

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА

Н. М. Кізілова

ОСНОВИ БІОМЕХАНІКИ

**Конспект лекцій для студентів
спеціальності «Прикладна математика»**

У 4 частинах

Частина 1. ЗАГАЛЬНА І МОЛЕКУЛЯРНА БІОМЕХАНІКА

Електронний ресурс

Харків – 2024

УДК: 521+612.76
К 38

Рецензенти:

К. М. Музика – доктор технічних наук, професор кафедри біомедичної інженерії Харківського національного технічного університету радіоелектроніки;

В. П. Берест – доктор фізико-математичних наук, доцент, завідувач кафедри молекулярної і медичної біофізики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

*Затверджено до розміщення в мережі Інтернет рішенням Науково-методичної ради
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
(протокол № 9 від 18 червня 2024 року)*

Кізілова Н. М.

К 38 Основи біомеханіки : конспект лекцій для студентів спеціальності «Прикладна математика». У 4 частинах. Ч. 1. Загальна і молекулярна біомеханіка [Електронний ресурс] / Н. М. Кізілова. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2024. – (PDF 104 с.)

Представлені основні поняття, підходи, математичні моделі і методи загальної біомеханіки. Наведені результати вимірювань механічних властивостей, а також відповідні реологічні моделі. Обговорюються дискретні і континуальні моделі біологічних систем.

Для студентів математичних та фізичних факультетів, які вивчають сучасну біомеханіку, цікавляться практичними застосуваннями математичних моделей і підходів сучасної біомеханіки.

УДК 521+612.76

© Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна, 2024
© Кізілова Н. М., 2024

Електронне навчальне видання комбінованого використання
Можна використовувати в локальному та мережному режимі

Кізілова Наталія Миколаївна

ОСНОВИ БІОМЕХАНІКИ

**Конспект лекцій для студентів
спеціальності «Прикладна математика»**

У 4 частинах

Частина 1. ЗАГАЛЬНА І МОЛЕКУЛЯРНА БІОМЕХАНІКА

В авторській редакції

Підписано до розміщення 18.06.2024. Гарнітура Times New Roman.
Ум. друк. арк. 4.62. Обсяг 5,917 Мб. Зам. № 174/24.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.2009
Видавництво ХНУ імені В. Н. Каразіна

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1. Загальні питання біомеханіки.....	5
1.1. Предмет, об'єкт дослідження, методи і задачі біомеханіки.....	5
1.2. Історія біомеханіки.....	7
1.3. Одиниці вимірювань. Формула розмірностей.....	14
2. Подібність біологічних систем.....	18
2.1. Алометрия і проблеми скейлінгу (skaling).....	19
2.2. Безрозмірні параметри біомеханіки.....	21
2.3. Геометрична подібність в біомеханіці.....	22
3. Елементи біологічної термодинаміки.....	26
3.1. Основні поняття термодинаміки.....	26
3.2. Засади термодинаміки і біомеханіка.....	26
3.2.1. Нульовий закон ТД.....	26
3.2.2. Перший закон ТД.....	27
3.2.3. Історичні відомості.....	27
3.2.4. Другий закон ТД.....	34
3.2.5. Третій закон ТД.....	40
3.3. Термодинамічні потенціали.....	40
3.4. Системи зі змінним числом частинок.....	41
3.5. ТД відкритих систем.....	42
3.6. Ентропія.....	45
3.6.1. Ентропія і інформація.....	45
3.6.2. Ентропія динамічної системи.....	48
3.6.3. Апроксимаційна ентропія (ApEn).....	49
3.7. Теплопродукція і теплоперенос в біосистемах.....	51
3.8. Термодинаміка і еволюція.....	61
3.9. Нерівноважна термодинаміка біологічних систем і процесів.....	62
4. Мікромеханіка.....	66
4.1. Молекулярна біомеханіка.....	66
4.2. Метод динаміки частинок в біомеханіці.....	68
4.3. Молекули і молекулярні структури.....	71
4.3.1. Внутрішньоклітинні структури.....	72
4.3.2. Позаклітинні структури.....	72
4.4. Експериментальні методи молекулярної біомеханіки.....	73
5. Біомеханіка клітини.....	75
5.1. Типи клітин і їх компоненти.....	75
5.2. Експериментальні методи біомеханіки клітин.....	80
5.3. Біомеханіка клітинної мембрани.....	86
5.3.1. Механічні властивості мембран.....	89
5.3.2. Масообмін крізь мембрану.....	90
5.4. Локомоції і рух клітин.....	94
Література.....	104

ВСТУП

Біомеханіка вивчає механічні властивості організмів людини, тварин і рослин, їх органів, тканин і клітин, а також особливості механічних і пов'язаних з ними біохімічних, біофізичних, фізіологічних процесів на всіх рівнях організації живої матерії. Біомеханіка має довгу історію від науки спостережної і описової до сучасної біомеханіки, яка стала невід'ємною частиною як медично-біологічних, так і інженерних, спортивних та інших прикладних наук. Біомеханіка описує механічну будову клітин, тканин, органів і організмів як складних структур з системами контролю і управління з боку нервової і гуморальної систем, локальної біохімічної регуляції за рахунок активації відповідних процесів, таких як скорочення м'язів і інших волокон, накачування або викачування рідини, збільшення чи зменшення тиску та ін. Поведінка біомеханічних систем описується складними математичними моделями, розробка та аналіз яких вимагають глибоких знань в галузі фізикоматематичних наук. Наукові дослідження в області біомеханіки відносяться до медичних, біологічних, технічних, спортивних, педагогічних та фізикоматематичних наук.

Метою даного методичного видання є формулювання найбільш загальних положень сучасної біомеханіки, основні розділи, моделі і методи загальної біомеханіки. Особлива увага приділяється підходам загальної біомеханіки – аналізу геометричної і фізичної подібності і їх безрозмірних критеріїв, математичним моделям біомеханічних процесів і систем, а також багатьох інших сучасних прикладних задач, які потребують математичного моделювання, обробки даних вимірювань, розв'язання і дослідження властивостей розв'язків систем звичайних диференціальних рівнянь або систем диференціальних рівнянь в частинних похідних із використанням підходів і методів сучасної математики і механіки.

1. Загальні питання біомеханіки

1.1. Предмет, об'єкт дослідження, методи і задачі біомеханіки

Біомеханіка – це розділ природничих наук, що вивчає і описує на основі моделей і методів сучасної механіки властивості і механічні процеси, що протікають в біологічних системах (БС) різних рівнів організації [1,2].

Сучасна механіка – це розділ фізики, що вивчає рух матеріальних тіл і їх взаємодії, обумовлені рухом, на основі законів класичної механіки і термодинаміки, з урахуванням магнітних, електричних і ін. властивостей тіл, їх складної мікроструктури, що протікають хімічних реакцій і т.п. Механіка вивчає ті взаємодії тіл, результатом яких є зміна швидкостей руху БС або їх деформація.

Біосистеми – це будь-які біологічні організми, їх органи, тканини, окремі клітини і їх органи, які розглядаються як складні ієрархічні системи, що складаються з води, органічних і неорганічних компонент і проявляють не тільки пасивні механічні властивості на зовнішні впливи, але і складні активні реакції в вигляді механічних напруги, руху та ін., що веде до зміни і фізіологічних властивостей і процесів в них. У БС будь-якого рівня організації протікає безліч взаємопов'язаних механічних процесів, які виражаються у вигляді течій біологічних рідин, деформацій і руху структур і підсистем на нано-, мікро- і макроскопічному рівнях [3].

