

УДК 57:51-76; 57.02.001.57

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ**Некоторые исторические аспекты и частные задачи***Д. И. Трубецков*

Саратовский государственный университет

Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Герои статьи Николас Рашевски, Карл Людвиг фон Берталанфи и Эрвин Шрёдингер, а события, связанные с их деятельностью и происходившие в математической биологии, относятся к периоду до конца Второй мировой войны. Большая часть статьи уделена значению книги Эрвина Шрёдингера «Что такое жизнь. Физический аспект живой клетки» – книги, о которой знают многие, но мало кто её читал. Кратко описан дальнейший путь математической биологии, связанный с появлением компьютеров. Обсуждаются также простейшие модели раковых заболеваний и эпидемий.

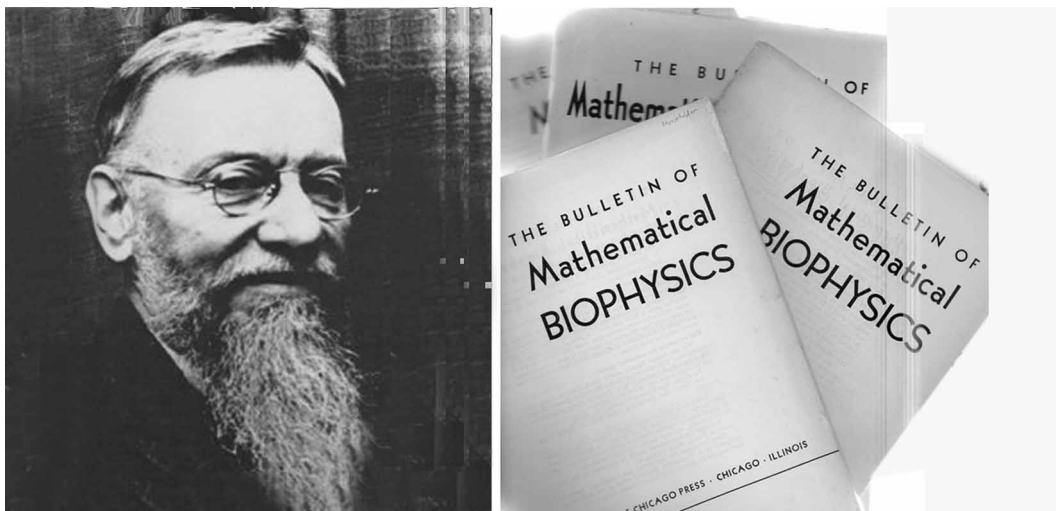
Ключевые слова: Математическое моделирование, математическая биология, история, Рашевски, Людвиг фон Берталанфи, Шрёдингер, эпидемия, раковые заболевания.

1. Рождение и становление математической биологии

Начало статьи выглядит несколько неожиданно: создателем математической биологии, по крайней мере, на Западе, считается Николай Рашевский (1899–1972). Фамилия мало кому знакомая.

Начало XX века. Россия потерпела поражение в русско-японской войне 1904–1905 года. 1914 год – начало Первой мировой войны. В стране глубокий экономический кризис и нарастающее социальное недовольство. Грядёт Октябрьская революция. Всё это заставило физика-теоретика украинского происхождения Николая Рашевского покинуть Россию вместе с супругой Эмилией. Сменив несколько государств, в 1924 году они оказались в США, где Рашевский занялся исследованием деления клеток в исследовательской лаборатории Westinghouse. Рассмотрение деления клеток с позиции физики и математики считалось тогда «передовым фронтом науки», как любят писать журналисты.

В 1934 году Николас Рашевски (так его стали называть в США) стал работать в Чикагском университете, получив должность старшего преподавателя кафедры физиологии. Два последующих события, связанных с его деятельностью, имели большое значение для развития математической биологии.



Николаас Рашевски основал Общество математической биологии и стал редактором первого журнала по этой дисциплине. Рисунок заимствован из [1, с. 12] и из электронного ресурса <http://longstreet.typepad.com/books/2014/05/catalog-1-2014-physics-math.html>

В 1938 году вышла его работа *Mathematical Biophysics*¹, ставшая знаменитой, поскольку в ней впервые была сделана попытка изложить физико-математические основы биологии. В 1939 году Рашевски создал научный журнал *The Bulletin of Mathematical Biophysics* («Вестник математической биофизики»). Первоначальное название журнала позднее сменилось на *The Bulletin of Mathematical Biology* («Вестник математической биологии»). Это первый научный журнал, посвящённый исследованиям в математической биологии. Приведём далее длинную цитату из книги [1].

«В последующие годы Рашевски занимался теоретической работой и применил теорию множеств и логику высказываний в исследованиях биологических систем. Он изучал различные общества и способы организации живых существ, а также иерархии, которые они образуют. Сегодня ответы на стоявшие перед ним вопросы кажутся очевидными: рассмотрим, к примеру, последовательность молекулы → клетки → ткани → органы → системы → индивид → популяция. Рашевски создал теорию биологических отношений – реляционную биологию, а также ввёл понятие «множество организмов». Все эти открытия до недавнего времени оставались незамеченными большинством биологов, которых в основном интересовали полевые исследования или работа в лаборатории. Подлинный размах и возможности теоретического аппарата, терпеливо выстроенного Рашевски, стали очевидны лишь с возникновением так называемой биологии сложных систем. А развитие этой дисциплины, в свою очередь, было бы невозможным без распространения компьютеров.

Наверное, одной из важнейших особенностей первого этапа развития математической биологии, который мы будем дальше называть этапом зарождения биоматематики, стало влияние на неё физики. Это неудивительно, если учесть, что в 1921 году Рашевски преподавал теорию относительности в Праге. Подобно Эйнштейну, посвятившему последние годы жизни работе над «единой теорией», в 1960-е Рашевски пытался создать единую теорию биологии. Он мечтал выразить на языке математики биологические принципы, описывающие жизнь во всех её проявлениях, будь то растения, животные или микроорганизмы» [1, с. 12–13].

На русском языке, насколько известно, вышла единственная из книг Рашевско-

¹Chicago, The University of Chicago Press, 1938.

го [2], в которой представлен обзор некоторых математических проблем биологии, тесно связанных с медициной.

В книге обсуждаются вопросы оседания частиц в дыхательных путях, движения крови по системе кровообращения, действие лекарственных препаратов, патология желёз внутренней секреции, деятельность центральной нервной системы. Проблемы теоретической биологии обсуждены в отдельной главе.

На мой взгляд, самостоятельный интерес представляет введение к книге, которое имеет название «Цели и методы теоретических исследований». Оно начинается так.

