, на что можно рассчитывать в данном случае.

Более значительный разброс экспериментальных данных по задержанию частиц в носовых ходах в сравнении с данными по задержанию частиц в легких, вероятно, следует объяснить тем фактом, что слизистые оболочки носовых ходов гораздо больше подвержены изменению при набухании, чем слизистые оболочки легких. Так как области (B), (C) и (D) весьма узки, то даже незначительное набухание слизистой оболочки приведет к сильному изменению площади поперечного сечения носового хода.

КРОВООБРАЩЕНИЕ

Г л а в а 6

ТЕОРИЯ УПРУГОГО РЕЗЕРВУАРА

Математическое моделирование процессов, протекающих в сердечно-сосудистой системе, вероятно, имеет наиболее длительную историю развития по сравнению со всеми другими математическими проблемами биологии.

Frank (1899) уже в 1899 г. ввел в теорию гемодинамики концепцию «камеры давления». Однако сходная концепция была предложена великим математиком Эйлером еще в 1775 г., хотя и была опубликована лишь в 1862 г. в посмертном издании его трудов. Различные математические аспекты сердечно-сосудистых явлений были разработаны Frank и его школой в течение первой четверти нашего столетия. Теоретически изучая распространение пульсовой волны давления в упругом кровеносном сосуде, Frank в 1920 г. дал приближенное выражение для скорости распространения волны через так называемую объемную упругость сосуда. При правильности уравнения в целом нам кажется неверным тот довольно простой вывод, который делает автор. Уравнение для скорости распространения волны давления в невязкой жидкости, находящейся в упругой трубке, было выведено полуэмпирически Moens и теоретически Korteweg в 1878 г. Позднее то же уравнение вывел теоретически Karreman (1952). В этом уравнении скорость распространения пульсовой волны выражается через модуль Юнга артериальной

стенки. Bramwell и Hill в 1922 г. показали, что уравнение Frank и уравнение Moens идентичны (см. главу 14).

Witzig в 1914 г. и Karreman в 1952 г. исследовали влияние вязкости на скорость распространения пульсовой волны. Их данные были дополнены и расширены Morgan и Ferrente в 1954 г. Более исчерпывающую математическую разработку данной проблемы дал в 1957 г. Womersley в своей монографии. К настоящему моменту существует множество монографий, освещающих математическую сторону явлений кровообращения. Среди них следует назвать книги Wezler и др. (1939), Aperia (1940), Gomez (1941), McDonald (1960), в которых кровообращение рассматривается главным образом в гидродинамическом аспекте. Столь же многочисленны и статьи по математической теории генерации электрических потенциалов в сердце, по баллистокардиографии и т. д. Учитывая оговорки, сделанные нами в предисловии, читатель должен ясно понимать, что в данной книге абсолютно невозможно дать сколько-нибудь исчерпывающий обзор проблем этой отрасли математической гемодинамики. Поэтому мы ограничимся лишь кратким изложением одного небольшого раздела, имеющего некоторую связь с клинической медициной.

В главах 7—14 мы рассмотрим некоторые математические проблемы, связанные с возможностью непрямого определения упругости кровеносных сосудов у людей. Значение, которое могут иметь эти исследования в клинике атеросклероза или связанных с ним заболеваний, вполне понятно.

Для решения рассмотренной выше задачи были использованы два подхода. Первый основан на модели системы кровообращения в виде «эластического резервуара», которую предложил Frank. Второй основан на теории распространения пульсовых волн. Между этими подходами развилось своего рода соревнование, и при чтении некоторых статей можно прийти к заключению, что два этих подхода являются взаимноисключающими.

В действительности, дело обстоит совсем не так. Обе теории: теория упругого резервуара и теория скорости пульсовых волн на самом деле рассматривают лишь два разных аспекта одной и той же совокупности явлений.

Frank рассматривает аорту как упругий резервуар. Во время систолы вследствие изгнания крови из левого желудочка давление в аорте повышается, и сосуд растягивается. Таким образом, не вся кровь, изгнанная из сердца, поступает, если так можно сказать, в немедленное кровообращение. Часть крови остается в аорте. После закрытия аортальных клапанов в конце систолы, т. е. в тот период, когда изгнание крови из сердца прекратилось, аорта сокращается вследствие упругого давления стенок. Во время диастолы сокращение аорты толкает кровь к периферическим сосудам.

Уже в своей первой работе Frank (1899) показал, что этот подход правильно описывает общую форму волны аортального давления, чего нельзя сказать о деталях явления. Согласно упрощенной теории, падение давления во время диастолы может быть представлено обычной экспоненциальной функцией. Если обозначить давление в конце систолы или, что то же самое, в начале диастолы через P_{s1} , время, начиная от конца систолы, через t , а некоторую постоянную через α , то по теории Frank для давления $P(t)$ в аорте получится следующее выражение:

$$P(t) = P_{s1} e^{-\alpha t}. \quad 6.1$$

Постоянная α есть отношение двух других констант: «объемной упругости» аорты K и «периферического сопротивления» кровотоку R . Объемная упругость K определяется следующим образом. Если предположить, что объем аорты V возрастает линейно в зависимости от давления P , и обозначить объем аорты при нулевом давлении через V_0 , то можно допустить, что объем при любом давлении P будет равен:

$$V = V_0 + \frac{P}{K}. \quad 6.2$$

Таким образом, объемная упругость K определяется как величина, обратная множителю пропорциональности между давлением и возрастанием объема.

Чем меньше упругость артерии, тем большую величину имеет константа K и тем большее давление требуется для достижения заданного увеличения объема.

Константа α определяется следующим соотношением:

$$\alpha = \frac{K}{R}. \quad 6.3$$

Если T_d есть время диастолы, то из выражения 6.1 следует, что диастолическое давление P_{dm} равно:

$$P_{dm} = P_{s1} e^{-\alpha T_d} \text{ или } \frac{P_{dm}}{P_{s1}} = e^{-\alpha T_d}. \quad 6.4$$

Логарифмируя, получаем

$$-\alpha T_d = \ln \frac{P_{dm}}{P_{s1}}$$

или, разрешая данное уравнение относительно α :

$$\alpha = \frac{1}{T_d} \ln \frac{P_{s1}}{P_{dm}}. \quad 6.5$$

Константа α всегда положительна, так как $P_{s1} > P_{dm}$. Давление P_{s1} в конце систолы не равно систолическому давлению P_s , так как за P_s принимается максимальное давление во время систолы. Однако P_{s1} отличается от P_s незначительно, и потому в первом приближении P_{s1} можно заменить на P_s (уравнение 6. 5). Таким образом, если диастолическое давление будет уменьшаться в соответствии с уравнением 6. 1, константа α может быть определена, поскольку T_d , P_s и P_{dm} измеряются непосредственно. Тогда, определив каким-либо способом периферическое сопротивление R , мы сможем вычислить объемную упругость K из уравнения 6. 3.

В действительности трудность заключается в том, что кривая диастолического давления не является обычной экспонентой, как того требует теория.

На рис. 6. 1 представлена весьма типичная кривая пульсового давления (Wiggers, 1922; Roston и Leight, 1959). Ясно виден «горб» и «эффект плато», непосредственно следующий за выпуклостью. Этот горб представляет собой значительное отклонение от экспоненты (пунктирная линия). Таким образом, наиболее удобным выходом из положения является приближение экспериментальной кривой к экспоненте, проведенной сплошной линией. В результате может быть получено приближенное значение K . Отклонение такого приближенного значения от истинного будет иметь такой же порядок, как разница между экспериментальной кривой и экспонентой. Разница эта, как видно из рис. 6. 1, весьма велика. Следует ожидать, что вследствие этого ошибка будет равна 10—25 %.

Требования к точности нахождения константы диктуются ее дальнейшим применением. Одной из наиболее актуальных практических задач является определение изменения упругости артерий с возрастом. Если бы упругость мало изменялась внутри каждой возрастной группы и если бы разница, например, от 10 до 60 лет составляла 50—100 %, то даже ошибка 10—15 % не повлияла бы на результаты, так как в большинстве случаев она была бы мала по сравнению с истинной ошибкой. Экспериментальное определение объемной упругости аорты, которое провели Remington, Nobeck, Hamilton и Gold (1948) на изолированных аортах, показало весьма значительную индивидуальную изменчивость. Графики зависимости объема от давления не являются прямыми линиями, как следовало бы ожидать в соответствии с уравнением 6. 2. Более того, разброс экспериментальных точек от этих линий весьма значителен (диапазон разброса равен 25—50 %). Мы не станем касаться вопроса относительно того, в какой степени упругость омертвевшей аорты отличается от упругости функционирующего сосуда. Справку по этому вопросу читатель может найти в книге McDonald (1960). Даже если эти различия малы, разброс экспериментальных данных делает довольно иллюзорным применение любой очень точной теории. В связи с этим, безусловно, следует рекомендовать использование теории

упругого резервуара в качестве *первого приближения*, хотя она и обладает всеми недостатками любой приближенной теории.

Однако трудности — как вышеупомянутые, так и некоторые другие — привели многих исследователей к попытке определить упругость сосудов через измерение скорости распространения пульсовых волн. При помощи современных приборов эта скорость может быть определена без прямого вмешательства. Чтобы вычислить модуль упругости кровеносного сосуда из скорости распространения пульсовых волн, нужно, однако, знать

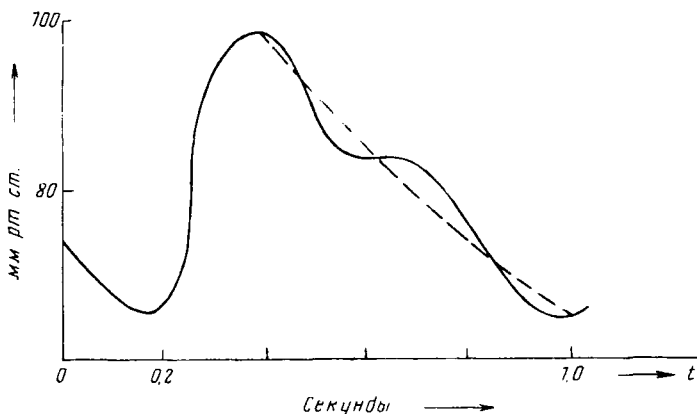


Рис. 6.1

толщину артериальной стенки (глава 14). Более того, теория распространения пульсовых волн основана на предположении, что стенки сосудов подчиняются закону Гука. Другими словами, предполагается, что растяжение определенного участка стенки пропорционально приложенной силе. Это, вероятно, приемлемо лишь в первом приближении и не является абсолютно правильным. Теория пульсовых волн в упругих трубках, стенки которых не подчиняются закону Гука, была разработана King (1947) и Jacobs (1953). Приложение теории King будет рассмотрено в конце главы 14. Теория Jacobs несколько узка и не охватывает все возможные случаи.

Таким образом, не будет сильным преувеличением сказать, что все трудности теории упругого резервуара повторяются в теории пульсовых волн. Как мы отметили выше, два данных подхода в действительности не представляют собой две различные теории одного явления; скорее их следует рассматривать как теоретические обобщения двух различных аспектов одной совокупности явлений. Растяжимость аорты не может вы-

зывать никакого сомнения. Обладая данным свойством, она должна, безусловно, функционировать до некоторой степени так же, как камера давления или упругий резервуар. Обыкновенный резиновый шланг для полива также в какой-то мере является упругим резервуаром. Речь идет не о том, является ли вообще аорта или, возможно, несколько большая часть артериальной системы упругим резервуаром или нет. Вопрос заключается в том, в какой степени свойства аорты как упругого резервуара количественно определяют различные стороны сердечно-сосудистой динамики.

С другой стороны, аорту можно рассматривать не только исходя из понятия упругого резервуара. По форме она представляет собой трубку с ответвлениями, по которой распространяются волны давления. Эти последние отражаются от ответвлений, образуя стоячие волны. Таким образом, теория распространения и отражения пульсовых волн и образования стоячих волн приложима к аорте и требует лишь более детальной разработки общей теории гемодинамики, что может быть результатом рассмотрения не одного, а целого ряда различных факторов.

Если вернуться, к примеру, к кривой диастолического давления в теории упругого резервуара, то «горб» может быть связан с наличием в аорте стоячей волны (Wiggers, 1922). Однако вполне возможно, что этот горб является отражением каких-либо других факторов. Как мы уже указывали, экспериментальные кривые давления—объем не являются графиками линейных функций, как требует уравнение 6.2. Модификация выражения 6.2 в рамках теории упругого резервуара потребует, однако, и модификации уравнения 6.1, что будет рассмотрено в главе 11.

В качестве второго примера можно рассмотреть работу каротидного синуса. При спаде давления в аорте нервный механизм, связанный с каротидным синусом, вызывает сужение периферических сосудов, и R вследствие этого увеличивается. Но если, согласно уравнению 6.1, R есть функция от $P(t)$, то $P(t)$ не будет изменяться как обыкновенная экспонента. Отвергать теорию упругого резервуара так просто лишь потому, что она не объясняет все рассмотренные явления, было бы столь же ошибочно, как отвергать классическую кинетическую теорию газов, так как она не объясняет явлений переходного состояния между жидкостью и газом, или отвергать теорию движения двух планет по эллиптическим орбитам, потому что она не объясняет многочисленных отклонений формы планетных орбит от эллиптической. Но действительно необходимой является дальнейшая детализация и уточнение положений этой теории. В кинетической теории газов было введено такое понятие, как ван-дер-ваальсовы силы притяжения между молекулами. В небесной механике было принято наличие возмущающего фактора других планет. Для того чтобы сделать теорию сердечно-сосудистых явлений точной и полезной, безусловно, необходимо учесть целый ряд факторов. Тот факт, что более чем за 65 лет, т. е. со времени создания теории эластического резервуара и теории пульсовых

волн, был достигнут весьма незначительный прогресс, может привести к выводу, что это связано с невысоким уровнем математического подхода. С нашей точки зрения, дело не в этом. Следует заметить, что иногда даже в физических науках практическому выходу предшествовали многие десятилетия теоретических исследований.

С того времени, когда Эйнштейн впервые сформулировал основные идеи теории относительности с вытекающим из них выводом об эквивалентности массы и энергии, до первого взрыва атомной бомбы под Лос-Аламосом прошло почти 40 лет.

Более уместным будет, вероятно, следующее соображение. Рассматривая различные математические аспекты сердечно-сосудистых явлений, исследователи, вероятно, бывают слишком уж нацелены на возможные практические применения. Такая позиция вполне естественна. Но тем не менее нам кажется, что менее «утилитарный», более независимый, абстрактный подход в большей степени благоприятствует конечным практическим приложениям. Имея в виду определенную практическую задачу, исследователь, разрабатывая теорию для ее разрешения, обычно перебирает различные пути. Часть этих путей, иногда не имея очевидной связи с конечной практической задачей, может привести в дальнейшем к более важным практическим результатам, чем прямой «утилитарный» подход. При изучении сложноорганизованных явлений иногда не только полезно, но и необходимо сначала исследовать как можно большее число *возможных* ситуаций независимо от того, имеют ли они место в действительности или нет. Лишь после такой работы сравнение с экспериментальными наблюдениями может показать, какой из возможных случаев реализуется в природе. Эйнштейн не смог бы создать теорию относительности гравитации, практическая важность которой несомненна, если бы ему не были известны чисто абстрактные математические труды Римана и Лобачевского по неэвклидовой геометрии. Максвелл едва ли имел в виду современное развитие электро- и радиопромышленности, работая над теоретическими исследованиями, результатом которых явилось предсказание существования электромагнитных волн. Точно так же Эйнштейн не думал об атомных бомбах и подводных лодках с ядерными двигателями, когда выводил из чисто теоретических рассуждений свое знаменитое уравнение $E=mc^2$.

Нужно также иметь в виду, что система кровообращения не действует изолированно, а тесно связана с многочисленными другими физиологическими функциями. Адекватная теория циркуляторных явлений может быть создана, таким образом, лишь при рассмотрении роли кровообращения в целостном организме. Математические сложности, сопутствующие такому подходу, грандиозны. Существовало мнение, что эти задачи могут быть решены лишь при помощи счетных машин. В этом направлении уже сделан целый ряд важных исследований (Clynes, 1960; Stacey, 1960; Warner, 1959). Однако надо помнить, что ни одна самая эффективная и быстрая

счетная машина не может заменить творческих способностей человеческого мозга. Основные теоретические идеи должны создаваться человеческим разумом, и лишь после этого счетная машина сможет развивать их и изучать их приложения. В самых сложных вычислительных машинах насчитывается до 10^5 элементов, в то время как человеческий мозг состоит из 10^{13} нейронов. Таким образом, число элементов в человеческом мозгу в 100 миллионов раз больше. Для создания сложной электронно-счетной машины требуется срок в 2 года. При такой скорости промышленности потребовалось бы 10^8 лет для создания счетной машины, равной по возможностям человеческому мозгу. Оптимисты могут сократить это время в 1000 раз. Но даже и в этом случае останется 100 000 лет. Но не эволюционирует ли человеческий мозг за этот период столь же сильно, как это было в предыдущие 100 000 лет? Если да, то построенная к тому времени счетная машина будет уже устаревшей.

В главе 30 в связи с обсуждением некоторых общебиологических принципов мы коротко остановимся на возможных результатах применения этих принципов для создания более общей теории системы кровообращения. Мы верим, что этот подход сможет дать более точный практический метод определения различных важных параметров сердечно-сосудистой системы.

Г л а в а 7

ЛИНЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ

Мы рассмотрели недостатки теории упругого резервуара, а также указали на то, что такого рода недостатки присущи любой теории и что они не могут быть поводом к осуждению данной теории. Ниже мы рассмотрим некоторые из последних применений теории упругого резервуара (Roston, 1959). Полученные результаты, как нам кажется, могут безусловно говорить в пользу дальнейшей разработки этой концепции.

Отдавая себе полный отчет во всех подразумеваемых ограничениях, рассмотрим схематическое изображение сердечно-сосудистой системы (рис. 7. 1).

Сердце рассматривается как насос с пульсирующим выбросом. *Мгновенная скорость изгнания крови* (не смешивать с минутным объемом и удар-

ным объемом) принимается за определенную периодическую функцию времени $W(t)$. Форма графика этой функции будет уточнена несколько ниже. Лорта есть упругий резервуар объема V , возрастающего с увеличением давления в аорте. Принимается, что во всех точках аорты давление одинаково, или, другими словами, что распространение давления по аорте происходит практически мгновенно. В главе 13 мы увидим, что скорость распространения равна 5—15 м/сек. Таким образом, предположение является оправданным, так как давление будет распространяться по аорте в течение времени, составляющего лишь весьма незначительную часть систолы. Так как мгновенная скорость выброса изменяется в зависимости от времени, то давление P в аорте также является функцией времени $P(t)$. При возрастании давления $P(t)$ объем $V(t)$ также увеличивается. Если принять, что возрастание объема пропорционально увеличению давления и обозначить через V_0 объем аорты при нулевом давлении, а через K некоторую постоянную, то мы получим:

$$V = V_0 + \frac{P}{K}. \quad 7.1$$

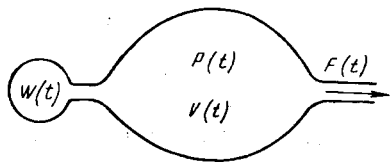


Рис. 7.1

K есть коэффициент объемной упругости аорты. Связь между константой K и модулем Юнга аортальной стенки будет рассмотрена в главе 13. Общий объем V равен постоянному объему аорты V_0 при отсутствии внутреннего давления плюс переменной величине, зависящей от давления.

Из аорты кровь попадает в другие части кровеносного русла. В грубом приближении можно принять, что поток крови, вытекающей из аорты, пропорционален разности между давлением в аорте P и приблизительно постоянным незначительным венозным давлением P_v . Как указывает Roston, можно пренебречь P_v и принять пропорциональность оттока из аорты F и P . В главе 11, при обсуждении различных подходов, роль P_v будет рассмотрена.

Обозначая через R некоторую постоянную, получаем:

$$F = \frac{P}{R}. \quad 7.2$$

Константа R определяется как общее сопротивление кровеносного русла току крови. Так как основную часть R составляет сопротивление периферических кровеносных сосудов, то эта величина может быть названа периферическим сопротивлением.

Общая скорость изменения объема V есть разность между мгновенной скоростью выброса W из сердца и мгновенной скоростью оттока F из аорты ввиду практически полной несжимаемости крови. Тогда:

$$\frac{dV}{dt} = W - F. \quad 7.3$$

Из уравнения 7.1 следует, что $dV(t)/dt = \frac{1}{K} \frac{dP(t)}{dt}$. Подставляя это выражение в уравнение 7.3 и проводя соответствующие преобразования, получаем:

$$\frac{1}{K} \frac{dP}{dt} + \frac{P}{R} = W(t). \quad 7.4$$

Решение уравнения 7.4 зависит от вида функции $W(t)$. Функция имеет положительное значение только в период систолы и равна нулю

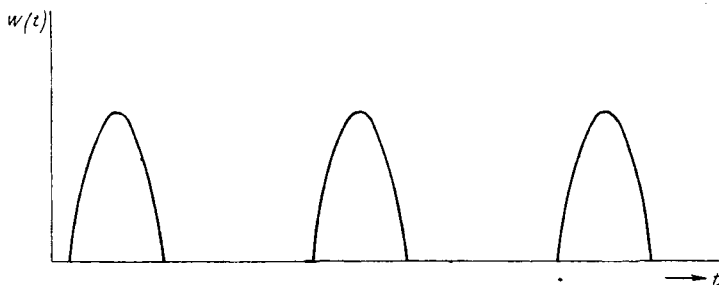


Рис. 7.2

во время диастолы. Точный вид ее во время систолы неизвестен. Roston аппроксимирует ее посредством положительной части синусоиды, принимая для нее вид, представленный на рис. 7. 2. Для аналитического задания этой функции Roston использует довольно остроумную схему. Несмотря на математическое изящество, схема эта является достаточно сложной. Для простоты Roston рассматривает частный случай, когда время сердечного цикла равно времени систолы, умноженному на некоторое целое число. Такое ограничение не является характерным для метода Roston и потому не влияет на конечные результаты. В действительности, по Luisada (1953), отношение времени систолы ко времени диастолы непрерывно изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений (рис. 7. 3). Для точного решения уравнения 7. 4 с вышеуказанным видом функции $W(t)$ Roston использует преобразование Лапласа. Однако существует способ точного решения уравнения 7. 4 для $W(t)$, изображенной

на рис. 7. 2, и для любого отношения времени систолы и диастолы с применением элементарных методов. Ниже мы будем пользоваться именно этим простым способом, несмотря на большее математическое изящество метода Roston.

Обозначим через T_s время систолы и через T_d время диастолы. Сегмент синусоиды, описывающий функцию $W(t)$ в период систолы, определяется следующим уравнением:

$$W(t) = a \sin \frac{\pi}{T_s} t, \quad 7.5$$

где a есть амплитуда колебаний синусоиды. При $t=0$ и $t=T_s$ функция, определяемая выражением 7.5, равна 0. Во время диастолы $W(t)=0$.

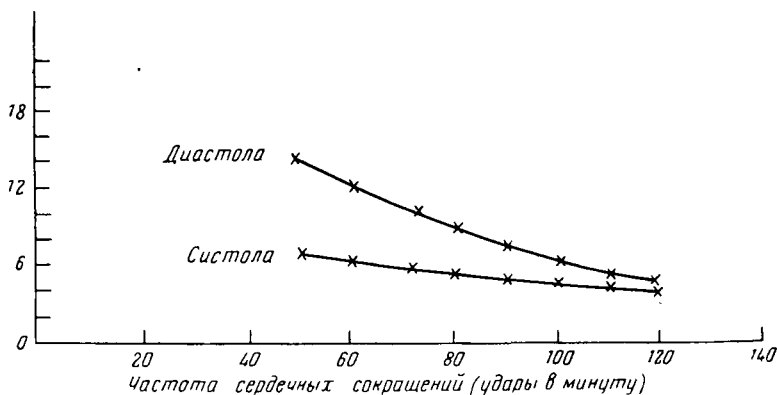


Рис. 7.3

Переменное давление в период систолы обозначим через P_s , в период диастолы — через P_d . Тогда изменение P_s в зависимости от времени (согласно уравнению 7.4) во время систолы описывается следующим уравнением:

$$\frac{1}{K} \frac{dP}{dt} + \frac{P}{R} = a \sin \frac{\pi t}{T_s}. \quad 7.6$$

Вводим следующие сокращения:

$$\nu = \frac{\pi}{T_s}; \alpha = \frac{K}{R}; C = Ka; \quad 7.7$$

$$A = \frac{Ka}{\left(\frac{K^2}{R^2} + \nu^2\right)^{1/2}}; B = \frac{Ka \nu}{\frac{K^2}{R^2} + \nu^2}; \quad 7.8$$

$$\psi = \operatorname{arctg} \frac{\nu R}{K}; \quad 7.9$$

$$T_s + T_d = T_0; \quad 7.10$$

$$P_0 = \frac{A \sin(\pi - \psi) e^{-\alpha T_d} + B e^{-\alpha T_0}}{1 - e^{-\alpha T_0}}; \quad 7.11$$

$$P_1 = \frac{A \sin(\pi - \psi) + B e^{-\alpha T_s}}{1 - e^{-\alpha T_0}}. \quad 7.12$$

Используя эти обозначения и считая начало систолы нулевой точкой времени изменения $P_s(t)$, можно показать (приложение 7), что давление в период систолы равно:

$$P_s(t) = (P_0 + B) e^{-\alpha t} + A \sin(\nu t - \psi), \quad 7.13$$

а давление в период диастолы $P_d(t)$ описывается следующим образом

$$P_d(t) = P_1 e^{-\alpha(t-T_s)}. \quad 7.14$$

Таким образом, как видно из уравнения 7.13, изменение давления описывается суммой сдвинутой синусоиды из уравнения 7.5 и экспоненты. Во время диастолы давление падает экспоненциально, как показано в уравнении 7.14. Последнее может быть записано в другом виде:

$$P_d = P_1 e^{-\alpha T_s} e^{-\alpha t}. \quad 7.15$$

Член P_1 есть постоянная величина, определяемая выражением 7.12. Член $e^{-\alpha T_s}$ также является величиной постоянной. Следовательно, обозначая их произведение через C_1 , из уравнения 7.15 мы получим:

$$\ln P_d = \ln C_1 - \alpha t. \quad 7.16$$

Если построить график зависимости логарифма давления в аорте во время систолы от времени, то получится прямая линия с отрицательным угловым коэффициентом. Угловым коэффициентом этой прямой есть величина α , равная, по выражению 7.7, отношению K/R .

Экспериментальные данные по изменению P_s в зависимости от времени, которые будут детально обсуждены в главе 9, были получены Roston и Leight путем катетеризации сердца. Было экспериментально найдено, что линейное отношение вряд ли точно. Величины K/R , полученные этим способом, были несколько меньше 1. В следующей главе мы выведем другое отношение, подтвержденное экспериментально.

ЛИНЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ

(продолжение)

Вернемся к уравнению 7.8. Величина ν , согласно выражению 7.7, равна π/T_s . Порядок величины T_s — десятые доли секунды. Следовательно, ν приблизительно равно 10, а $\nu^2 \sim 100$. С другой стороны, как было сказано в конце предыдущей главы, $\alpha < 1$, следовательно, $K^2/R^2 \ll \nu^2$. Таким образом, члены K^2/R^2 в знаменателях выражений 7.8 могут быть отброшены. Тогда

$$A = B = \frac{K_a T_s}{\pi}. \quad 8.1$$

При этом выражение 7.11 для P_0 принимает вид:

$$P_0 = A \frac{\sin(\pi - \psi) + e^{-\alpha T_s}}{1 - e^{-\alpha(T_s + T_d)}} e^{-\alpha T_d}. \quad 8.2$$

При значениях $\nu \sim 10$, $K/R = \alpha \sim 1$ и $T_d + T_s \sim 1$ сек. из уравнения 7.9 находим, что ψ есть угол, тангенс которого приблизительно равен 10. Это значит, что ψ несколько меньше $\pi/2$.

Максимальное значение $\sin(\pi - \psi)$ есть 1. При $\alpha \sim 1$ и $T_s \sim 0,3$ величина $e^{-\alpha T_s}$ приблизительно равна $e^{-0,3} = 0,7$, а значение $e^{-\alpha(T_s + T_d)}$ около 0,37 и $e^{-\alpha T_d} = e^{-0,7} \sim 0,5$. Следовательно:

$$P_0 = A \frac{1 + 0,7}{0,6} 0,5 = 1,4 A. \quad 8.3$$

Если угол ψ точно равен $\pi/2$, тогда синусоидальный член уравнения 7.13 будет иметь максимум точно в момент окончания систолы. Так как $\psi < \pi/2$, максимум будет наблюдаться несколько раньше окончания систолы. В этой точке производная синусоидального члена равна нулю. Производная dP_s/dt в этот момент, однако, имеет отрицательное значение, так как экспоненциальный член во всех точках имеет отрицательную производную. Следовательно, $P_s(t)$ в этот момент уже *будет уменьшаться*. Это значит, что максимум P_s предшествует максимуму синусоидального члена. В начале систолы синусоидальный член отрицателен и приблизительно равен $-A$. Но в этот момент экспоненциальный член уравнения 7.13 равен $P_0 + A$ (так как $A = B$). Используя уравнение 8.3, находим, что он равен $2,4 A$. Следовательно, в момент $t = 0$, т. е. в начале систолы $P_s = 1,4 A > 0$. Во время систолы экспоненциальный член уравнения 7.13

падает до $2,4 A e^{-\alpha T_s}$, т. е. до $1,7 A$ и общее снижение приближенно равно $0,7 A$, а синусоидальный член возрастает почти на $2 A$. Следовательно, во время систолы происходит резкое возрастание давления P_s (рис. 8.1), которое, согласно уравнению 7.13, равно сумме экспоненциального и синусоидального членов. Во время диастолы, согласно уравнению 7.14, P_d убывает экспоненциально, от $P=P_1$ до $P=P_0$. В дальнейшем форма кривой повторяется.

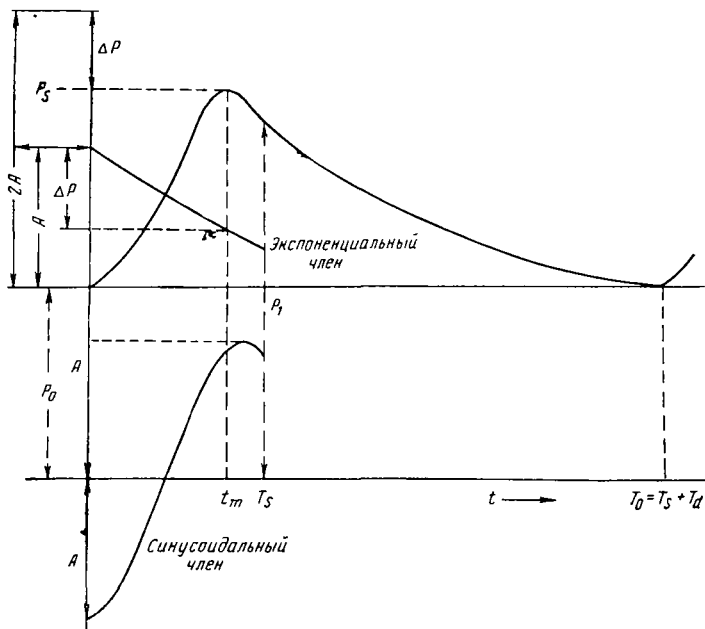


Рис. 8.1

На рис. 8.1 видно, что пульсовое давление P_p приближенно равно $2A - \Delta P$, где ΔP есть величина, на которую убывает экспоненциальный член от начала систолы до момента t_m , когда P_s достигает максимума. Другими словами:

$$P_p = 2A - \Delta P, \text{ или } 2A = P_p + \Delta P. \quad 8.4$$

Ударный объем сердца D равен интегралу функции $W(t) = a \sin \nu t$ от $t=0$ до $t=T_s$. Следовательно, мы имеем, согласно выражению 7.7:

$$D = a \int_0^{\pi/\nu} \sin \nu t \, dt = \frac{2a}{\nu} = \frac{2a T_s}{\pi}. \quad 8.5$$

Следовательно,

$$2aT_s = \pi D. \quad 8.6$$

С другой стороны, так как объем аорты в конце любого цикла одинаков, D также равен интегралу функции F от $t=0$ до $t=T_s + T_d$. Используя выражение 7.2, получаем:

$$D = \int_0^{T_s+T_d} F dt = \frac{1}{R} \int_0^{T_s+T_d} P dt. \quad 8.7$$

Среднее давление \bar{P} за весь цикл равно:

$$\bar{P} = \frac{1}{T_s + T_d} \int_0^{T_s+T_d} P dt. \quad 8.8$$

Из выражений 8.7 и 8.8 следует, что

$$D = \frac{(T_s + T_d)\bar{P}}{R}. \quad 8.9$$

Используя выражение 8.1, уравнение 8.4 можно переписать в следующем виде:

$$\frac{2KaT_s}{\pi} = P_p + \Delta P. \quad 8.10$$

По уравнению 8.6, левая часть уравнения 8.10 равна KD . Отсюда:

$$P_p + \Delta P = KD. \quad 8.11$$

Заменяя D его выражением 8.9 и учитывая, что $K/R = \alpha$ (выражение 7.7), находим:

$$\bar{P} = \frac{P_p + \Delta P}{(T_s + T_d)\alpha}. \quad 8.12$$

Это уравнение, равно как и уравнение 7.16, было подтверждено экспериментами Roston и Leight, которые рассматриваются в следующей главе.

НЕКОТОРЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ

Как было указано в главе 7, Roston и Leight провели клинические наблюдения с целью подтверждения правомочности теории. Используемые нами данные были получены на людях методом катетеризации сердца (всего 59 человек) в Лунсвилльской больнице за период около 3 лет. При помощи этого метода были получены данные по изгнанию крови из левого желудочка в аорту, среднему аортальному давлению и была проведена запись кривых аортального давления. Характерная кривая давления плечевой артерии, полученная Roston и Leight, изображена на рис. 9. 1. Заметно общее сходство с теоретической кривой (рис. 8. 1). Однако диастолическое давление не уменьшается экспоненциально, а виден «горб», который трактуется Roston и Leight в целом как проявление закрывания аортального клапана. В полулогарифмическом масштабе «горб», безусловно, менее выражен, и линейное соотношение, описываемое уравнением 7.16, выполняется с большей точностью. Пример графика такого рода представлен на рис. 9.2. Как было указано выше, угловой коэффициент прямой равен величине $\alpha = K/R$. В описываемом случае он равен $0,72 \text{ сек}^{-1}$.

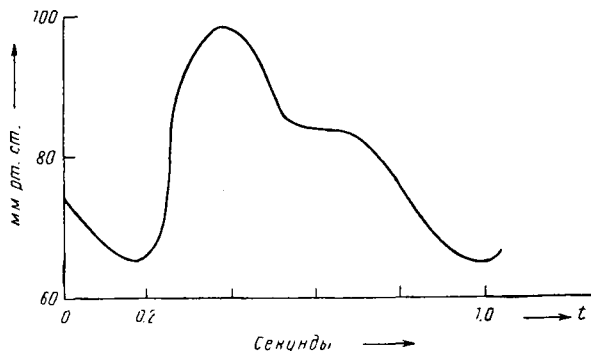


Рис. 9.1

Для проверки справедливости уравнения 8.12 требуются: 1) значения среднего давления \bar{P} , которые, как мы сказали, были получены методом катетеризации; 2) значения $T_s + T_d$, т. е. длительности сердечного цикла; 3) величина α , находящаяся по графику диастолического давления; 4) значения ΔP , т. е. убывание экспоненциального члена выражения 7.13 от начала систолы до момента достижения систолическим давлением максимума. Сравнение формул 7.13 и 7.14 показывает, что экспоненциальные члены обеих выражений имеют одинаковый показатель степени α . Следовательно, определив α по графику на рис. 9. 2, можно вычислить приращение давления ΔP от начала систолы до точки максимума t_m .

\bar{P} можно вычислить по формуле, зная P_p , ΔP , $T_s + T_d$, и затем сравнить полученное значение с непосредственно измеренным. Было показано, что вычисленные значения \bar{P} ($\bar{P}_{\text{теор}}$) в среднем были несколько выше непосредственно измеренных ($\bar{P}_{\text{эксп}}$):

$$\bar{P}_{\text{теор}} = \bar{P}_{\text{эксп}} (1,07 \pm 0,07). \quad 9.1$$

Принимая во внимание некоторую упрощенность теории и возможные ошибки измерений в определении $\bar{P}_{\text{эксп}}$, можно говорить о довольно хорошем соответствии.

Зная сопротивление R , можно вычислить упругость стенок аорты K из значений α , найденных из кривых диастолического давления, так как $\alpha =$

$= K/R$. Roston и Leight вычисляли K по формуле 7.2. Это уравнение описывает мгновенную скорость кровотока. Средняя скорость кровотока в секунду равна \bar{P}/R и соответственно в минуту $60\bar{P}/R$. Последняя величина составляет минутный объем сердца. R можно вычислить по соотношению $R = 60\bar{P}/V_m$, зная \bar{P} и минутный объем сердца V_m .

Ясно, что определение упругости сосудов у людей может иметь важное клиническое значение. Теория, описанная в этой главе, дает нам метод вычисления упругости сосудов, непосредственно не поддающейся измерению на чело-

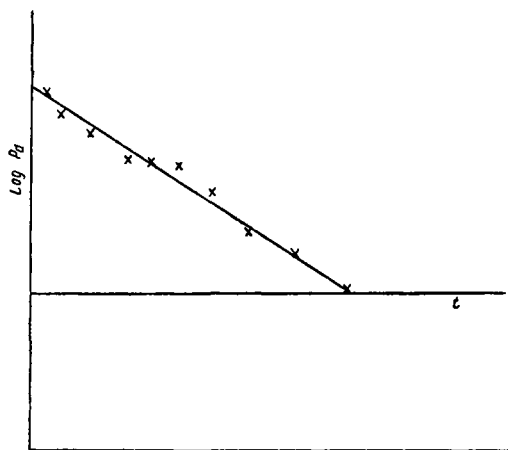


Рис. 9.2

веке. Значения, полученные Roston и Leight, приведены в табл. 9.1. Налицо большой разброс результатов. В связи с этим встает вопрос о том, является ли этот разброс отражением действительного положения вещей в живом организме или в нем повинен неучет в теории некоторых важных факторов, а также вопрос, насколько надежным является теоретический расчет K . Мы можем сказать, что точность вычисленного значения будет столь же высока, сколь велика степень согласия между теорией и экспериментом, установленная путем сравнения уравнений 7.16 и 8.12 с наблюдениями. Это согласие будет, как мы видели, не очень хорошим, и расхождения будут порядка 10%. Можно принять, что и

вычисленные значения K имеют такую же степень точности. С этой точки зрения мы были бы склонны приписать разброс результатов вариабильности, действительно существующей в природе. Важно отметить, что почти все данные были получены на больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и потому результаты требуют проверки. Только в 6 случаях из 59, приведенных в табл. 9. 1, обследовались здоровые люди. Значения для этих пациентов обладают меньшим разбросом. Они равны 1050; 1240; 1030; 2300; 1460; 1480. Средняя величина равна 1430, а максимальное отклонение — 870. Если выкинуть ненормально высокое значение 2300, то средняя величина станет равной 1250 при максимальном отклонении, равном 200, что находится вполне в пределах нормы вариабильности любой физиологической константы живого организма. С другой стороны, разброс *всех результатов* достаточно велик: от 540 до 3870, что может быть связано с различными патологическими состояниями у большинства обследованных.

Из-за скудности данных невозможно сделать какие-либо надежные заключения из приведенных выше результатов. Однако важно то, что математическая биология в принципе способна разработать метод вычисления клинически важных показателей, которые не могут быть измерены непосредственно. В биологии повторяется история физической науки. Ранее вычисленные значения некоторых важных физических констант не были столь точны, как в наше время. Повышение точности связано с развитием теории и усовершенствованием методов исследования, которое зачастую стимулировалось требованиями теории.

Интересно, что значения K , вычисленные из уравнения 7. 16, хорошо согласуются с экспериментальными данными, которые получили Remington и др. непосредственным измерением на аортах трупов. Хотя и можно привести некоторые аргументы в пользу того, что между K аорты, изолированной из трупа, и K функционирующей аорты имеются лишь незначительные различия (McDonald, 1960, стр. 171), убедительность этих доводов недостаточно велика. Согласие между вычисленными значениями K для аорты функционирующего организма с измеренными значениями K сосуда, взятого у трупа, говорит в пользу аргументов McDonald. Совпадение выводов теории и экспериментальных данных может быть оценено как вклад в изучение упругих свойств артериальной стенки, но лишь в той мере, в какой выводы McDonald связаны с изучением структуры аортальной стенки и роли коллагена и эластина (McDonald, 1960, стр. 162).

Однако, даже если будет обнаружено, что константы упругости, определенные на трупах, полностью совпадают с их значением *in vivo* (весьма сомнительная возможность), тем не менее измерения на трупах будут иметь несравненно меньшее значение, чем вычисление константы по измерениям на живом организме.

Диагностически важные изменения K могут быть получены лишь при помощи измерений *in vivo*, усовершенствованных соответствующим

**Экспериментальные значения R и K
(метод катетеризации сердца Roston и Leight)**

№ п/п	Возраст	Пол	Диагноз	R дин.сек/см ³	K дин/см ³
1	14	М	Стеноз легочного клапана	3 220	3 870
2	14	М	Коарктация аорты	1 230	980
3	15	М	Стеноз устья легочной артерии	1 680	1 680
4	15	Ж	Незаращение боталлова протока	1 030	1 880
5	15	М	То же	1 310	1 880
6	15	Ж	Острый идиопатический перикардит	1 150	970
7	17	М	Коарктация аорты, недостаточность аорты	1 470	1 860
8	17	М	Норма	920	1 050
9	17	Ж	Ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз	1 850	1 000
10	18	М	Незаращение боталлова протока	650	750
11	18	Ж	Легочная гипертензия неизвестной этиологии	1 240	1 490
12	18	Ж	Незаращение боталлова протока	2 410	1 210
13	19	М	Легочный стеноз	930	400
14	20	Ж	Норма	1 720	1 240
15	21	Ж	То же	790	1 030
16	22	Ж	Ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз	1 440	760
17	22	М	Норма	2 560	2 300
18	22	Ж	Ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз	1 450	870
19	23	Ж	Дефект межпредсердной перегородки	1 620	960
20	23	Ж	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	2 110	1 370
21	23	Ж	Коарктация аорты	1 150	1 410
22	25	Ж	Аномалия легочной вены	1 960	1 350
23	25	М	Стеноз клапана легочной артерии	1 280	860
24	25	Ж	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1 410	1 270
25	26	М	То же	2 460	2 070
26	26	М	Дефект межпредсердной перегородки	1 110	820
27	26	Ж	Ревматическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана	2 140	1 710
28	26	М	Коарктация аорты, недостаточность аорты	820	1 310
29	27	Ж	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1 560	1 450
30	27	Ж	Норма	1 460	1 460
31	29	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз и недостаточность аорты, митральный стеноз	1 440	2 380
32	30	Ж	Легочная артерио-венозная фистула	620	720

№ п/п	Возраст	Пол	Диагноз	R дин.сек/см ⁵	K дин/см ⁵
33	30	Ж	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана — после комиссуротомии	1710	790
34	30	Ж	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана — до комиссуротомии	2880	3180
35	35	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1440	1050
36	36	Ж	Незаращение боталлова протока	1240	2200
37	38	М	Артериосклеротическая болезнь сердца с пороком левого сердца	3970	2780
38	39	Ж	Аномалия легочной вены	2290	2020
39	40	М	Коарктация аорты	1630	1650
40	40	М	Сердечно-сосудистая гипертония с пороком левого сердца	1980	1690
41	41	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	830	620
42	41	Ж	Легочная гипертония неизвестной этиологии	810	540
43	41	М	Артериосклеротическая болезнь сердца с пороком левого и правого желудочка	2020	1720
44	42	М	То же	1780	1250
45	43	М	Травматическая артерио-венозная фистула (левое бедро)	740	560
46	43	Ж	Артериосклеротическая болезнь сердца с пороком левого желудочка	1210	1410
47	43	М	Легочная гипертония неизвестной этиологии	690	690
48	43	М	Артерио-венозная фистула, правое бедро (через 80 сек. после открытия фистулы под давлением)	2060	1110
49	46	Ж	Норма	1080	1480
50	47	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана до комиссуротомии	1590	210
51	47	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана после комиссуротомии	1230	920
52	49	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1230	770
53	49	Ж	Ревматическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана	2040	2450
54	50	Ж	Легочная гипертония неизвестной этиологии	2500	2910
55	52	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1800	920

№ п/п	Возраст	Пол	Диагноз	R дн. сек/см ²	K дн/см ²
56	54	М	Артериосклеротическая болезнь сердца, недостаточность аорты	1 960	3 410
57	54	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	1 860	2 010
58	58	Ж	Дефект межпредсердной перегородки	1 920	2 070
59	58	М	Ревматическая болезнь сердца, стеноз митрального клапана	3 390	2 440

образом. Попытка Roston и Leight соотнести K с возрастом не является очень убедительной, как можно видеть на табл. 9. 2. Но опять-таки необходимо помнить, что вычисления проведены на группе пациентов при различных патологических состояниях, которые могли замаскировать, может быть, и существующую корреляцию у здоровых людей. В главе 11 мы обсудим другой теоретический подход и другие данные с более обнадеживающими результатами.

Таблица 9.2

Изменение упругости аорты с возрастом

Возраст	Количество обследованных в группе	Среднее значение K	Среднее квадратичное отклонение	Среднее квадратичное отклонение средних арифметических
10—19	13	1 410	820	228
20—29	18	1 390	420	99
30—39	7	1 830	920	346
40—49	15	1 170	540	140
50—58	6	2 290	780	318

Каковы же те главные черты теории, которые обуславливают ее ограниченную, но тем не менее бесспорную ценность для практики? Основой вычислений является уравнение 7. 16, которое исходит из предположения, что во время диастолы аорта действует как упругая растяжимая камера. Явления, происходящие во время систолы, не имеют ничего общего с процессами, описываемыми уравнением 7. 16. Вид функции $W(t)$ в период систолы значения не имеет, а в период диастолы поведение давления P описывается уравнением 7. 14, хотя аортальный клапан сомкнут не полностью.

«Горб» на кривой рис. 9. 1 указывает на необходимость усовершенствования теории, о чем мы говорили в главе 6. Однако никакое усовершенствование теории не даст нам существенного изменения величины, так как любая прямая, достаточно точно приближающая точки на рис. 9. 2, имеет угловой коэффициент, близкий к коэффициенту проведенной нами прямой.

Используя кривую давления, изображенную на рис. 9. 1, возможно, в принципе, установить точный вид функции $W(t)$ в уравнении 7. 4.

Метод, использованный в этой главе, может быть применен к любому виду функции $W(t) > 0$ во время систолы и $W(t) = 0$ во время диастолы. $W(t)$ во время систолы можно представить в виде ряда Фурье и использовать для решения уравнения тот же метод.

В главах 11 и 12 мы обсудим другой подход к проблеме, предложенный Соре, который использует, с одной стороны, более грубую математическую аппроксимацию, но, с другой стороны, трактует задачу в более общем виде, учитывая нелинейную упругость.

Г л а в а 10

ТЕОРИЯ ДВУХКАМЕРНОГО РЕЗЕРВУАРА

Еще в 1899 г. *Frank* поставил вопрос о распространении теории упругого резервуара на всю кровеносную систему. Он предлагал рассматривать сосудистую систему как две упругие камеры с разными упругими свойствами, соединенные посредством сопротивления. По *Frank*, первой камерой является артериальная, а второй — венозная система, а капилляры представляют собой основное соединяющее их сопротивление.

В последнее время теория двухкамерного резервуара была возрождена *Roston* (1962, a, b) в довольно измененном виде. *Roston* рассматривает восходящую и нисходящую ветви аорты как две упругие камеры с различными упругими свойствами. Дуга аорты рассматривается как относительно неупругое связующее звено между двумя камерами (рис. 10.1). От этого связующего звена отходят крупные сосуды. Обозначим через V_1 и V_2 объем камер, через P_1 и P_2 давление в камерах, через K_1 и K_2 соответственно объемную упругость, а через F_1 и F_2 — потоки вытекающей из камер крови.

Пусть R_1 — общее сопротивление, дистальное по отношению к восходящей ветви аорты, а R_2 — общее сопротивление, дистальное по отношению к нисходящей ветви аорты.

Если обозначить объемы камер при нулевом давлении соответственно через V_{01} и V_{02} , то мы получим выражение, аналогичное выражению 7. 1:

$$V_1 = V_{01} + \frac{P_1}{K_1}; \quad V_2 = V_{02} + \frac{P_2}{K_2} \quad 10.1$$

и (см. 7. 2):

$$F_1 = \frac{P_1}{R_1}; \quad F_2 = \frac{P_2}{R_2}. \quad 10.2$$

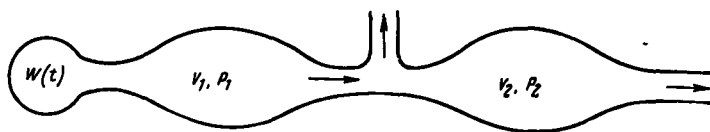


Рис. 10.1

Часть потока F_1 уходит через боковое отверстие, а только его часть $CF_2 (C < 1)$ попадает во вторую камеру.

Тогда вместо 7.4 получим для первой камеры:

$$\frac{1}{K_1} \frac{dP_1}{dt} + \frac{P_1}{R_1} = W(t). \quad 10.3$$

Для второй камеры роль $W(t)$ выполняет входящий поток CF_1 . Тогда

$$\frac{1}{K_2} \frac{dP_2}{dt} + \frac{P_2}{R_2} = CF_1. \quad 10.4$$

Функция $W(t)$ (Roston) имеет вид, аналогичный рассмотренному нами в главе 7 (рис. 7.2). Систему уравнений 10.3—10.4 Roston решает посредством преобразования Лапласа. Тот же результат может быть получен и при помощи элементарного метода, использованного в главе 7. Конечные выражения довольно громоздки и ввиду ограниченности места останавливаться на них мы не будем, а отошлем читателя к оригинальным статьям.

Конечные результаты, однако, представляют значительный интерес. Изменение давления в зависимости от времени в целом весьма специфично для каждой из камер. Действительно, в определенном диапазоне констант давление во второй камере (aorta descendens) может быть систе-

матически выше, чем в первой камере (*aorta ascendens*). Roston указывает на то, что подобные соотношения наблюдались в действительности (Hamilton и др., 1936; Hamilton и Dow, 1939; Pickering, 1955). Было установлено также, что систолическое давление в плечевой артерии собаки обычно выше, чем в аорте (Pickering, 1955). Из этого факта Roston делает далеко идущий вывод о том, что измерение кровяного давления на руке не обязательно отражает подлинную величину давления в аорте. Слова «не обязательно» требуют выделения, так как очевидно (Wiggers, 1922), что общий вид и, возможно, даже отдельные точки кривых давления, измеренного непосредственно в аорте, в сущности идентичны кривым давления, измеренного в лучевой артерии.

Mutatis mutandis, мы можем также заключить, что не всегда безопасно делать выводы о кривых аортального давления из кривых давления в плечевой артерии, на что указывали и сам Roston (глава 9), и Core (глава 12). В связи с этим можно заметить (Roston, личное сообщение), что из теории двухкамерного резервуара не следует однозначно, что кривые давления в различных частях артериальной системы значительно отличаются друг от друга; они могут быть просто сдвинуты по времени.

В настоящее время трудно точно оценить согласие заключений Roston с экспериментальными данными.

Теория, вероятно, требует дальнейших обобщений и уточнений. Используя теорему Бернулли, Roston детально анализирует факторы, стремящиеся воспрепятствовать обратному току крови в аорту, когда давление в нисходящей ветви аорты больше, чем в восходящей. Однако в действительности обратный ток крови наблюдается. Более того, теорема Бернулли по существу отражает закон сохранения энергии и выполняется строго лишь для идеальных жидкостей. Некритическое использование этой теоремы для всякой жидкости представляется спорным.

Потенциальное значение рассуждений Roston едва ли, однако, может вызвать сомнения. Даже если некоторые выводы и не являются правильными, положения Roston в целом стимулируют различные экспериментальные исследования, которые могут иметь важное практическое значение.

Одним из путей развития положений Roston может стать рассмотрение артериальной системы как совокупности камер, соединенных последовательно (*aorta descendens a. ascendens*) и частично параллельно (*aorta descendens* и *arteria subclavia*). Математическая сложность такого подхода была бы огромной, но все же преодолимой. Простая модель упругой камеры может рассматриваться как приближение нулевого порядка, двухкамерная модель как приближение первого порядка, а многокамерная как аппроксимация более высокого порядка.

НЕЛИНЕЙНАЯ УПРУГОСТЬ

В главе 7 мы предположили, что функция $W(t)$, представляющая собой мгновенную скорость изгнания крови из сердца в период систолы, описывается положительной частью синусоиды. Безусловно, речь идет лишь об аппроксимации, отражающей с небольшой точностью истинное положение вещей. Если бы для $W(t)$ в период систолы была выбрана любая другая непрерывная ограниченная функция, решение проблемы не отличалось бы от выводов главы 7, так как для очень общих условий, которые бывают выполнены практически всегда, любая функция такого типа может быть разложена в ряд Фурье, который представляет собой сумму синусоидальных и косинусоидальных членов. Так как уравнение 7.4 линейно, то его можно решить, проинтегрировав порознь уравнения с правыми частями, равными членам ряда, как это и было сделано в главе 7, а полученные решения сложить. В нашем случае ряд Фурье имеет бесконечное число членов, и решение может быть представлено в виде суммы синусоидальных и косинусоидальных членов. Для не слишком сложного вида $W(t)$ ряд Фурье, представляющий эту функцию, будет в целом сходиться довольно быстро, и потому мы сможем ограничиться относительно небольшим числом членов. В этом случае решение можно представить как сумму конечного числа членов.

Если предположить, что поток крови из аорты в периферическое русло задается отношением P/R , как мы предположили для уравнения 7.4, вышеуказанная операция позволит нам определить функцию $W(t)$ из экспериментально полученной кривой давление — время для аорты в период систолы.

На кривой такого вида, как, например, кривая на рис. 9.1, P предстает как функция времени. Наблюдая непосредственную зависимость P от t , можно проследить поведение dP/dt как функции от t , измеряя значения углового коэффициента кривой давление — время в различные моменты времени.

Если по кривой зависимости диастолического давления от времени можно вычислить K и независимо определить R , как это было сделано в главе 9, то $W(t)$ можно определить непосредственно из уравнения 7.4.