Ієрархія об'єктів дослідження:

- 1) **біологічні макромолекули**, ММ (вивчає як деформуються ММ, реологічні властивості розчинів ММ і т.д.);
- 2) **клітини** (механічні властивості і масоперенос через мембрани; механічні властивості і роль цитоскелету; підтримання та зміна форми клітини; механічні аспекти клітинної рухливості; ділення і зростання клітин; поведінка клітин в зовнішніх полях; пухлинні клітини; клітини у суспензії та культурі);
- 3) **кров** (фізико-механічні властивості плазми; макрореологічні властивості; мікрореологічні властивості; масоперенос в крові; седиментація клітин крові; акустичні і оптичні властивості; електричні і магнітні властивості; згортання крові і механічні властивості згустку; гемоліз);
- 4) **інші біологічні рідини** (лімфа, ліквор, інтерстиціальна рідина, виділення залоз, рідини в дихальних шляхах, синовіальна рідина);
- 5) **м'які тканини** тварин і людини (стінки кровоносних судин, тканини дихальних шляхів, паренхіма легені, головний мозок, шкіра, сухожилля, суглобовий хрящ); м'язова тканина (скелетні м'язи, електроміографія; серцевий м'яз; гладкі м'язи; феноменологічні моделі; принципи управління);
- 6) **тверді тканини** тварин і людини (кісткова тканина – деформування, електромеханічні властивості; тканини зуба);

- 7) **тканини новоутворень** (особливо механічних, електричних і транспортних властивостей);
- 8) **тканини рослин** (фізико-механічні властивості, механізми масопереносу, зростання і розвиток);
- 9) **механіка кровообігу** (рух крові у великих артеріях; мікроциркуляція; капіляри; венозний русло; мале коло кровообігу; серце і клапани; органний кровотік; судинні патології);
- 10) **механіка дихання** (аеродинаміка дихальних шляхів; механіка плевральної порожнини; роботи дихальних м'язів; осадження частинок і мукоциліарний транспорт; звукоутворення і мова);
- 11) **травний тракт** і система мочевиновиведення (перистальтичний транспорт; механіка ротової порожнини і стравоходу; механіка роботи шлунка і кишківнику; механіка руху сечі);
- 12) **опорно-руховий апарат** (механічні аспекти будови; локомоторним м'язи; механіка суглоба);
- 13) **органи чуття** (органи зору, слуху, рівноваги, дотику, смаку, нюху, терморцепція);
- 14) **органи рослин** (коріння, провідні шляхи, транспорт води і асимілянтів; листя і механіка газообміну опорні структури і міцність рослин; рухливість рослин; способи розсіювання насіння; теплообмін);
- 15) **рух тварин** (плавання; політ; пересування по поверхні землі і дна; лазіння і стрибання по деревах; риття ходів і нір; вимерлі тварини);
- 16) **рух людини** (ходьба; біг; трудові руху; спортивні руху; регуляція пози і рухів);
- 17) **рух в колективах** (таксиси одноклітинних організмів; зграї птахів; міграція і поведінка популяцій; натовп і транспортні потоки);
- 18) **реакції організмів** (біомеханіка реакцій на зовнішні впливи; біомеханічні методи в психології);
- 19) **взаємодія організму і середовища** проживання (приспосувальні реакції; гнізда і нори; масовий і енергетичний баланс; екосистеми);
- 20) **індивідуальний розвиток** (алометрія, біологічна подібність; зростання, морфогенез; оптимальність біосистем);
- 21) **електромагнітна біомеханіка** (електричні і магнітні властивості БС; реакції БС на електромагнітні поля (ЕМП); механізми чутливості БС до ЕМП).

Біомеханіка розвивається на стику:

- 1) **сучасної механіки** (класична механіка, термодинаміка, механіка суцільних середовищ, механіка намагнічуються і поляризуються середовищ);
- 2) **математичних наук** (з залученням теорії оптимальних процесів, теорії систем, математичного моделювання, теорії управління, чисельних методів розрахунків і обробки даних);

3) біологічних, медичних і спортивних наук.

Отримані результати використовуються для:

- 1) подальшого розвитку біології, медицини, механіки;
- 2) розробки способів впливу на організм (профілактика, лікування);
- 3) для створення замінників тканин, протезів органів;
- 4) розробки методів аналізу та корекції природних, трудових і спортивних рухів людини;
- 5) розробки методів захисту людини від несприятливих факторів (вібрація, електромагнітні поля);
- 6) удосконалення старих і розробки нових діагностичних методик.

Приклади механічних процесів в біосистемах:

- 1) статистичні і динамічні дії на тверді і м'які тканини (напруження, деформації, міцність);
- 2) течії біологічних рідин;
- 3) рух повітря в дихальних шляхах;
- 4) дія електромагнітних полів на біосистеми, які здатні намагнічуватися і поляризуватися.

1.2. Історія біомеханіки

Механічні методи діагностики захворювань і лікування рухових ушкоджень були відомі ще до н.е. У знаменитому єгипетському папірусі The Edwin Smith Surgical Papyrus, 1500 років до н.е. (неповна копія тексту, датованого 2686-2181 рр. до н.е., автором якого вважається засновник єгипетської медицини Імхотеп) описані різні випадки рухових пошкоджень і способи їх лікування шляхом механічної дії; описані череп, мозок, спинномозкова рідина та внутрішньочерепні пульсації. У стародавньому Китаї (трактат "Хуан-Ді ней-цзин", ~ 2700 років до н.е.) і Тибеті (трактат "Чжуд-ши", ~ V ст.) удосконалювалися методи діагностики захворювань шляхом підтискання поверхнево розташованих артерій – пульсова діагностика, – яка практикується і в наші дні як в східній, так і в західній медицині [1,2].

Батько сучасної медицини давньогрецький лікар **Гіпократ** (V–IV ст. до н.е.) запропонував методи лікування пошкоджень опорно-рухової системи за допомогою тугих пов'язок, витягнення, фіксації. Мабуть, уже в той час з'явилися перші вдосконалені протези кінцівок, які служили для виконання окремих функцій. У **Плінія Старшого** (I ст. До н.е.) є згадка про римського командувача, якому після отриманої рани була ампутована права рука і замінена залізним протезом, яким він міг утримувати щит і брати участь в битвах.

«Батько всіх наук» давньогрецький філософ **Аристотель** (IV ст до н.е.) вперше описав різні органи, аорту і кровоносні судини тварин, проводив аналіз рухів (політ, плавання, ходьба). Він опублікував не тільки

манускрипти "Механіка" (Mechanica), "Фізика" (Physica), але й перші біомеханічні замітки "Про частини тварин" (De partibus animalium), "Про рух тварин" (De motu animalium), і "Про дихання" (De spiritu).

Геніальний італійський живописець, скульптор, архітектор, інженер **Леонардо да Вінчі** (1452–1519) виконав перші дослідження з біомеханіки. Він сформулював підхід, згідно з яким досвід має вирішальне значення в пізнанні природи, і досліджував рухи людини, перенесення важких предметів, політ птахів, роботу серцевих клапанів, протягом рослинного соку. У польоті птахів він виділив махаючий політ і ширяння, і намагався пояснити появу сил, які підтримують політ птахів при змаху крил через ущільнення повітря. Птицю він розглядає як «діючий за математичними законами інструмент». Да Вінчі вперше ввів поняття опору повітря або рідини спробам руху тіл в них. На думку творця терміна «біомеханіка» відомого актора і режисера **В.Е. Мейєрхольда**, Леонардо да Вінчі поставив «вивчення книги про початки механіки як роботу, яка є необхідно попередньою дослідженням законів переміщення тіл або інших рухомих частин людини і тварин ...».

Батько сучасної механіки італійський натураліст **Галілео Галілей** (1564–1642) сформулював закони інерції, вільного падіння, руху по похилій площині і коливання математичного маятника. Він вивчав рухи тварин і запропонував довжину нитки L математичного маятника в якості міри частоти пульсу людини або тварини. Він поступово змінював довжину нитки, поки період коливань T не збігався з періодом пульсу. Відповідно до відомої тепер формули математичного маятника довжина $L = gT^2 / 4\pi^2$, де g – прискорення вільного падіння, і є кількісною мірою частоти пульсу.

Французький математик, фізик, філософ і фізіолог **Рене Декарт** (1596–1650) був першим, хто запропонував механічну модель живого організму за аналогією зі складним годинниковим механізмом, але з урахуванням управління з боку нервової системи. Його трактування фізіологічної теорії на основі законів механіки була новою для того часу. Декарт також вивчав роботу ока як оптичної системи. У 1648 р. вийшов його трактат "Опис людського тіла. Про утворення тварин", в якому описувалися скорочення серця, рух крові по артеріях, живлення тканин, які він власноруч досліджував кількісно в ряді експериментів на дрібних тваринах і розрахував обсяг ударного викиду серця для ряду тварин.

Перший систематизований працю «Про рух тварин» в 2-х тт. (1680–1681 рр.) був підготовлений італійським натуралістом **Дж.А. Бореллі** (1608–1679), якого вважають учнем Галілея. У цій праці найрізноманітніші рухи людини і тварин (політ, плавання, стрибок, присідання, підйом і перенесення вантажів) проаналізовані на основі діючих сил і законів механіки (Рис.1, б), розглянуті функції скелета, м'язів, механічні аспекти дихання і м'язового скорочення.