«У французов есть поговорка “Savoir c’est prévoir” – “знать – значит предвидеть”. Другими словами, знать – значит предсказать. Критерий предсказания можно использовать для оценки системы научных знаний, полученной на основании фактов или из чисто теоретических рассуждений. Может показаться, что любое знание фактов представляет неоспоримую научную ценность, однако это не всегда так» [2, с. 7]. И далее следует ряд примеров к тезису «...не всегда так».

В разделе «Методы теоретического исследования» Рашевский задаётся вопросом: «Каким образом создаётся теория?»

Ещё одна длинная цитата, поскольку уж очень хорошо написано.

«В сущности, основой любой теории является совокупность предположений или гипотез относительно интимного, невидимого глазом механизма совокупности исследуемых явлений. Любое явление, будь то физическое или биологическое, если оно достойно теоретического рассмотрения, обычно достаточно сложно, причём в биологии эта сложность больше, чем в физике. Но даже и в физике простота является исключением. Исследователям в ньютоновские времена все явления казались проще, так как все сложности не были ещё известны.

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

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

Теория хороша, когда она приводит к заключениям, согласующимся с экспериментальными данными, если она внутренне непротиворечива и если она даёт возможность предсказывать новые факты. Хорошая теория в некоторых отношениях может терять связь с реальностью.

Требование неразрывной связи теории с реальностью по всем пунктам само по себе не имеет связи с реальностью. Это требование противоречит самому духу теоретического мышления» [2, с. 12 –14].

Рашевский, как и Шрёдингер, задавался вопросом: «Что такое жизнь?», но ответа на вопрос не дал, как, впрочем, и все другие после него. В 1972 году он умер от сердечного приступа.

В книге [1, с. 13] указано, что во времена Рашевского были работы Карла Людвиг фон Берталанфи, носящие прикладной характер. Берталанфи родился в Австрии в 1901 году, учился в университетах Инсбрука и Вены, работал в Лондонском

университете и различных канадских институтах. Свою карьеру он окончил в Университете штата Нью-Йорк. Умер он внезапно от сердечного приступа в 1972 году, как и Рашевский. Основной вклад Бергаланфи в науку – общая теория систем, но были работы и по математической биологии. Наиболее знаменита формулировка (1938 год) уравнения роста, которое применяется в рыбоводческих хозяйствах. Он показал, что размер рыбы $L(t)$ с её возрастом t подчиняется уравнению

$$L(t) = L_k - (L_k - L_0) e^{-kt},$$

где L_k – максимальный размер, k – постоянная роста.

Ещё одним важным событием для математической биологии стало создание Альфредом Джеймсом Лоткой в 1925 году и годом позже Вито Вольтеррой известной модели «хищник–жертва». Это одна из самых прозрачных моделей в математической биологии и, пожалуй, самая популярная модель в экологии. Широта её применения поражает².

С момента выхода книги Чарльза Дарвина «Происхождение видов» в центре важнейших тем биологии была эволюция. В 1930-е годы ей уделяется большое внимание и в математической биологии.

Под эволюцией понимают физиологические и другие изменения, претерпеваемые живыми существами с течением времени. Согласно Дарвину, живые существа – будь то растения, животные или микроорганизмы – реализуют различные решения задач адаптации к окружающей среде. И чем лучше «решение», которое представляет биологический вид, тем лучше он приспособлен, тем больше его шансы на выживание и, следовательно, на достижение репродуктивного возраста. Если организму удалось размножиться, гены будут переданы следующему поколению. После публикации книги Дарвина в Великобритании возникла английская биометрическая школа, которой принадлежали такие видные учёные, как Фрэнсис Гальтон и Карл Пирсон, впервые применившие в биологии методы статистики.



Рональд Эймлер Фишер (1890–1962)

В 1930 году Рональд Эймлер Фишер сформулировал основную теорему естественного отбора: при определённых условиях и за определённое время t ритм или скорость, с которой повышается средняя приспособленность конкретного вида, равна разнообразию возможных значений генов [1, с. 15–16]

$$\Delta \bar{W} = \frac{\sigma_W^2}{\bar{W}}.$$

Здесь $\Delta \bar{W}$ – средний рост приспособленности, $\bar{W}$ – средняя приспособленность, σ_W^2 – множество возможных значений генов (генных вариаций).

²См., например, статью Трубецкова Д.И. Феномен математической модели Лотки–Вольтерры и сходных с ней (Изв. вузов. ПНД, 2011, т. 19, № 2, с. 69–88)

Несколько слов о Фишере.

Рональд Эймлер Фишер родился в Лондоне в 1890 году. Окончил в 1912 году Кембриджский университет, изучая физику и математику. В 1919 году он стал сотрудником Ротамстедской экспериментальной станции (до этого он преподавал и занимался статистикой), где столкнулся с проблемой статистической обработки массовых опытов по селекции сельскохозяйственных культур и генетике. Именно тогда он написал свою известную книгу «Методы статистики для научных работников». На протяжении всей своей жизни Фишер занимался разработкой, пропагандированием и внедрением методов математической статистики в биологию и другие области экспериментальных исследований. Он занимал гальтоновскую кафедру в Лондоне, затем – кафедру генетики в Кембридже. После своей отставки в 1957 году Фишер переехал в Австралию; умер в Аделаиде в 1962 году.

Фишер сформулировал основные концепции популяционной генетики, что было важно для объяснения механизма эволюционного процесса. Его книга «Генетическая теория естественного отбора» (1930) стала классическим сочинением, с которого началось развитие популяционной генетики.

Фишер одновременно с Колмогоровым, Петровским и Пискуновым исследовал уравнение $\partial U / \partial t = k(1 - U)U + D(\partial^2 U / \partial x^2)$ (частный случай уравнения КПП).

Имя Эрвина Шрёдингера уже упоминалось в связи с попытками Рашевского ответить на вопрос: «Что такое жизнь?». Но упоминания мало, поскольку книга Шрёдингера [3] занимает особое место в науке. В ней Шрёдингер попытался прояснить с точки зрения физики вопросы, интересовавшие человечество с древних времён.

«Большой, важный и очень часто обсуждаемый вопрос состоит в следующем: как физика и химия смогут объяснять те явления в пространстве и времени, которые происходят внутри живого организма?» [3, с. 11].

Кратко о самом Эрвине Шрёдингере [4,5].

12 августа 1887 года в семье Рудольфа Шрёдингера и Георгины Бауэр родился единственный сын – Эрвин Шрёдингер. Родился он в Вене, где и учился в гимназии, затем в Университете, который окончил в 1910 году, получив степень доктора после защиты диссертации на тему «Электрическая проводимость на поверхности изоляторов во влажном воздухе».