Такая операция, однако, может вызвать возражение, состоящее в том, что P/R не определяет величину кровотока. Это следует из того факта, что кривая диастолического давления не является экспонентой, как мы отметили в главе 9. В главе 6 мы отметили, что отклонение кривой диастолического давления от экспоненты связано с различными причинами. Одной

из возможных причин является нелинейность связи между P и V . Как мы упоминали, опыты Remington (1948) на изолированной аорте человека во многом подтверждают предположение о нелинейности.

Следует, однако, заметить, что определение $\alpha = K/R$ и в конечном счете K зависит только от явлений, происходящих в период диастолы. Этот факт был подчеркнут нами в главе 6 при обсуждении уравнения 6.1, а также детально рассмотрен при выводе и анализе уравнения 7.14. K входит в кривую систолического давления в качестве параметра, но дру-

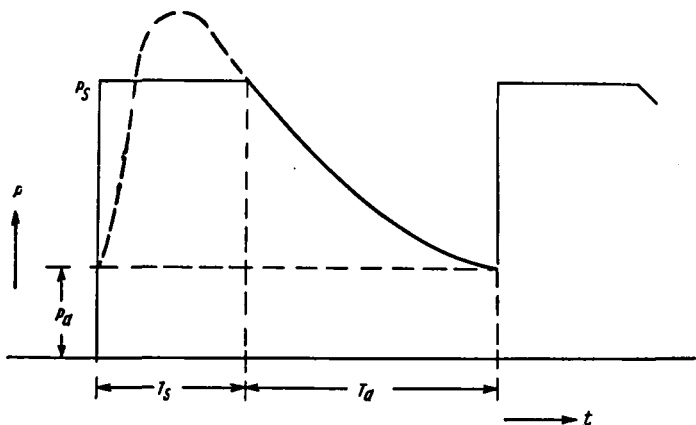


Рис. 11.1

гие параметры маскируют влияние K и делают использование кривой систолического давления, по крайней мере в настоящее время, нецелесообразным для определения K .

Обсуждая работу Соре (1960), мы увидим, какие подтверждения в пользу предположения о нелинейности связи между P и V или, другими словами, о несостоятельности выражений 6.2 и 7.1 были получены при изучении кривой диастолического давления.

Так как систолические явления не влияют на вид кривой диастолического давления по предположению, сделанному в теории упругого резервуара, то, следуя примеру Соре, мы не станем выяснять вид кривой систолического давления, а просто заменим в действительности изменяющееся систолическое давление аорты постоянным средним давлением. Тогда вместо кривых такого типа, как показанные на рис. 8.1 и рис. 9.1, мы получим кривую, сходную с кривой, изображенной на рис. 11.1 сплошной линией. Пунктирная линия относится к истинному виду кривой систолического давления.

Нужно подчеркнуть, что кривая диастолического давления не является теперь простой экспонентой, так как в противоположность выражениям 6.2 и 7.1 связь между P и V принята нелинейной.

Для вывода дифференциального уравнения изменения диастолического давления необходимо знать вид нелинейной связи между давлением P и объемом V . Можно либо принять правдоподобное предположение о характере этой связи, либо определить ее вид из экспериментальных данных. Вместе с Соре выберем второй способ.

В работе Remington и др. (1948), упоминавшейся нами неоднократно, приведена кривая объем—давление, приведенная к площади тела. Приводя

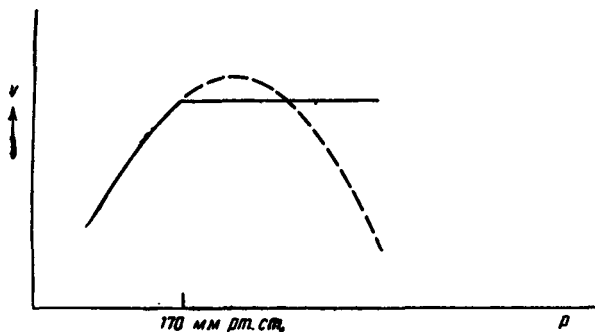


Рис. 11.2

данные как объема (в кубических сантиметрах), так и давления (в миллиметрах ртутного столба), Соре получает кривые такого типа, как кривая, изображенная на рис. 11.2. В поисках эмпирического уравнения, которое описывало бы кривые такого типа, Соре приходит к выводу об аппроксимации кривой на рис. 11.2 посредством сегмента параболы, достроенной пунктирной линией на том же рисунке. Для давления в пределах 50—170 мм рт. ст. Соре находит, что экспериментальные данные могут быть представлены следующим уравнением (a , b , c — константы):

$$V = aP^2 + bP + c. \quad 11.1$$

Для каждого случая константы a , b , c различны. Типичные значения таковы:

$$\begin{aligned} a &= -5,348 \text{ см}^3 \cdot (\text{мм рт. ст.})^{-2} \\ b &= 2,032 \text{ см}^3 \cdot (\text{мм рт. ст.})^{-1} \\ c &= -36,06 \text{ см}^3. \end{aligned} \quad 11.2$$

Выше 170 мм рт. ст. объем сохраняется почти постоянным (Lawton и Green, 1956), но, безусловно, лишь в определенных пределах, так как возрастание давления в конце концов приводит к разрыву кровеносного сосуда. Интересный анализ некоторых сторон нелинейной упругости можно найти в книге McDonald (1960).

Для вычислений Соре принимает, что кривая объем—давление соответствует сплошной линии на рис. 11. 2. Это используется лишь как практическое приближение и приводит к нарушению непрерывности углового коэффициента кривой $V - P$. В действительности же такой разрывности нет. Разрывность первой производной этой линии при $P=170$ мм рт. ст. требует отдельного анализа кривой для давлений выше и ниже 170 мм рт. ст. Ввиду того что в эксперименте давление обычно превышает 170 мм рт. ст., в наших выкладках мы должны ограничиться анализом поведения кривой в пределах 50—170 мм рт. ст.

Изложение для случая $P > 170$ мм рт. ст. можно найти в оригинальной статье Соре (1960).

Теперь вместо выражения 7. 1 используем уравнение 11.1. Если квадратичный член aP^2 последнего уравнения очень мал, то уравнение 11.1 сводится к следующему:

$$V = bP + c, \quad 11.3$$

которое соответствует выражению 7. 1, если:

$$b = \frac{1}{K}, \quad c = V_0. \quad 11.4$$

Это уравнение является лишь приближенным, так как a принимается равным нулю.

В главе 6 мы выразили K в абсолютных единицах (дин·см⁻⁵). Сравнявая теоретические выкладки с полученными данными, Соре использует «практические» единицы давления, т. е. миллиметры ртутного столба. В связи с этим в уравнении 11. 2 b имеет размерность см³ (мм рт. ст.)⁻¹. Один мм рт. ст. равен 1/760 атмосферы. Последняя величина равна 10⁶ мг·см⁻², или 981 000 дин·см⁻². Тогда:

$$1 \text{ мм рт. ст.} = \frac{981\,000}{760} = 1,29 \cdot 10^3 \text{ дин·см}^{-2}. \quad 11.5$$

Следовательно, для перевода значений b , выраженных в см³ (мм рт. ст.)⁻¹, в абсолютные единицы, мы должны делить их на $1,29 \cdot 10^3$.

Соотношение 11. 4 может быть полезным для сравнения результатов, обсуждавшихся в главе 9, с результатами, которые будут представлены в главе 12.

Ясно видно, что уравнение 7.3 не зависит от упругих свойств аорты; оно лишь указывает на то, что скорость изменения объема аорты задается разностью между скоростью изгнания крови из сердца и скоростью выброса крови в периферическое русло. Поскольку нас интересует только диастола, то $W(t) = 0$. Для скорости выброса F мы используем уравнение 7. 2. Использование этого уравнения подразумевает допущение о том, что общая

разность давления, движущая кровь по артериальному руслу, равна аортальному давлению P . Другими словами, венозное давление принимается равным нулю. Так как такое допущение неверно, то, следуя Соре, мы считаем, что венозное давление P_v , хотя и мало, но представляет собой конечную, приближенно постоянную величину. В таком случае F описываем не выражением 7. 2, а следующим образом:

$$F = \frac{P - P_v}{R}, \quad 11.6$$

где $P_v \approx 7$ мм рт. ст. (Соре, 1960).

Принимаем $W(t) = 0$ в выражении 7.3 и используем для F выражение 11. 6. Получаем:

$$\frac{dV}{dt} = - \frac{P - P_v}{R}. \quad 11.7$$

Дифференцируя 11. 1 по t и подставляя полученное выражение в уравнение 11. 7, получаем:

$$(2aP + b) \frac{dP}{dt} = - \frac{1}{R} (P - P_v). \quad 11.8$$

Разделяем переменные:

$$\frac{2aP + b}{P - P_v} dP = - \frac{1}{R} dt. \quad 11.9$$

Давление P изменяется в пределах от систолического давления P_s до диастолического давления P_d (рис. 11. 1). Если считать время от начала систолы, то диастола протекает от момента T_s до $T_s + T_d$. Тогда, интегрируя 11. 9, мы должны интегрировать левую часть в пределах от P_s до P_d , а правую — от T_s до $T_s + T_d$. Это даст:

$$\int_{P_s}^{P_d} \frac{2aP + b}{P - P_v} dP = - \frac{1}{R} \int_{T_s}^{T_s + T_d} dt. \quad 11.10$$

Производя интегрирование (приложение 8) и для удобства вычислений переходя к десятичным логарифмам, получаем:

$$2a (P_s - P_d) + 2,303 (2a P_v + b) \lg \left(\frac{P_s - P_v}{P_d - P_v} \right) = \frac{T_d}{R}. \quad 11.11$$

Теперь выведем другое соотношение, используя те же величины, что в уравнении 11.11.

Если через V_m обозначить минутный объем (не смешивать с ударным объемом D , глава 8), через N число ударов в минуту, а через D , как и в главе 8, ударный объем, то:

$$D = \frac{V_m}{N}. \quad 11.12$$

Скорость кровотока из аорты в периферическое русло описывается уравнением 11.7 как во время систолы, так и во время диастолы. Принимаем допущение, изображенное наглядно на рис. 11.1, будем считать P_s средним давлением в аорте в период систолы. Следовательно, в период систолы средняя скорость вытекания крови из аорты, согласно уравнению 11.7, равна:

$$\frac{P_s - P_v}{R}.$$

Если T_s есть длительность систолы, то общий поток крови, вытекающей из аорты в период систолы, равен:

$$FT_s = \frac{P_s - P_v}{R} T_s. \quad 11.13$$

Пусть V_s — объем аорты в начале диастолы, а V_d — объем в конце диастолы. Общий поток крови, вытекающей из аорты, равен изменению объема аорты за диастолу $V_s - V_d$. Сумма этой величины и FT_s , по формуле 11.13 составляет общий поток вытекающей из аорты крови за весь сердечный цикл и равна D (уравнение 11.12). Приравняв выражение 11.12 к сумме правой части равенства 11.13 и $V_s - V_d$, получаем:

$$\frac{V_m}{N} = \frac{P_s - P_v}{R} T_s + V_s - V_d. \quad 11.14$$

Объем V_s соответствует давлению P_s . Оно задается уравнением 11.1, если в нем вместо P взять P_s . Тогда:

$$V_s = a P_s^2 + b P_s + c, \quad 11.15$$

и соответственно:

$$V_d = a P_d^2 + b P_d + c. \quad 11.16$$

Вводя выражения 11.15 и 11.16 в выражение 11.14, заметим, что постоянная c сокращается, и мы получаем:

$$\frac{V_m}{N} = \frac{P_s - P_v}{R} T_s + a (P_s^2 - P_d^2) + b (P_s - P_d). \quad 11.17$$

В следующей главе мы обсудим некоторые возможные приложения уравнений 11.11 и 11.17.

НЕКОТОРЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ НЕЛИНЕЙНОЙ ТЕОРИИ

Уравнения 11.11 и 11.17 содержат 10 следующих переменных величин: a , b , R , P_s , P_d , P_v , V_m , N , T_s , T_d . Из них 7 последних можно измерить непосредственно и, следовательно, принять за известные. Более того, если периферическое сопротивление R можно вычислить другим, независимым способом, то уравнения 11.11 и 11.17 дадут нам систему двух уравнений для нахождения констант a и b , определяющих упругие свойства аорты. Надежность таких вычислений зависит от степени справедливости уравнений 11.11 и 11.17, и потому прежде чем вычислять a и b , следует убедиться в их справедливости, а также в надежности способа вычисления R . Соре (1960) нашел, что a и b не являются независимыми друг от друга. Анализ данных Remington и др. (1948) показывает, что a находится приближенно в линейной зависимости от b ; вид зависимости был найден эмпирически:

$$a = (3b + 0,9) \cdot 10^{-2}. \quad 12.1$$

Далее, длительность систолы T_s и диастолы T_d не являются абсолютно независимыми друг от друга. Сумма их равна длительности сердечного цикла, а последняя, выраженная в секундах, равна $60/N$. Более того, T_s и T_d суть функции от N , как показано на рис. 7.3.

Для определения R и подтверждения справедливости уравнений 11.11 и 11.17 Соре использует данные Brandvonbrener, Landown и Shock (1955). Эти авторы измерили систолическое и диастолическое давление (P_s и P_d) и частоту сердечных сокращений (N) у 68 здоровых людей, принадлежащих к различным возрастным группам. Определение было проведено при помощи зонда с тензиометрической головкой на конце, вводившегося в плечевую артерию. У этих же пациентов был определен минутный объем сердца (V_m) методом разведения красителей. Оценка периферического сопротивления из этих данных может быть сделана следующим образом. Согласно выражению 11.6, скорость кровотока есть функция переменного аортального давления P .

Обозначив через \bar{F} среднюю скорость кровотока за сердечный цикл и через \bar{P} среднее давление в аорте за то же время, получим:

$$\bar{F} = \frac{\bar{P} - P_v}{R}, \quad 12.2$$

откуда:

$$R = \frac{\bar{P} - P_v}{\bar{F}}. \quad 12.3$$

Если в качестве единицы времени применяется минута, то \bar{F} представляет собой минутный объем. Далее из минутного объема \bar{F} и среднего давления \bar{P} можно вычислить периферическое сопротивление R . В клинических лабораториях можно получить значение \bar{P} путем электронного усреднения кривых артериального давления. Если давление выражать в миллиметрах ртутного столба, а \bar{F} в литрах в минуту, то R будет иметь размерность мм рт. ст. · мин · л. Landowne и др. (1955) оценивали значение R , принимая $P_v = 0$. Так как оно примерно равно 7 мм рт. ст. = $9,03 \cdot 10^3$ дин · см⁻² (ср. 11.5), то это приводит к ошибке около 8%. По этому случаю величины Landowne были пересчитаны Core (1960) для $P_v = 7$ мм рт. ст.

Способ вычисления R найден. Теперь нам следует обратиться к установлению справедливости уравнений 11.11 и 11.17, что может быть сделано несколькими способами.

Впервые проверка уравнений 11.11 и 11.17 была выполнена Core с использованием следующего метода. Значения V_m , N и R , из данных Grandvongrener и др. (1955), были подставлены в уравнения 11.11 и 11.17. Данные для a и b были взяты из наблюдений Remington (1948) (см. рис. 11.2) и также подставлены в уравнения 11.11 и 11.17. Давление P_v было принято равным 7 мм рт. ст. Наконец, T_s и T_d количественно выражались через N , по данным Luisada (1953) (рис. 7.3). Таким образом, в уравнениях 11.11 и 11.17 неизвестными оставались лишь две переменные P_s и P_d . Для этих уравнений решение в явном виде получить невозможно ввиду присутствия логарифмического члена в уравнении 11.11. Для вычисления значений P_s и P_d было использовано счетнорешающее устройство. Как было указано в начале главы 11, Core вводит в свою теорию дополнительное упрощение, рассматривая P_s как среднее систолическое давление. В действительности Landowne и др. (1955) получили кривые зависимости систолического давления от времени, из которых можно легко получить среднее значение.

При сопоставлении вычисленных значений P_s с экспериментально полученными мы будем сравнивать P_s со средним систолическим давлением \bar{P}_s .

В табл. 12.1 приведено сравнение для различных возрастных групп. Согласование теории с экспериментальными данными вполне удовлетворительное.

В другой раз проверка уравнений 11.11 и 11.17 была проведена следующим образом. Экспериментальные значения \bar{P}_s , P_d , N , a и b были подставлены в уравнения. Величины T_s и T_d выражались через N также по данным Luisada и затем производилось вычисление значения R и V_m ($P_v = 7$ мм рт. ст.). Полученные результаты сведены в табл. 12.2. В этом случае согласование весьма незначительное.

Таблица 12.1

Вычисленные значения P_s и P_d для различных возрастных групп на основании значений V_m , N и R (Brandvonbrener, 1955; Landowne, 1955) и данных по упругим свойствам (Remington, 1948)

Возрастные группы	Вычисленные значения (мм рт. ст.)		Измеренные значения (мм рт. ст.)			Ошибка в %	
	P_s	P_d	$P_s \text{ max}$	\bar{P}_s	P_d	\bar{P}_s	P_d
20—30 лет	97	59	115	101	65	4	10
30—50 »	102	63	122	108	66	6	5
50—60 »	112	72	133	116	70	3	2
60—90 »	114	68	138	113	61	1	11

$$P_v = 7$$

Третий способ состоит в следующем: при использовании выражения 12.1 из уравнений 11.11 и 11.17 исключается константа a . Подставляя эти уравнения экспериментально найденные значения P_s , P_d , V_m и N и снова используя рис. 7.3, вычисляют величины R и b . Затем подставляют экспериментальные значения P_s , P_d , P_v , R и N и вычисляют величины V_m и b . Значения R и V_m , вычисленные таким образом, сравнивались с опытными данными, как показано на табл. 12.3. Согласование в данном случае было хорошее. Сравнение значений b , вычисленных двумя различ-

Таблица 12.3

Вычисленные значения R и V_m для различных возрастных групп¹

Возрастные группы	Вычислено с принятием $P_s = P_s \text{ max}$		Вычислено с принятием $P_s = \bar{P}_s$		Измерено		Ошибка в % $P_s = \bar{P}_s$	
	V_m	R	V_m	R	V_m	R	V_m	R
20—30 лет	7,7	11,7	6,2	14,1	6,5	11,9	5	18
30—50 »	7,8	12,1	6,2	14	5,9	13,7	5	2
50—60 »	6,7	15,1	5,3	17,4	4,6	19,6	15	11
60—90 »	6,3	17	4,8	17,9	4	22,4	20	18

¹ P_s , P_d и N , по данным Brandvonbrener (1955) и Landowne (1955), a и b , как в табл. 12.1, $P_v = 7$. V_m выражено в л/мин, R — в мм рт. ст. · мин/л.

ными способами, показано в табл. 12.4. Согласование между двумя вычислениями снова вполне хорошее.

Для вычисления значений, приведенных в табл. 12.1 и 12.2, были использованы величины a и b , полученные на изолированных аортах. Для вычисления величины b в табл. 12.3 и 12.4 использовали только выражение 12.1, которое ни в коей мере не гарантирует истинность значений b .

Таблица 12.3

Сравнение вычисленных и измеренных значений R и V_m

Возрастные группы	Сопротивление R		Минутный объем V_m		Ошибка в %
	вычисленное	измеренное	вычисленный	измеренный	
20—30 лет	12,6	11,9	6,89	6,49	6 6
30—40 »	12,8	12,3	6,59	6,57	4 1
40—50 »	16,4	16,1	5,35	5,34	2 1
50—60 »	19,9	19,6	4,94	4,63	2 5
60—70 »	19,9	19,5	3,98	4,29	2 7
70—80 »	21,3	20,6	3,94	4,05	4 3
80—90 »	92,7	22	3,89	3,87	3 1

Интересно сравнить согласие значений b , вычисленных из данных измерений *in vivo*, со значениями, полученными на изолированных аортах. Результаты такого сравнения приведены в табл. 12.5. Заметим, что если порядки величин совпадают, то значения, полученные на изолированных аортах, систематически оказываются выше, чем значения, вычисленные для интактных аорт. Такие результаты кажутся нам вполне правдоподобными.

Таблица 12.4

Сравнение значений b , вычисленных двумя различными путями

Возрастные группы	Вычисленные значения b		Разность в %
	при неизвестных R и b	при неизвестных V_m и b	
20—30 лет	2,43	2,28	7
30—40 »	2,15	2,16	1
40—50 »	1,91	1,94	2
50—60 »	1,48	1,45	2
60—70 »	1,23	1,21	2
70—80 »	1,16	1,11	5
80—90 »	0,833	0,859	3

Следует заметить, что значения b , вычисленные двумя различными способами (табл. 12.4), находятся в хорошем согласии между собой, но не согласуются столь же хорошо с данными, полученными в эксперименте на изолированных аортах (табл. 12.5). Более того, значения V_m и R , вычисленные на основании экспериментальных значений b (на изолированных аортах), не слишком хорошо согласуются с измеренными значениями V_m и R (табл. 12.2), а значения V_m и R , вычисленные при неизвестных b (табл. 12.3), согласуются гораздо лучше с величинами, полученными непосредственным измерением. Соре (личное сообщение) рассматривает это как отражение значительной разницы величины b для интактной функционирующей аорты и изолированной. Такое соображение можно признать правильным, так как, вероятно, сократительные функции мышечной ткани аорты при нормальной нервной афферентации и гормональной регуляции отличаются от свойств клеток изолированной аорты. Следует также заметить, что в опытах Remington и др. (1948) не наблюдалось продольного сокращения аорты. Характерно ли подобное поведение сосуда и для функционирующей аорты, без дальнейших теоретических и экспериментальных работ сказать невозможно.

Можно заметить, что если для уравнений 11.11 и 11.17 нельзя получить решения в явном виде, то такое решение может быть получено, если использовать в качестве неизвестных b и R (Соре, 1961). Если исключить a , используя выражение 12.1, то уравнения 11.11 и 11.17 будут линейными относительно b и $1/R$. Выражение b через другие параметры легко может быть получено (Соре, 1961).

Таблица 12.5

Сравнение вычисленных значений b
(при неизвестных b и R), полученных
in vivo, со значениями, полученными
на изолированных аортах

Возрастные группы	b , вычисленные in vivo	b , измеренные на изолированных аортах	Разница в %
20—30 лет	2,43	2,03	25
30—50 »	2,03	2,10	3
50—60 »	1,48	1,85	20
60—90 »	1,07	1,37	22

¹ Данные по Remington и др. (1948).

В той степени, в какой справедливость уравнений 11.11 и 11.17 подтверждена данными табл. 12.1, 12.2 и 12.3, можно доверять этим урав-

Таблица 12.6

Возрастные группы	Вычисленные b (см ⁴ /дн)	Соответствующие K (дн/см ⁴)
20—30 лет	$1,86 \cdot 10^{-3}$	$0,54 \cdot 10^3$
30—40 »	$1,65 \cdot 10^{-3}$	$0,61 \cdot 10^3$
40—50 »	$1,48 \cdot 10^{-3}$	$0,65 \cdot 10^3$
50—60 »	$1,14 \cdot 10^{-3}$	$0,8 \cdot 10^3$
60—70 »	$0,94 \cdot 10^{-3}$	$1,06 \cdot 10^3$
70—80 »	$0,89 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^3$
80—90 »	$0,64 \cdot 10^{-3}$	$1,56 \cdot 10^3$

нениям при вычислении b . Результаты вычисления приведены в табл. 12.4. Замечаем, что b имеет выраженную тенденцию уменьшаться с возрастом. Для сравнения этих результатов с результатами, рассмотренными в главе 9 и приведенными в табл. 9.2, в табл. 12.6 приведены значения K в абсолютных единицах (дн/см⁴), вычисленные посредством уравнений 11.4 и 11.5 из данных второго столбца табл. 12.4. Сравнение табл. 9.2 и 12.4 показывает гораздо лучшую корреляцию с возрастом в последнем случае. Трудно сказать, связано ли это главным образом с введением нелинейных членов в теории Соре или с тем обстоятельством, что вычисленные значения табл. 12.5 получены на здоровых людях, а значения табл. 9.2 соответствуют больным сердечными заболеваниями.

Таблица 12.7¹

**Значения b до и после введения
норадреналина**

Возраст пациента	b до введения норадреналина	b после введения норадреналина
34 года	1,53	1,77
45 лет	3,20	4,29
25 »	3,62; 2,49	5,33; 5,66
48 »	2,20; 1,89	2,57; 3,38
28 »	2,52; 2,60	3,11; 3,40
22 года	3,60; 4,42	2,94; 5,34
26 лет	3,49	4,03
37 »	1,95; 2,02	3,52
30 »	5,99	5,48

¹ Испытуемыми были здоровые мужчины, за исключением первого (женщина, больная гипертонией).

Правдоподобность такого соображения можно усилить некоторыми фактами. Landowne и др. грубо подсчитали упругость аорты (K). Полученная ими усредненная кривая выявляет определенную тенденцию K возрастать с возрастом. Однако кривые, полученные усреднением очень широко разбросанных величин. По сравнению с ними кривые изменений всех других параметров с возрастом, полученные Landowne и др., выгля-

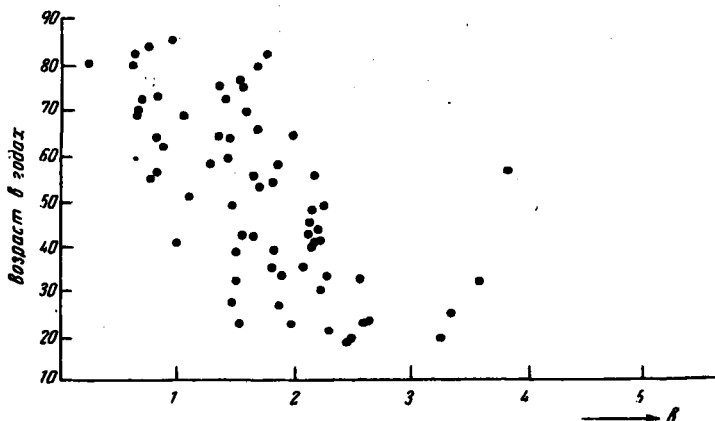


Рис. 12.1

дят скорее диаграммами разброса, а не экспериментальными кривыми. Среднее квадратичное отклонение точек кривых приблизительно равно 50%. Все сравнения табл. 12.1 — 12.5 основаны на этих усредненных

Таблица 12.9

Значения b до и после нагрузки

Пациент №	Состояние	Потребление кислорода (мл/мин на 1 м ² поверхности)			Значение		
		покой	мягкая нагрузка	тяжелая нагрузка	покой	мягкая нагрузка	тяжелая нагрузка
377	Норма	111	436	700	2,28	4,07	6,19
378	»	147	512	—	2,41		
379	»	120	269	—	3,21		
366	Пневмонэктомия по поводу туберкулеза	135	177	315	2,39	3,20	1,86
372	Фиброз и эмфизема легких	142	378		1,67	1,33	

данных. Если константу b подсчитать для отдельных случаев посредством уравнений 11.11 и 11.17, полученные результаты можно воспроизвести лишь в виде диаграммы разброса (рис. 12.1). Это, однако, не отражает какого-либо дефекта теории, а скорее отражает обычную для индивидуальных организмов изменчивость.

В целом хорошие результаты испытания уравнений 11.11 и 11.17, в особенности данные табл. 12.4, делают возможным использование этих

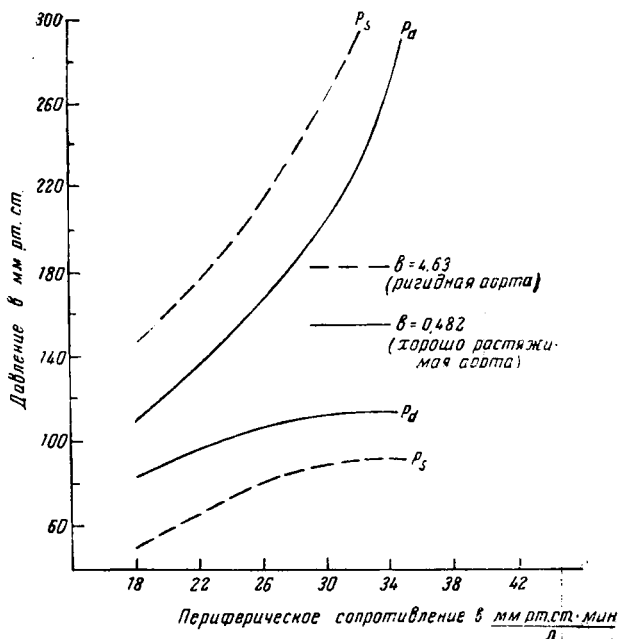


Рис. 12.2

уравнений для вычислений. Так, например, можно исследовать, как влияет изменение одного из параметров N , V_m , R на систолическое и диастолическое давление при неизменности других параметров (Core, 1960). На рис. 12.2 показана зависимость вычисленных изменений P_s и P_d от периферического сопротивления. На рис. 12.3 изменения P_s и P_d даны как функция минутного объема сердца. Рис. 12.4 показывает характер изменений P_s и P_d с изменением скорости сокращений N , а рис. 12.5 — характер изменений P_s и P_d с изменением растяжимости аорты b . Core также изучал действие лекарственных веществ на растяжимость аорты,

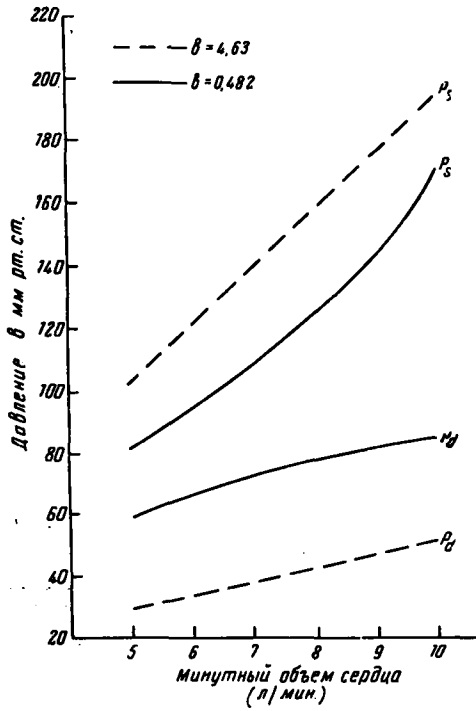


Рис. 12.3

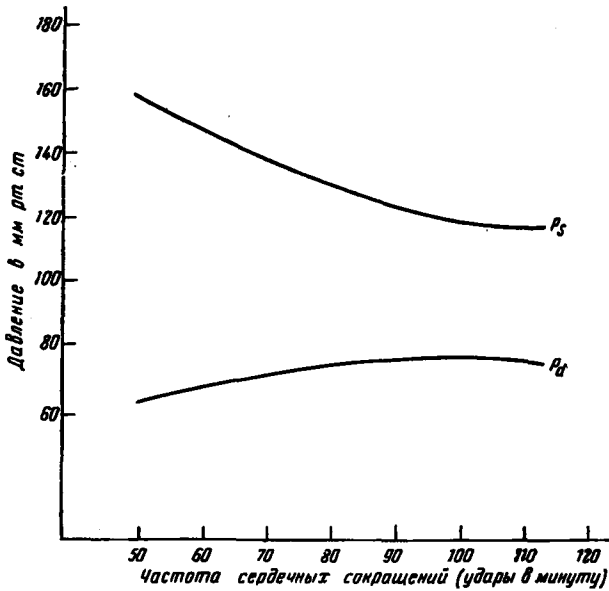


Рис. 12.4

используя уравнения 11.11 и 11.17. В табл. 12.7 показано влияние нор-адреналина, а в табл. 12.8 — влияние нагрузки.

В какой степени можно доверять этим теоретическим выводам, имеющим, вероятно, большое потенциальное значение для клиницистов? От-

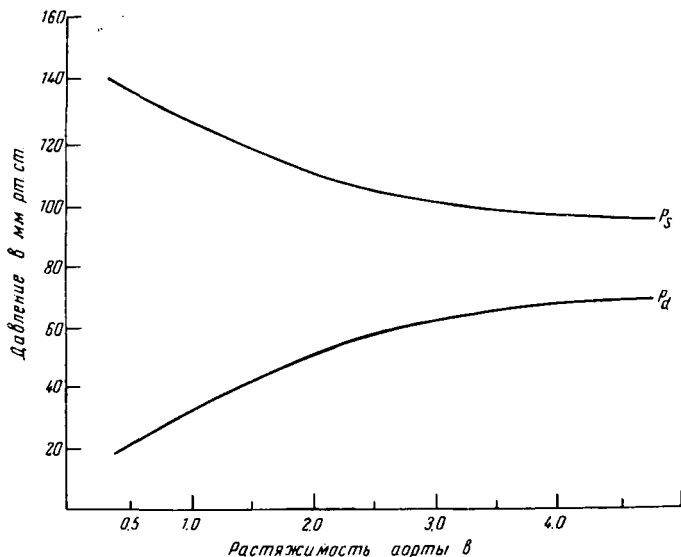


Рис. 12.5

вет, как мы уже говорили, таков: в той же степени, в какой уравнения 11.11 и 11.12 корректно воспроизводят экспериментальные данные, использованные для их подтверждения.

Глава 13

ОБЪЕМНАЯ УПРУГОСТЬ И УПРУГОСТЬ СТЕНКИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА

В предыдущих главах мы уже касались объемной упругости кровеносного сосуда, которая представляет отношение внутреннего давления к объему сосуда и зависит от упругих свойств

материала, из которого состоит стенка кровеносного сосуда. Теперь мы рассмотрим отношение двух названных величин.

Длительное время за отсутствием лучшего приближения стенка аорты рассматривалась как упругое твердое тело, подчиняющееся закону Гука. Даже в 1957 г. Womevsley в своих глубоких математических исследованиях, касающихся распространения волны давления по артериям, пользовался таким подходом.

Однако уже почти 2 десятилетия назад стало очевидным, что упругие свойства аорты сложнее и поведение стенок сосуда скорее следует сравнивать с поведением резиноподобных материалов, а не линейно упругих твердых тел. Кроме того, стенка аорты не обладает однородной структурой. Она состоит из трех слоев с различными упругими свойствами: мышечных, эластических и коллагеновых волокон, что еще более усложняет ситуацию.

Подробный разбор упругих свойств резиноподобных, так называемых эластомерных материалов мы не приводим ввиду ограниченности места. Поэтому вначале довольно подробно будет рассмотрена старая концепция, согласно которой стенка сосуда ведет себя, как упругое твердое тело. В ходе изложения мы выясним одну из причин, по которой концепцию упругого твердого тела следует признать неадекватной. Только после этого мы лишь в общих чертах охарактеризуем эластомерную теорию объемной упругости и приведем ее результаты. Мы, однако, увидим, что целый ряд важных заключений, сделанных нами на основании теории упругого тела, остается справедливым и для эластомерной теории, хотя в целом последняя воспроизводит количественные соотношения, показанные на рис. 11.2, довольно хорошо, в то время как первой это не удается ни в коей мере.

13.1. У п р у г и й с л у ч а й. Упругие свойства твердого тела характеризуются двумя константами: модулем упругости, или модулем Юнга E и коэффициентом Пуассона σ . Возьмем цилиндрический или призматический стержень длиной l_0 и постоянной площадью поперечного сечения s , закрепим его с одного конца, а с другого приложим растягивающую силу f . Стержень удлинится, длина его станет равной $l > l_0$. Для не слишком больших растяжений было найдено, что относительное увеличение длины $(l - l_0)/l_0$ пропорционально силе, приложенной к единице площади поперечного сечения f/s . Коэффициент пропорциональности обозначается как $1/E$, где E есть модуль Юнга. Тогда:

$$\frac{l - l_0}{l_0} = \frac{1}{E} \frac{f}{s} \quad 13.1$$

Чем больше модуль Юнга, тем меньше относительное увеличение длины при данной силе f .

При удлинении стержня уменьшается его толщина и, следовательно, поперечное сечение. Это уменьшение характеризуется коэффициентом

Пуассона σ , который определяется как отношение относительного изменения поперечных размеров (радиуса цилиндрического стержня или ширины стержня в случае другой формы) к относительному удлинению.

Таким образом, если длина стержня увеличивается на Δl , а поперечные размеры уменьшаются на Δr и если r_0 есть первоначальный радиус, то:

$$\frac{\Delta r_1}{r_1} = \sigma \frac{\Delta l}{l_0}. \quad 13.2$$

Если объем стержня остается при деформации постоянным, то $\sigma = \frac{1}{2}$ (Timoshenko, 1934).

Уравнение 13.1 соответствует так называемому закону Гука.

Как мы заметили, закон Гука применим лишь в случае не слишком больших растяжений, иначе говоря, не слишком больших сил. Когда сила достаточно велика, наблюдаются отклонения от пропорциональной зависимости относительного удлинения от силы. Более того, если при приложении малых сил стержень возвращается к первоначальной длине после окончания действия силы, то для достаточно больших сил и больших растяжений прекращение действия силы не приводит к восстановлению нормальных размеров стержня. Как правило, после снятия силы имеет место остаточная деформация. Это приводит к различным явлениям *гистерезиса*. Явления эти характеризуются тем, что размер стержня зависит не только от сил, действующих на него в данный момент, но и от сил, действовавших на него в течение всех предшествующих моментов. Другими словами, размеры стержня, или, в общем случае, любого другого физического тела зависят в данном случае в любой заданный момент не просто от сил, действующих на тело в этот момент, но и от «предыстории» тела.

Модуль Юнга E есть характеристика материала стержня, или так называемая *константа материала*. Стержни различных размеров, сделанные из одного материала, имеют одинаковый модуль Юнга. Следовательно, лишено смысла говорить о модуле Юнга тела; лучше говорить о модуле Юнга материала, из которого тело сделано.

Теперь рассмотрим цилиндрическую трубку радиуса r_0 и длины l . Пусть стенка трубки обладает толщиной Δ_0 и сделана из материала, ха-

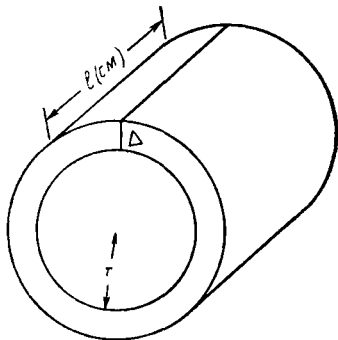


Рис. 13.1

рактизирующегося модулем Юнга E . Пусть толщина стенки Δ_0 будет значительно меньше r_0 , т. е.:

$$\Delta_0 \ll r_0 \quad 13.3$$

(рис. 13.1). Пусть первоначально на трубку не действует никакое давление. Внутренний объем трубки равен:

$$V_0 = \pi r_0^2 l, \text{ или } r_0 = \sqrt{V_0/\pi l}. \quad 13.4$$

Теперь приложим к внутренней стенке трубки давление P . Трубка расширится, и радиус ее возрастет до величины $r > r_0$. Стенка трубки станет тоньше, так как окружность стенки возрастет. Данный случай можно рассматривать как случай пластины длиной $2\pi r_0$, толщиной Δ_0 и шириной l см и использовать отношение 13.2. Если отношение Пуассона σ не равно $1/2$, то толщина Δ_0 и длина уменьшатся. Такое уменьшение длины в действительности наблюдалось в кровеносных сосудах (McDonald, 1960). Для простоты рассмотрим вначале случай, когда уменьшением длины можно пренебречь. Действие давления на стенки вызовет появление тангенциальной силы f дин·см⁻¹ в результате упругой реакции. Как хорошо известно из физики, если на цилиндрическую мембрану радиуса r действует тангенциальная сила f на единицу длины, то появляется давление P , направленное внутрь и равное:

$$P = \frac{f}{r}. \quad 13.5$$

Давление P , приложенное к стенке трубки изнутри, будет растягивать ее до тех пор, пока упругая сила (13.5) не станет равна P .

Когда под действием давления P радиус изменит свое значение r_0 на $r > r_0$, длина прямоугольной пластинки, составляющей стенку трубки, вместо $2\pi r_0$ станет равной $2\pi r$. Относительное изменение длины равно:

$$\frac{2\pi r - 2\pi r_0}{2\pi r_0} = \frac{r - r_0}{r_0}. \quad 13.6$$

Находим силу F , действующую по всей длине l пластины, учитывая формулу 13.5:

$$F = lf = Prl. \quad 13.7$$

Ширина пластины равна l см, толщина ее Δ_0 см, следовательно, площадь поперечного сечения равна:

$$s = \Delta_0 l. \quad 13.8$$

Подставляя в выражение 13.1 выражения 13.6, 13.7 и 13.8, получаем:

$$\frac{r - r_0}{r_0} = \frac{1}{E} \frac{Pr}{\Delta_0}, \quad 13.9$$

или:

$$r - r_0 = \frac{r_0}{E} \frac{Pr}{\Delta_0}. \quad 13.10$$

Выражение 13.10, однако, справедливо лишь для $r - r_0 \ll r_0$, так как при возрастании r толщина стенки уменьшается. Следовательно, истинная толщина Δ меньше Δ_0 . Если для простоты принять, что трубка закреплена на концах для предотвращения сокращения в длину и что отношение Пуассона $\sigma = 1/2$, то можно считать, что общий объем стенки трубки остается при растяжении постоянным. Начальный объем V_ω стенки равен ее длине $2\pi r_0$, умноженной на ширину l и толщину Δ_0 , т. е.:

$$V_\omega = 2\pi r_0 l \Delta_0. \quad 13.11$$

Для любого другого радиуса $r > r_0$ объем равен $2\pi r \Delta l$. Если объем неизменен, то эта величина равна выражению 13.11. Тогда:

$$r_0 \Delta_0 = r \Delta; \quad \Delta = \frac{r_0 \Delta_0}{r}. \quad 13.12$$

В выражении 13.10 следует заменить Δ_0 на Δ . Прделав это, получаем:

$$r - r_0 = \frac{P}{E \Delta_0} r^2,$$

или:

$$r^2 - \frac{E \Delta_0}{P} r + \frac{E \Delta_0}{P} r_0 = 0. \quad 13.13$$

Это квадратное уравнение имеет два корня. Можно показать (приложение 9), что лишь один из них имеет физический смысл. Согласно другому решению, r уменьшается с возрастанием P , что с физической точки зрения нереально.

Корень, имеющий физический смысл, таков (приложение 9):

$$r = \frac{E \Delta_0}{2P} \left(1 + \sqrt{1 - \frac{4r_0}{E \Delta_0} P} \right). \quad 13.14$$

Для малых значений P он сводится к

$$r = r_0 \left(1 + \frac{r_0}{E \Delta_0} P \right) \quad (\text{приложение 9}). \quad 13.15$$

Начальный объем трубки задается выражением 13.4, а объем после изменений равен $\pi r^2 l$. Подставляя значение r из решения 13.15 в это выражение, получаем:

$$V = \pi r^2 l = \pi r_0^2 l \left(1 + \frac{r_0}{E \Delta_0} P \right)^2. \quad 13.16$$

Но $\pi r_0^2 l = V_0$. Тогда выражение 13.16 может быть записано в таком виде:

$$V = V_0 \left(1 + \frac{r_0}{E \Delta_0} P \right)^3. \quad 13.17$$

Если P так мало, что квадратичными членами по сравнению с линейными можно пренебречь, то, раскладывая правую часть выражения 13.17, опуская квадратичный член и используя выражение 13.14, находим:

$$V = V_0 + \frac{2V_0 \sqrt{V_0/\pi} l}{E \Delta_0} P, \quad \text{или} \quad V = V_0 + \frac{2\pi r_0^3 l}{E \Delta_0} P. \quad 13.18$$

Для достаточно малых давлений и, следовательно, достаточно малых деформаций, между P и V существует приблизительно линейная зависимость.

Сравнивая решение 13.14 с выражениями 6.2 или 7.1, мы видим, что они идентичны, если принять:

$$K = \frac{E \Delta_0}{2\pi r_0^3 l}. \quad 13.19$$

Таким образом, объемная упругость K пропорциональна модулю Юнга E стенки кровеносного сосуда. Но она также зависит и от начальной толщины стенки Δ_0 и начального объема сосуда V_0 . Таким образом, если E является константой, зависящей от характера материала, то о K этого сказать нельзя.

Если мы имеем дело с двумя кровеносными сосудами, стенки которых по природе своей одинаковы и имеют одну и ту же величину E , но отличаются друг от друга либо по V_0 , либо по Δ_0 , либо по обоим этим показателям, то их объемные упругости будут различаться. Напротив, можно представить себе два кровеносных сосуда с одинаковой объемной упругостью K , но различными значениями модуля Юнга E , характеризующего свойства стенки.

Следует заметить, что при сохранении квадратичного члена в выражении 13.17 обнаруживается, что кривая зависимости V от P имеет выпуклость относительно оси P (рис. 13.2). Это полностью противоречит экспериментальным наблюдениям Remington и др. (см. рис. 11.2). Следовательно, следует прийти к выводу, что модуль Юнга E не является константой, а сам зависит от растяжения стенки. Так как в действительности скорость возрастания объема уменьшается с увеличением объема, а при $E = \text{const}$ она должна была бы, наоборот, увеличиваться, то мы должны заключить, что E возрастает с растяжением. Из уравнения 13.18 мы видим, что чем больше E , тем меньше скорость возрастания

объема с возрастанием давления. Зная точно значения V_0 и Δ_0 , можно легко определить E графически как функцию растяжения для получения кривых, сходных с экспериментальными.

Возрастание E с увеличением растяжения не является предположением. Этот факт следует из уравнений, выведенных в этой главе, основанных на твердо установленных физических законах, а также из данных, приведенных на рис. 11.2. Здесь мы сталкиваемся с ситуацией, которая обсуждалась во введении.

Следует заметить, что при $P = E_0 \Delta_0 / 4r_0$ квадратный корень решения 13.14 становится мнимым, что не имеет физического смысла. Таким образом, предположение о том, что E есть константа, является не только несовместимым с экспериментальными данными, но и ведет к физической противоречивости. Если E возрастает с растяжением достаточно быстро, вышеуказанное равенство не будет никогда выполняться, по крайней мере до тех пор, пока прочность на разрыв не будет превышена.

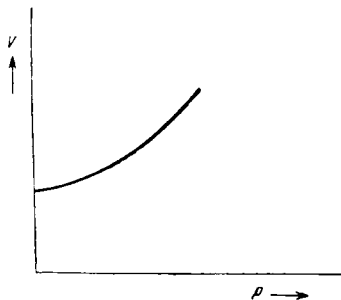


Рис.13.2

13.2. Эластомерный случай.

В данном случае в принципе можно идти двумя путями: либо определить E как функцию растяжения из эмпирически найденного соотношения между P и V , либо, опираясь на основные идеи концепции эластомерной стенки, разработать физико-математическую модель поведения стенки, вывести из нее уравнения для кривой $V - P$ и сравнить результаты с опытами. Этот последний гораздо более удовлетворительный подход и был выбран King (1946). В теории King не придается никакого значения трехслойной структуре стенки; однако она является важным шагом вперед.

King опирается на молекулярную модель эластомерного материала. Такие материалы обычно принято рассматривать как состоящие из длинных молекулярных цепей, беспорядочно ориентированных и в нерастянутом состоянии скрученных. Растяжение влечет за собой частичное упорядочение расположения молекул вдоль направления растяжения. Мы приведем лишь конечные результаты теории King.

Рассмотрим функцию $\mathcal{L}(t)$, определяемую следующим уравнением:

$$\mathcal{L}(t) = \operatorname{cth} t - \frac{1}{t}. \quad 13.20$$

Эта функция называется функцией Ланжевена. Обозначим через $\mathcal{L}^{-1}(t)$ функцию, обратную данной, т. е. если $x = \mathcal{L}(t)$, то $t = \mathcal{L}^{-1}(x)$.

Пусть начальное давление внутри и снаружи аорты равно P_0 . Пусть при этих условиях радиус равен r_0 , а толщина стенки Δ_0 . Возьмем:

$$A = \frac{\Delta_0 P_0}{2r_0}. \quad 13.21$$

Поведение эластомерного материала характеризуется константой k , зависящей от величины, обратной максимальной длине молекулярной цепи. Возьмем:

$$\beta = 2\pi r_0 k. \quad 13.22$$

Когда внутреннее давление P возрастает так, что $P > P_0$, объем, равный V_0 (при $P = P_0$), принимает значение $V > V_0$. Зависимость P от V , выведенная King, имеет следующий вид:

$$P - P_0 = A \left[\left(\frac{V}{V_0} \right)^{1/3} \frac{\mathcal{L}^{-1} \left\{ \beta \left(\frac{V}{V_0} \right)^{2/3} \right\} - \frac{V}{V_0}}{\mathcal{L}^{-1}(\beta)} \right]. \quad 13.23$$

График этого уравнения приведен на рис. 13.3. King сумел показать, что эта кривая вполне точно соответствует данным Hallock и Benson (1937), полученным на изолированных аортах. Следует заметить, что верхняя часть рис. 13.3 идентична верхней части рис. 11.2. Однако в данном случае налицо точка перегиба, отсутствующая на рис. 11.2. Следует напомнить, что рис. 11.2 соответствует данным Hamilton.

Рис. 11.2 и 13.3 нельзя, однако, сравнивать непосредственно, так как на ординате первого отложен объем V , а на ординате другого относительный объем V/V_0 . Если мы в виде грубого приближения станем рассматривать линейный случай, то получим:

$$V - V_0 = \frac{P - P_0}{K}, \quad 13.24$$

или

$$\frac{V}{V_0} = 1 + \frac{P - P_0}{KV_0}. \quad 13.25$$

Следовательно, и в линейном случае V/V_0 возрастает с увеличением разности $P - P_0$ линейно. Так как

$$\frac{1}{K} = \frac{dV}{dP} = V_0 \frac{d}{dP} \left(\frac{V}{V_0} \right), \quad 13.26$$

то мы можем грубо оценить значения K на рис. 13.3, вычислив угловые коэффициенты приближенно прямолинейных участков этих кривых и умножив их на V_0 . Используя для V_0 величину, приближенно равную

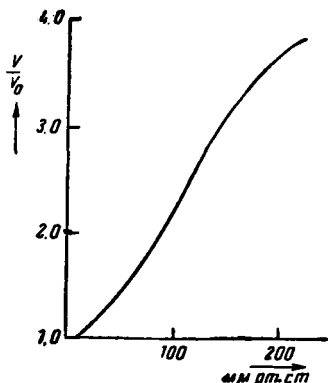


Рис. 13.3

150 см³, и имея в виду уравнение 11.5, находим, что K колеблется в пределах от $0,2 \cdot 10^3$ дин · см⁻⁵ почти до $1 \cdot 10^3$ дин · см⁻⁵. Сравнивая эти результаты с данными табл. 12.6, мы видим, что хотя они и меньше значений таблицы, но имеют тот же порядок. Так как линейное приближение является весьма грубым, а данные табл. 12.6 основаны на серии опытов, сильно отличающихся от опытов, результаты которых приведены на рис. 13.3, то согласно можно считать удовлетворительным.

Таким образом, эластомерная теория, несомненно, является улучшенной по сравнению со старой теорией упругости, хотя дальнейшее ее развитие явно необходимо. Однако заключение, приведенное вслед за уравнением 13.19, остается в силе.

Кривая $V - P$ зависит от размеров аорты; эта зависимость осуществляется через величины β и A . Но через β она также связана с константой материала k . Аорты одинаковых размеров будут по-разному увеличивать свой объем в зависимости от возрастания давления, если константы k у них различны. С другой стороны, у аорт разного размера (V_0 различны) V/V_0 могут изменяться в одинаковой степени в зависимости от изменения величины $P - P_0$ (при условии равенства $r_0 k$ и Δ_0/r_0).

Аналитическое выражение для K из выражения 13.23 получить трудно.

Г л а в а 14

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН. ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Распространение пульсовых волн. Если при помощи теории, рассмотренной в 6—12 главах, можно вычислить объемную упругость аорты, то, используя уравнение 13.9, можно вычислить модуль Юнга стенки, зная r_0 и Δ_0 . Определение этих параметров на изолированных аортах не представляет трудности, в то время как в живом организме ни один из этих показателей не поддается измерению. Найденные параметры соответствуют аорте *при отсутствии внутреннего давления* — состояние, не имеющее места в живом организме. Таким образом, лучше всего получать грубые значения для E из данных относительно K .

Обстоятельства, затронутые в главе 13, касающиеся того, что кровеносные сосуды с различным радиусом и толщиной стенки будут иметь разные величины объемной упругости, даже если модуль Юнга эластомерного вещества их стенки одинаков, могут быть причиной значительного разброса индивидуальных значений K , что было приведено в качестве примера в табл. 9.1 и показано на рис. 12.1. Вполне вероятно, что величина E (или k), характеризующая материал стенки аорты, довольно постоянна для вида. Но видовое постоянство для r_0 и Δ_0 вряд ли следует ожидать. Размеры индивидуумов и их органов весьма различны внутри вида.

При возможности определить каким-либо способом Δ_0 и r_0 с достаточной точностью *in vivo* мы смогли бы проверить вышеприведенное предположение. Значение E , вычисленное из значительно разбросанных индивидуальных величин K , r_0 и Δ_0 , нельзя было бы считать константой. Мы полагаем, что разработка теории на более широком абстрактном уровне, как предполагалось в главе 6, привела бы, вероятно, к целому ряду других теоретических соотношений, которые могли бы служить методом вычисления индивидуальных значений r_0 и Δ_0 из количественных наблюдений за явлениями, до этого не принимавшимися во внимание.

С точки зрения механических свойств может показаться, что константа материала E (или k) является более важным показателем, чем объемная упругость K . Следовательно, желательно определять E не через K , а каким-либо другим способом.

Когда в упругой трубке появляется *местное* повышение давления, оно вызывает *местное* растяжение, которое распространяется по трубке почти так же, как местное нарушение водной поверхности. Еще в 1878 г. Моенс вывел эмпирическое выражение, определяющее скорость распространения такой «волны давления», используя различные константы, характеризующие трубку и жидкость. Через некоторое время формула эта была теоретически выведена Korteweg (1878) и много позже Каггеман (1952). Вывод Каггеман относительно прост; читатель, знакомый с математическим анализом, может обратиться к цитированной работе. Вышеупомянутая формула, однако, была выведена из предположения, что вязкость жидкости равна нулю. На самом деле для крови это условие не выполняется.

Если через c обозначить скорость распространения волны давления, через ρ плотность жидкости, и иметь в виду, что через Δ_0 , r_0 и E обозначены те же величины, что и прежде, то выражение Моенс—Korteweg—Каггеман будет выглядеть так:

$$c = \sqrt{\frac{E\Delta_0}{2r_0\rho}}. \quad 14.1$$

При выводе этого уравнения также принято, что E постоянна, другими словами, рассматривается случай линейной упругости.

Witzig (1914) и Karreman (1952) изучали влияние вязкости на величину c . Данные этой работы были представлены в более простой форме Morgan и Kiely (1952) (см. главу 6). Как уже отмечалось, наиболее исчерпывающее математическое решение проблемы было дано Womersley (1957). В его исследованиях принималось во внимание не только E , но и коэффициент Пуассона σ , характеризующий материал стенки. Womersley показал, что скорость c является функцией величины α , вид которой определяется следующим образом.