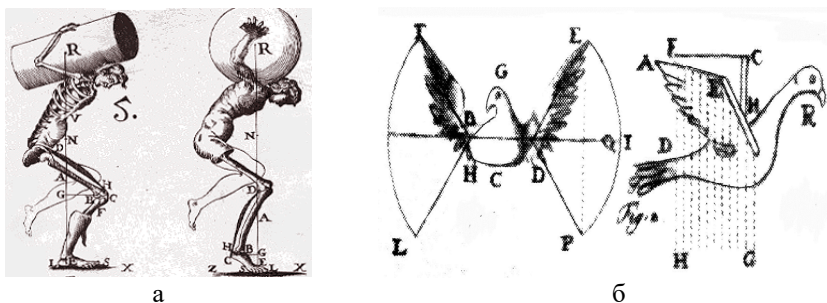


Рис.1. Аналіз переносу вантажу людиною (а) і політ птахів (б) із праці Дж.А. Бореллі.

Нідерландський натураліст **Антоні Ван Левенгук** (1632–1723) став основоположником наукового мікроскопії. За допомогою створених ним мікроскопів зі збільшенням в 150–300 разів він вперше спостерігав рух і деформації клітин рослин, тварин і мікроорганізмів. Він перший звернув увагу на зміну форми і пружних властивостей еритроцитів під час і після хвороби, відкрив війка і джгутики як органи руху клітин.

Англійський хімік і ботанік **Стівен Хейлс** (1677–1761) вперше виміряв тиск крові в артеріях різних тварин, помістивши трубку манометра в артерію і вимірявши висоту стовпа крові, що піднялася по трубці. За результатами вимірювань об'єму викиду крові з серця і площини перетину судин Хейлс вперше розраховував швидкість руху крові в артеріях і капілярах.

Англійський механік і астроном **Ісаак Ньютон** (1643–1727) сформулював основи динаміки, закон всесвітнього тяжіння, закон тертя у в'язких рідинах, і заклав основи небесної механіки. У його праці «Математичні початки натуральної філософії» (1686–1687) були вперше на математичній основі розглянуті задачі динаміки, сформульований закон тяжіння як універсальний принцип взаємодії тел. У «Лекціях з оптики» (1729) Ньютон писав, що оптику і механіку слід відносити до математичної науки, «оскільки вони викладаються математичним міркуванням».

Англійський натураліст **Роберт Гук** (1635–1703) досліджував пружні властивості тіл і відкрив закон пружності механіки деформованого тіла. Він удосконалив мікроскоп і, досліджуючи клітинну структуру тканин, ввів поняття клітини як найменшої одиниці будови живого. Йому належать дослідження роботи легенів і значення розчиненого у воді повітря для дихання риб. Свої дослідження механічної будови тканин рослин Гук виклав в трактаті «Мікрографія» (1665г.).

Великий математик, механік, фізик і астроном **Леонард Ейлер** (1707–1783) є основоположником теоретичної гідромеханіки, розробка якої була пов'язана з інтересом Ейлера до математичного дослідження руху крові по артеріях як періодичної течії рідини по еластичній трубці (1742). Результати

досліджень Ейлер направив на конкурс, оголошений Діжонською Академією наук, де вона згодом була удостоєна премії. В результаті цього інтересу до течії крові по артеріях Ейлером була сформульована система диференціальних рівнянь руху невязкої рідини (рівняння Ейлера, 1750) [4].

Діяльність Ейлера в Петербурзькій Академії наук (1727–1741, 1766–1783) протікала в тісному співробітництві з його колегою видатним механіком *Даніілом Бернуллі* (1700–1782), який вперше сформулював закони механіки рідини і газу (закони Бернуллі) і опублікував першу в історії науки працю з гідродинаміки («Гідродинаміка, або записки про сили і рухи рідин», 1738 р.). Бернуллі також займався дослідженнями механіки дихання, м'язового і серцевого скорочення. У першому томі «Commentarii» Петербурзької АН була опублікована його робота «Нова спроба теорії м'язового руху», в якій Бернуллі призводить детальні дані вимірювань на м'язах, що скорочуються, а в заключній частині роботи отримує диференціальне рівняння, яке описує м'язове скорочення, і доводить теорему про тип кривої, яка описує форму м'язу в стані скорочення.

Французький лікар і фізик *Жан Марі Пуазейль* (1799–1869) експериментально встановив закон руху крові по артерії або трубці (закон Пуазейля) $Q \equiv v \cdot S \sim d^4$, де Q і v – об'ємна витрата і поздовжня швидкість рідини, d і S – діаметр і площа перетину трубки. Йому належать фундаментальні праці з реології крові, фізіології кровообігу і дихання. У 1828 р. він вперше виконав безкровне вимірювання артеріального тиску за допомогою ртутного манометра. Роботи Ейлера і Пуазейля поклали початок сучасної гідромеханіки кровообігу.

У 1881 р австрійський лікар *С. Бауш* (1881) провів перше непряме (безкровне) вимірювання систолічного артеріального тиску за величиною сили, яку треба було докласти ззовні за допомогою заповненої рідиною гумової сумки, яка перетискає руку аж до зникнення пульсу радіальної артерії. У 1896 р. італійський лікар *С. Ріва-Рочі* (1863–1937) запропонував пережимати плечову артерію за допомогою спеціальної манжети, яка рівномірно накачувалася повітрям і була з'єднана з ртутним манометром. У 1905 р. російський лікар *Н.С.Коротков* (1874–1920) прослухав за допомогою стетоскопа звуки, які з'являються після розправлення стінки артерії, що до того була перетиснута манжетою. Цей метод досі є золотим стандартом в медицині, на якому тестують нові методи вимірювання тиску крові [4,5].

Англійський фізик *Томас Юнг* (1773–1829), один з творців хвильової теорії світла, займався фундаментальними дослідженнями в області біомеханіки. Він розробив теорію кольорового зору, вивчав механіку речутворення. Юнг вперше показав, що мова людини і голоси тварин являють собою звукові коливання, які генеруються голосовим апаратом і залежать від еластичності його тканин. Він побудував історично першу

модель артеріального русла у вигляді бінарного дерева (1808), отримав формулу для швидкості хвиль, що поширюються в рідинах і пружних тканинах (хвилі, або моди, Юнга).

Німецький фізик, фізіолог, психолог **Герман Гельмгольц** (1821–1894) вніс істотний внесок в механіку, термодинаміку, оптику, акустику, електродинаміку, фізіологію і медицину. У механіці він заклав основи теорії вихрових рухів рідини, в термодинаміці розробив теорію хімічних процесів і ввів поняття вільної енергії, в електродинаміці висунув ідею атомарної природи електрики, провів основоположні дослідження процесів в коливальному контурі. У своїй роботі «Про збереження сили» (1847) він вперше сформулював в математичній формі і обґрунтував універсальність закону збереження енергії. Гельмгольц досліджував процес м'язового скорочення, вперше виявив і провів вимірювання теплопродукції в м'язах при скороченні (1845–1847), і показав, що тепло виробництво в м'язах є важливою компонентою енергетичного обміну організму. Досліджуючи механіку слуху, він побудував модель вуха, яка дозволила досліджувати вплив звукових хвиль на слуховий апарат, розробив теорію сприйняття звуків (резонансна теорія слуху) і винайшов акустичну коливальну систему – резонатор Гельмгольца. За допомогою винайдених ними приладів для дослідження очного дна (офтальмоскоп, 1850), для вимірювання кривизни рогівки (офтальмометр, 1851) і кривизни кришталика (факоскоп) він провів перші кількісні дослідження елементів оптичної системи ока. Гельмгольц також вперше виміряв швидкість поширення збудження по нервовій системі (1850). У 1860 р. він дослідив форму хвильового рівняння, яка відповідає проблемі власних значень для оператора Лапласа і називається тепер рівнянням Гельмгольца. Це рівняння має важливе значення при вирішенні прикладних задач (поширення хвиль, дифузійних фронтів та ін.), у тому числі в механіці кровообігу, дифузійних процесах в клітинах і тканинах, акустиці вуха, генерації мови, експериментальних дослідженнях реології біоматеріалів.