В 1926 году Шрёдингер сформулировал знаменитое уравнение, которое носит его имя, и в шести статьях обосновал свою волновую версию квантовой механики, а также доказал эквивалентность своей теории и матричной механики Гейзенберга. В ноябре 1933 года ему была присуждена Нобелевская премия, которую он разделил с Полем Дираком. Любопытно, что Поль Дирак так писал о Шрёдингере: «Из всех физиков, которых я знаю, мне кажется, Шрёдингер больше всех похож на меня. ...Думаю, это



Эрвин Шрёдингер (1887 –1961)

потому, что мы оба безнадежно увлечены математической красотой, которая и определяет нашу работу» [цит. по 1, с. 12].

В этом смысле интересны высказывания двух великих:

Э. Шрёдингер: «Я пропустил красоту вперёд науки».

П. Дирак: «Физический закон должен обладать математическим изяществом» («The physical law should have the mathematical beauty»).

В 1935 году Шрёдингер опубликовал статью «Современное состояние квантовой механики»; в ней он описал «парадокс кота» и ввёл термин «запутанность» (см., например, [5, глава 4]). Нас больше всего интересует 1944 год, в котором Шрёдингер опубликовал одну из наиболее важных работ ушедшего XX века – книгу «Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки» [3].

Умер Эрвин Шрёдингер в Вене 4 января 1961 года.

Из изложенного выше может сложиться впечатление о гладкой успешной жизни Шрёдингера, но это не так. Поэтому приведём начало Введения к книге [5].

«Эрвин Шрёдингер – видный представитель исчезнувшего сегодня вида. Он носитель великой культуры Центральной Европы, которая долгое время развивалась на берегах Дуная и была рассеяна в результате мировых войн и деятельности политических экстремистов прошедшего века. Учёный жил и работал в те же годы, что и Фрейд, Климт, Шёнберг, Витгенштейн – в Вене, а Манн, Гросс и Брехт – в Берлине. Он словно впитывал в себя яркий свет современников, оставаясь в их тени. Шрёдингер участвовал в Первой мировой войне в звании лейтенанта артиллерии, знал нищету и невзгоды послевоенного времени, своими глазами видел, как изгоняли евреев, и дважды становился эмигрантом: сначала – когда Гитлер пришёл к власти в Германии, а затем – после аннексии Австрии. Он наблюдал закат двух великих эпох, сформировавших его, – исторической и научной (эпохи классической физики).

Единственный сын в богатой семье, он получил образование и с детства мог воспользоваться всеми преимуществами, которые дают человеку деньги и просвещенное окружение. Однако первоначальный комфорт сменили значительные трудности, в которых Шрёдингер проявил себя как страстная, увлечённая личность, не чуждая и противоречий. Мятежный характер учёного помог ему строить семейную жизнь, отойдя от лекал традиционного буржуазного брака³, однако в области политики и особенно науки он проявил себя как убеждённый консерватор».

Широта исследований Шрёдингера поражает: диэлектрические материалы, магнетизм, термодинамика, спектроскопия, квантовая механика, общая теория относительности, радиоактивность, космические лучи, поверхностное натяжение, сверхпроводимость, учение о цвете, единые теории поля. Он поставил также множество экспериментов. При этом он работал один (в этом он был подобен Дираку):

³ «В отношениях с окружающими учёный проявлял себя как опытный обольститель, это в равной мере справедливо и для женщин и для студенческой аудитории и для слушателей его докладов на конференциях. Однако обаяние учёного порой приносило ему одни только неприятности, и его бурная личная жизнь иногда становилась уж слишком наэлектризованной. Известно, что у Шрёдингера было три внебрачные дочери от трёх разных женщин и при этом один брак на всю жизнь. Однажды он приехал в Оксфорд сразу с двумя партнёршами, и это событие вызвало настоящий скандал. И всё же, несмотря на весь свой авантюризм и настойчивые ухаживания за некоторыми женщинами, Шрёдингер вовсе не был Дон Жуаном. Он просто любил саму любовь, для него эта вспышка страсти была главной движущей силой, которая стимулировала его прогресс в исследованиях, – по крайней мере, так считал сам учёный. И действительно, его постоянство и непостоянство наложило отпечаток и на научную карьеру: исследователь всё время стремился к новым горизонтам» [5, с. 9].

«В научной деятельности, как и вообще в жизни, я никогда не придерживался какой-либо генеральной линии, не следовал руководящей программе, рассчитанной на длительные сроки. Хотя я очень плохо умею работать в коллективе, в том числе, к сожалению, с учениками, мои труды никогда не были совершенно самостоятельными, поскольку мой интерес к какому-либо вопросу всегда зависит от интереса, проявляемому к этому же вопросу другими» (цит. по [5, с. 11]).

Но вернёмся к книге [3], которая продолжает играть важную роль в современной науке. К проблемам, затронутым в книге, внимание Шрёдингера привлекли работы Макса Дельбрюка, который разработал модель гена, основанную на предположении о квантовой природе элементарного процесса передачи наследственных признаков. Модель объясняла устойчивость и изменчивость молекулярных сил. Шрёдингер, используя эти идеи, попытался распространить их на живую клетку, в деятельности которой главную роль играют гены. Он рассматривал вопрос о тесной связи мутаций и отбора с квантовыми скачками (вопрос о тесной связи фундаментальных биологических и физических явлений) и хотел количественно описать хорошо известные биологам мутации, то есть найти формулы для относительных частот различного рода мутаций.

Ю.А. Данилов в предисловии к третьему русскому изданию книги [3] пишет следующее.

«Идеи Э. Шрёдингера условно можно отнести к двум главным темам «порядок из порядка» и «порядок из беспорядка».

К первому кругу идей относятся размышления автора о том, каким образом организмы передают информацию из поколения в поколение, как ген, имеющий микроскопически малые размеры, противостоит тепловым флуктуациям и удерживает наследственную информацию (шрёдингеровская модель аperiодического кристалла, в структуре которого изолирован «план» организма, переключается с современными представлениями о мозаиках Пенроуза и квазикристаллах).

Полвека развития молекулярной биологии, неравновесной термодинамики и нелинейной физики подтвердили пророческий характер и плодотворность идей Шрёдингера, относящихся к проблеме «порядок из беспорядка».

Остановимся немного подробнее на двух главных темах, указанных выше, следуя тексту книги [3] и комментируя отдельные места.

Концепция аperiодического кристалла сыграла важную роль в биологии, поскольку она используется в формулировке принципа хранения генетического кода.

В разделе 46 «Аperiодическое твёрдое тело» Шрёдингер пишет следующее.

