

Раздел IX

**ПЕРСПЕКТИВЫ
БИОМОДЕЛИРОВАНИЯ**

Удовольствие исследователя:
задирать юбки природе.

Ж.Ростан

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ И ГЕНОПОЛИМОРФИЗМ

Целый ряд направлений биомоделирования основывается на исследованиях *генетического полиморфизма фенотипов* человека, связанных вопросами медико-биологического характера при установлении генетической компоненты в предрасположенности индивидов к определенным заболеваниям [213, 292, 539] и чувствительности к лекарствам.

При воздействии на клетку различными красителями её органеллы реагировали на них по-разному. Так было открыто ядро клетки. Внутри его обнаружались участки, которые прочно связывали определенные краски, становясь хорошо видимыми. В 1871 г. Вальтер Флемминг назвал внутриклеточное вещество, образующее такие участки, *хроматином* (от греч. *chroma* — *цвет*).

Когда метод окрашивания применили для исследования стадий деления клетки, оказалось, что на определенной стадии деления окрашенный материал собирается в нитевидные окрашенные структуры, или тельца, которые называли *хромосомами*, то есть окрашенными тельцами (греч. «хрома» + *soma* — тело). Сам же процесс деления с образованием нитевидных структур называли *митозом* (от греч. *mitos* — нить). Митоз — простое деление ядра без выявления нитевидных хромосом. Деление клетки, при котором происходит уменьшение числа хромосом вдвое, называется *мейозом*. Было установлено, что клетки тела человека содержат 46 хромосом, а каждая хромосома состоит из тысяч отдельных единиц,

ответственных за развитие определенного признака. Эти единицы были названы *генами* (от греч. *genes* — рождающийся, рожденный).

Термин *генетика* предложил в 1907 г. У. Бейтсон. А термин *ген* был введен в научный обиход В. Иогансенем. В 1909 г. он же предложил термины *генотип* — наследственная основа организма, совокупность всех генов, локализованных в его хромосомах, и *фенотип* (от греч. *phaino* — являю) — совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития.

В последние годы сложилось более оптимальное определение этих процессов — «генополиморфизм» или генетический полиморфизм. Оно относится в большей степени к описанию явлений лекарственного метаболизма в различных этнических группах и популяциях. Более традиционное название «биохимический полиморфизм» закрепилось в исследованиях, касающихся медико-генетических и этногеографических аспектов. В нашей работе мы будем использовать оба терминологических определения.

В течение многих лет осуществлялся настойчивый поиск биохимических маркеров для фенотипирования [74]. В качестве примера можно обратить внимание на обнаруженную достоверную зависимость некоторых фенотипов ингибитора протеаз — α_1 -антитрипсина и генетических разновидностей системы HLA, с одной стороны, и рядом болезней — с другой. Результаты таких исследований, проведенных в разных странах, нашли свое отражение в общей сводке ВОЗ (2001). Что касается ферментных систем, то имеются данные об ассоциации изоферментов сывороточной амилазы, вариант D плацентарной щелочной фосфатазы с заболеваниями. Значение изучения изоферментов для медицины подчеркивается в публикациях о многих заболеваниях и в многочисленных направлениях медицинской биологии.

В основе метаболизма лекарственных препаратов и ксенобиотиков в организме человека лежит преобразование их в водорастворимые фракции, которые выделяются с мочой. Преобразования медикаментов и ксенобиотиков осуществляется в две фазы, а ферменты, ускоряющие их метаболизм подвержены генетическому полиморфизму. Активность этих ферментов варьирует в широком диапазоне. Генетический полиморфизм обеспечивает индивидуальные особенности метаболизма ксенобиотиков и лекарств.

Перспективным направлением, непосредственно связанным с проблемой изучения генетического полиморфизма, является применение большого спектра радиоактивных лигандов. Это позволило идентифицировать генетические разновидности белков сыворотки крови, специфически связывающих и транспортирующих биологически активные вещества — ферменты, витамины, гормоны. Более перспективным подходом к исследованию генетического полиморфизма является оценка спектральных характеристик и резонансных спектров интересующих нас веществ. Собственно говоря, явления «спек-

троскопии» представляют собой огромный набор методических приемов, основанных на анализе сигналов, идущих из молекул и атомов.

С помощью спектрометров — устройств, регистрирующих отклик молекул на действия излучений, измеряют инфракрасный (ИК) и ультрафиолетовый (УФ) спектры. Значительно более сложным методом является масс-спектрометрия. Она позволяет взвесить молекулы и точно установить количество тех или иных атомов в молекуле. Все названные методы не позволяют установить, как атомы связаны друг с другом и какую форму имеет образуемая ими молекула. Привлечение для исследований в биохимии и генетике СВЧ-техники, электронного парамагнитного резонанса или ЭПР-спектрологии позволили неразрушающими белки методами анализировать фенотипические особенности организмов в динамике, сверхточно оценивая характер кинетических процессов интра- и межмолекулярных отношений.

Спектроскопическая информация может быть получена на основе ядерного магнитного резонанса, т. е. ЯМР-спектрометром. С помощью этого прибора измеряется магнитное поле, создаваемое каждым атомом, например водорода, находящегося в различных окружениях микрочастиц. Существуют и другие, к сожалению, чрезвычайно дорогостоящие принципы исследования резонансных спектров.

Такие разработки способствуют установлению функциональных различий генетических разновидностей в пределах каждого биохимического локуса. Практическая ценность этих исследований для фармакологии, терапии и в целом для клинической медицины очевидна, так как открывает перспективу дифференцированного подхода к выбору и дозировке лекарственных препаратов, индивидуализированной и дифференцированной фармакотерапии в зависимости от фенотипических, этнических и расовых особенностей.

Поиск маркеров генов

Большой толчок генетическим исследованиям, наряду с классической физикой, дали ядерная физика и радиационная медицина. Эти два направления позволили по-иному взглянуть на процессы физической химии в биологии и медицине [213, 415]. К началу 70-х годов XX века стала понятна роль неспаренных электронов и свободных радикалов в кинетике ферментативных реакций и иных каталитических процессах, в изучении структуры молекул, механизмов повреждения и защитных механизмов тканей.

Световые лучи, как и любые другие волны, имеют собственную длину волны, которая измеряется в нанометрах (*нм*), единицах длины, равных одной миллиардной доле метра (10^{-9} м). Свет с длиной волны, равной 700 нм, воспринимается нами как красный, а с длиной волны 420 нм — как фиолетовый. Между этими крайними точками лежат оранжевый, желтый, зеленый и синий цвета — все это составляет спектр видимого света.

Но видимый свет — это лишь небольшое окошко в спектре других излучений, используемых для исследований, причем сдвинутое в сторону малых энергий. Если «осветить» фотопластинку лучами, длина волны которых лежит за фиолетовым концом спектра, она засветится еще сильнее, чем на видимом свете, хотя мы этого излучения и не видим, что свидетельствует о существовании какой-то радиации. Эти лучи называли *ультрафиолетовыми* (лат. *ultra* — далее, более, сверх). Длины волн ультрафиолетового света лежат в пределах от 400 до 10 нм. Еще короче длины волн рентгеновского и гамма-излучений.

Уильям Гершель в 1800 г. обнаружил, что в области, лежащей за красным светом, термометр отмечал более сильное повышение температуры, чем в видимой части спектра. Это указывало на присутствие там излучения. Излучение, непосредственно примыкающее к красному концу видимого спектра, называли инфракрасным, или тепловым. «Инфра» по-латыни означает «под, снизу». Инфракрасное излучение располагается в самом низу энергетической шкалы. Длина его волны достигает от 1–2 мм до 760 нм. Только радиоволны имеют большие длины волн. Как инфракрасные, так и ультрафиолетовые диапазоны исследования стали использоваться для идентификации маркеров при оценке генетического полиморфизма.

В последние годы в арсенал исследователей вошли методы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), двойного электронно-ядерного резонанса (ДЭЯР), спектроскопии Мёссбауэра или ядерного γ -резонанса (ЯГР). Суть этих методов заключена в способности неспаренных электронов, обладающих собственным моментом количества движений или угловым моментом, называемым *спином*, под воздействием магнитного или электронного поля приобретать общую координационную ось.

В отсутствие такого воздействия спины неспаренных электронов в ферментах, свободных радикалах и других молекулах ориентированы случайным образом. При наложении же внешнего магнитного, электрического или γ -поля неспаренные электроны разделятся на две группы: у одних спины будут ориентированы параллельно, а у других антипараллельно направлению поля. Все вещества, содержащие неспаренные электроны, подразделяются на две группы. В первой группе неспаренные электроны связаны со всей молекулой или большей её частью. Во второй группе неспаренные электроны обычно связаны с атомами переходной группы — железом, кобальтом, медью, никелем, и их число в атоме, как энергия, изменяется с изменением валентности этих атомов.

Исследование генетического полиморфизма человека и животных и их фенотипических особенностей производится на основе глубокого изучения особенности ферментативных функций. Естественно, что используются самые различные биохимические методики. Но поскольку в состав большинства ферментов входят ионы металлов — железо, медь, марганец, молибден,

кобальт, ванадий, никель и др., ЭПР является наиболее оптимальным приемом для их изучения (рис. 17, 18).

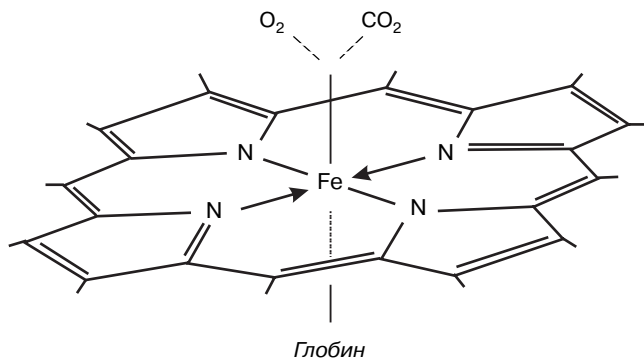


Рис. 17. Классическая рентгеноструктурная модель гема

С этой точки зрения всесторонне изучены свойства ферментативных реакций ксантиноксидаз, альдегидоксидаз, дегидрогеназ, каталаз, пероксидаз, цитохромоксидаз и др. Исследованы гем и его окружение. Достаточно напомнить, что гем входит в состав пероксидазы, каталазы, цитохромов и многих других биологических молекул. На рис. 17 изображен гем, т. е. порфириновое кольцо с атомом железа в центре; через пятую координационную связь к гену присоединяется глобин, через шестую — группа X (кислород, двуокись углерода и т.д.).

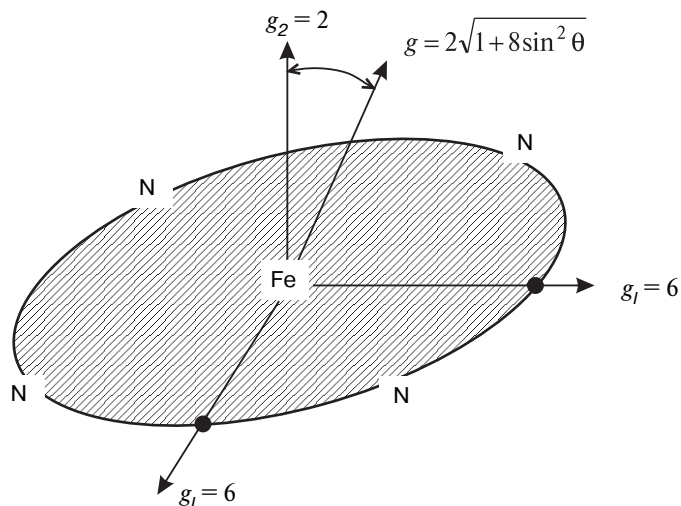


Рис. 18. Структура гема на основе ЭПР-спектроскопии. g -фактор отражает электронно-магнитный резонанс для свободного неспаренного электрона или неспаренного электрона, связанного с атомом или молекулой. Зависимость значения g -фактора у высокоспинового производного гемоглобина составляет в плоскости гема $g = 6,0$ во всех направлениях

На рис. 17 приведена полученная с помощью ЭПР структура гема. В гемоглобине содержатся четыре гема, а значит, и четыре атома железа на молекулу, а в миоглобине — только один гем.

Стоит подчеркнуть, что перечисленные выше ферменты и многие другие белки являются естественными биохимическими маркерами генов и широко используются для фенотипирования и определения расовой и этнической принадлежности человека к той или иной популяции.

По своей сути положение точки парамагнитного резонанса характеризует синглетную линию поглощения. Это означает, что значение поля, при котором имеет место резонанс, определяет величину g -фактора для данного свободного неспаренного электрона или неспаренного электрона, связанного с атомом или молекулой (рис. 18).

Генополиморфизм и непереносимость лекарств

Генетический полиморфизм играет исключительно важную роль в адаптационных механизмах защиты от ксенобиотиков. Одним из маркеров является гликопротеин Р, который принадлежит к семейству плазмемно-мембранных белков, кодируемых MDR генами, и действует как трансмембранная помпа, удаляющая лекарственные средства из клеточной мембраны и цитоплазмы. Субстратами гликопротеина Р являются дигоксин, нифедипин, ловастатин, фексофенадин и другие, а веществами, снижающими активность — верапамил, хинидин, кетоконазол. Географические, этнические и расовые различия в частоте полиморфных аллелей являются базисом, по крайней мере, для нескольких выявленных различий в фармакокинетике и/или лекарственного эффекта или токсичности между популяциями. Полиморфизм в 26 экзоне, в позиции 3435(C3435T), не вызывает изменения в аминокислотах, но влияет на уровень экспрессии гликопротеин Р в тонком кишечнике и, соответственно, на кишечную абсорбцию субстратов гликопротеин Р. Так, выделяют два генотипа, С и Т, по наличию С или Т аллелей соответственно, где Т аллель ассоциируется с редукцией экспрессии гликопротеин Р, а С аллель — с индукцией гликопротеин Р.

Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, является ответственным за измененный уровень и активность энзимов, а также определяет риск неблагоприятных реакций на лекарственные препараты и возникновение некоторых видов рака. В работе [118] исследовано 325 человек русского происхождения, которые были здоровыми людьми или пациентами, не имеющими злокачественных болезней. Работа включала полное исследование двух ферментов I фазы, CYP1A1 и CYP2D6, одного фермента II фазы, NAT 2. Проверены наиболее общие изменения NAT 2: 191G>A, 282C>T, 341 T>C, 590G>A, 803A>G, 857G>A и новое изменение 111T>C.

Определение генотипа восьми различных единичных нуклеотидных полиморфизмов гена NAT 2 предусматривает генотип, определяющий медленное ацетилирование 59,7% индивидов; 34,7% (29,6–40,2%) участников эксперимента оказались носителями, по меньшей мере, одной аллели, в которой кодируется способность к быстрому ацетилированию, и 5,6% (3,3–8,6%) обладают гомозиготными аллелями быстрого ацетилирования (неизменная аллель*4 или измененная аллель *12A). Частотность изменений аллелей и генотипов фермента NAT 2 у русской группы были схожими с такими же показателями кавказской группы. Оказалось, что, как и в других европейских группах, преобладание медленных ацетиляторов у русских людей явилось результатом высокой частотности *5 аллелей. Изменение 191 G>A, характерное для темнокожего населения, не было зафиксировано в русской популяции.

Остановимся на характеристике некоторых значимых ферментных систем, обеспечивающих генетический полиморфизм человека.

Гаптоглобин (Hp-Hb) является α_2 -гликопротеином, содержание которого в норме составляет 25–30% всей α_2 -глобулиновой фракции и 1–2% белков сыворотки; однако концентрация его в обычных условиях может сильно варьировать.

Наиболее характерным свойством гаптоглобина является способность образовывать с гемоглобином трудно диссоциирующий комплекс. Гемоглобинсвязывающий белок содержит около 83% чистого белка, остальные 17% приходятся на углеводные компоненты. Образование комплекса предотвращает выведение из организма находящегося в крови свободного гемоглобина через почки.

Мировое распределение факторов Hp представляет существенный интерес в антропологическом отношении. Так, различные по происхождению популяции, живущие в экваториальной и тропических зонах Африки, Америки и Океании, характеризуются весьма высокой концентрацией аллеля Hp1. Население Индийского субконтинента и Австралии отличается самыми высокими частотами Hp2 в общемировом отношении. Народы Европы имеют промежуточные частоты аллелей Hp, где в среднем концентрация первой аллели колеблется в пределах 0,38–0,40. Монголоидам свойственны относительно низкие величины

Система трансферрина (Tf). Молекулярная масса трансферрина составляет 88 000–90 000. Трансферрин, или сидерофилин, в соответствии с фенотипическими особенностями относят к β_1 -глобулинам сыворотки крови.

Основными функциями трансферрина являются: трансформация достаточно токсичных для организма ионов Fe^{++} и Fe^{+++} в деионизированную форму; перенос железа к органам кроветворения (рис. 55); подавление бактериального роста в плазме лишением патогенных микроорганизмов железа; угнетение вирусного размножения.

Хотя большинство вариантов Tf , по-видимому, случайным образом распределяется в популяциях, тем не менее, при геногеографическом анализе обнаруживается определенная закономерность в локализации типов этого белка, главным образом в распределении B_{0-1} , B_2 , D_{chi} и D_1 . Первый из них наиболее характерен для североазиатских монголоидов и американских индейцев, второй — для европеоидов, третий — для азиатских монголоидов, а последний — для африканских и меланезийцев. Так, наибольшая частота гена Tf^{c1} выявлена у негроидных групп, наименьшая — у монголоидов; популяции Европы в этом отношении занимают промежуточное положение. Столь же интересно распределение гена Tf^{c2} , частота которого увеличивается в ряду: монголоиды — европеоиды — негроиды.

Система альбумина (Al). Альбумин человека характеризуется наличием единственной полипептидной цепи с молекулярной массой 66 000–69 000, содержащей 33–37 половинных остатков цистеина. Он состоит из высокоорганизованного компактного ядра, окруженного достаточно диффузной оболочкой со складчатой поверхностью. Для альбумина, по всей видимости, свойственно множество молекулярных вариантов, что частично обусловлено различной локализацией внутримолекулярных дисульфидных связей.

Локус альбумина принадлежит к серии генетических локусов, наиболее изменчивых в популяции человека. На основании ЭПР-спектроскопии сывороточных белков обнаружено около 98 вариантов этого белка, а также не менее 35 уникальных аллоальбуминов.

Наконец, отдельные формы альбумина в определенных этнических группах достигают полиморфных частот и поэтому получили соответствующее наименование.

Церулоплазмин (Cp). Альфа-2-гликопротеин сыворотки крови, обладающий оксидазной активностью (атакует *p*-фенилендиамин и некоторые фенолы), является основным белком, который связывает и транспортирует ионы меди (более 90% меди в плазме). Эта фракция содержит около 7% углеводов, а концентрация ее в плазме клинически здоровых взрослых составляет 35–38 мг/100 мл. Отмечена низкая оксидазная активность церулоплазмينا у новорожденных; у женщин при беременности она увеличивается; отмечены этнические различия в иммунохимических характеристиках церулоплазмина.

Показано, что *Cp* является мономерным белком с молекулярной массой 135 000, очень чувствительным к протеолитическому расщеплению

Система иммуноглобулинов (Gm). Молекула иммуноглобулина (Ig) состоит из одной пары соответственно идентичных тяжелых (H) и легких (L) цепей, соединяющихся между собой посредством дисульфидных связей. L-цепи имеют молекулярную массу около 23 000 дальтон; половина из них имеет постоянную первичную структуру (С-часть), а другая половина — вариабельную (V-часть). Сходным образом построены и H-цепи, но в отличие

от L-цепей они почти в два раза длиннее и тяжелее, около $3/4$ длины ее принадлежит к постоянной части. Под действием протеолитических ферментов молекула Ig расщепляется на F_c - и F_{ab} -фрагменты; фрагмент F_{ab} , разделяющий H-цепь, называется Fd-частью.

У человека и высших позвоночных известны два типа L-цепей (χ и λ) и 5 классов H-цепей (γ , α , η , δ , ϵ). Последние характеризуют 5 классов молекул (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE), различных по иммунологическим свойствам. IgG-класс составляет основную массу иммуноглобулина нормальной сыворотки.

Открытие наследственного полиморфизма IgG принадлежит Граббу, обнаружившему, что сыворотка крови больных ревматоидным артритом обладает способностью агглютинировать эритроциты, сенсibilизированные неполными «анти-D-антителами». Эта реакция, однако, в норме подавляется примерно у 60% людей европейского происхождения.

Система псевдохолинэстеразы сыворотки крови (Ph). Фермент псевдохолинэстераза (КФ 3.1.1.8), синтезируемый, по всей вероятности, в печени, легко гидролизует различные эфиры холина, такие, как ацетилохолин, бутирилхолин, бензоилхолин, а также некоторые другие, например эфиры ацетилсалициловой кислоты.

Система эритроцитарной фосфоглюкомутазы (PZM1). Фермент фосфоглюкомутаза (КФ 2.7.5.1) является фосфотрансферазой, катализирующей перенос фосфатной группы из положения 1 в положение 6. Фермент широко распространен в живой природе и играет важную роль в углеводном обмене. Его активность проявляется не только в эритроцитах, но и в различных органах и тканях, а также в некоторых продуктах выделения.

После электрофоретического разделения в крахмальном геле гемолизатора различных людей наблюдаются три характерных типа изоферментных спектров, что дало основание для предположения о генетической природе подобной изменчивости. Эти данные подтверждены и дополнены ЭПР-спектроскопией.

Система супероксиддисмутазы (SOD-A) — фермент, катализирующий окисление дихлорфенолиндофенола. Этот белок обнаруживается во всех тканях, и был отождествлен с супероксиддисмутазой, которая воздействует на весьма токсичные для клеток радикалы супероксида с образованием перекиси водорода и кислорода.

Существуют два варианта супероксиддисмутазы: митохондриальная форма SOD представлена в клетках всех тканей, за исключением эритроцитов; растворимая форма фермента наблюдается также и в эритроцитах. Первая разновидность супероксиддисмутазы относится к SOD-B и находится под контролем аллелей одного локуса, картированного в хромосоме 6. Вторая форма получила название SOD-A; локус, ответственный за ее детерминацию, находится на хромосоме 21.

Система экскреции β -аминоизомасляной кислоты (ВАИВ). Среди аминокислот, выделяемых из организма с мочой, наибольшее значение в антропологии имеет β -аминоизомасляная кислота (ВАИВ), полиморфизм экскреции которой в популяциях человека исследован пока недостаточно. При исследовании при помощи хроматографии аминокислотного состава мочи среди веществ, окрашивающихся нингидрином, выделяется пятно, обозначаемое как «Т». В дальнейшем это вещество идентифицировано как β -аминоизомасляная кислота — продукт деградации пиримидинового основания тимина.

Интерес со стороны врачей и биологов к вариабельности экскреции ВАИВ обусловлен тем обстоятельством, что частота встречаемости выделителей большого количества ВАИВ колеблется у разных народов в широких пределах: у большинства европейцев она незначительна, у негроидов составляет в среднем 20–30%, у монголоидов и ориенталов еще выше и отличается высокой дисперсией.

Щелочная сывороточная фосфатаза. К настоящему времени стало известно, что кроме локусов АВО и Se, существуют, по-видимому, и другие генетические факторы, играющие роль в детерминации фенотипов щелочной сывороточной фосфатазы. Тот факт, что группы крови J и R некоторых домашних животных, аналогичные группам крови АВО человека, также имеют сходную с фенотипами Pp природу ассоциации, наводит на мысль о возможной существенной роли этой связи.

При рассмотрении характера пространственного распространения типов щелочной фосфатазы среди населения Северной Азии следует обратить внимание, с одной стороны, на высокую частоту встречаемости среди северных монголоидов фенотипа Pp2, концентрация которого во многих случаях достигает и превышает 40%; с другой стороны — на обнаруживающуюся высокую дисперсию распределения типов Pp, подобную распределению факторов АВО.

В сводке, опубликованной в 1975 г., указывается, что PGM₁⁶ достаточно широко распространен в популяциях Тихоокеанского бассейна, в частности среди китайцев и северных тайландцев, в Индии, у тибетцев Непала и австралийских аборигенов Квинсленда, а также в Японии. Аллель PGM₁⁷ с незначительной частотой представлен в нескольких префектурах Японии, у тайландцев, аборигенов Западной Малайзии, в некоторых популяциях Индии. У китайцев Индонезии этот ген обнаружен с частотой 2,4%.

Система альбумина (Al). Одновременно с типированием разновидностей трансферрина, группоспецифического компонента посттрансферрина учитывалась фенотипическая картина области альбумина.

Исследование альбумина представляет специальный интерес после того, как стали известны полные сводки о полиморфизме по этой системе среди аборигенов Северной Америки. Оказалось, что альбумин «Наскапи» (AlNa) является распространенным вариантом среди восточных субарктических племен американских индейцев. В племени наскапи он встретился с доста-

точно высокой полиморфной частотой — 0,031, у аппачей резервации Сан-Карлос в Аризоне — с меньшей концентрацией, однако и здесь этот фактор оказался полиморфным (0,016). Тем не менее, у эскимосов Северной Америки и Гренландии не обнаружено генетических разновидностей этого белка. Именно поэтому идентификация редких типов альбумина у чукчей и других народностей Северной Азии имеет важное значение для обнаружения генетических связей аборигенов Нового и Старого Света.

Сравнительно небольшая пропорция экскреторов отмечена среди русских и украинцев, что соответствует литературным данным о низкой их частоте среди населения Европы. Относительная доля выделителей в группе негров Западной Африки оказалась несколько выше. Наибольшая частота фенотипа высокого уровня экскреции β -аминоизомасляной кислоты установлена в индийской и одной из эвенкийских групп.

Частота встречаемости лиц с высоким уровнем экскреции ВАИВ и оценка генных частот в некоторых этнорасовых группах: русские — 14,08% (0,375); украинцы — 12,50% (0,354); татары — 16,66% (0,408); казахи — 18,18% (0,426); арабы — 19,44% (0,441); латиноамериканцы — 19,05% (0,437); негры Западной Африки — 24,34% (0,493); индийцы — 36,36% (0,603); эвенки (Эконда, ЭНО) — 38,57% (0,612).

Изучение генетического полиморфизма значимо даже не столько для биохимии и генетики, сколько для фармакологии и токсикологии. По своей сути генетический полиморфизм предопределяет индивидуальную чувствительность человека к лекарствам и ксенобиотикам (табл. 89). Поиск оптимальных биомоделей, выбор животных для исследований имеет решающее значение в предупреждении многих проявлений побочных реакций для человека.