Французький фізіолог **Е.-Ж. Марей** (1830–1904) був піонером методу графічної реєстрації фізіологічних сигналів на смуги паперової стрічки, намотаної на барабан, що обертається, за допомогою самописця (Рис.2а). Він сконструював сфігмограф, кардіограф, міограф, хронограф, і виконав з їх допомогою численні дослідження. Його графічний метод реєстрації використовується і в сучасній аналоговій медичній техніці. При аналізі кінематики рухів Марей виконував на одній і тій же фотоплівці ряд послідовних знімків людини, екіпірованої в темний костюм з нанесеними на нього контрастними мітками («чорна людина Марей», Рис.2б). Ці координати служили для детального аналізу біомеханіки рухів здорових випробовуваних і пацієнтів з різними захворюваннями. Результати проведених досліджень

були опубліковані в його широко відомій праці «Animal mechanism: a treatise on terrestrial and aerial locomotion» (1874).

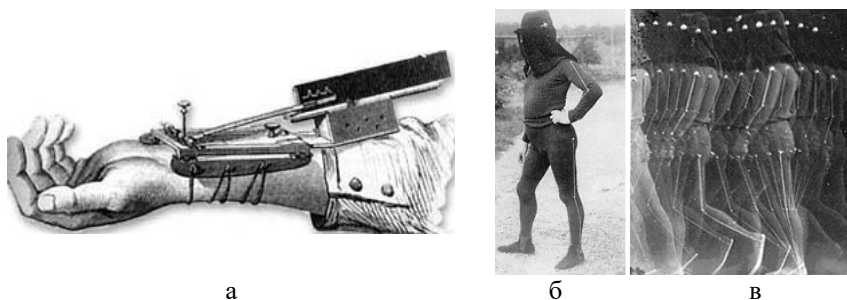


Рис.2. Сфігмограф (а), «людина в чорному» (б) Е.Марей і циклограми міток (в).

Марей виготовив прообраз фоторушниці; виконані ним серії знімків польоту птахів з експозицією $1/72$ с (1880) показали, що форма крила змінюється в залежності від швидкості польоту і опору повітря. Ці результати пробудили інтерес Марей до досліджень біоаеродинаміки польоту. Він побудував аеродинамічну трубу для дослідження впливу швидкості потоку, що набігає, на крило птахів при різних кутах атаки. У своїй трубі Марей також виконав перші в історії фотографії турбулентних течій повітря, що зробило також величезний вплив на розвиток механіки і фізики. У 1881 р. він опублікував велику працю, в якій продемонстрував різні криві пульсу, зареєстровані у хворих і здорових випробовуваних, показав наявність ретроградного (зворотного) кровотоку в стегнової артерії, і багато інших цікавих експериментальних даних з біомеханіки кровообігу [4,5].

XIX–XX ст. були ознаменовані колосальними успіхами в розвитку біологічної термодинаміки, механіки кровообігу, опорно-рухової системи, м'язового скорочення як самостійних розділів біомеханіки.

Німецький фізіолог **А. Фік** (1829–1901) досліджував механіку і термодинаміку м'язового скорочення. Йому також належать класичні роботи по дифузії домішок в ідеальних розчинах. Фік удосконалив прилади для дослідження пружних властивостей м'язів, міографію і міотермію, експериментально показав виконання закону збереження енергії для м'язу, який скорочується, і ввів поняття ізометричного і ізотонічного скорочення м'язів. У своїх дослідженнях фізіології кровообігу він сформулював принцип, який ліг в основу методів дослідження хвилинного об'єму серця (метод Фіка).

Англійський фізіолог **А. Хілл** (1886–1977) досліджував теплопродукцію в м'язах і хімічні зміни, які забезпечують енергетику м'язового скорочення. Високоточна техніка дозволила йому вимірювати зміни температури, які

супроводжують проходження нервового імпульсу до м'яза, з точністю до 0.003 с. В 1922 р роботи Хілла з механіки м'язового скорочення були удостоєні Нобелівської премії.

Англійський фізіолог **Е. Хакслі** (1917–2012) досліджував іонні механізми генерації електричного імпульсу в нейронах і роль поперечних містків при ковзанні ниток в актин-міозинових комплексах м'язів. Він розробив теорію ниток, які ковзають (1953), для опису м'язового скорочення. За створення цієї теорії в 1963 р. він був удостоєний (спільно з А.Л. Ходжкінсом і Дж. Еклсом) Нобелівської премії.

Істотний прогрес стався в біомеханіці кровообігу. **О. Франк** (1865–1944), який досліджував пружні властивості і пульс артерій (статті 1899–1926), запропонував теорію пружного резервуару (1930) як найпростішу нульвимірну (0D) модель для опису системи кровообігу.

Видатний англійський математик сер **Дж. Лайтхіл** (1924–1998) – основоположник аероакустики і творець лінійної теорії поширення і взаємодії хвиль, в тому числі в заповнених рідиною пружних трубках. Його математична модель лягла до основи теорії пульсових хвиль в артеріях. Крім цього, він займався моделюванням течій біологічних рідин зі складною реологією, в тому числі суспензіями рухомих частинок – бактерій. Ці результати були вперше опубліковані в його фундаментальній праці «Mathematical Biofluidynamics» (1975). Сьогодні його моделі активних рідин (active fluids) стали невід'ємною частиною сучасної механіки рідин.

У 1955–1957 рр. британський математик **Джон Уомерслі** (J.R. Womersley, 1907–1958) опублікував в циклі статей розв'язок задачі про нестационарну вісесиметричну течію в'язкої рідини по трубці під дією гармонічних коливань тиску на вході в трубку. Цей розв'язок завершував великий цикл робіт 1914–1954 рр., в яких різні автори намагалися знайти рішення аналогічної математичної задачі при ряді істотних спрощень. Поява рішення Womersley сприяло розвитку спочатку аналогового, а потім і комп'ютерного моделювання течії крові по судинній системі і розповсюдження пульсових хвиль для цілей медичної діагностики.

Останні десятиріччя відзначається вибуховим зростанням числа експериментальних і теоретичних досліджень, опублікованих в світовій науковій літературі. Сучасна техніка дозволяє проводити прецизійні вимірювання біомеханічних параметрів як на тканинах, так і на окремих клітинах і навіть великих молекулах. Методи візуалізації дозволяють бачити молекулярні, клітинні, внутрішньоклітинні та позаклітинні структури в динаміці, по мірі надходження хімічних або електричних сигналів, їх трансформацій і зростання. Статистичні методи аналізу даних дозволяють виявляти закономірності на величезних масивах біомеханічної інформації для побудови клієнт-специфічних математичних моделей. Потужний математичний апарат математичної фізики та методів наближених обчислень

дозволяє отримувати рішення систем диференціальних рівнянь, які налічують тисячі параметрів. Багато з отриманих результатів вже знайшли своє безпосереднє застосування в computer-assisted медичній діагностиці, еволюційній біології, палеонтології і антропології, сучасних мікро- і нанотехнологіях, що дозволяють вирощувати тканини і внутрішні органи (tissue engineering) для трансплантації, біоактивні протези і імпланти, мікробіологічні реактори для виробництва ліків та інших хімічних речовин. Для подальшого використання нових знань необхідне знання математичного апарату сучасної біомеханіки, а також практичні навички розв'язання відповідних математичних задач.

1.3. Одиниці вимірювань. Формула розмірності

Моделювання БС вимагає введення величин, які описують властивості і процеси в БС, і можуть виступати як невідомі величини і параметри в системах звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) або диференціальних рівнянь в часткових похідних (ДРЧП) відповідної математичної моделі БС.

Базисні величини в механіці – маса M , розмір L , час t , температура T , – є основними і в біомеханіці. Їх одиниці вимірювань - кг, м, с, К в системі СІ або г, см, с, К в системі СГС. Основні складові розмірні величини біомеханіки – швидкість v (м / с), сила F ($H = \text{кг} \cdot \text{м} / \text{с}^2$), механічне напруження σ ($H / \text{м}^2$), щільність ρ ($\text{кг} / \text{м}^3$), об'ємна щільність сили $F / \rho = f$ ($H / \text{м}^3$), в'язкість η ($\text{кг} / \text{м} \cdot \text{с}$), робота A ($\text{Дж} = H \cdot \text{м}$), кінетична E_k (Дж) і потенціальна E_p (Дж) енергія, кількість тепла q (Дж), і ряд інших (див. табл.1). Їх розмірності виражаються через розмірності базисних величин $[L]$, $[M]$, $[t]$, $[T]$, які можна розглядати як дійсні числа, для яких визначені комутативна операція множення $[Q_i] \cdot [Q_j] = [Q_i] \cdot [Q_j]$ і зведення до ступеню $[Q_i]^n = [Q_i] \cdot [Q_i] \cdot \dots \cdot [Q_i]$. Основні величини незалежні, тому набори $\{[M], [L], [t]\}$ і $\{[M], [L], [t], [T]\}$ можна розглядати як базиси в просторах розмірності механічних і термомеханічних параметрів / процесів відповідно. Тоді розмірність довільної величини Q можна представити у вигляді:

$$[Q] = [M]^\alpha [L]^\beta [t]^\gamma = \text{кг}^\alpha \text{м}^\beta \text{с}^\gamma.$$

Наприклад, $[v] = [M]^0 [L]^1 [t]^{-1} = \text{м} / \text{с}$, $[F] = [M]^1 [L]^1 [t]^{-2} = \text{кг} \cdot \text{м} / \text{с}^2$, а безрозмірні величини, наприклад, концентрації C домішок, мають вигляд $[C] = [M]^0 [L]^0 [t]^0 = \text{кг}^0 \text{м}^0 \text{с}^0$.