«Небольшую молекулу можно назвать “зародышем твёрдого тела”. Исходя из такого твёрдого зародыша, очевидно, возможно представить себе два различных пути построения всё больших и больших ассоциаций. Один – это сравнительно однообразный путь повторения снова и снова одной и той же структуры в трёх направлениях. Так растёт кристалл. Если периодичность установилась, то уже нет определённого предела для размера такого агрегата. Другой путь – построение всё более и более увеличивающегося агрегата без скучного механизма повторения. Это случай всё более и более сложной органической молекулы, в которой каждый атом, каждая группа атомов играет индивидуальную роль, не вполне равнозначную роли других атомов и групп атомов. Мы можем совершенно точно назвать это образование аperiодическим кристаллом или твёрдым телом и выразить нашу гипотезу словами: мы полагаем, что ген, или возможно целая хромосомная нить представляет собой аperiодическое твёрдое тело» [3, с. 66, 67].

Раздел 47 книги [3] носит название «Разнообразное содержание, сжатое до миниатюрного кода» и начинается так:

«Часто задают вопрос, как такая крошечная частичка вещества – ядро оплодотворённого яйца – может вместить сложный шифровальный код, включающий в себя всё будущее развитие организма? Хорошо упорядоченная ассоциация атомов, наделённая достаточной устойчивостью для длительного сохранения своей упорядоченности, представляется единственно мыслимой материальной структурой, в которой разнообразие возможных («изомерных») комбинаций достаточно велико, чтобы заключать в себе сложную систему детерминации в пределах минимального пространства».

На простом числовом примере, основанном на азбуке Морзе, Шрёдингер поясняет, что даже при небольшом числе элементарных «кирпичиков» можно получить почти неограниченное число возможных расположений. Он пишет:

«Этим мы хотели проиллюстрировать, что, представив ген в виде молекулы, мы не можем считать немислимым точное соответствие миниатюрного шифровального кода чрезвычайно сложному, специфическому плану развития организма. Мы не можем также считать немислимым и содержание в нём факторов, реализующих этот план» [3, с. 67].

Во времена Шрёдингера уже существовало представление о генах как больших молекулах. Отсюда его определение аперидического кристалла как составляющей структуры молекулы, несущей наследственную информацию. Когда такие структуры повторяются в наследственной молекуле, то они напоминают некий алфавит – код, несущий генетическую информацию. Но тогда можно принять термин «аперидический кристалл» как описывающий двойную спираль.

Как удачно указано в [5, с. 146]: «Конфигурация молекулы включала не только инструкции для организма, программу жизни, но и способствовала исполнению этой программы: “Это одновременно и проект архитектора, и рабочие руки строителя”».

Структуру ДНК, как известно, открыли Розалинда Франклин, Морис Уилкинс, Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик. Некоторых из них на эти исследования толкнула книга [3]. В частности, Нобелевский лауреат Джеймс Уотсон писал впоследствии:

«Мне понравилась идея, согласно которой жизнь могла продолжиться благодаря учебнику с инструкциями, записанными в виде конкретного кода» (цит. по [5, с. 146]).

Шрёдингер в своей книге одним из первых описал открытые системы, показав, что в них могут происходить процессы самоорганизации и самовоспроизведения. Эти идеи, высказанные в середине сороковых годов, были предтечей современной теории образования структур в живых системах. Вот как звучит его определение жизни.

«Жизнь – это упорядоченное и закономерное поведение материи, основанное не только на одной тенденции переходить от упорядоченности к неупорядоченности, но и частично на существовании упорядоченности, которая поддерживается всё время» [3, с. 73].

Дать ответ на вопрос «Что такое жизнь?» пытались многие (см., например, [6]). Приведём два примера, которые хорошо соответствуют времени их написания.

Первый пример – статья академика В. Гольданского [7] (обратите внимание, что она опубликована в журнале «Коммунист» в разделе «Горизонты науки» в 1986 году). Начинается статья так.

«Знаменитое определение Энгельса: “Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружаю-

щей их внешней природой, причём с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь...” (К. Маркс и Ф. Энгельс, Соч. Т. 20, с. 616) – намного опередило своё время, указав на самое принципиальное в характеристике сущности живого... Прекрасно понимая, что наука о сущности жизни делала ещё только первые шаги, он писал: “Наша дефиниция жизни, разумеется, весьма недостаточна, поскольку она далека от того, чтобы охватить все явления жизни...” (там же, стр. 84)».

Далее во вводной части статьи В. Гольданского изложены краткие сведения об основных молекулах жизни – биополимерах: белках (полипептидах) и ДНК и РНК (полинуклеотидах). Указано, что основным признаком жизни – самовоспроизведение, самообновление белковых тел, в основе которых лежит саморепликация, состоящая в удвоении молекулы ДНК с передачей рождающейся клетке генетической информации. Наконец, следует определение: «...жизнь есть форма существования биополимерных тел (систем), способных к саморепликации в условиях постоянного обмена веществом и энергией с окружающей средой».

Второй пример – статья [8], опубликованная в 2010 году, содержит следующее определение.

«Жизнь с точки зрения физики можно определить как результат процесса игры взаимодействий материи, в которой одна её часть приобрела свойство запоминать вероятности появления удач и неудач в предыдущих раундах этой игры, повышая тем самым свой шанс на существование в последующих раундах. Эту часть материи и называют сегодня живой природой».

Удивительно современно в книге Шрёдингера выглядит содержание главы VI «Упорядоченность, неупорядоченность, энтропия» [3, с. 72–78], которая содержит следующие разделы: 56. Упорядоченность, основанная на «упорядоченности»; 57. Живая материя избегает перехода к равновесию; 58. Питание «отрицательной энтропией»; 59. Что такое энтропия? 60. Статистическое значение энтропии; 61. Организация, поддерживаемая извлечением упорядоченности из окружающей среды.

Закончим рассказ об Эрвине Шрёдингере цитатой.

«Хотя Шрёдингер не основал ни одной школы и не собрал вокруг себя последователей, он написал одно из самых вдохновляющих научных произведений XX века – сборник «Что такое жизнь?», куда вошёл цикл его лекций, прочитанных в Тринити-колледже в Дублине в 1943 году. Эта книга убедила целое поколение учёных в том, что физика содержит уникальные возможности для изучения живых существ. Шрёдингер предвидел структурные особенности, выражающиеся в том, что наследственность связана с хромосомами, и вывел современную концепцию генетического кода.

Одна из наиболее выдающихся частей наследия Шрёдингера имеет отношение к его языку, к его способности находить для описания экспериментальных ситуаций яркие образы, которые сразу же подхватывают даже его научные оппоненты. Например, все знают о коте, который носит имя учёного и стал символом загадок в квантовой механике» [5, с. 11].

Пожалуй, изложенное охватывает все основные события в математической биологии до конца Второй мировой войны.

Ситуация меняется с появлением компьютеров. Появляется вычислительная биоматематика [1, с. 15-22].