Таблица 89

Непереносимость некоторых лекарственных средств в связи с особенностями генетического полиморфизма

Дефектный фермент	Распространение среди населения	Непереносимые лекарственные препараты	Характер реакции	Тип наследования
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	Арабы, американские негры, греки, евреи, индонезийцы, курды, малайцы, новогвинейцы, пакистанцы, персы, румыны, сардинцы, сицилианцы, таи, филиппинцы, жители Южного Китая	Более 120 лекарств, из них: акрихин и аналоги, аспирин и аналоги, сульфамиридазин и др. сульфаниламиды, фурадонин и др. фураны, дифенилсульфон, викасол, производные анилина, ПАСК. Левомецетин, новарсенол, толбутамид, БАЛ, фенилгидразин	Тяжелая гемолитическая анемия, резкие боли в пояснице и животе, обмороки, лихорадка	Сцепление с X-хромосомой

Продолжение табл. 89

Дефектный фермент	Распространение среди населения	Непереносимые лекарственные препараты	Характер реакции	Тип наследования
Ацетилтрансфераза	4,6% эскимосов, 13,3% японцев, 21,5% американских индейцев, 30% населения Кавказа, 32,8% латиноамериканцев, 50% населения США	Изониазид, фенилзин, гидралазин, дапсон, сульфадимезин	Медленное ацетилирование препаратов вызывает повышение их токсичности	Аутосомно-рецессивный
Каталаза	В Корее, Японии, Южном Китае и Швейцарии	Перекись водорода, этиловый и метиловый спирт	Медленное разрушение препаратов усиливает их токсичность	Аутосомно-рецессивный
Псевдохолинэстераза	1 случай на 2000 человек	Дитилин, отдельные миорекласанты	Усиление токсичности из-за замедления метаболизма	Аутосомно-рецессивный
Глютатион-редуктаза, метгемоглобин-редуктаза	1% гетерозиготных	Нитроглицерин и др. нитраты и нитриты, сульфаниламиды, левомицетин, ПАСК, фурадонин, хинин, ацетанилид, парацетамол	Метгемоглобинемия, цианоз	Аутосомно-рецессивный
В стадии изучения	5% населения США	Кортикостероиды в глазной практике	Глаукома	Аутосомно-рецессивный
Неизвестно	В 2 больших семьях	Варфарин	Устойчивость к препарату	Аутосомно-рецессивный
Данные недостоверны	31,5% европейцев, 10,6% китайцев, 2,7% африканцев	Вещества, содержащие группу N-C-S, фенилтиомочевина, метил- и пропилтиоурацил, фенилтиокарбамид	Отсутствие ощущения вкуса этих веществ	Аутосомно-рецессивный
Неизвестно	1 случай на 20 000 человек	Галотан, эфир, циклопропан, метоксифлуран	Повышение температуры тела с развитием мышечной ригидности и смерти	Аутосомно-рецессивный
β -N-ацетил-гексозаминидаза	$1/30$ среди американцев еврейского происхождения и $1/300$ среди прочих американцев	Сердечные гликозиды, препараты, содержащие ганглиозиды и активирующие сахара	Болезнь Тея-Сакса. Побочные реакции вследствие медленного разрушения ганглиозидов	Аутосомно-рецессивный

Окончание табл. 89

Дефектный фермент	Распространение среди населения	Непереносимые лекарственные препараты	Характер реакции	Тип наследования
Амило-1,6-глюкозидаза	Жители средиземноморья (евреи, ливанцы, сирийцы и др.)	Сульфаниламиды, нитриты, стрептомицин, неомицин, наркотические анальгетики	Резкое увеличение печени, гипогликемия, гиперурикемия, гипергликемия	Аутосомно-рецессивный
Киназа фосфоорилазы	Афроамериканцы, гавайцы, таи, евреи, арабы Ближнего Востока	Барбитураты, транквилизаторы, нейролептики, нитриты и нитраты	Небольшое увеличение печени, гипогликемия, обмороки, лихорадки	Связана с полом, сцепление с X-хромосомой

Аллельная частотность генов, в которой кодируется информация о ферментах I и II фаз, описана в отношении целого ряда национальностей, выявлена их широкая этническая вариантность, однако, отсутствуют данные о полиморфизме ферментов, участвующих в метаболизме лекарств для русской нации, которая является самой многочисленной среди славянских народов. Это определило направление исследования генотипов некоторых генов, в которых закодирована информация о ферментах I и II фаз, преобразующих лекарства, проведено сравнение полученных результатов с соответствующими данными исследований у других наций, а также предпринята попытка выяснить, являются ли русские люди генотипически схожими с другими кавказскими группами или существует влияние Востока [118].

Генетический полиморфизм животных

Ферменты I фазы, принадлежащие к семейству цитохромов P-450 (CYP450), являются самыми важными в метаболизме лекарств и ксенобиотиков. Среди изоформ CYP тип CYP2D6 является наиболее активным. Он катализирует метаболизм около 25% всех наиболее клинически важных лекарственных препаратов, таких, как антиаритмические препараты, трициклические антидепрессанты, β -адреноблокаторы и другие. Фермент CYP1A1 отвечает за окислительный метаболизм токсичных препаратов: диоксина и бензпирена.

Такой фермент II фазы, как ариламин N-ацетилтрансфераза 2 (NAT 2), играет важную роль в биотрансформации ряда ароматических и гетероциклических аминов и гидразинов, которые содержатся в лекарствах, а также в окружающей среде [118]. В предыдущих главах мы приводили данные исследования активности цитохрома P-450 у мини-свиней и указывали на важную роль этой ферментной системы в обеспечении генетического полиморфизма у животных. Поскольку нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты в своих эффектах в значительной степени зависят от особен-

ностей генополиморфизма, мы сочли необходимым дать таблицу биомоделей для их изучения.

Таблица 90

Природно обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения генетического полиморфизма нестероидных противовоспалительных веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
<p>Моделирование воспалительного процесса:</p> <p>a. керрагенинового отёка лапы (0,1 мл 1%-ного раствора керрагенина, субплантарное введение)</p> <p>b. перитонита (1%-ный раствор уксусной кислоты – 1мл на 100г массы тела, внутрибрюшинно)</p> <p>c. фетровой гранулёмы (имплантация под кожу живота 4 простерилизованных фетровых листков массой 10 г)</p> <p>d. адьювантного артрита (0,1 мл адьюванта Фрейнда, субплантарное введение в правую заднюю лапу)</p> <p>e. моделирование субвоспалительных проявлений по тесту ультрафиолетовой эритемы</p>	<p>Крысы</p> <p>Крысы</p> <p>Крысы</p> <p>Крысы</p> <p>Морские свинки</p>	<p>Линейные</p> <p>Линейные</p> <p>Линейные</p> <p>Линейные</p> <p>Альбиносы</p>	<p>В С</p> <p>В С</p> <p>В С</p> <p>В С</p> <p>В С</p>	<p>130-180 г</p> <p>130-180 г</p> <p>130-180 г</p> <p>130-180 г</p> <p>250-500 г</p>	<p>3-5 мес.</p> <p>3-5 мес.</p> <p>3-5 мес.</p> <p>3-5 мес.</p> <p>2-4 мес.</p>
<p>Модель для оценки анальгетического действия веществ:</p> <p>a. механическое раздражение воспалённой лапы</p> <p>b. корчи, вызванные уксусной кислотой (0,75%-ная кислота, 0,1 мл/10 г – внутрибрюшинно и 1%-ная кислота, 0,5 мл/100 г, внутрибрюшинно)</p>	<p>Крысы</p> <p>Мыши</p> <p>Крысы</p>	<p>Линейные</p> <p>Линейные</p> <p>Линейные</p>	<p>В С</p> <p>В С</p> <p>В С</p>	<p>130-180 г</p> <p>20-26 г</p> <p>130-180 г</p>	<p>3-5 мес.</p> <p>2-2,5 мес.</p> <p>3-5 мес.</p>
<p>Модель для оценки жаропонижающих эффектов веществ по тесту дрожжевой лихорадки (20% суспензия пекарских дрожжей, подкожно)</p>	<p>Крысы</p>	<p>Линейные</p>	<p>В С</p>	<p>130-180 г</p>	<p>3-5 мес.</p>
<p>Модель ульцерогенного действия НПВС</p>	<p>Крысы</p>	<p>Линейные</p>	<p>В С</p>	<p>130-180 г</p>	<p>3-5 мес.</p>
<p>Биомодель для изучения механизмов спонтанных эрозивных поражений желудка</p>	<p>Мыши</p>	<p>Линии: BRSUNT/N и BRSUNT/NY</p>	<p>В С</p>	<p>30-40 г</p>	<p>3-10 мес.</p>

С целью поиска оптимальной биомодели генетического полиморфизма человека в лаборатории биомоделирования НЦБМТ РАМН под руководством В.В.Осипова были проведены исследования на мини-свиньях. С этой целью определяли генетический полиморфизм трансферрина, церулоплазмина, ферментов метаболизма и их фенотипическую гетерогенность.

Трансферрин. Генетически детерминированный полиморфизм трансферрина (основного белка плазмы крови, переносящего железо) проявляется в различной электрофоретической подвижности алломерных форм.

Трансферрины при анализе генетических вариантов дают нечеткие данные, так как различные типы трансферринов меняют электрофоретическую подвижность при взаимодействиях с другими белками крови, как у человека, так и у животных. Фенотипы трансферрина определяли с помощью электрофореза в крахмальном геле по Смитису. В норме трансферрин сыворотки не насыщен железом, но для определения фенотипа его необходимо насытить ионами Fe^{3+} , поскольку свободный белок и комплекс его с железом имеют различные изоэлектрические точки. Различные формы трансферрина у мини-свиней слабо различаются по электрофоретической подвижности, поэтому определение фенотипа следует проводить путем тщательного сравнения картины разделения данного белка с электрофореграммами известных фенотипов трансферрина. У мини-свиней каждый из аллелей трансферрина обнаруживается в виде трех основных полос.

Исследование трансферринов сыворотки крови у 180 взрослых (9–12-месячных) животных показало, что у светлогорских мини-свиней встречаются 4 кодоминантных аллеля, контролирующих полипептидную цепь трансферрина. Наиболее часто встречается генотип ВВ (0,97), остальные гомозиготные генотипы АА, СС и ДД встречаются приблизительно с одинаковой частотой (около 0,005). Гетерозиготные фенотипы трансферрина у мини-свиней очень трудно различимы из-за сильной вариабельности полос. Более того, разные варианты электрофореграмм, сделанные из одной и той же пробы, имеют неодинаковые наборы полос.

Фенотипическую гетерогенность внутри одного варианта приписывают различному содержанию нейраминовой кислоты. Присоединение к трансферрину нейраминовой кислоты контролируется отдельным геном. Такой вид вариабельности не зависит от основных вариаций фенотипа, контролируемых структурным локусом, кодирующим полипептидную цепь трансферрина. Наличие различных остатков нейраминовой кислоты размывает точность определения фенотипа трансферрина. Такая гетерогенность не соответствует истинному генотипу трансферрина и дает нечеткие данные. Это мешает использованию трансферрина как генетического маркера в селекции мини-свиней.

Церулоплазмины. Показано, что содержащий медь гликопротеид плазмы — церулоплазмин, существует в трех фенотипических вариантах, облада-

ющих различной электрофоретической подвижностью. Церулоплазмины детерминируются двумя кодоминантными аллелями. Частота встречаемости в 150 обследованных сыворотках мини-свиней такова: Cp^1/Cp^1 — 0,01; Cp^2/Cp^2 — 0,97; Cp^1/Cp^2 — 0,02. Это дает основание считать, что наличие двух генов, контролирующих формирование полипептидных цепей церулоплазмина, может в некоторых случаях быть использовано при селекции светлогорских мини-свиней. В качестве генетического маркера наиболее пригоден довольно редко встречающийся ген Cp^1 , так как наличие его в гомозиготном состоянии у производителей дает дополнительную возможность проследить гениалогию всего семейства, установить степень родства и кровность.

Ферменты метаболизма. У взрослых 7–60-месячных мини-свиней определяли активность ферментов метаболизма; цитохром-с-редуктазы, цитохром Р-450 и глутатион-S-трансферазу. Эти ферменты играют большую роль в тканевом дыхании.

Показано, что активность цитохром-с-редуктазы у взрослых мини-свиней на всех изученных сроках остается одинаковой. Активность цитохром Р-450 повышается с 7 до 18 месяцев, а затем остается без изменений. У мини-свиней 7–22 месяцев отмечается повышение активности глутатион-S-трансферазы.

По-видимому, период от 7 до 22 месяцев является у мини-свиней очень важным, так как в этот период происходит окончательное формирование животного. Это подтверждают данные по относительному приросту, активности иммунологических компонентов и некоторых ферментов метаболизма. Иными словами, этот возраст является наиболее оптимальным для моделирования метаболических процессов в аспекте экстраполяции на взрослого человека.

Генополиморфизм у грызунов. Многие общие инбредные штаммы мышей отличаются наличием двадцати или более полиморфных очагов. Некоторые очаги характеризуются иммунологически, но многие могут быть идентифицированы электрофорезом в крахмальном геле.

Биохимические методы обладают исключительной чувствительностью и могут показывать изменение штаммов и/или сублиний в результате мутации или генетического контаминирования. Так, изучен ряд европейских колоний и показано, что некоторые сублинии СЗН отличались друг от друга в различных очагах, возможно, ввиду генетической контаминации в какой-либо момент в прошлом. Таким же образом изучены совокупности 69 европейских и японских штаммов в пяти очагах (Hbb, Mod-1, Id-1, Es-1 и Es-2), в которых обнаружены случайные сублинии, отличавшиеся от ранее опубликованных стандартов.

Основной недостаток биохимических методов — это сроки и необходимое «ноу-хау». В будущем эта проблема может быть решена путем автоматизации. В настоящее время биохимические методы чрезвычайно ценны в

качестве средства периодической проверки характеристик штаммов, например раз в 1 – 5 лет, но для опытов, проводимых с более высокой периодичностью, потребуются иные, более экономичные, способы.