Виконуючи **перетворення масштабу одиниць**, від базисних величин $\{[M], [L], [t]\}$ можна перейти до нового базису $\{[M]_j, [L]_j, [t]_j\}$, який пов'язаний з першим базисом перетворенням масштабу $[M]_j = m_j [M]$, $[L]_j = l_j [L]$, $[t]_j = \tau_j [t]$, де m_j , l_j , τ_j – постійні. Тоді для довільної розмірної величини

$[Q] = [M]^{\alpha_1} [L]^{\beta_1} [t]^{\gamma_1}$ в новому базисі з'явиться постійний коефіцієнт
 $[Q] = m_j^{-\alpha_1} l_j^{-\beta_1} \tau_j^{-\gamma_1} [M]^{\alpha_1} [L]^{\beta_1} [t]^{\gamma_1}$, наприклад, для в'язкості,
 $[\eta]_{CH} = Pa \cdot c = \kappa z^1 \cdot m^1 \cdot c^{-1}$, а $[\eta]_{CRC} = Puaz = z^1 \cdot cm^1 \cdot c^{-1} = 10^{-1} \cdot [\eta]_{CH}$.

Таким чином, при переході до нового базису показники ступенів при розмірностях зберігаються, а змінюється тільки масштабний коефіцієнт. При математичному моделюванні важливо проводити аналіз розмірностей отриманих систем рівнянь, оскільки при наявності дуже великих або маленьких безрозмірних коефіцієнтів перед складовими буде змінюватися тип рівняння і характер його рішення. Таким чином якісь з процесів можуть випадати з розгляду (з малими коефіцієнтами), а інші – превалювати (з великими коефіцієнтами). Наприклад, поздовжні і поперечні розміри БС можуть відрізнятися в 10^2 – 10^4 разів (біологічні мембрани), або процеси в БС можуть розділятися на повільні (гуморальна система регуляції) і швидкі (хімічні реакції, електричні сигнали). У таких випадках можуть вводитися розширені базиси з додатковими основними величинами.

Приклади базисів:

1. довжина L , сила f , час t , температура T ;
2. кінетична енергія $E_{кин}$, L , t ;
3. M , L , поперечний і поздовжній розміри l_{\perp} і l_{\parallel} , t , T ;
4. M , L , характерні часи швидких і повільних процесів t_1 і t_2 , T ;
5. M , L , t , сила струму I (Ампер).

Має місце ***П-теорема Ваши-Бакінгема*** (А. Vaschy, Е. Buckingham): залежність довільній розмірної величини Q від основних $\{q_1, q_2, \dots, q_n\}$ і похідних $\{Q_1, Q_2, \dots, Q_m\}$ розмірних величин може бути представлена у вигляді:

$$Q = k q_1^{\alpha_1} q_2^{\alpha_2} \dots q_n^{\alpha_n} \cdot f(\Pi_1, \Pi_2, \dots, \Pi_m),$$

де $\Pi_j = q_1^{\beta_1} q_2^{\beta_2} \dots q_n^{\beta_n}$, $j = 1, 2, \dots, m$ – безрозмірні комбінації ($[\Pi_j] = 1$) основних розмірних величин, $k = \text{const}$, f – функція безрозмірних параметрів, причому k і f повинні бути визначені з додаткових вимірювань/експериментів.

Ця теорема названа на честь Е. Бакінгема, хоча вперше вона була доведена французьким математиком Жозефом Бертраном¹ в 1878 р. для задач електродинаміки і теплопровідності. У статті Бертрана були використані основні ідеї методу аналізу розмірностей, який сходить до робіт Релея². Перше застосування п-теореми пов'язано з виведенням залежності падіння

¹ Bertrand J. Sur l'homogénéité dans les Formules de Physique. Compt. Rend. 1878;86(15):916–920.

² Rayleigh On the question of the stability of the flow of liquids. Phil. Mag. 1892;34(206): 59–70.

тиску в трубі від зовнішніх параметрів, а евристичний доказ залежності з використанням розкладання в ряд було опубліковано в 1894 р.³

Таблиця 1. Основні розмірні одиниці біомеханіки. .

Назва	Буква	Розмірність в СІ	Власна назва
Густина	ρ	$\text{кг} \cdot \text{м}^{-3}$	
Сила, вага тіла	F, P	$\text{кг} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-2}$	Н (Ньютон)
Переміщення	u	м	
Швидкість	V	$\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$	
Прискорення	a	$\text{м} \cdot \text{с}^{-2}$	
Кутова швидкість	Ω	с^{-1}	
Кутове прискорення	ζ	с^{-2}	
Частота	ν	с^{-1}	Гц (Герц)
Механічне напруження, модуль пружності Юнга, тиск	σ, E, p	$\text{кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-2}$	Па(Паскаль)
Момент сили	M_F	$\text{кг} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{с}^{-2}$	Н·м
Імпульс (кількість руху)	Mv	$\text{кг} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-1}$	
Момент імпульсу (момент кількості руху)	M_{Mv}	$\text{кг} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	
Момент інерції	I	$\text{кг} \cdot \text{м}^2$	
Робота, енергія, кількість теплоти	A, E, q	$\text{кг} \cdot \text{м}^2 \text{с}^{-2}$	Дж (Джоуль)
Динамічна в'язкість	η	$\text{кг} \cdot \text{м}^{-1} \text{с}^{-1}$	Па · с (СИ) Пз, Пуаз (СГС)
Кінематична в'язкість	$\nu = \eta / \rho$	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	
Об'ємна витрата	Q	$\text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$	
Гідравлічний опір	Z	$\text{кг} \cdot \text{м}^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$	
Швидкість зсуву	$\dot{\gamma}$	с^{-1}	
Деформація	ε	безрозмірна	
Проникність пористого матеріалу	K	м^2	Дарсі, D=10 ⁻¹² м ²

Формальне узагальнення π -теорему для випадку довільного числа базисних величин було вперше представлено А. Vaschy⁴ в 1892; пізніше

³ Strutt J.W. The Theory of Sound. Volume II (2nd ed.). Macmillan. 1896.

⁴ Vaschy A. Sur les lois de similitude en physique. Ann. Télégraphiques. 1892;19:25–28.

незалежні докази були представлені в 1911 р. А. Федерманом⁵ і Д. Рябушинським⁶. У 1914 р. Бакінгем⁷ опублікував статтю, в якій ввів символ π для безрозмірних комбінацій параметрів, що і послужило джерелом назви теореми.

Попередній аналіз поставленого завдання на основі π -теореми дозволяє виявити і виключити несуттєві змінні, спростити експериментальні методики, зменшити обчислювальну роботу, будувати прикладні математичні моделі^{8,9}. Фізичне моделювання проводиться на підставі безрозмірних комбінацій розмірних величин, такі як числа Рейнольдса, Фруда, Галілей, Пеклі та ін., які будуть представлені нижче.

Приклади задач на використання формули розмірності і π -теореми:

1. У гідродинаміці і біогідродинаміці важливу роль грає безрозмірний параметр Re – число Рейнольдса, який пов'язаний з щільністю ρ і в'язкістю η рідини, з характерним розміром L задачі і швидкістю руху V . Отримати формулу для цього параметру, знаючи що $Re = Re(\rho, V, L, \eta)$.

2. Частинка з радіусом a повільно рухається в рідині з в'язкістю η зі швидкістю V . Знайти формулу для сили опору F , що діє на частинку з боку рідини, знаючи що $F = F(a, V, \eta)$.