В 1952 году в университете Манчестера появился компьютер Ferrari Mark I, на котором начал работать Алан Тьюринг, используя его для математического моделирования биологических задач.

Его интересовали две задачи морфогенеза (образования форм):

- 1) как объяснить, почему живые организмы обретаю конечную форму (почему ветви деревьев обретаю именно такую структуру, почему членистоногие состоят как бы из отдельных кусочков, а кольчатые черви – из колец);
- 2) почему на коже некоторых позвоночных есть узоры (полосы у зебр, круглые пятна у леопарда).

Тьюринг предложил первую математическую теорию морфогенеза, используя для анализа формы листьев последовательность Фибоначчи $a_n = a_{n-1} + a_{n-2}$. Если принять первое число Фибоначчи a_1 за 0, a_2 положить равным 1, то последовательность будет такой: 0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144 и т.д. Она описывает количество лепестков цветов, расположение листьев растений и чешуек шишек. Интересно, что если лист соперничает с другими за доступ к солнечному свету, то оптимальное расположение листьев даёт последовательность Фибоначчи. Такая особенность растений получила название филлотаксиса Фибоначчи.

В ставшей классической работе⁴ Тьюринг показал, что периодическое в пространстве и стационарное во времени распределение концентраций может установиться в первоначально однородной системе, где химические реакции сочетаются с диффузией.

1950–1960 годы – время проводимых с помощью компьютеров математических исследований живых существ и жизни в предположении, что растения, животные и микроорганизмы находятся в стационарном состоянии, которое возможно благодаря механизмам саморегуляции или гомеостаза. Изучались линейные системы. Их изучение было связано с уже упоминавшимся системным анализом Карла Людвиг фон Берталанфи (в 1968 году он опубликовал книгу «General system theory: foundations, development, applications»). По Берталанфи, система есть множество реально существующих объектов (частей или элементов системы), связанных и взаимодействующих между собой.

«Важный момент теории систем фон Берталанфи заключается в том, что части системы взаимодействуют между собой, а сами системы являются незамкнутыми и взаимодействуют с окружающей средой. При этом из среды в систему поступает входная информация, результатом обработки или преобразования которой является ответ системы, или выходная информация, поступающая обратно в среду. Такие понятия, как саморегулирование и обратная связь, баланс и гомеостаз, в этой модели возникают естественным образом» [1, с. 24].

Заметим, что эти годы – годы кибернетики. Любопытно упомянуть, что в это же время Джон фон Нейман и Алан Тьюринг писали «Жизнь – это информация».

1970-е годы – годы Ильи Романовича Пригожина, время теории диссипативных структур – систем, непрерывно обменивающихся с окружающей средой и функционирующих благодаря тому, что они далеки от равновесного состояния.

1980–1990 годы – годы изучения неравновесных, нелинейных систем, особенно динамического хаоса в них. Сошлёмся опять на книгу [1, с. 28–29].

«В середине 1980-х учёные объединили нелинейные, хаотические и диссипативные системы в одно целое – сложные системы, изучению которых в биологии уделяется наи-

⁴Turing A.M. Chemical foundations of morphogenesis. // Philos. Trans. Roy. Soc. London. Series B, Biological Sciences. 1952. Vol. 237, № 641, p. 37.

большее внимание. К таким системам относятся, например, муравейники, мозг, иммунная система, клетка, морфогенез и экосистемы».

Появляются и эвристические методы изучения сложных систем, например метод клеточных автоматов.

На этом закончим краткое описание лишь некоторых исторических аспектов математического моделирования живых систем. И вновь уместна цитата.

«Обратите внимание, что не только зарождение, но и последующее развитие этой дисциплины неизменно находилось под большим влиянием преобладающих на этот момент физических интерпретаций жизни... Сегодня одним из самых важных достижений математической биологии являются математические модели, позволяющие проводить с помощью компьютера сложные эксперименты» [1, с. 29].

Поэтому в конце статьи изложены описание и анализ нескольких моделей, которые описывают явления, чрезвычайно важные для человечества, но о которых не часто упоминают в литературе по нелинейной динамике. К ним относятся математическое изучение раковых заболеваний, СПИДа, свиного гриппа и различных эпидемий.

2. Математическое изучение раковых заболеваний [1, с. 58], [5, с. 210]

При заболеваниях раком наблюдается бесконтрольный рост группы клеток, образующих опухоль, которая разрушает близлежащие клетки и ткани. Данное определение подходит и для лейкемии. Раковая опухоль содержит и обычные клетки. Их злокачественная трансформация ведёт к образованию раковых.

«Лечение раковых заболеваний настолько важно, что сегодня существует целая база данных QCDB (от англ. Quantitative Cancer Modeling Data Base – база данных для количественного моделирования рака), предоставляющая доступ к информации об этом заболевании биоматематикам всего мира» [1, с. 58].

Что даёт математика?

- 1) Она помогает выдвигать новые гипотезы о причинах образования опухолей.
- 2) Она позволяет лучше анализировать громадные объёмы накопленных экспериментальных и клинических данных.

Раковые опухоли – сложные системы, в которых раковые клетки взаимодействуют между собой и с другими клетками. В соответствии с этим, предполагается, что опухоль образуется не в результате сбоя в конкретном гене: причина заболевания в том, что имеет место общий сбой взаимодействия между генами.

В книге [1, с. 58] приведена любопытная аналогия.

«Проводя параллель с интернетом, рак можно сравнить с результатом нарушения работы множества компьютеров в сети (DNS – серверов, маршрутизаторов и т.д.), а не с результатом сбоя какого-нибудь конкретного компьютера».

Рост опухолей в предположении ограниченного пространства и питательных веществ (классический пример – рак груди) может быть описан функцией Гомпертца, которая является решением дифференциального уравнения

$$\frac{dy}{dt} = \alpha \ln \left(\frac{K}{y} \right) y,$$

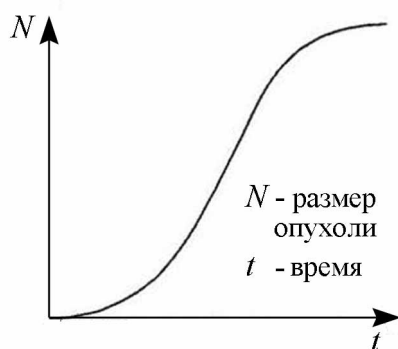


Рис. 1. Кривая Гомпертца, описывающая рост раковой опухоли [1]

модели Мальтуса. Применительно к раковым заболеваниям размер опухоли y описывается выражением

$$y = K e^{\{\ln(\frac{y(0)}{K})\} e^{-\alpha t}},$$

где $y(0)$ — начальный размер опухоли. При лечении $y(0) < K$, в противном случае размер опухоли будет увеличиваться. Функция на графике весьма схожа с логистической функцией (сигмоидой): рост опухоли замедлен в начале и в конце процесса. «Замедление в конце процесса кажется очевидным, если учесть, что по мере роста опухоли клетки, расположенные внутри неё, получают меньше кислорода, отмирают и вызывают некроз ядра опухоли. В результате её размер стабилизируется: рост внешней части уравнивается отмиранием клеток во внутренней части» [1, с. 60].