Если принять, что местное растяжение изменяется со временем как обычная синусоидальная или косинусоидальная функция с частотой ν циклов в секунду, через r_0 обозначить радиус трубки, через η вязкость и через ρ плотность жидкости, то мы получим:

$$\alpha = r_0 \sqrt{\frac{2\pi\nu\rho}{\eta}}. \quad 14.2$$

Величина α безразмерна. Согласно выражению 14.2 скорость c зависит от частоты волн давления. Более того, это выражение выполняется лишь для распространения растяжений, меняющихся во времени как синусоидальная функция. Однако любой другой вид синусоиды или косинусоиды давления, например, кривой, представленной на рис. 8.1, может быть выражен рядом Фурье, т. е. суммой бесконечного числа синусоидальных и косинусоидальных членов. Для любой из этих гармонических функций выполняется выражение 14.2.

Так как, однако, различные члены ряда Фурье изменяются с разной скоростью, то вид кривой давление—время с перемещением волны давления по трубке в целом будет изменяться.

В действительности ситуация не так сложна по следующей причине.

Нельзя получить в явном виде точное выражение для скорости c . Womersley, однако; показал, что с возрастанием α скорость стремится к выражению 14.1. Для правдоподобных значений Δ_0/r_0 и σ найдено, что выражение 14.1 выполняется вполне точно при $\alpha > 4$. Величина η для крови равна приблизительно 0,04; ρ — около $1 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$.

Аорта человека имеет радиус порядка 1,4 см. Частота основной гармоника волн давления имеет порядок 1 сек^{-1} . Тогда, согласно выражению 14.2, $\alpha \sim 60$. Следовательно, даже при $\nu = 1 \text{ сек}^{-1}$ уравнение 14.1 выполняется с достаточной точностью. Для более высоких значений частотных компонент пульсовой волны оно выполняется тем более.

Таким образом, используя простое выражение 14.1 или более точное уравнение Womersley, можно вычислить E через измеренную величину c , зная r_0 , Δ_0 и (для более точного выражения) η и σ . Скорость c можно измерить при помощи соответствующих приборов, например плетизмографа. Однако незнание других констант оставляет нас на прежнем

месте. У животных можно провести исследования на аорте, а после опыта забить животное и измерить r_0 и Δ_0 . При исследовании на людях эта трудность не устраняется. Это подтверждает одно из положений главы 6 о том, что любой трудности теории упругого резервуара соответствует трудность теории пульсовых волн.

Из уравнения 13.19 получаем:

$$E \Delta_0 = 2\pi r_0^3 l K. \quad 14.3$$

Подставляя это выражение в 14.1, находим:

$$c = \sqrt{\frac{\pi r_0^2 l K}{\rho}}, \quad 14.4$$

или, принимая во внимание выражение 13.4:

$$c = \sqrt{\frac{K V_0}{\rho}}. \quad 14.5$$

Это выражение, выведенное при помощи другого метода Bramwell и Hill в 1922 г., было использовано Hallock (1934) для исследования влияния возраста на объемную упругость аорты *in vivo*.

При помощи выражения 14.5 можно вычислить K , зная ρ , V_0 и c .

$$K = \frac{c^2 \rho}{V_0}. \quad 14.6$$

При помощи оптического приспособления, описанного Wiggers (1923), состоящего из оптической сегментной капсулы, скорость пульсовых волн определялась для различных возрастных групп как в аорте, так и в лучевой артерии.

Hallock, однако, не пытался вычислять K . Он ограничился лишь выводом о том, что c , а следовательно, и K увеличиваются с возрастом. Результаты его характеризуются примерно таким же весьма значительным разбросом индивидуальных значений c , как разброс значений K в главе 12 (рис. 12.1). Эти данные позволяют произвести грубую оценку K . Например, среднее значение c для возрастной группы 45 лет равно $7 \text{ м} \cdot \text{сек}^{-1} = 700 \text{ см} \cdot \text{сек}^{-1}$. При радиусе аорты, равном 1,4 см, находим $V_0 = 4\pi r_0^2 l = 6,25 \text{ см}^3$. Положив $\rho = 1 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ в выражении 14.6, находим $K = 1,4 \cdot 10^3 \text{ дин} \cdot \text{см}^{-5}$. Этот результат находится в неплохом согласии со значениями, приведенными в главах 9 и 12.

Другим подтверждением согласия теории и опыта являются данные, полученные King (1947), использовавшим эластомерную теорию аорталь-

ной стенки. Для эластомерной трубки King было найдено следующее выражение для скорости распространения волны c :

$$c^2 = \frac{A}{4\varphi} \left\{ \left[\frac{2Br}{r_0} - 1 \right] \left[\frac{P - P_0}{A} + \left(\frac{r_0}{r} \right)^{3/2} \right] + 3 \left(\frac{r_0}{r} \right)^{3/2} \right\}, \quad 14.7$$

где:

$$B = \frac{\beta u \operatorname{sh}^2 u}{\operatorname{sn}^2 u - u^2}; \quad u = -\mathcal{L}^{-1} \left(\frac{r}{r_0} \right). \quad 14.8$$

В вышеуказанных выражениях величины A , β и \mathcal{L} задаются соответственно выражениями 13.20, 13.21 и 13.22. Величины r_0 и P_0 имеют те же значения, что и в 13.21, а через P и r обозначены давление в аорте и соответствующий радиус. Скорость, таким образом, зависит от артериального давления.

Используя наиболее хорошо согласующиеся с теорией данные Hallock и Venson (1937), полученные на изолированных аортах представителей различных возрастных групп, King (1946) вычислил A и B для различных возрастных групп. Затем он вычислил c для всех групп при среднем давлении 100 мм рт. ст. Вычисленные величины согласуются в среднем с отклонением 5—10% со значениями c , измеренными Hallock (1934) для тех же групп.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г л а в а 15

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Введение. Математическая теория фармакологического действия является частью более общей математической теории метаболизма. Известно, что лекарственные препараты не являются обычными метаболитами, потребляемыми или продуцируемыми организмом. Однако непосредственно или опосредованно они в значительной мере влияют на метаболические процессы. Действие лекарственного препарата обычно состоит в участии в некоторых местных или общих процессах метаболизма. При введении препарата *per os* он всасывается в желудочно-кишечном тракте так же, как и любые вещества, входящие в состав пищи.

Подобно общей теории метаболизма, теория фармакологического действия имеет два важных аспекта. Первый касается распространения лекарственного препарата в организме, второй — истинной биохимической кинетики взаимодействия препарата с различными системами организма и механизма его обмена.

В свете вышесказанного очевидно, что некоторые математические аспекты фармакологического действия выходят за пре-

дела узкой области математической фармакологии и фактически являются аспектами общих процессов метаболизма. Мы коротко рассмотрим проблему распределения лекарственных препаратов и тем самым любых метаболитов. В этом направлении за последние два десятилетия было выполнено значительное число математических исследований. Настоящая работа выдвигает математические проблемы большой сложности и даже новизны. Основой ее по-прежнему в значительной мере являются теоретические, отчасти абстрактные положения. Очевидно, как было указано во введении, а также в конце главы 6, любое практическое применение может быть плодотворным только тогда, когда ему предшествует тщательное теоретическое исследование. Теория данного вопроса требует от читателя большей осведомленности в области математики, чем предполагается в этой книге. Глава 15 дает лишь общий обзор проблемы без рассмотрения математических деталей. Читателей, интересующихся этими деталями, мы отсылаем к оригинальным статьям (см. ниже).

Будучи ограниченными объемом книги, мы не вступаем ни в какие дискуссии относительно кинетики действия лекарственных препаратов. Интересующиеся этим вопросом могут обратиться к следующим работам: Johnson, Eyring и Kearns (1943); Johnson, Eyring и Polissar (1954); Yaegeг и Munson (1945); Landahl (1958). Среди прочих вопросов эти статьи рассматривают проблему взаимодействия лекарственных препаратов между собой, которое ведет к возрастанию их эффективности или к антагонизму.

В следующих главах мы приведем в элементарном виде несколько частных примеров математической теории фармакологического действия. Математический подход к этим примерам несколько груб, однако для практического применения они довольно удобны.

Распространение метаболитов в организме. Организм обладает необычайно гетерогенной структурой. В его состав входят различные типы тканей, содержащие внутри и снаружи разнообразные жидкости. Всякого рода метаболиты — обычные компоненты нормального обмена веществ или искусственно введенные лекарственные препараты — транспортируются по этим тканям и жидкостям, которые можно рассматривать как отдельные камеры организма. Простым примером системы из трех камер может служить система, состоящая из крови, внутриклеточной жидкости и клеток какой-то ткани, между которыми происходит обмен метаболитом. Общее число камер, на которое можно разделить организм, весьма велико. Кроме того, это деление в значительной степени произвольно, так как очень сильно зависит от степени точности, которая требуется в математическом описании. Поэтому, если нас удовлетворяет грубая оценка среднего содержания или концентрации метаболита в данном органе, теоретически мы можем рассматривать орган как отдельную камеру. Таким образом, мы объединяем клетки и внутриклеточную жидкость в одном поня-

тии «камера». При более точном описании внутриклеточная жидкость и клетки органа рассматриваются как две отдельные камеры. Для еще более точной теории нужно принимать во внимание, что орган может состоять из нескольких типов клеток. В этом случае, если в органе содержится n определенных типов клеток, мы рассматриваем $n+1$ камер (число типов клеток и внутриклеточная жидкость).

Рассмотрим систему из n камер. Пусть в обмен между камерами включено m различных метаболитов, причем эти метаболиты могут продуцироваться или потребляться в *некоторых* камерах. Обозначим через V_i объем i -ой камеры и через c_{ik} концентрацию k -го метаболита в i -ой камере. Тогда количество M_{ik} k -го метаболита в i -ой камере будет:

$$M_{ik} = c_{ik} V_i. \quad 15.1$$

Прямой транспорт посредством диффузии через пограничные мембраны от i -ой камеры к l -ой камере может осуществляться только тогда, когда эти камеры смежные. В этом случае приток k -го метаболита из l -ой камеры в i -ую камеру пропорционален разности концентраций $c_{lk} - c_{ik}$ (Rashevsky, 1960b, 1961). Точнее, приток пропорционален $c_{lk} - Kc_{ik}$, где K — коэффициент распределения. Если принять $K=1$, выражение не утратит своего общего характера. Если разность отрицательна ($c_{lk} < c_{ik}$), то метаболит переходит из камеры (i) в камеру (l) (отток). Если $c_{lk} > c_{ik}$, поток направлен из (l) в (i) (приток).

Необходимо отметить, что рассуждения, приведенные здесь, имеют смысл только для транспорта, осуществляющегося путем простой диффузии. В случае «активного транспорта» или при транспорте путем конвекции пропорциональность нарушается, и конечный результат выражается уравнениями другого вида.

Обозначим через $a_{k,il}$ коэффициент пропорциональности, который зависит от проницаемости мембраны, отделяющей камеру (i) от камеры (l) и от площади контактной поверхности двух камер. Уравнение потока в данном случае будет:

$$a_{k,il} (c_{lk} - c_{ik}). \quad 15.2$$

Если камеры (i) и (l) не смежные, то $a_{k,il} = 0$, т. е. поток отсутствует.

Общий приток и отток метаболита (k) в камере (i) и из нее равен сумме выражения 15.2, взятой для фиксированного i при всех значениях l за исключением i . Обозначим эту сумму следующим образом:

$$\sum a_{k,il} (c_{lk} - c_{ik}). \quad 15.3$$

Результирующий поток является входящим, если выражение 15.3 больше нуля, и выходящим, если оно меньше нуля.

Обозначим через q_{ik} скорость образования метаболита (k) в камере (i) в г/см³·сек. Вещество образуется, если $q_{ik} > 0$; при $q_{ik} < 0$ вещество потребляется (Rashevsky, 1960a, 1961). Общая скорость образования метаболита (k) в камере (i) выразится как $q_{ik} \cdot V_i$ г·сек⁻¹. Результирующая скорость изменения содержания M_{ik} , определяемая выражением 15.1, равна результирующей скорости образования метаболита плюс скорость потока. Таким образом, учитывая 15.3, получаем:

$$\frac{dM_{ik}}{dt} = \sum a_{k,il} (c_{lk} - c_{ik}) + q_{ik}V_i. \quad 15.4$$

Если как поток, представленный в виде суммы, так и скорость образования больше нуля, то $dM_{ik}/dt > 0$ и M_{ik} возрастает. M_{ik} убывает, если поток и скорость образования отрицательны. Если знаки двух названных величин различны, то знак dM_{ik}/dt зависит от знака всей правой части уравнения 15.4.

Так как $V_i = \text{const}$, то принимая во внимание выражение 15.1, находим $dM_{ik}/dt = V_i dc_{ik}/dt$. Принимая

$$\frac{a_{k,il}}{V_i} = \beta_{k,il}, \quad 15.5$$

мы можем переписать выражение 15.4 в следующем виде:

$$\frac{dc_{ik}}{dt} = \sum \beta_{k,il} (c_{lk} - c_{ik}) + q_{ik}, \quad 15.6$$

где суммирование снова производится по l .

Скорость образования q_{ik} всегда зависит от концентрации c_{ik} . Простейшим видом зависимости, которая может существовать между этими величинами, является пропорциональность. Обозначим через γ_{ik} коэффициент пропорциональности. Тогда:

$$q_{ik} = \gamma_{ik}c_{ik}. \quad 15.7$$

Кинетика лекарственных препаратов может зависеть не только от c_{ik} , но и от концентрации c'_{ik} вещества, являющегося предшественником метаболита (k). При превращениях или выделении лекарственного препарата скорость q_{ik} сохраняет зависимость от c_{ik} . В нашу задачу не входит рассмотрение этих деталей. Так как в выражении 15.6 суммирование не производится ни по i , ни по k , то сумму можно переписать таким образом:

$$\sum_{l \neq i} \beta_{k,il} c_{lk} - c_{ik} \sum_{l \neq i} \beta_{k,il}. \quad 15.8$$

Подставив обозначение 15.7 в уравнение 15.6 и полагая

$$\gamma_{ik} - \sum_{l=1} \beta_{k,il} = \beta_{k,il}, \quad 15.9$$

мы можем ввести в первую сумму выражения 15.8 член $\beta_{k,il} c_{ik}$, соответствующий $l=i$, и просуммировать по всем значениям l . Таким образом, получаем:

$$\frac{dc_{ik}}{dt} = \sum_{l=1}^m \beta_{k,il} c_{ik}. \quad 15.10$$

Суммирование теперь распространяется на все значения l ; $\beta_{k,il}$ задано формулой 15.9. Так как i принимает все значения от 1 до m , то выражение 15.10 является системой из m линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами $\beta_{k,il}$. Решение системы 15.10 в общем виде представляет собой сочетание экспоненциальных и синусоидальных членов. Точный вид решения зависит от совокупности значений коэффициентов $\beta_{k,il}$. Выше было отмечено, что эти коэффициенты зависят не только от величин различных камер и от их проницаемости, но и от геометрического взаиморасположения камер. Так, $\beta_{k,il}=0$, если две камеры (i) и (l) не являются смежными.

Основные свойства системы 15.10 и систем, ей подобных, с точки зрения их приложения в биологии были изучены Stephenson (1948, 1958, 1960a, 1960b), Hart (1955, 1957, 1958, 1960), Landahl (1954), Sheppard и Householder (1951), Rescigno (1954, 1956, 1960), Hearon (1961), Rescigno и Segre (1962), Segre (1962). В большинстве этих работ была показана эффективность использования так называемого преобразования Лапласа.

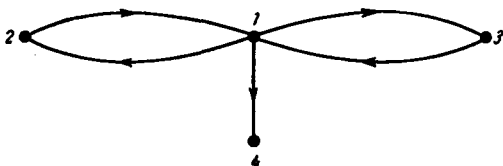


Рис. 15.1

На рис. 15.1 показано расположение камер, обозначенных точками, в виде так называемого ориентированного графа. По соединительным линиям можно судить о смежности камер и направлении потока метаболитов. Rescigno (1960) и Segre (1962) изучили методы сведения сложных схем к более простым и эквивалентным им видам.

Довольно часто процессы протекают более сложно, и тогда система обыкновенных дифференциальных уравнений является неадекватной для их описания. Камеры имеют конечные размеры, и в общем случае можно считать, что метаболит *входит* в камеру в каком-то определенном участке и *выходит* из нее в другом. Если участок входа достаточно удален от участка выхода, то молекулы, вошедшие в камеру к моменту времени t ,

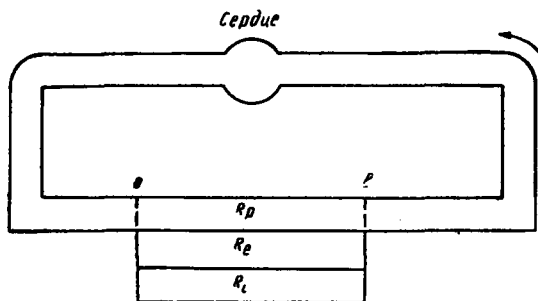


Рис. 15.2

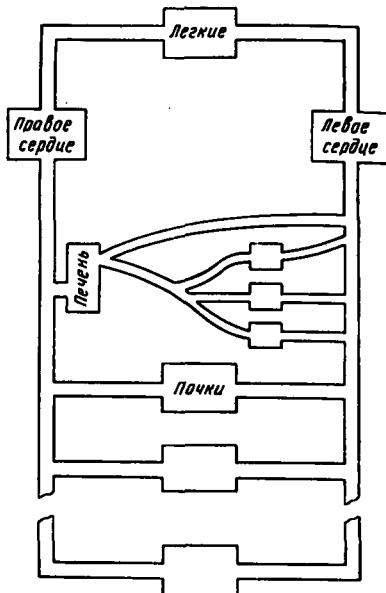


Рис. 15.3

выйдут из нее через определенный отрезок времени $\Delta_1 t$. Если эти молекулы попадают затем во вторую камеру, то приток их в эту камеру в момент времени t будет зависеть от притока в первую камеру в «предшествующий» момент времени $t - \Delta_1 t$.

Следовательно, поток метаболитов можно описать не системой дифференциальных уравнений, а так называемым интегральным уравнением (Branson, 1946, 1947; Stephenson, 1960a) в виде:

$$f_1(t) = \int_0^t f_2(t-\omega) w(\omega) d\omega, \quad 15.11$$

где: $f_1(t)$ и $f_2(t)$ являются известными функциями, а w — функцией неизвестной, определяемой из уравнения 15.11.

Более частный, хотя тоже достаточно схематичный случай изучали Bellman, Jacquez и Kalaba (1960), Jacquez, Bellman и Kalaba (1960) при исследовании математических аспектов химиотерапии. Первая статья этих авторов посвящена схематическому случаю «одного органа» (рис. 15.2). Во второй описана более сложная и потому более приближающаяся к действительности система (рис. 15.3). Математические описания обеих систем приводят к возникновению принципиально новых математических проблем.

Работы Bellman, Jacquez и Kalaba выполнены с чисто теоретических позиций и не имеют непосредственного практического выхода. Однако авторы совершенно справедливо отмечают (Bellman и др., 1960, стр. 197): «Всякое теоретическое исследование представляет собой попытку понять процесс в целом. Мы обращаемся к эксперименту, чтобы проверить различные гипотезы, и результаты дают нам возможность создать более сложные модели, ведущие к дальнейшим экспериментам».

Г л а в а 16

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОСТОЯННОЙ СКОРОСТЬЮ

Рассмотрим теперь случай, когда лекарственный препарат вводится внутривенно с постоянной скоростью. Пусть скорость введения будет v г·сек⁻¹ и общее количество лекарственного препарата в крови x . Введем следующее ограничение: предположим, что лекарственный препарат сосредоточивается только в какой-то определенной ткани, где и осуществляет свои функции. Пусть w — общее количество лекарственного препарата в ткани, V_2 — объем ткани и V_1 — объем крови. Тогда концентрация c_1 препарата в крови будет равна:

$$c_1 = \frac{x}{V_1} \quad 16.1$$

и концентрация его в ткани:

$$c_2 = \frac{w}{V_2} . \quad 16.2$$

Обозначим через x коэффициент распределения лекарственного препарата между кровью и тканью и через h проницаемость мембраны, отделяющей кровь от ткани. Тогда скорость проникновения из крови в ткань на квадратный сантиметр в секунду будет равна $h \cdot (c_1 - x c_2)$. Если $c_1 = x c_2$, то концентрации равновесны и поток через мембрану отсутствует. При общей площади мембраны S суммарный поток из крови в ткань в секунду выразится следующим образом:

$$Sh(c_1 - x c_2). \quad 16.3$$

Данная формула представляет собой выражение скорости перехода лекарственного препарата из крови в ткань. Однако, вообще говоря, лекарственный препарат может в крови подвергаться распаду. Рассмотрим простейший случай, считая, что скорость распада препарата пропорциональна его концентрации c_1 . Найдем скорость распада на кубический сантиметр в секунду. Обозначим через k' положительную постоянную; тогда скорость распада на кубический сантиметр в секунду будет $k'c_1$. Общая скорость исчезновения препарата из крови, обусловленная распадом, будет равна:

$$k'c_1V_1. \quad 16.4$$

Следовательно, общая скорость исчезновения препарата из крови выразится суммой 16.3 и 16.4. Общая скорость изменения dx/dt содержания лекарственного препарата в крови равна скорости введения v за вычетом общей скорости исчезновения. Таким образом,

$$\frac{dx}{dt} = v - Sh(c_1 - x c_2) - k'c_1V_1. \quad 16.5$$

Подставив в 16.5 выражения 16.1 и 16.2 для c_1 и c_2 , найдем:

$$\frac{dx}{dt} = v - Sh \left(\frac{x}{V_1} - x \frac{w}{V_2} \right) - k'x. \quad 16.6$$

Второй член правой части уравнения 16.6 можно переписать в следующем виде:

$$\frac{Sh}{V_1} \left(x - \frac{xV_1}{V_2} w \right). \quad 16.7$$

Введем следующие обозначения:

$$k = \frac{Sh}{V_1}; \quad \lambda = \frac{xV_1}{V_2} w; \quad 16.8$$

подставим их в 16.7 и заменим второй член правой части уравнения 16.6 полученным выражением. После этих преобразований уравнение 16.6 примет вид:

$$\frac{dx}{dt} = v - k(x - \lambda w) - k'x. \quad 16.9$$

Количество лекарственного препарата, поступающее в ткань, равно количеству его, исчезающему из крови, так как мы рассматриваем случай, когда препарат потребляется только одной тканью. Следовательно, это количество описывается выражением 16.3 или, исходя из 16.8, равно $k(x - \lambda w)$. Кроме того, в ткани препарат утилизируется и поэтому постепенно распадается. Следуя Gehlen (1933), мы рассмотрим случай, когда этот распад пропорционален концентрации c_2 препарата в ткани. Если k'' — положительная постоянная, то скорость распада в ткани в кубических сантиметрах может быть записана так: $k''c_2 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3} \cdot \text{сек}^{-1}$. Для всей ткани скорость распада будет равна $k''c_2 V_2 \text{ г} \cdot \text{сек}^{-1}$. Согласно 16.2, это выражение равно $k''w \text{ г} \cdot \text{сек}^{-1}$. Следовательно, общая скорость изменения dw/dt количества препарата в ткани будет равна:

$$\frac{dw}{dt} = k(x - \lambda w) - k''w. \quad 16.10$$

Система дифференциальных уравнений 16.9 и 16.10 может быть легко решена обычными методами, хотя полученное решение и будет несколько громоздким. Содержание препарата в крови и ткани, соответственно x и w , представлено в этом решении в виде функции времени t . В решение входят 4 константы: k , k' , k'' и λ . Так как решение это не представляет практического интереса, мы обратимся к рассмотрению частного случая, исследованного Gehlen, с точки зрения некоторых практических его приложений, сделанных Вессари (1946). Примем $k' = k''$. Это предположение вряд ли вероятно, однако оно дает возможность рассмотреть с достаточным приближением ситуацию, которую мы разберем в следующей главе. Если принять $k' = k'' = k_2$, то система уравнений 16.9 и 16.10 примет вид

$$\frac{dx}{dt} = v - k(x - \lambda w) - k_2 w; \quad 16.11$$

$$\frac{dw}{dt} = k(x - \lambda w) - k_2 w.$$

Сложив оба уравнения, получаем:

$$\frac{d(x+w)}{dt} = v - k_2(x+w). \quad 16.12$$

Умножая второе уравнение 16.11 на λ и вычитая полученное уравнение из первого, находим:

$$\frac{d(x - \lambda w)}{dt} = v - [(1 + \lambda)k + k_2](x - \lambda w). \quad 16.13$$

Для удобства принимаем

$$k_1 = (1 + \lambda)k, \quad 16.14$$

и вводим новые переменные:

$$z_1 = x + w; \quad z_2 = x - \lambda w. \quad 16.15$$

Тогда уравнение 16.12 принимает вид:

$$\frac{dz_1}{dt} = v - k_2 z_1. \quad 16.16$$

Когда введение препарата только начинается (т. е. при $t=0$), $x=w=0$. При таких начальных условиях интеграл уравнения 16.16 будет равен:

$$z_1 = \frac{v}{k_2}(1 - e^{-k_2 t}), \quad 16.17$$

что можно проверить непосредственным дифференцированием. Действительно, из 16.17 следует, что

$$\frac{dz_1}{dt} = v e^{-k_2 t}.$$

Но правая часть последнего равенства совпадает с величиной $v - k_2 z_1 = v - v + v e^{-k_2 t}$. Таким образом, решение 16.17 удовлетворяет уравнению 16.16. Из 16.17 следует также, что при $t=0$ $z_1=0$.

Уравнение 16.12 имеет тот же вид, что и уравнение 16.16. Используя уравнения 16.14 и 16.15, получим:

$$\frac{dz_2}{dt} = v - (k_1 + k_2)z_2. \quad 16.18$$

При $t=0$ $z_2 = x - \lambda w = 0$, так как $x=w=0$. Так же, как и раньше, находим решение уравнения 16.18:

$$z_2 = \frac{v}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}). \quad 16.19$$

Затем, заменив в выражениях 16.17 и 16.19 z_1 и z_2 на их обозначения 16.15, найдем:

$$x + w = \frac{v}{k_2}(1 - e^{-k_2 t});$$

$$x - \lambda w = \frac{v}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}). \quad 16.20$$

Вычитая второе уравнение 16.20 из первого и деля результат на $1+\lambda$, находим, что

$$w = \frac{v}{1+\lambda} \left[\frac{1}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) - \frac{1}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1+k_2)t}) \right]. \quad 16.21$$

Умножив первое уравнение 16.20 на λ , сложив его со вторым и затем умножив результат на $1+\lambda$, мы получим выражение:

$$x = \frac{v}{1+\lambda} \left[\frac{\lambda}{k_2} (1 - e^{-k_2 t}) + \frac{1}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1+k_2)t}) \right]. \quad 16.22$$

Мы представили, таким образом, x и w как функции t . В следующей главе мы рассмотрим некоторые случаи приложения уравнений 16.21 и 16.22, рассмотренные Вессаги (1946).

Г л а в а 17

ТЕОРИЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ПОСТОЯННОЙ СКОРОСТЬЮ И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

Из уравнения 16.21 следует, что при $t=0$ $w=0$. Это соответствует такому реальному случаю, когда введение начинают при $t=0$ с условием, что лекарственное вещество отсутствует в организме до введения. При t , стремящемся к бесконечности, w асимптотически стремится к постоянному значению:

$$w_{as} = \frac{v}{1+\lambda} \left[\frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right]. \quad 17.1$$

Чем больше скорость введения v , тем больше асимптотическое значение w_{as} . Первой производной выражения в скобках в 16.21 является функция

$$e^{-k_2 t} - e^{-(k_1+k_2)t}. \quad 17.2$$

Так как величины k_1 и k_2 положительны, то $k_1 + k_2 > k_2$. Следовательно, вторая (отрицательная) экспонента в 17.2 убывает быстрее первой. При $t=0$ эти функции равны соответственно $+1$ и -1 , и все выражение 17.2 обращается в 0.

При $t=\infty$ оно также равно нулю. Значения, принимаемые выражением 17.2 при $\infty > t > 0$, показаны на рис. 17.1. Ясно видно, что сумма двух экспонент остается положительной и имеет максимум.

Следовательно, выражение в скобках в 16.21 возрастает с течением времени сначала довольно быстро (первая производная возрастает), а затем все медленнее, так как стремится к постоянному значению. То же самое происходит с x . Так как w пропорциональна v , что можно видеть из выражения 16.21, то при возрастании v ординаты точек кривой зависимости w от t возрастают во столько же раз, что и v . Соответствующие кривые для различных значений v приведены на рис. 17.2 (при этом $v_1 < v_2 < v_3 < v_4$).

Действие лекарственного препарата может зависеть либо от кумулятивного эффекта, либо от мгновенных значений содержания или концентрации препарата (Gehlen, 1933). Изучение первого случая математически сложно и потому здесь не

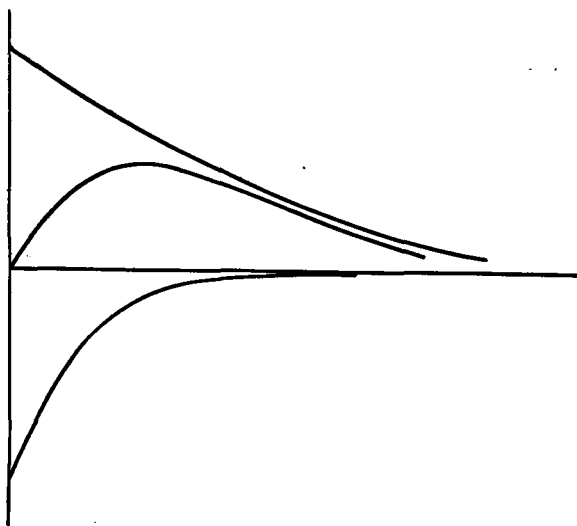


Рис. 17.1

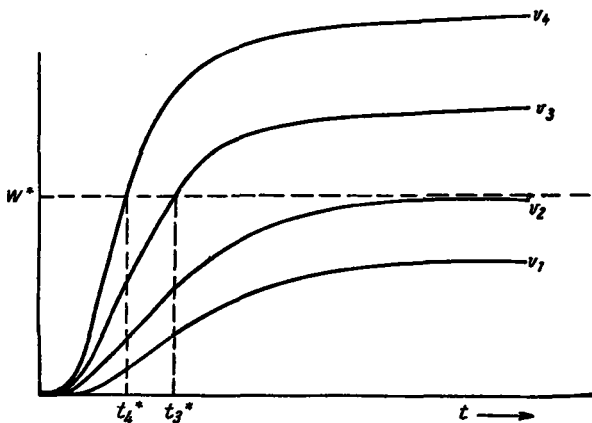


Рис. 17.2

приводится. Во втором случае лекарственный препарат оказывает наблюдаемое действие, когда его содержание или концентрация достигает или превышает некоторое пороговое значение w^* . Предположим, что действие препарата выразится в смерти организма. Тогда при $w \geq w^*$ организм погибнет. Если величина w_{as} , заданная выражением 17.1, меньше критического значения w^* , летального эффекта не будет вне зависимости от продолжительности введения препарата. В соответствии с формулой 17.1 последнее условие выражается следующим образом:

$$\frac{v}{1 + \lambda} \left(\frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right) < w^*, \quad 17.3$$

или

$$v < \frac{(1 + \lambda) w^*}{\frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_1 + k_2}} = v^*. \quad 17.4$$

Мы обозначили правую часть неравенства 17.4 через v^* . Если скорость введения v меньше, чем v^* , при любой продолжительности введения препарата w останется меньше w^* и летального эффекта не будет.

Этот случай показан на рис. 17.2 для $v = v_1$. Пунктиром показано летальное пороговое значение w^* . При $v = v^*$ w достигает w^* через бесконечно большое время. При $v > v^*$ w достигает w^* через некоторое конечное время t^* . На рис. 17.2 мы видим, что время t^* уменьшается при возрастании v . При неограниченном возрастании v t^* стремится к нулю. Построив кривую зависимости t^* от v , найдем, что при $v = v^*$ $t^* = \infty$, тогда как при $v > v^*$ t^* асимптотически стремится к нулю. Эта кривая, таким образом, имеет вид, представленный на рис. 17.3.

Рассмотрим теперь общую дозу D_T препарата, введенного в промежуток времени от $t = 0$ до $t = t^*$, в течение которого был достигнут летальный порог. Эта общая доза равна:

$$D_I = vt^*. \quad 17.5$$

Время t^* найдем, приравняв правую часть уравнения 16.21 к w^* . Таким образом, уравнение, определяющее t^* , имеет вид:

$$w^* = \frac{v}{1 + \lambda} \left[\frac{1}{k_2} (1 - e^{-k_2 t^*}) - \frac{1}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2) t^*}) \right]. \quad 17.6$$

Для данного порогового значения w^* это уравнение описывает t^* как функцию v или v как функцию t^* . Оно не может быть решено в явном виде для t^* , тогда как легко решается для v . Мы рассмотрим свойства величины $D_T = vt^*$, не решая уравнения 17.6. Это приведет нас к методу вычисления констант k_1 и k_2 из некоторых непосредственно наблюдаемых величин. Обозначим выражение в скобках в 17.6 через $f(t^*)$. Тогда:

$$w^* = \frac{vf(t^*)}{1 + \lambda}.$$

Разрешив это уравнение относительно v , получим:

$$v = \frac{(1 + \lambda) w^*}{f(t^*)}. \quad 17.7$$

Подставляя полученное значение в выражение 17.5, найдем, что:

$$D_T = (1 + \lambda) w^* \frac{t^*}{f(t^*)}. \quad 17.8$$

Покажем теперь, что выражение $t^*/f(t^*)$ имеет минимум при $t^* = t_m^*$. Обозначив производную от $f(t^*)$ через $f'(t^*)$, продифференцируем $t^*/f(t^*)$. Находим:

$$\frac{d}{dt^*} \left[\frac{t^*}{f(t^*)} \right] = \frac{f(t^*) - t^*f'(t^*)}{[f(t^*)]^2}. \quad 17.9$$

Если $t^*/f(t^*)$ имеет максимум или минимум, то в этой точке производная 17.9 обращается в нуль. Так как знаменатель дроби в правой части 17.9 всегда положителен, условием минимума или максимума будет равенство:

$$f(t^*) - t^*f'(t^*) = 0. \quad 17.10$$

Подставляя вместо $f(t^*)$ выражение в скобках из 17.6, дифференцируя и производя соответствующие преобразования, находим (см. приложение 10) следующее уравнение для t_m^* :

$$\frac{e^{(k_1+k_2)t_m^*} - 1}{e^{k_1 t_m^*} - 1} = \frac{k_1 + k_2}{k_2} e^{k_1 t_m^*} - (k_1 + k_2) t_m^* \frac{e^{k_1 t_m^*} - 1}{e^{k_1 t_m^*} - 1}. \quad 17.11$$

Можно показать, что корень уравнения 17.11 соответствует минимуму D_T . Вессаги (1946) графически решил уравнение 17.11 для различных значений k_1 и k_2 . Затем он пытался аппроксимировать аналитическое выражение для t_m^* , сравнивая его с графическим решением. Уравнение 17.11

легко решается с помощью счетно-решающих устройств, поэтому приближенные решения Вессаги мы обсуждать не будем.

Из рис. 17.3 видно, что каждому значению t^* соответствует некоторое значение v . Следовательно, t_m^* соответствует v_m . Уравнение, определяющее эту величину, может быть получено следующим образом. Как было указано выше, w асимптотически по времени стремится к летальной пороговому значению w^* при $v=v^*$. Поэтому, полагая в 17.3 $v=v^*$ и заменяя знак неравенства на знак равенства, получаем:

$$w^* = \frac{v^*}{1 + \lambda} \left(\frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right). \quad 17.12$$

Однако v^* есть не что иное, как минимальная летальная скорость введения. Ниже этой скорости не наблюдается никакого эффекта, при введении со скоростью, равной v^* или с несколько большей, летальный эффект неизбежен.

Из выражения 17.6 можно определить для любой величины v момент времени t^* , когда w становится равной w^* . Следовательно, если в выражении 17.6 положить t^* равным t_m^* , то, чтобы удовлетворять ему, v^* должна стать равной v_m , т. е. скорости введения, соответствующей продолжительности введения t_m^* . Обозначив выражение в скобках в 17.6 через $f(t^*)$, получим:

$$w^* = \frac{v_m}{1 + \lambda} f(t_m^*). \quad 17.13$$

Подставив вместо w^* правую часть равенства 17.12, найдем:

$$v^* \left(\frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right) = v_m f(t_m^*). \quad 17.14$$

v^* можно определить экспериментально как наименьшую скорость введения лекарственного вещества, при которой наблюдается летальный эффект. Полученное таким образом значение v^* не будет особенно точным, как и при любом определении пороговой величины, но может быть весьма полезным для практики. Если k_1 и k_2 известны, то в уравнениях 17.11 и 17.14 остаются только две неизвестные величины: t_m^* и v_m , и, наоборот, если найдены v_m и t_m^* , уравнения 17.11 и 17.14 легко могут быть решены относительно k_1 и k_2 .

Вессаги для подобных вычислений пользовался приближенным аналитическим методом. В связи с тем что уравнения такого рода решаются при помощи электронно-счетных устройств (см. выше), расчеты Вессаги здесь не приводятся.

Обратимся теперь к результатам, полученным Вессаги (1946), который использовал экспериментальные данные Matuda и др. по действию

введения препаратов наперстянки кошкам. Если на оси ординат откладывать минимальную летальную дозу (*dosis lethalis minima* — DLM), а на оси абсцисс — скорость введения v , то, как и следует из теории, полученная кривая будет иметь минимум (рис. 17.4). Точки на рис. 17.4 соответствуют экспериментальным данным Matuda и др. Для сравнения приведены данные Haskell и др. (кружки) и Rowntree и Macht (квадратики). Значение, соответствующее точке минимума кривой, есть v_m .

Для данной кривой $v = 1,96$ мг/кг в минуту. Отложим теперь на оси абсцисс время t^* , необходимое для наступления гибели животного при скорости введения v , а на оси ординат, как и прежде, DLM. На полученной кривой так же хорошо различим минимум при значении t^* , равном 200 минутам (рис. 17.5). Эта величина есть t_m^* .

После нахождения v_m и t_m^* таким способом k_1 и k_2 могут быть вычислены по уравнениям 17.11 и 17.14 ($k_1 = 0,0327$ мин⁻¹, $k_2 = 0,00295$ мин⁻¹).

Из выражения 16.17 видно, что k_2 является константой скорости реакции и характеризует скорость реакции распада вещества, считаемой мономолекулярной. Константа k_1 , с другой стороны, состоит из нескольких частей (см. 16.4). Она зависит как от константы k , определяемой поверхностью, объемом и проницаемостью органа (16.8), так и от коэффициента λ . Следовательно, если известна только величина k_1 , то k и λ не могут быть точно оценены.

Орган, в который поступает препарат, по структуре своей неоднороден. С точки зрения теории «камер», изложенной в главе 15, орган состоит по крайней мере из двух камер: клеток и межклеточной жидкости.

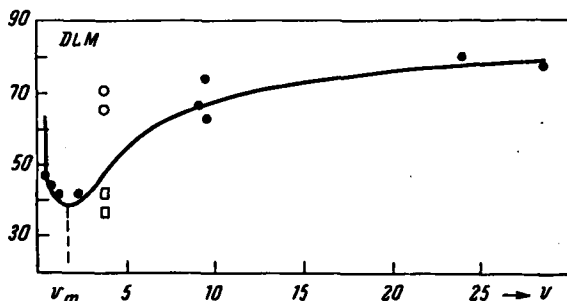


Рис. 17.4

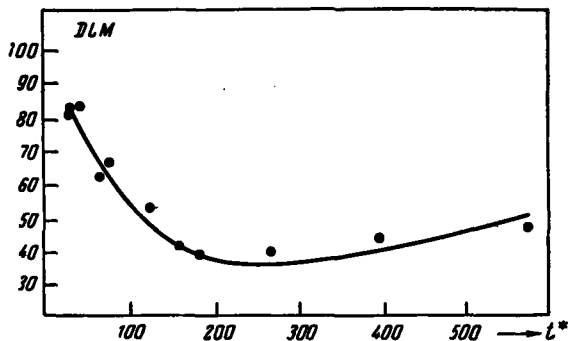


Рис. 17.5

Строго рассуждая, уравнения 16.6 и 16.10 следовало бы дополнить еще одним дифференциальным уравнением. Тогда одно уравнение описывало бы концентрацию препарата в крови, другое — его концентрацию в межклеточной жидкости, а третье — концентрацию препарата в клетках данного органа. Принимая допущения, аналогичные вышеприведенным, мы получим в этом случае линейную систему. Решение этой системы в математическом смысле не представляет особых трудностей, но будет, однако, весьма громоздким. В уравнениях 16.6 и 16.10 содержались две константы скорости k' и k'' . Для простоты было принято весьма неправдоподобное допущение, что $k' = k'' = k_2$. В только что предложенной системе из трех уравнений будут присутствовать три константы скорости и две константы, соответствующие k_1 .

Учитывая вышесказанное, мы должны рассматривать значение k_2 , вычисленное Вессаги, как среднее между константой, характерной для межклеточной жидкости и клеток органа, и константой, характерной для крови.

Для вычисления из экспериментальных данных констант скорости отдельно для крови, клеток и межклеточной жидкости потребуются более тонкие методы математического анализа. Тем не менее данная глава служит наглядным примером того, как математический подход может решить проблему определения биологически или даже клинически важных констант, не поддающихся непосредственному измерению. Скорость распада препарата можно определить *in vitro*, но нельзя безоговорочно допустить, что *in vivo* она будет такая же. В следующей главе та же проблема рассматривается в несколько ином аспекте.

Г л а в а 18

ВРЕМЯ РАСПАДА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

В главе 17 мы видели, что время распада лекарственного препарата в организме играет важную роль при определении эффективности и дозы препарата, а также некоторых других клинических показателей. В главе 15 было отмечено, что уменьшение концентрации препарата в каком-либо органе может быть связано либо с переносом в

другую камеру, либо с действительным химическим распадом. Далее мы рассмотрели простейший случай, приняв скорости обоих компонентов процесса уменьшения концентрации пропорциональными концентрации самого лекарственного вещества. В результате было получено, что концентрация препарата в органе уменьшается экспоненциально.

В более общем случае оба компонента могут иметь более сложный характер. Тогда зависимость концентрации лекарственного вещества в органе от времени будет представлена некоторой функцией $f(t)$, отличной от экспоненциальной. Если через c_0 обозначить концентрацию препарата в органе в начальный момент времени (возьмем $t=0$, т. е. начало координат), то для любого времени $t > 0$ концентрация c будет равна:

$$c_0 f(t).$$

если $f(0)=1$. При возрастании t $f(t)$ стремится к нулю. Вышеуказанные условия являются единственными ограничениями для функции $f(t)$. Вид $f(t)$ не всегда может быть найден даже из непосредственного биохимического анализа. Следуя Landahl (1946), в этой главе мы рассмотрим метод определения $f(t)$ из данных, полученных в обычных опытах, включающих наблюдение за действием лекарственных препаратов при специфических способах введения.

Как мы уже отмечали, индивидуальные различия в чувствительности к различным препаратам весьма велики. Вследствие этого практическое значение имеют лишь методы, основанные на средней статистической оценке реакции на введение препарата. Одна и та же доза D может привести к гибели некоторых животных, но не оказать летального действия на других животных, даже принадлежащих к той же популяции. На основании экспериментов с популяциями, состоящими из большого числа особей, мы можем, однако, достоверно определить дозу, смертельную, скажем, для 20% особей. Такая доза может быть названа $DL-20$. Для удобства в качестве единицы дозы можно произвольно выбрать дозу $DL-50$ и затем выражать все дозы в этих единицах. Единицу дозы обозначим через D .

Если откладывать на оси ординат долю погибших животных, выраженную в процентах (P), а на оси абсцисс дозу препарата, то будет получена эмпирическая кривая, аналогичная представленной на рис. 18.1. При $D=DL-50$ доля погибших животных равна 50%, при $D=0$ P также равно нулю. При $D \rightarrow \infty$ P стремится к величине 100%, т. е. введение достаточно большой дозы может привести к гибели практически всех особей данной популяции.

Заметим, что по отношению к средней точке $DL-50$ кривая несимметрична. Во-первых, P стремится асимптотически к 100% при $D \rightarrow \infty$ и равно нулю при $D=0$, откуда следует, что ось D оно достигает в конеч-

ной точке; во-вторых, справа от точки $DL-50$ кривая более пологая, чем слева.

Эмпирически найдено, что если построить график зависимости доли погибших особей не от дозы D , а от логарифма отношения, то кривая станет симметричной (рис. 18.2). По оси абсцисс отложены значения величины $y_1 = \lg(D/\bar{D})$. Ясно видно, что при $D=0$ $y_1 = -\infty$. Следовательно, при

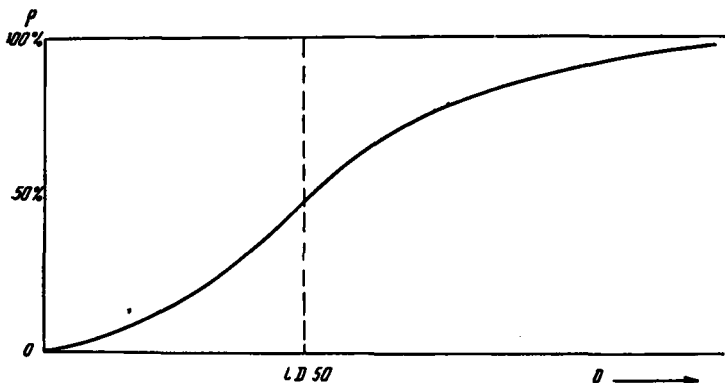


Рис. 18.1

$y_1 = -\infty$ P равно нулю и кривая достигает оси абсцисс асимптотически. Если обозначить через σ некоторую постоянную и пользоваться вместо единицы y_1 единицей $y = (1/\sigma)y_1$, т. е. если положить:

$$y = \frac{1}{\sigma} \lg(D/\bar{D}) = \frac{1}{\sigma} [\lg D - \lg \bar{D}] , \quad 18.1$$

то кривая сожмется или растянется в горизонтальном направлении, но сохранит симметричность. Важной особенностью этого метода построения кривой является то, что при переходе к системе координат (P, y) кривая принимает вид так называемого интеграла вероятности ошибки, используемого в теории ошибок и различных отраслях математической статистики. Эмпирически было найдено, что

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^D e^{-y^2/2\sigma^2} dy , \quad 18.2$$

где константа σ есть так называемое среднее квадратичное отклонение ошибки.

Соотношения, приведенные выше, не носят, однако, всеобщего характера. Иногда встречаются случаи, когда при медленном введении даже огромных доз препарата действие последнего не наблюдается. Следует однако, признать, что для большинства случаев уравнение 18.2 является справедливым.

Объяснения для эмпирически полученного выражения пока не найдено. Landahl (личное сообщение) предлагает следующую точку зрения. Электрические потенциалы тканей зависят от логарифма концентраций различных веществ. Если летальный эффект лекарственного препарата

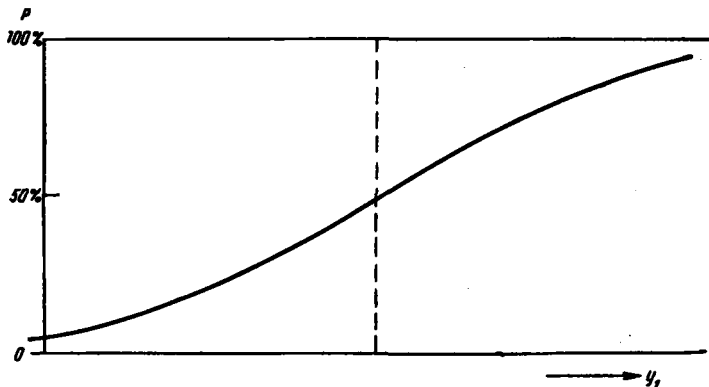


Рис. 18.2

связан с достижением мембранным потенциалом определенной критической величины, а распределение критических значений этого потенциала случайно, то связь между потенциалом и вероятностью P летального эффекта представляется в виде интеграла вероятности ошибки. Если же говорить не о потенциале, а о концентрации, то интеграл вероятности ошибки может быть получен лишь в том случае, если считать P функцией логарифма концентрации.

Каким бы ни был смысл эмпирического выражения 18.2, он дает нам способ определения функции распада $f(t)$. Пусть r и s — две доли, $0 < r < 1$ и $0 < s < 1$. Пусть животному или больному во время $t=0$ вводится доза $r\bar{D}$, а в некоторый фиксированный момент $t_1 > 0$ вводится другая доза $s\bar{D}$. Ко времени t_1 от первой дозы в организме остается лишь доля $r\bar{D}f(t_1)$. Если учесть вводимую в этот момент дозу $s\bar{D}$, то их сумма $r\bar{D}f(t_1) + s\bar{D}$ охарактеризует дозу, действующую на организм при $t=t_1$. Это справедливо лишь в том случае, когда кумулятивным действием первой дозы можно пренебречь, что накладывает на рассматриваемый метод определенные ограничения.

Используя величину y (выражение 18.1), получаем выражение для действующей дозы:

$$y = \frac{1}{\sigma} \lg \frac{r\bar{D} f(t_1) + s\bar{D}}{\bar{D}} = \frac{1}{\sigma} \lg [rf(t_1) + s]. \quad 18.3$$

Умножая обе части выражения 18.3 на σ , освобождаясь от логарифмов и решая уравнение относительно $f(t_1)$, находим:

$$f(t_1) = \frac{1}{r} 10^{\sigma y} - \frac{s}{r}. \quad 18.4$$

Выражение 18.4 может быть использовано следующим образом. Вводя ряду животных одной популяции препарат в дозе D и построив кривую зависимости $P(D)$ от y , мы можем найти значение σ , позволяющее описать $P(D)$ в виде, аналогичном выражению 18.2 (опыт I). Из этого опыта мы можем также определить $\bar{D} = DL-50$. Величина y представляет, как мы уже сказали, действующую дозу (в единицах y) после введения дозы $s\bar{D}$. Регистрируя относительное число животных, гибнущих после введения $r\bar{D}$ и $s\bar{D}$ (опыт II), мы можем получить значение y , соответствующее этому числу, по ранее полученной кривой. Это значение используется затем в выражении 18.4 для нахождения $f(t_1)$ при $t=t_1$. Проводя опыт II для различных значений t_1 , мы можем получить величину $f(t)$.

Если распад лекарственного препарата пропорционален его концентрации, то, обозначая через k некоторую постоянную, получаем:

$$\frac{dc}{dt} = -kt, \quad 18.5$$

откуда

$$c = c_0 e^{-kt}, \quad \text{или } f(t) = e^{-kt}. \quad 18.6$$

где c_0 есть значение c при $t=0$. В этом случае скорость распада характеризуется полупериодом существования препарата T , что является весьма удобным. Полупериод существования T определяется моментом, когда $c = \frac{1}{2}c_0$, или

$$e^{-kT} = \frac{1}{2}. \quad 18.7$$

Логарифмируя, получаем $kT = \ln 2$, или

$$T = \frac{1}{k} \ln 2. \quad 18.8$$

Следует подчеркнуть еще раз, что это является лишь одним из наиболее простых случаев. В более точной теории нам надлежало бы рассмотреть другие виды зависимости.

В выражении скорости распада можно перейти от основания e к основанию 2. Из равенства

$$e = 2^{\log_2 e} \quad 18.9$$

следует, что

$$e^{-kT} = 2^{-T k \log_2 e} \quad 18.10$$

Далее получаем:

$$(\log_2 e) (\ln 2) = \ln 2^{\log_2 e} = \ln e = 1. \quad 18.11$$

и

$$\log_2 e = \frac{1}{\ln 2}. \quad 18.12$$

Если в выражение полупериода существования 18.8 подставить выражение 18.12, то мы получим:

$$T = \frac{1}{k \log_2 e}. \quad 18.13$$

Подставляя затем полученное выражение в формулу 18.10, находим:

$$e^{-kt} = 2^{-t/T}. \quad 18.14$$

Из выражения 18.14 следует, что при $t = T 2^{-t/T} = \frac{1}{2}$.

Рассмотрим случай, когда $f(t) = 2^{-t/T}$, и положим в формуле 18.4 $r = s = \frac{2}{3}$. Тогда выражение 18.4 примет следующий вид:

$$2^{-t_1/T} = \frac{3}{2} \cdot 10^{-ay} - 1. \quad 18.15$$

Логарифмируя по основанию 2 и разрешая уравнение относительно T , получаем:

$$\frac{t_1}{T} = -\log_2 \left(\frac{3}{2} \cdot 10^{-ay} - 1 \right), \quad 18.16$$

или

$$T = \frac{t_1}{-\log_2 \left(\frac{3}{2} \cdot 10^{-ay} - 1 \right)}. \quad 18.17$$

В последнем выражении полупериод существования выражен через произвольно выбранное время t_1 (опыт II).

Если величина σ известна, то из выражения 18.2 можно определить $P(D)$ для всех значений σ , так как вид зависимости y от r , s и t_1 известен (выражение 18.3). Следовательно, представляется возможным проверить внутреннюю непротиворечивость теории и установить правильность принятого допущения.

Глава 19

ПОЛУПЕРИОД СУЩЕСТВОВАНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Лекарственный препарат, оказывающий лечебное действие на какой-либо орган, в слишком больших дозах иногда приводит к гибели организма, хотя летальный эффект может и не иметь связи с действием препарата на данный орган. Гибель организма может произойти в результате действия препарата на какой-либо другой орган. Как было рассмотрено выше (главы 15 и 17), общая скорость распада лекарственного препарата в различных органах может не совпадать, так как она зависит от оттока препарата из органа. Последняя величина в свою очередь связана с константами проницаемости и диффузии, которые имеют в различных органах разное значение. Для лечебного действия препарата так же характерны индивидуальные особенности, как и для летального эффекта. Для удобства оценки лечебного действия препарата в качестве единицы дозы можно использовать такую дозу, при которой терапевтический эффект наблюдается в 50% случаев ($DT-50$). Дозу эту обозначим через D' , а дозу $DL-50$, как и прежде, через \bar{D} . Очевидно, что для успешного применения препарата в терапевтических целях D' должно быть меньше \bar{D} , или $D'/\bar{D} < 1$. В противном случае препарат будет оказывать в большем числе случаев не терапевтическое, а нежелательное летальное действие.