3. Частинка з радіусом a повільно осідає в рідині з в'язкістю η в полі сили тяжіння g . Щільності матеріалу частинки і рідини – ρ_1 і ρ_2 . Знайти швидкість осідання V частинки, якщо $V = V(a, g, \rho_1 - \rho_2, \eta)$.

4. Рідина з в'язкістю η рухається по трубці довжиною L і круговим перерізом з радіусом R під дією перепаду тисків $\delta p = p_1 - p_2 > 0$ на кінцях трубки. Знайти формулу для об'ємної витрати рідини $[Q] = m^3 / c$ через перетин трубки, якщо $Q = Q(\delta p, L, R, \eta)$.

5. Отримайте вираз для гідралічного опору Z відрізка кровоносної судини, знаючи, що вона залежить від радіусу R і довжини L судини, перепаду тисків Δp на його кінцях і в'язкості рідини η .

6. Отримайте вираз для швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях, знаючи, що вона залежить від радіуса R судини, товщини h його стінки, щільності ρ та модуля пружності E матеріалу стінки.

⁵ Federman A. On some general methods of integration of first-order partial differential equations, Proc. of the St-Petersburg Polytechnic Institute. Section of technics, natural science, and mathematics. 1911;16(1): 97–155.

⁶ Riabouchinsky D. Méthode des variables de dimension zéro et son application en aérodynamique. L'Aérophile, 1911;407–408.

⁷ Buckingham E. On physically similar systems; illustrations of the use of dimensional equations. Phys. Rev. 1914; 4(4):345–376.

⁸ Buckingham E. The principle of similitude. Nature. 1915;96(2406):396–397.

⁹ Buckingham E. Model experiments and the forms of empirical equations. Trans. Amer. Soc. Mech. Eng. 1915; 37:263–296.

Під час розв'язання задач використовуйте дані з Табл.1; докладні приклади розв'язання см. в [6]. Аналіз розмірностей в основному і розширеному базисах має величезне значення в механіці і біомеханіці, оскільки дозволяє виявити в рівняннях математичної моделі малі складові, якими можна знехтувати, але зберегти складові, які відповідають за істотні механічні процеси в БС і змінюють вигляд і властивості рішення відповідних систем ЗДР і ДРЧП.

2. Подібність біологічних систем.

В основі теорій подібності лежить засноване на результатах статистичного аналізу поняття про подібність в будові і пропорціях різних фізіологічних функціях БС, яке також використовується в порівняльній анатомії / біології. Аналогічні уявлення існують і в фізичних науках. Так,

– **Г. Галілей** вивів перший закон подібності для балки довжиною L і перетином S у вигляді виразу для максимальної сили F_{\max} , яку можна прикласти до балки, не зруйнувавши її, у вигляді $F_{\max} \sim S / L$;

– **Ж.-Б. Фур'є** в 1882 р обґрунтував подобу законів охолодження нагрітого металевого кулі і нашої планети (за рахунок тепловіддачі, без урахування радіоактивності);

– **Дж.У. Релей** ініціював наукову дискусію 1900–1920 рр. про геометричну і динамічну подібність процесів і систем.

Порівняльна фізіологія вивчає анатомічні та фізіологічні подібності та відмінності аналогічних систем у різних тварин і людини (кістки, скелет, серце, легені, локомоції та ін.). В геометрії існують відомі критерії геометричної подоби фігур і тіл. Чи існують такі критерії в біомеханіці і біофізиці? Ці знання важливі для використання в медицині, спорті, фармацевтиці, біоніці, робототехніці. В якості прикладу на Рис.3 наведено скелети людини і птиці в схожій пропорції і в вертикальному положенні для порівняння і виявлення їх подібності.

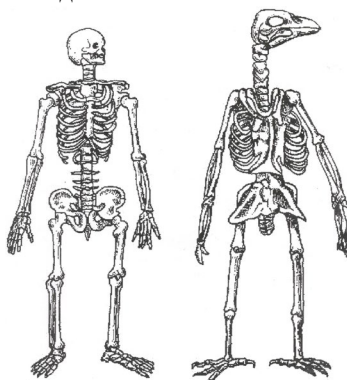


Рис.3. Скелети людини і птаха в однаковому масштабі довжин.

2.1. Алометрія.

Питання про суттєві відмінності геометричних розмірів, форм і способів існування різних рослин, тварин і одноклітинних організмів при їх загальній схожості обговорюються в теоретичної і експериментальної біології і фізіології протягом століть [7]. Аналіз результатів статистичної обробки даних вимірювань на подібних органах, тканинах, клітинах і самих тварин різних видів показав наявність статистично значущих залежностей. Ґрунтуючись на подібних залежностях, поступово сформувався такий розділ біологічних наук як **алометрія**, де вивчаються кореляції різних фізіологічних параметрів з середньою масою особи даного виду у вигляді степеневих функцій (scaling).

В основі такого підходу лежать досить прозорі логічні міркування. Так, якщо L – характерний розмір тварини, то можна припустити, що для геометрично подібних (ізоморфних) тварин (без великої кількості щупалець, нижніх кінцівок і ін. виростів на тілі) об'єм їх тіла $V \sim L^3$. Оскільки тіла більшості тварин містять подібні об'єми води і сухого вмісту ($\sim 87:13$), так що середня щільність їх тканин приблизно однакова, можна покласти, що і середня маса особини $M \sim L^3$, а площа поверхні тіла $S \sim L^2 \sim M^{2/3}$. Відповідно до законів фізики тепловіддача відбувається через поверхню тіла, так що сумарний потік тепла крізь цю поверхню $q \sim S \sim M^{2/3}$. Тепло, що віддається, виробляється в кожній клітині тіла за рахунок сукупності великого числа біохімічних реакцій, які в своїй більшості є екзотермічними реакціями окислення (= горіння), а сумарна кількість енергії, виробленої в БС в одиницю часу називається в біології основним обміном (Дж/с). Далі, у теплових температур тіла, тобто вироблене за рахунок метаболічних реакцій тепло (основний обмін) повністю відводиться через поверхню S . В цьому випадку $P \sim S \sim M^{2/3} \approx M^{0.667}$, тобто основний обмін і всі пов'язані з ним фізіологічні процеси матимуть таку алометричну залежність.

Багаторічні вимірювання тепловіддачі теплових тварин, які були виконані на тварин різних розмірів в термостатично ізольованих камерах, показали (Рис.4) дуже гарну відповідність осередненої експериментальної залежності $P = 3.41 \cdot M^{0.734}$ і теоретичними оцінками [7,8]. Таким чином, великі тварини споживають при диханні більше кисню, ніж дрібні. Вперше ця залежність була представлена і обґрунтована в роботах М. Kleiber (1893–1976). Пізніше були запропоновані різні уточнення моделі Кляйбера, зокрема, було запропоновано додати в модель тепловіддачу не тільки через поверхню тіла тварини, а й через верхні дихальні шляхи, які мають, в силу своєї фрактальної структури, алометричну площу поверхні $\Sigma \sim M^{3/4} = M^{0.75}$. Тоді теоретична залежність мало відрізняється від експериментальної (показники ступеня 0.75 і 0.734). Статистичний розкид для показника ступеня становить

0.67–0.86. У той же час залежність щільності N популяції виду тварин (число особин на 1 км^2) залежить від маси особини як $N = 1.41 \cdot 10^4 \cdot M^{-0.73}$. Таким чином, великі тварини представляють собою більш нечисленні популяції, ніж дрібні, що добре відомо з багатолітніх спостережень зоологів.

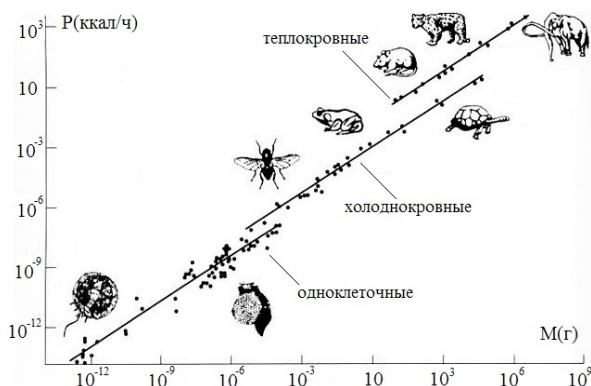


Рис.4. Алометричні залежності $P(M)$ для одноклітинних, холодно- і теплокровних багатоклітинних (по результатам [7]).