Первыми применили функцию Гомпертца страховые компании. В чём основная идея этого применения? Смысл её в том, что с увеличением возраста уровень смертности возрастает в геометрической прогрессии.

Гомпертц вывел формулу связи между уровнем смертности R_m и возрастом t в виде:

$$R_m = R_0 e^{\beta t} + A.$$

Слагаемое A отражает воздействие на уровень смертности различных факторов, не связанных с возрастом человека. Величина A может быть снижена благодаря тому, что в развитых странах выросла средняя продолжительность жизни в соответствии с ростом уровня жизни и созданием более здоровой среды. На уменьшение A могут повлиять рост городов, улучшение гигиены, питания и т.п. В то же время параметр β не меняется. За счёт снижения A величина R_m уменьшается, но сердечные и раковые заболевания приводят к тому, что с возрастом R_m увеличивается.

Описанному закону подчиняется и динамика роста высокотехнологических предприятий, например, операторов мобильной связи или фармацевтических компаний. Почему, понятно: сначала затраты на исследования, патенты, рекламу и т.д. превышают доходы от продаж, потом идёт период бурного роста, компания получает прибыль, но далее из-за насыщения рынка продажи падают.

И совсем интересно: «Также функция Гомпертца описывает рост органов эмбрионов и регенерацию хвоста у ящерицы» [1, с. 60].

В 1980-е годы установили, что данная функция не совсем точно описывает рост опухолей малых размеров, потому что в модели не учитывается, например, роль иммунной системы. В этой модели на первом этапе роста опухоли раковые клетки не

где dy/dt — скорость роста опухоли в указанных условиях (размер опухоли может быть выражен через её объём или число клеток), α — параметр способности раковых клеток опухоли к росту, K — максимальный возможный размер опухоли (уже упоминалось, что объёмы ткани, характеризующие опухоль, и количество питательных веществ ограничены). Эта функция была предложена английским математиком Бенджамин Гомпертцем в 1825 году как уточнение

ведут борьбу за доступные ресурсы, поэтому их рост подчиняется экспоненциальному закону Мальтуса. Но при достижении некоторого критического размера имеет место переход к функции Гомпертца.

В книге [9, раздел 5.6, с. 210–219] обсуждается одна из моделей, в которой рассматривается влияние иммунной системы больного на опухоль.

Раковые клетки содержат особые вещества – антигены, которые вызывают резкую иммунную реакцию у больного. Она состоит в том, что производятся клетки-лимфоциты, атакующие и уничтожающие клетки опухоли. Будем следовать переменной работы [9]. Все переменные относятся к размеру популяций клеток: L – свободные лимфоциты на поверхности опухоли; C – опухолевые клетки внутри опухоли и на её поверхности; C_S – опухолевые клетки на поверхности опухоли; $\bar{C}$ – опухолевые клетки на поверхности опухоли, не связанные лимфоцитами; C_f – опухолевые клетки внутри опухоли и на её поверхности, не связанные лимфоцитами.

Из определения следует, что

$$C = C_f - \bar{C} + C_S. \quad (1)$$

Предполагается, что опухоль имеет шарообразную форму и не меняется, поэтому

$$C_S = K_1 C^{2/3}, \quad (2)$$

где $K_1 = \text{const}$, и что взаимодействие опухолевых клеток с лимфоцитами происходит только на поверхности опухоли. Связывание клеток происходит только тогда, когда опухолевая клетка встречается со свободным лимфоцитом. Предполагается, что между количеством свободных и связанных лимфоцитов имеет место соотношение

$$C_S - \bar{C} = K_2 \bar{C} L, \quad (3)$$

где $K_2 = \text{const}$.

Из выражений (1) и (2) имеем:

$$C_f = C - K_1 K_2 L C^{2/3} \frac{1}{1 + K_2 L}, \quad (4)$$

$$\bar{C} = K_1 \frac{C^{2/3}}{1 + K_2 L}. \quad (5)$$

Из этих равенств следует, что L и C можно считать основными переменными модели.

Далее допускается, что величина $(1/L)(dL/dt)$ для популяции лимфоцитов состоит из двух слагаемых: 1) постоянного уровня смертности λ_1 ; 2) уровня стимуляции $\alpha_1 \bar{C} (1 - L/L_M)$. Из последнего выражения 2) следует, что, когда L мало, стимуляция свободных лейкоцитов растёт линейно с увеличением $\bar{C}$. Кроме того, существует максимальный размер популяции L_M , при котором уровень стимуляции равен нулю. Тогда L удовлетворяет уравнению

$$\frac{dL}{dt} = -\lambda_1 L + \alpha_1 \bar{C} L \left(1 - \frac{L}{L_M}\right). \quad (6)$$

Скорость роста опухолевых клеток описывается уравнением

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_2 C_f - \alpha_2 \bar{C} L. \quad (7)$$

Первое слагаемое в (7) описывает рост опухоли, которая не подвергается воздействию лейкоцитов, а второе – учитывает взаимодействие свободных лейкоцитов с опухолевыми клетками на поверхности опухоли. Используя (4) и (5), перепишем (6) и (7) в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda_1 x + \alpha_1 x y^{2/3} \frac{(1 - x/c)}{1 + x}, \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda_2 y - \alpha_2 x y^{2/3} \frac{1}{1 + x}, \end{aligned} \quad (8)$$

где $x = K_2 L$, $c = K_2 L_M$, $y = K_2 C$, $\lambda_1, \lambda_2, \alpha_1, \alpha_2 > 0$ и const. Поскольку x и y – размеры популяций, они должны быть неотрицательными, x не может быть больше c , поскольку $L \leq L_M$.

В [9, с. 212–219] изложены результаты анализа динамики системы уравнений (8). Основной вывод состоит в том, что чаще всего имеет место неконтролируемый рост опухоли.

Как найти области устойчивости?

Предлагается модель с источниками лейкоцитов, которые с постоянной скоростью поступают в систему. В этом случае уравнения (8) переписутся следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda_1 (x - x_0) + \alpha_1 x y^{2/3} \frac{(1 - x/c)}{1 + x}, \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda_2 y - \alpha_2 x y^{2/3} \frac{x}{1 + x}, \end{aligned} \quad (9)$$

где $\lambda_1 x_0$ ($x_0 > 0$) соответствует источнику лимфоцитов. Система уравнений (9) имеет устойчивую неподвижную точку с координатами $(0, x_0)$, соответствующую полной ремиссии опухоли. Один из возможных фазовых портретов изображён на рис. 2, где область устойчивости для точки $(0, x_0)$ заштрихована [9].