Отношение $I = \bar{D}/D'$ назовем *терапевтическим показателем* лекарственного вещества. При $I=1$ применение препарата нецелесообразно (летальная доза равна терапевтической). Показатель I изменяется от нуля до бесконечности, чем больше его значение, тем более ценен препарат для клиницистов. Вполне логичным было бы обозначение терапевтического показателя и через $(\bar{D}/D') - 1$. При $D' = \bar{D}$ эта величина равна нулю, и препарат не может быть использован в практике. При возрастании \bar{D}/D'

эта величина также стремится к бесконечности. Однако, следуя Landahl (1946), в этой главе мы будем пользоваться величиной $I = \bar{D}/D'$.

Как указано в начале этой главы, скорости распада лекарственного препарата в различных органах обычно не совпадают. Так как терапевтический и летальный эффекты могут осуществляться в двух различных органах, то и полупериод существования препарата T , существенный для летального эффекта, может отличаться от полупериода его существования T' для терапевтического действия.

Рассмотрим случай, когда скорость распада стоит в показателе степени (18.14). Пусть лекарственный препарат вводится в организм равными дозами n раз через равные промежутки времени Δ . Пусть каждая доза, выражаемая в единицах \bar{D} , будет равна D/\bar{D} .

Тогда в момент, непосредственно следующий за моментом n -ого введения, количество препарата в органе, ответственном за летальный эффект, будет равно дозе D/\bar{D} , соответствующей n -ому введению, плюс количеству препарата $(D/\bar{D})2^{-\Delta/T}$, оставшемуся в органе после $(n-1)$ -ого введения, плюс количеству $(D/\bar{D})2^{-2\Delta/T}$, оставшемуся после $(n-2)$ -ого введения, и т. д. Таким образом, общее содержание препарата в органе после n -ого введения будет равно:

$$\begin{aligned} E_L &= \frac{D}{\bar{D}} + \frac{D}{\bar{D}} 2^{-\Delta/T} + \frac{D}{\bar{D}} 2^{-2\Delta/T} + \dots + \frac{D}{\bar{D}} 2^{-(n-1)\Delta/T} = \\ &= \frac{D}{\bar{D}} (1 + 2^{-\Delta/T} + \dots + 2^{-(n-1)\Delta/T}). \end{aligned} \quad 19.1$$

Выражение в скобках есть сумма геометрической прогрессии из n членов со знаменателем, равным $2^{-\Delta/T}$. Сумма эта равна:

$$\frac{1 - 2^{-n\Delta/T}}{1 - 2^{-\Delta/T}},$$

и потому выражение для E_L можно записать в следующем виде:

$$E_L = \frac{D(1 - 2^{-n\Delta/T})}{\bar{D}(1 - 2^{-\Delta/T})}. \quad 19.2$$

Заменяя в выражении 19.2 T на T' и \bar{D} на D' , находим, что действующая доза в органе, ответственном за терапевтическое действие препарата, после n -ого введения равна:

$$E_L = \frac{D(1 - 2^{-n\Delta/T'})}{D'(1 - 2^{-\Delta/T'})}. \quad 19.3$$

Если рассматривать, как и прежде, случай, когда препарат не обладает кумулятивным действием, то можно сказать, что после n -ого введения в организме развиваются такие процессы, которые протекали бы после «однократного» введения дозы E_L . Так как за единицу измерения дозы принята $DL-50$, то, если E_L оказывается равной $DL-50$, это и соответствует единичной дозе. Следовательно, $DL-50$, или единичная доза для совокупности n введений, отличается от единичной дозы \bar{D} n -кратного введения.

Чтобы выразить $\bar{D}_n = DL-50$ для последовательного n -кратного введения через $\bar{D} = DL-50$ однократного введения, положим $E_L = 1$ и решим уравнение относительно \bar{D}_n . Получаем:

$$\bar{D}_n = \frac{\bar{D} (1 - 2^{-\Delta/T})}{(1 - 2^{-(n-1)\Delta/T})}. \quad 19.4$$

Соответственно, для органа, ответственного за терапевтическое действие, находим:

$$D'_n = \frac{D' (1 - 2^{-\Delta/T'})}{1 - 2^{-(n-1)\Delta/T'}}. \quad 19.5$$

Терапевтическим показателем лекарственного препарата при условии однократного его введения, по определению, является $I = \bar{D}/D'$. В случае n введений через равные интервалы Δ терапевтический показатель равен $I = \bar{D}_n/D'_n$. Следовательно, отношение $R = I_n/I$ равно:

$$\frac{I_n}{I} = \frac{\bar{D}_n D'}{D'_n \bar{D}}. \quad 19.6$$

Используя выражение 19.4 и 19.5, находим:

$$R_n = \frac{(1 - 2^{-\Delta/T}) (1 - 2^{-(n-1)\Delta/T'})}{(1 - 2^{-\Delta/T'}) (1 - 2^{-(n-1)\Delta/T})}. \quad 19.7$$

При $n \rightarrow \infty$ члены $2^{-(n-1)\Delta/T}$ и $2^{-(n-1)\Delta/T'}$ стремятся к нулю. Тогда для очень больших значений n получаем выражение:

$$R_\infty = \frac{1 - 2^{-\Delta/T}}{1 - 2^{-\Delta/T'}}. \quad 19.8$$

Величину R_{∞} можно назвать относительным терапевтическим показателем. Терапевтический показатель I (однократное введение) может быть определен из опыта. Методом, описанным в главе 18, можно определить и полупериоды существования T и T' . Зная I , T и T' , можно вычислить относительный терапевтический показатель для n введений, пользуясь выражением 19.7 или в частном случае

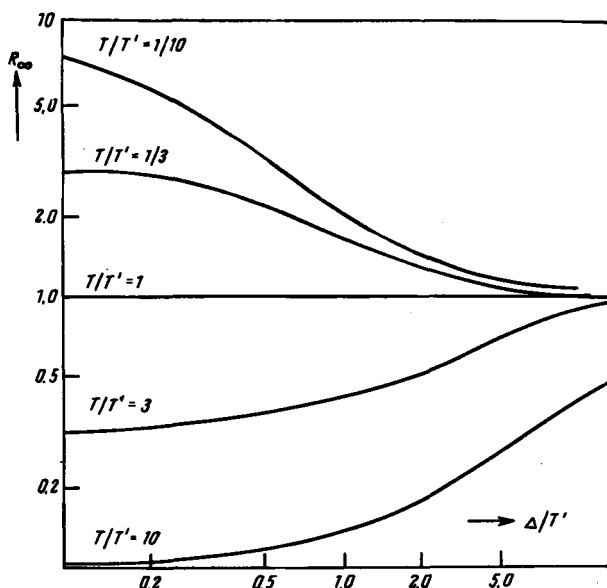


Рис. 19.1

(для очень больших значений) выражением 19.8. Если известен терапевтический показатель R_n , то абсолютный терапевтический показатель I_n (для n введений) можно вычислить по следующему выражению:

$$R_n = \frac{I_n}{I}, \quad \text{или } I_n = IR_n. \quad 19.9$$

На рис. 19.1 показано изменение R_{∞} (вычисленного методом, приведенным выше) в зависимости от отношения Δ/T' для различных значений T/T' . Случай $\Delta=0$ ($\Delta/T'=0$) соответствует непрерывному введению препарата. Таким образом, на рис. 19.1 представлены значения R_{∞} для непрерывного введения и для различных величин T/T' .

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Г л а в а 20

ПЕРИОДИЧНОСТЬ В ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Если отклонить маятник от вертикального положения равновесия и затем отпустить его, то маятник будет колебаться около положения равновесия. Физической причиной этих колебаний является инерция, которая выводит маятник из положения равновесия после его достижения. Затухание колебаний происходит вследствие трения маятника в точке подвеса и о воздух.

С математической точки зрения появление колебаний вызвано тем, что уравнение движения маятника содержит в себе вторую производную пути по времени, а также тем, что вторая производная синусоидальной и косинусоидальной функций есть соответственно синусоидальная и косинусоидальная функции. Верность вышеизложенного принципа можно обосновать следующим рассуждением.

Для малых смещений s сила f , стремящаяся вернуть маятник к положению равновесия, пропорциональна смещению s . Если k есть множитель пропорциональности, то

$$f = - ks. \quad 20.1$$

Знак минус показывает, что сила действует в направлении, обратном направлению смещения. Если m есть масса маятни-

ка, то сила f по второму закону Ньютона равна m , умноженному на ускорение d^2s/dt^2 , т. е.

$$m \frac{d^2s}{dt^2} = -ks, \quad 20.2$$

или

$$\frac{d^2s}{dt^2} = -\frac{k}{m}s. \quad 20.3$$

Полученному уравнению удовлетворяет функция, определяемая следующим выражением:

$$s = A \sin \sqrt{\frac{k}{m}} t, \quad 20.4$$

где A есть постоянная интегрирования. В самом деле, вторая производная от s равна:

$$-A \frac{k}{m} \sin \sqrt{\frac{k}{m}} t,$$

или, другими словами, $-(k/m)s$, как того требует уравнение 20.3. Выражение $s = A \cos \sqrt{k/m} t$ также удовлетворяет уравнению 20.3. Как синусоидальная, так и косинусоидальная функции описывают колебательное движение.

В некоем воображаемом случае, когда сила пропорциональна не ускорению, а скорости ds/dt , колебания не возникнут. Уравнение движения будет отличаться от уравнения 20.3:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{k}{m}s. \quad 20.5$$

Решение этого уравнения таково:

$$s = Ae^{-(k/m)t}. \quad 20.6$$

Таким образом, независимо от величины A , которая равна значению s при $t=0$, функция s будет уменьшаться с увеличением t , асимптотически стремясь к нулю. В то время как уравнение второго порядка имеет периодическое колебательное решение, уравнение первого порядка его не имеет.

Дифференциальные уравнения, описывающие химическую кинетику и диффузию, содержат производные первого порядка по времени. Концентрация s определенного вещества может определять либо скорость обра-

зования или распада данного вещества, либо скорость образования или распада другого вещества. Предположим, что концентрация c вещества в равновесном состоянии равна c_0 . При нарушении равновесия концентрация c может принять значения выше или ниже c_0 . Введем обозначение:

$$c_0 - c = c_1. \quad 20.7$$

Величина c_1 может быть положительной или отрицательной.

Если системы стабильны, то для положительных значений c_1 ($c < c_0$) скорость образования вещества будет отрицательна, и c будет уменьшаться; для отрицательных значений скорость образования вещества будет положительной, и c будет увеличиваться. Скорость образования dc/dt является некоторой функцией от c_1 . Для небольших смещений она описывается линейной функцией $k_1 c_1$, т. е.

$$\frac{dc_1}{dt} = -k_1 c_1, \quad 20.8$$

имеющей тот же вид, что и уравнение 20.5, решением которого является показательная функция. В общем случае скорость dc_1/dt может быть некоторой функцией $F(c_1)$ от c_1 , и мы получим:

$$\frac{dc_1}{dt} = -F(c_1). \quad 20.9$$

За исключением случая, когда функция $F(c_1)$ сама является периодической (что едва ли имеет физический смысл), уравнение 20.9 не имеет периодических решений. c_1 стремится асимптотически к нулю при $F(c_1) > 0$, а c стремится к c_0 .

Таким образом, в химической реакции, скорость которой определяется концентрацией одного из реагирующих веществ, не может появиться никаких периодических колебаний. Периодичность, как мы заметили, имеет место лишь тогда, когда в уравнение входит вторая производная. В химической кинетике вторые производные обычно не фигурируют.

Вернемся теперь к уравнению 20.3. Введем новую переменную:

$$q = \frac{ds}{dt}. \quad 20.10$$

Тогда $d^2s/dt^2 = dq/dt$, и уравнение 20.3 формально можно записать в виде системы двух уравнений первого порядка с зависимыми переменными q и s :

$$\begin{aligned} \frac{dq}{dt} &= -\frac{k}{m} s, \\ \frac{ds}{dt} &= q. \end{aligned} \quad 20.11$$

Эта система из двух уравнений первого порядка имеет периодическое решение, так как она эквивалентна простому уравнению второго порядка 20.3. Дифференцируя второе уравнение по t и подставляя его в первое, получаем уравнение 20.3. Это лишь частный пример общей теории, утверждающей, что любая система, состоящая из n дифференциальных уравнений первого порядка, может быть представлена в виде одного уравнения n -ого порядка, и наоборот.

Но представим себе химическую систему, в которой скорость образования и распада одного вещества является функцией концентрации других веществ. Для скорости реакции мы получим дифференциальное уравнение первого порядка. При участии в реакции двух веществ мы получим систему из двух дифференциальных уравнений первого порядка. Но, как мы видели, такая система *может* дать периодическое решение. Следовательно, вообще можно ожидать, что в некоторых химических системах, где образуются или вступают в реакцию два или более веществ, концентрации могут колебаться во времени и могут наблюдаться явления периодичности.

Это подтверждается рядом исследований. Однако здесь мы встречаемся с новыми трудностями. Уравнение 20.2, описывающее движение маятника, линейно. Как само s , так и его производная входят в уравнение первой степени. Если через A_1 , B_1 , A_2 и B_2 обозначить четыре константы, каждая из которых может быть больше или меньше нуля, то в простейшем случае линейные уравнения первого порядка для двух переменных x и y будет иметь следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= A_1x + B_1y; \\ \frac{dy}{dt} &= A_2x + B_2y. \end{aligned} \quad 20.12$$

Такая система уравнений в действительности имеет решения, периодические во времени. Но это справедливо лишь для

$$A_1 + B_2 = 0; \quad A_1B_2 - B_1A_2 > 0 \quad 20.13$$

(приложение 11).

Неравенство 20.13 не накладывает никаких слишком жестких условий; напротив, равенство $A_1 + B_2 = 0$ является чрезвычайно ограничительным. До тех пор пока оно не выполняется *строго*, колебания будут затухать. Даже если $A_1 + B_2$ незначительно меньше нуля, колебания будут затухающими, и их амплитуда уменьшится до нуля. Такая система не сможет оставаться постоянно в состоянии колебания. С другой стороны, если $A_1 + B_2$ даже незначительно больше нуля, амплитуда колебаний будет беспрестанно увеличиваться. Такая система существовать не может.

Константы A и B определяют действие переменных x и y , соответственно, на скорость dx/dt . Если через x и y в биохимической системе выражены концентрации веществ, то A_1 и B_2 представляют собой коэффициенты скоростей реакций. Нет ничего невозможного в том, что они могут точно удовлетворять равенству 20.13. Но вероятность этого бесконечно мала¹.

В случае движения маятника колебания также затухают. Это, однако, обусловлено добавочным членом, который следует ввести в уравнение 20.2 для выражения сил сопротивления. Идеальный маятник с законом движения, описываемым уравнением 20.2, колебался бы бесконечно. Но даже идеальная химическая система, описываемая уравнениями 20.12, не смогла бы колебаться бесконечно, если бы не выполнялось равенство 20.13.

В биологических системах наблюдается целый ряд непрерывных колебательных явлений (например, менструальный цикл). Вышеуказанные трудности усложняют их объяснение посредством биохимической кинетики. В действительности, положение вещей не столь печально. Перечисленные трудности возникают лишь в случае линейности уравнений. В целом биохимические взаимодействия не являются линейными. Для малых значений переменных в ряде случаев они вполне могут быть аппроксимированы линейными уравнениями. Найдено, что, как правило (но не всегда), системы дифференциальных уравнений первого порядка обладают периодическими незатухающими решениями. Хотя эти решения не представляют собой обычную синусоидальную или косинусоидальную функцию, но все же они описывают процессы с постоянной периодичностью. Условия существования такой постоянной периодичности выражаются для нелинейных систем *неравенствами*, которым должны удовлетворять определенные коэффициенты; следовательно, эти условия являются, вообще говоря, физически осуществимыми.

¹ В данном случае мы пользуемся терминологией Анри Пуанкаре и считаем вероятность бесконечно малой, а не нулевой. Вероятность события определяется как отношение числа ситуаций, в которых событие может произойти, к общему числу ситуаций. По этому определению, нулевая вероятность означает *неосуществимость*, *физическую невозможность* события. В данном случае равенство $A_1 + B_2 = 0$ может выполняться и является физически возможным, хотя в практическом смысле вероятность его равна нулю.

РОЛЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОДИЧЕСКИХ ПСИХОЗАХ

Хорошо известно, что нарушение функций эндокринной системы может привести к функциональным нарушениям центральной нервной системы и, следовательно, к различного рода психическим расстройствам. Примером могут служить умственная отсталость и психические расстройства в сочетании с недостаточностью щитовидной железы в период менопаузы или во время других фаз менструального цикла (Benedek и Rubenstein, 1942). Истинный механизм влияния эндокринной системы на центральную нервную систему до сих пор неизвестен. Однако этот факт сам по себе не является удивительным в свете того, что секреты эндокринных желез регулируют целый ряд важных биологических или, точнее, биохимических функций. Весьма вероятно, что изменение метаболических процессов в головном мозге, изменение содержания различных веществ, влияющих на проводимость синапсов, являются отражением эндокринных нарушений. Изменение проводимости синапсов, с другой стороны, приводит к различным функциональным нарушениям. Эту проблему мы затронем в следующем разделе, при рассмотрении центральной нервной системы. Здесь мы остановимся на участии эндокринной системы в формировании некоторых психических расстройств.

Для биолога-математика среди многочисленных умственных расстройств особый интерес представляет одно. Речь идет о периодически рецидивирующем кататоническом синдроме. Два факта указывают на определенную связь его с эндокринной системой. Во-первых, Gjessing (1932, 1935, 1938, 1939, 1953) обнаружил, что введение тиреоидного гормона «особым способом» часто приводит к благоприятным результатам и на длительное время предотвращает рецидивы.

Во-вторых, Gjessing обнаружил, что периодичность болезни сопровождается ритмическими изменениями основного обмена. «Особый способ» введения гормона состоит главным образом в установлении времени введения. Гормон следует вводить во время определенной фазы циклического процесса, и хорошие результаты могут быть получены лишь в этом случае. Введение гормона в другое время может привести к неблагоприятным последствиям.

Аналогичные наблюдения приводят Gornall и др. (1954), Danziger и Kindwall (1954), Bonkalo и др. (1955). Следует указать также на следующие работы: Harwick и Stokes (1941), Ashby (1952), Rowntree и Key (1952).

Такие наблюдения привели Danziger и Elmergreen (1954) к мысли о том, что ритмичность периодической кататонии связана с постоянной периодичностью функционирования эндокринной системы. В главе 20 мы видели, что в физико-химических или биологических системах, поведение которых описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, как правило, имеет место незатухающая периодичность.

При рассмотрении теории Danziger и Elmergreen следует иметь в виду два обстоятельства. Во-первых, модель Danziger и Elmergreen, как любая математическая модель, содержит целый ряд преднамеренных упрощений. Периодический кататонический синдром рассматривается как форма проявления шизофрении. Нарушения, приводящие к развитию этой болезни, могут состоять из гораздо большего числа факторов, чем нарушение эндокринного равновесия (Apter, 1954). Во-вторых, при общей многочисленности случаев шизофрении число клинически ясно разграниченных случаев периодически рецидивирующей кататонии весьма мало. Gjessing (там же) приводит всего несколько случаев. Gornall и др. (1953) приводят три случая. В докладе на Международном психиатрическом конгрессе (Цюрих, 1957) Gornall и др. рассматривают еще 5 случаев. Danziger и Elmergreen (1958) приводят один случай. В дальнейшем Danziger наблюдал еще 2 больных (личное сообщение). Хотя в большинстве случаев лечение тиреоидным гормоном и было успешным, окончательные выводы делать преждевременно, так как число больных, подвергнутых такому лечению, было незначительным. Несмотря на все вышеуказанные замечания, теория Danziger и Elmergreen, излагаемая в этой и следующей главах, заслуживает внимания. Она не только дает естественное объяснение действия тиреоидного гормона, но и предполагает модификацию метода Gjessing, уже оправдавшую себя в ряде случаев. Медицинское значение таких исследований вряд ли можно отрицать.

Сложность биохимических взаимодействий в эндокринной системе грандиозна. Уже известны десятки гормонов, и постоянно открывают все новые гормоны, которые либо прямо, либо через посредников взаимодействуют друг с другом. Математическое описание всех сложных взаимодействий внутри эндокринной системы было бы столь же трудно, а может быть и более трудно, чем описание всей суммы взаимодействий между планетами и их спутниками или всех астероидов солнечной системы. Математическое решение астрономической задачи вырисовывалось этап за этапом последовательными приближениями. Вначале была создана детальная и строгая теория движения отдельных планет вокруг Солнца без учета воздействия других планет. Затем было введено возмущающее влияние других планет, одной за другой, в порядке их важности.

Аналогичным образом исследовалась и эндокринная система. Ввиду указаний Gjessing на участие щитовидной железы в развитии периодической кататонии вначале изучалась деятельность именно этой железы. Од-

нако, как мы видели в предыдущей главе, неугасающая периодичность возможна лишь в том случае, когда два вещества реагируют между собой нелинейно. Следовательно, если наблюдаемая периодичность в изменении основного обмена обусловлена периодичностью образования тиреоидного гормона, последняя в свою очередь должна быть связана с взаимодействием щитовидной железы по крайней мере еще с одной железой. Наиболее естественным объектом, на который следует обратить внимание при изучении такого взаимодействия, является передняя доля гипофиза и в особенности образование в последней тиреотропного гормона. Эти математические исследования Danziger и Elmergreen, однако, являются частным случаем более общего математического изучения эндокринной системы (Danziger и Elmergreen, 1956, 1957). Известно, что тиреотропный гормон стимулирует синтез тиреоидного гормона, а тиреоидный гормон тормозит образование тиреотропина. В то же время оба гормона подвергаются постоянному разрушению, что требует непрерывной секреции их соответствующей железой. Наиболее вероятным является предположение о том, что в отсутствие тиреоидного гормона тиреотропин синтезируется с некоторой постоянной скоростью и разрушается пропорционально собственной концентрации p . Если концентрация тиреоидного гормона равна θ , то опять-таки проще всего предположить, что скорость образования тиреотропина уменьшается на величину, пропорциональную θ . Обозначая через c , g и h коэффициенты пропорциональности и принимая линейность для всех переменных, скорость образования тиреотропина dp/dt можно выразить как функцию p и θ :

$$\frac{dp}{dt} = c - h\theta - gp. \quad 21.1$$

Относительно действия p на скорость увеличения θ проще всего предположить, что оно опять-таки пропорционально p . Снова примем, что θ уменьшается со скоростью, пропорциональной θ . Тогда, обозначая через a и b два других коэффициента, образование тиреоидного гормона мы можем описать таким образом:

$$\frac{d\theta}{dt} = ap - b\theta. \quad 21.2$$

Система уравнений 21.1 и 21.2 линейна и потому не может привести к незатухающим колебаниям θ или p . Однако, как мы увидим в следующей главе, условие $c - h\theta \geq 0$, наложенное на функцию θ , делает систему нелинейной.

В оригинальной работе Danziger и Elmergreen вид влияния тиреоидного гормона на выделение тиреотропина и действия тиреотропина на продукцию тиреоидного гормона принимается несколько отличным от вышеприведенного. Они рассматривают случай, когда как стимулирую-

щее, так и тормозящее действие следует изотерме Langmuir (1916). Обозначая через k_1 , k_2 , m_1 и n_1 четыре различных константы, вместо уравнений 21.2 и 21.1 они приводят следующие:

$$\frac{dp}{dt} = c - \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta} - gp; \quad 21.3$$

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} - b\theta. \quad 21.4$$

Когда θ мало, второй член в правой части уравнения 21.3 становится равным $k_1 m_1 \theta$, а при малых значениях p первый член правой части уравнения 21.4 становится равным $k_2 n_1 p$. Положим $k_1 m_1 = h$ и $k_2 n_1 = a$. Мы видим, что при достаточно малых значениях θ и p система уравнений 21.3 и 21.4 сводится к уравнениям 21.1 и 21.2.

Итак, перед нами нелинейная система дифференциальных уравнений 21.3 и 21.4. Исследование этой системы (приложение 12) показывает, однако, что, несмотря на нелинейность, система имеет только *затухающие* периодические решения. Таким образом, эта модель слишком проста и не может объяснить незатухающих колебаний концентрации тиреоидного гормона при периодической кататонии, на которые ясно указывают колебания основного обмена.

Тем не менее даже эта неудовлетворительная модель объясняет один важный факт, отмеченный Gjessing. Как показано в приложении 12, при введении достаточного количества тиреоидного гормона система 21.3 — 21.4 вообще не имеет колебательных решений. Из приложения 12 также ясно видно, что наиболее важно в данном случае правильно выбрать время введения гормона. Если решением уравнений 21.3—21.4 является затухающая колебательная функция, то θ будет испытывать периодические флюктуации. Если ввести гормон, когда θ будет максимальным, то мы не достигнем желаемой цели, «выстрелим вхолостую». Даже если изменения, вызванные этим холостым выстрелом, исчезнут плавно, тем не менее в первый момент содержание тиреоидного гормона в организме будет слишком высоким. Таким образом, тиреоидный гормон следует вводить в тот промежуток времени, когда θ мало. Согласно Danziger и Kindwall (1953), вышеуказанной опасностью можно пренебречь, если вводить тиреоидный гормон, увеличивая дозу постепенно.

Как ни интересны эти результаты, невозможность получения устойчивых колебаний из простой модели делает ее неприемлемой. В следующей главе мы рассмотрим более точно описывающую реальные процессы теорию, предложенную Danziger и Elmergreen. Модель эта приводит к желаемым результатам, а также к весьма интересным для клиницистов рекомендациям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГИПОФИЗА И ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО ПРОЦЕССА

Упрощенная модель взаимодействия гормонов щитовидной железы и гипофиза, рассмотренная в предыдущей главе, не может объяснить устойчивой периодичности процесса. В дальнейшем Danziger и Elmergreen предложили более сложную, а потому, вероятно, и несколько более близкую к реальным процессам модель. На основании экспериментов Vanderlaan и Greer (1950), Ghosh, Woodbury и Sayers (1951), Danziger и Elmergreen приняли допущение, что тиреотропин стимулирует синтез гормона щитовидной железы не прямо, как того требует уравнение 21.2, а через фермент-интермедиат, который катализирует синтез тиреоидного гормона. Для нас не важны ни название фермента, ни механизм катализируемой им реакции. Danziger и Elmergreen предположили, что фермент этот представляет собой оксидоредуктазу, окисляющую йод-ион до I_2 перед включением последнего в молекулу тиреоидного гормона. Такая гипотеза давала объяснение фактам, полученным в вышеуказанных экспериментальных работах (Vanderlaan и Greer, 1950; Ghosh и др., 1951), относительно того, что щитовидная железа гипофизэктомированных крыс была не способна усваивать радиоактивный йод. Способность усваивать йод восстанавливалась при введении тиреотропина.

Если с биологической точки зрения Danziger и Elmergreen усложняли модель, то математическое описание ее было в некотором смысле упрощено. Во-первых, предположим, что скорость образования θ линейно зависит от концентрации фермента E . Далее они вводят удобную аппроксимацию для функции $f(\theta)$:

$$f(\theta) = \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta} \quad 22.1$$

которая содержится в правой части уравнения 21.3 и характеризует влияние θ на увеличение p . Графически $f(\theta)$ показана на рис. 22.1 (сплошная линия). Danziger и Elmergreen аппроксимируют ее посредством линии, изображенной на рис. 22.1 пунктиром, т. е. заменяют кривую отрезками двух прямых. Можно показать (приложение 13), что эта аппроксимация не влияет на основные выводы.

Если асимптотическое значение $f(\theta)$, равное k_1 (легко видеть, что $\lim_{\theta \rightarrow \infty} f(\theta) = k_1$), больше c , то при достаточно больших значениях θ процесс синтеза тиреотропина в передней доле гипофиза не только будет заторможен, но и перейдет в свою противоположность — скорость образования тиреотропина $c - h\theta$ станет отрицательной. С биологической точки зрения это выглядит крайне неправдоподобно. Можно избежать такого положения, приняв асимптотическое значение $f(\theta)$ равным c : $k_1 = c$. В этом случае для достаточно больших значений θ прирост p стремится к нулю

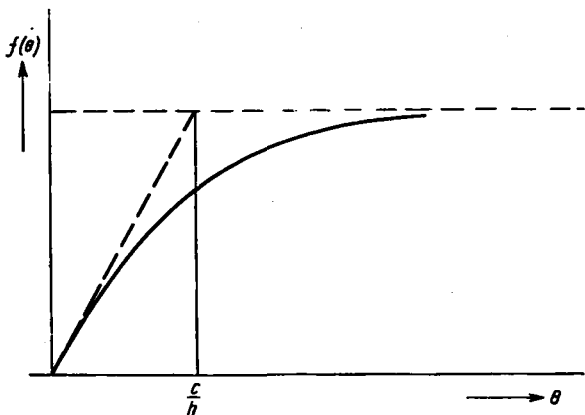


Рис. 22.1

при $t \rightarrow \infty$ (это видно из уравнения $dp/dt = -gp$, приближенно выполненного для достаточно больших θ в силу сделанного допущения).

На рис. 22.1 угловой коэффициент наклонной пунктирной прямой (касательной к графику $f(\theta)$ в точке $\theta = 0$) равен k_1 $m_1 = h$, и потому эта прямая достигнет асимптотического значения функции $f(\theta)$, равного $k_1 = c$, при $\theta = c/h$.

Уравнение 21.3 сохраняется в новой модели,

разумеется, с соответствующими изменениями. Перепишем это уравнение, заменив в его правой части $f(\theta)$ функцией $h\theta$ при $\theta \leq c/h$ и постоянной величиной c при $\theta > c/h$:

$$\frac{dp}{dt} = c - h\theta - gp, \quad (\theta \leq c/h).$$

$$\frac{dp}{dt} = -gp, \quad (\theta > c/h).$$

22.2

Следует подчеркнуть, что тем самым мы не вводим в рассмотрение принципиально новое дифференциальное уравнение. Дело ограничивается лишь тем, что уравнение линеаризуется, т. е. нелинейное выражение заменяется близким линейным, без чего решение дифференциального уравнения было бы затруднительным или даже невозможным. Выражения 22.2 представляют собой одно дифференциальное уравнение, выписанное отдельно для двух различных областей изменения переменной θ . В связи с этим оба уравнения обозначены одним и тем же номером 22.2.

Обозначая через E концентрацию гипотетического фермента, а через k и m — две константы, а также принимая, что фермент образуется со скоростью mp , пропорциональной концентрации тиреотропина p , и разрушается со скоростью kE , получаем новое уравнение:

$$\frac{dE}{dt} = mp - kE. \quad 22.3$$

Теперь вместо уравнения 21.4 мы имеем уравнение:

$$\frac{d\theta}{dt} = aE - b\theta. \quad 22.4$$

Рассматривая общий случай с учетом экзогенного тиреоидного гормона, вводимого со скоростью R , в правую часть уравнения 22.4 вводим член R . Система уравнений изменяется следующим образом:

$$\frac{dp}{dt} = c - h\theta - gp, \quad \left(\theta < \frac{c}{h}\right);$$

$$\frac{dp}{dt} = -gp, \quad \left(\theta \geq \frac{c}{h}\right); \quad 22.5$$

$$\frac{dE}{dt} = mp - kE; \quad 22.6$$

$$\frac{d\theta}{dt} = aE - b\theta + R. \quad 22.7$$

$R=0$, если экзогенного тиреоидного гормона в организм не поступает.

Анализ уравнений (см. приложение 13) показывает, что при $R=0$ система либо находится в состоянии устойчивого равновесия, характеризуемого постоянными значениями θ_s , p_s , E_s величин θ , p и E , либо значения θ , p и E устойчиво колеблются вокруг значений θ_s , p_s и E_s .

Устойчивое положение равновесия имеет место, если константа

$$K = \frac{ahm}{bgk} \quad 22.8$$

мала. Если K больше некоторого критического значения K^* , зависящего от b , k , g , но не зависящего от a , h , m (см. приложение 13), то система переходит в состояние устойчивого колебания. Для малых значений K при любом отклонении от устойчивого состояния (θ_s , p_s , E_s) система стремится возвратиться к нему либо монотонно, либо посредством затухающих колебаний. Для значений $K > K^*$ любое бесконечно малое отклонение θ , p и E от θ_s , p_s и E_s приведет к возникновению устойчивых колебаний неопределенной длительности. Амплитуда колебаний определяется константами, входящими в уравнения 22.5—22.7.

Если периодическая кататония отражает устойчивые колебания, совершающиеся в системе гормонов щитовидной железы и гипофиза, как предположили вначале Danziger и Elmergreen, то для возникновения болезни необходимо патологическое увеличение констант a , h , m или чрезмерное уменьшение констант b , q , k . Первые три константы могут быть названы «константами чувствительности». В самом деле, константа a определяет чувствительность образования тиреоидного гормона к присутствию катализатора. Чем больше a , тем ощутимей воздействие E на скорость образования θ (уравнение 22.7). Соответственно m , согласно уравнению 22.6, отражает чувствительность образования фермента к присутствию тиреотропина. Из уравнения 22.5 видно, что h характеризует чувствительность образования тиреотропина к тормозящему действию тиреоидного гормона.

С другой стороны, константы b , g , k в знаменателе выражения 22.8 характеризуют скорости распада тиреоидного гормона, тиреотропина и фермента соответственно, в связи с чем они могут быть названы «константами дезактивации».

Таким образом, согласно этой теории, условием периодичности, как, например, в случае периодически рецидивирующей кататонии, является возрастание величин констант чувствительности или уменьшение констант дезактивации, или совокупность обоих явлений. Причины патологического изменения этих констант нам неизвестны. Некоторые варианты объяснения этого явления будут рассмотрены в следующей главе.

При $R=0$ и $K < K^*$ значения θ_s , p_s и E_s для устойчивого равновесия можно найти, положив все производные по времени в системе уравнений 22.5—22.7 равными нулю. Так как в норме тиреоидный гормон выделяется непрерывно, то следует признать, что $\theta < c/h$, и использовать первое из уравнений, обозначенных номером 22.5. Мы получим:

$$c - h\theta_s - gp_s = 0; \quad 22.9$$

$$mp_s - kE_s = 0; \quad 22.10$$

$$aE_s - b\theta_s = 0. \quad 22.11$$

Из уравнения 22.10 получаем:

$$E_s = \frac{m}{k} p_s, \quad 22.12$$

а из уравнения 22.9:

$$\theta_s = \frac{a}{b} E_s. \quad 22.13$$

Подставляя выражение 22.12 в выражение 22.13, находим:

$$\theta_s = \frac{am}{bk} p_s, \text{ или } p_s = \frac{bk}{am} \theta_s.$$

Подставляя полученные выражения в уравнение 22.9 и решая его относительно θ_s , получаем:

$$\theta_s = \frac{c}{h + \frac{gbk}{am}}. \quad 22.14$$

Так как все константы больше нуля, то $\theta_s < c/h$, как и предполагалось.

Используя выражение 22.8, можно записать выражение 22.14 в следующем виде:

$$\theta_s = \frac{c}{h} \frac{K}{1+K}. \quad 22.15$$

Аналогично находим p_s :

$$p_s = \frac{c}{g} \frac{1}{1+K} \quad 22.16$$

и E_s :

$$E_s = \frac{mc}{kg} \frac{1}{1+K}. \quad 22.17$$

Полученные выражения соответствуют уровню образования тиреоидного гормона, тиреотропина и фермента, соответственно, в норме.

Если система находится в состоянии устойчивого равновесия, то для достаточно малых смещений уравнения, описывающие систему, будут линейными. Изучение поведения системы в состоянии равновесия или в непосредственной близости от него сводится в этом случае к линейной задаче. Такое рассмотрение может быть принято для эндокринной системы (Roston, 1960); однако в случае устойчивых колебаний с конечной амплитудой, как в нашем примере, нелинейными членами пренебрегать нельзя (Rapport, 1952).

Гипофизэктомия приводит к тому, что константа c в первом уравнении 22.5 становится равной нулю, так как тиреотропин больше не выделяется. Согласно выражениям 22.15 и 22.16, это должно повлечь за собой прекращение синтеза тиреотропина и тиреоидного гормона. Если же удалена щитовидная железа и $R=0$, то константа a в уравнении 22.7 становится равной 0. Выработка тиреоидного гормона прекратится вне зависимости от величины E . Если сам фермент образуется в щитовидной железе, как предположили Danziger и Elmergreen, то при удалении железы E также станет равным нулю. Уравнение 22.7 примет вид:

$$\frac{d\theta}{dt} = -b\theta. \quad 22.18$$

Решая это уравнение с начальным условием θ_s , получаем:

$$\theta = \theta_s e^{-bt}. \quad 22.19$$

Уровень θ падает до нуля. Уравнение 22.5 принимает вид:

$$\frac{dp}{dt} = c - gp. \quad 22.20$$

При $gp < c$ p растет, стремясь асимптотически к $p = c/g$. При этом значении p $dp/dt = 0$. При $gp > c$ p убывает до достижения значения p , опять-таки равного c/g , характеризующего уровень синтеза тиреотропина у животного с удаленной щитовидной железой.

Согласно Danziger и Elmergreen (1956), избыточную выработку тиреотропина и тиреоидного гормона, наблюдаемую при тиреотоксикозе, следует связывать с патологически высокими значениями c/h и c/g , имея в виду выражения 22.15 и 22.16. Тиреоидэктомия приведет к уменьшению θ . Однако, как мы только что видели, p станет равным c/g и будет превышать p_s , заданное выражением 22.16 (следует помнить, что $K > 0$). Следовательно, при тиреоидэктомии будет наблюдаться снижение выработки тиреоидного гормона и увеличение выделения тиреотропина. В связи с этим тиреоидэктомия снимет лишь часть симптомов тиреотоксикоза (Danziger и Elmergreen, 1956, стр. 5). Более эффективной мерой при лечении тиреотоксикоза является полное удаление щитовидной железы с последующим введением тиреоидного гормона в количестве, необходимом для поддержания величины p на определенном уровне (Danziger и Elmergreen, там же).

Теперь выясним, как усложненная модель объясняет наблюдения Gjessing относительно терапевтической эффективности введения тиреоидного гормона при периодической кататонии, когда $K = K^*$. Уравнения 22.5—22.7 справедливы для любых значений K . Примем $R > 0$ в уравнении 22.7. При достаточно большом значении R скорость образования тиреоидного гормона $d\theta/dt$ может стать сколько угодно большой, а $\theta > c/h$. В этом случае второе уравнение 22.5 показывает, что p падает до нуля экспоненциально, в результате чего образования фермента не происходит и уровень содержания в организме тиреоидного гормона будет определяться лишь поступлением его извне (R). Система уравнений 22.5—22.7 принимает следующий вид:

$$\frac{dp}{dt} = -gp; \quad 22.21$$

$$\frac{dE}{dt} = mp - kE; \quad 22.22$$

$$\frac{d\theta}{dt} = R - b\theta. \quad 22.23$$

Первые два уравнения имеют решения, стремящиеся к нулю, а уравнение 22.23, имеющие тот же вид, что и 22.20, указывает, что θ будет

приближаться к устойчивому значению $\theta = R/b$. Больному необходимо вводить тиреоидный гормон все время, даже после исчезновения признаков заболевания. Устойчивой периодичности не возникает.

Опять-таки, как и в главе 21, при введении большой дозы тиреоидного гормона больному рецидивирующей кататонией возможен опасный холостой выстрел, если θ застигнута в период максимума. В связи с этим Gjessing считает необходимым установление момента минимума основного обмена, что может быть осуществлено при помощи предварительных наблюдений за больным. Тиреоидный гормон следует вводить только в этот период. Danziger и Kindwall (1953) обнаружили, что эту трудность можно обойти, если начинать введение гормона с малых доз (R мало) в любой период болезни и увеличивать R постепенно.

Однако модель, рассмотренная в этой главе, приводит к другой весьма многообещающей возможности. Если ингибировать фермент-интермедиат, то его действие в уравнении 22.7 будет снято. При полном торможении $a=0$, K станет достаточно малым, и устойчивые колебания исчезнут. Но даже и частичное ингибирование энзима существенно уменьшает первый член уравнения 22.5, и это позволяет пользоваться большими величинами R без риска. Danziger и Elmergreen (1958) полагают, что вещества, вызывающие зоб (струмогены), могут служить ингибиторами фермента. Для подтверждения этого предположения Danziger и Elmergreen (1954) вводили больному пропилтиоурацил, который является типичным струмогеном, до инъекций тиреоидного гормона. В таких условиях введение гормона может проводиться в любой период болезни (Danziger и Elmergreen, 1958). Danziger (личное сообщение) испытал этот метод в целом ряде случаев и получил хорошие результаты.

Надежные практические выводы не могут быть сделаны до тех пор, пока не будет изучено значительное число случаев. Однако на примере теории, изложенной в этой главе, мы видим, как может помочь клиницисту отвлеченная теория. В данном случае мы имеем дело с предсказанием типа В (см. Введение), хотя, конечно, это предсказание относительно действия веществ и указания их структуры не является столь эффективным и важным, как предсказания типа В в физических науках.

Если причина периодической кататонии заключена в высоком значении K , то может возникнуть вопрос о возможности активного воздействия на эту величину и уменьшения ее соответствующими лечебными мерами. Ответ на этот вопрос мы рассмотрим в следующей главе.

Следует заметить, что независимо от того, в каком виде теория периодичности в эндокринной системе будет применена для лечения психических нарушений, тот же подход в целом можно использовать для изучения такого явления, как менструальный цикл. В этом случае признаком болезни будет служить, наоборот, нарушение периодичности. Понимание причин такого нарушения будет иметь важное практическое значение.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ЭНДОКРИННЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Если в смысле практического применения теория Danziger и Elmergreen, рассмотренная в предыдущей главе, является весьма многообещающей, то к теоретической основе этих рассуждений могут быть предъявлены серьезные претензии. Уравнения 21.3—21.4 и 22.5 — 22.7 описывают цепь реакций, происходящих в гомогенной системе, тогда как в действительности система является гетерогенной. Компоненты реакции, характеризующиеся величинами p , θ и E , образуются в разных частях организма и разносятся по организму кровью. В связи с этим вид уравнений, а следовательно, и выводы могут отличаться от вышеприведенных. Рассмотрим вначале более простой случай, описываемый уравнениями 21.3 и 21.4.

Прежде чем анализировать эти уравнения, избавимся от нелинейности уравнения 21.3 и предположим, что в уравнении 21.4 образование θ описывается линейной функцией от p . Тогда вместо 21.3 и 21.4 мы приходим к следующим уравнениям:

$$\frac{dp}{dt} = c - h\theta - gp, \quad (\theta < c/h); \quad 23.1$$

$$\frac{dp}{dt} = -gp, \quad (\theta > c/h);$$

$$\frac{d\theta}{dt} = ap - b\theta + R. \quad 23.2$$

Методом, использованным в приложении 13, можно показать, что для $R=0$ решением данной системы уравнений является только затухающая периодическая функция. Соображение, которым мы руководствовались при выборе этой более простой системы, станут ясны читателю в ходе изложения.

Тиреотропный гормон образуется в клетках гипофиза. Для простоты рассмотрим лишь N_p клеток, каждая из которых омывается кровью. Хотя такое изложение и является крайне упрощенным, нам кажется, что на дальних подступах им вполне можно воспользоваться. При большей точности следовало бы учесть и влияние межклеточной жидкости.

Аналогичные рассуждения приложим и к щитовидной железе, число клеток которой мы обозначим через N_θ . Для дальнейших операций примем, что объем крови, циркулирующей в организме, постоянен и равен V_k .

В общем случае средняя концентрация (\bar{c}) вещества, синтезируемого в клетке или потребляемого ею со скоростью q на единичный объем и содержащегося в окружающей среде в концентрации c_0 , описывается следующим уравнением (Rashevsky, 1960a):

$$\frac{d\bar{c}}{dt} = q - \frac{\bar{c} - c_0}{\Lambda}, \quad 23.3$$

где Λ есть функция формы и размеров клетки, клеточной проницаемости для данного вещества и коэффициента диффузии внутри клетки и в окружающей среде. Так как для крови характерно значительное перемешивание, то коэффициент диффузии для окружающей среды можно считать бесконечно большим. Заметим, что для конечного размера клетки $\Lambda = 0$ лишь в том случае, если коэффициенты диффузии и проницаемость бесконечно велики. Пользуясь обозначениями символической логики и считая, как сказано, внешний коэффициент диффузии бесконечно большим, записываем:

$$\Lambda = 0 \equiv (h = \infty) \cdot (D = \infty). \quad 23.4$$

Прежде чем продолжать изложение, нам следует разобрать более подробно механизм действия тиреотропина на синтез тиреоидного гормона и торможение последним синтеза тиреотропина. Если предположить, что природа этих явлений чисто каталитическая, т. е. что тиреоидный гормон вызывает торможение синтеза тиреотропина, время от времени поступая в клетки гипофиза, то концентрация тиреоидного гормона в клетках гипофиза несколько не отличается от его концентрации в крови, обозначаемой через θ_k . Таким образом

$$\theta_p = \theta_k. \quad 23.5$$

Соответственно, если тиреотропин воздействует на синтез тиреоидного гормона лишь как катализатор, то концентрация p_0 тиреотропина в клетках щитовидной железы и его концентрация в крови p_k равны между собой:

$$p_0 = p_k. \quad 23.6$$

С другой стороны, если при синтезе тиреоидного гормона потребляется тиреотропин, а при торможении синтеза тиреотропина усваивается тиреоидный гормон, то равенства 23.5 и 23.6 несправедливы. Для описания процессов в таком случае, как будет показано ниже, используется большее число переменных величин и уравнений. Для простоты примем допущение о чисто каталитической природе действия тиреотропина и тиреоидного гормона.

В этом случае мы оперируем четырьмя переменными: \bar{p} — концентрация тиреотропина в клетках гипофиза, $\bar{\theta}$ — концентрация тиреоидного гормона в клетках щитовидной железы, p_k и θ_k — концентрации соответствующих гормонов в крови. Имея в виду равенство 23.5 и уравнение 21.3 для скорости образования тиреотропина, получаем выражение:

$$q_p = F(\theta_k) - g_p, \quad 23.7$$

где $F(\theta) = c - h\theta$ для $\theta \leq c/h$, и $F(\theta) = 0$ для $\theta > c/h$.

Далее, обозначая значение Λ при концентрации тиреотропина, равной p , через Λ_p , из уравнения 23.3 получаем:

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = F(\theta_k) - g\bar{p} - \frac{\bar{p} - p_k}{\Lambda_p}. \quad 23.8$$

Последний член в правой части уравнения 23.8 характеризует средний отток тиреотропина на единицу объема секретирующей клетки. Если через V_p обозначить объем клетки, то общий отток гормона в кровь равен:

$$\frac{N_p V_p (\bar{p} - p_k)}{\Lambda_p}. \quad 23.9$$

До тех пор пока тиреоидный гормон и тиреотропин не взаимодействуют, скорости их распада в кровяном русле соответственно равны $-g p_k$ и $-b \theta_k$ на единицу объема, что в пересчете на общий объем крови для p_k составит $-V_k g p_k$. С другой стороны, выражение 23.9 характеризует общее поступление тиреотропина из гипофиза в кровь. Таким образом, изменение общего содержания тиреотропина в крови будет равно:

$$V_k \frac{d p_k}{dt} = \frac{N_p V_p (\bar{p} - p_k)}{\Lambda_p} - V_k g p_k, \quad 23.10$$

или

$$\frac{d p_k}{dt} = \frac{N_p V_p}{V_k \Lambda_p} \bar{p} - \frac{N_p V_p + V_k \Lambda_p g}{V_k \Lambda_p} p_k. \quad 23.11$$

Теми же рассуждениями получаем из уравнения 21.4:

$$\frac{d\bar{\theta}}{dt} = a p_k - b \bar{\theta} + R - \frac{\bar{\theta} - \theta_k}{\Lambda_\theta}, \quad 23.12$$

а для $d\bar{\theta}_k/dt$ находим:

$$\frac{d\bar{\theta}_k}{dt} = \frac{N_\theta V_\theta}{V_k \Lambda_\theta} \bar{\theta} - \frac{N_\theta V_\theta + V_k b \Lambda_\theta}{V_k \Lambda_\theta} \theta_k. \quad 23.13$$

Положим:

$$A = g + \frac{1}{\Lambda_p}; \quad B = \frac{N_p V_p}{V_k \Lambda_p}; \quad C = \frac{N_p V_p + V_k \Lambda_p g}{V_k \Lambda_p}; \quad 23.14$$

$$D = b + \frac{1}{\Lambda_\theta}; \quad G = \frac{N_\theta V_\theta}{V_k \Lambda_\theta}; \quad H = \frac{N_\theta V_\theta + V_k b \Lambda_\theta}{V_k \Lambda_\theta}.$$

Тогда уравнения 23.8, 23.11, 23.12 и 23.13 могут быть переписаны в следующем виде:

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = F(\theta_k) - A\bar{p} + \frac{P_k}{\Lambda_p}; \quad 23.15$$

$$\frac{dP_k}{dt} = B\bar{p} - C P_k; \quad 23.16$$

$$\frac{d\bar{\theta}}{dt} = a P_k - D\bar{\theta} + \frac{\theta_k}{\Lambda_\theta} + R; \quad 23.17$$

$$\frac{d\theta_k}{dt} = G\bar{\theta} - H\theta_k. \quad 23.18$$

Таким образом, теперь вместо двух уравнений мы имеем четыре. Вид функции $F(\theta_k)$ (см. 23.7) обуславливает нелинейность системы. Если предположить, что участие тиреотропина и тиреоидного гормона в рассматриваемых реакциях не ограничивается каталитическими функциями, то равенства 23.5 и 23.6 следует признать несправедливыми. В этом случае переменных будет шесть ($\bar{\theta}$, θ_k , θ_p , \bar{p} , P_k , P_θ) и появятся два новых уравнения, учитывающих скорости потребления тиреотропина щитовидной железой и тиреоидного гормона гипофизом.

Рассмотрим теперь одно весьма важное обстоятельство. Если решениями уравнений 23.1 и 23.2 являются только затухающие периодические функции, то уравнения 23.15—23.18 имеют решение в виде устойчивых колебаний (приложение 14). Ясно видно, что выводы относительно введения тиреоидного гормона извне, которые были сделаны нами на основании системы 21.3 — 21.4, остаются в силе и в этом случае. Таким образом, введение в схему реакций фермента-интермедиата как будто бы не является необходимым для объяснения устойчивых колебаний и терапевтической эффективности экстракта щитовидной железы. Однако эта модель не дает никаких выводов, касающихся действия струмогенных веществ. Согласно теории, изложенной в главе 22, струмогены блокируют фермент, тем самым уменьшая образование тиреотропина и снижая в конечном счете опасность «холостых выстрелов».

При рассмотрении системы 22.5 — 22.7 можно для простоты принять, что фермент вырабатывается в клетках щитовидной железы и не поступает во внутреннюю среду организма. Действие тиреотропина на синтез фер-

мента опять будем считать чисто каталитическим. Получаем следующую систему уравнений:

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = F(\theta_{\kappa}) - A\bar{p} + \frac{P_{\kappa}}{\Lambda_{\kappa}}; \quad 23.19$$

$$\frac{dp_{\kappa}}{dt} = B\bar{p} - Cp_{\kappa}; \quad 23.20$$

$$\frac{dE}{dt} = mp_{\kappa} - kE; \quad 23.21$$

$$\frac{d\theta}{dt} = aE - D\bar{\theta} + \frac{\theta_{\kappa}}{\Lambda_{\theta}} + R; \quad 23.22$$

$$\frac{d\theta_{\kappa}}{dt} = G\bar{\theta} - H\theta_{\kappa}. \quad 23.23$$

Такая система при определенных условиях имеет устойчивое колебательное решение.

Выводы, полученные из анализа системы 21.3 — 21.6 относительно действия струмогенов и тиреоидного гормона экзогенного происхождения, остаются в силе и для системы 23.19—23.23. Действие тиреоидного гормона объясняется присутствием в уравнении 23.19 функции $F(\theta_{\kappa})$. Введение достаточно большой дозы тиреоидного гормона увеличивает θ_{κ} до величины c/h . Согласно уравнению 23.1, это должно привести к полному торможению синтеза тиреотропина.

Вышеизложенные результаты позволяют сделать важный биологический вывод, который может иметь значение и для клинической медицины. Значения параметров A , B , C , D , G и H согласно уравнению 23.14 зависят от величин Λ_p и Λ_{θ} , которые являются параметрами системы 23.19—23.23. Λ_p есть функция размера и формы клеток гипофиза, синтезирующих тиреотропный гормон, а также среднего значения коэффициента диффузии D_p тиреотропина в этих клетках и проницаемости h_p клеточных мембран для тиреотропина. Соответственно Λ_{θ} есть функция размера и формы клеток щитовидной железы, синтезирующих тиреоид, коэффициента диффузии D_{θ} и проницаемости клеток h_{θ} для этого гормона.

Если возникновение незатухающих колебаний в системе 23.19—23.23 связано с изменением одного из параметров системы, то это может быть вызвано либо изменением размеров или формы клеток, синтезирующих гормоны, либо изменением физических свойств этих клеток, влияющих на D_p , D_{θ} , h_p , и h_{θ} . К примеру, нарушение водного баланса клеток может привести к увеличению их размера или изменению D и h . Механическая травма или опухоль может повлечь за собой нарушение формы клеток. Факторы, влияющие на вязкость протоплазмы, могут привести к изменению D и h .

Если изучение системы 23.15—23.18 или 23.19 — 23.23 позволяет установить диапазон значений отдельных параметров или их сочетаний, в котором решением системы являются незатухающие колебания, то используя известные выражения для Λ , можно получить ряд алгебраических уравнений, показывающих, какие именно изменения параметров приводят систему 23.19 — 23.23 в колебательное состояние, и, наоборот, указывающих на те структуры клеток, которые следует изменять в ходе лечения для стабилизации системы.

Лечение периодической кататонии тиреоидным гормоном согласно этой теории основано на устранении неправильного механизма реакций и последующем введении в организм большого экзогенного тиреоидного гормона. Вышеприведенные рассуждения указывают направление исследований, которое может привести в конечном счете к полному излечению больного путем восстановления нормальных условий внутри организма.

В любом случае все рассмотренные выше рассуждения предполагают гистологическое исследование гипофиза и щитовидной железы у больных периодической кататонией. Такое условие легко поставить, но довольно трудно выполнить.

В заключение следует затронуть очень важную деталь. Системы 23.15—23.18 и 23.19 — 23.23 основаны на допущении относительно того, что транспорт гормонов осуществляется путем свободной диффузии. Однако скорее всего секреция гормонов идет по механизму «активного транспорта». Учет этого факта усложнит систему уравнений еще более. До сих пор эта проблема остается неразрешенной.