Приклади інших алометричних залежностей [8]:

$$\begin{aligned}
 V_{\text{крови, що циркулює}} &= 5.13 \cdot 10^{-5} \cdot M^{0.99} \sim M^1 \text{ м}^3; \\
 t_{\text{серцевого циклу}} &= 0.278 \cdot M^{0.27} \sim M^{1/3} \text{ с}; \\
 t_{\text{дихального циклу}} &= 1.18 \cdot M^{0.28} \sim M^{1/3} \text{ с}; \\
 V_{\text{життєва смість легенів}} &= 5.53 \cdot 10^{-5} \cdot M^{1.06} \sim M^1 \text{ м}^3; \\
 t_{\text{життя}} &= 2.37 \cdot 10^8 \cdot M^{0.29} \sim M^{1/3} \text{ с}.
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Алометричний аналіз бігу подібних тварин по горизонтальній поверхні. При бігу по горизонтальній поверхні $U_{\text{потенц}} = \text{const}$, а сила опору тіла в потоці повітря $F_{\text{сопр}} \sim S \cdot v^2 \sim M^{2/3} \cdot v^2$. Сила м'язової тяги, що сприяє бігу, пропорційна площі перетину працюючих м'язів кінцівок, тобто в кінцевому рахунку $\sim l^2$ (дані експериментів). Отже, відношення $F_{\text{сопр}} / F_{\text{тяги}}$ не буде залежати від розміру тварини. Це підтверджується і даними вимірювань на різних тваринах.

Аналіз бігу в гору. Потенційна енергія тіла при підйомі в гору лінійно зростає $U_{\text{п}} = Mgh$ за рахунок роботи м'язів кінцівок. Витрачається на підйом

енергія $E \sim U_{\pi} \sim M$, а ось основний обмін, який забезпечує роботу м'язів, $P \sim M^{2/3}$. Отже, відношення $E / P \sim M^{2/3}$, тому при бігу в гору дрібні тварини витрачають менше енергії в порівнянні з основним обміном і, таким чином, мають перевагу по відношенню до великих тварин. Зі зростанням M відбувається збільшення відносної «слабкості м'язів», яке пов'язане з тим, що вага тіла і потенційна енергія зростають як $\sim M$, а м'язова сила збільшується лише як $\sim M^{2/3}$. Саме тому дрібні комахи (мурахи, оси) здатні піднімати і нести вантаж, що перевищує вагу власного тіла в 30–40 разів, тоді як середньостатистична людина здатна тривалий час нести вантаж, рівний всього ~ 0.8 маси власного тіла, а кінь – всього 0.7 маси свого тіла.

2.2. Безрозмірні параметри біомеханіки.

Безрозмірні параметри, які використовуються в біомеханіці для порівняльного аналізу фізичних процесів на різних масштабах, а також механічних властивостей організмів, які значно відрізняються розмірами, мають різну природу, а саме:

1. **Безрозмірні критерії механіки** – числа Рейнольдса, Ейлера, Фруда та ін.;

2. **Безрозмірні критерії подібності фізіологічних систем**, що складаються з алометричних залежностей вигляду (2.1), наприклад:

$$\frac{\text{Маса крові}}{\text{Маса серця}} = 8.3 \cdot M^{0.01} \cong \text{const},$$

$$\frac{\text{Маса крові}}{\text{Маса легенів}} = 4.4 \cdot M^{0.001} \cong \text{const},$$

$$\frac{\text{Час дихального циклу}}{\text{Час серцевого циклу}} = 3.9 \cdot M^{0.01} \cong \text{const},$$

$$\frac{\text{Об'ємна витрата в легенях} \cdot \text{час серцевого циклу}}{\text{Об'єм крові}} = 0.03 \cdot M^{0.02} \cong \text{const},$$

$$\frac{\text{Об'ємна витрата крові} \cdot \text{час дихального циклу}}{\text{Об'єм легенів}} = 0.03 \cdot M^{0.02} \cong \text{const},$$

$$\text{Щільність популяції} \cdot \text{Основний обмін} = N \cdot P = 4.82 \cdot 10^4 \cdot M^{0.04} \cong \text{const}.$$

Методи біологічної подібності використовуються в антропології (визначення маси тварини виходячи з розмірів знайдених кісток), в фармакології (розрахунок дози лікарської речовини для даного пацієнта, виходячи з доз, визначених експериментально для ряду дрібніших піддослідних тварин на зразок лабораторних мишей, свинок, кроликів), у загальній біології (отримання порівняльних характеристик подібних тварин).

2.3. Геометрична подібність в біомеханіці.

Геометрична подібність – це подібність геометричних розмірів тіл різних тварин, наприклад, розмірів кінцівок, черепа, хребта, подібних по розташуванню і функцій м'язів або внутрішніх органів і т.д.

Розмір людського тіла коливається в широких межах – від пігмеїв зростом 1.4 м в Африці та Океанії до 2 м середнього зросту нілотських народів Східної Африки¹⁰. Задачі математичного моделювання вимагають розробку базової моделі тіла людини, яку потім можна буде «перераховувати» до індивідуального тіла будь-якої людини. Це відноситься не тільки до зовнішнього вигляду або особливостей будови опорно-рухової системи, але і до розробки моделей серцево-судинної, дихальної та інших систем організму, будова яких залежить від геометрії тіла даної людини. Розв'язання цієї задачі потребує враховувати стать, расу, географічні умови життя, тренуваність тіла, наявність залишкової ваги та інші фактори, які впливають на пропорції та механічні характеристики людського тіла. Слід також розрізняти масштабування (глобальну зміну розмірів основних частин тіла) і морфінг (зміни кривизни окремих частин тіла, збільшення/зменшення опуклостей і увігнутостей).

Ще з часів Давньої Греції було відомо, що пропорції між сегментами тіла людини відповідають «золотій» пропорції $a:b=b:(a+b)$, тобто 38% і 62% від цілого (Рис.5а), так само як і пропорції рис обличчя і кисті (Рис.5б). Да Вінчі описав ці залежності в своїх працях з анатомії і використав в картинах і скульптурах. З давніх часів ці пропорції використали в дизайні храмів (Рис.6а), палаців, башт, мавзолеїв (Рис.6б) як для підвищення їх механічної стійкості, так і поліпшення естетичних властивостей. Відповідні пропорції в інших позах (Рис.5в) важливі при проектуванні робочого місця людини.

Цікаво, що «золота» пропорція є границею для відношення членів ряду Фібоначчі $F_{0,1} = 1; F_{n+1} = F_n + F_{n-1}; \lim_{n \rightarrow \infty} (F_n / F_{n+1}) \approx 0,618$, так що у промисловому дизайні часто використовують розміри різних характерних елементів з ряду чисел Фібоначчі (Рис.6в). Пропорції тіла людини важливі для проектування кінцівок роботів, які призначені до маніпуляцій з твердими і м'якими предметами на виробництві (robotic arm, robotic hand).

Так, верхня кінцівка людини може бути представлена у вигляді кінематичного ланцюга $A-B-C-D$ (Рис.7а), де $A-B$ – плече, $B-C$ – передпліччя, $C-D$ – кисть від зап'ястя до кінчиків пальців, причому довжини можна обчислити по кожному з п'яти пальців (CD_1, CD_2, \dots, CD_5). Характеристикою 3-ланкових ланцюгів є подвійне відношення W , яке зазвичай використовується в проєкційній геометрії:

¹⁰ Molnar S. Human Variation: Races, Types and Ethnic Groups, Prentice Hall, Inc., 1998.

$$W = \frac{(AB + BC)(BC + CD)}{(AB + BC + CD)BC}. \quad (2.2)$$

Ця величина характеризує конформні перетворення. Наприклад, для кінематичного ланцюга $A_1 - B_1 - C_1 - D_1$ (Рис.7б), центральна проекція (центр О) ланок ланцюга на іншу пряму дає ланцюг відрізків $A_2 - B_2 - C_2 - D_2$, для якого і довжини, і відносини довжин сусідніх сегментів залишаються різними, але подвійні відношення в обох випадках рівні ($W_1 = W_2$).