3. О математическом моделировании эпидемий СПИДа, свиного гриппа и других заболеваний [1, с. 62–64], [10, § 10]

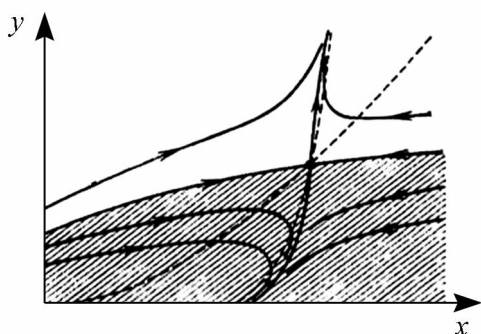


Рис. 2. Один из возможных фазовых портретов системы уравнений (9)

Вирус СПИДа или ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) описал в 1983 году французский исследователь Люк Монтанье. Он представляет собой сферу диаметром 100 нанометров и окружён внешней белковой оболочкой. Его геном образован цепочкой РНК, поэтому вирусологи называют этот вирус ретровирусом. В мире этим вирусом заражены десятки миллионов человек. Большая часть заболевших – жители Африканского континента.

Пандемия свиного гриппа, возбудителем которого является вирус H1N1/09, началась в 2009 году. Геном этого заболевания представляет собой смесь ДНК птиц, свиней и человека, что позволяет вирусу преодолевать межвидовые барьеры. Летом и осенью 2009 года процент смертельных случаев среди заболевших был весьма высоким. Со временем, благодаря использованию противовирусных препаратов, число смертей снизилось.

Существует ряд моделей распространения эпидемий. Рассмотрим самый простой случай, когда заболевание распространяется среди группы восприимчивых индивидуумов, но удаления их из популяции за счёт гибели, выздоровления или изоляции не происходит [см., например, 10]. Такая постановка задачи может оказаться приемлемой для начальных стадий некоторых заболеваний верхних дыхательных путей, так как при таких заболеваниях может пройти много времени, прежде чем источник инфекции будет удалён из популяции. Полагаем также, что рассматриваемая группа индивидуумов достаточно многочисленна, чтобы можно было использовать математический аппарат дифференциального исчисления, но в то же самое время эта группа компактно сосредоточена в некоторой области, так что пространственными аспектами распространения эпидемии можно пренебречь.

Пусть имеется n индивидуумов, восприимчивых к данному заболеванию, а в момент времени $t = 0$ в группу попадает один «источник инфекции». Рассмотрим равномерно перемешанную группу, состоящую из $(n + 1)$ индивидуумов. Пусть в момент времени t в этой группе имеется x восприимчивых индивидов и y источников инфекции, то есть

$$x + y = n + 1.$$

Разумно предположить, что среднее число новых случаев заболевания, появляющихся в интервале dt , будет пропорционально как числу источников инфекции, так и числу восприимчивых индивидуумов. Если частота контактов между членами этой группы равна β , то среднее число новых случаев заболевания, появляющихся в интервале dt , будет равно $\beta xydt$, то есть

$$dx = -\beta xydt.$$

Знак минус в правой части уравнения указывает на то, что число восприимчивых индивидуумов x уменьшается за интервал времени dt на величину $\beta xydt$. Если ввести безразмерное время $\tau = \beta t$, то эволюционное уравнение примет вид

$$\frac{dx}{d\tau} = -x(n - x + 1)$$

при начальном условии

$$\tau = 0, \quad x = n.$$

При построении данной модели предполагается, что зараженный индивидуум становится заразным для остальных восприимчивых индивидуумов сразу после того, как он сам заразится, то есть что латентный период равен нулю.

Решением полученного уравнения является зависимость

$$x(\tau) = \frac{(n + 1)n}{n + e^{(n+1)\tau}}.$$

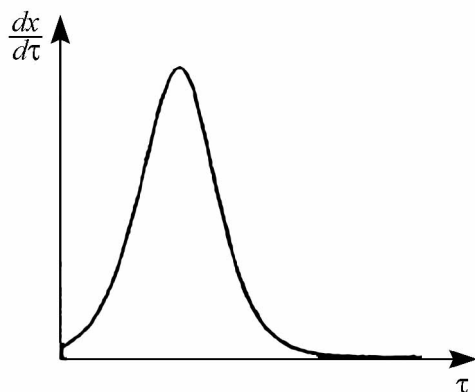


Рис. 3. Эпидемическая кривая

На практике во время эпидемии регистрируется обычно число новых случаев заболевания, появляющихся за сутки или за неделю, а не общее число заболевших. Поэтому более удобно рассматривать динамику нарастания числа новых случаев, описываемую так называемой «эпидемической кривой». Соответствующее ей уравнение имеет вид

$$\frac{dy}{d\tau} = -\frac{dx}{d\tau} = x(n - x + 1) = \frac{n(n+1)^2 e^{(n+1)\tau}}{(n + e^{(n+1)\tau})^2}.$$

Это симметричная одновершинная кривая с одним максимумом. Таким образом, получено характерное свойство эпидемий: число новых случаев заболевания сначала быстро возрастает, в какой-то момент времени достигает максимума, а затем уменьшается до нуля. Такая форма эпидемической кривой является чисто математическим следствием принятого допущения о том, что среднее число новых случаев пропорционально как числу восприимчивых индивидуумов, так и числу источников инфекции (рис. 3) [11, с. 344].

Любопытно обратить внимание на то, что даже, казалось бы, такая простая модель даёт очень хорошее соответствие реальным статистическим данным (рис. 4), описывающим такой глобальный процесс, как распространение заболевания СПИД по территории США [11, с. 344].

В книге [10] описаны и другие модели эпидемий. В частности модель, в которой заражённые индивидуумы могут удаляться из коллектива. Если число восприимчивых к заболеванию индивидуумов непрерывно пополняется с заданной скоростью, то приходим к модели повторяющихся эпидемий.