Можно сослаться на упрощенный способ с использованием полосок Целлогеля, для выполнения которого требуется лишь 55 минут. Данный способ применим по отношению к очагам гемоглобина, трансферрина, эстеразы-1 и других биохимических субстратов.

Поиск надёжных корреляций генетического полиморфизма человека и животных — весьма перспективный путь биомоделирования в интересах здоровых людей.

Вне зависимости от того, какой метод будет разработан или предпочтен автором для исследования фенотипических особенностей и генетического полиморфизма, метод ЭПР–спектроскопии будет оставаться неким тестовым приемом, позволяющим соотносить в единой системе разные данные. Однако в поиске новых принципов биомоделирования и экстраполяции с животных на человека следует помнить, что генетические маркеры-ферменты являются прежде всего катализаторами, функционально увеличивающими скорости биохимических реакций.

Эти ферменты-маркеры не только высокоэффективны, но и строго специфичны по отношению к субстрату катализа. Существуют *абсолютно специфичные* ферменты, например, уреазы, гидролизующая мочевину до CO_2 и аммиака, *группоспецифичные*, например, пепсин, действующий на пептиды с ароматическими группами, а также ферменты, *специфичные* к определенному *типу реакций* или химической связи. Существует и группа ферментов, *специфичных к стереоизомерам субстратов*, например, лактатдегидрогеназа, катализирующая окисление только L-формы молочной кислоты.

Поэтому при планировании экспериментов с целью поиска генетических маркеров, свойственных во всей полноте биохимическим и физиологическим процессам, следует не только *констатировать* наличие того или иного фермента у человека и животного, а *соотносить* его по возможности наиболее широко со всей гаммой эффектов, вызываемых им. С этой точки зрения инбредные животные могут, с одной стороны, идеально моделировать действие лекарства на китайца или монгола, но, с другой — не отражать тяжелое побочное действие в отношении кавказоида. Именно поэтому моделирование генетического полиморфизма представляет одну из сложных областей биомоделирования. Не случайно ведь говорят: «что для одного благо, для другого — смерть».

О СЕЙФЕ ТВОРЦА И МОДЕЛЯХ
ВЫСОКИХ ПОРЯДКОВ

Древнегреческие философы Левкипп и Демокрит в V в. до н. э. пришли к выводу о невозможности бесконечного деления вещества на все более мелкие части. На определенном уровне их дальнейшее деление невозможно. Большое разнообразие подобных частиц позволяет создавать разные вещества. Частички, которые нельзя больше разделить, назвали неделимыми (по-греч. неделимый — *atomos*). Дальтон назвал свои неделимые частички атомами, и на этот раз атомная теория получила признание. В 1896 г. было обнаружено, что некоторые атомы могут самопроизвольно распадаться, испуская при этом частицы намного меньших размеров. Это явление, открытое Анри Беккерелем, было названо радиоактивностью.

Некоторые молекулы газов состоят из одного или нескольких атомов (например, аргон и инертные газы). Известны молекулы, состоящие из миллионов атомов — ДНК, РНК, белки. Теория о молекулярном строении определяет молекулу как мельчайшую частицу вещества, обладающую всеми его химическими свойствами. Латинское слово *moles* означает массу, а суффикс *cula* имеет уменьшительное значение, поэтому слово «молекула» дословно переводится как «маленькая масса».

В качестве единицы массы вещества принимают единицу, называемую моль. Моль — это масса вещества, выраженная в граммах, число которых рав-

но его молекулярной массе. Например, 1 моль этилового спирта — это 46 г спирта, так как его молекулярная масса равна 46.

В силу закона действующих масс удобнее оперировать именно молями, потому что вещества реагируют между собой в количествах, пропорциональных молям. Дело в том, что моль любого вещества содержит вполне определенное, постоянное для всех веществ количество молекул. Число молекул в моле равно $6,02 \cdot 10^{23}$. Это так называемое *число Авогадро*, потому что его рассчитали, исходя из закона Авогадро.

Как атомы, так и молекулы стали объектами моделирования различных ситуаций, а также биомоделирования в живых системах. Казалось бы, это наиболее простой раздел моделирования, при котором можно легко дать любое математическое описание протекающих процессов, однако, на практике все оказалось намного сложнее.

Аналогия отношений: новый взгляд

Классики-естествоиспытатели выстроили для нас картину мира, в фундамент и стены которой положены принципы *структурной организации* и сопряженные с ними *функциональные отношения*. Эти модели мироздания достаточно хорошо описываются в рамках математических моделей третьего порядка с очевидностью $1 + 1 = 2$.

Но, увы, эта очевидность стала совсем не очевидной уже с первой половины XIX столетия, когда наш соотечественник Н.И. Лобачевский в 1826 г. опроверг незыблемый с III века до Рождества Христова пятый постулат Евклида, согласно которому через точку, лежащую вне прямой, проходит единственная прямая, не пересекающая исходную.

Возможно в тот момент, когда начал свои работы Н. Лобачевский, крайне секретный сейф Творца чуть приоткрылся, и он увидел существование неевклидовой геометрии. Н. Лобачевский с легкостью доказал, что сумма углов треугольника может быть меньше π , а всякое число равно нулю и $1 = 2$ или, по крайней мере, $1 + 1 > 2$. В те годы школяров пороли розгами и за меньшие издевательства над математикой. Но когда Н. Лобачевский предложил заменить пятый постулат Евклида аксиомой о том, что через точку, лежащую вне прямой, проходят, по крайней мере, две прямые, не пересекающие исходную, возмущению приверженцев классической математики уже не было предела.

Аксиома Н. Лобачевского казалась виртуальной до 1868 г., когда через 40 лет после его первой работы Бельтрами показал, что новая геометрия выполняется на поверхностях с постоянной отрицательной кривизной. А уже в начале XX века Ф. Клейн предложил свою модель: в качестве плоскости — внутренность круга с хордами в виде прямых. Модель строилась как элемент классической геометрии, что определяло геометрию Лобачевского непротиворечащей классике Евклида.

Построение биологических моделей первого и второго порядка — это область Евклидовой геометрии, коль скоро мы стараемся представить материал в графиках, диаграммах, гистограммах и таблицах. Моделирование же на уровне атомов и элементарных частиц потребует иных представлений, а главное — понимания процессов в рамках геометрии Н.Лобачевского. В этом случае в силу вступают и иные принципы аналогий.

Как мы уже подчеркивали в гл. 1 и 2, в современной науке основной принцип моделирования основан на *аналогиях*, которые можно назвать *структурно-функциональными* и *функционально-структурными*. Первый вариант мы рассмотрели в приложении биомоделей первого и второго порядков. Второй вариант, т. е. функционально-структурный, можно охарактеризовать как *аналогию отношений*. Если с модели на прототип переносится любое отношение переменных единиц, то мы имеем дело уже с чистой аналогией отношений, которые в некоторых случаях возможно описать математическими моделями третьего порядка. А почему не во всех случаях?

Дело в том, что при использовании *анalogий отношений* само понятие изоморфизма структур модели и прототипа *отодвигается на второй план*. Аналогия установления изоморфизма становится не предпосылкой, а результатом вывода. В табл. 3 (гл. 2) показаны разные уровни биосистем и возможные варианты выбора принципов биомоделирования. Мы специально выделили аспект моделирования четвертого порядка. Кому-то это покажется спорным, но, тем не менее, нельзя не согласиться, что на этом уровне вступают в силу такие представления, которые *отрицают законы неадекватности, принципы изоморфизма*. К ним мало приложимы постулаты и теоремы классической физики и математики.

Перед тем как перейти к их рассмотрению, вспомним историю классической физики и химии, т. е. те моменты, которые сложились в понятные для нас представления о строении материи и законы природы.

К концу XX века было известно более 30 элементарных частиц. Тщательное изучение позволило выявить их общие свойства. Так основными характеристиками *элементарных частиц* считают их массу покоя и *элементарный заряд*.

Суммарная масса всех частиц, образующих молекулу, атом или ядро, является массой данного микрообъекта, если её уменьшить на величину дефекта массы. Дефект массы прямо пропорционален энергии, которую нужно затратить, чтобы расщепить микрообъект на элементарные частицы. Электрический заряд атома или его ядра равен сумме зарядов составляющих его частиц.

Спин является очень важной характеристикой элементарной частицы (см. гл. 38). Спин элементарной частицы — квантовая величина, которая не имеет аналогов в классической механике и электродинамике. Это такое же неотъемлемое свойство элементарной частицы, как заряд или масса. Его

можно объяснить как *момент импульса* элементарной частицы, который не связан с её движением и не зависит от внешних условий.

Для элементарных частиц выполняется закон сохранения электрического заряда: при любом взаимном превращении частиц алгебраические суммы электрических зарядов исходных и конечных частиц равны. Все точки в пространстве физически равноправны, что позволяет считать однородным пространство. Следствием является закон сохранения момента импульса, который определяется изотропностью пространства, то есть физического равноправия всех направлений. В микромире осуществляется четыре типа фундаментальных взаимодействий:

- ✓ *гравитационное взаимодействие* для процессов микромира настолько мало, что обычно им пренебрегают. Это связано главным образом с тем, что массы элементарных частиц очень малы. Однако оно присуще всем частицам без исключения;
- ✓ *электромагнитное взаимодействие* основано на процессах, происходящих с частицей в электромагнитном поле. Для электронейтральных частиц (нейтрино, антинейтрино, фотон) оно не осуществляется. Электромагнитное взаимодействие обуславливает существование атомов и молекул, их связь между ядром и электронами осуществляется благодаря их разноимённым зарядам;
- ✓ *слабое взаимодействие* охватывает процессы, происходящие с участием нейтрино или антинейтрино. Это самое медленное из всех взаимодействий микромира;
- ✓ *сильное взаимодействие* проявляет себя в связи протонов и нейтронов в ядре, хотя *ядерные силы* — это только частный случай сильного взаимодействия, это силы притяжения. Они обеспечивают связь между нуклонами и одноименно заряженными протонами. Это не электрические силы, потому что они действуют не только между заряженными протонами, но и нейтронами, не имеющими заряда. Они также не являются гравитационными силами, которые ничтожно малы для объяснения ядерных эффектов.

Таким образом, физика элементарных частиц наглядно доказала, что далеко не все физические процессы укладываются в рамки классической электромагнитной модели. Две частицы (нейтрон и позитрон) выявили невозможность объяснения физических явлений, исключительно электромагнитными и гравитационными взаимодействиями. Стабильность электронов, протонов и фотонов — это исключение в природе элементарных частиц. Остальные элементарные частицы произвольно или в результате столкновений превращаются в другие частицы.

Интуитивно понимая, что все *биологические процессы* — это *взаимодействие элементарных частиц*, что именно с помощью электронов молекулы объединяются в высокоорганизованные структуры, мы никогда не учитываем эти

процессы в моделировании системных функций. Но надо ли это и, главное, возможно ли учесть такие аспекты обеспечения жизнедеятельности?

Но именно этот вопрос определяет необходимость построения биологических моделей сложнейших и совершенных биологических реакций в терминах *энергетики* элементарных частиц и их *связи и взаимодействий*. Существуют три типа превращений энергии: превращение энергии электрона в энергию связи, реакции переноса групп (обмен энергетических связей) и выполнение работы. При этом выполнение работы, т. е. исполнение функций, является переходом энергии связи в энергию электрона. По-видимому, мы многое поймем, когда сможем представить эти процессы на уровне элементарных частиц, энергетики АТФ, изменения скользящих нитей миофибрилл, сокращения мышцы, выполнения работы в соответствии с психофизиологическими установками в виде модели четвертого, пятого или иного порядка.

Энергия связи или энергия переноса

Мы были вынуждены напомнить о характеристиках, превращениях и взаимодействии элементарных частиц потому, что в биомоделях *четвертого порядка* на первое место выдвигается не структурная или функциональная компоненты, а *энергетическая составляющая*, которая с ними не коррелирует, а зачастую и не связана впрямую. Электронное окружение молекул играет в биоэнергетике особое значение, пока мало понятное современной науке. В любом научном описании стыдливо опускается один нюанс — переход от принципов квантовой механики субатомных единиц к межмолекулярным взаимоотношениям в биологических процессах. И это не лукавство ученых. Просто отсутствует адекватная научная база для исследования и логико-математического (реального, а не спекулятивного) аппарата описания этих процессов и оптимального моделирования.

В то же время все прекрасно понимают, что атом — это система электронов, стабилизируемая ядром, а молекулы — это атомы, удерживаемые вместе поделенными электронами. *Биологические реакции* представляют собой *реакции электронов*, т. е. вся энергетика живых систем — это всего лишь энергетика *субатомных частиц*. И это не просто подмена понятий. Горячая крышка на самоваре выглядит так же, как холодная. На глаз это так, но на ощупь... Не советую. Говоря о моделях четвертого и более высоких порядков, мы рассматриваем энергетическую составляющую объекта, т. е. объектом становится не крышка самовара, а ее теплоемкость или количество тепла, или... все что угодно, но отражающее внутренние процессы энергопреобразования.

В биомоделях четвертого порядка *отсутствует*, как уже нами подчеркивалось, один из основополагающих законов жизни — *закон неаддитивности*. Одна частица плюс еще одна частица, соединенные наугад, — это всего лишь две частицы: $1 + 1 = 2$; система аддитивна. Но если две частицы объединить

каким-то определенным образом, то возникает нечто новое, большее чем их простая сумма: $1 + 1 > 2$. Это важнейшее уравнение биологии. Оно справедливо для всех объектов — от самых простых до самых сложных. Если один электрон и одно ядро объединить соответствующим образом, то возникнет атом водорода, который являет собой нечто большее чем просто ядро и просто электрон. Когда атомы объединяются в молекулу, эта молекула будет чем-то *качественно новым*, что уже нельзя описать только лишь на языке атомов.