Остановимся еще на одном важном пункте. Учет коэффициента диффузии, проницаемости, размеров и формы клеток привел к тому, что «константы дезактивации» c и g в системе 23.1 — 23.2 усложнились. Следует заметить, что распад тиреоидного гормона происходит главным образом в печени и почках. Если принять это положение, то надо признать, что гистологические изменения в щитовидной железе или гипофизе или даже в обеих железах вместе не будут иметь последствий. Однако, если в будущем будет разработана более всеобъемлющая теория эндокринного гомеостаза, учитывающая локализацию распада гормона, то влияние коэффициента диффузии, проницаемости и гистологической структуры различных желез будет рассматриваться в основных чертах аналогично подходу, изложенному выше.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Г л а в а 24

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

В этой и двух последующих главах мы познакомимся с некоторыми проблемами центральной нервной системы, сложность которой, казалось бы, не позволяет подойти к ней с математической стороны. Однако в действительности математики много сделали для возможного объяснения таких сложных явлений, как время реакции, различение, восприятие образа и даже эстетическая оценка. Эти работы четко делятся на две части. Для первой характерна попытка объяснения различных процессов, протекающих в центральной нервной системе, при помощи биологических или биофизических моделей с дальним прицелом на получение ясных связей между различными проявлениями функций центральной нервной системы и данными классической неврологии (см. Rashevsky 1960b, Rashevsky, 1961). Другой подход заключается в чисто математическом описании явлений (например, обучения); попытка связать эти процессы с определенными неврологическими структурами или нейрофизиологическими явлениями для этих работ нехарактерна. Типичным примером этого направления является книга Bush и Mosteller (1955), касающаяся обучения. Следует указать также на ряд весьма интересных работ Suppes (1959, 1962).

В этой главе мы бегло рассмотрим основные положения биофизического подхода к явлениям центральной нервной системы в целях лучшего понимания материала двух последующих глав.

Деятельность центральной нервной системы обеспечивается механизмом проведения возбуждения с одного нейрона на другой через синапс, а также определенной структурной организацией нейронов. Оба эти фактора изучены до сих пор в недостаточной степени, хотя и известно, что процесс проведения через синапс не является непрерывным процессом и подчиняется закону «все или ничего». Сила импульса, посылаемого аксоном, постоянна и не зависит от степени возбуждения аксона. Этот постоянный импульс, доходя до синапса, либо вызывает генерацию другого импульса, либо остается неэффективным, таким образом, градации реакции невозможны. McCulloch и Pitts показали, что специализированная отрасль математики, называемая булевой алгеброй, хорошо подходит для описания этого явления.

Однако у животного наблюдается явная зависимость реакции от силы раздражителя, так, например, мышечное сокращение может быть более или менее сильным в зависимости от характера раздражения. Это видимое противоречие объясняется довольно просто. Дело в том, что в сильной реакции участвует не один нейрон или группа нейронов, а огромное количество нервных клеток с аксонами и синапсами. Простое сгибание пальца обеспечивается участием сотен отдельных эфферентных аксонов. Во всех аналогичных случаях мы имеем дело со средним действием огромного числа дискретных процессов, результат которого выглядит непрерывным. Сходную ситуацию можно найти в физике: давление газа на стенки сосуда, кажущееся явлением непрерывным, складывается из большого числа отдельных ударов молекул газа о стенки.

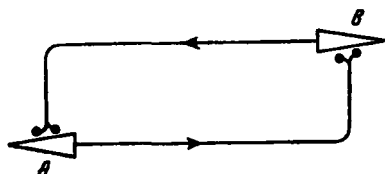
Группы, включающие большое число отдельных аксонов или нервных волокон, проводящих возбуждение от анализаторов к головному мозгу и в обратном направлении, анатомически хорошо различимы. Такие группы назовем путями, различая афферентные и эфферентные пути. Пути могут также служить для проведения возбуждения из одного отдела мозга в другой. Пути, как и нейроны, могут быть первого порядка, второго порядка и т. д.

Если в отдельном нервном волокне процесс возбуждения либо отсутствует, либо имеет постоянную характеристику, то в нервном пути этот процесс имеет градации. Мерой интенсивности возбуждения E может служить величина, пропорциональная числу возбужденных аксонов. В афферентном пути сила возбуждения возрастает с увеличением силы внешнего раздражителя. При слабом раздражении возбуждается лишь незначительное число нервных волокон, обладающих наименьшим порогом проведения. По мере усиления раздражения возбуждаются новые волокна с более высоким порогом проведения.

Для достаточно слабых раздражений сила возбуждения E афферентного нервного пути находится приблизительно в линейной зависимости от силы раздражителя S . Если величина S ниже порогового значения нервных волокон пути, то возбуждение не наступает. Это минимальное пороговое значение h будет определять и пороговое значение для всего пути. При $S > h$ мы имеем приблизительно такое выражение ($\alpha = \text{const}$):

$$E = \alpha (S - h). \quad 24.1$$

При $S \rightarrow \infty$ E стремится к асимптотическому значению E_a , которое достигается лишь при возбуждении всех нервных волокон, составляющих данный путь. Скорость возрастания E в зависимости от S уменьшается с увеличением S . Приблизительно это можно записать в таком виде:



$$E = ah \ln \frac{S}{h}. \quad 24.2$$

Рис. 24.1

Данное выражение довольно удобно, хотя и является весьма приближенным (логарифм бесконечно возрастает). Формула 24.1 есть выражение для малых значений S , 24.2 — для промежуточных. При больших значениях S величина E стремится к E_a . В этом случае следует применять другое выражение, из которого, впрочем, могут быть получены обе предыдущие формулы. Выражение это таково:

$$E = ah \ln \frac{S/h}{1 + \delta S/h}; \quad \delta = e^{-E_a/ah}. \quad 24.3$$

Каким образом возбуждение передается с одного нервного пути на другой?

Между областью головного мозга, в которой оканчивается один нервный путь, и областью, где начинается другой (например, чувствующие и двигательные области), расположено огромное число нейронов. Точные связи между этими промежуточными нейронами неизвестны; более того, в этом звене четкая структура различима далеко не всегда. Известно, однако, что среди миллионов таких нейронов встречаются такие, которые образуют замкнутые цепи или циклы (схематически изображено на рис. 24.1). Цикл может состоять из одного или нескольких нейронов. После однократного возбуждения цикл может находиться в возбужденном состоянии бесконечно долго. Так, на рис. 24.1 нейрон A проводит возбуждение на нейрон B , а тот в свою очередь снова на нейрон A . В действительности, вследствие изменений физико-химических условий, некоторые циклы могут вернуться к невозбужденному состоянию при

нарушении некоторых этапов механизма синаптического проведения. Нарушения эти носят случайный характер; чем больше нейронов будет находиться в возбужденном состоянии, тем больше будет вероятность нарушений синаптического механизма. Если ϵ есть число возбужденных циклов, а a — множитель пропорциональности, то скорость уменьшения ϵ можно выразить таким образом:

$$\frac{d\epsilon}{dt} = -a\epsilon. \quad 24.4$$

С другой стороны, если каждое из нервных волокон афферентного пути передает возбуждение на цикл (рис. 24.2), то чем больше будет сила

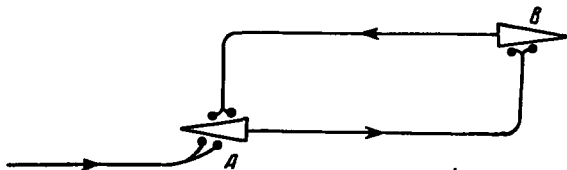


Рис. 24.2

возбуждения пути E , тем больше число циклов будет приходить в возбужденное состояние за единицу времени. Обозначая через A некоторую постоянную, получаем, что возбуждение нервного пути приведет к увеличению скорости изменения ϵ , которое будет равно AE . Тогда общую скорость изменения ϵ можно представить в следующем виде:

$$\frac{d\epsilon}{dt} = AE - a\epsilon. \quad 24.5$$

Если число возбужденных волокон нервного пути может служить мерой силы возбуждения всего пути, то ϵ можно рассматривать как меру возбуждения областей головного мозга, расположенных между окончанием одного нервного пути и началом другого пути высшего порядка.

Возбуждение ϵ можно рассматривать как раздражитель пути высшего порядка, сила возбуждения которого описывается формулами 24.1, 24.2 и 24.3, где S должно быть заменено на ϵ . Тогда вместо выражения 24.1 получаем:

$$E_2 = \alpha_2 (\epsilon - h_2) \text{ при } \epsilon > h_2. \quad 24.6$$

где индекс 2 обозначает путь второго порядка.

Известно, что часть нейронов проводит на нейроны высшего порядка не возбуждение, а торможение. Предположим, что нервный путь приво-

дит в возбужденное состояние циклы, вызывающие торможение во втором нервном пути (рис. 24.3). Обозначим число возбужденных циклов этого типа через j . Используя ход рассуждений, приведенный выше, находим выражение для изменения j во времени:

$$\frac{dj}{dt} = VE - bj, \quad 24.7$$

где V и b — постоянные.

Величина j может рассматриваться как мера торможения. Афферентный путь в этом случае следует называть тормозящим.

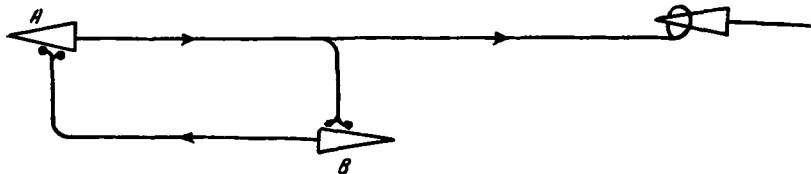


Рис. 24.3

Формально можно говорить о формировании возбуждающим нервным путем «возбуждающего фактора ϵ » (выражение 24.5), а тормозящим путем «тормозящего фактора j » (выражение 24.7). Для удобства будем пользоваться впредь этими терминами, значение которых ясно в свете вышеизложенного. При $\epsilon > j$ нервный путь высшего порядка будет возбуждаться (роль раздражителя будет играть величина $\epsilon - j$). При $j > \epsilon$ будет наблюдаться полное торможение.

Согласно этой модели, связующим звеном между двумя нервными путями являются циклы, лежащие в большей или меньшей близости от места окончания одного пути и начала другого.

Проанализируем теперь детально выражение 24.5. Если нервный путь в течение длительного времени находился в невозбужденном состоянии ($E = 0$), то эта формула принимает вид

$$\frac{d\epsilon}{dt} = -a\epsilon, \quad 24.8$$

что соответствует выражению 24.4. Обозначая через C некоторую постоянную, находим решение:

$$\epsilon = Ce^{-at}, \quad 24.9$$

удовлетворяющее уравнению 24.8. При возрастании t величина ϵ асимптотически стремится к нулю. Чем больше a , тем быстрее убывает ϵ .

Следовательно, при $E=0$ через достаточно длинный промежуток времени ε практически становится равно нулю.

При начальном условии $\varepsilon=0$ в момент времени $t=0$ станем действовать на афферентный путь раздражителем постоянной силы в течение неопределенного отрезка времени вплоть до достижения состояния $E=\text{const}$. Для анализа изменения ε мы должны проинтегрировать выражение 24.5, которое мы для удобства переписываем здесь:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = AE - a\varepsilon. \quad 24.10$$

Покажем теперь, что решением уравнения 24.10 при условии, что в момент времени $t=0$ ε также равно нулю, является выражение:

$$\varepsilon = \frac{AE}{a} (1 - e^{-at}). \quad 24.11$$

В самом деле, из выражения 24.11 получаем:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = AEe^{-at}. \quad 24.12$$

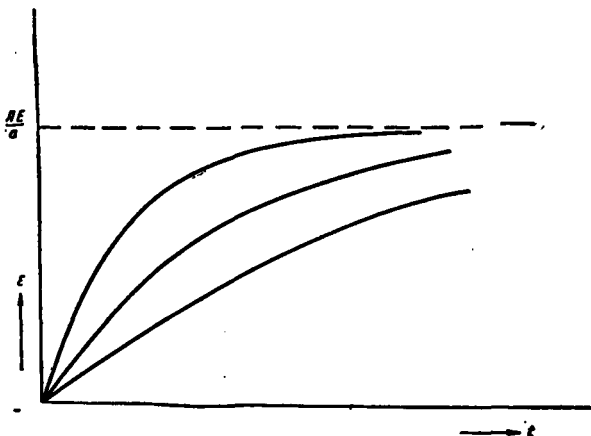


Рис. 24.4

Но согласно формуле 24.11 правая часть выражения 24.12 равна $AE - a\varepsilon$.

При $t=0$ $e^{-at}=1$, а ε , по формуле 24.11, равно нулю. С возрастанием t e^{-at} уменьшается до нуля, а ε стремится к AE/a . Скорость, с которой ε стремится к AE/a , тем больше, чем больше a . На рис. 24.4 графически представлено выражение 24.11 для различных значений a , но одинакового значения AE/a . Линии с более крутым наклоном соответствуют большим значениям a . Легко видеть, что через достаточно длинный промежуток времени величина ε становится практически постоянной.

Так как уравнение 24.7 имеет тот же вид, что и 24.5, то все приведенные рассуждения приложимы и к нему. В данном случае роль A и a выполняют константы B и b .

Нервный путь в общем случае состоит как из волокон, проводящих возбуждение, так и из тех, которые проводят торможение. Смешанные пути такого рода обладают интересными свойствами, которые могут пролить свет на такие явления, как эффекты «отдачи» (rebound) и «включения и выключения» (Rashevsky, 1960b, 1961).

Если отбросить математические трудности, уравнения 24.1, 24.2, 24.5, 24.6 и 24.7 в целом позволяют описывать поведение «сети» нервных путей, одна часть которых получает афферентные раздражения, а другая — эфферентные импульсы. Дальнейшее развитие теории представляется нам в следующем виде. Изучая особенности взаиморасположения различных путей, мы начинаем с простейших случаев и уже затем переходим к более сложным. Обнаружено, что особенности некоторых структур имеют не только качественное, но и количественное сходство с определенными особенностями функционирования центральной нервной системы.

Таким образом, мы получаем возможность создания целого ряда биофизических моделей для различных типов простого поведения (Rashevsky, 1960b).

Г л а в а 25

ВЗАИМНО-ТОРМОЗЯЩИЕ РАЗДРАЖЕНИЯ

В качестве примера раздражений, изложенных в конце предыдущей главы, рассмотрим теперь, вслед за Landahl, определенное расположение нервных путей. В главе 26 будет рассмотрено возможное медицинское применение этой структуры.

Пусть нервный путь I (рис. 25.1) проводит возбуждение при раздражении определенной силы S_1 . Пусть в точке s_1 путь I встречается с путем III, а путь III — с путем V в точке s_3 . Нервный путь V является эфферентным; при его возбуждении возникает реакция R_1 . Если не учитывать другие части рис. 25.1, то можно сказать, что раздражение S_1 вызовет реакцию R_1 , если величина S_1 выше пороговой, а величины насыщения ϵ_1 (точка s_1) и ϵ_3 (точка s_3) соответственно выше порогов путей III и V.

Пусть II, IV и VI представляют собой другую цепь нервных путей, которая в отсутствие других факторов на раздражение силы S_2 развивает реакцию R_2 . Все пути I—VI проводят только возбуждение. Пусть, однако, от пути I отходит ветвь, соединяющаяся в точке s_1 с путем III, проводящим только торможение и доходящим до точки s_4 . Пусть ветвь пути II соединяется в точке s_2 с чисто тормозящим путем IV', оканчива-

ющимся в точке s_3 . Рассмотрим случай, когда оба раздражения действуют в течение достаточно длительного времени, т. е. все j и ϵ достигли стационарного асимптотического состояния. Если рассматривать линейный случай (выражение 24.1), то стационарные значения ϵ в точке s_3 (ϵ_3) и j в точке s_4 (j_4) являются функциями, линейно возрастающими с увеличением S_1 . Соответственно ϵ_4 (точка s_4) и j_4 (точка s_3) линейно возрастают вместе с S_2 . Пусть константы A , B , a и b будут одинаковыми для всех путей, другими словами, пусть структура, приведенная на рис. 25.1, будет совершенно симметричной. В этом случае при $S_1=S_2$ $\epsilon_3=\epsilon_4$ и $j_3=j_4$, и следовательно $\epsilon_3-j_4=\epsilon_4-j_3$. Пусть обе эти разности меньше порога h' путей V и VI. В этом случае при $S_1=S_2$ не возникнет ни реакции R_1 , ни реакции R_2 .

Предположим теперь, что S_1 сохраняет свое значение, а S_2 увеличивается. Тогда $\epsilon_3 > \epsilon_4$ и $j_3 > j_4$, следовательно, разность ϵ_3-j_4 увеличится, а разность ϵ_4-j_3 уменьшится. Если разность S_1-S_2 достаточно велика, то ϵ_3-j_4 будет превосходить h' , а ϵ_4-j_3 , наоборот, будет меньше порога. В этих условиях возникнет реакция R_1 , а реакция R_2 будет отсутствовать. Итак, достаточно большая разность S_1-S_2 приводит к возникновению реакции R_1 . Но при $S_1 \geq S_2$ R_2 отсутствует. Мы видим, что для возникновения R_1 S_1-S_2 должна быть достаточно большой, или, другими словами, S_1-S_2 должна превосходить пороговое значение h^* , которое не следует путать с порогами отдельных путей, хотя оно и может быть выражено как через них, так и через другие параметры нервных путей. Вследствие симметрии всей структуры при $S_1-S_2 > h^*$ возникает реакция R_1 , а при $S_2-S_1 > h^*$ — реакция R_2 . Если $|S_1-S_2| \leq h^*$, ни R_1 , ни R_2 не возникают.

Порог h^* может быть равен 0. Это имеет место в том случае, когда $\epsilon_4-j_3=\epsilon_3-j_4=h'$ (при $S_1=S_2$). В такой ситуации малейшее увеличение S_1 по сравнению с S_2 приводит к тому, что ϵ_3-j_4 начинает превосходить h' , а малейший сдвиг S_2 в сторону увеличения приводит к превышению разностью ϵ_4-j_3 значения h' .

Все вышеприведенные рассуждения справедливы лишь в случае постоянства всех параметров системы. В действительности, однако, такие факторы, как ϵ и j , всегда подвержены случайным флуктуациям. Как мы видели в главе 24, ϵ и j являются величинами дискретными, а именно представляют собой число возбужденных нейронов определенного типа.

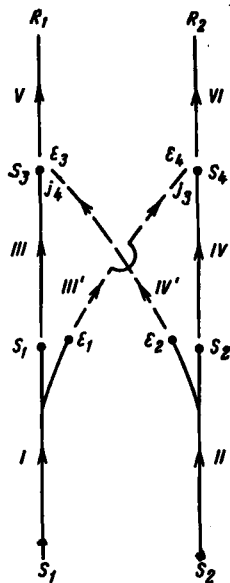


Рис. 25.1

Уравнения 24.5 и 24.7, описывающие флуктуации ϵ и j , имеют статистический характер, как и уравнения теории газов. При достаточно малых значениях ϵ и j наблюдаются спонтанные флуктуации этих величин от среднего значения, задаваемого вышеперечисленными уравнениями. Эти флуктуации сходны с флуктуациями молекулярной плотности в разреженных газах или в очень малом объеме газа. Они следуют закону распределения Гаусса. Если через $p(\Delta)d\Delta$ обозначить вероятность нахождения величины отклонения в промежутке от Δ до $\Delta+d\Delta$ то

$$p(\Delta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\Delta^2/2\sigma^2}. \quad 25.1$$

При этом

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(\Delta) d\Delta = 1. \quad 25.2$$

Чем больше отклонение, тем меньше вероятность его появления.

Такие флуктуации могут возникать вследствие случайных нарушений в точках соединения путей. Ни один отдел головного мозга не функционирует независимо от других. В головной мозг поступает огромное количество случайных раздражений, что еще более усиливает флуктуации ϵ и j . В целом эти флуктуации подчиняются формуле 25.1. Обычно в разных точках наблюдаются флуктуации различной силы.

Рассмотрим влияние такого рода флуктуаций на соединение s_1 или s_2 . Для простоты остановим наше внимание сначала на флуктуациях только, скажем, в точке s_1 . Пусть ϵ_1 и ϵ_2 — значения параметра ϵ в точках s_1 и s_2 . Рассмотрим случай, когда $S_1 > S_2$, не налагая никаких дополнительных ограничений. Вследствие симметричности структуры соотношения, характерные для случая $S_1 < S_2$, можно легко получить, заменив одну цепь нервных путей на другую. При $S_1 > S_2$ ϵ_1 также больше ϵ_2 . Из вышеприведенных рассуждений следует, что возникновение реакции R_1 связано с условием $\epsilon_1 - \epsilon_2 > h$, где h принципиально отличается от h^* ; если h^* относится к S_1 и S_2 , то h связано с различными величинами параметра ϵ . Положим

$$\epsilon_1 - \epsilon_2 = \varphi. \quad 25.3$$

При $\varphi < h$ реакции обычно не возникает. При $\varphi > h$ возникает реакция R_1 . Однако если к ϵ , а вследствие этого и к φ , прибавляется случайная флуктуация Δ , то $\epsilon_1 - \epsilon_2$ становится равным $\varphi + \Delta$, и уже эта величина определяет дальнейший ход событий. Достаточно малая отрицательная Δ (случайное уменьшение ϵ) не только приводит к тому, что сумма $\varphi + \Delta$ станови-

тся отрицательной, но и может привести к тому, что $\varphi + \Delta$ по абсолютно-му значению будет превышать h ($\varphi + \Delta < -h$). В этом случае возникнет реакция R_2 , хотя S_1 и больше S_2 . Чем больше разность $\varepsilon_1 - \varepsilon_2$, тем сильнее должна быть случайная флюктуация, способная вызвать реакцию R_2 . Но если $\varepsilon_1 - \varepsilon_2$ имеет конечное значение, что характерно для всех случаев без исключения, то согласно выражению 25.1 всегда имеется конечная вероятность достаточно большой отрицательной флюктуации, способной вызвать R_2 при $\varphi > 0$.

Пусть реакция R_1 имеет смысл « S_1 больше S_2 », а реакция R_2 — « S_2 больше S_1 ». Реакции могут символизировать какую-либо двигательную реакцию, например речь, выражающую их смысл.

Теперь можно сказать, что при $\varphi > 0$ R_1 есть правильное суждение, а R_2 — неправильное. Если $S_1 - S_2 < h^*$ или $|\varphi| < h$, то разница в силе раздражений слишком мала и не позволяет высказать какое-либо суждение.

Вышеприведенные результаты можно теперь выразить в антропсихических терминах. Можно сказать, что чем больше разность между силой двух раздражений, тем меньше вероятность неправильного суждения. Попробуем вычислить теперь эту вероятность. Обозначим через P_H вероятность неправильного суждения, через P_O — вероятность отсутствия какого бы то ни было суждения, а через P_{II} — вероятность правильного суждения. Так как эти три случая представляют собой единственно возможные вероятности, то:

$$P_H + P_O + P_{II} = 1 \quad 25.4$$

Неправильное суждение, как мы видели, требует условия:

$$\varphi + \Delta < -h, \quad 25.5$$

или

$$\Delta < -(h + \varphi). \quad 25.6$$

Вероятность существования значений Δ , удовлетворяющих неравенству 25.6, совпадает с вероятностью P_H неправильного суждения. Тогда:

$$P_H = \int_{-\infty}^{-(h+\varphi)} p(\Delta) d\Delta. \quad 25.7$$

Для полного отсутствия реакции должно выполняться условие $|\varphi + \Delta| < h$, или

$$-h < \varphi + \Delta < h, \quad 25.8$$

откуда получаем:

$$-h - \varphi < \Delta < h - \varphi. \quad 25.9$$

Вероятность P_0 соответствует вероятности того, что Δ лежит вне указанного интервала. Тогда

$$P_0 = \int_{-(h+\varphi)}^{h-\varphi} p(\Delta) d\Delta. \quad 25.10$$

Наконец, случай правильного суждения предполагает выполнение условия $\varphi + \Delta > h$, или

$$\Delta > h - \varphi. \quad 25.11$$

Тогда P_{II} равно:

$$P_{II} = \int_{h-\varphi}^{\infty} p(\Delta) d\Delta. \quad 25.12$$

Ясно видно, что условие 25.4 удовлетворяется выражениями 25.7, 25.10 и 25.12.

Связь между ϵ_1 и ϵ_2 , с одной стороны, и S_1 и S_2 , с другой, обуславливается либо выражением 24.1, либо 24.2. Таким образом, при помощи этих выражений и равенства 25.3 можно выразить φ через $S_1 - S_2$, а следовательно, выразить и P_H , P_0 и P_{II} , используя уравнения 25.7, 25.10 и 25.12, через $S_1 - S_2$ и два других параметра: порог h и дисперсию σ флюктуационной кривой (25.1).

Landahl (1938) применил вышеизложенную модель к экспериментам Guilford (1936), посвященным оценке двух тел с разным весом. Если испытуемому для сравнения дают два тела с разными, но мало отличающимися весами, то он не всегда будет способен высказать какое-либо определенное суждение. Этот случай соответствует условию $|S_1 - S_2| \leq h^*$. Ни правильное суждение: «Первое тело тяжелее второго», ни неправильное: «Второе тело тяжелее первого» не высказываются. Однако в некоторых опытах испытуемый даже в этом случае заявляет о том, что первое тело тяжелее второго (правильное суждение) или, наоборот, легче (неправильное суждение). Процентная доля P_0 (суждение не высказывается или высказывается суждение о равенстве весов) и P_H изменяется вместе с изменением разности веса двух тел. По мере увеличения разности веса доля правильных суждений увеличивается.

Из предыдущего абзаца следует, что, получив данные относительно P_H , P_0 и P_{II} для двух пар весов (два различных значения $S_1 - S_2$), можно вычислить для обоих случаев h и σ , а затем, используя эти значения, вычислить P_0 , P_H и P_{II} для любой другой величины $S_1 - S_2$, или, другими словами, для любой другой пары тела с разным весом.

В экспериментах Guilford вес одного из тел оставался постоянным, а вес другого изменялся. В табл. 25.1 показано сравнение данных, по-

лученных экспериментально, и теоретических значений, вычисленных Landahl (1938) при помощи выражений 25.7, 25.10 и 25.12. В скобках приведены числа, использованные для вычислений h и c . Согласно, как мы видим, вполне хорошее. Другие данные также сравнивались с теоретическими и дали тот же результат.

Таким образом, мы видим, что весьма упрощенная схема нервной структуры служит полезным инструментом для понимания и количественного описания экспериментальных данных. Структура эта использовалась как самим Landahl (Landahl, 1941a, b), так и другими авторами (Rashevsky, 1960) в многочисленных биологических и биосоциальных исследованиях. В следующей главе мы рассмотрим приложение этой схемы к проблеме, связанной с умственными расстройствами.

Можно заметить, что, хотя схема, представленная на рис. 25.1, и является гипотетической в смысле некоторых деталей, все же нервная система должна в основном следовать ей в тех местах, где связи внутри системы аналогичны рассмотренным, т. е. там, где при одиночном раздражении силы S_1 возникает реакция R_1 , а при одновременном действии двух раздражений S_1 и S_2 не возникает ни одной из двух взаимоисключающих реакций. Это означает, что S_1 тормозит R_2 , а S_2 тормозит R_1 . Таким образом, при интерпретации всех явлений поведения посредством неврологических терминов должны существовать перекрестно-тормозящие структуры такого же типа, как на рис. 25.1.

Таблица 25.1

Экспериментальные данные				Теоретические значения			
S (в граммах)	P_H	P_O	P_P	S (в граммах)	P_H	P_O	P_P
185	0,05	0,04	0,91	185	0,03	0,06	0,91
	0,05		(0,95)		0,05		0,95
190	0,12	0,18	0,70	190	0,07	0,13	0,80
	0,15		0,85		0,11		0,89
195	0,15	0,25	0,60	195	0,14	0,27	0,59
	0,20		0,80		0,24		0,76
200	0,30	(0,42)	0,28	200	0,29	0,42	0,29
	0,52		0,48		0,50		0,50
205	0,10	0,35	0,55	205	0,14	0,28	0,58
	0,15		0,85		0,24		0,76
210	0,12	0,18	0,70	210	0,07	0,14	0,79
	0,15		0,85		0,12		0,88
215	0,05	0,09	0,85	215	0,04	0,07	0,89
	0,07		0,93		0,06		0,94

РОЛЬ ВЗАИМНО-ТОРМОЗЯЩИХ РАЗДРАЖЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ УМСТВЕННЫХ РАССТРОЙСТВАХ

В модели, которая была рассмотрена в предыдущей главе, реакции R_1 и R_2 вызываются двумя экзогенными раздражениями S_1 и S_2 . Число реакций организма, однако, спонтанно меняется, и эти реакции могут быть связаны не только с экзогенными, но и с внутренними раздражениями. Мы можем отбросить «афферентную» часть схемы на рис. 25.1 и рассматривать e_1 и e_2 как эндогенные возбуждения, конечным результатом каждого из которых являются реакции R_1 и R_2 соответственно. Можно рассматривать эти эндогенные возбуждения как проявления нейрофизиологических механизмов или как нейрофизиологические спутники определенных «желаний» и «побуждений» к выполнению реакций R_1 и R_2 . Можно также рассматривать R_1 и R_2 не как мгновенные реакции, а как два взаимоисключающих вида спонтанной длительной деятельности.

Вышесказанное никоим образом не противоречит рассуждениям предыдущей главы. Если одно из конкурирующих побуждений к двум взаимоисключающим действиям гораздо сильнее другого (ситуация A), то выполняется соответствующее действие. Когда же оба побуждения равны по силе или по крайней мере сравнимы (случай B), тогда либо в зависимости от нейрофизиологических параметров организма, либо довольно случайно наблюдается или нарушение нормального поведения, или отсутствие и действия R_1 , и действия R_2 .

Даже в случае, в высшей степени упрощенном и неправдоподобном, учитывающем всего лишь два простых действия, можно уловить едва различимую аналогию для некоторых типов поведения. В случае A поведение может быть названо «собранным» (организм «знает, чего он хочет»). В случае B либо поведение организма колеблется между двумя взаимно-противоречивыми действиями, либо организм бездействует. Последний случай можно рассматривать как примитивный пример невротического поведения; его условием является существование двух противоречивых «побуждений» приблизительно равной силы. По мере возрастания силы побуждений поведение, по-прежнему колеблясь между двумя взаимоисключающими действиями, количественно изменяется. Частота действия, соответствующего побуждению большей силы, возрастает, тем самым уменьшая частоту другого действия. Если, к примеру, при оди-

наковой силе побуждений частота обоих действий не отличалась друг от друга, то теперь действие, соответствующее побуждению большей силы, будет производиться в 70% случаев, другое действие в 20%, а 10% останется на долю случаев, когда оба действия отсутствуют. Если бы в действительности мы имели дело с таким простым случаем, то относительная частота двух действий могла бы быть использована как мера невротического состояния. Норма характеризовалась бы почти полным преобладанием одного из действий во всех случаях, невротическое состояние — равной частотой обоих действий.

В действительности положение вещей представляется гораздо более сложным. Простейшее действие любого организма никогда не является простой нейрофизиологической рефлекторной реакцией. Оно состоит из целого ряда отдельных координированных реакций. Две противоположные реакции, осуществляемые животным (например, принятие пищи или бегство при виде еды) могут иметь некоторые общие черты. Например, как при движении животного по направлению к пище, так и при движении от нее, функционирование конечностей обеспечивается принципиально одинаковыми нейро-мышечными реакциями. Следовательно, при неврозе животным может не выполняться ни одна из отдельных неорганизованных реакций, характерных для локомоции.

Эти обстоятельства значительно осложняют теорию, но не меняют основных ее черт. Если одиночное побуждение обуславливает координированность поведения, то два противоположных побуждения, приблизительно равные по силе, в целом приводят к некоординированным действиям.

Безусловно, нельзя сказать, что всегда, когда существуют два взаимно-тормозящих раздражения (экзогенной или эндогенной природы), в поведении будут наблюдаться психоневротические признаки. Возвращаясь к экспериментам, приведенным в конце предыдущей главы, видим, что даже в том случае, когда 50% суждений испытуемого неправильны, не следует ожидать невротического поведения. Однако если уведомить испытуемого о том, что от правильной оценки зависит его жизнь, то все, вероятно, согласится, что невротическое поведение можно ожидать и до начала опыта!

Следует отметить, что в опытах на собаках с двумя взаимоисключающими действиями были получены данные по формированию условнорефлекторных неврозов у животных.

Следующей задачей теории является объяснение процесса выработки невроза. Что представляет собой нервный механизм, «переплавляющий» определенные факторы внешней среды во взаимоисключающие побуждения? Вопрос этот приводит нас к математической теории обучения. Кое-какие удовлетворительные результаты были получены при рассмотрении некоторых типов обучения методами этой теории. Слова «некоторые типы обуче-

ния» употреблены нами умышленно, так как вряд ли следует полагать, что в основе всех процессов обучения лежит единый механизм. Обучение печатанию на пишущей машинке и древнегреческому языку по «Илиаде» в конечном счете сводится к одним и тем же законам нейрофизиологии; механизмы обоих процессов осуществляются сходными нейронами. Тем не менее эти два механизма столь же различны, как телефонная станция и электростанция, хотя функционирование каждой из них сводится к некоторым законам электродинамики и в работе каждой используются провода, катушки, магниты и т. д. Математические формулы, полученные для различных типов обучения и подтвержденные опытным путем, вероятно, приложимы с некоторыми изменениями к описанию скорости формирования неврозов в эксперименте.

Рассматривая взаимно-тормозящие раздражения эндогенного происхождения, мы приходим к теории поведения индивидуума в условиях, для которых характерны побуждения к двум взаимоисключающим типам поведения (Rashevsky, 1951). В данном случае, как и прежде, невротическое поведение следует ожидать при равной, или почти равной силе побуждений. Этот вывод хорошо согласуется с психиатрическими данными.

Известны также другие типы взаимно-тормозящих раздражений, имеющие более сложную природу. С нейробиофизической точки зрения они не представляют неразрешимых трудностей. Одно из раздражений может иметь эндогенную природу (внутреннее побуждение), другое — экзогенную. Ситуация такого рода имеет место в том случае, когда окружающие условия не позволяют совершать желаемое действие. Такие состояния «разочарования» теоретически должны приводить к невротическому поведению, что вполне соответствует действительности.

Таким образом, следует признать, что наличие двух взаимоисключающих факторов скорее вызовет формирование невроза, чем их отсутствие.

Основным недостатком упрощенной теории взаимно-тормозящих раздражений является то, что в теперешнем ее виде она приложима лишь к случаю двух раздражений. Для «статического» случая увеличение числа взаимно-тормозящих раздражений не представляет трудности (Rashevsky, 1960). Случай, приводимый Landahl (1938), в статическом аспекте представляет частный случай n раздражений, который можно трактовать вышеизложенным способом. Но статический случай не является нашей целью. Важным достижением Landahl было введение случайных флуктуаций. Однако при попытке применить эту теорию к числу n раздражений — экзогенных или эндогенных — мы столкнемся с существенными математическими трудностями, связанными с тем, что если в случае двух раздражений конечный результат определяет одна флуктуация, то при n раздражениях условие реакции R_i ($i=1, 2, \dots, n$) может быть выполнено

практически бесконечным числом способов (распределение $n - 1$ флюктуации для $n - 1$ значения R_i). Эта трудность, однако, не повлияет на общий вывод о том, что поведение системы при наличии n экзогенных или эндогенных раздражений качественно не будет отличаться от поведения в случае двух раздражений. Количественные выкладки, способные дать метод количественной классификации и измерения невротического состояния, до сих пор не разработаны. Для частного, хотя и нередкого случая, когда раздражители могут быть разделены на взаимно-тормозящие пары, Rashevsky (1957, 1959) предложил точное решение. В этом случае большое число взаимно-тормозящих раздражителей и соответствующее число взаимоисключающих действий может быть охарактеризовано количественно.

**НЕКОТОРЫЕ АБСТРАКТНЫЕ
РАССУЖДЕНИЯ
И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Г л а в а 27

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
И ОБЩИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ
ПРИНЦИПЫ В БИОЛОГИИ**

Метод подхода к различным биологическим проблемам, использованный нами в предыдущих разделах книги, можно было бы расчленить на два этапа; вначале мы создаем абстрактную *модель* рассматриваемой биологической системы, а затем изучаем различные ее свойства с математической точки зрения. Выводы, полученные из математических выкладок, приложимы к явлениям, протекающим в природе, в той степени, в какой модель воспроизводит эти явления.

Так, например, при рассмотрении задержания частиц в дыхательных путях, мы аппроксимировали существующие в природе дыхательные пути посредством довольно грубой модели. При рассмотрении легких можно было ожидать, что используемая нами модель по структуре довольно близко приближается к легким живого организма. Вследствие этого результаты, полученные из математического рассмотрения этой модели, находились в хорошем согласии с экспериментальными данными (глава 4).

Для построения модели носовых ходов в связи с большой сложностью носовых ходов для их описания была

использована довольно грубая модель, и согласие теоретических результатов с опытными данными было соответственно гораздо менее удовлетворительным (глава 5).

При изучении сердечно-сосудистой системы рассмотрение аорты как упругой камеры давления, обладающей линейной упругостью, представляло собой довольно грубое моделирование. Грубость модели привела к тому, что согласие между теорией и экспериментом касалось лишь общих черт (глава 8). Детализация модели путем введения нелинейной упругости привела к значительному улучшению согласия. Для того чтобы еще более увеличить согласие между теорией и экспериментом и придать всей теории большее практическое значение, в дальнейшем потребуется еще более тщательная и сложная детализация.

При изучении некоторых проблем фармакологии, равно как эндокринологии и физиологии высшей нервной деятельности, мы также использовали различные модели.

Для физика моделирование вполне привычно — так, например, физики говорят о моделях атомов и молекул. Кинетическая газовая теория в сущности является моделью газового состояния вещества. В этой модели газ представляется совокупностью молекул, движущихся в различных направлениях и ведущих себя как неупругие шары. Во введении мы подчеркнули, сколь грубой является модель такого рода. Однако, несмотря на всю упрощенность, эта теория привела к поразительно точным количественным описаниям целого ряда свойств истинных газов. Более точная модель газов была использована для учета группы явлений, не объясненных упрощенной теорией.

Однако несомненна разница в применении моделей в физике и биологии. До построения модели физик разрабатывает определенные *общие принципы* или *физические законы*.

Эти законы иногда лишь походят на абстрактные модели, а по существу сильно отличаются от нее по своей природе. Законы Ньютона, как и начала термодинамики, едва ли могут быть названы моделями. Теория относительности Эйнштейна не является моделью, но изображение Вселенной в виде неевклидова четырехмерного пространства можно рассматривать как модель, основанную на общем принципе. Отправным пунктом классической электродинамики Максвелла — Лоренца как бы явилась попытка построения модели электромагнитических явлений на основе ньютоновской механики. Как сам Максвелл, так и Больдман и многие другие пробовали изобрести механические модели, могущие дать уравнения Максвелла для электромагнитного поля, но все эти попытки ни к чему не привели. Уравнение Максвелла было принято как независимая гипотеза, или вернее, ввиду блестящего подтверждения во множестве опытов, как новая теория. Это хорошо осознавал Генрих Герц, написавший: «Теория Максвелла — это уравнения Максвелла». Это утверждение вы-

ражает ту мысль, что уравнения Максвелла не описываются механической моделью электромагнитных явлений, а являются независимой от механики теорией.

Нечто подобное было и в истории развития квантовой механики. В 1902 г. Макс Планк предложил гипотезу о дискретном характере светового потока, но все попытки построить модель, способную объяснить это явление на основании законов классической термодинамики, потерпели неудачу. Вслед за этим Нильс Бор предложил модель атома, основанную на принципах, на первый взгляд весьма противоречивых. И лишь позднее В. Гейзенберг, Э. Шредингер и другие создали стройную теорию квантовой механики, которая по существу является совокупностью *новых* законов, на основании которых строят теперь модели атомов и молекул.

Классическая кинетическая теория газов является моделью, основанной на законах ньютоновской механики. Молекулы газов, сходные с бильярдными шарами, следуют законам Ньютона. Как мы отметили выше, модель Вселенной в виде неевклидова четырехмерного пространства, основана на основных принципах теории относительности. Модели Вселенной менялись в прошлом и будут меняться в будущем, но *основные принципы* теории относительности, на которых основаны модели различного рода, являются более долговечными по своей природе.

Модели, использовавшиеся до сих пор в биологии, часть которых была рассмотрена в книге, были основаны обычно либо на принципах классической физики, либо на предположениях *ad hoc* биологической природы, как, например, модель центральной нервной системы. До недавнего времени общие математические принципы, сходные с физическими, были в биологии неизвестны за одним исключением. Речь идет о законах генетики, сформулированных Грегором Менделем в 1866 г. и развитых в стройную математическую теорию генетики в работах Wright, Haldane, Hogben и др.

Законы Менделя имеют биологическую природу и не представляют собой модели, хотя модель, основанная на этих законах, и была создана.

Можно склониться к мысли, что специфически биологических принципов не существует вообще, если в конечном счете биология может быть сведена к физике. В самом деле, любые попытки предложить специфические биологические принципы могли бы рассматриваться как возврат к витализму. Однако такой взгляд по ряду причин следует считать неверным.

Во-первых, хотя некоторые законы физики и можно трактовать как выводы из других, более общих физических законов, тем не менее эти более частные законы продолжают сохранять свою ценность в конкретных случаях. Второе начало термодинамики может быть выведено из основных положений статистической механики и кинетической теории

материи. Тем не менее второе начало термодинамики не теряет своего значения в качестве физического закона. До того как была предложена электромагнитная теория света, существовал целый ряд законов геометрической оптики. Максвелл показал, что они могут быть сведены к основным положениям электромагнитной теории. Однако законы геометрической оптики до сих пор с пользой применяются в практических целях.

Во-вторых, можно взять и другой пример из области физики. Максвелл и другие попытались свести законы электродинамики к положениям ньютоновской механики и потерпели неудачу. Стало очевидно, что ньютоновская механика, оставаясь справедливой для довольно большого, но ограниченного круга явлений, должна быть *расширена* введением в нее новых законов — законов электромагнитной теории. Выяснилось, что если и возможно сведение одних законов к другим, то лишь в направлении, обратном предполагавшемуся: основные положения механики можно свести к законам электромагнетизма. Эта точка зрения была подтверждена выводом понятия инерциальной массы из основных положений электромагнитной теории.

Появление теории относительности, как и квантовой механики, вновь подчеркнуло необходимость расширения некоторых старых законов посредством добавления новых. Любая совокупность физических законов справедлива лишь для ограниченного диапазона явлений, который, однако, может быть и очень широким. Введение новых законов, на первый взгляд даже противоречащих старым, не делает ненужными эти последние. Положения ньютоновской механики справедливы для малых скоростей, в то время как для больших скоростей следует пользоваться понятиями релятивистской механики. Для макроскопических явлений классическая механика остается по-прежнему справедливой, а к явлениям, происходящим на атомном уровне, приложимы лишь законы квантовой механики. Некоторые физики XIX века считали классическую механику конечным звеном физики. Существовало даже мнение, что физика идентична механике. Однако появление электромагнитной теории, теории относительности и квантовой механики никогда не рассматривали как появление чего-то лежащего за пределами физики.

Таким образом, попытку введения специфически биологических принципов в математическую биологию не следует истолковывать как уход от физического рассмотрения биологических явлений, как проявление стремления трактовать их как противоречащие физическим законам или выходящие из сферы физики. В таком подходе и состоит огромная разница между виталистической точкой зрения, согласно которой сущность жизненных явлений была совершенно не связана с физическими законами, и точкой зрения современных ученых.

Можно вводить специфические биологические законы в качестве *предварительных* положений, которые в конечном счете удастся свести к фи-

зическим законам так же, как были сведены законы геометрической оптики к положениям электромагнитной теории. Однако вполне возможно, что специфически биологические законы могут быть введены в качестве дополнения законов физики. Не следует забывать, что современный уровень развития физики, возможно, является еще недостаточным для объяснения основных биологических явлений, и потому вполне законна постановка вопроса о необходимости дополнения физики новыми законами. Предлагая специфически биологические законы, мы не можем предсказать заранее, окажутся ли эти законы только предварительными или явятся действительным дополнением основных положений физики.

В следующих двух главах мы рассмотрим два общематематических принципа такого рода в биологии. Формулировка их в настоящее время имеет еще весьма грубый, черновой характер.

Прежде чем перейти к рассмотрению этих принципов, нам следует остановиться на вопросе о формулировке. С очень немногими исключениями основные физические законы формулировались вначале в довольно несовершенном, черновом виде.

Если взять в качестве примера закон сохранения энергии в том виде, в каком он был сформулирован Гельмгольцем и Мейером, и формулировку этого закона в любом современном учебнике физики, то мы увидим колоссальную разницу. Гельмгольц употребляет выражение «Erhaltung der Kraft», что значит дословно «сохранение силы». Для этих понятий еще не была выработана строгая терминология. В настоящее время в любом учебнике физики четко разграничиваются понятия силы и энергии и закон сохранения энергии выводится с большой математической строгостью. Но совершенно ясно, что *основная мысль* уже содержалась в неточных формулировках Гельмгольца и Мейера.

Сравним теперь формулировку закона периодической зависимости свойств химического элемента от атомного веса, данную Менделеевым, с теперешней формулировкой (зависимость от порядкового номера элемента). Периодическая таблица нашего времени сильно отличается от Менделеевской, хотя ясно, что *основная мысль* уже содержалась в его формулировке.

Иногда формулировка уточняется на протяжении жизни нескольких поколений физиков, и в этом случае ее окончательное выражение становится неузнаваемым по сравнению с исходной идеей.

В настоящее время математической биологией занимается относительно небольшое число ученых. Таким образом, мы можем утверждать *a fortiori*, что до тех пор, пока формулируемый теперь закон изменится до неузнаваемости, пройдет много времени. В связи с этим мы опять указываем на предварительный характер законов, сформулированных в главах 28 и 29. Однако мы думаем, что основные общие идеи, содержащиеся в этих формулировках, вероятно будут жить и развиваться.

ПРИНЦИП АДЕКВАТНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ

Предварительная формулировка принципа, рассматриваемого в данной главе, является плодом попыток автора разработать математическую теорию органической формы. Мы хотели найти ответ на вопрос, почему животные и растения имеют ту или иную форму и что ее определяет.

Прежде чем ответить на этот вопрос, мы должны сначала выяснить, каким образом следует описывать форму различных организмов на количественном языке математики. С чисто математической точки зрения, готовый ответ дает нам аналитическая геометрия. Форма любой кривой, любой поверхности и любого тела в принципе может быть описана соответствующим уравнением. Каждой кривой или поверхности соответствует определенное уравнение, и наоборот. С этой точки зрения можно думать об описании, скажем, линий контура животного, например собаки, или поверхности ее тела соответствующими уравнениями.

Однако такой подход абсолютно неприменим в биологии по многим причинам. Прежде всего нахождение уравнений, описывающих довольно неправильные формы живых организмов, встречает с чисто математической точки зрения почти непреодолимые трудности. Полученные уравнения в большинстве случаев будут не непрерывными, а «полуэмпирическими». Но предположим, что уравнение, описывающее форму данного животного, найдено. Тот факт, что два животных одного вида по форме не бывают абсолютно идентичными, можно учесть введением в уравнение соответствующего числа параметров. Тогда полученное уравнение при различных значениях параметров будет описывать несколько отличающихся форм. Однако это приведет к тому, что математические трудности станут еще безнадежнее и, кроме того, еще более осложнятся в связи с тем, что в действительности данное животное в *математическом смысле вообще не имеет определенной формы*. Стоящая собака имеет форму, абсолютно отличную от ее формы в сидячем или лежащем положении. При движении животного форма его непрерывно меняется. Достаточное число параметров, возможно, и позволило бы учесть это обстоятельство, но сделало бы задачу практически неразрешимой. Хотя форма растений, безусловно, более постоянна, но иногда и она изменяется довольно быстро вследствие влияния различных видов тропизма (например, фототропизм по отношению к солнечному свету) или действия ветра. В мате-

матическом смысле форма дерева изменяется даже при незначительном повреждении (например, при отрезании ветки), хотя общий вид дерева при этом не меняется.

Тем не менее мы узнаем различные растения и животных. Мы не спутаем дуб с тополем, даже если у него отрезаны две ветки, так же, как не примем собаку за слона или жирафа. Однако иногда, например в темноте, мы можем принять маленькую собачку за кошку. Что же определяет узнавание нами различных организмов? Нам кажется, что на этот вопрос следует ответить таким образом: мы узнаем животных и растения по приблизительному соотношению размеров основных их частей, таких, как туловище, ноги и т. д. Так, если длина тела животного приблизительно равна 50 см, ширина 15 см, если у животного 4 лапы длиной 45 см и толщиной 3 см, то мы можем сказать, что это либо собака, либо волчонок, либо олененок, но никак не слон и не жираф. Дальнейшее уточнение размеров тела, головы и хвоста более точно определит вид животного. Тот же способ описания может быть применен и к растениям. В этом случае определяются средняя толщина и высота ствола или стебля, среднее число и средние размеры веток и т. д. (см. Rashevsky, 1961; Rashevsky, 1960b).

Этот способ описания органической формы применим не только для внешнего вида животных и растений, но и для формы внутренних органов. Так, если мы знаем, что длина тела животного равна 1 м, а длина его кишечника 10 м, мы приходим к заключению, что кишечник его имеет сильно извитую форму. Но такие утверждения, как «сильно извитой кишечник» и «почти прямой кишечник» являются утверждениями относительно формы кишечного тракта. Аналогично толщина и общий объем коры головного мозга определяют площадь коры. При данном размере черепа чем больше площадь коры, тем больше борозд она имеет. В данном случае геометрические размеры также определяют форму внутреннего органа.

Вышеизложенный способ описания формы организма довольно груб. Однако именно грубость делает его жизнеспособным, так как мы видели, что общая форма организма ни в какой мере не является точной в математическом смысле.

Рассмотрев способ, с помощью которого можно охарактеризовать живой организм, обратимся теперь к основному вопросу: что определяет форму организма.

Каждый организм представляет собой сложную систему, выполняющую целый ряд органических функций, в число которых могут входить и чисто механические. Например, дерево должно быть достаточно прочным механически, чтобы противостоять действию ветров преобладающей средней силы. Функция организма может также иметь физиологический характер. Так, животное должно получать ежедневно определенное количество пищи для обеспечения обмена веществ. Некоторые функции могут

быть смешанными. Например, некоторые животные должны бегать достаточно быстро для достижения своей жертвы или, наоборот, для спасения от врагов. Локомоция включает действие как механических, так и метаболических факторов, так как для бега с определенной скоростью требуется освобождение определенного количества энергии.

Различные внешние или внутренние части организма участвуют в осуществлении тех или иных органических функций. Для того чтобы данная функция выполнялась на определенном уровне для поддержания организма, определенные части организма должны иметь адекватный размер. Так, для быстрого бега животному требуются длинные ноги (Rashevsky, 1960b, 1961). Для того чтобы ветка дерева не сломалась под действием собственной силы тяжести, она при заданной длине должна иметь адекватную толщину. Таким образом, уровень выполнения биологической функции, присущей данному организму, требует адекватных размеров для различных частей организма. Как мы видели, размеры различных частей в свою очередь определяют общую форму организма. Таким образом, если биологические функции организма определены заранее, то форму организма определяют они.

Ситуация аналогична проблеме, с которой сталкивается инженер, проектирующий машину с определенными функциями. Если отбросить стилевое решение, призванное угодить эстетическому чувству заказчика и играющее большую роль для рекламы и торговли, различие в форме между легковым автомобилем, железнодорожным вагоном и товарной платформой для перевозки рельсов определяется именно их функциями.

Внешние условия и доступность материалов также играют важную роль в определении формы сооружения, проектируемого человеком. Так, архитектор, проектирующий деловое здание на определенное число служащих, в случае обилия места и пиломатериалов создаст проект протяженного низкого здания. Если же ему дают небольшой участок земли, но в его распоряжении большие количества кирпичей или бетона, он спроектирует здание в виде высокой башни или небоскреба.

Все вышеизложенное привело нас к формулировке, хотя и в очень общих чертах, принципа «адекватного проектирования» живых организмов.

Для теоретического определения формы и некоторых физических свойств организма математик-биолог должен действовать как инженер, проектирующий какое-либо сооружение. Биолог должен учесть биологические функции, выполняемые организмом, а затем спроектировать структуру такого организма, обеспечивающую адекватное выполнение различных функций. Под словом «адекватное» отнюдь не подразумевается строго адекватное. Адекватный проект включает меры предосторожности против несчастных случаев, которые требуют введения «коэффициентов безопасности» аналогично их введению инженером.

Конечно, возможно, что для данной совокупности функций можно создать несколько различных адекватных проектов, но это лишь укажет на возможность существования различных форм животных, выполняющих одни и те же биологические функции.

Сам процесс проектирования в разных случаях требует применения различного математического аппарата, как и при инженерном проектировании. Инженер-электрик может использовать область математики, отличную от той, которой пользуется инженер-механик. Однако, как и в инженерном проектировании, наиболее вероятно, что теоретическое определение структуры организма пройдет через целый ряд последовательных приближений. Вначале учитываются одна или несколько наиболее важных биологических функций и разрабатывается общий проект. Затем вводятся другие органические функции, и теоретический проект соответственно уточняется. Возможно, что одна биологическая функция требует такого адекватного проекта, который отличается от проекта, требуемого другой функцией. Выходом служит определенное компромиссное решение, которое принимается с учетом относительной важности двух биологических функций для сохранения вида. Проект организма должен также учитывать *взаимодействие* между различными организмами, жизненно важное для сохранения вида или всего органического мира (Rashevsky, 1940, 1960b).

Как было подчеркнуто в предыдущей главе, формулировка закона, приводимая нами, пока не отличается достаточной четкостью. Однако этот закон дает нам уже теперь новый метод изучения некоторых биологических явлений. Некоторые применения его, касавшиеся не только наружных форм, но и внутренней структуры организмов, уже обсуждались (Rashevsky, 1960b, 1961).

Может показаться правильным рассмотрение адекватного проекта как результата естественного отбора. Выживают лишь формы, адекватно спроектированные. С этой точки зрения принцип адекватного проекта следует из закона естественного отбора, однако положение вещей далеко не так просто. Для выяснения эволюционного характера принципа адекватного проекта прежде всего следует решить вопрос о том, могло ли бы образоваться достаточное количество адекватно спроектированных организмов за историю существования органического мира или нет. На каждый адекватный проект приходится бесконечное число неадекватных. Если появление различных форм случайно, то вероятность появления неадекватно спроектированных организмов бесконечно больше, чем вероятность появления адекватно спроектированных. Совершенно не очевидно, что при той скорости появления новых организмов, которая существует в течение всей истории органического мира, на свет появилось такое огромное количество новых форм, чтобы существование адекватно спроектированных форм обладало положительной вероятностью. Эта проблема матема-

тической биологии заслуживает серьезного внимания. Но ни в коем случае нельзя, а priori утверждать, что принцип адекватного проекта является законом, независимым от других законов природы.