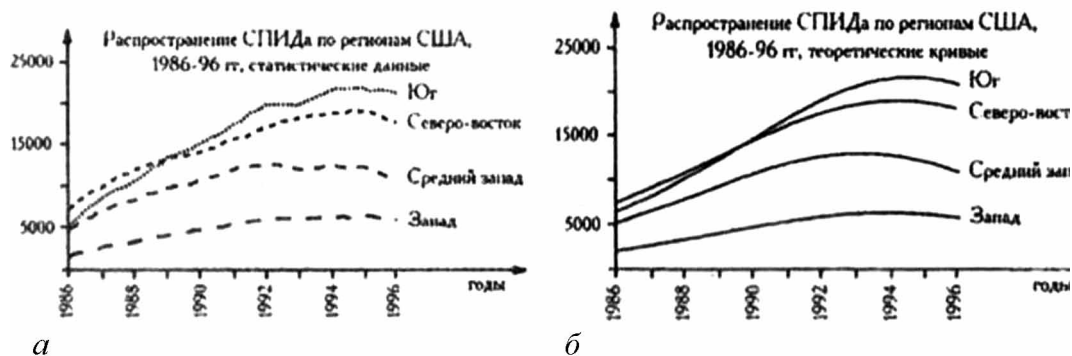


Рис. 4. Эпидемические кривые распространения эпидемии СПИДа по регионам США: *a* – реальные статистические данные (по материалам the Centers for Disease Control and Prevention. URL: <http://thebody.com/cdc/cdcpage.html>); *б* – аналитические эпидемиологические кривые $dy/d\tau$, построенные в соответствующих размерных единицах

Закончим часть статьи о моделях цитатой.

«В настоящее время благодаря использованию компьютерного моделирования можно оценить распространение эпидемии (например, сезонного гриппа), что позволяет органам здравоохранения формировать календарь вакцинации населения» [1, с. 64].

Работа выполнена при государственной поддержке ведущих научных школ России, грант НШ-828.2014.2 и при поддержке гранта РФФИ № 13-02-01209.

Библиографический список

1. *Лаос-Бельтра Р.* Математика жизни. Численные модели в биологии и экологии // Мир математики: в 40 т., т. 28 / Пер. с исп. М.: Де Агостини, 2014. 160 с.
2. *Рашиевски Н.* Некоторые медицинские аспекты математической биологии / Пер. с англ. под редакцией и с предисловием академика В.В. Парина. М.: Медицина, 1966. 243 с.
3. *Шрёдингер Э.* Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки. Ижевск: Ижевская республиканская типография, 1999. 96 с.
4. *Хоффман Д.* Эрвин Шрёдингер / Пер. с нем. М.: Мир, 1987. 96 с.
5. Наука. Величайшие теории: выпуск 5: На волне Вселенной. Шрёдингер. Квантовые парадоксы / Пер. с фр. М.: Де Агостини, 2015. 168 с.
6. *Реутов В.П., Шехтер А.Н.* Как в XX веке физики, химики и биологи отвечали на вопрос: «что есть жизнь?» // УФН. 2010. Т. 180. С. 393.
7. *Гольдманский В.* Возникновение жизни с точки зрения физики // Коммунист. 1986. № 1. С. 86.
8. *Иваницкий Г.Р.* XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // УФН. 2010. Т. 180. С. 337.
9. *Эрроусмит Д., Плейс К.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. Качественная теория с приложениями. М.: Мир, 1986. 243 с.
10. *Трубецков Д.И.* Введение в синергетику. Хаос и структуры. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2014. 240 с.
11. Моделирование нелинейной динамики глобальных процессов / Под ред. И.В. Ильина, Д.И. Трубецкова. М.: Изд-во Московского университета, 2010. 412 с.

References

1. Mir matematiki: v 40 t., t. 28, *Rafael Laos-Bel'tra*. Matematika zhizni. Chislennye modeli v biologii i ekologii / per. s isp. M.: DeAgostini, 2014. 160 s. (In Russian).
2. *Rashevsky N.* Some Medical Aspects of Mathematical Biology. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1964.
3. *Schrödinger E.* What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge: University Press, 1944.
4. *Hoffman D.* Erwin Schrödinger. Leipzig, 1984.
5. Nauka. Velichaishie teorii: vipusk 5: Na volne Vselennoi. Shrodinger. Kvantovie paradoksi / per. s fr. M.: DeAgostini, 2015. 168 s. (In Russian).

6. Reutov V.P., Schechter A.N. // Physics–Uspekhi. 2010. Vol. 53, № 4. P. 377.
7. Goldanskii V. // Kommunist. 1986. № 1. S. 86. (In Russian)
8. Ivanitskii G.R. // Physics–Uspekhi. 2010. Vol. 53, № 4. P. 327.
9. Arrowsmith D.K., Place C.M. Ordinary Differential Equations: A Qualitative Approach with Applications. Chapman and Hall, 1982.
10. Trubetskov D.I. Vvedenie v Cinergeticu. Haos i Ctruktury. M.: Knizhyi Dom «LIBROKOM», 2014. 240 s. (In Russian)
11. Modelirovanie nelineinoi dinamiki globalnih processov / Red. I.V. Il'in, D.I. Trubetskov. M.: Izdatelstvo Moskovskogo universiteta, 2010. 412 s. (In Russian).

Поступила в редакцию 12.05.2015

MATHEMATICAL MODELLING OF BIOLOGICAL SYSTEMS

Some historical aspects and particular problems

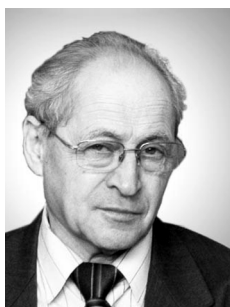
D. I. Trubetskov

Saratov State University

National Research Nuclear University MEPhI

The characters of the article are Nicolas Rashevsky, Karl Ludwig von Bertalanffy and Erwin Schrödinger. The events connected to their scientific research in the sphere of Mathematical Biology take place up to the end of the World War II. The biggest part of the article focuses attention on Erwin Schrödinger's book «What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell». This book is known by many, but not many people read it. The article describes briefly the further way of Mathematical Biology development, connected to the invention of computers. Also the simplest models of cancer and epidemics are discussed in the article.

Keywords: Mathematical modeling, Mathematical Biology, history, Rashevsky, Ludwig von Bertalanffy, Schrödinger, epidemic, cancer.



Трубецков Дмитрий Иванович – родился в Саратове (1938). Окончил физический факультет Саратовского государственного университета (1960). Защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата (1965) и доктора физико-математических наук в СГУ (1978) в области радиофизики. Заведующий кафедрой электроники, колебаний и волн факультета нелинейных процессов СГУ, профессор кафедры прикладной математики НИЯУ МИФИ, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Президента РФ в области образования. Научный руководитель Лицея прикладных наук и факультета нелинейных процессов СГУ. Область научных интересов: вакуумная электроника и микроэлектроника сверхвысоких частот, теория колебаний и волн, нелинейная динамика, история науки. Автор более двадцати учебных пособий и монографий, а также более двухсот статей в периодической печати.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
 Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
 115409 Москва, Каширское шоссе, 31
 Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
 E-mail: dtrubetskov@yahoo.com