В качестве иллюстрации к биомоделированию четвертого порядка обратимся к оригинальным суждениям лауреата Нобелевской премии Альберта Сент-Дьёрди [623, 624, 625], рассматривающим соотношения ионизационного *потенциала* с реакционной способностью *электронов*. Всем исследователям известен парадокс, что энергия и реакционная способность электрона обратно пропорциональны его ионизационному потенциалу, т. е. чем ниже ионизационный потенциал, тем выше энергия и реакционная способность и наоборот.

В начале третьего тысячелетия нет предпосылок выделять неделимые или самые элементарные кирпичики природных процессов. Любой, самый малый объект исследования бесконечно сложен и может иметь бесконечное число параметров. Главное при построении модели — цель исследования, учет важнейших факторов и отбрасывание несущественных. Поэтому любая модель *неполна*, поскольку не тождественна абсолютно объекту-оригиналу.

Заложенная изначально неполнота модели исключает её *идеальную адекватность* оригиналу. Для чего же нужна модель четвертого порядка? В общем, требования к ней те же, что и к моделям иных порядков, но как бы более заострены на выяснении понятий, лежащих за горизонтом наших взглядов на механизмы функционирования нашего организма. Итак, модель четвертого порядка необходима для понимания:

- ✓ *энергетической структуры* конкретного объекта, законов развития, взаимодействия элементарных частиц при выполнении тех или иных функций, а также в процессе саморазвития и взаимодействия с внешней средой;
- ✓ *принципов управления*, диагностики и лечения в живых объектах и процессах на уровне ядерных сил, взаимодействия и превращения элементарных частиц;
- ✓ *путей прогнозирования* прямых и косвенных последствий реализации различных способов и форм воздействия на сильные и слабые квантово-механические связи и их взаимодействие с гравитационными и электромагнитными процессами в организме человека и животных.

Парадоксальность ситуации заключается в том, что *все биологические реакции*, обеспечивающие существование жизни на планете Земля, укладываются в диапазон *от 11,3 до 12,6 электронвольт*. Для этого диапазона пред-

лагается ввести иное масштабирование, выделив некую энергетическую шкалу биопотенциалов, выраженных в электронвольтах (рис. 19).

В живых системах электроны имеют минимальную энергию, если они связаны с кислородом в молекуле воды. Вода обладает наименьшей энергией и самым высоким ионизационным потенциалом (12,56 эВ).

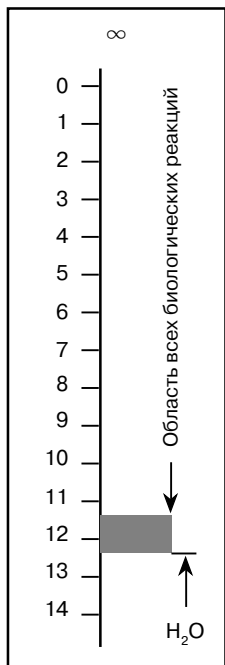


Рис. 19. Диапазон всего живого на Земле (выраженный в электронвольтах) не велик, но в него укладываются все биологические процессы [625]

По-видимому, А. Сент-Дьёрди удалось заглянуть в сейф Творца, когда в качестве рабочей гипотезы он предложил четко разграничить понятия *энергии связи* и *энергии электрона* и различия между ними. Энергия электрона — это высокий биопотенциал отдельного электрона, энергия связи — это общая энергия электронов, образующих эту связь. Обозначим высокоэнергетическую связь символом η , а энергию электрона обозначим символом ϵ . В таком случае процесс окислительного и фотосинтетического фосфолирования можно было бы кратко записать в виде:

$$\eta \sim \epsilon. \quad (147)$$

Поскольку жизнь — это превращение энергии, например химической в механическую, электрическую или осмотическую, а её поставляет АТФ, то энергия высокоэнергетической связи должна перейти в энергию электрона ϵ :

$$\eta \sim \epsilon^e, \quad (148)$$

причем эта реакция обратима и способна обеспечивать системы, производящие ту или иную работу P :

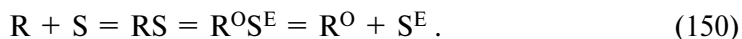
$$e^e \leftrightarrow h \sim P \quad (149)$$

Таким образом, можно описать превращение энергии электрона в энергию связи *реакции переноса групп*, в которых одна высокоэнергетическая связь обменивается на другие эндергонические связи и выполнение работы.

Реакция переноса заряда идентифицируется и если это σ -электрон, то мы говорим о доноре или акцепторе σ -электронов. В η -электронах донором является неподеленная электронная пара атома азота или кислорода. Вакантная орбиталь в этом случае называется ν -акцептором. Перенос заряда особенно легко протекает между молекулами, обладающими развитой системой π -электронов и плоской конфигурацией, допускающей максимальное сближение молекул. В присутствии таких развитых систем π -электронов перенос заряда может осуществляться и с одного атома, электронная плотность ко-

торого особенно высока, а дырку затем может занять электрон из общего фонда π -электронов.

Одна и та же молекула может быть поочередно или одновременно и *донором* и *акцептором*, если она содержит одновременно занятую орбиталь. Акцептор и донор — это не два различных типа молекул, а лишь *различный характер действия*, хотя доминирующими в реакциях данной молекулы могут быть либо высшая занятая, либо низшая незанятая орбитали, в результате чего молекула будет как хорошим акцептором, так и неплохим донором. Реакции переноса заряда можно записать в виде образования комплекса с переносом заряда и диссоциацией:



И всё же для описания электронных процессов язык классического моделирования недостаточен и неточен. Более точно процесс образования комплекса с переносом заряда записывается на языке волновой механики следующим образом [623, 624]:

$$\psi N \approx \alpha \psi (RS) + \delta \psi (R^O S^E) , \quad (151)$$

где N — означает основное состояние, ψ — волновую функцию, а коэффициенты α и δ — долю электрона, принимающую участие в реакции.

Для возбужденного состояния * (слабый перенос заряда) можно записать уравнение:

$$\psi E \approx \delta^* (RS) - \alpha^* (R^O S^E) . \quad (152)$$

Донорно-акцепторные отношения трактуются исследователями по-разному. Так если для биолога кислота — это H^+ -ионы, а основание OH^- -ионы, то для химика кислотой является соединение, способное принимать электроны, а основанием — способное отдавать их. В этом случае кислотно-щелочное равновесие не что иное, как перенос заряда. Тогда доноры представляются основаниями, а акцепторы — кислотами.

Доноры, акцепторы и электронное давление

Попробуем проанализировать в рамках этих представлений взаимоотношения в биосистемах. Начнем, казалось бы, с простейших. Так, каждая пептидная связь содержит две электронно-активные группы — CO и NH . Сама пептидная связь существует в нескольких резонансных формах. Акцепторно-донорные свойства этих форм до конца не изучены. Можно ожидать, что свойства этих форм неодинаковы и поэтому другие доноры и акцепторы должны оказывать существенное влияние на стабильность изомерных форм пептидной связи. В то же время сами эти формы должны активно влиять на акцепторно-донорные свойства. Атом серы может быть не только акцепто-

ром или донором электронов, но и катализатором — переносчиком неподеленной пары электронов азота и кислорода к группам SH группы S—S. В белках S-атом цистеина отделен от полипептидной цепи «насыщенным» углеродным атомом (всего четыре связи одинарные). Электроны атома серы изолированы от цепи. Однако SH-группа может присоединяться к пептидной цепи, образуя тиозольное кольцо, в результате чего электронная структура SH-группы цистеина сливается с электронной структурой пептидной цепи.

Уже из этих, далеко не оригинальных данных, становится понятно, что подход к моделированию на основе стерических представлений о природе белков, а пептидных связей как их статистических элементов, отражает лишь поверхностные свойства и признаки, а не их сущность. К сожалению, мы ещё очень мало знаем о квантовых механизмах биологических процессов. Существующие модели также далеки от аналогий типа изоморфизма, как изоморфные изображения человека в прямом и кривом зеркале.

Безусловным является лишь то, что донорно-акцепторные взаимоотношения в живой клетке протекают иначе, чем в иных химических системах. Как установлено, клетка избыточно богата донорами [623].

Основные химические элементы, из которых построена клетка — это C, N, H, O и S. Число способов, при помощи которых эти атомы могут быть соединены, ограничено. Атом азота NH₂-группы аминокислот может отдавать электроны своей неподеленной пары *хлоранилу*. Эти же электроны могут принимать кислород и рибофлавин. Первичные амины — более сильные доноры по сравнению со вторичными, и в ряду этиламин—диметиламин—триметиламин донорная способность убывает. Но в то же время, α-аминокислоты или амиды кислот — более сильные доноры, чем даже этиламин. У кислорода тоже есть пара неподеленных электронов, и поэтому он может быть сильным донором [624].

Атом S имеет неподеленную пару электронов и поэтому он является хорошим донором даже в составе дисульфидной группы S—S. Донорной активности этого атома благоприятствует его способность к конформации. Итак, в клетке имеется богатый источник лабильных электронов.

Благодаря своей системе π-электронов СО-группа может вести себя и как акцептор *кетонидного* π-электрона. Альдегидный карбонил — более слабый акцептор, чем кетонный; в водном растворе альдегид R—НСО существует, главным образом, в виде гидрата. Поскольку СО-группа способна быть и акцептором π-электронов, и донором π-электронов, её роль в установлении донорно-акцепторного равновесия в клетке, вероятно, очень велика. То же относится и к CS-группе. Таким образом, живая клетка богата донорами, но бедна акцепторами электронов [625].

Резюмируя изложенное, можно сказать, что энергоресурсом для жизни служат электроны или, точнее, энергия, полученная ими в процессе фотосинтеза от фотонов. Источниками лабильных электронов является неподе-

лённые электронные пары азота, кислорода и серы; такими электронами могут быть и электроны, активированные в процессах обмена. Главным акцептором является карбонил, активность которого может повыситься за счет увеличения фонда π -электронов.

Процессы жизнедеятельности в большей степени предопределены изменениями донорно-акцепторного равновесия, т. е. определенного соотношения между высшими заполненными и низшими незаполненными орбиталями, иными словами — сдвигом в соотношении потенциалов ионизации и величин электронного сродства. Сдвиг равновесия в пользу доноров означает увеличение концентрации высокоактивных электронов, своего рода *электронное давление*. Электронное сопряжение, которое возникает в результате перекрывания орбиталей, участвующих в образовании межмолекулярных и внутримолекулярных связей, должно, очевидно, сообщать подвижность активным электронам, что способствует вовлечению воды в процессы белковых преобразований.

Попытки математического описания и моделирования триплет-синглетных связей в живых организмах потерпели фиаско. Биомодели *четвертого порядка* скорее относятся к будущему медико-биологической науки, способной объединить квантовую механику, биологию и новую математику. Пока же эти построения целесообразно осуществлять в рамках биолого-математических описаний и математических моделей третьего порядка и в гибридных моделях.

При написании книги я долго размышлял, а нужна ли в ней такая глава, как эта. Взвесив все *pro* и *contra*, я решил, что если её прочтут хотя бы три любящих науку студента, то начнут задавать вопросы своим профессорам. Ответы их вряд ли удовлетворят. Вот тогда-то студенты превратятся в истинных естествоиспытателей и, без сомнения, попытаются заглянуть в сейф Творца. Дай им Бог удачи, чтобы дверца чуть приоткрылась, и одной тайной Природы стало меньше.

ПРИНЦИП «САМОВАРА» И НЕЛИНЕЙНЫЕ ПОДОБИЯ

С точки зрения классической математики построение любых биологических моделей — это процесс сведения тех или иных явлений или функций к строгим формально-логическим, интегральным, дифференциальным или вероятностно-статистическим счислениям. С точки зрения биолога или медика — это процесс построения принципиально новых конструкций у различных животных и человека.

И немаловажно при выборе модели найти наиболее простое подобие. Нильс Бор часто повторял, что если человек не понимает проблемы, он пишет много формул. В связи с этим мне вспомнилась одна ситуация из жизни.

В один из промозглых вечеров периода ускорения и перестройки мы обсуждали, как на нищенскую зарплату инженера привлечь в Волгодонск наиболее талантливую научную молодежь страны. Мы — это академик Е.П.Велихов, профессор А.А.Кокوشин и автор этой книги. И тут Евгений Павлович сказал, что дело не только в деньгах, надо популяризировать ядерную энергетику. Он говорил, что многие даже не представляют себе ядерный реактор, который, по его словам, является не чем иным, как аналогом самовара. Ну, истинный самовар, причем не какой-то электрический, а «бабушкин», на дровишках. Дровишки он уподобил ядерному топливу, воду — теплоносителю. Разве что стоит одеть ещё одну рубашку для второго контура воды. Модель реактора готова.

Мне это сравнение показалось поразительным. Ведь атомный реактор представляет собой невообразимо сложное инженерное сооружение, пик конструкторской мысли. Процессы расщепления ядра идут в соответствии со сложнейшими законами природы и описываются нетривиальными математическими формулами. И вдруг — самовар! Парадокс? И, да и нет? В сущности, самовар представляет собой простую, физически осязаемую модель, иными словами, неполное приближение, возможно, даже мультипликативное подобие реактора. В дальнейшем такое чрезвычайное упрощение в наших обсуждениях так и стало звучать: «принцип самовара». Те, кому по душе обозначение и представление сложных систем и процессов в простых аналогиях и подобиях, на основании таких «моделей» могут конструировать более сложные, в том числе и биомодели. Моделирование в медицине и биологии несомненно требует разработки нового математического аппарата, сопоставимого со сложностью жизни биологических существ и их адаптации к окружающей среде. Поскольку сама среда требует реагирования в нелинейных и нестандартных условиях, человек и животные «запрограммированы» самой природой и Господом Богом к существованию в многомерных, со многими степенями свободы, стохастических системах.