Если же окажется, что этот принцип независим, то может показаться, что вместе с ним появляется на свет и столь нежелательная телеология и что данный принцип приводит к мысли о существовании высшего разума, божества, которое одно ведает адекватным проектированием живых форм. Однако, мы думаем, что ответ на это сомнение должен соответствовать ответу Лапласа Наполеону. Говорят, что Наполеон заметил Лапласу, что в его книге „*Système du Monde*”¹ нигде не упоминается бог. Рассказывают, что Лаплас ответил на это: „*Sire, je n'ai pas besoin de cette hypothèse*”².

Вероятно, некоторым будет трудно принять принцип адекватного проекта, не имея возможности представить зрительно механизм его осуществления. Но такие же трудности стояли и перед теорией электромагнитного поля, так как ни одна механическая модель не могла ее объяснить, и перед совмещением корпускулярной и волновой теорий света.

Не исключено, что биологи не извлекут должных уроков из истории физики и будут принимать в штыки принципиально новые биологические теории. Все же, вероятно, в конце концов придется отбросить привычный способ мышления и принять положения, которые могут быть столь же непривычными и опрокидывающими прежние представления, какими казались в свое время теория относительности и квантовая механика.

Как мы упомянули, некоторые применения принципа адекватного проекта уже обсуждались в литературе (Rashevsky, 1960b, 1961). Так как применение этого принципа вряд ли непосредственно связано с медициной, то в данной книге мы не станем рассматривать его. Мы лишь коснемся одного случая возможного применения, который может представлять интерес для медиков и который ясно связан с проблемами, рассмотренными во второй части этой книги. При желании детально ознакомиться с этим вопросом отсылаем читателя к оригинальной работе (Rashevsky, 1963).

Рассмотрим проблему «проектирования» сердечно-сосудистой системы, функции которой многообразны, а связи с другими системами организма весьма многочисленны. Однако следует признать, что одной из основных функций кровеносной системы является обеспечение тканей организма кислородом и пластическими материалами. Рассмотрим в порядке грубого наброска, какие требования предъявляет к проекту условия адекватного снабжения тканей кислородом.

Общий уровень метаболизма данного организма определяет количество кислорода, необходимое организму в 1 секунду. Концентрация кис-

¹ „Система мира“.

² Сир, в этой гипотезе я не нуждаюсь.

лорода в крови определяет общий транспорт кислорода кровью в секунду и, следовательно, общий поток Q в секунду через основной «трубопровод» системы — аорту. Мы указывали (Rashevsky, 1961), что уточнение величины кровотока позволяет оценить радиус аорты. Мы также рассматривали вопрос о том, что рассмотрение проекта приводит к требованию определенной геометрической структуры системы разветвлений артериального русла (Rashevsky, 1961). Это позволяет нам вычислить общее сопротивление артериального русла и тем самым оценить периферическое сопротивление R . Значения Q и R дают нам значение среднего кровяного давления \bar{p} .

Дальнейшее рассмотрение проекта показывает, что условие поддержания кровяного давления на достаточно постоянном уровне требует, чтобы аорта функционировала как упругий резервуар. Можно показать, что рассмотрение проекта приводит нас к требованию определенного порядка величины для объемной упругости аорты K . В главе 13 мы указали на то, что K не является константой материала. Требуемая величина K достигается подбором соответствующей толщины сосудистой стенки. Детальное рассмотрение проекта приведет также к нахождению порядка величины ударного объема сердца и времени сердечного цикла.

В таком грубом наброске можно оценить лишь порядок величин, а не точные размеры. Результаты вышеизложенных рассуждений (для среднего человека) таковы:

Величина кровотока	$\sim 10^3 \text{ см}^3 \cdot \text{сек}^{-1}$
Среднее давление крови	$\sim 10^6 \text{ дин} \cdot \text{см}^{-2} \sim 100 \text{ мм рт. ст.}$
Разность между систолическим и диастолическим давлением	$\sim 0,5 \cdot 10^6 \text{ дин} \cdot \text{см}^{-2} \sim 50 \text{ мм рт. ст.}$
Радиус аорты	$\sim 15 \text{ мм}$
Длина аорты	$\sim 15-20 \text{ см}$
Периферическое сопротивление	$\sim 10^3 \text{ дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$
Объемная эластичность аорты	$\sim 10^3 \text{ дин} \cdot \text{см}^{-5}$
Ударный объем сердца	$\sim 10^3 \text{ см}^3$
Сердечный цикл	$\sim 1 \text{ сек}$

Порядок величин правилен. В настоящее время в связи с неточностью оценки весь метод не имеет практического значения. Однако весьма важным является то обстоятельство, что вышеуказанные величины были получены не прямым измерением и не косвенными расчетами, как в части 11, а на основании априорного рассмотрения, базирующегося на общем принципе. Единственной величиной, потребовавшейся для оценки всех характеристик, был общий уровень метаболизма.

На данном примере можно видеть, что рассмотрение адекватного проекта может привести к вычислению целого ряда величин, которые могли

бы иметь важное медицинское значение при большей точности вычислений. Мы склонны думать, что дальнейшее увеличение точности вычислений и учет других биологических функций кровеносной системы приведет к более правильным значениям. Этот важный вопрос будет разрешен лишь дальнейшими теоретическими исследованиями.

Г л а в а 29

РЕЛЯЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

В этой главе мы бегло рассмотрим другой общий принцип в биологии. Применение этого принципа в медицине пока еще менее реально, чем в случае принципа адекватного проекта. В связи с этим данная глава будет носить еще более эскизный характер, чем две предыдущие. Читатели, чувствующие склонность к такого рода спекуляциям, могут обратиться к работе, в которой эти проблемы обсуждаются более детально (Rashevsky, 1961). Кроме того, следует указать еще несколько работ (Rashevsky, 1960b) и некоторые статьи в журнале „The Bulletin of Mathematical Biophysics”.

Касаясь вопросов моделирования и обсуждая принцип адекватного проекта, мы подчеркивали количественный характер этих проблем. Для математической биологии это может показаться вполне естественным, так как среди нематематиков распространено мнение, что математика в сущности является наукой количественной. В действительности, дело обстоит совсем не так. Мнение о чисто количественном характере математики опровергается уже элементарной планиметрией. Такие теоремы, как «биссектрисы треугольника пересекаются в одной точке» или «в треугольнике сторона, лежащая против большего угла, больше стороны, лежащей против меньшего угла» не дают нам количественных соотношений, никакие числа в них не входят. Они выражают лишь отношения (лат.— *relatio*) внутри геометрических фигур, и потому могут быть названы реляционными утверждениями.

Большинство теорем элементарной планиметрии носит не количественный, а реляционный характер, хотя и встречаются такие исключения, как теорема Пифагора. И все-таки, несмотря на почти полное отсутствие количественных теорем, планиметрия является столь же строгой наукой,

как любая другая отрасль математики. Реляционные теоремы требуют столь же тщательных доказательств, как количественные формулировки в алгебре и арифметике. Если реляционная теорема строго доказана, то среди математиков не может возникнуть никакого недовольства ею.

Реляционный характер элементарной геометрии достигает своего апогея в топологии, которую можно назвать высшей формой реляционной геометрии. Однако есть целый ряд негеометрических отраслей высшей математики, которые также носят реляционный характер. Среди них следует отметить теорию групп и теорию множеств. Имеется специальная отрасль математики, которая носит название алгебры отношений.

Применимы ли эти реляционные отрасли математики в биологии? Пример, изложенный ниже, позволяет думать об утвердительном ответе.

Рассмотрим инфузорию. При определенном возбуждении она движется по направлению к пище, заглатывает ее, переваривает в пищеварительной вакуоли, выводит непереваренные остатки и ассимилирует переработанные вещества. Ассимилированные вещества служат либо источником энергии для передвижения или выполнения других физиологических функций, либо пластическим материалом для замены изношенных частей или роста.

Может случиться, что инфузория станет двигаться не к пище, а к другой инфузории, и вступит с ней в конъюгацию, которую можно рассматривать как первичный половой акт.

Теперь рассмотрим птицу. Вид насекомого побудит птицу полететь за этим насекомым. Она может поймать его, проглотить, переварить, непереваренную часть вывести наружу, а переваренную ассимилировать. Ассимилированная часть опять-таки может служить либо источником энергии, либо пластическим материалом. Кроме того, птица может полететь к другой птице и спариться с ней.

Бросается в глаза сходство в действиях инфузории и птицы. В действительности, это сходство характерно и для всех остальных животных. Хотя оно и не является количественным. Физический и физиологический механизмы проглатывания пищи весьма различны у инфузории и у птицы. Абсолютно различны механизмы передвижения этих существ. Однако в обоих случаях имеет место последовательность определенных процессов, носящих одно и то же название как для инфузории, так и для птицы, хотя эти процессы отличаются не только количественно, но и качественно. В обоих случаях говорят о движении, переваривании, ассимиляции и т. д. Характерными для обоих примеров являются отношения между соответствующими процессами, если процессы, имеющие одно и то же название (например, движение), различаются количественно и качественно.

Отметим также, что относительно гораздо более простой чувствующий орган инфузории соответствует сложной системе анализаторов, т. е.

органов слуха, обоняния, зрения птицы, а пищеварительной вакуоли соответствует сложно устроенный желудочно-кишечный тракт.

Сенсорный механизм у высших животных сложнее, чем у низших. У птицы он состоит из большего числа частичных физиологических процессов, чем у инфузории. То же самое может быть сказано и о принятии пищи, переваривании и любых других биологических процессах.

Мы узнаем тот или иной организм по совокупности определенных явлений или «свойств» таких, как чувствительность, движение, обмен веществ и т. д. Можно сказать, что организм является совокупностью этих основных «свойств».

В математике совокупность объектов любого рода принято называть множеством, сами же объекты — э л е м е н т а м и множества. Объекты могут быть реальными либо абстрактными, концептуальными. Так, можно говорить о множестве всех стульев в комнате; в этом случае объекты конкретны.

Можно говорить о множестве целых чисел от 1 до 100, и элементы этого множества будут отвлеченными. При рассмотрении множества всех предметов обстановки хотя и имеют дело с конкретными объектами, но само понятие «предмет обстановки» уже является абстракцией, так как не обозначает какой-то определенный вид мебели. Предметом обстановки может быть и стул, и стол, и комод.

Мы упомянули множество целых чисел от 1 до 100; обозначим его через S_1 . Множество четных целых чисел от 1 до 100 обозначим через S_2 . Два этих множества различны. Число 15 является элементом множества S_1 , но не S_2 . С другой стороны, любое четное число принадлежит обоим множествам. Про такую закономерность говорят, что множество S_2 всех четных целых чисел от 1 до 100 входит в множество S_1 всех целых чисел от 1 до 100. Так как любой стол является предметом обстановки, но не наоборот, то можно сказать, что множество столов входит в множество предметов обстановки.

Возьмем два множества чисел:

$$S_3 = (1, 2, 3, 4),$$

$$S_4 = (6, 7, 8, 9).$$

По своему выбору поставим в соответствие каждому элементу одного множества элемент другого. Примем, например, что 1 соответствует 7, 2—9, 3—8, а 4—6. Покажем это, написав соответствующие элементы друг под другом:

$$S_3 = (1, 2, 3, 4),$$

29.1

$$S_4 = (7, 9, 8, 6).$$

Можно выбрать и другое соответствие:

1, 2, 3, 4
6, 7, 8, 9

29.2

Такие соответствия в математике называются **о т о б р а ж е н и я м и**. Заметим существенное различие между отображениями 29.1 и 29.2. В первом случае, например, в S_3 $2 < 3$. Но число 9 множества S_4 , соответствующее числу 2 множества S_3 , больше числа 8 множества S_4 , соответствующего 3. Таким образом, в отображении 29.1 отношения «больше» или «меньше» не сохраняются. В противоположность этому они сохраняются в отображении 29.2. Имеется несколько отображений S_3 в S_4 , в которых не всегда сохраняется отношение «больше», но существует лишь одно отображение, а именно 29.2, в котором это отношение соблюдается для любой пары. В общем можно сказать, что требование соблюдения некоторого отношения в отображении одного множества в другое ограничивает число возможных отображений. В отображениях 29.1 и 29.2 каждому элементу одного множества соответствует один и только один элемент другого. Такое отображение называют **взаимно однозначным**.

Рассмотрим теперь множество всех целых чисел от 1 до 100 (S_1) и множество, состоящее из дробных чисел: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 0,99 (S_5).

Число элементов в множестве S_1 больше, чем в S_5 . Взаимно однозначное отображение невозможно. Однако можно составить отображение так, что каждому элементу множества S_5 будет соответствовать несколько элементов множества S_1 . Например, пусть целые числа от 1 до 10 соответствуют числу 0,1, от 11 до 20 — числу 0,2 и т. д. Заметим, что если элемент множества S_5 меньше другого элемента того же множества (например, $0,3 < 0,5$), то и любой элемент множества S_1 , соответствующий первому элементу множества S_5 , меньше любого элемента множества S_1 , соответствующего второму элементу множества S_5 (например, любое число от 31 до 40 меньше любого числа от 51 до 60). В данном случае мы имеем однозначное отображение S_5 в S_1 , в котором соблюдается определенное отношение. Такое отображение называется **эпиморфизмом**.

Однако возможно поставить в соответствие элементам множества S_5 элементы множества S_1 без соблюдения определенного отношения. К примеру, пусть элементу 0,1 из множества S_5 соответствуют числа от 91 до 100 множества S_1 ; 0,2 — числа от 51 до 60; 0,3 — от 41 до 50; 0,4 — от 21 до 30; 0,5 — от 31 до 40; 0,6 — от 61 до 70; 0,7 — от 71 до 80; 0,8 — от 81 до 90; 0,9 — от 1 до 10; 0,99 — от 11 до 20. Число такого рода отображений опять-таки больше, чем число эпиморфизмов. Но если в первом примере с отображениями 31.1 и 31.2 лишь одно последнее могло удовлетворять требованию соблюдения определенного отношения, то в данном случае число возможных эпиморфизмов больше одного, так как каждому

элементу множества S_2 , не обязательно ставить в соответствие одно и то же число (10) элементов множества S_1 .

Как мы сказали, множество есть совокупность объектов, конкретных либо отвлеченных. Множество само является объектом, и, следовательно, множества могут становиться элементами других множеств.

Какой смысл имеет все это для биолога? Как мы сказали, организм можно рассматривать как совокупность присущих ему биологических свойств. Другими словами, организм представляет собой множество этих свойств, каждое из которых также является множеством. Например, такое свойство, как чувствительность, состоит из чувствительности к свету, звуку, теплу и т. д. Способность переваривать включает переваривание белков, жиров, углеводов и т. д.

Мы видели, что высший организм характеризуется большим числом свойств, но между большим числом свойств высшего организма и меньшим числом низшего существует соответствие, или отображение, с соблюдением определенных основных отношений. Таким образом, можно сказать, что все организмы эпиморфны какому-то простейшему существу. Множества, составляющие различные организмы, всегда могут быть поставлены в соответствие друг другу с соблюдением определенных отношений. Это положение может быть названо принципом биологического эпиморфизма.

Как мы видели, требование соблюдения определенных отношений в отображении налагает ограничения на выбор отображений, а также на сами множества, или, более точно, на отношения внутри них.

Принцип биологического эпиморфизма в сущности является математической формулировкой хорошо известных фактов, обсуждавшихся в начале этой главы.

Дальнейшее изучение этого принципа ведет, однако, к целому ряду выводов, теперь представляющих лишь теоретический интерес, но могущих иметь практическое значение. Заключение получены не в виде аналитических уравнений, к которым читатель так привык в этой книге. По своему характеру они относятся к утверждениям, которые математики называют «теоремами существования». К примеру, один из полученных результатов содержит утверждение о том, что у высших животных эмоциональные нарушения могут вызывать нарушения в деятельности желудочно-кишечного тракта. Этот факт хорошо известен в клинике, и потому такое заключение может показаться тривиальным. Однако целью ученого является не столько простое знание фактов, сколько понимание их смысла. Без особых затруднений можно построить модель нервной системы, объясняющей, *каким образом* нарушения эмоциональной сферы ведут к кишечным расстройствам. Но для построения модели нужно знать сам факт. *Почему* сам по себе факт имеет место? Ответ на это дает принцип биологического эпиморфизма.

Второе заключение касается того, что существуют животные с железами, секрет которых используется для захватывания добычи. Хорошо известным примером может служить паук, другой пример представляет морской еж *Urechis*. Вывод может снова показаться тривиальным, но лишь потому, что такие животные, как пауки, хорошо известны. Если бы в нашем окружении не было бы пауков, то вывод являлся бы предсказанием типа *C* (см. Введение).

A priori предполагать существование животных со специальными железами, секрет которых используется для ловли жертвы, так же правомочно, как предполагать существование крылатых лошадей. Принцип биологического эпиморфизма не предсказывает существования таких лошадей, а принцип адекватного проекта приводит к выводу о малой, если не полной, невероятности их существования. Однако принцип биологического эпиморфизма предсказывает существование одноклеточных организмов, вырабатывающих антитела к определенным антигенам. Экспериментальные поиски таких животных были до сих пор безрезультатны, но подтверждение этого предсказания может подчеркнуть важное практическое значение принципа.

Принцип биологического эпиморфизма является лишь частью отрасли математической биологии, которую называют реляционной биологией. Мы говорили об отображениях одного организма в другой. Rosen, однако, указывал на то, что сам организм можно рассматривать как множество отображений. Отображение как отвлеченный объект может являться элементом множества. Привлекая довольно специализированную отрасль математики — теорию категорий, рассматривающую множества отображений, Rosen приходит к целому ряду заключений, которые хотя и представляют сейчас лишь теоретический интерес, но могут стать практически важными.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

СОУДАРЕНИЕ СО СТЕНКАМИ

Выражения 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.6 и 1.7 довольно грубо описывают реальные процессы; их использование в значительной мере оправдано тем, что, как говорят, «чтобы узнать, каков пудинг, надо его отведать». Как мы видели в главе IV, результаты, полученные с помощью этих уравнений, довольно хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Рассмотрим трубку (α) радиуса R_α , которая разветвляется на две трубки ($\alpha+1$), образующие каждая угол θ с трубкой (α) (см. рис. А 1.1). Выберем в качестве оси x направление трубки (α) и будем считать, что две ветви ($\alpha+1$) лежат в плоскости (x, y).

В соответствии с обозначениями, принятыми в главе II, скорость воздуха до изгиба равна v_α и направлена вдоль оси x . Частица, увлекаемая потоком воздуха, имеет ту же скорость. На повороте направление потока воздуха изменяется на угол θ . Однако до изгиба скорость частицы имеет компоненту v'_α , перпендикулярную направлению ветви ($\alpha+1$) и равную (см. рис. А 1.2)

$$v'_\alpha = v_\alpha \sin \theta. \quad \text{А 1.1}$$

По инерции частица стремится сохранить эту компоненту и далее. Если бы она сохранялась полностью, то каждая частица;

попавшая в ветвь $(\alpha+1)$ из (α) , ударилась бы в конце концов о ту часть стенки $(\alpha+1)$, которая обращена к другой ветви. Мы будем называть ее «внутренней стенкой». Однако благодаря вязкости воздуха кинетическая энергия, связанная с компонентой v'_α , постепенно расходуется. Поэтому о стенку $(\alpha+1)$ ударяются не все частицы, а только те, которые находились достаточно близко от нее.

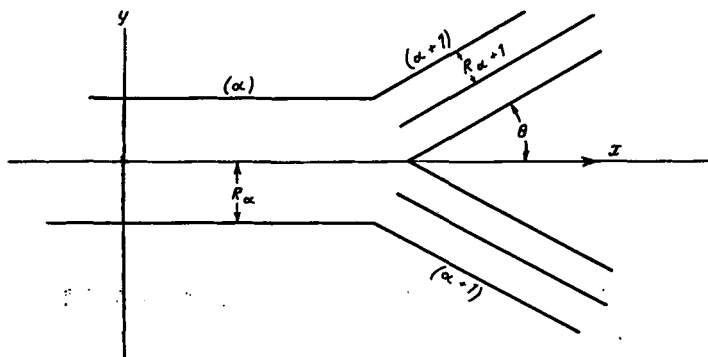


Рис. А 1.1

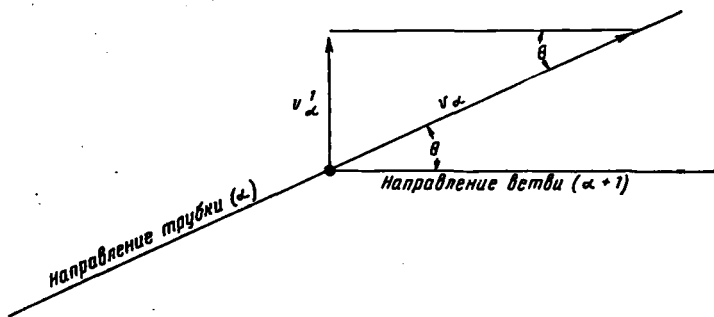


Рис. А 1.2

Ниже дается количественное описание происходящих процессов.

При движении частицы в трубке $(\alpha+1)$ компонента скорости воздуха $v_{\alpha+1}$, перпендикулярная оси трубки, равна нулю. Поэтому компонента v'_α будет убывать таким же образом, как если бы частица двигалась в неподвижном воздухе с начальной скоростью v'_α .

Когда частица радиуса r движется с постоянной скоростью через среду с вязкостью η , сила сопротивления u задается хорошо известным уравнением Стокса:

$$u = 6 \pi \eta r v. \quad \text{A 1.2}$$

Если скорость не постоянна, то соотношение А 1.2 выполняется только приближенно. Примем направление движения за ось координат ξ (тогда $v = d\xi/dt$) и выберем в качестве начала отсчета ξ точку, в которой частица имеет начальную скорость v'_a . За начальный момент времени $t=0$ примем момент, когда $\xi=0$ и, следовательно, $d\xi/dt = v'_a$. Если через m обозначить массу частицы, то учитывая, что сила u действует вдоль оси ξ в отрицательном направлении, получаем уравнение движения частицы в направлении оси ξ :

$$m \frac{d^2 \xi}{dt^2} = -u. \quad \text{A 1.3}$$

Если ρ — плотность частицы, то $m = 4\pi r^3 \rho / 3$; в то же время u задается формулой А 1.2 и $v = d\xi/dt$. Подставляя все это в уравнение А 1.3, мы получаем:

$$\frac{4\pi r^3 \rho}{3} \frac{d^2 \xi}{dt^2} = -6 \pi \eta r \frac{d\xi}{dt}. \quad \text{A 1.4}$$

Вводя обозначение

$$\frac{9\eta}{2\rho r^2} = a, \quad \text{A 1.5}$$

мы можем переписать А 1.4 так:

$$\frac{d^2 \xi}{dt^2} = -a \frac{d\xi}{dt}. \quad \text{A 1.6}$$

Интегрируя это уравнение один раз и обозначая постоянную интегрирования через C , получим:

$$\frac{d\xi}{dt} = -a\xi + C. \quad \text{A 1.7}$$

Постоянная интегрирования C равна значению скорости $v = d\xi/dt$ при $t=0$, а значит, при $\xi=0$. Следовательно,

$$C = v'_a. \quad \text{A 1.8}$$

Решением уравнения А 1.7 является функция:

$$\xi = \frac{v'_a}{a} (1 - e^{-at}). \quad \text{A 1.9}$$

При $t \rightarrow \infty$ путь ξ , пройденный частицей, асимптотически стремится, в силу А 1.5, к

$$\xi_{as} = \frac{v'_a}{a} = \frac{2\rho r^2 v'_a}{9\eta}. \quad \text{А 1.10}$$

Используя выражение А 1.1 для v'_a , мы получаем, что путь, который по инерции пройдет частица в направлении, перпендикулярном к оси ветви $(\alpha+1)$, равен:

$$\xi_{as} = \frac{2\rho r^2 v_a \sin \theta}{9\eta}. \quad \text{А 1.11}$$

Если частица, переходя из трубки (α) в ветвь $(\alpha+1)$ окажется на расстоянии, меньшем ξ_{as} от внутренней стенки ветви, то она достигнет стенки, прежде чем соответствующая компонента скорости исчезнет, и слизистая оболочка стенки задержит ее. Если $\xi > \xi_{as}$, то частица не соприкоснется со стенкой, а будет продолжать движение по ветви $(\alpha+1)$.

Рассматривая движение частицы, мы пренебрегли влиянием турбулентности, которая могла возникнуть на повороте; при этом мы не рассматривали вопрос о допустимости такого упрощения. Из полученных результатов можно сделать вывод, что если $\xi_{as} \gg 2R_{\alpha+1}$, то все частицы ударятся о стенки трубок $(\alpha+1)$.

Эксперименты Landahl, Herrmann (1949) показывают, что в изогнутой трубке примерно 50% частиц ударяются о стенку, когда $\xi_{as} \gg R_{\alpha+1}$. Можно ожидать, что результаты будут примерно одинаковыми как для изогнутой трубки, так и для трубки раздваивающейся (или разветвляющейся на большее число трубок). Все наши рассуждения по существу одинаково применимы не только к случаю, изображенному на рис. А 1.1, но также и к случаям одной ветви (изгиб трубки) или нескольких ветвей. Случай одной ветви — это трубка с изгибом. Доля ударившихся о стенку частиц была найдена эмпирически из эксперимента с аэрозолями, движущимися по изогнутой трубке. Оказалось, что эта доля является монотонно возрастающей функцией величины $x = \xi_{as}/R_{\alpha+1}$. Учитывая А 1.11 величину x можно записать так:

$$x = \frac{2\rho r^2 v_a \sin \theta}{9\eta R_{\alpha+1}}. \quad \text{А 1.12}$$

Landahl и Herrmann эмпирически установили, что доля I_α ударяющихся о стенку частиц довольно хорошо описывается формулой

$$I_\alpha = \frac{x}{1+x}. \quad \text{А 1.13}$$

Для воздуха $\eta = 1,9 \cdot 10^{-4}$ г/см·сек. Подставляя эту величину в А 1.12, а полученное значение x в А 1.13, мы приходим к соотношению 1.1.

ОСЕДАНИЕ ЧАСТИЦ

Под действием силы тяжести частица, взвешенная в воздухе, будет двигаться вниз (если она достаточно тяжела) и в конце концов осядет на дно сосуда. Для нахождения скорости седиментации мы снова воспользуемся формулой Стокса (уравнение А 1.2). Сила тяжести равна mg , где m — масса частицы, а g — гравитационная постоянная. Сначала частица движется вниз с некоторым ускорением, но довольно быстро ее скорость v_d возрастает до такой величины, при которой сила сопротивления становится равной силе тяжести mg . Тогда, в силу А 1.2,

$$6\pi\eta rv_d = mg. \quad \text{А 2.1}$$

Заменяя величину m ее значением $4\pi r^3\rho/3$ и разрешая уравнения относительно v_d , находим:

$$v_d = \frac{2\rho r^2 g}{9\eta}. \quad \text{А 2.2}$$

Подставляя в это выражение значения $g = 981$ см/сек² и $\eta = 1,9 \cdot 10^{-4}$ г/см·сек, получаем:

$$v_d = 11,5 \cdot 10^5 \rho r^2. \quad \text{А 2.3}$$

Для очень маленьких частиц, размеры которых сравнимы с длиной пути свободного пробега молекул газов, входящих в состав воздуха, в правую часть равенства А 2.3 нужно ввести корректирующий множитель. Согласно Millikan (1947), этот множитель равен:

$$\mu = 1 + \frac{9 \cdot 10^{-4}}{r}. \quad \text{А 2.4}$$

Существуют также другие выражения для корректирующего множителя, но при той степени точности, которая нами принята, все они дают одинаковые результаты. Landahl использует в своих вычислениях выражение А 2.4.

Таким образом, вместо А 2.3 мы имеем:

$$v_d = 11,5 \cdot 10^5 \mu \rho r^2. \quad \text{А 2.5}$$

Обозначим через τ_a время, в течение которого частица находится в области (a). За это время частица опустится на расстояние $v_d \tau_a$.

Пусть ось трубки, представляющей собой участок (α), образует угол ψ с горизонталью. Максимальное расстояние, на которое должна опуститься частица, чтобы достигнуть дна, определяется следующим выражением (см. рис. А 2.1):

$$\frac{2R_\alpha}{\cos \psi} \quad \text{А 2.6}$$

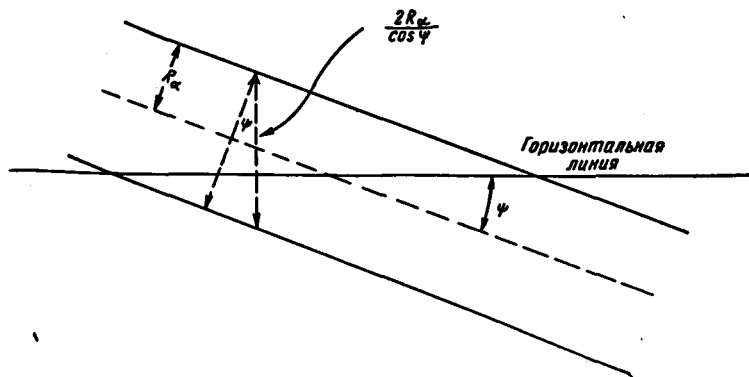


Рис. А 2.1

Доля S_α частиц, выбывающих из потока вследствие оседания, тем больше, чем больше расстояние $v_d \tau_\alpha$, и тем меньше, чем больше величина А 2.6. Следовательно, S_α возрастает вместе с отношением:

$$v_d \tau_\alpha : \frac{2R_\alpha}{\cos \psi} = v_d \tau_\alpha \cos \psi / 2R_\alpha$$

и становится равной нулю одновременно с этим отношением. Пока это отношение не слишком велико, величина S_α изменяется примерно пропорционально ему. Следовательно, если обозначить в этом случае через k множитель пропорциональности, из А 2.5 и А 2.6 мы можем получить:

$$S_\alpha = k \frac{11,5 \cdot 10^5 \mu \rho \tau_\alpha r^2 \cos \psi}{2R_\alpha} \quad \text{А 2.7}$$

Пропорциональный закон не может сохранять силу при больших значениях $v_d \tau_\alpha \cos \psi / 2R_\alpha$, так как S_α не должно превышать единицы. На первый взгляд может показаться, что S_α становится равным единице, когда $v_d \tau_\alpha$ (расстояние, на которое опускается частица) достигает величины $2R_\alpha / \cos \psi$. Тогда мы могли бы положить $k=1$, и график зависимости S_α от отношения $v_d \tau_\alpha \cos \psi / 2R_\alpha$ выглядел бы так, как указано на рис. А 2.2.

В действительности, благодаря различным отклонениям в движении частиц, таким, как локальные турбулентные потоки, более правильным будет считать, что S_x стремится к единице асимптотически. Landahl принимает следующий закон для описания S_x :

$$S_x = 1 - e^{-k(11,5 \cdot 10^4 \mu \rho^{-1} r^2 \cos \psi) / 2R_x} \quad \text{А 2.8}$$

При разложении в ряд экспоненциальной функции мы можем для малых показателей ограничиться линейным членом. Тогда выражение А 2.8 переходит в А 2.7. Чтобы оценить множитель k , прибегнем к прие-

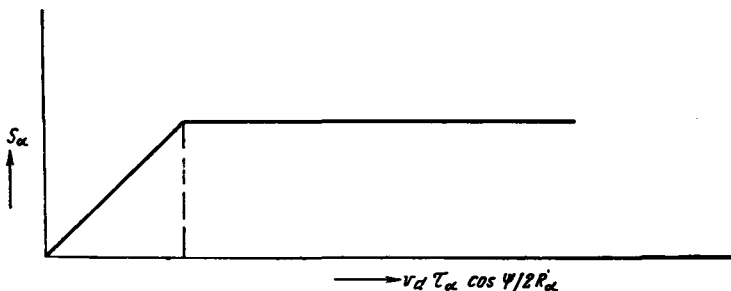


Рис. А 2.2

му, использованному Landahl. Заметим, что компонента расстояния $v_x \tau_x$, нормальная к направлению оси трубки (x), равна $v_x \tau_x \cos \psi$; можно считать, что каждая частица проходит это расстояние прямо по направлению к стенке. Рассмотрим два равных круга радиуса R_x , которые расположены, как показано на рис. А 2.3, т. е. таким образом, что каждая окружность проходит через центр другой. Тогда площадь их пересечения равна 39% площади каждого круга¹.

¹ Имеем: $OB = R_x/2$, $OA = R_x$, $AB = \frac{R_x \sqrt{3}}{2}$. Площадь $\triangle ACO$ равна $\frac{1}{2} OB \cdot AC = \frac{R_x^2 \sqrt{3}}{4}$. Угол OAB равен 30° , откуда угол AOC равен 120° . Следовательно, площадь сектора $OAO'S$ равна $\pi R_x^2/3$. Площадь сегмента $ABCO$ равна $\left(\frac{\pi}{3} - \frac{\sqrt{3}}{4}\right) R_x^2 = 0,616 R_x^2$. Площадь общей части кругов $AO'SA$ равна, следовательно, $1,23R_x^2$, что составляет 39% от πR_x^2 .

Расстояние от любой точки дуги АОС до точки дуги ADC, расположенной вертикально под ней, равно R_α . Следовательно, частицы, которые находятся на дуге АОС, осядут, если они опустятся на расстояние R_α . Все частицы, содержащиеся в области АОСD, также осядут в этом случае. Из того что концентрация частиц равномерна, следует, что если $v_d \tau_\alpha \cos \psi$, компонента расстояния $v_d \tau_\alpha$, нормальная к оси участка (x), равна R_α , то оседет 61% частиц. Но при $v_d \tau_\alpha \cos \psi = R_\alpha$ мы получаем из А 2.5, А 2.6 и А 2.8:

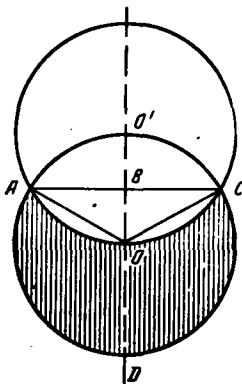


Рис. А 2.3

$$S_\alpha = 1 - e^{-\frac{1}{2}k} \quad \text{А 2.9}$$

Эта величина должна быть равна 0,61. Следовательно, $e^{-k/2} = 0,39$, откуда находим, логарифмируя:

$$k = 1,88. \quad \text{А 2.10}$$

Если трубка ориентирована случайным образом, как это обычно имеет место для большинства отсеков дыхательного тракта, то среднее значение величины $\cos \psi$ равно $\frac{\pi}{4} = 0,79$. Подставляя в А 2.8 эту величину и найденное значение (А 2.10) получаем:

$$\begin{aligned} S_\alpha &= 1 - e^{-(1,88 \cdot 11,5 \cdot 0,79 \cdot 10^9 \mu \tau_\alpha r^2) / 2k_\alpha} = \\ &= 1 - e^{-8,5 \cdot 10^9 \mu \tau_\alpha r^2 / R_\alpha} \end{aligned} \quad \text{А 2.11}$$

Тем самым мы пришли к уравнению 1.2

П Р И Л О Ж Е Н И Е 3

ЗАДЕРЖАНИЕ ЧАСТИЦ ВСЛЕДСТВИЕ БРОУНОВСКОГО ДВИЖЕНИЯ

В результате броуновского движения каждая частица подвергается случайным перемещениям, так что точный путь частицы не может быть предсказан заранее. В среднем, однако, перемещение Δ частицы в любом направлении за время t задается хорошо извест-

ной формулой Эйнштейна (1905). Пусть r — радиус частицы, T — абсолютная температура, k — константа Больцмана ($1,6 \cdot 10^{-18}$ эрг/град), η — вязкость среды и D — коэффициент диффузии суспензии частиц в рассматриваемой среде. Тогда:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad \text{А 3.1}$$

и среднее перемещение Λ за время t равно:

$$\Lambda = \sqrt{2Dt} \quad \text{А 3.2}$$

Когда радиус r очень мал, в формулу А 3.1 необходимо ввести корректирующий множитель, который мы уже использовали в приложении 2. Он задается выражением А 2.4. Вместо А 3.1 мы теперь имеем:

$$D = \frac{\mu kT}{6\pi\eta r} \quad \text{А 3.3}$$

Формула А 3.2 остается прежней. Подставляя А 3.3 и А 3.2, мы получаем:

$$\Lambda^2 = 2Dt = \frac{2\mu kT}{6\pi\eta r} t \quad \text{А 3.4}$$

Перемещение частицы в результате броуновского движения можно рассматривать как частный случай диффузии. Пусть в некоторый начальный момент времени концентрация частиц в цилиндре радиуса R равно-

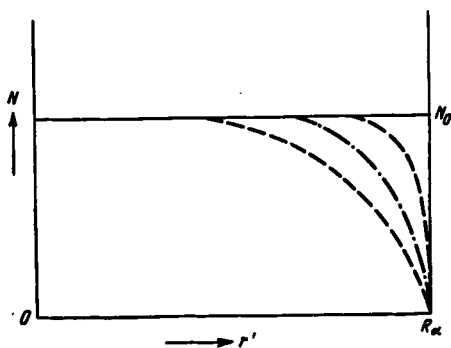


Рис. А 3.1

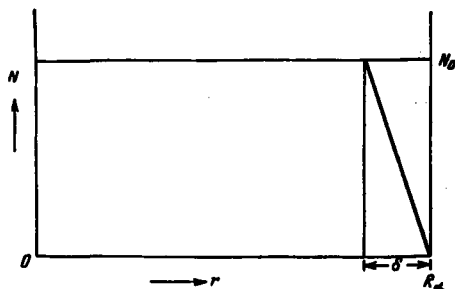


Рис. А 3.2

мерна. Некоторые частицы, близкие к стенке, ударятся об нее и прилипнут. Это приведет к образованию вблизи стенки области с пониженной концентрацией частиц. Частицы из внутренней области будут диффундировать в эту граничную область, и некоторые из них также прилипнут к

стенке. Первоначальная концентрация как функция расстояния r' от оси цилиндра O изображена графически горизонтальной линией на рис. А 3.1. С течением времени этот график принимает вид разрывной линии, затем — штрих-пунктирной линии, затем — пунктирной.

Чтобы найти концентрацию, или, что то же самое, число частиц N на единицу объема в некоторый момент времени t , мы могли бы решить уравнение диффузии с граничным условием, заключающимся в том, что число частиц, выбывающих из области (прилиная к стенке), пропорционально концентрации в граничной области. Действительно, число частиц, соударяющихся со стенкой, пропорционально концентрации частиц у стенки.

Вместо того чтобы таким образом исследовать проблему в деталях, мы воспользуемся, следуя Landahl, простым приближенным методом, который приводит к практически тем же результатам.

Подход Landahl (1950a) основан на развитом им (Landahl, 1950) методе, предложенном Rashevsky (1938, 1960) и являющимся хорошим инструментом при построении различных аппроксимаций.

Вместо того чтобы считать концентрацию такой, как она изображена в осевом сечении на рис. А 3.1, мы рассмотрим концентрацию, график которой изображен на рис. А 3.2. Мы полагаем концентрацию в момент времени t постоянной величиной N_0 при r' от O до $R_\alpha - \delta$. В промежутке от $R_\alpha - \delta$ до R_α ее можно грубо заменить убывающей линейной функцией. Другими словами, концентрацию $N(r')$ мы задаем как

$$N(r') = N_0 \text{ для } 0 < r' < R_\alpha - \delta \quad \text{А 3.5}$$

$$\text{и } N(r') = N_0 \frac{R_\alpha - r'}{\delta} \text{ для } R_\alpha - \delta < r' < R_\alpha. \quad \text{А 3.6}$$

По мере переноса частиц δ возрастает, речь идет, таким образом, о функции $\delta(t)$ от t . Наша задача заключается в выяснении вида этой функции. Для этого рассмотрим «материальный баланс» частиц.

Вначале, при $t=0$, общее число частиц, содержащихся в цилиндре длины l и радиуса R , равно

$$\pi R_\alpha^2 l N_0. \quad \text{А 3.7}$$

Общее число частиц N_T , задержанных стенками цилиндра за время t , равно их начальному количеству (А 3.7) минус число частиц, находящихся в цилиндре к моменту времени t . Последняя величина равна интегралу от функции концентрации в момент t , взятому по всему объему цилиндра. Элемент объема, заключенный между r' и $r' + dr'$ равен $2\pi r' dr'$. Следовательно,

$$N_T(t) = 2\pi l \int_0^R N(r') r' dr'. \quad \text{А 3.8}$$

Функция $N(r')$ задается в соответствии с А 3.5 и А 3.6 двумя различными выражениями для двух интервалов: $(0, R_a - \delta)$ и $(R_a - \delta, R_a)$. Поэтому мы разобьем область интегрирования на два промежутка и получим:

$$N_{T_a}(t) = 2\pi N_0 l \int_0^{R_a - \delta} r' dr' + 2\pi N_0 l \int_{R_a - \delta}^{R_a} \frac{(R_a - r') r'}{\delta} dr'. \quad \text{А 3.9}$$

Первый член в правой части равен:

$$\pi (R_a - \delta)^2 l N_0. \quad \text{А 3.10}$$

Второй интеграл является алгебраической суммой двух интегралов:

$$\frac{R_a}{\delta} \int_{R_a - \delta}^{R_a} r' dr' - \frac{1}{\delta} \int_{R_a - \delta}^{R_a} r'^2 dr'. \quad \text{А 3.11}$$

Они вычисляются элементарными методами. Подставляя результаты интегрирования в А 3.9 и учитывая А 3.10, находим:

$$N_T(t) = \pi l N_0 \left(R^2 - R\delta + \frac{\delta^2}{3} \right). \quad \text{А 3.12}$$

Чтобы найти число частиц, задержанных стенками цилиндра за время t , мы должны, как указано выше, вычесть $N_T(t)$ из выражения А 3.7. Если мы хотим найти долю частиц B_a , прошедших через цилиндр за время t , от начального числа частиц, результат вычитания нужно разделить на величину А 3.7. Вычитая А 3.12 из А 3.7 и деля результат на выражение А 3.7, мы находим:

$$B_a = \frac{\delta}{R_a} \left(1 - \frac{\delta}{3R_a} \right). \quad \text{А 3.13}$$

По своему физическому смыслу величина δ не может быть больше R . Отсюда, положив $\delta = R_a$, мы находим $B_a = 2/3$. Таким образом, выражение А 3.13 имеет место для тех значений δ , для которых $B_a < 2/3$.

Рассматриваемый процесс в целом является процессом диффузии в направлении стенки, поэтому результирующий поток на единицу площади (1 см^2) равен произведению коэффициента диффузии D на градиент концентрации. При принятых нами допущениях относительно функции концентрации градиент вблизи стенки равен N_0/δ . Следовательно, результирующий поток частиц вблизи стенки, т. е. скорость задержания частиц стенкой, равняется DN_0/δ .

Площадь стенки равна $2 \pi R_\alpha l$, а потому количество частиц, достигающих в фиксированный момент времени стенки, составляет $2 \pi R_\alpha l D N_0 / \delta$. Чтобы получить суммарное количество частиц, задерживаемых стенками цилиндра, нужно проинтегрировать эту величину от нуля до t . Доля задержанных частиц B_α равна только что найденной величине, деленной на выражение А 3.7, т. е. следующему интегралу:

$$B_\alpha = \int_0^t \frac{2Ddt}{R_\alpha \delta} . \quad \text{А 3.14}$$

Но эта величина должна быть равна той, которая задается выражением А 3.13. Приравняв правые части А 3.13 и А 3.14, мы получаем:

$$\int_0^t \frac{2Ddt}{\delta} = \delta \left(1 - \frac{\delta}{3R_\alpha} \right) . \quad \text{А3.15}$$

Дифференцируя равенство по t и обозначая $d\delta/dt$ через $\dot{\delta}$, получим:

$$2D = \dot{\delta} \delta \left(1 - \frac{2\delta}{3R_\alpha} \right) . \quad \text{А 3.16}$$

Из равенств

$$\delta \dot{\delta} = \frac{1}{2} \frac{d\delta^2}{dt} \text{ и } \delta^2 \dot{\delta} = \frac{1}{3} \frac{d\delta^3}{dt} \quad \text{А 3.17}$$

следует, что А 3.16 можно переписать следующим образом:

$$2D = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} \delta^2 - \frac{2}{9R_\alpha} \delta^3 \right) . \quad \text{А 3.18}$$

Интегрируя последнее равенство, мы находим:

$$4Dt = \delta^2 \left(1 - \frac{4}{9} \frac{\delta}{R_\alpha} \right) . \quad \text{А 3.19}$$

Постоянная интегрирования, которая должна была бы входить в это выражение, равна нулю, так как равенство А 3.19 удовлетворяет тому физическому очевидному условию, что из $t=0$ следует $\delta=0$, если $4\delta/9R_\alpha \neq 1$. Но неравенство $4\delta/9R_\alpha \neq 1$ верно всегда, так как $\delta < R_\alpha$.

Если $\delta \ll R_\alpha$, мы можем ограничиться только квадратичным членом в правой части А 3.19. Тогда

$$\delta = \sqrt{4Dt} . \quad \text{А 3.20}$$

Так как величина $4\delta/9R_\alpha$ мала, мы воспользуемся этим первым приближением для получения нового приближения величины δ . Для этого подставим $\delta = \sqrt{4Dt}$ в А 3.19:

$$4Dt = v^2 \left(1 - \frac{4\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha} \right). \quad \text{А 3.21}$$

Разрешив это уравнение относительно δ , получим:

$$\delta = \sqrt{4Dt} \left(1 + \frac{2\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha} \right)^{1/2}. \quad \text{А 3.22}$$

Мы могли бы продолжить процесс уточнения, подставив последнее выражение для δ в корректирующий член $4\delta/9R_\alpha$ выражения А 3.19. Однако найденное приближение оказывается достаточно точным.

Подставляя выражение А 3.22 в А 3.13 и используя выражение А 3.3 для D , находим:

$$B_\alpha = \sqrt{\frac{2\mu kTt}{3\pi\eta r R_\alpha^2}} \left(1 - \frac{1}{9} \sqrt{\frac{2\mu kTt}{3\pi\eta r R_\alpha^2}} \right). \quad \text{А 3.23}$$

Это выражение верно только для тех значений параметров, для которых применима формула А 3.13, т. е. только тогда, когда полученное значение B_α меньше $2/3$. В действительности, все значения B_α , найденные при помощи А 3.23, оказываются гораздо меньше $2/3$. Тем самым справедливость подхода Landahl (1963) полностью подтверждается.

¹ Из А 3.21 получаем: $\delta = \sqrt{4Dt} \left(1 - \frac{4\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha} \right)^{-\frac{1}{2}}$, но по формуле Тейлора $\left(1 - \frac{4\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha} \right)^{-\frac{1}{2}} = 1 + \frac{2\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha}$. Применимость формулы Тейлора обеспечена тем, что в принятом нами приближении $\frac{4\sqrt{4Dt}}{9R_\alpha} = \frac{4\delta}{9R_\alpha} < 1$. — Прим. перев.

СОУДАРЕНИЕ С НОСОВЫМИ ВОЛОСКАМИ

Может показаться, что процент частиц, ударяющихся о носовые волоски, относительно которых можно считать, грубо приближенно, что они имеют цилиндрическую форму, равен просто числу ν , определенному на стр. 19 (глава I). Это, однако, не так. Когда поток воздуха обтекает цилиндр в направлении, перпендикулярном его

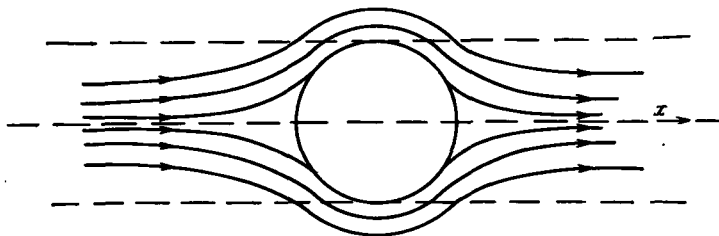


Рис. А 4.1

оси, линии тока выглядят так, как показано на рис. А 4.1. На нем изображены линии тока в плоскости, нормальной к оси цилиндра. Если бы частицы двигались свободно вдоль положительного направления оси x (как это указано на рис. А 4.1), то все частицы, лежащие между пунктирными линиями, столкнулись бы с цилиндром и выбыли бы из потока. Но поток, изображенный на рис. А 4.1, имеет ненулевую компоненту скорости в направлении оси y . Благодаря своей вязкости поток стремится увлечь частицу в положительном или отрицательном направлении вдоль оси y . Если бы частицы в точности следовали линиям тока, то ни одна из них не натолкнулась бы на цилиндр. Но благодаря инерции движение частицы в направлении оси y отстает от движения потока воздуха. Поэтому *некоторые* (но не все) частицы из числа содержащихся между пунктирными линиями будут устранены из потока в результате соударения с цилиндром. Таким образом, доля частиц, задерживаемых волосками, меньше ν .

Рассмотрим движение частицы в плоскости (x, y) . Пусть \bar{V}_x и \bar{V}_y — компоненты скорости воздуха, а dx/dt и dy/dt — компоненты скорости

частиц. Следовательно, компоненты *относительной* скорости частицы (относительно движущегося воздуха) равны:

$$\frac{dx}{dt} = \bar{V}_x \quad \text{и} \quad \frac{dy}{dt} = \bar{V}_y. \quad \text{А. 4.1}$$

Эта *относительная скорость* порождает силу сопротивления, определяемую формулой Стокса. Другими словами, компоненты силы сопротивления u_x и u_y получаются из формулы А 1.2, если подставить в нее выражения А 4. 1. Так как направление силы сопротивления обратно направлению движения, мы имеем:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = -u_x; \quad m \frac{d^2y}{dt^2} = -u_y. \quad \text{А. 4.2}$$

Эти уравнения имеют тот же вид, что и уравнение А 1.4. Подставляя А 4.1 в А 1.2, затем результат подстановки — в А 4.2 и учитывая, что $m=4\pi r^3/3$, мы получим, используя А 1.5:

$$\begin{aligned} \frac{d^2x}{dt^2} &= a \left(\bar{V}_x - \frac{dx}{dt} \right); \\ \frac{d^2y}{dt^2} &= a \left(\bar{V}_y - \frac{dy}{dt} \right). \end{aligned} \quad \text{А. 4.3}$$

\bar{V}_x и \bar{V}_y как функции от x и y были найдены экспериментально для потока воздуха скорости V . В качестве цилиндра, обтекаемого потоком, использовалась проволока нужного радиуса r_e . Используя эти данные, Landahl и Heggmann (1948) решили систему уравнений А 4.3 численно, так как его точное интегрирование вряд ли возможно в настоящее время. Таким образом, была определена доля P частиц, траектории которых лежат между пунктирными линиями, касающимися цилиндра. Расчеты были проведены Landahl (1963) для различных значений параметра

$$a' = \frac{\rho r^2 v}{r_e}. \quad \text{А. 4.4}$$

Эмпирически найдено, что $P=0$ при $a'=0$. С возрастанием a' величина P сначала быстро возрастает, и кривая зависимости P от a' является выпуклой. При некотором значении a' кривая имеет точку перегиба, далее она асимптотически стремится к единице. Эмпирическая формула, лучше всего описывающая поведение P при изменении a' , задается выражением 1.6.

По определению величины ν , она может превышать единицу. Чтобы убедиться, что так может быть в действительности, рассмотрим случай,

когда все волоски параллельны и расположены двумя параллельными рядами, которые перпендикулярны направлению хода. Пусть в каждом ряду расстояние между двумя соседними волосками гораздо меньше диаметра волосков. Пусть, далее, ряды так «сдвинуты» один относительно другого, что волоски одного ряда приходятся на промежутки между двумя волосками другого ряда. Сумма всех осевых сечений волосков больше поперечного сечения хода, т. е. $\nu > 1$. При таком расположении волосков суммарная доля задерживаемых частиц P_0 должна, очевидно, равняться единице. Однако, если для нахождения этой доли мы воспользуемся выражением 1.6, задающим величину P , мы увидим, что P может оказаться больше единицы, так как ν можно сделать сколь угодно большим. Но доля задерживаемых частиц не может быть больше единицы.

Пусть теперь в рассматриваемом примере волоски одного ряда повернуты вокруг оси носового хода, так что они стали непараллельны волоскам другого ряда. В результате волоски образовали решетку, в отверстия которой могут пройти частицы. Поворот ряда не изменяет величины ν . Следовательно, даже при $\nu > 1$ доля задерживаемых частиц P_0 меньше единицы. Но величина P_0 по своему физическому смыслу и не может превышать единицы. Руководствуясь теми же соображениями, которые мы использовали в приложении 2, Landahl принял формулу 1.7 для выражения доли P_0 через величину P .

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

СОУДАРЕНИЕ ЧАСТИЦ СО СТЕНКОЙ НА ИЗГИБЕ ПЛОСКОГО ХОДА

Как было отмечено в главе 5, участки носовых ходов нельзя рассматривать, даже в первом приближении, как ветвящиеся или изогнутые цилиндрические трубки. Участки (B), (C) и (D) (глава 5) являются плоскими и изогнутыми; их поперечные сечения представляют собой сильно вытянутые прямоугольники (рис. 5.1). Носовые ходы изгибаются совершенно неправильным образом подобно тому, как это изображено на рис. А 5.2. Ширина участка (C) составляет примерно 2 мм, тогда как его высота приблизительно равна 3 см. Если бы мы имели дело

с совершенно плоской областью (без изгибов), то поток воздуха в ней лучше всего было бы аппроксимировать потоком между двумя бесконечно близкими параллельными стенками.



Рис. А 5.1

Обозначим расстояние между этими параллельными стенками через W . Примем за положительное направление оси x направление движения потока, а за ось y — направление, нормальное к стенкам. Пусть начало координат лежит в плоскости, параллельной стенкам и равноотстоящей от



Рис. А 5.2

них (рис. А 5.3, пунктирная линия). Тогда ордината любой точки верхней стенки равна $W/2$. В отсутствие турбулентности вектор скорости потока в любой точке параллелен оси x . При $y = \pm W/2$ (на стенках) скорость рав-

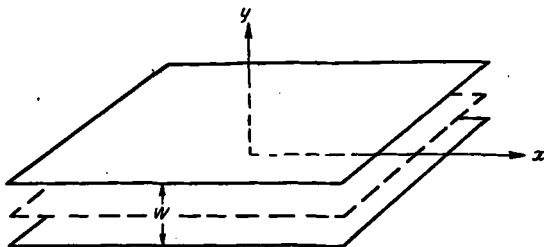


Рис. А 5.3

на нулю. В «средней» плоскости скорость максимальна. Скорость потока, которая, таким образом, является функцией от y и которую мы будем обозначать $v(y)$, задается формулой:

$$v(y) = C_1 \left(1 - \frac{4y^2}{W^2} \right), \quad \text{А 5.1}$$

где C_1 — постоянный множитель.