Это, естественно, определяет условия моделирования, подразумевающие поиск более сложных подходов и принципов подобия, хотя изначально мы можем отталкиваться от «принципа самовара».

Неполное подобие и метаморфозы упрощения

Некоторые известные математики считают, что наступивший XXI век будет веком *нелинейной математики*, поскольку все линейные процессы изучены, а многообразие нелинейностей бесконечно. Вряд ли это так, хотя в том, что касается биомоделирования, они несомненно правы. Действительно, требуются новые взгляды и решения.

В предыдущих главах мы рассмотрели принципы подобия и соответствующего им анализа размерностей к мультипликативным отношениям между величинами. В этом случае отношение одной величины к другой означает, во сколько одна из них больше другой.

В медицинской биологии все более активно разрабатываются методы, позволяющие анализировать неполное, приближенное подобие. Создание новой, «неклассической» теории подобия позволяет показать, как переменные, характеризующие элементы сравниваемых систем, преобразуются друг в друга иным, более сложным образом в биомоделях.

В отличие от обычного, линейного подобия, основанного на мультипликативных отношениях между величинами, предлагается использование нелинейного подобия биомодели и прототипа.

Например, рассматриваются n переменных величин $x_{11}, x_{21}, \dots, x_{n1}$, которые находятся в функциональных зависимостях с переменными x_{12}, \dots, x_{n2}

$$x_{12} = f_{12} x_{11}; x_{22} = f_{22} x_{21}; \dots; x_{n2} = f_{n2} x_{n1}. \quad (153)$$

Заданные функции $f_{i2} (1 \leq i \leq n)$ представляются как функции переменных $x_{11}, x_{21}, \dots, x_{n1}$. На них накладывается ряд ограничений. Они должны быть непрерывными и дифференцируемыми, однозначными или конечно многозначными. В этом случае предполагается особое условие о выборе однозначной ветви соответствующей функции. Еще одним ограничивающим условием являются непрерывные и дифференцируемые частные производные. Функции f_{12}, \dots, f_{n2} , удовлетворяющие приведенным условиям, называются функциями нелинейного преобразования переменных x_{11}, \dots, x_{n1} .

Затем формулируются положения, аналогичные обычным положениям классической теории подобия. При этом, если два явления нелинейно подобны, то искомые нелинейно-относительные величины явлений удовлетворяют тождественным замкнутым системам уравнений, выраженных в нелинейно-относительной форме [646].

С проблемой нелинейного моделирования мы столкнулись в начале теперь уже далеких 70-х годов XX столетия, когда возник вопрос о необходимости экстраполяции результатов психофармакологических исследований на разных видах животных и пациентах неврологической и психиатрической клиник с повреждением лобных долей. Попытки описать процессы в понятиях и терминах мультипликативных, а тем более аддитивных отношений классического линейного подобия оказались обреченными на неуспех. Упрощения же свелись к таким метаморфозам, к которым вполне применим афоризм: «Если в задаче одна переменная — это не задача, если больше двух — она неразрешима».

Невропатологи и нейробиологи справедливо называют лобные доли «немыми» зонами. Их разрушение не дает столь явных неврологических симптомов, как это можно видеть в отношении других участков конвекситальной коры. Поражения лобных долей не позволяет больным справляться со сложными тестами на интеллект. У них наблюдаются отсутствие мотиваций, твердых намерений и планов, основанных на прогнозировании. В жизни они ненадежны, грубы, нетактичны, легкомысленны, вспыльчивы. У таких больных обнаружена тенденция продолжать начатое действие, когда жизненные ситуации или условия эксперимента требуют иных реакций, а главное решений [661].

При повреждении лобных долей в поведении млекопитающих, как и у человека, наблюдается выраженная тенденция к персеверации, т. е. патологическая настойчивость в выполнении начатого действия, когда требуется уже совершенно иное. Животные гораздо хуже выполняют задания с отсроченным подкреплением, хотя легче справляются с задачей, если в период экс-

перимента их держать в темноте. Повышенная отвлекаемость животных, подвергнутых лобэктомии, подтверждается их гиперактивностью и гиперреактивностью.

Мы апплицировали на прореальные извилины кошек и кроликов хронически вживленные охлаждающие термосистемы. Интересно, что локальное охлаждение до 20° С вызывало те же эффекты, что и удаление лобных долей. Восстановление температуры приводило к возвращению всех утраченных функций, в том числе условных рефлексов.

Диазепам в дозе 0,5–1 мг/кг и другие седативные средства аналогично темноте улучшают результаты выполнения заданий у лобэктомированных кошек. Животные, перенесшие префронтальную лобэктомию, особенно плохо справляются с тестами, в которых им предъявляют много стимулов или вариантов выбора. Аналогичные изменения мы наблюдали и у испытуемых людей с разрушениями лобных долей.

Таким образом, префронтальная область коры человека и прореальная извилина мозга животных играют главную роль в выработке стратегии поведения. Нарушение этой функции приводит к задержке или исключению координации между постановкой задачи и началом ее решения. В этот период успевают накопиться раздражители, требующие правильного включения в целостную поведенческую реакцию [13, 22, 395]. При биомоделировании таких сложных ситуаций трудно обойтись без использования принципов нелинейного подоби́я, и никакие упрощения не облегчают решение задачи.

Переход от обычного подоби́я к нелинейному представляет собой существенный шаг в развитии математического аппарата. Это развитие вполне естественно, потому что нет оснований для предпочтения мультипликативных отношений всем остальным.

Органы чувств человека являют тождественные мультипликативные отношения, например, мы воспринимаем как одну и ту же форму мультипликативно подобных фигур. Если же фигуры будут нелинейно подобны друг другу, то их форма будет восприниматься как разная. Но нет никакой уверенности в том, что это имеет место у всех живых существ [466]. Если человек различает вариации геометрических фигур как разные, то для многих животных важен общий облик, а не разные формы начертания многоугольника — это ещё одна метаморфоза упрощения.

Как ни странно «сила» или «мощь» упрощения, как его именуют сами авторы, становится зачастую самодовлеющей и даже философской категорией. С важностью великих они доказывают, что это необходимо в просветительных и педагогических целях, а вот на следующем этапе... Но такой будущий этап не только не нужен, но и вреден, поскольку создает, простите за выражение, только заморочку. Поэтому следует иметь в виду, что такие популистские упрощения не имеют ничего общего с понятиями приближен-

ного или неполного подобия и создают нереальные метаморфозы в биологическом моделировании.

Проблема измерения и безразмерности

Мы должны отдавать себе отчет в том, что при построении моделей сложных психических процессов лукавство является почти обязательным элементом. По мере развития математики и техники мозг эволюционировал в умах ученых от аппарата Морзе, релейной станции, компьютера до некоей голографической конструкции по Прибраму. Эти «модели» являются временной уступкой обстоятельствам на определенном уровне развития науки.

При построении модели на основе нелинейной теории подобия необходимо иметь в виду трудность, связанную с *проблемой измерения*. Обычно измерение связано с определением мультипликативного отношения между измеряемой величиной и некоторой другой, принятой за единицу измерения, на которой строится теория подобия.

В биологии и медицине между мультипликативным и аддитивным физическим подобием имеется существенное различие. В одном случае рассматривается совокупность разнородных величин, характеризующих один и тот же объект. Тогда константы подобия различны для разных величин и требуется уравнение связи для *переноса отношений* с модели на оригинал. Сам по себе этот факт не вытекает из идеи биологического подобия. В самом деле, если нам известно, что один объект подобен другому, то мы можем переносить соотношения между размерами одного на другой, не интересуясь уравнением. В другом случае, если сравниваются однотипные величины, например размеры, отношения будут иметь безразмерный характер, и мы можем их корректно математически описать.

Аддитивное биологическое подобие ближе к пространственному. Поскольку соотношения подобия аддитивны, имеет смысл сопоставлять в сравниваемых системах также аддитивные, а не мультипликативные соотношения. Тогда величины x_1', \dots, x_n' и соответственно x_1'', \dots, x_n'' нужно *складывать* и *вычитать*, а не *множить* и *делить*. Это означает, что они должны быть однотипными. Бессмысленно складывать и вычитать, например, длину и массу. В то время как в обычной теории подобия модель, как и прототип, представляет собой группы свойств одного объекта, в аддитивной теории, наоборот, модель и образец должны представлять одно свойство, распределенное на множество различных объектов. Например, измеряя артериальное и венозное давление, скорость пульсовой волны и ΔP между ними у разных животных и человека, мы имеем дело с равными значениями одной величины, характеризующей многие биообъекты.

Однородность сопоставляемых величин дает возможность делать выводы от модели к человеку без анализа уравнений, связывающих все харак-

теризующие их величины. Очевидно, что в случае аддитивного подобия речь идет о переносе аддитивных соотношений. Эти соотношения должны быть *аддитивно безразмерными* и при делении друг на друга давать величины одинаковой размерности. Мультипликативное отношение, не зависящее от абсолютных значений сравниваемых величин, определит нелинейное подобие [646].

Можно определить аддитивное отношение, если из одной величины вычесть другую. Полученная разность будет выражать отношения при самых различных значениях соотносящихся величин. Если мы из одной длины вычтем другую, то получим величину той же размерности, но связанную с мультипликативным отношением к единице измерения. В качестве такой единицы можно взять одну из соотносящихся величин. В аддитивном случае роль *единицы* играет *нуль*. В качестве нуля берется значение одной из сравниваемых величин. Полученная разность показывает, на сколько другая величина превышает этот нуль. Давайте вернёмся в гл. 39 и вспомним гениального Н. Лобачевского, который, декларируя « $1 = 2$ », выводил следствия из разряда «всякое число равно нулю». Маститые ученые считали это чудачеством, а автора определили в безграмотные шутники. Поистине, никогда нельзя торопиться с преждевременными заключениями. Стоит посоветоваться с Историей, она достаточно беспристрастная Дама.

Если все константы *нелинейного аддитивного подобия одинаковы*, то любое *аддитивно безразмерное отношение*, найденное в модели, можно *переносить на прототип*.

Совокупность всех аддитивно безразмерных отношений между отдельными величинами, характеризующими модель и образец, можно рассматривать как одно отношение — $R1$. Если константы подобия c_1, \dots, c_n различны для разных величин, то отношения между отдельно взятыми величинами x_1', \dots, x_n' и соответственно x_1'', \dots, x_n'' не будут одинаковыми. Но при условии тождественности формы уравнений, связывающих x_1', \dots, x_n' и соответственно x_1'', \dots, x_n'' , можно приравнивать друг к другу соответствующие отношения отдельных элементов по всем остальным, вместе взятым. Поэтому тождественность уравнений означает вместе с тем тождественность отношений, понимаемых в указанном смысле.

Наличие констант подобия и тождественность уравнений связи необходимо совместить для того, чтобы явления могли считаться подобными и равняться единице. Приведем рассуждение, соответствующее тому, которое имеет место в обычной теории подобия, но уже для случая *нелинейного подобия*.

Пусть одна из сравниваемых систем описывается уравнением

$$\varphi_i(x_1', \dots, x_n') = 0. \quad (154)$$

Для второй будет верно

$$\varphi_i(x_1'', \dots, x_n'') = 0. \quad (155)$$

Подставляя в (157) равенство (156), получим

$$\varphi[(c_1 + x_1'), \dots, (c_n + x_n')]. \quad (156)$$

Параллельное существование уравнений (155) и (156) будет возможно только в том случае, когда все константы аддитивного подобия выйдут из-под знака функций φ_i в виде одного

$$\varphi_i [(c_1 + x_1'), \dots, (c_n + x_n')] = \psi_1(c_1, \dots, c_n) + \psi_i(x_1', \dots, x_n') = 0. \quad (157)$$

При условии $\psi_1(c_1, \dots, c_n) = 0$ уравнения $\varphi_i = 0$ будут инвариантными по отношению к произведенному преобразованию.

Функции φ_i , обладающие указанным свойством, и отвечающие им уравнения можно назвать аддитивно гомогенными [646].

В теории мультипликативности свойством гомогенности обладают функции типа степенных комплексов $x_1\alpha_1, \dots, x_n\alpha_n$, в которых степени $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ — отвлеченные числа. В аддитивном случае аналогичную роль будут играть функции типа $\alpha_1x_1 + \dots + \alpha_nx_n$, где $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ — отвлеченные числа. Если $\alpha_1x_1' + \dots + \alpha_nx_n' = 0$ и $\alpha_1x_1'' + \dots + \alpha_nx_n'' = 0$, то, пользуясь соотношениями подобия, получим

$$(\alpha_1x_1 + \dots + \alpha_nx_n) + (\alpha_1x_1' + \dots + \alpha_nx_n'') = 0. \quad (158)$$

Такое равенство (158) можно записать в виде

$$(\alpha_1c_1 + \dots + \alpha_nc_n) + (\alpha_1x_1' + \dots + \alpha_nx_n'') = 0. \quad (159)$$

Отсюда очевидно, что условием инвариантности уравнения по отношению к аддитивным преобразованиям подобия будет следующее соотношение: $\alpha_1c_1 + \dots + \alpha_nc_n = 0$. Левую часть этого уравнения можно назвать подобием аддитивности.