При $y = \pm W/2$ выражение А 5.1 обращается в нуль, как того и требует физический смысл. При $y=0$ функция $v(y)$ достигает своего максимального значения, равного \bar{v} . Этот максимум может быть выражен через среднюю скорость потока \bar{v} . По определению, средняя скорость равна:

$$\bar{v} = \frac{1}{W} \int_{-W/2}^{+W/2} v(y) dy. \quad \text{А 5.2}$$

Подставляя сюда вместо $v(y)$ выражение А 5.1, мы видим, что интеграл А 5.2 распадается на два; первый интеграл равен:

$$C_1 \int_{-W/2}^{+W/2} dy = C_1 W \quad \text{А 5.3}$$

и второй:

$$-\frac{4C_1}{W^3} \int_{-W/2}^{+W/2} y^2 dy = -\frac{4C_1}{3W^3} \left(\frac{W^3}{8} + \frac{W^3}{8} \right) = -\frac{C_1 W}{3}. \quad \text{А 5.4}$$

Складывая эти величины, мы получаем интеграл в выражении А 5.2; отсюда следует, что

$$\bar{v} = \frac{2}{3} C_1, \quad \text{А 5.5}$$

или

$$C_1 = 1,5 \bar{v}. \quad \text{А 5.6}$$

Значит, мы можем переписать А 5.1 следующим образом:

$$v(y) = 1,5 \bar{v} \left(1 - \frac{4y^2}{W^2} \right). \quad \text{А 5.7}$$

Рассмотрим теперь изгиб плоского хода, расположенного в плоскости (x, y) . Изгиб не обязательно должен быть крутым: как отмечалось в главе 5, обычно изгибы носовых ходов бывают довольно плавными. На рис. А 5.4 показан вид сбоку такого изгиба. Сплошные линии изображают пересечение стенок хода с плоскостью рисунка. Пунктирной линией изображен след «средней» поверхности (аналогичной «средней» плоскости, изображенной пунктиром на рис. А 5.3). Стрелкой указано направление потока. Рассмотрим частицу, которая приближается к изгибу, находясь на расстоянии $0 < y^* < W/2$ от «средней» поверхности. Если бы на частицу не действовала сила инерции, она двигалась бы по пунктирной линии. Под действием силы инерции частица стремится сохранить прежнее направле-

ние движения. Из-за вязкости жидкости x -компонента скорости $v(y^*)$ будет асимптотически убывать до нуля. Расстояние, которое частица пройдет в прежнем направлении, асимптотически стремится к величине ξ_{as} , определяемой формулой А 1.10, если подставить в эту формулу вместо v_x выражение А 5.7 для $v(y^*)$.

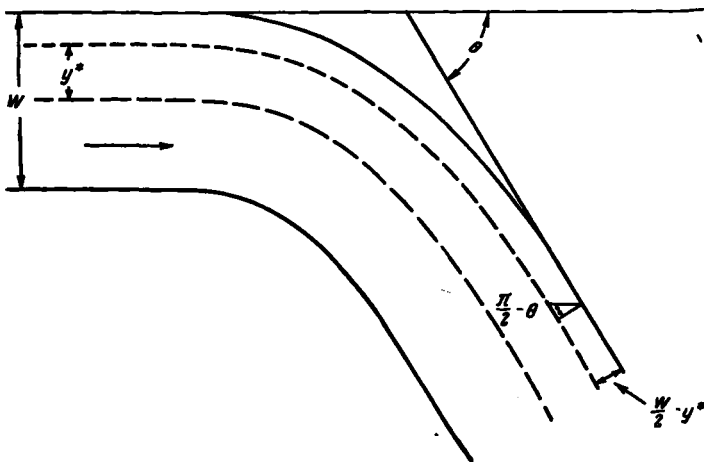


Рис. А 5.4

Пусть θ — угол поворота плоского хода (рис. А 5.4). Для того чтобы частица ударилась о «внешнюю» стенку, она должна, как видно из рисунка, отклониться от указанной пунктиром траектории в направлении своего прежнего движения по меньшей мере на величину

$$\frac{\frac{W}{2} - y^*}{\cos\left(\frac{\pi}{2} - \theta\right)} = \frac{\frac{W}{2} - y^*}{\sin \theta}.$$

Таким образом, условие соударения частицы со стенкой имеет следующий вид:

$$\xi_{as} > \frac{W}{2 \sin \theta} - \frac{y^*}{\sin \theta}. \quad \text{А 5.8}$$

Если для некоторого фиксированного y^* условие А 5.8 выполняется как равенство, частица с координатой $y=y^*$ еще достигнет стенки, но при

любом $y < y^*$ этого не случится. Для любого $y > y^*$ А 5.8 будет выполнено как строгое неравенство, и все такие частицы ударятся о стенку. Чтобы определить это критическое значение y^* , достаточно, подставив в А 5.8 знак равенства, решить полученное уравнение относительно y^* .

Подставим в это уравнение интересующее нас значение ξ_{as} , которое мы найдем из формулы А 1.10, заменив v_x выражением А 5.7 для $v(y^*)$. Введем обозначение

$$\frac{\bar{v} \rho r^2 \sin \theta}{3 \eta} = A \quad \text{А 5.9}$$

и перепишем полученное уравнение:

$$\frac{W}{2} - y^* = A \left(1 - \frac{4 y^{*2}}{W^2} \right). \quad \text{А 5.10}$$

Далее, приняв обозначения:

$$\frac{W}{2} = X; \quad \frac{2y^*}{W} = \bar{y}; \quad \frac{A}{X} = \bar{A}, \quad \text{А 5.11}$$

мы приходим к равенству

$$X - y^* = A (1 - \bar{y}^2). \quad \text{А 5.12}$$

Разделив обе части последнего равенства на X и учитывая обозначения А 5.11, мы получим:

$$1 - \bar{y} = \bar{A} (1 - \bar{y}^2). \quad \text{А 5.13}$$

Так как $1 - \bar{y}^2 = (1 + \bar{y})(1 - \bar{y})$, то уравнение А 5.13 эквивалентно следующему:

$$\bar{A} (1 + \bar{y}) = 1. \quad \text{А 5.14}$$

Теперь снова выразив \bar{A} и \bar{y} через y^* и W (при помощи А 5.11), после простых преобразований получим

$$y^* = \frac{3 \eta W^2}{4 \rho r^2 \bar{v} \sin \theta} - \frac{W}{2}. \quad \text{А 5.15}$$

Как мы видели, все частицы с ординатой, большей y^* , выбывают из потока, соударяясь со стенкой. Рассмотрим тонкий слой воздуха, у которого ординаты заключены между y и $y + \Delta y$, где Δy мало. Только частицы, принадлежащие слою, для которого $y > y^*$, выбывают из потока. Рассмот-

рим два слоя, соответствующие двум разным значениям ординаты y . В том слое, у которого скорость $v(y)$ выше, за единицу времени через поворот проходит больший объем воздуха. Поэтому, несмотря на то что частицы распределены до поворота равномерно относительно ординаты y , тем большее количество частиц будет удалено из слоя, чем выше скорость потока в этом слое. Число частиц, выбывающих за единицу времени из слоя $(y, y+dy)$ толщины dy и единичной ширины (1 см), равно концентрации, умноженной на $v(y)dy$. Следовательно, общее количество частиц, выбывающих за единицу времени, равно

$$C \int_{y^*}^{+W/2} v(y) dy. \quad \text{A 5.16}$$

а общее количество частиц, проходящих за единицу времени через поперечное сечение, равно

$$C \int_{-W/2}^{+W/2} v(y) dy. \quad \text{A 5.17}$$

Доля I' выбывающих частиц равна отношению величин А 5.16 и А 5.17, которое сводится к отношению интегралов. Эти два интеграла отличаются только нижними пределами, причем второй находится непосредственно из А 5.2, он равен $\bar{v}W$. Интеграл А 5.16 легко вычислить, найдя с помощью формулы А 5.7 неопределенный интеграл:

$$\int v(y) dy = 1,5 \bar{v} \left(y - \frac{4y^3}{3W^2} \right). \quad \text{A 5.18}$$

Подставляя в А 5.18 верхний и нижний пределы $y=+W/2$ и $y=y^*$ (y^* задается выражением А 5.15) и вычитая из первого результата второй, мы находим после громоздких, но элементарных выкладок значение определенного интеграла в выражении А 5.16. Разделив его на величину интеграла в А 5.17 $\bar{v}W$, мы найдем:

$$I' = 1 - \frac{1}{12} \left(\frac{9 \eta W}{2 \rho r^2 \bar{v} \sin \theta} \right)^2 + \frac{1}{108} \left(\frac{9 \eta W}{2 \rho r^2 \bar{v} \sin \theta} \right)^3. \quad \text{A 5.19}$$

Выражение А 5.19 верно для нетурбулентного потока. Турбулентность возникнет, когда скорость потока превысит некоторое критическое значение, которое определяется, с одной стороны, вязкостью и плот-

ностью воздуха, с другой — формой и размерами прохода. Оценки Landahl (1950 a, b) показывают, что в то время как в легочных ходах поток можно считать нетурбулентным (ламинарным), в носовых ходах мы имеем дело с потоком, находящимся, так сказать, в переходном состоянии. Поэтому мы вычислим долю задерживающихся частиц также и для случая турбулентного потока.

В этом случае скорость движения частиц «вперед» по проходу можно грубо считать одной и той же, равной \bar{v} во всех точках поперечного сечения. Когда расстояние ξ_{as} (А 1.10) оказывается равным $W/\sin \theta$, частица, достигшая поворота (рис. А 5.4), даже если она находится непосредственно вблизи внутренней стенки ($y = -W/2$), пройдет по инерции как раз то расстояние, которое отделяет ее от внешней стенки. Но величина ξ_{as} — одна и та же для всех частиц рассматриваемого сечения, так как все они имеют одинаковые скорости. Значит, все частицы, для которых $y > -W/2$ и которые, следовательно, отстоят от внешней стенки меньше чем на $W/\sin \theta$, достигнут внешней стенки. Если $\xi_{as} = 0$, то столкновения со стенкой не произойдет. Примем в качестве очень грубого приближения, что доля частиц I'' , достигающих стенки, пропорциональна величине ξ_{as} . Тогда, учитывая, что при $\xi_{as} = 0$ $I'' = 0$ и при $\xi_{as} = W/\sin \theta$ $I'' = 1$, мы получим:

$$I'' = \frac{\xi_{as} \sin \theta}{W} = \frac{2 \rho r^2 \bar{v} \sin \theta}{9 \eta W}. \quad \text{А 5.20.}$$

Для скоростей

$$\bar{v} > \frac{9 \eta W}{3 \rho r^2 \sin \theta} = v^*$$

величина I'' становится больше единицы. Так как это противоречит ее физическому смыслу, мы будем считать, что формула А 5.20 имеет место только для $\bar{v} \leq v^*$. Когда $\bar{v} = v^*$, задерживаются все частицы, и дальнейшее возрастание \bar{v} не изменяет I'' .

Мы отмечали выше, что поток в областях (B), (C) и (D) может постоянно переходить из состояния ламинарного к турбулентному, поэтому при определении истинной доли I частиц, задерживаемых от удара о стенку, Landahl использует формулу, представляющую собой усреднение выражений А 5.19 и А 5.20. Это дает уравнение 5.7.

**ОСЕДАНИЕ В ТРУБКАХ
С ПРЯМОУГОЛЬНЫМ ПОПЕРЕЧНЫМ
СЕЧЕНИЕМ**

Пусть поперечное сечение хода представляет собой прямоугольник, высота которого L , а ширина, как и прежде, равна W . Если трубка наклонена под средним углом ψ к вертикали, тогда теми же рассуждениями, что и при выводе формулы А 2.6, мы найдем максимальное расстояние, на которое должна опуститься частица, чтобы достичь дна:

$$\frac{W_{\alpha}}{\cos \psi} \quad \text{А 6.1}$$

Рассуждая далее так же, как в приложении 2, и заменяя всюду А 2.6 на А 6.1, получим вместо А 2.8:

$$S_{\alpha} = 1 - e^{-k (11,5 \cdot 10^4 \mu r \tau_{\alpha} r^2 \cos \psi) / W_{\alpha}}$$

А 6.2

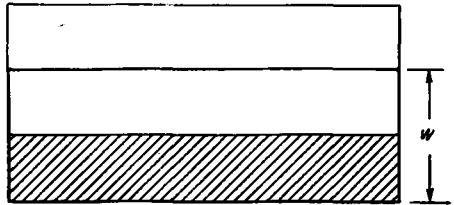


Рис. А 6.1

Теперь для определения k вместо рис. А 2.3 рассмотрим рис. А 6.1. На рис. А 6.1 горизонтальная сторона одного прямоугольника проходит через середину другого. Из этого рисунка видно, что все частицы, содержащиеся вне общей части прямоугольников, осядут на дно, если они опустятся на расстояние $W/2$. Но вследствие равномерности распределения ровно 50% частиц содержатся вне общей части прямоугольников. Значит, при $v_{\alpha} \tau_{\alpha} \cos \psi = W_{\alpha}/2$ половина всех частиц осядет. Учитывая А 2.5 и А 6.1, для этого случая мы приходим к соотношению:

$$S_{\alpha} = 1 - e^{-k/2} = 0,5,$$

откуда

$$e^{-k/2} = 0,5 \text{ и } -\frac{k}{2} = \ln 0,5.$$

Таким образом:

$$k = 1,38.$$

А 6.3

Подставляя это выражение в А 6.2, получим выражение 5.8.

ВЫВОД ФОРМУЛ 7.11 и 7.12

Умножив обе части уравнения 7.6 на K , положив $P = P_s$ и используя обозначения 7.7, мы приводим 7.6 к следующему виду:

$$\frac{dP_s}{dt} = C \sin \nu t - \alpha P_s. \quad \text{А 7.1}$$

Будем отсчитывать время t от начала систолы. Пусть в этот момент, т. е. при $t=0$, давление P_s имеет величину P_0 . Это является начальным условием для уравнения А 7.1.

Уравнение А 7.1 имеет вид:

$$\frac{dx}{dt} = f(t) - \alpha x, \quad \text{А 7.2}$$

где $f(t)$ — некоторая функция от t . В нашем случае

$$f(t) = C \sin \nu t. \quad \text{А 7.3}$$

Общее решение уравнения вида А 7.2 с начальными условиями

$$t = 0, \quad x = x_0 \quad \text{А 7.4}$$

записывается следующим образом:

$$x = e^{-\alpha t} \left\{ x_0 + \int_0^t f(t) e^{\alpha t} dt \right\}. \quad \text{А 7.5}$$

Непосредственным дифференцированием можно проверить, что выражение А 7.5 действительно является решением уравнения А 7.2. Производная интеграла равна $f(t)e^{\alpha t}$. Производная произведения

$e^{-\alpha t} \int_0^t f(t) e^{\alpha t} dt$ равна, следовательно,

$$\begin{aligned} e^{-\alpha t} f(t) e^{\alpha t} - \alpha e^{-\alpha t} \int_0^t f(t) e^{\alpha t} dt = \\ = f(t) - \alpha e^{-\alpha t} \int_0^t f(t) e^{\alpha t} dt. \end{aligned} \quad \text{А 7.6}$$

Поэтому, дифференцируя А 7.5, мы получаем

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x_0 e^{-at} + f(t) - ax e^{-at} \int_0^t f(t) e^{at} dt = \\ &= f(t) - ae^{-at} \left(x_0 + \int_0^t f(t) e^{at} dt \right). \end{aligned} \quad \text{А 7.7}$$

Но из А 7.5 следует, что правая часть А 7.7 равна $f(t) - ax$, а потому уравнение А 7.7 идентично уравнению А 7.2.

Подставляя в формулы А 7.2 и А. 7.5 P_s вместо x и используя выражение А 7.3 для $f(t)$, мы приходим к выражению:

$$P_s = e^{-at} \left(P_0 + C \int_0^t e^{at} \sin vt dt \right). \quad \text{А 7.8}$$

Интеграл в последнем выражении легко вычисляется интегрированием по частям. После раскрытия скобок получаем:

$$P_s = P_0 e^{-at} + \frac{C}{a^2 + v^2} (a \sin vt - v \cos vt + v e^{-at}). \quad \text{А 7.9}$$

Сумму

$$a \sin vt - v \cos vt \quad \text{А 7.10}$$

можно записать в виде

$$\bar{A} \sin (vt - \psi). \quad \text{А 7.11}$$

Чтобы в этом убедиться, мы перепишем А 7.11 так:

$$\bar{A} \sin vt \cos \psi - \bar{A} \cos vt \sin \psi. \quad \text{А 7.12}$$

Последнее выражение идентично А 7.10, если положить

$$\bar{A} \cos \psi = a; \quad \bar{A} \sin \psi = v. \quad \text{А 7.13}$$

Отсюда сразу же следует:

$$\operatorname{tg} \psi = \frac{v}{a}, \quad \text{или} \quad \psi = \operatorname{arctg} \frac{v}{a}. \quad \text{А 7.14}$$

Возводя в квадрат оба равенства А 7.13 и складывая их, получаем:

$$\bar{A}^2 (\cos^2 \psi + \sin^2 \psi) = a^2 + v^2,$$

или, так как выражение в скобках тождественно равно единице,

$$\bar{A} = \sqrt{x^2 + v^2} \quad \text{A 7.15}$$

Итак, $a \sin vt - v \cos vt = \sqrt{x^2 + v^2} \sin (vt - \psi)$, и выражение А 7.9

можно переписать так:

$$P_s = \left(P_0 + \frac{Cv}{x^2 + v^2} \right) e^{-at} + \frac{C}{\sqrt{x^2 + v^2}} \sin (vt - \psi) \quad \text{A 7.16}$$

Используя обозначения 7.7 и 7.8, получаем, что А 7.16 идентично 7.13.

В момент времени $t = T_s$, т. е. в конце систолы, давление P_s примет значение P_1 , которое, учитывая выражение 7.13, можно записать (в обозначениях 7.7, 7.8) следующим образом:

$$P_1 = (P_0 + B)e^{-aT_s} + A \sin (\pi - \psi). \quad \text{A 7.17}$$

Так как во время диастолы $W(t) = 0$, уравнение 7.4 можно переписать, используя обозначения 7.7, следующим образом:

$$\frac{dP_d}{dt} = -a P_d. \quad \text{A 7.18}$$

Если мы отсчитываем время с начала диастолы, то при $t = 0$ $P_d = P_1$. Решение уравнения А 7.18 с этими начальными условиями, как легко можно проверить, задается формулой:

$$P_d = P_1 e^{-at}. \quad \text{A 7.19}$$

Если же отсчитывать время с момента начала систолы, то t в выражении А 7.19 для P_d замещается на $t - T_s$, и вместо А 7.19 мы имеем:

$$P_d = P_1 e^{-a(t - T_s)}. \quad \text{A 7.20}$$

При отсчете времени от начала систолы конец диастолы наступает в момент $t = T_s + T_d$. Подставляя это значение t в формулу А 7.20, мы находим значение давления P_2 в конце диастолы. Таким образом,

$$P_2 = P_1 e^{-aT_d}. \quad \text{A 7.21}$$

Но при установившемся режиме дыхания давление P_2 в конце диастолы должно равняться давлению P_0 в начале систолы, т. е.

$$P_0 = P_1 e^{-aT_d}. \quad \text{A 7.22}$$

Выражения А 7.17 и А 7.22 дают систему двух уравнений для определения P_0 и P_1 . Подставляя А 7.22 в А 7.17, мы получаем (в обозначениях 7.7, 7.8):

$$P_1 = (P_1 e^{-\alpha T_d} + B) e^{-\alpha T_s} + A \sin(\pi - \psi). \quad \text{А 7.23}$$

Решая последнее уравнение относительно P_1 , находим:

$$P_1 = \frac{A \sin(\pi - \psi) + B e^{-\alpha T_s}}{1 - e^{-\alpha(T_s + T_d)}}. \quad \text{А 7.24}$$

Как отмечалось выше, выражения А 7.16 и 7.13 идентичны. Выражения А 7.22 и А 7.24 показывают, что величины P_0 и P_1 задаются, действительно, формулами 7.11 и 7.12.

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

ВЫВОД СООТНОШЕНИЯ 11.11

Интеграл в левой части равенства 11.10 является суммой двух интегралов:

$$2a \int_{P_s}^{P_d} \frac{P}{P - P_v} dP \quad \text{А 8.1}$$

и

$$b \int_{P_s}^{P_d} \frac{dP}{P - P_v}. \quad \text{А 8.2}$$

Неопределенный интеграл, соответствующий интегралу А 8.1, вычисляется подстановкой:

$$P - P_v = x; \quad dP = dx; \quad P = x + P_v. \quad \text{А 8.3}$$

Эта подстановка даст:

$$2a \int \frac{x + P_v}{x} dx = 2a \int dx + 2a P_v \int \frac{dx}{x} = 2a(x + P_v \ln x). \quad \text{A 8.4}$$

Возвращаясь к исходной переменной P и подставляя пределы интегрирования, получим величину определенного интеграла и вычислим А 8.1:

$$\begin{aligned} & 2a [P - P_v + P_v \ln (P - P_v)] \Big|_{P_s}^{P_d} = \\ & = 2a [(P_d - P_v) + P_v \ln (P_d - P_v) - (P_s - P_v) - P_v \ln (P_s - P_v)] = \\ & = 2a \left[(P_d - P_s) + \ln \frac{P_d - P_v}{P_s - P_v} \right]. \quad \text{A 8.5} \end{aligned}$$

Интеграл А 8.2 вычисляется при помощи той же подстановки А 8.3; его значение равно

$$b \ln \frac{P_d - P_v}{P_s - P_v}. \quad \text{A 8.6}$$

Интеграл в правой части равенства 11.10 равен $-T_d/R$. Складывая А 8.5 с А 8.6 и приравнявая сумму к $-T_d/R$, мы получаем¹ соотношение 11.11.

П Р И Л О Ж Е Н И Е 9

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ УРАВНЕНИЯ 13.13

Корни уравнения 13. 13 задаются выражением

$$r = \frac{E \Delta_0}{2P} \pm \frac{1}{2} \sqrt{\left(\frac{E \Delta_0}{P}\right)^2 - \frac{4E \Delta_0 r_0}{P}}, \quad \text{A 9.1}$$

причем разным корням уравнения соответствуют разные знаки перед квадратным корнем.

¹ Перехода от натуральных логарифмов к десятичным.— *Прим. перев.*

Выражение А 9.1 мы перепишем так:

$$r = \frac{E \Delta_0}{2P} \pm \frac{E \Delta_0}{2P} \sqrt{1 - \frac{4r_0 P}{E \Delta_0}}. \quad \text{А 9.2}$$

Если P очень мало, мы можем разложить квадратный корень в ряд (см. Peigse, 1929)¹, ограничиваясь линейным и квадратичным членами:

$$r = \frac{E \Delta_0}{2P} \left[1 \pm \left(1 - \frac{2r_0 P}{E \Delta_0} - \frac{2r_0^2 P^2}{E^2 \Delta_0^2} \right) \right]. \quad \text{А 9.3}$$

Для корня, соответствующего знаку «плюс», получаем:

$$r = \frac{E \Delta_0}{P} \left(1 - \frac{r_0}{E \Delta_0} P - \frac{r_0^2}{E^2 \Delta_0^2} P^2 \right). \quad \text{А 9.4}$$

Это значение корня r , как легко видеть, убывает при возрастании P^2 . Для второго значения находим:

$$r = \frac{E \Delta_0}{2P} \left(\frac{2r_0}{E \Delta_0} P + \frac{2r_0^2}{E^2 \Delta_0^2} P^2 \right) = r_0 + \frac{r_0^2}{E \Delta_0} P. \quad \text{А 9.5}$$

В этом случае r возрастает вместе с P .

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

ВЫВОД УРАВНЕНИЯ 17.11

Согласно обозначениям, принятым в главе 17, функция $f(t^*)$ задается выражением в квадратных скобках в формуле 17.6:

$$f(t^*) = \frac{1}{k_2} (1 - e^{-k_2 t^*}) - \frac{1}{k_1 + k_3} (1 - e^{-(k_1 + k_3) t^*}). \quad \text{А 10.1}$$

¹ См. также Г. М. Фихтенгольд. Курс дифференциального и интегрального исчисления. Т. II. Гос. изд. физико-математической литературы. М., 1959.— *Прим. перев.*

² Так как величины E и Δ_0 положительны по своему физическому смыслу.— *Прим. перев.*

Дифференцируя А 10.1 по t^* , находим:

$$f'(t^*) = e^{-k_2 t^*} - e^{-(k_1+k_2) t^*}. \quad \text{А 10.2}$$

Значит, условие 17.10, которое мы перепишем здесь:

$$f(t^*) - t^* f'(t^*) = 0, \quad \text{А 10.3}$$

влечет за собой соотношение:

$$\begin{aligned} \frac{1}{k_2} - \frac{1}{k_2} e^{-k_2 t^*} - \frac{1}{k_1+k_2} + \frac{1}{k_1+k_2} e^{-(k_1+k_2) t^*} - \\ - t^* e^{-k_2 t^*} + t^* e^{-(k_1+k_2) t^*} = 0. \end{aligned} \quad \text{А 10.4}$$

Умножая обе части на выражение $(k_1+k_2)e^{(k_1+k_2)t^*}$, мы приходим к равенству:

$$\begin{aligned} \frac{k_1+k_2}{k_2} e^{(k_1+k_2) t^*} - \frac{k_1+k_2}{k_2} e^{k_1 t^*} - e^{(k_1+k_2) t^*} + 1 - \\ - (k_1+k_2) t^* e^{k_1 t^*} + (k_1+k_2) t^* = 0. \end{aligned} \quad \text{А 10.5}$$

Объединяя два первых и два последних члена, получаем:

$$\begin{aligned} \frac{k_1+k_2}{k_2} e^{k_1 t^*} (e^{k_2 t^*} - 1) - e^{(k_1+k_2) t^*} + 1 - \\ - (k_1+k_2) t^* (e^{k_2 t^*} - 1) = 0. \end{aligned} \quad \text{А 10.6}$$

Разделим обе части полученного равенства на $e^{k_1 t^*} - 1$:

$$\frac{k_1+k_2}{k_2} e^{k_1 t^*} - \frac{e^{(k_1+k_2) t^*} - 1}{e^{k_2 t^*} - 1} - (k_1+k_2) t^* \frac{e^{k_1 t^*} - 1}{e^{k_2 t^*} - 1} = 0. \quad \text{А 10.7}$$

Переносим второй член в правую часть, меняя правую и левую части местами и подставляя t_m^* вместо t^* , мы приходим к уравнению 17.11.

Мы рассматриваем уравнение 17.11 в том виде, в каком оно было получено Вессаги (1946) и использовалось им для вычислений. Можно, однако, записать это уравнение и в более простой форме.

Умножим А 10.7 на

$$\frac{k_2}{k_1} (e^{k_2 t^*} - 1).$$

После перегруппировки получаем:

$$-e^{(k_1+k_2)t^*} + e^{k_1 t^*} = \frac{k_2}{k_1} - \frac{k_2}{k_1} e^{k_1 t^*} - \frac{k_2}{k_1} (k_1 + k_2) t^* (e^{k_1 t^*} - 1). \quad \text{A 10.8}$$

Вынесем в левой части общий множитель $e^{k_1 t^*}$, в правой — множитель k_2/k_1 и затем разделим обе части равенства на выражение

$$1 - e^{k_1 t^*}. \quad \text{A 10.9}$$

Тогда А 10.8 переходит в следующее равенство:

$$-\frac{e^{k_1 t^*} (e^{k_1 t^*} - 1)}{1 - e^{k_1 t^*}} = \frac{k_2}{k_1} [1 + (k_1 + k_2) t^*]. \quad \text{A 10.10}$$

Преобразуя левую часть и заменяя t^* на t_m^* , получаем окончательно:

$$\frac{e^{k_1 t_m^*} - 1}{1 - e^{-k_1 t_m^*}} = \frac{k_2}{k_1} [1 + (k_1 + k_2) t_m^*]. \quad \text{A 10.11}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ СИСТЕМЫ 20.12

Выпишем рассматриваемую систему:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= A_1 x + B_1 y; \\ \frac{dy}{dt} &= A_2 x + B_2 y. \end{aligned} \quad \text{A 11.1}$$

Если положить:

$$x = \alpha e^{\lambda t} \text{ и } y = \beta e^{\lambda t}, \quad \text{A 11.2}$$

где α , β и λ — константы, то подставив эти выражения для x и y в А 11.1, мы получим:

$$\begin{aligned} (A_1 - \lambda) \alpha + B_1 \beta &= 0; \\ A_2 \alpha + (B_2 - \lambda) \beta &= 0. \end{aligned} \quad \text{A 11.3}$$

Для того чтобы эта система линейных алгебраических уравнений имела решения, отличные от тривиального ($\alpha = \beta = 0$), ее определитель должен быть равен нулю, т. е.

$$(A_1 - \lambda)(B_2 - \lambda) - B_1 A_2 = 0,$$

или, что то же самое,

$$\lambda^2 - (A_1 + B_2)\lambda + (A_1 B_2 - B_1 A_2) = 0. \quad \text{A 11.4}$$

Решая это уравнение, находим:

$$\lambda = \frac{A_1 + B_2}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(A_1 + B_2)^2 - 4(A_1 B_2 - B_1 A_2)}. \quad \text{A 11.5}$$

Если

$$A_1 + B_2 = 0 \text{ и } A_1 B_2 - B_1 A_2 > 0, \quad \text{A 11.6}$$

то

$$\lambda = \pm i \sqrt{A_1 B_2 - B_1 A_2}, \quad \text{A 11.7}$$

где i — мнимая единица. В этом случае λ — чисто мнимая величина, и потому решения системы А 11.1, задаваемые формулами А 11.2, эквивалентны следующему семейству тригонометрических функций:

$$x = \alpha \sin(\omega t + \delta_1) \text{ и } y = \beta \cos(\omega t - \delta_2), \quad \text{A 11.8}$$

где δ_1 и δ_2 определяются начальными условиями (при $t = t_0$) и где

$$\omega = \sqrt{A_1 B_2 - B_1 A_2}. \quad \text{A 11.9}$$

При этом α и β — решения системы А 11.3.

Если $A_1 + B_2 > 0$, то выражения А 11.8 домножаются на

$$e^{[(A_1 + B_2)/2]t},$$

и амплитуда решения возрастает до бесконечности при возрастании времени. Если $A_1 + B_2 < 0$, то амплитуда постепенно убывает до нуля.

**ПЕРИОДИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
СИСТЕМЫ УРАВНЕНИЙ 21.3, 21.4**

Мы докажем сейчас, что система дифференциальных уравнений 21.3, 21.4 имеет затухающие периодические решения.

Для удобства перепишем здесь рассматриваемую систему, прибавив в правой части слагаемое R , соответствующее тиреоидному гормону, поступающему извне:

$$\frac{dp}{dt} = c - \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta} - \varepsilon p; \quad \text{А 12. 1}$$

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} - b\theta + R. \quad \text{А 12. 2}$$

Сначала рассмотрим случай $R=0$.

Пусть (рис. А 12.1) p и θ являются абсциссами и ординатами точек на плоскости (p, θ) . Значения переменных системы А 12.1, А 12.2, со-

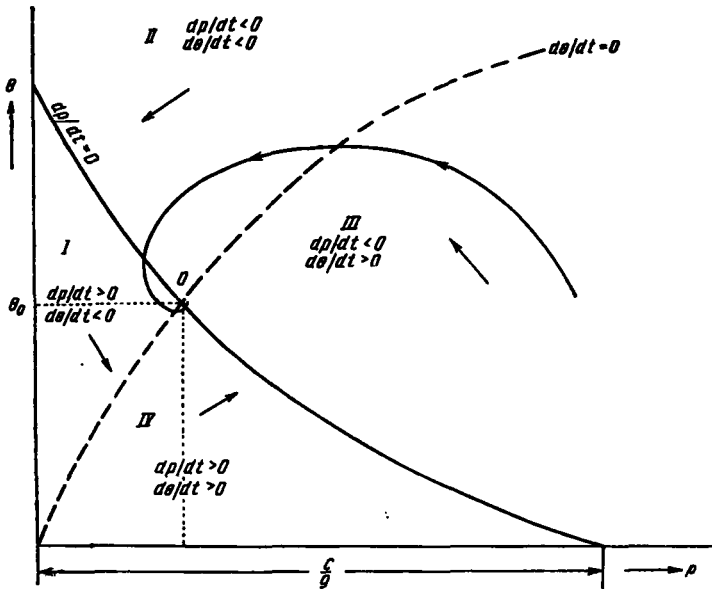


Рис. А 12.1

ответствующие состоянию устойчивости, дают $\frac{dp}{dt}=0$ и $\frac{d\theta}{dt}=0$. Но из А 12. 1 следует, что при $\frac{dp}{dt}=0$ имеет место соотношение:

$$p = \frac{c}{g} - \frac{1}{g} \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta}. \quad \text{А 12.3}$$

Если же $\frac{dp}{dt} > 0$, то

$$p < \frac{c}{g} - \frac{1}{g} \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta}. \quad \text{А 12.4}$$

Наконец, при $\frac{dp}{dt} < 0$ мы имеем:

$$p > \frac{c}{g} - \frac{1}{g} \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta}. \quad \text{А 12.5}$$

Уравнение А 12. 3 задает кривую в плоскости (p, θ) . При $\theta=0$ мы имеем $p = \frac{c}{g}$. При возрастании θ значение p асимптотически убывает до $\frac{c-k_1}{g}$. Если $c=k_1$, то $\lim_{\theta \rightarrow \infty} p = 0$. Вообще говоря, мы можем предположить, что $c - k_1 < 0$, и тогда асимптотическое значение p оказывается отрицательным. Так как p по физическому смыслу является неотрицательной величиной, то для некоторого значения θ , определяемого уравнением

$$c - \frac{k_1 m_1 \theta}{1 + m_1 \theta} = 0, \quad \text{А 12.6}$$

p равно нулю. Если $c - k_1 > 0$, то p положительно при любом θ . В главе 21 было принято допущение, что для достаточно больших конечных значений θ синтез тиреотропного гормона полностью прекращается. В соответствии с этим предположением последние два случая рассматривать не следует. Кривая для случая $c - k_1 < 0$ представлена на рис. А 12. 1 сплошной линией.

Аналогичными рассуждениями устанавливаем, что условия на знак $\frac{d\theta}{dt}$ ведут в силу уравнения А 12. 2 к соотношениям:

$$\begin{aligned} \theta < \frac{1}{b} \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} \text{ при } \frac{d\theta}{dt} > 0; \\ \theta > \frac{1}{b} \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} \text{ при } \frac{d\theta}{dt} < 0. \end{aligned} \quad \text{А 12.7}$$

Заменив знак неравенства на знак равенства, получим уравнение

$$\theta = \frac{1}{b} \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p},$$

которое задает кривую, удовлетворяющую тем условиям, что $\theta=0$ при $p=0$, и $\lim_{p \rightarrow \infty} \theta = k_2$. Эта кривая изображена на рис. А 12. 1 разрывной линией.

Условием равновесия изучаемой биологической системы является выполнение равенств $\frac{dp}{pt} = \frac{d\theta}{dt} = 0$. Следовательно, значения p и θ , соответствующие состояниям равновесия системы, задаются координатами точки пересечения двух рассмотренных выше кривых.

Эти кривые делят плоскость (p, θ) на четыре области, которые обозначены на рис. А 12. 1 цифрами I, II, III, IV. Из неравенств А 12. 4 и А 12. 5 следует, что для всех точек, лежащих слева от сплошной линии, $\frac{dp}{dt} > 0$, а для точек справа от этой линии $\frac{dp}{dt} < 0$. Аналогично неравенства А 12. 7 показывают, что для точек, лежащих ниже разрывной линии, $\frac{d\theta}{dt} > 0$, а выше — $\frac{d\theta}{dt} < 0$. Таким образом:

в области I: $dp/dt > 0$; $d\theta/dt < 0$;

в области II: $dp/dt < 0$; $d\theta/dt < 0$;

в области III: $dp/dt < 0$; $d\theta/dt > 0$;

в области IV: $dp/dt > 0$; $d\theta/dt > 0$.

А 12.8

Поэтому точка с координатами (p, θ) , подчиняющимися системе уравнений А 12. 1, А 12. 2, будет двигаться в различных областях по-разному, так, как указывают стрелки на рис. А 12. 1. Мы можем изобразить на плоскости (p, θ) траекторию ее движения.

Так как всюду на сплошной линии имеет место равенство $\frac{dp}{dt} = 0$, то в точке пересечения траектории со сплошной линией касательная к траектории должна быть параллельна оси θ . Аналогично касательная к траектории в точке ее пересечения с разрывной линией (где $\frac{d\theta}{dt} = 0$) должна быть параллельна оси p .

Из рис. А 12. 1 мы видим, что точка, движущаяся по закону, задаваемому рассматриваемой системой дифференциальных уравнений, описывает спираль, стремясь к точке 0, которая соответствует состоянию равновесия. Когда точка движется по этой спирали, ее координаты p и θ совершают затухающие колебания вокруг величин p_0 и θ_0 .

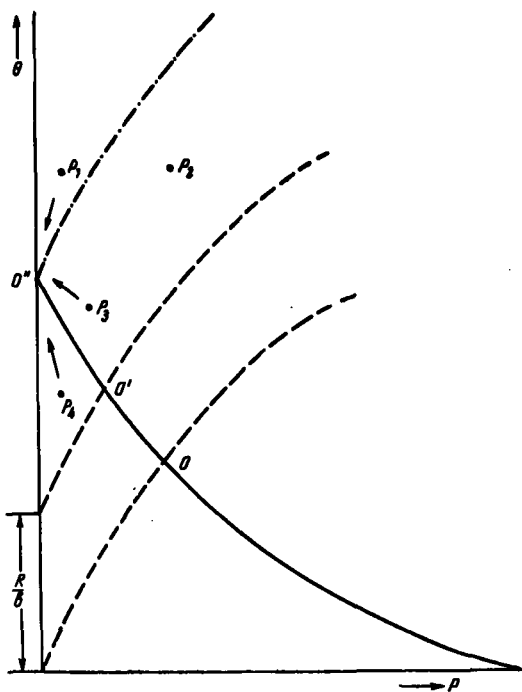


Рис. А 12.2

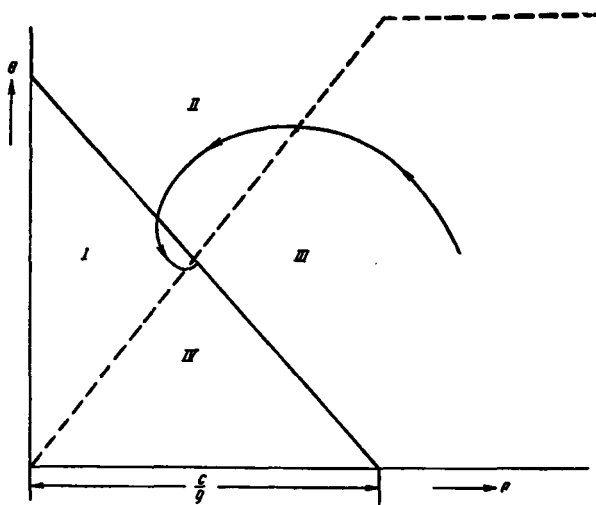


Рис. А 12.3

Рассмотрим теперь случай введения в организм экзогенного тиреоидного гормона. Скорость введения равна R . В этом случае, положив $\frac{d\theta}{dt} = 0$, мы получаем вместо А 12.7 следующие соотношения:

$$\begin{aligned} \theta < \frac{1}{b} \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} + \frac{R}{b} \text{ при } \frac{d\theta}{dt} > 0; \\ \theta > \frac{1}{b} \frac{k_2 n_1 p}{1 + n_1 p} + \frac{R}{b} \text{ при } \frac{d\theta}{dt} < 0. \end{aligned} \quad \text{А 12.9}$$

Выражения А 12.4 и А 12.5 остаются прежними, поэтому сплошная линия на рис. А 12.1 остается неизменной, в то время как разрывная линия перемещается вверх на величину $\frac{R}{b}$. Подставив знак равенства в соотношение А 12.9, получим уравнение разрывной линии ($\frac{d\theta}{dt} = 0$), из которого находим: $\theta = \frac{R}{b}$ при $p = 0$ (рис. 12.2). Точка пересечения O переместилась по сравнению с тем, как это было изображено на рис. А 12.1. Построение траектории движения точки вокруг центра O' (новой точки пересечения) и свойства траектории остаются при этом теми же, что и в случае, соответствующем рис. А 12.1. Если, однако, R становится так велико, что линия $\frac{d\theta}{dt} = 0$ достигает положения, изображенного на рис. А 12.2 штрих-пунктирной линией, то точка O попадает в положение O'' на оси θ . Это значит, что в состоянии равновесия концентрация тиреотропина p равна нулю, в то время как концентрация тиреоидного гормона θ равна $\frac{R}{b}$, что уже было показано аналитически в главе 21. Так как p не может быть отрицательной величиной, любое перемещение точки из положения O'' вдоль оси θ приведет к тому, что точка вернется в O'' , совершив некоторые неперiodические движения. Пусть точка была смещена в положение p_1 на рис. А 12.2 таким образом, что ее координата p стала положительной. В области, в которой лежит точка p_1 , $\frac{dp}{dt} < 0$ и $\frac{d\theta}{dt} < 0$, а потому точка будет двигаться к положению O'' так, как указано на рис. А 12.2, без всяких колебаний. Если точку переместить из O'' в положение p_2 , то координата θ сначала будет возрастать, и траектория пересечет штрих-пунктирную линию, а затем θ будет монотонно убывать до тех пор, пока точка не достигнет положения O'' . Из положений p_3 и p_4 движение будет осуществляться монотонно, и никаких колебаний около состояния равновесия не возникнет.

Если вместо уравнений 21.3 и 21.4 мы будем рассматривать уравнения 21.1 и 21.2, то дроби в правых частях заменятся линейными функциями, их графики из кривых линий превратятся в отрезки прямых (как это изображено на рис. 22.1), и иллюстрацией для этого случая будет являться рис. А 12.3, а не А 12.1. Все рассуждения, однако, останутся прежними.

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ 22.5—22.7

Мы используем здесь видоизмененную форму записи, предложенную впервые Danziger и Elmergreen (1956). Для удобства перепишем систему 22.5—22.7:

$$\frac{dp}{dt} = c - h\theta - gp \quad \text{при } \theta < \frac{c}{h}; \quad \text{А 13.1}$$

$$\frac{dp}{dt} = -gp \quad \text{при } \theta > \frac{c}{h}; \quad \text{А 13.2}$$

$$\frac{dE}{dt} = m\rho - kE; \quad \text{А 13.3}$$

$$\frac{d\theta}{dt} = aE - b\theta. \quad \text{А 13.4}$$

Подчеркнем еще раз, что в действительности мы здесь имеем дело с системой трех уравнений, так как А 13.1 и А 13.2 описывают поведение функции p для двух различных областей изменения θ .

Введем следующие обозначения:

$$x = \frac{g}{h} p; \quad \text{А 13.5}$$

$$y = \frac{gk}{hm} E; \quad \text{А 13.6}$$

$$C = \frac{c}{h}; \quad \text{А 13.7}$$

$$K = \frac{ahm}{bgk}; \quad \text{A 13.8}$$

$$T_1 = \frac{1}{g}; \quad T_2 = \frac{1}{k}; \quad T_3 = \frac{1}{b}. \quad \text{A 13.9}$$

Используя выражения для новых неизвестных, получим из А 13.1—А 13.4 после элементарных преобразований следующую систему:

$$T_1 \frac{dx}{dt} + x = C - \theta \quad \text{при } \theta < C; \quad \text{A 13.10}$$

$$T_1 \frac{dx}{dt} + x = 0 \quad \text{при } \theta > C; \quad \text{A 13.11}$$

$$T_2 \frac{dy}{dt} + y = x; \quad \text{A 13.12}$$

$$T_3 \frac{d\theta}{dt} + \theta = Ky. \quad \text{A 13.13}$$

Снова мы имеем здесь по существу систему трех уравнений относительно трех функций x , y и θ .

В состоянии устойчивого равновесия все производные по времени равны нулю:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{d\theta}{dt} = 0.$$

Более того, если в случае устойчивого равновесия одновременно функционируют и щитовидная железа, и гипофиз, то p не может быть равно нулю, и следовательно, необходимо принять $\theta < C^1$.

В этом случае А 13. 10, А 13. 12 и А 13. 13 будут иметь следующий вид для значений $\theta \leq C$:

$$x = C - \theta \quad \text{при } \theta < C; \quad \text{A 13.14}$$

$$y = x; \quad \text{A 13.15}$$

$$\theta = Ky. \quad \text{A 13.16}$$

Подставляя А 13. 5 в А 13. 14, а последнее в А 13. 16, мы найдем, разрешая полученное выражение относительно θ , что равновесное значение $\theta = \theta_s$ задается формулой:

$$\theta_s = \frac{CK}{1 + K}. \quad \text{A 13.17}$$

¹ Так как при $\theta < C$ из уравнения А 13.11 и условия равновесия $\frac{dx}{dt} = 0$ следует, что $x=0$, а значит, и $p=0$ (см. А 13.5).— *Прим. перев.*

Подставляя А 13. 17 в А 13. 14, найдем для равновесного значения:

$$x_s = C - \frac{CK}{1+K} = \frac{C}{1+K}. \quad \text{А 13.18}$$

Так как мы заинтересованы в первую очередь в определении колебаний θ , получим непосредственно дифференциальное уравнение для этой величины.

Введем с этой целью следующие обозначения:

$$a_1 = T_1 + T_2 + T_3; \quad \text{А 13.19}$$

$$a_2 = T_1 T_2 + T_1 T_3 + T_2 T_3; \quad \text{А 13.20}$$

$$a_3 = T_1 T_2 T_3. \quad \text{А 13.21}$$

Далее, дифференцируя А 13. 13 по времени, получаем:

$$T_3 \frac{d^2\theta}{dt^2} + \frac{d\theta}{dt} = K \frac{dy}{dt}. \quad \text{А 13.22}$$

Теперь продифференцируем уравнение А 13.12:

$$T_2 \frac{d^2y}{dt^2} + \frac{dy}{dt} = \frac{dx}{dt}. \quad \text{А 13.23}$$

Дифференцируя А 13.22, находим:

$$T_3 \frac{d^3\theta}{dt^3} + \frac{d^2\theta}{dt^2} = K \frac{d^2y}{dt^2}. \quad \text{А 13.24}$$

Разрешая уравнение А 13.22 относительно $\frac{dy}{dt}$ и А 13.24 относительно $\frac{d^2y}{dt^2}$ и подставляя полученные выражения в А 13. 23, мы получим уравнение, выражающее $\frac{dx}{dt}$ через первую, вторую и третью производные от θ по времени. Из А 13. 22 найдем выражение $\frac{dy}{dt}$ через первую и вторую производные от θ по времени. Из уравнений А 13.12 и А 13.13, используя полученное выражение для $\frac{dy}{dt}$, найдем выражение величины x через θ и производные от θ . Подставляя найденное выражение в А 13.10, используя ранее полученное выражение для $\frac{dx}{dt}$ через производные от θ и учитывая А 13.19 — А 13.21, получим для случая $\theta \ll C$:

$$a_3 \frac{d^3\theta}{dt^3} + a_2 \frac{d^2\theta}{dt^2} + a_1 \frac{d\theta}{dt} + (1+K)\theta = KC. \quad \text{А 13.25}$$

Для случая $\theta > C$ мы используем А 13.11 вместо А 13.10 и получаем:

$$a_3 \frac{d^3\theta}{dt^3} + a_2 \frac{d^2\theta}{dt^2} + a_1 \frac{d\theta}{dt} + \theta = 0. \quad \text{А 13.26}$$

Уравнение А 13.25 описывает изменение θ в области малых значений ($\theta \leq C$), а А 13.26 — изменение θ при $\theta > C$.

Для того чтобы показать, что θ совершает незатухающие периодические колебания, мы должны доказать, что при малых значениях θ амплитуда колебаний этой величины возрастает со временем, а при $\theta > C$ амплитуда колебаний убывает. Это будет означать, что при $\theta < C$ состояние равновесия неустойчиво, амплитуда колебаний возрастает, пока не достигнет величины, при которой амплитуда начнет убывать.

В положении равновесия мы имеем: $\frac{d^3\theta}{dt^3} = \frac{d^2\theta}{dt^2} = \frac{d\theta}{dt} = 0$, и уравнение А 13.25 снова приводит нас к А 13.17. Введем в уравнение А 13.25 новую искомую функцию:

$$\theta^* = \theta - \theta_s. \quad \text{А 13.27}$$

Если мы положим

$$1 + K = a_0, \quad \text{А 13.28}$$

то, в силу А 13.17, уравнение А 13.25 перейдет в следующее:

$$a_3 \frac{d^3\theta^*}{dt^3} + a_2 \frac{d^2\theta^*}{dt^2} + a_1 \frac{d\theta^*}{dt} + a_0 \theta^* = 0. \quad \text{А 13.29}$$

Обозначая через A и ν две постоянные величины, положим:

$$\theta^* = Ae^{\nu t}. \quad \text{А 13.30}$$

Подставив это выражение в А 13.29 и разделив его на $Ae^{\nu t}$, получим:

$$a_3 \nu^3 + a_2 \nu^2 + a_1 \nu + a_0 = 0. \quad \text{А 13.31}$$

Это — кубическое уравнение, служащее для определения ν . Если β — один из корней этого уравнения, то, как известно из элементарного курса алгебры, левая часть уравнения может быть представлена в виде произведения $(\nu - \beta)$ на квадратный трехчлен от ν . Коэффициенты этого квадратного трехчлена будут функциями от a_0, a_1, a_2 и a_3 .

Если нам дан квадратный трехчлен

$$\nu^2 - 2\alpha\nu + c_1, \quad \text{А 13.32}$$

где α и c_1 могут быть как положительными, так и отрицательными, то два его корня определяются по формуле:

$$\nu = \alpha \mp \sqrt{\alpha^2 - c_1}. \quad \text{А 13.33}$$

Эти корни мнимые, если $\alpha^2 - c_1 < 0$. В этом случае выражение А 13. 33 может быть записано в виде.

$$v = \alpha \pm iw, \quad \text{А 13.34}$$

где i — мнимая единица, а

$$w = \sqrt{c_1 - \alpha^2} \quad \text{А 13.35}$$

Отсюда получаем, что мнимые корни А 13. 31 должны удовлетворять уравнению

$$\alpha - v = \pm iw, \quad \text{А 13.36}$$

или, что то же самое, уравнению

$$(v - \alpha)^2 + w^2 = 0. \quad \text{А 13.37}$$

Теперь уравнение А 13. 31 может быть записано в виде:

$$(v - \beta) [(v - \alpha)^2 + w^2] = 0, \quad \text{А 13.38}$$

где β , w и α — функции от a_0 , a_1 , a_2 и a_3 . Корнями уравнения А 13. 38, а следовательно, и А 13. 31 будут:

$$v = \beta \text{ и } v = \alpha \pm iw. \quad \text{А 13.39}$$

Частным решением вида А 13. 30 будет выражение $Ae^{\beta t}$; два других частных решения — это функции $e^{(\alpha \pm iw)t}$, а соответствующее им общее решение — функция $A_1 e^{\alpha t} \sin(\omega t + \varphi)$, где φ — сдвиг по фазе. Отсюда, учитывая А 13. 27, получаем общее решение:

$$\theta = \theta_s + Ae^{\beta t} + A_1 e^{\alpha t} \sin(\omega t + \varphi). \quad \text{А 13.40}$$

Постоянные A , A_1 и φ определяются из начальных условий.

Если вместо уравнения А 13. 25 мы рассмотрим уравнение А 13. 26, то сможем непосредственно подставить в него выражение А 13. 30 без предварительного введения новой искомой функции θ^* . Точно тем же способом, что и выше, мы получим выражение А 13. 39. Однако, если раньше в А 13. 40 θ_s задавалось формулой А 13. 17, то теперь у нас будет $\theta_s = 0^1$. Более того, если при $\theta \leq C$ величина a_0 определялась выражением А 13. 28, то теперь $a_0 = 1$. Но формально решения уравнений А 13. 25 ($\theta \leq C$) и А 13. 26 ($\theta > C$) — одни и те же. Однако все постоянные, именно α , β , w , A , A_1 и φ будут различны для этих двух случаев, так как для А 13. 25 $a_0 = 1 + K$, а для А 13. 26 $a_0 = 1$.

Рассмотрим теперь постоянную α . Из А 13. 9, А. 13. 19 — А 13. 21 и А 13. 28 следует, что a_0 , a_1 , a_2 и a_3 положительны. В частном случае, когда $\alpha = 0$, множитель в левой части А 13. 38, содержащий квадратичные

¹ Это следует из уравнений 13.11, 13.15 и 13.16. — *Прим. перев.*

члены, переходит в $v^2 + w^2$. Непосредственным перемножением легко проверить, что левую часть А 13. 31 можно представить в виде:

$$(v^2 + w^2) (a_3 v + a_2) + (a_1 - a_3 w^2) v + (a_0 - a_2 w^2). \quad \text{А 13.41}$$

Так как при $\alpha=0$ выражение в квадратных скобках в А 13. 38 переходит в $v^2 + w^2$, то член $v^2 + w^2$ должен входить множителем в левую часть А 13. 31. Но для этого два последних члена в А 13. 41 должны обратиться в нуль, т. е. мы должны иметь:

$$w^2 = \frac{a_1}{a_3} = \frac{a_0}{a_2}, \quad \text{А 13.42}$$

и отсюда:

$$a_0 = \frac{a_1 a_2}{a_3}. \quad \text{А 13.43}$$

В этом случае ($\alpha=0$), как мы видим, уравнение А 13. 31 оказывается эквивалентным следующему:

$$(v - \beta) (v^2 + w^2) = v^2 - \beta v^2 + w^2 v - \beta w^2 = 0. \quad \text{А 13.44}$$

Деля А 13. 31 на a_0 , получаем:

$$v^3 + \frac{a_2}{a_3} v^2 + \frac{a_1}{a_3} v + \frac{a_0}{a_3} = 0. \quad \text{А 13.45}$$

Сравнение А 13. 44 и А 13. 45 показывает, что

$$\beta = -\frac{a_2}{a_3}; \quad w^2 = \frac{a_1}{a_3}. \quad \text{А 13.46}$$

В этом случае, в силу А 13. 43 и А 13. 42, последние члены А 13. 44 и А 13. 45 равны, так как

$$\beta w^2 = -\frac{a_2 a_1}{a_3^2} = -\frac{a_2}{a_3} \frac{a_0}{a_2} = -\frac{a_0}{a_3}. \quad \text{А 13.47}$$

И наоборот, если выполнены соотношения А 13. 42 и А 13. 43, то проводя рассуждения в обратном порядке, убеждаемся, что $\alpha=0$. Более того, как видно из А 13. 46, $\beta < 0$.

Пусть теперь $a_0=0$. Тогда, деля А 13. 31 на v , получаем квадратное уравнение с положительными коэффициентами. Оба корня такого уравнения имеют всегда отрицательные действительные части, потому что корни квадратного уравнения $\bar{a}x^2 + \bar{b}x + \bar{c} = 0$ определяются выражением

$$x = \frac{1}{2\bar{a}} \left\{ -\bar{b} \pm \sqrt{\bar{b}^2 - 4\bar{a}\bar{c}} \right\}.$$

Поэтому при $a_0=0$ уравнения А 13. 25 и А 13. 26, которые в этом случае совпадают, допускают решения только в виде затухающих перио-

дических колебаний. Свойства уравнений А 13. 25 и 13. 26 меняются непрерывно при изменении a_0 . Следовательно, при очень малом a_0 :

$$a_0 \ll \frac{a_1 a_2}{a_3}, \quad \text{А 13.48}$$

оба уравнения — А 13. 25 и А 13. 26 допускают только колеблющиеся затухающие решения.

В силу А 13. 19 — А 13. 21 выражение $\frac{a_1 a_2}{a_3}$ может быть записано в виде:

$$\frac{a_1 a_2}{a_3} = \frac{(T_1 + T_2 + T_3) (T_1 T_2 + T_1 T_3 + T_2 T_3)}{T_1 T_2 T_3}. \quad \text{А 13.49}$$

Положим $T_1 = T_2 = T_3 = T$. Тогда А 13. 49 дает:

$$\frac{a_1 a_2}{a_3} = 9. \quad \text{А 13.50}$$

Вычисляя первые и вторые производные от правой части А 13. 49, можно показать, что 9 есть минимальное возможное значение для $\frac{a_1 a_2}{a_3}$.

Эти вычисления громоздки и здесь не приводятся. Читатель может проверить их самостоятельно в качестве упражнения. Справедливость сделанного утверждения станет интуитивно ясной, если заметить, что когда одно из $T_i (i=1, 2, 3)$, например, T_1 намного превосходит два других T_i , правая часть А 13. 49 становится эквивалентна $\frac{T_1(T_2+T_3)}{T_2 T_3}$ и при возрастании T_1 стремится к бесконечности. Аналогично, если T_1 становится много меньше, чем T_2 и T_3 (что равносильно тому, что две из величин T_i становятся много больше третьей), рассматриваемое выражение становится эквивалентно $T_2 + T_3$. При уменьшении T_1 это выражение стремится к бесконечности.

Как отмечалось выше, для случая $\theta > C$, т. е. в уравнении А 13. 26 мы имеем $a_0 = 1$. Поэтому при $\theta > C$ неравенство А 13. 48 (ввиду А 13. 50) всегда выполнено, и при $\theta > C$ колебания всегда *затухают* по амплитуде. Но при $\theta \leq C$ условие $a_0 < \frac{a_1 a_2}{a_3}$ переходит в

$$K < K_{кр} = \frac{a_1 a_2}{a_3} - 1. \quad \text{А 13.51}$$

Поэтому если $K > K_{кр}$, неравенство А 13. 48 не удовлетворяется при $\theta \leq C$ и в этом случае колебания *возрастают* по амплитуде. Однако, как уже говорилось, колебания затухают по амплитуде при $\theta > C$. Но это и есть те самые условия существования незатухающих колеблющихся

решений у системы А 13. 25, А 13. 26, которые были получены на стр. 223. Таким образом, неравенство

$$K > K_{кр}, \quad \text{А 13.52}$$

где $K_{кр}$ задано формулой А 13. 51, выражает условие для существования таких незатухающих колебаний.

Учитывая А 13. 8, неравенство А 13. 52 можно записать в виде

$$\frac{ahm}{bgk} > K_{кр}. \quad \text{А 13.53}$$

Это означает, что незатухающие колебания будут иметь место либо если a , h и m в уравнениях А 13. 1—А 13. 4 достаточно велики, либо если «коэффициенты распада» b , g и k этой системы достаточно малы. Иначе говоря, если возникла устойчивая ситуация, которая характеризуется значительным увеличением одного из параметров a , h , m или же заметным уменьшением b , g или k , то величина θ будет совершать незатухающие колебания. При этом, как видно из А 13. 1 — А 13. 4, функция p изменяется аналогичным образом.

Читатель, может быть, обратил внимание на одно обстоятельство, которое кажется парадоксальным. При $\theta \ll C$ колебания возрастающей амплитуды происходят вокруг среднего значения θ_s , определяемого формулой А 13.17. При $\theta > C$ затухающие колебания происходят вокруг $\theta_s = 0$, что физически невозможно, ввиду положительности величины θ . Парадокс разрешается, если мы заметим, что когда величина θ начнет убывать от некоторого значения $\theta > C$, она попадает в область $\theta \ll C$ и начнет возрастать прежде, чем достигнет значения $\theta = 0$.

Требование положительности θ налагает, однако, еще одно условие. Если неравенство А 13. 52 выполнено, если θ_s определяется формулой А 13.17 и если

$$C - \theta_s > \theta, \quad \text{А 13.54}$$

то вполне возможно, что при начальном значении θ , меньшем величины C , но достаточно близком к ней, θ , отклоняясь от θ_s вниз, станет отрицательно, если затухание недостаточно ярко выражено (рис. А 12.1). Чтобы исключить из рассмотрения такую ситуацию, запутывающую вопрос, но, впрочем, не создающую непреодолимых трудностей для изложенной теории, мы должны выбрать C достаточно малым. Величина C задается формулой А 13.7; из рассмотрения этой формулы видно, что требование малости C не противоречит условию А 13.53, а потому такой выбор C всегда возможен¹.

¹ Для этого достаточно, чтобы C было мало или h — велико. Первое требование никак не связано с условием А 13.53, второе — хорошо с ним согласуется.— *Прим. перев.*

Детальное аналитическое рассмотрение случая «холостого выстрела» при введении экзогенного тиреоидного гормона читатель может найти в первоисточнике — статье Danziger и Elmergreen (1956).

ПРИЛОЖЕНИЕ 14

РЕШЕНИЕ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ 23.15—23.18

Если учесть, что $F(\theta) = c - h\theta$ при $\theta \leq \frac{c}{h}$ и $F(\theta) = 0$ и при $\theta > \frac{c}{h}$ (см. обозначения, введенные в главе 23), то систему 23.15—23.18 можно переписать следующим образом:

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = c - h\theta_{\kappa} - A\bar{p} + \frac{P_{\kappa}}{\Lambda_p} \text{ при } \theta < \frac{c}{h}; \quad \text{А 14.1}$$

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = -A\bar{p} + \frac{P_{\kappa}}{\Lambda_p} \text{ при } \theta \geq \frac{c}{h}; \quad \text{А 14.2}$$

$$\frac{dP_{\kappa}}{dt} = B\bar{p} - CP_{\kappa}; \quad \text{А 14.3}$$

$$\frac{d\bar{\theta}}{dt} = aP_{\kappa} - D\bar{\theta} + \frac{\theta_{\kappa}}{\Lambda_{\theta}} + R; \quad \text{А 14.4}$$

$$\frac{d\theta_{\kappa}}{dt} = G\bar{\theta} - H\theta_{\kappa}. \quad \text{А 14.5}$$

Слова, как и в приложении 13, мы, в действительности, имеем дело с нелинейной системой дифференциальных уравнений. Исследуем эту систему при $R=0$, т. е. для случая, когда в организм не вводится тиреоидный гормон.

Пусть набор чисел \bar{p}_0 , $\bar{p}_{\kappa 0}$, θ_0 и $\theta_{\kappa 0}$ является решением системы алгебраических уравнений:

$$c - h \theta_{\kappa} - A \bar{p} + \frac{P_{\kappa}}{\Lambda_p} = 0; \quad \text{A 14.6}$$

$$B \bar{p} - C p_{\kappa} = 0; \quad \text{A 14.7}$$

$$a p_{\kappa} - D \bar{\theta} + \frac{\theta_{\kappa}}{\Lambda_{\theta}} = 0; \quad \text{A 14.8}$$

$$G \bar{\theta} - H \theta_{\kappa} = 0. \quad \text{A 14.9}$$

Правую часть уравнения А 14. 1 можно теперь записать так:

$$c - h \theta_{\kappa} - A \bar{p} + \frac{P_{\kappa}}{\Lambda_p} - \left(c - h \theta_{\kappa 0} - A \bar{p}_0 + \frac{P_{\kappa 0}}{\Lambda_p} \right), \quad \text{A 14.10}$$

так как выражение в скобках равно нулю по самому определению величин $\theta_{\kappa 0}$, \bar{p}_0 и $p_{\kappa 0}$. Но А 14.10 можно представить в следующем виде:

$$-h (\theta_{\kappa} - \theta_{\kappa 0}) - A (\bar{p} - \bar{p}_0) + \frac{P_{\kappa} - P_{\kappa 0}}{\Lambda_p}. \quad \text{A 14.11}$$

Введем новые переменные:

$$\begin{aligned} \theta_{\kappa}^* &= \theta_{\kappa} - \theta_{\kappa 0}; & \bar{p}^* &= \bar{p} - \bar{p}_0; & \bar{\theta}^* &= \bar{\theta} - \bar{\theta}_0; \\ p_{\kappa}^* &= p_{\kappa} - p_{\kappa 0}. \end{aligned} \quad \text{A 14.12}$$

Переписав в этих переменных выражение А 14.11 и подставив его в А 14. 1, мы получим однородное (не содержащее слагаемого c) уравнение:

$$\frac{d\bar{p}^*}{dt} = -h \theta_{\kappa}^* - A \bar{p}^* + \frac{P_{\kappa}^*}{\Lambda_p}. \quad \text{A 14.13}$$

Уравнения А 14.3 и А 14.5 (при $R=0$) переходят соответственно в уравнения

$$\frac{dp_{\kappa}^*}{dt} = B \bar{p}^* - C p_{\kappa}^*; \quad \text{A 14.14}$$

$$\frac{d\bar{\theta}^*}{dt} = a p_{\kappa}^* - D \bar{\theta}^* + \frac{\theta_{\kappa}^*}{\Lambda_{\theta}}; \quad \text{A 14.15}$$

$$\frac{d\theta_{\kappa}^*}{dt} = G \bar{\theta}^* - H \theta_{\kappa}^* \quad \text{A 14.16}$$

Обозначая через M_1, M_2, M_3, M_4 и ν 5 постоянных величин, будем искать решение системы А 14.13—А14.16 в виде:

$$\bar{p}^* = M_1 e^{\nu t}; \quad p_{\kappa}^* = M_2 e^{\nu t}; \quad \bar{\theta}^* = M_3 e^{\nu t}; \quad \text{А 14.17}$$

$$\theta_{\kappa}^* = M_4 e^{\nu t}.$$

Подставляя А 14. 17 в систему, сокращая обе части каждого уравнения на $e^{\nu t}$ и группируя члены, получаем:

$$(A + \nu) M_1 - \frac{M_2}{\Lambda_p} + h M_4 = 0; \quad \text{А 14.18}$$

$$-B M_1 + (C + \nu) M_2 = 0; \quad \text{А 14.19}$$

$$-a M_2 + (D + \nu) M_3 - \frac{M_4}{\Lambda_{\theta}} = 0; \quad \text{А 14.20}$$

$$-G M_3 + (H + \nu) M_4 = 0. \quad \text{А 14.21}$$

Мы получили однородную систему линейных алгебраических уравнений относительно M_1, M_2, M_3 и M_4 . Она имеет решение, отличное от нулевого ($M_1 = M_2 = M_3 = M_4 = 0$), тогда и только тогда, когда определитель, составленный из коэффициентов при неизвестных, равен нулю, т. е.

$$\begin{vmatrix} A + \nu & -\frac{1}{\Lambda_p} & 0 & h \\ -B & C + \nu & 0 & 0 \\ 0 & -a & D + \nu & -\frac{1}{\Lambda_{\theta}} \\ 0 & 0 & -G & H + \nu \end{vmatrix} = 0. \quad \text{А 14.22}$$

Пользуясь обычным правилом вычисления определителей, находим:

$$(A + \nu) \begin{vmatrix} C + \nu & 0 & 0 \\ -a & D + \nu & -\frac{1}{\Lambda_{\theta}} \\ 0 & -G & H + \nu \end{vmatrix} + B \begin{vmatrix} -\frac{1}{\Lambda_p} & 0 & h \\ -a & D + \nu & -\frac{1}{\Lambda_{\theta}} \\ 0 & -G & H + \nu \end{vmatrix} = 0,$$

и далее,

$$(A + \nu)(C + \nu) \begin{vmatrix} D + \nu & -\frac{1}{\Lambda_p} \\ -G & H + \nu \end{vmatrix} - \frac{B}{\Lambda_p} \begin{vmatrix} D + \nu & -\frac{1}{\Lambda_{\theta}} \\ -G & H + \nu \end{vmatrix} + Bh \begin{vmatrix} -a & D + \nu \\ 0 & -G \end{vmatrix} = 0.$$

Продолжая этот процесс, мы приходим к соотношению:

$$\left[(A + \nu)(C + \nu) - \frac{B}{\Lambda_p} \right] \left[(D + \nu)(H + \nu) - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right] + BhaG = 0,$$

или

$$\left[\nu^2 + (A + C)\nu + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) \right] \left[\nu^2 + (D + H)\nu + \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) \right] + BhaG = 0.$$

Раскрывая скобки и группируя члены, получаем:

$$\begin{aligned} \nu^4 + (A + C + D + H)\nu^3 + \left[AD + AH + CD + CH + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) + \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) \right] \nu^2 + \\ + \left[\left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) (D + H) + \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) (A + C) \right] \nu + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) + \\ + BhaG = 0. \end{aligned} \quad \text{А 14.23}$$

Введем обозначения:

$$A_0 = 1;$$

$$A_1 = A + C + D + H;$$

$$A_2 = (A + C)(D + H) + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) + \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right);$$

А 14.24

$$A_3 = (A + C) \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) + (D + H) \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right);$$

$$A_4 = BhaG + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right).$$

Тогда уравнение А 14. 23, или, что то же самое, А 14. 22 принимает вид

$$A_0 \nu^4 + A_1 \nu^3 + A_2 \nu^2 + A_3 \nu + A_4 = 0. \quad \text{А 14.25}$$

Мы получили так называемое характеристическое уравнение системы А 14. 13—А 14. 16. Его четыре корня в общем случае являются комплексными числами, не равными друг другу. Уравнение А 14. 25 играет ту же роль, что уравнение А 13. 31 в приложении 13. Возвращаясь к исходным переменным \bar{p} , p_k , $\bar{\theta}$ и θ_k , находим из А 14. 12:

$$\begin{aligned} \bar{p} = \bar{p}_0 + M_1 e^{\nu t}; \quad p_k = p_{k0} + M_2 e^{\nu t}; \quad \bar{\theta} = \bar{\theta}_0 + M_3 e^{\nu t}; \\ \theta_k = \theta_{k0} + M_4 e^{\nu t}. \end{aligned} \quad \text{А 14.26}$$

Каждое из четырех значений ν определяет набор величин M_1 , M_2 , M_3 и M_4 (или, точнее говоря, отношения $\frac{M_1}{M_4}$, $\frac{M_2}{M_4}$, $\frac{M_3}{M_4}$, так как одна из

четырёх величин M_i может быть выбрана произвольно). Общее решение системы А 14. 1, А 14. 3—А 14. 5 является линейной комбинацией этих четырёх частных решений. Коэффициенты линейной комбинации определяются начальными условиями.

Все вышеизложенное относилось к той области изменения переменных, где $\theta < \frac{c}{h}$. При $\theta \geq \frac{c}{h}$ уравнение А 14. 1 мы заменяем уравнением А 14. 2, которое отличается от предыдущего отсутствием члена $c - h\theta_k$ в правой части. Так же, как в приложении 13, мы можем искать решение системы А 14. 2—А 14. 5 в виде следующих выражений, аналогичных выражениям А 14. 7¹:

$$\bar{p} = M_1 e^{\nu t}; \quad p_k = M_2 e^{\nu t}; \quad \bar{v} = M_3 e^{\nu t}; \quad \theta_k = M_4 e^{\nu t}.$$

Подставив эти выражения в рассматриваемую систему и рассуждая, как и прежде, мы получим определитель, отличающийся от определителя А 14. 22 только тем, что на месте h будет стоять ноль (так как в уравнение А 14. 2 не входит h). Характеристическое уравнение будет иметь прежний вид (А 14. 25) с той лишь разницей, что в выражениях А 14. 24 нужно теперь положить $h=0$.

Точно теми же рассуждениями, что и в приложении 13, мы покажем, что для получения незатухающих колебаний необходимо выполнение следующих условий.

I. Хотя бы один из корней уравнения А 14. 25 должен иметь действительную часть, положительную при $\theta < \frac{c}{h}$. Это обеспечит увеличение амплитуды колебаний при $\theta < \frac{c}{h}$.

II. При $\theta > \frac{c}{h}$, напротив, все корни уравнения А 14. 25 должны иметь отрицательные действительные части.

Существуют различные критерии положительности и отрицательности действительных частей корней алгебраического уравнения n -ой степени (см., например, MacMillan, 1951)². Один из них, критерий Routh, устанавливает, что условие I выполнено, когда

$$A_4 > \frac{A_3}{A_1} \left(A_2 - \frac{A_0 A_3}{A_1} \right). \quad \text{А 14.27}$$

¹ Решая систему А 14.1, А 14.3 — А 14.5, мы предварительно заменили ее однородной системой уравнений относительно новых переменных \bar{p}^* , p_k^* , \bar{v}^* и θ_k^* . Теперь нет нужды во введении таких переменных, так как сама система А 14.2 — А 14.5 при $R=0$ однородна. — *Прим. перев.*

² См. также А. П. Мишина, И. В. Проскуряков. Высшая алгебра. Серия «Справочная математическая библиотека». Гос. изд. физико-математической литературы. М., 1962. — *Прим. перев.*

Как мы видели, характеристическое уравнение для области $\theta \geq \frac{c}{h}$ получится из уравнения А 14.23, если положить в нем $h=0$. Легко убедиться, что в этом случае уравнение А 14.23 переходит в следующее:

$$\left[v^2 + (A + C)v + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p} \right) \right] \left[v^2 + (D + H)v + \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta} \right) \right] = 0. \quad \text{А 14.28}$$

Условие II требует, чтобы все корни полученного характеристического уравнения имели отрицательные действительные части. Но левая часть А 14.28 представляет собой произведение двух квадратичных трехчленов, стоящих в скобках. Корни этих трехчленов и дают нам четыре корня уравнения А 14.28.

Из формул 23.14 мы видим, что константы A, B, C, D, G и H положительны. Значит, квадратичные формы в уравнении А 14.28 имеют вид $v^2 + \bar{a}v + \bar{b}$, где $\bar{a} > 0$. Их корни равны:

$$v_1 = \frac{-\bar{a} + \sqrt{\bar{a}^2 - 4\bar{b}}}{2}; \quad v_2 = \frac{-\bar{a} - \sqrt{\bar{a}^2 - 4\bar{b}}}{2}.$$

Коэффициент \bar{a} положителен, поэтому при $\bar{b} > 0$ оба корня имеют отрицательные действительные части. Если $\bar{b} < 0$, то корни являются действительными числами, причем $v_1 > 0$, так как из $\bar{b} < 0$ следует, что $|\sqrt{\bar{a}^2 - 4\bar{b}}| > |\bar{a}|$. Значит, для того чтобы действительные части обоих корней были отрицательны, коэффициент \bar{b} должен быть положительным. Таким образом, применительно к квадратичным формам в левой части уравнения А 14.28 условие II переходит в пару неравенств:

$$AC > \frac{B}{\Lambda_p}; \quad DH > \frac{G}{\Lambda_\theta}. \quad \text{А 14.29}$$

Случай $\theta \geq \frac{c}{h}$, для которого выведены условия А 14.29, описывается системой А 14.2—А 14.5. Положив все первые производные (левые части уравнений) равными нулю, мы получим условия на точку равновесия. Эти условия влекут за собой равенство нулю значений переменных, отвечающих состоянию равновесия при $\theta \geq \frac{c}{h}$. Другими словами, в этой области переменные совершают затухающие колебания вокруг своих нулевых значений. Однако, как и в случае, рассмотренном в приложении 13, нулевые значения никогда не достигаются, потому что при малых положительных значениях величины θ и других переменных амплитуда колебаний начинает возрастать.

Итак, если выполнены условия А 14.27 и А 14.29, система А 14.1—А 14.5, или, что то же самое, система 23.15—23.18 описывает незатухающие периодические колебания величины θ и других переменных. Возникает вопрос, являются ли найденные условия физически выполнимыми. Из формул 23.14 видно, что условия А 14.29 выполнимы. Действительно, неравенство $AC > \frac{B}{\Lambda_p}$ может быть переписано так:

$$\left(g + \frac{1}{\Lambda_p}\right) \frac{N_p V_p + V_k g \Lambda_p}{V_k \Lambda_p} > \frac{N_p V_p}{V_k \Lambda_p^2}. \quad \text{А 14.30}$$

Умножим обе части на $V_k \Lambda_p^2$, раскроем скобки в левой части, вычтем из обеих частей $N_p V_p$, и наконец, разделим обе части полученного неравенства на положительную величину $g \Lambda_p$. В результате мы приходим к условию:

$$g V_k \Lambda_p + V_k + N_p V_p > 0. \quad \text{А 14.31}$$

Так как все величины в левой части этого неравенства положительны по определению, то при любом Λ_p неравенство верно и, следовательно, первое из условий А 14.29 выполнено. Аналогичным рассуждением можно показать, что и второе условие выполнено при любом значении Λ_θ .

Перейдем теперь к рассмотрению условия А 14.27. Учитывая обозначения А 14.24, его можно переписать так:

$$\begin{aligned} & BGah + \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p}\right) \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta}\right) > \\ & > \frac{(A + C) \left(DH - \frac{G}{\Lambda_\theta}\right) + (D + H) \left(AC - \frac{B}{\Lambda_p}\right)}{A + C + D + H} \left(A_2 - \frac{A_3}{A_1}\right). \end{aligned} \quad \text{А 14.32}$$

Величины a и h входят только в первый член левой части, поэтому за счет выбора ah можно добиться выполнения неравенства для любых фиксированных Λ_p и Λ_θ . Легко видеть, что это условие идентично условию А 13.53 в случае, когда m , b , g и k сохраняют постоянные значения. Другими словами, при данных значениях Λ_p и Λ_θ мы можем получить незатухающие колебания, сделав величины a и (или) h достаточно большими. Критическое значение величины ah зависит от Λ_p и Λ_θ . Следовательно, за счет простого изменения Λ_p и (или) Λ_θ можно создать ситуацию, в которой фиксированное значение ah , лежавшее раньше ниже критического, станет превышать критическое значение, и наоборот. Таким образом, мы можем контролировать появление и исчезновение незатухающих колебаний, следя за величинами Λ_p и Λ_θ .

Мы уже знаем, что неравенства А 14.29 верны для любых положительных значений Λ_p и Λ_θ . Теперь следует проверить, не будет ли неравен-

ство А 14.27, или, что то же самое, неравенство А 14.32 выполнено для любых значений Λ_p и Λ_θ , когда ah достаточно велико. Чтобы это сделать, мы могли бы подставить в А 14.32 вместо постоянных A, B, C, D, G, H их выражения 23.14 и проверить, не исключаются ли при этом величины Λ_p и Λ_θ . Это потребовало бы большого количества сложных, хотя и элементарных выкладок. Существует более простой, также элементарный путь, который ведет нас к заключению, что Λ_p и Λ_θ не исключаются из А 14.27. Подставляя 23.14 в А 14.24 и вводя обозначения

$$\frac{N_p V_p}{V_k} = r; \quad \frac{N_\theta V_\theta}{V_k} = s, \quad \text{А 14.33}$$

мы находим после перегруппировки:

$$A_1 = 2(b + g) + \text{положительный член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta; \quad \text{А 14.34}$$

$$A_2 = b^2 + g^2 + 4bg + \text{положительный член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta; \quad \text{А 14.35}$$

$$A_3 = 2(b^2g + bg^2) + \text{положительный член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta; \quad \text{А 14.36}$$

$$A_4 = g^2b^2 + \frac{ahrs}{\Lambda_p \Lambda_\theta} + \text{положительный член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta; \quad \text{А 14.37}$$

Так как $A_0 = 1$ (см. А 14.24), неравенство А 14.27 можно переписать так:

$$A_4 A_1^2 - A_1 A_2 A_3 + A_3^2 > 0. \quad \text{А 14.38}$$

Учитывая А 14.34 и А 14.37, первый член в левой части неравенства А 14.38 можно представить в виде:

$$4g^2b^2(b + g)^2 + \text{член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta. \quad \text{А 14.39}$$

Второй член, учитывая А 14.34—А 14.36, можно представить так:

$$-4(b + g)(b^2 + g^2 + 4bg)(b^2g + bg^2) + \text{член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta \quad \text{А 14.40}$$

Аналогично третий член приводится к виду:

$$4(b^2g + bg^2)^2 + \text{член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta. \quad \text{А 14.41}$$

Следовательно, левая часть А 14.38 содержит член, не зависящий от Λ_p и Λ_θ и равный сумме буквенных выражений в А 14.39, А 14.40 и А 14.41. Вычислим этот член и перепишем неравенство А 14.38:

$$\text{член, зависящий от } \Lambda_p \text{ и } \Lambda_\theta, -4(b^5g + bg^5 + 6b^3g^3 + 4b^2g^4 + 4b^4g^2) > 0. \quad \text{А 14.42}$$

Второй член не зависит от Λ_p и Λ_θ и является отрицательной величиной.

Выражение А 14. 37 показывает, что в левой части последнего неравенства имеется член вида $\frac{A_1^2 ah rs}{\Lambda_p \Lambda_\theta}$. Этот член не может обратиться в нуль, так как все слагаемые, входящие в выражение A_1 , положительны. Даже если все остальные слагаемые в левой части А 14. 42, зависящие от Λ_p и Λ_θ , сократятся, этот член, зависящий от $\frac{ah}{\Lambda_p \Lambda_\theta}$, не сократится, так как ни один из двух других членов неравенства А 14. 38 не содержит $\frac{ah}{\Lambda_p \Lambda_\theta}$. Обозначим четверенное выражение в скобках в левой части А 14. 42 через C_1 ($C_1 > 0$), а сумму остальных членов, зависящих от Λ_p и Λ_θ , исключая $\frac{A_1^2 ah rs}{\Lambda_p \Lambda_\theta}$, через C_2 . Тогда вместо А 14. 42 мы имеем:

$$\frac{A_1^2 ah rs}{\Lambda_p \Lambda_\theta} > C_1 - C_2 \quad \text{А 14.43}$$

откуда:

$$ah > \frac{C_1 \Lambda_p \Lambda_\theta}{A_1^2 rs} - \frac{C_2 \Lambda_p \Lambda_\theta}{A_1^2 rs}. \quad \text{А 14.44}$$

Величина C_2 является функцией от Λ_p и Λ_θ и может быть равна или не равна нулю. Если она тождественно равна нулю, то заменив неравенство А 14. 44 равенством, мы можем найти выражение для критического значения ah , соответствующего данным величинам Λ_p и Λ_θ . Действительно, в этом случае, фиксируя ah и выбирая Λ_p и Λ_θ достаточно большими, мы сделаем неравенство неверным. Такие значения Λ_p и Λ_θ предотвращают появление незатухающих периодических колебаний. Если $C_2 \neq 0$, то критическое значение ah снова определяется как функция величин Λ_p и Λ_θ , и новая ситуация сводится к описанной выше. При этом, однако, мы должны считаться с возможностью того, что $C_2 > C_1$; это влечет за собой отрицательность правой части А 14. 44. В этом случае периодические колебания переменных наступают при любом возможном значении величины ah . Поэтому мы вынуждены наложить на величины Λ_p и Λ_θ ограничение в виде неравенства

$$C_2 < C_1 \quad \text{А 14.45}$$

Этому неравенству удовлетворяют те значения Λ_p и Λ_θ , при которых периодичность не имеет места для достаточно малых ah . Условие А 14. 45, как легко видеть, будет выполнено для больших значений Λ_p и Λ_θ , так как эти величины входят в C_2 только в отрицательных степенях (последнее утверждение можно проверить с помощью 23. 14, А 14. 24 и А 14. 38). Итак, для того чтобы обеспечить отсутствие колебаний, снова нужно выбрать достаточно большие значения Λ_p и Λ_θ .

Таким образом, в свете изложенной теории представляется, что для устранения нежелательной периодичности необходимо, чтобы Λ_p и Λ_0 были возможно большими. Это может быть достигнуто либо при малых значениях коэффициентов диффузии и проницаемости, либо при больших размерах клеток секреторирующих желез и большей шаровидности этих клеток. Уплотнение или удлинение клеток может вызвать периодические незатухающие колебания в эндокринной системе.

Использованный здесь метод может быть применен также и к исследованию системы 23.19—23.23. Для этого случая мы снова получили бы в виде неравенств условия на величины Λ_p и Λ_0 , при которых возникают незатухающие колебания. Вопрос о том, всегда ли эти условия являются биологически реализуемыми, в настоящее время не решен.

ПРИЛОЖЕНИЕ 15

ОСЕДАНИЕ ЧАСТИЦ В ШАРЕ¹

Поскольку вопрос об оседании частиц в шаре интересует нас только в связи с изучением задержания частиц в альвеолярных мешках, будем обозначать радиус шара через R_{12} и время нахождения частицы в шаре через τ_{12} (в соответствии с нумерацией областей дыхательной системы, принятой в главе 2, альвеолярные мешки образуют двенадцатую область).

Рассуждения для этого случая ничем принципиально не отличаются от рассуждений, которые привели нас к формуле А 2.11 (или к формуле 5.8). Заметим, что максимальное расстояние, на которое должна опуститься частица, чтобы достигнуть дна области, равно в случае шара $2 R_{12}$. Рассуждая так же, как в приложении 2, мы видим, что для получения выражения, аналогичного выражению А 2.8, нужно везде величину

¹ В тексте книги этого приложения нет, несмотря на то что автор в главе 4 ссылается на выражение для величины оседания частиц в шаре, выведенное специально для альвеолярных мешков, имеющих сферическую форму. Мы считаем полезным привести здесь вывод необходимой формулы. — *Прим. перев.*

$\frac{2R_a}{\cos\psi}$ (А. 2.6) заменить на $2R_{12}$. Тогда, как легко видеть, доля осевших частиц задается формулой:

$$S_{12} = 1 - e^{-k \frac{v_d \tau_{12}}{2R_{12}}}, \quad \text{А 15.1}$$

где, как и прежде, $v_d = 11,5 \cdot 10^5 \mu\rho r^2$.

Для определения множителя k прибегнем к приему, также использованному ранее. Представим себе, что время τ_{12} таково, что расстояние $v_d \tau_{12}$, на которое опускается частица, равно радиусу шара R_{12} . Вычислим долю оседающих в этом случае частиц. На рис. А 15.1 схематически изображены два шара радиуса R_{12} ; центр одного из них приподнят над центром другого на R_{12} и лежит, таким образом, на поверхности «нижнего» шара. Легко видеть, что все частицы, которые содержатся в нижнем шаре и не лежат внутри пересечения шаров, осадут на дно за время τ_{12} . Так как концентрацию частиц внутри области мы всегда считаем равномерной, доля осевших частиц будет равна отношению объема части шара, выделенной на рис. А 15.1, к объему всего шара. Подсчитаем объем общей части шаров, а затем найдем объем интересующей нас части.

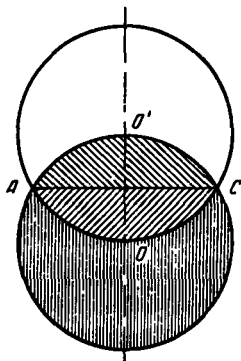


Рис. А 15.1

Прежде всего объем каждого из шаровых сегментов $AO'C$ и AOC определяется выражением

$$\pi H^2 \left(R_{12} - \frac{1}{3} H \right), \quad \text{А 15.2}$$

где H — высота сегмента. В нашем случае $H = \frac{R_{12}}{2}$, и объем общей части шаров оказывается равен:

$$2\pi \left(\frac{R_{12}}{2} \right)^2 \left(R_{12} - \frac{1}{6} R_{12} \right) = \frac{5}{12} \pi R_{12}^3. \quad \text{А 15.3}$$

Учитывая, что объем шара равен $\frac{4}{3} \pi R_{12}^3$, находим объем выделенной части:

$$\frac{4}{3} \pi R_{12}^3 - \frac{5}{12} \pi R_{12}^3 = \frac{11}{12} \pi R_{12}^3, \quad \text{А 15.4}$$

что составляет примерно 69% объема всего шара.

Таким образом, при $v_d \tau_{12} = R_{12}$ равенство А 15.1 принимает вид:

$$0,69 = 1 - e^{-k/2}, \quad \text{А 15.5}$$

откуда:

$$e^{-k/2} = 0,31, \quad \text{т. е. } -\frac{k}{2} = \ln 0,31$$

и $k=2,34$. Выражение для доли частиц, осевших за время τ_{12} , принимает вид:

$$S_{12} = 1 - e^{-2,34 \cdot (11,5 \cdot 10^8 \mu p r^2 \tau_{12}) / 2R_{12}} = 1 - e^{-13,5 \cdot 10^8 \mu p r^2 \tau_{12} / R_{12}}. \quad \text{А 15.6}$$

ЛИТЕРАТУРА

- Altschuler B. Calculation of regional deposition of aerosol in the respiratory tract. *Bull. Math. Biophysics*, 1959, 21, 257—270.
- Aperia A. Hemodynamical studies. *Skand. Arch. Physiol.*, 1940, 83. Supplement 16, 1—230.
- Apter N. Research approaches to chronic schizophrenic reactions: Methodological problems. *Bull. Menninger Clinic*, 1954, 18, 154—161.
- Apter N., Halstead W. S., Alving A. S., Talso P. J. a. Case T. J. Alteration of cerebral function in pheochromocytoma. *Neurology*, 1951, 1, 283—292.
- Ashby W. R. Adrenal cortical function and response to convulsive therapy in a case of periodic catatonia. *J. Ment. Sci.*, 1952, 98, 81—99.
- Beccari E. A new method for the measurement of fixation and detoxication constants of the digitalis bodies. *Arch. Int. Pharmacol.*, 1946, 73, 65—95.
- Bellman, Richard, John A. Jacquez a. Robert Kalaba. Some mathematical aspects of chemotherapy. I. One-organ models. *Bull. Math. Biophysics*, 1960, 22, 181—198.
- Benedek, Thersa Rubenstein B. B. The sexual cycle in women. *Psychosomatic Medicine Monographs*, 1942, 3, Nos. 1 a. 2, Washington, D. C.
- Bonkalo A., Lowett Doust J. W. a. Stokes A. B. Physiological concomitants of the phasic disturbances seen in periodic catatonia. *Am. J. Psychiatry*, 1955, 112, 114—122.
- Bramwell J. C. a. Hill A. V. The velocity of the pulse wave in man. *Proc. Roy. Soc. (London) (B)*, 1922, 93, 298—306.
- Brandvonnrener M., Landowne M. a. Shock N. Changes in cardiac output with age. *Circ.*, 1955, 12, 557—566.
- Branson H. A mathematical description of metabolizing systems. I. *Bull. Math. Biophysics*, 1946, 8, 159—165.
- Branson H. A mathematical description of metabolizing systems. II. *Bull. Math. Biophysics*, 1947, 9, 93—98.
- Clynes M. Respiratory control of heart rate: Laws derived from analog computer simulation. *IRE Trans. Med. Electronics*, 1960, 7, 2—14.

- Clynes M. a. Cranswick E. H. Dynamic analysis and analog computer study of thyroid function. Chapter 39 of Psychopharmacology Frontiers, N. S. Kline, Ed. Boston, Little, Brown & Co. 1959.
- Cope F. W. An elastic reservoir theory of the human systemic arterial system using current data on aortic elasticity. Bull. Math. Biophysics, 1960, 22, 19—40.
- Cope F. W. A method for the computation of aortic distensibility in the living human patient and its use for the determination of the aortic effects of aging, drugs and exercise. Bull. Math. Biophysics, 1961, 23, 337—353.
- Danziger L. a. Elmergreen G. L. Mathematical theory of periodic catatonia. Bull. Math. Biophysics, 1954, 16, 15—21.
- Danziger L. a. Elmergreen G. L. The thyroid-pituitary homeostatic mechanism. Bull. Math. Biophysics, 1956, 18, 1—13.
- Danziger L. a. Elmergreen G. L. Mathematical models of endocrine systems. Bull. Math. Biophysics, 1957, 19, 9—18.
- Danziger L. a. Elmergreen G. L. Mechanism of periodic catatonia. Confinia Neurologica, 1958, 18, 159—166.
- Danziger L. a. Kindwall J. A. Thyroid therapy in some mental disorders. Dis. Nerv. Syst., 1953, 14, 3—13.
- Danziger L. a. Kindwall J. A. Treatment of periodic relapsing catatonia. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 35—43.
- Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. Ann. d. Physik., 1905, 17, 549—560.
- Findeisen W. Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. Pflüg. Arch., 1935, 236, 367—379.
- Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. Z. f. Biol., 1899, 37, 483—526.
- Frank O. Der Puls in den Arterien. Z. f. Biol., 1905, 46, 441—553.
- Frank O. Die Elastizität der Blutgefäße. Z. f. Biol., 1920, 71, 255—272.
- Frank O. Die Theorie der Pulswellen. Z. f. Biol., 1927, 85, 91—130.
- Frank O. Der Ablauf der Strömungsgeschwindigkeit in den Gefäßen. Z. f. Biol., 1928, 88, 249.
- Gehlen W. Wirkungsstärke intravenös verabreichter Arzneimittel als Zeitfunktion. Arch. Exp. Pathol. u. Pharmac., 1933, 171, 541—554.
- Ghosh B. N., Woodbury D. M. a. Sayers G. Quantitative effects of thyrotropic hormone on iodine 131 accumulation in thyroid and plasma proteins of hypophysectomized rats. Endocrin., 1951, 48, 631—642.
- Gjessing R. Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie des katatonen Stupors. Arch. Psychiat., 1932, 96, 319.
- Gjessing R. Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie der katatonen Erregung. Arch. Psychiat., 1935, 104, 355.
- Gjessing R. Disturbances of somatic functions in catatonia with a periodic course and their compensation. J. Ment. Sci., 1938, 84, 608.
- Gjessing R. Beiträge zur Kenntnis der Pathophysiologie periodisch katatoner Zustände. Arch. Psychiat., 1939, 109, 525—595.
- Gjessing R. Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie. Arch. Psychiat., 1953, 121, 191—326.
- Gomez D. M. Hémodynamique et angiocinétique. Paris, 1941, Hermann & Cie.

- Gornall A. G., Eglitis B., Miller A., Stokes A. B. a. Dewan J. G. Long-term clinical and metabolic observations in periodic catatonia. *Am. J. Psychiat.*, 1953, 109, 584—594.
- Guilford J. P. *Psychometric Methods*. New York, McGraw-Hill, 1936.
- Hallock P. Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. *Arch. Int. Med.*, 1934, 54, 770—798.
- Hallock P. a. Benson L. C. Studies on the elastic properties of human isolated aortas. *J. Clin. Invest.*, 1937, 16, 595—602.
- Hamilton W. F. a. Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, 48—59.
- Hamilton W. F., Woodbury R. A. a. Harper H. T., Jr. Physiologic relationships between intrathoracic, intraspinal, and aortic pressures. *J. A. M. A.*, 1936, 107, 853.
- Hart H. E. Analysis of tracer experiments in nonconservative steady-state systems. *Bull. Math. Biophysics*, 1955, 17, 87—94.
- Hart H. E. Analysis of tracer experiments: II. Nonconservative non-steady-state systems. *Bull. Math. Biophysics*, 1957, 19, 61—72.
- Hart H. E. Analysis of tracer experiments: III. Homeostatic mechanisms of fluid flow systems. *Bull. Math. Biophysics*, 1958, 20, 281—287.
- Hart H. E. Analysis of tracer experiments: IV. The kinetics of general N compartment systems. *Bull. math. Biophysics*, 1960, 22, 41—52.
- Harwick S. W. a. Stokes A. B. Metabolic investigations in periodic catatonia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1941, 34, 733—756.
- Hearon J. Z. On the roots of a certain type of matrix. *Bull. Math. Biophysics*, 1961, 23, 217—221.
- Hogben, Lancelot. *An Introduction to Mathematical Genetics*. New York, W. W. Norton & Co., 1946.
- Jacquez J. A., Bellman R. a. Kalaba R. Some mathematical aspects of chemotherapy: II. The distribution of a drug in the body. *Bull. Math. Biophysics*, 1960, 22, 309—322.
- Jacobs R. B. On the propagation of a disturbance through a viscous liquid flowing in a distensible tube of appreciable mass. *Bull. Math. Biophysics*, 1953, 15, 395—409.
- Johnson F. H., Eyring H. a. Kearns W. A quantitative theory of synergism and antagonism among diverse inhibitors, with special reference to sulfonamide and urethane. *Arch. Biochem.*, 1943, 3, 1—31.
- Johnson F. H., Eyring H. a. Polissar M. *Molecular Biology*. New York, John Wiley & Son, 1954.
- Karremán G. Some contributions to the mathematical biology of blood circulation. Reflections of pressure waves in the arterial system. *Bull. Math. Biophysics*, 1952, 14, 327—350.
- King A. L. Pressure-volume relation for cylindrical tubes with elastomeric walls: the human aorta. *J. Appl. Physics*, 1946, 17, 501—505.
- King A. L. Waves in elastic tubes: Velocity of pulse waves in large arteries. *J. Appl. Physics*, 1947, 18, 595—600.
- Korteweg D. J. Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren. *Ann. d. Physik*, 1878, III, 5, 525—542.
- Landahl H. D. A contribution to the mathematical biophysics of psychophysical discrimination. *Psychometrica*, 1938, 3, 107—125.
- Landahl H. D. On the relationship between response time and dosage of a drug as a function of its mode of entry. *Bull. Math. Biophysics*, 1946a, 8, 121—127.

- L a n d a h l H. D. The half-life of a drug in relation to its therapeutic index. Bull. Math. Biophysics, 1946b, 8, 129—133.
- L a n d a h l H. D. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: I. The lung. Bull. Math. Biophysics, 1950a, 12, 43—56.
- L a n d a h l H. D. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: I. The lung. Bull. Math. Biophysics, 1950b, 12, 161—169.
- L a n d a h l H. D. Note on the interpretation of tracer experiments in biological systems. Bull. Math. Biophysics, 1954, 16, 151—154.
- L a n d a h l H. D. Theoretical considerations on potentiation in drug action. Bull. Math. Biophysics, 1958, 20, 1—23.
- L a n d a h l H. D. Note on the role of diffusion in the removal of air-borne particulates by the lung. Bull. Math. Biophysics, 1963, 25, 29—39.
- L a n d a h l H. D. a. B l a c k S. Penetration of air-borne particulates through the human nose. J. Indust. Hyg. and Toxicology, 1947, 29, 269—277.
- L a n d a h l H. D. a. H e r r m a n n R. G. On the retention of air-borne particulates in the human lung. J. Indust. Hyg. and Toxicology, 1948, 30, 181—188.
- L a n d a h l H. D. a. H e r r m a n n R. G. Sampling of liquid aerosols by wires, cylinders, and slides, and the efficiency of impaction of droplets. J. Colloid Sci., 1949, 4, 103—136.
- L a n d a h l H. D. a. T r a c e w e l l T. Penetration of air-borne particulates through the human nose: II. J. Indust. Hyg. and Toxicol., 1949, 31, 55—59.
- L a n d a h l H. D., T r a c e w e l l T. N. a. L a s s e n W. H. On the retention of air-borne particulates in the human lung. A. M. A. Arch. of Ind. Hyg. and Occupational Med., 1951, 3, 359—366.
- L a n d a h l H. D., T r a c e w e l l T. N. a. L a s s e n W. H. Retention of air-borne particulates in the human lung. III. A. M. A. Arch. of Ind. Hyg. and Occupational Med., 1953, 6, 508—511.
- L a n g m u i r I. The constitution and fundamental properties of solids and liquids. J. Am. Chem. Soc., 1916, 38, 2221—2295.
- L a w t o n R. W. Measurements of elasticity and damping of isolated aortic strips in the dog. Circ. Res., 1953, 3, 403—408.
- L a w t o n R. W. a. G r e e n e L. C. A Method of the *in situ* study of aortic elasticity in the dog. U. S. Naval Air Development Center, Aviation Medical Acceleration Laboratory, Report No. NADC-MA-5603, 1956.
- L e b e n s o h n Z. M. Thirty-eighth Kober lecture. Medical Annals of the District of Columbia, 1962, 31, No. 7.
- L u i s a d a A. A. The Heart Beat. New York, Höber, Inc., 1953.
- M c D o n a l d D. A. Blood Flow in Arteries. Baltimore, 1960, Williams, & Wilkins.
- M a c M i l l a n R. H. Introduction to Non-Linear Mechanics. Ann. Arbor, Mich, 1951, Edwards Brothers.
- M o e n s A. I. Die Pulskurve. Leiden, 1878, E. J. Brill.
- M o r g a n G. W. a. F e r r e n t e W. R. Wave propagation in elastic tubes filled with streaming liquid. J. Acoust. Soc. Am., 1955, 27, 715—725.
- M o r g a n G. W. a. K i e l y J. P. Wave propagation in a viscous liquid contained in a flexible tube. J. Acoust. Soc. Am., 1954, 26, 323—328.

- Myerson, Abraham. *Speaking of Man*. New York, Knopf, 1950.
- Peirce B. O. *A short table of integrals*. Boston, Ginn and Co., 1929.
- Pickering G. W. *High Blood Pressure*. New York, Grune and Stratton, 1955.
- Poincaré H. *The Foundations of Science*. Lancaster, The Science Press, 1946.
- Rapport A. Periodicities of open linear systems with positive steady states. *Bull. Math. Biophysics*, 1952, 14, 171—183.
- Rashevsky N. *Mathematical Biophysics*. Chicago, The University of Chicago Press, 1938.
- Rashevsky N. A note on the nature of correlations between different characteristics of organisms. *Bull. Math. Biophysics*, 1941, 3, 93—95.
- Rashevsky N. *Mathematical Biophysics*, 3rd and revised edition, Volume I. New York, Dover Publications, Inc., 1960a.
- Rashevsky N. *Mathematical Biophysics*, 3rd and revised edition, Volume II. New York, Dover Publications, Inc., 1960b.
- Rashevsky N. *Mathematical Principles in Biology and Their Applications*. Springfield, Charler C Thomas, Publisher, 1961.
- Rashevsky N. The principle of adequate design and the cardiovascular system. *Bull. Math. Biophysics*, 1963, 25, 59—74.
- Remington J. W., Noback C. R., Hamilton W. F. a. Gold J. J. Volume elasticity characteristics of the human aorta and the prediction of the stroke volume from the pressure pulse. *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 298—308.
- Rescigno A. A contribution to the theory of tracer methods. *Biochem. et Biophys. Acta*, 1954, 15, 340—344.
- Rescigno A. A contribution to the theory of tracer methods. Part. II. *Biochem. et Biophys. Acta*, 1956, 21, 111—146.
- Rescigno A. Synthesis of a multicompartmental biological model. *Biochem. et Biophys. Acta*, 1960, 37, 463—468.
- Rescigno A. a. Segre G. Calcolo della funzione di trasferimento polmonare dai dati radiocardiografici. V Congr. Soc. It. Biol. e Med. Nucleare. Pisa, 1960.
- Rescigno A. a. Segre C. La cinetica dei farmaci e dei traccianti radioattivi. Torino, Boringhieri, 1961.
- Roston S. Mathematical formulation of cardiovascular dynamics by use of the Laplace transform. *Bull. Math. Biophysics*, 1959, 21, 1—11.
- Roston S. Variation of pressure with cycle length and duration of systole in the two-chambered cardiovascular model. *Bull. Math. Biophysics*, 1962a, 24, 129—135.
- Roston S. Blood pressure and the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962b, 96, Art. 4, 962—974.
- Roston S. a. Leight L. A practical study of the air chamber model of the cardiovascular system. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 777—783.
- Rowntree D. W. a. Key W. W. Clinical, biochemical and physiological studies in cases of recurrent schizophrenia. *J. Ment. Sci.*, 1952, 98, 100—121.
- Segre G. Applications of the transfer functions to pharmacology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 913—938.
- Sheppard C. W. a. Householder A. S. The mathematical basis of the interpretation of tracer experiments in closed steady-state systems. *J. Appl. Physics*, 1951, 22, 510—520.

- Stacey R. W. Diagnosis of arterial disease with analog computers. IRE Trans. Med. Electronics, 1960, 7, 269.
- Stephenson J. L. Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. Bull. Math. Biophysics, 1948, 10, 117—121.
- Stephenson J. L. Theory of the measurement of blood flow by dye dilution technique. IRE Trans. Med. Electronics, P. G. M. E., 1958, 9, 82—88.
- Stephenson J. L. Theory of transport in linear biological systems: I. Fundamental integral equation. Bull. Math. Biophysics, 1960a, 22, 1—17.
- Stephenson J. L. Theory of transport in linear biological systems: II. Multiflux problems. Bull. Math. Biophysics, 1960b, 22, 113—138.
- Suppes P. A linear model for a continuum of responses. Chapter 19 in *Studies in Mathematical Learning Theory*, R. R. Bush and W. K. Estes, Editors. Stanford, Stanford University Press, 1959.
- Suppes P. Some Current Development in Models of Learning for a Continuum of Responses. American Institute of Electrical Engineers 1962 Joint Automatic Control Conference, The Discrete Adaptive Processes Symposium, June, 1962.
- Timoshenko S. Theory of Elasticity. New York, McGraw-Hill, 1934.
- Vanderlaan W. P. a Greer M. A. Some effects of the hypophysis on iodine metabolism by the thyroid gland of the rat. Endocrin., 1950, 47, 36—47.
- Warner H. R. The use of analog computers for analysis of control mechanisms in the circulation. IRE Proc., 1959, 47, 1913—1916.
- Wetzler K. a. Böger A. Die Dynamik des arteriellen Systems. Ergeb. d. Physiol., 1939, 41, 292—606.
- Witzig K. Über erzwungene Wellenbewegungen zäher, inkompressibler Flüssigkeiten in elastischen Röhren. Inaug. Diss. Bern. Bern, K. J. Wyss, 1914.
- Wiggers C. J. Circulatory Dynamics. New York, Grune and Stratton, 1922.
- Womersley J. R. An Elastic Tube Theory of Pulse Transmission and Oscillatory Flow in Mammalian Arteries. Technical Report TR-56-614, Wright Air Development Center, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, 1957.
- Yaeger J. F. a. Munson S. C. The relation between poison concentration and survival time of roaches injected with sodium metarsenite. Ann. Ent. Soc. Amer., 1945, 38, 559—600.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие к русскому изданию	5
ВВЕДЕНИЕ. ЦЕЛИ И МЕТОДЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	7

Ч А С Т Ь П Е Р В А Я

ЗАДЕРЖАНИЕ ЧАСТИЦ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Глава 1. ФАКТОРЫ ЗАДЕРЖАНИЯ ЧАСТИЦ	15
Глава 2. ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ РОТ (ВДОХ)	20
Глава 3. ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ РОТ (ВЫДОХ)	25
Глава 4. СРАВНЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ	30
Глава 5. ДЫХАНИЕ ЧЕРЕЗ НОС	39

Ч А С Т Ь В Т О Р А Я

КРОВООБРАЩЕНИЕ

Глава 6. ТЕОРИЯ УПРУГОГО РЕЗЕРВУАРА	46
Глава 7. ЛИНЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ	53
Глава 8. ЛИНЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)	58
Глава 9. НЕКОТОРЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ	61
Глава 10. ТЕОРИЯ ДВУХКАМЕРНОГО РЕЗЕРВУАРА	67
Глава 11. НЕЛИНЕЙНАЯ УПРУГОСТЬ	70
Глава 12. НЕКОТОРЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ НЕЛИНЕЙНОЙ ТЕОРИИ	76
Глава 13. ОБЪЕМНАЯ УПРУГОСТЬ И УПРУГОСТЬ СТЕНКИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА	85
Глава 14. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН. ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	93

Ч А С Т Ь Т Р Е Т Ь Я

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Глава 15. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	98
Глава 16. ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОСТОЯННОЙ СКОРОСТЬЮ	104
Глава 17. ТЕОРИЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ПОСТОЯННОЙ СКОРОСТЬЮ И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ	108

Глава 18. ВРЕМЯ РАСПАДА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА	114
Глава 19. ПОЛУПЕРИОД СУЩЕСТВОВАНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА	120

ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Глава 20. ПЕРИОДИЧНОСТЬ В ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ	124
Глава 21. РОЛЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОДИЧЕСКИХ ПСИХОЗАХ	129
Глава 22. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ ПИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГИПОФИЗА И ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО ПРОЦЕССА	133
Глава 23. ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ЭНДОКРИННЫЙ ГОМЕОСТАЗ	140

ЧАСТЬ ПЯТАЯ
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Глава 24. ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА	146
Глава 25. ВЗАИМНО-ТОРМОЗЯЩИЕ РАЗДРАЖЕНИЯ	152
Глава 26. РОЛЬ ВЗАИМНО-ТОРМОЗЯЩИХ РАЗДРАЖЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ УМСТВЕННЫХ РАССТРОЙСТВАХ	158

ЧАСТЬ ШЕСТАЯ
НЕКОТОРЫЕ АБСТРАКТНЫЕ РАССУЖДЕНИЯ
И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Глава 27. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ОБЩИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ В БИОЛОГИИ	162
Глава 28. ПРИНЦИП АДЕКВАТНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ	167
Глава 29. РЕЛЯЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	173

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1	179
Приложение 2	183
Приложение 3	186
Приложение 4	192
Приложение 5	194
Приложение 6	201
Приложение 7	202
Приложение 8	205
Приложение 9	206
Приложение 10	207
Приложение 11	209
Приложение 12	211
Приложение 13	216
Приложение 14	224
Приложение 15	233

ЛИТЕРАТУРА	236
-----------------------------	------------

Н. РАШЕВСКИ

**Некоторые
медицинские
аспекты
математической
биологии**

Редактор В. В. Парин

Техн. редактор З. А. Романова

Корректор Л. Ф. Карасева

**Переплет и супер художника
Л. С. Эрмана**

Сдано в набор 16/II 1966 г. Подпи-
сано к печати 12/X 1966 г. Формат
бумаги $70 \times 90^{1/16}$. 15,25 печ. л. (ус-
ловных 17,84 л.). 13,02 уч.-изд. л.
(Бум. тип. № 1). Тираж 6000 экз.
МН-71.

**Издательство «Медицина»
Москва, Петроверигский пер., 6/8.**

Заказ 190.

**Ярославский полиграфкомбинат
Главполиграфпрома Комитета по
печати при Совете Министров СССР.
Ярославль, ул. Свободы, 97.**

Цена 1 р. 17 к.