В этом случае все члены уравнения соединены знаком плюс. Очевидно, что некоторые из членов должны иметь отрицательное значение. Ноль правой части означает, что сумма положительных членов равна сумме отрицательных: $\sum \alpha_i c_i - \sum \alpha_k c_k = 0$.

Вместо c_i и c_k подставим их значения из уравнений (154) и получим

$$\sum \alpha_i (x_i'' - x_i') = \sum \alpha_k (x_k'' - x_k'). \quad (160)$$

Эти соотношения преобразуем так, чтобы каждая часть уравнения содержала величины, относящиеся к одной системе:

$$\sum \alpha_i x_i'' - \sum \alpha_k x_k'' = \sum \alpha_i x_i' - \sum \alpha_k x_k'. \quad (161)$$

Безусловно, аддитивно безразмерные комбинации величин можно рассматривать в качестве аналогов критериев подобия. Это уже аддитивные критерии нелинейного подобия. Как и в обычном случае, такие критерии одинаковы у обеих сравниваемых систем и могут стать базой для расчетов в

реальных условиях биологического моделирования и экстраполяции в наиболее трудных для трактовки случаях переноса, например в построении моделей психофармакологического воздействия на мнестические и сложные психические функции, но статистический принцип организации нейрональных механизмов мозга обуславливает сложность извлечения информации из интегральных электрограмм. Это требует привлечения современных методов анализа случайных процессов и использования компьютеров.

Модели и модули в фармакопсихологии

Теперь, как и обещали, вернёмся к рассмотрению лобных долей и попыток анализа их функций в плане моделирования, основанного на принципах нелинейного подоби́я. Покажем это на примере из наших исследований.

Известно, что электрография мозга (ЭГ) является одним из широко используемых физиологами и клиницистами методических подходов, позволяющих выявить некоторые моменты функционального состояния или патологии мозга. Нами на моделях психоподобных нарушений у животных, а также в условиях клинического исследования ЭЭГ у больных с психическими нарушениями отрабатывались принципы анализа электрокортикограмм (ЭКоГ) и электросубкортикограмм (см. также гл. 23).

Мы начали эти работы со студентом факультета прикладной математики ТРТИ, а ныне профессором В.П.Омельченко. Было установлено, что электрограммы мозга являются аддитивным процессом, включающим в себя как квазипериодические, так и стохастические компоненты. Для исследования деятельности мозга по ЭГ нами был использован математический аппарат анализа временных рядов, который был представлен в виде комплексной компьютерной программы. В биологическом аспекте задача формулировалась следующим образом:

- ✓ выяснение нейрохимической организации системной деятельности мозга и определение роли нейромедиаторов в генезе различных частотных составляющих электрограмм;
- ✓ выявление изменений многомерных вероятностно-статистических характеристик ЭГ мозга животных и психически здоровых людей в условиях действия психоактивных агентов или физических факторов;
- ✓ установление различий реагирования здоровых и больных людей (по ЭГ) на введение психоактивных веществ;
- ✓ построение стохастических и нелинейных моделей, отображающих патологические изменения в ритмической деятельности мозга человека и животных до и после воздействия психотропных факторов и веществ.

Решение данных задач было необходимо для получения банка эталонов электрограмм мозга, характеризующих определенные психические нарушения человека. Второй целью, преследуемой нами, являлось нахождение об-

ших признаков изменения ЭЭГ мозга человека и ЭГ животных, необходимых для последующего скрининг-анализа при изыскании новых психоактивных агентов с целью фармакопсихологического моделирования.

В дальнейшем эти исследования расширились, и новая работа, но на этих же принципах, была выполнена как на животных (мини-свиньи, собаки, кролики и кошки) с хронически имплантированными электродами корковые и субкортикальные образования, так и на людях с экстракорпоральной регистрацией биопотенциалов. Запись ЭГ мозговых структур животных и ЭЭГ человека осуществлялась с помощью компьютерных электроэнцефалографов.

Касаясь принципов анализа, контроля и прогноза ЭГ и ЭКоГ, следует отметить, что они являются отражением вероятностных процессов деятельности мозга, т. е. будущие изменения электрограммы не могут быть заранее точно предсказаны. Анализ электрограмм мозга как стохастического процесса осуществлялся по комплексной программе, в которую входили следующие этапы:

- ✓ проверка реализации на стационарность и выделение стационарных участков;
- ✓ вычисление автокорреляционных функций и установление интервала корреляции;
- ✓ определение плотности распределения мгновенных значений ЭГ и ЭКоГ и проверка полученных распределений на нормальность, нахождение основных моментов распределения;
- ✓ получение автоспектральных характеристик;
- ✓ вычисление взаимной корреляционной функции;
- ✓ определение функций когерентности и фазовых характеристик;
- ✓ определение частотных характеристик;
- ✓ анализ определенного вида нестационарных и переходных процессов.

Наиболее разработанной областью теории случайных функций являются стационарные случайные процессы. Часто при анализе ЭГ делается допущение, что *процесс стационарен* и удовлетворяет условию *эргодичности*. Однако, как показывает практика, необходимы дополнительные исследования для установления стационарности процесса. Наименьшая длина реализации, необходимая для спектрального анализа ЭГ, выбирается согласно следующей зависимости:

$$T = 10/f_n, \quad (162)$$

где f_n — наименьшая частота, присутствующая в электрограмме.

Нами использовался следующий подход к исследованию стационарности ЭГ. Если принять, что *отдельные участки мозга* (а именно: сравнительно небольшие конstellации нейронов, ядра, циклические организованные системы типа лимбической, стриопалидума и т. п.) *являются регуляторами*,

обеспечивающими наиболее оптимальный режим функционирования, а биоэлектрическая активность этих мозговых образований есть прямое отображение их регулирующих функций, то, очевидно, стационарность ЭГ будет отображать работу регулятора в привычном режиме, когда возмущающие воздействия не превышают допустимых пределов.

В случае возникновения закритических возмущений регулятор переводит систему организма на новый режим работы, т. е. возникает переходной процесс, параметры которого зависят как от особенностей самой системы и ее регулятора, так и от параметров возмущающего воздействия. Чем быстрее система *перейдет к стационарному состоянию* (при одинаковых возмущающих воздействиях), *тем выше ее устойчивость*. Исходя из этих соображений можно произвести классификацию ЭГ мозга и в соответствии с характером этого процесса использовать адекватные методы его анализа. Акцентируем внимание на той части настоящей работы, которая посвящена анализу *стационарных участков ЭГ* и созданию алгоритмов оценки спектральной плотности *нестационарных процессов* определенного вида, удобных для *нелинейного моделирования*.

Исходя из допущения, что различным установившимся состояниям человека и животных соответствуют стационарные участки ЭГ мозга, нами применялся метод выбора и комплектования стационарных участков заданной длины.

Отбор стационарных участков ЭГ мозга для одно- и многомерного корреляционного и спектрального анализа проводился нами в два этапа. На первом этапе в результате экспресс-анализа *отбрасывались участки* с явно выраженными артефактами, мышечными наводками, переходными процессами и т. д. Второй этап предусматривал компьютерную проверку отобранных реализаций на *внутреннюю стационарность* в широком смысле. Известны несколько показателей стационарности процесса, основанных на изменении математического ожидания (или математического ожидания и дисперсии) и корреляционных функций. Нами исследовались изменения математического ожидания, дисперсии и автокорреляционных функций (АКФ) односекундных сегментов на протяжении 10–15 секунд. Индексы стационарности определялись по следующим формулам:

$$I_M = \frac{M_{i\max}}{\sum_{i=1}^k M_i} \quad (163)$$

$$I_D = \frac{D_{i\max}}{\sum_{i=1}^k M_i} \quad (164)$$

$$I_R = \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^{k-1} \frac{1}{k-j} \sum_{i=j+1}^k \frac{1}{M} \sqrt{\sum_{\tau=1}^m [R_j(\tau) - R_i(\tau)]^2}, \quad (165)$$

где I_m — индекс стационарности по математическому ожиданию; I_D — индекс стационарности по дисперсии; I_R — индекс стационарности по АКФ; M — среднее значение процесса на i -м участке; D_i — значение дисперсии на i -м участке; k — число участков; $R(\tau)$ — значение АКФ на шаге τ ; M — максимальное число запаздывания АКФ.

Выделение сегментов, отличающихся по АКФ, производилось по формуле

$$C(T) = \frac{1}{k-1} \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{k-1} \frac{1}{M} \sqrt{\sum_{\tau=1}^M [R_j(\tau) - R_i(\tau)]^2}. \quad (166)$$

Кроме того, применялись критерии серий и критерии тренда для выяснения независимости выборочных оценок и выявления монотонных колебательных трендов.

Если полученные критерии и индикаторы стационарности реализации превышали допустимые пределы, ожидаемые за счет обычной выборочной статистической изменчивости, то применялась цифровая фильтрация исследуемых временных рядов на основе быстрого преобразования Фурье. Цифровые фильтры снижали мощность частот, лежащих до 1–2 Гц, что приводило к значительному улучшению показателей стационарности.

В результате экспериментов было установлено, что изменения *индикаторов стационарности* зависят от функциональной организации *конкретной мозговой структуры*, состояния организма, но особенно, от воздействия различных психотропных средств или физических факторов.

Выделенные стационарные реализации служили для определения автокорреляционных и спектральных функций. Кроме самостоятельной характеристики ЭГ мозга, указывающей на связь между отсчетами, отстоящими на время τ , АКФ служит для установления интервала корреляции.

Определение некоррелированных отсчетов необходимо для проведения амплитудного анализа. Как известно, определению плотностей распределения мешает рисунок мгновенных значений амплитуд вероятностных процессов необходимо использовать независимые отсчеты. Однако в некоторых случаях достаточно условия некоррелированности рядом стоящих отсчетов, что и определяется по интервалу корреляции.

Вероятность попадания мгновенных значений амплитуд ЭГ в коридор $[X; X + W]$ определялась согласно формуле:

$$P_1^* = \frac{P[x_i < x_i \leq x_i + W]}{W} = \frac{n_i}{NW}, \quad (167)$$

где x_i — значение стационарного случайного процесса; W — ширина диффе-

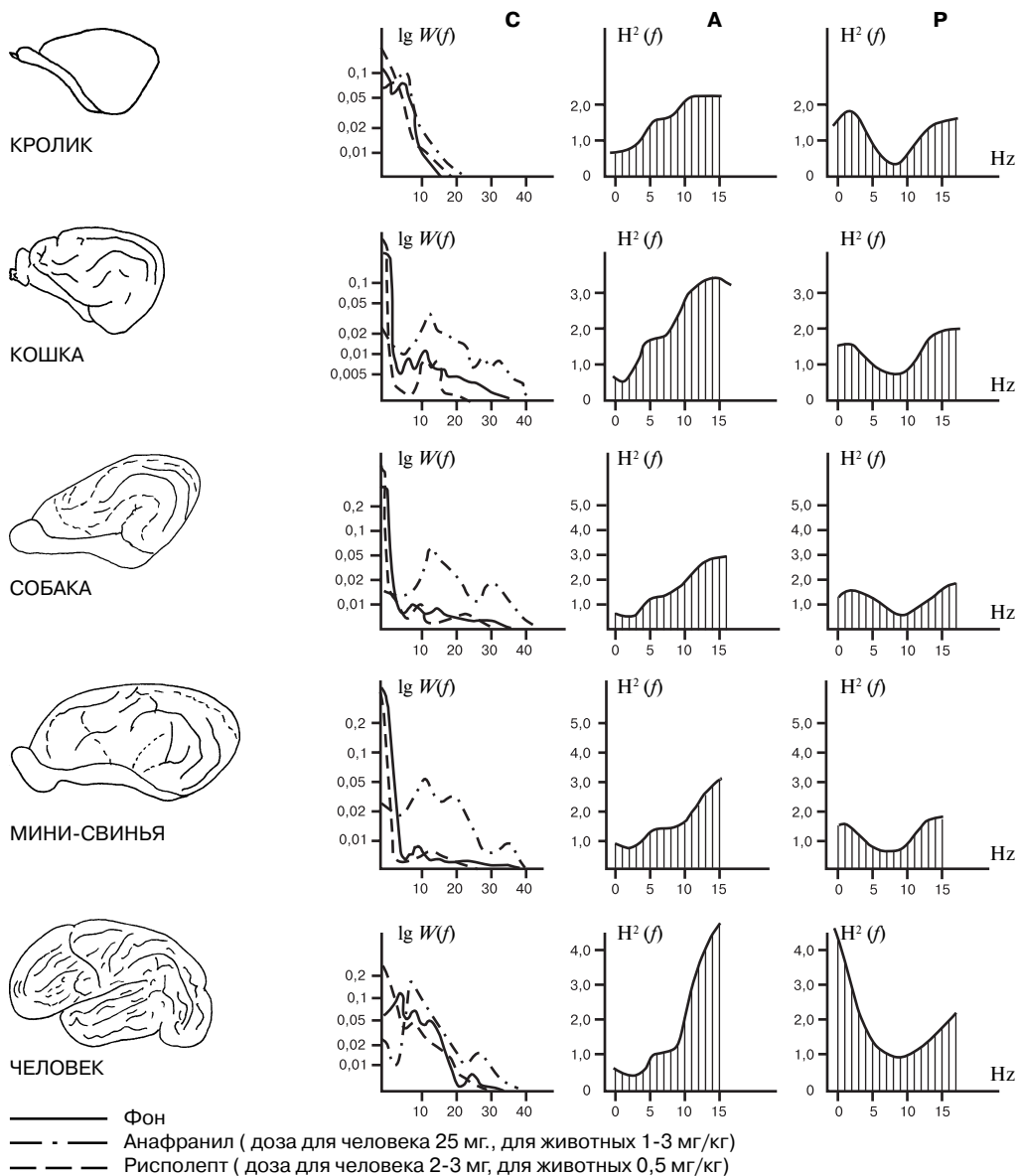


Рис. 20. Биологическое моделирование по показателям спектральной плотности мощности (С) электрограмм лобных долей мозга человека и животных и переходных процессов на основании расчета модулей частотных характеристик под влиянием антидепрессанта анафранила (А) и нейролептика рисполепта (Р). МЧХ выявляют и дают четкие геометрические отображения сравнительной эффективности действия различных психотропных средств и общности их проявления в электрограммах животных, стоящих на разных уровнях филогенеза

ренциального окна; n_i — число отсчетов, когда выполняется событие $x_i < x_t \leq x + W$; N — общее число некоррелированных отсчетов; i — номер канала.

Для характеристики формы кривой распределения определялись центральные моменты: математическое ожидание, дисперсия, асимметрия. Кроме того, нами проводилось исследование с целью проверки кривой распределения на нормальность. Применение критерия Пирсона показало, что кривые ЭГ мозга не удовлетворяют нормальному распределению. В результате экспериментов были установлены значимые различия в кривых плотностей распределения и их характеристик при действии различных психофармакологических агентов [329].

Определение сглаженной выборочной оценки нормированной спектральной плотности производилось по формуле Дженкинса и Ваттса:

$$G(f) = 2h \left[1 + 2 \sum_{\tau=1}^{M-1} D(\tau) R(\tau) \cos\left(\frac{\pi\tau k}{M}\right) \right], \quad (168)$$

где $k = 0, 1, \dots, M$; $D(\tau)$ — весовая сглаживающая функция Тьюки, которая определяется как

$$D(\tau) = \begin{cases} 1/2 \left(1 + \cos \frac{\pi\tau}{M} \right); & \tau = 0, 1, 2, \dots, M \\ 0; & \tau > M \end{cases}. \quad (169)$$

Для полученных значений 80%-ный доверительный интервал равен $0,85G(f)$; $1,15G(f)$, т. е. получается 15%-ная относительная ошибка.

Для анализа реализаций, не отвечающих требованиям стационарности, применялся метод определения нормированных спектральных оценок 1- и 2-секундных сегментов, трехмерные графики которых отображали динамику спектральных составляющих во времени. Выборочная оценка спектральной функции всей реализации определялась по формуле

$$G(f) = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k G_i^*(f), \quad (170)$$

где $G_i(f)$ — спектральная плотность i -го сегмента.

Для определения изменения связей между различными мозговыми образованиями производился многомерный спектрально-амплитудный анализ. В результате анализа определялись кросскорреляционные функции, квадрат спектра когерентности и фазовые характеристики между попарными отведениями.

С помощью компьютера производилось определение текущих оценок ЭГ мозга, а также введение управляемого эксперимента с выдачей стимулирующих воздействий при достижении исследуемым сигналом пороговых значений. Были получены текущие значения математического ожидания, дисперсии, асимметрии и эксцесса, кроме того, определялись значения ковариации

онных и корреляционных коэффициентов за короткие промежутки времени и информативность оценок.

Для выяснения некоторых нейрхимических механизмов системной организации мозга нами производилась аппликация 70–250 мкг ацетилхолина, норадреналина, серотонина или имипрамина, рогипнола и аминазина на прореальную и переднюю сигмовидную извилины. При аппликации нейролептиков и антидепрессантов сохранялись характерные черты их системного действия не только в самой коре, но и в сопряженных образованиях.

Регистрация электрограмм хвостатого ядра и гипоталамуса и их последующий спектральный анализ позволили выяснить, что аппликация имипрамина на прореальную извилину вызывала перераспределение мощностей между 0,5 и 1 Гц в сторону возрастания первой составляющей до 0,45, т. е. в 2 раза, в хвостатом ядре и относительное возрастание 1 и 2 Гц (до 0,25 и 0,24) в заднем гипоталамусе. При аппликации на прореальную извилину рогипнола значительно уменьшалась мощность 1–4-герцевых составляющих (0,19–0,04), но имел место выброс в области 6 Гц (0,1) в хвостатом ядре и наблюдалось увеличение мощности компонента в 2 Гц (0,12) в заднегипоталамическом ядре. Следует также подчеркнуть, что аппликация галоперидола и рогипнола на прореальную извилину приводила к резкому снижению мощностей высокочастотных составляющих (10–60 Гц) в хвостатом ядре. Эти данные можно расценивать как дополнительное подтверждение участия неокортекса в пространственной синхронизации биопотенциалов не только корковых формаций, но и определенных отделов субкортекса.

Знание спектральных мощностей ЭГ мозговых структур до и после введения фармакологических агентов позволяет определить абсолютное значение частотной характеристики воздействия вещества. Поскольку нами были установлены изменения частотной структуры важнейших мозговых образований при введении либераторов или прекурсоров эндогенных моноаминов и психотропных средств, мы имели возможность приступить к построению частотных моделей эффектов исследуемых веществ, которые строились на основании следующего соотношения:

$$H^2 = \frac{G_B^*(f)}{G_\phi(f)}, \quad (171)$$

где $H^2(f)$ – модуль частотной характеристики (МЧХ) определенной мозговой структуры под влиянием изучаемого вещества; G_ϕ – спектральная плотность ЭГ или ЭКоГ интактной структуры; G_B^* – спектральная плотность ЭГ или ЭКоГ структуры, находящейся под воздействием вещества; $f = 0,5; 1; 2; \dots; 60$ Гц.

Мы ввели новое математическое понятие $H^2(f)$, обозначив его как МЧХ или *модуль частотных характеристик* по ЭЭГ, ЭКоГ или ЭГ. По своей сути он отражает модельные элементы переходных процессов мозговых структур. Иными словами, это нормированная функция, которая как бы «очищает»

все иные показатели, кроме тех, которые характеризуют эффект психотропного препарата. Это «чистый портрет» препарата уже не в психофармакологическом, а в истинном *фармакопсихологическом* проявлении.

Будь это линейная модель, мы бы вычли из исходных значений спектра ЭЭГ его же значение после введения препарата и могли бы интерпретировать в терминах «лучше-хуже», «больше-меньше». Мы же работаем в области моделирования на основе нелинейного подобия и используем адекватный математический аппарат, а значит, как бы отбрасываем такие понятия, как «механизм», «эффект» психотропных средств. Мы получаем *очищенные* электрографические эквиваленты изменений психики, происходящих под или вне влияния внешних факторов.

Изменения МЧХ могут служить хорошим дифференциальным показателем действия новых и классификации уже известных нейротропных средств. Так, респолепт, в противоположность анафранилу, подавляет большую часть высокочастотного спектра, что выражается в уменьшении значений МЧХ в диапазоне 14–60 Гц (рис. 20).

Несмотря на высокую информативность и динамичность мгновенных значений спектров (рис. 20) видовые различия прослеживаются недостаточно наглядно. Так, у грызунов различия в спектральных характеристиках невелики. Большее приближение к спектральным характеристикам человека наблюдается у хищников (кошка, собака) и мини-свиней. Антидепрессант анафранил существенно увеличивает мощность спектральных характеристик в диапазоне 8–11 Гц. У человека этот пик всегда приходится на 9 Гц-составляющую. Эти изменения могут служить прогностическим признаком при оценке антидепрессантов и поисках новых средств антидепрессивного действия, поскольку ранее [327, 328] мы обнаруживали и у других антидепрессантов, таких, как имипрамин и амитриптилин. У грызунов и мини-свиней, как и у человека, антидепрессанты повышают мощность спектра в высокочастотном диапазоне, вплоть до 35 Гц.

Нейролептик респолепт заметно смещает значение мощности спектра в диапазон, лежащий ниже 9 Гц, с доминирующим ритмом 2–4 Гц (рис. 20С).

Мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что эти изменения регистрировались в прореальных извилинах животных и соответственно в лобных долях человека, которые можно определить в качестве информативных зон мозга для оценки психотропных средств. При поиске информативных параметров мы исходили из принципов теории и подобия для нелинейных систем [(см. уравнения (156–163)]. Полученные значения МЧХ оказались достаточно информативными и наглядными как в сравнительном аспекте (кролик, кошка, собака, мини-свинья, человек), так и для разграничения эффектов антидепрессанта анафранила (рис. 20А) и нейролептика респолепта (рис. 20Р).

МЧХ для анафранила дают весьма характерную геометрическую картину нелинейного подобия. Значения $H^2(f)$ существенно снижались в диапазоне

1–5 Гц и возрастали в диапазоне 10–15 Гц. Столь же наглядные изменения прослеживались в значениях $H^2(f)$ при действии рисполепта. Они характеризовались возрастанием значений $H^2(f)$ в диапазоне 1–4 Гц и снижением в диапазоне 6–9 Гц.

Мы полагаем, что по значениям МЧХ можно не только разграничивать эффекты психотропных средств в отношении животных разного филогенетического уровня, но и осуществлять экстраполяции с максимальным приближением в отношении человека. Кроме того, это весьма удобная модель для поиска перспективных психотропных средств и выявления их психофизиологических эффектов.

С целью выявления изменений в спектральных характеристиках ЭГ при психических нарушениях, а также при психофармакологических воздействиях на здоровых и больных людей нами исследовались психически здоровые добровольцы и больные с лобными повреждениями.

Следует отметить, что у здоровых людей с визуально обнаруживаемым (при прикрывании глаз) в затылочных долях α -ритмом спектральный анализ ЭГГ позволил нам выявить отчетливое доминирование 11–12-герцевых составляющих во фронтальных, лобных сочетательных, затылочных областях, зонах Брока и Вернике. Фенамин (10 мг), анафранил (25 мг) и рисполепт (2 мг) не устраняли доминирования этих составляющих. У больных с апатико-абулическими синдромами, связанными с повреждениями лобных долей мозга, анафранил вызывал расширение эффективной полосы частот с 0,5–18 Гц до 1–26 Гц. Но наряду с относительно равномерным распределением мощностей по всей эффективной спектральной полосе анафранил значимо уменьшал мощность 4–5-герцевых составляющих, в исходном состоянии являющихся доминирующими. Аналогичное уменьшение мощности 4–5 Гц мы отмечали и у здоровых людей. Рисполепт чрезвычайно резко суживал эффективную полосу частот (с 1–9 Гц до 1–11 Гц) с отчетливым всплеском мощности 3-герцевой составляющей.

Не вдаваясь в подробное описание реагирования здоровых и больных людей на введение средств, мы лишь подчеркнем существенную общность изменений спектральных составляющих электрограмм мозга животных (мини-свиней, собак, кроликов и особенно кошек), с одной стороны, и человека — с другой, при действии психоактивных агентов. Нами были обнаружены определенные закономерности в реагировании как здоровых, так и больных людей на введение психотропных веществ, что в свою очередь дает возможность использовать эти средства в качестве диагностических фармакологических индикаторов или оценки физических факторов [327, 349].

Вне всякого сомнения, процессы моделирования психики являются сложнейшими процессами, а исследования действия психотропных препаратов попросту невозможно представить в виде какого-то подобия или аналогии. Например, нельзя измерить и оценить улучшения настроения после приме-

нения антидепрессантов. Поэтому мы прибегаем либо к описательным моделям, либо используем простенькие альтернативы. Один из авторов экспериментальной биомодели для оценки эффективности антидепрессантов А. Винтер, предложивший метод взбегания мыши по скользящей веревочке, реально оценивая свою идею, сказал: «Мышка может сколько угодно бегать по этой веревочке, но никогда не накинёт её на шею». В этом высказывании заключен печальный результат завершения депрессии в виде суицида.

Мы не случайно рассматриваем вопросы моделирования психических функций и роли в них лобных долей в заключительной главе, ибо это и есть самый сложный аспект биологического моделирования, требующий использования нетривиальных биологических, психофармакологических и математических подходов. К сожалению, на сегодняшний день не существует единой концепции и единого взгляда на моделирование психики. Нет даже согласия в том, думают ли животные и как соотносить психические процессы у них в отношении человека.

Различия в подходе к построению таких моделей и взглядов на эти процессы хорошо отражены в следующей шутке. Однажды математик спросил у биолога: «Перед Вами пустой самовар без топлива и воды. Как вскипятить воду?» Биолог ответил: «Наполнить самовар водой, наполнить топливом и зажечь его». Математик согласился с этой версией задачи, но усложнил условие: «А теперь решите вторую задачу: самовар заполнен водой и дровами. Как вскипятит воду?» «Это ещё проще, — ответил биолог, — надо разжечь самовар». Такой ответ привел математика в крайнее возбуждение: «Ничего подобного! Надо не разжигать самовар, а вылить из него воду извлечь дрова и мы придем к первой задаче, которую уже *умеем решать!*» Поэтому при моделировании, в тех случаях, когда задачу сводят к уже решенной, шутя говорят, что применяют «принцип самовара», т. е. предельно её упрощают.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что применение комплексных методов оценки позволяет как экстенсифицировать, так и интенсифицировать экспериментальные и клинические нейрофизиологические исследования, а основываясь на принципах подобия, можно выстроить оптимальную биомодель изучения патологии человека. В этих исследованиях «принцип самовара» является неподходящим методом. В этом случае более оптимальным является использование итерационного моделирования, а не сведение модели к решаемым или уже решенным уравнениям.

Конечно, это не простые подходы к биомоделированию. Это, скорее даже, — гибридное моделирование. Именно оно дает блестящий результат на современном уровне знаний по биомоделированию высших функций человека, да ещё и в самой пикантной области — в лобных долях головного мозга, интегративных центрах формирования психики.