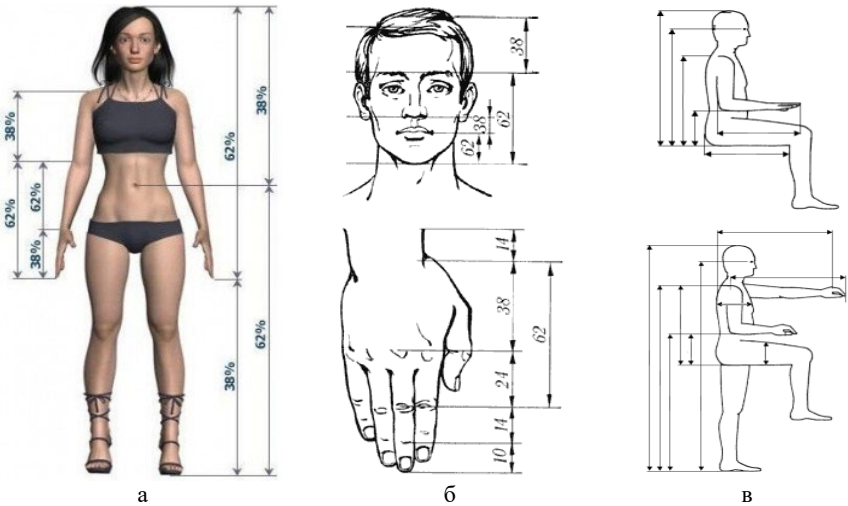


Рис.5. Пропорції сегментів тіла (а), обличчя і кисті (б) людини в положенні стоячи та в деяких робочих/спортивних позах (в).

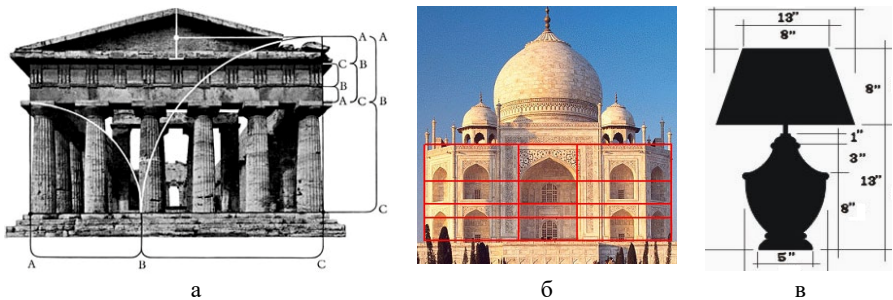


Рис.6. «Золота» пропорція в храмах Давньої Греції (а) і Сходу (б), а також у промислових виробах (в).

Розрахунки значень W_{1-5} по (2.2) для кожного з пальців D_{1-5} (статистичний матеріал) показали, що $W = 1,26 - 1,35$, середнє значення по всіх пальцях для людей різного віку, росту, статури становить $W_{cp} = 1,31$. Відхилення від W_{cp} мінімальні для середнього пальця (2%) і максимальні для найменш розвиненого мізинця (9%). Отже, у зростаючої кінцівки довжини ділянок $A - B - C - D$ конформно подібні. Значення 1,31 виникає при в інших вимірах геометричних розмірів біологічних об'єктів, а також – в ряді Фібоначчі $W_F \equiv \lim_{n \rightarrow \infty} W(F_n) = 1,31$. Числа Фібоначчі, «золота» пропорція і «золоте» співвідношення 1,31 величини з'являються також при вимірюваннях відносного розташування листя на стеблі, завитків равлику вуха і раковин морських молюсків, спіральних структур в кістках, волокон в м'язових клітинах, і характеризує геометрично подібні властивості біологічних об'єктів.

Близькі до «золотої пропорції» і відношення довжини і ширини яєць різних птахів і комах (Рис.7в,г). Маса яєць птахів варіює від 300 мг (у колибрі) до 9 кг (у вимерлого нелітаючого птаха мадагаскарського епіорніса). Контур $y(x)$ і об'єм V курячих яєць дуже добре описуються рівняннями¹¹

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2}(1+kx) = 1, \quad V = \pi \int_{-a}^a y^2(x) dx, \quad (2.3)$$

де $2a$ – довжина, $2b$ – ширина при $x=0$, b_m – максимальна ширина при $x=a_m$.

При $k=0$ (2.3) дає еліпс, при $k=0.1$ – форму курячого яйця (Рис.7в), а зі збільшенням k дає конусоподібні форми (Рис.7в). Ця математична модель з великою точністю визначає реальну форму різних яєць, але не пояснює, чому яйце має саме таку форму. Слід зазначити, що далеко не у всіх птахів яйця схожі на курячі (Рис.7г). Так, яйця пугача чи шуліки майже сферичні, а у куліка чи тонкодзьобової кайри — близькі до конуса. При цьому $a/b_m \approx \Phi^2/2 \approx 1.309$, що теж близько до значення $W_F \approx 1,31$.

«Золота пропорція» була також виявлена в кінцівках комах, які мають $N=3-5$ і більше сегментів. Вимірювання на різних типів жуків показали¹², що відносні довжини сегментів $L_j^\circ = L_j / L$, де L – довжина тіла, змінюються в достатньо вузьких діапазонах значень (Рис.7д). Порівняльний аналіз значень L_j / L_{j+1} для комах, у яких кінцівки «сконструйовані» для різних цілей

¹¹ Weng Y.-K., Li C.-H., Lai C.-C., Cheng C.-W. Equation for Egg Volume Calculation Based on Smart's Model. Mathematics 2022, 10, 1661.

¹² Denisov O., Kizilova N. Geometry and mechanici of multi-joint extremities from mammals to insects: towards biomimetic degin of robotic arm. BIOMDLORE 2016. VGTU Press. 2016. P.69-72.

(Рис.7е), показав, що відношення L_1/L_2 , L_2/L_3 близькі до W_F (червона лінія на Рис.7е) і до «золотої» пропорції (блакитна лінія).

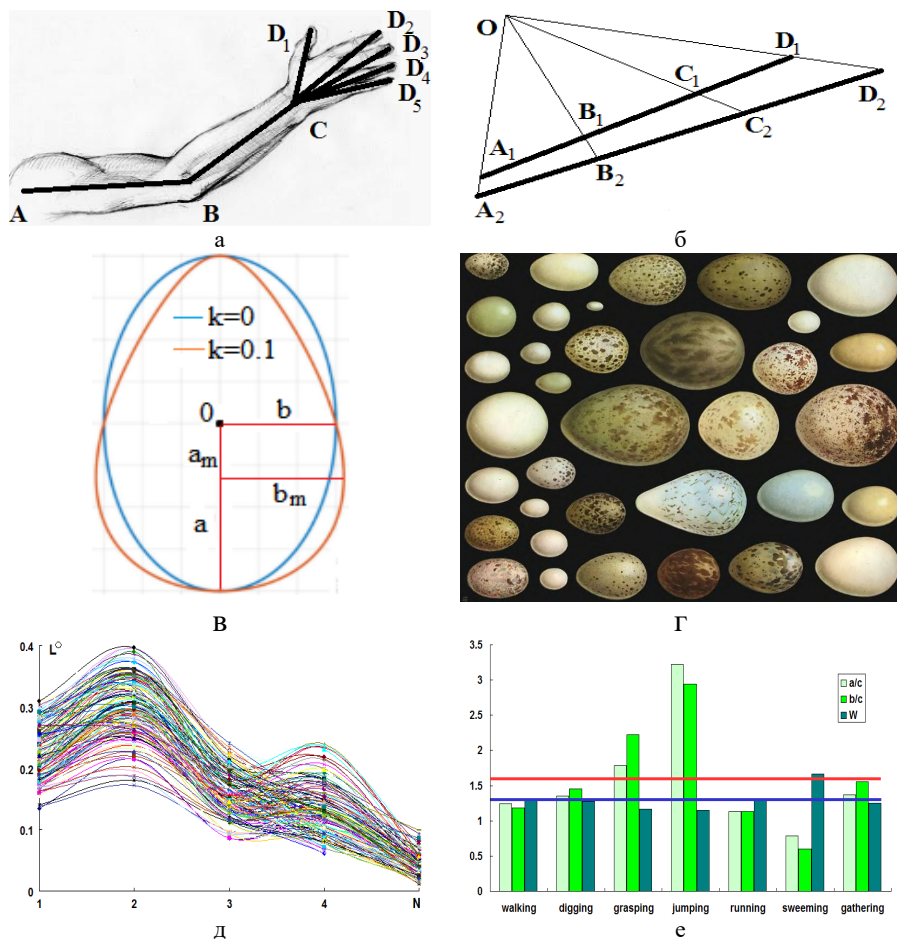


Рис.7. Схема будови верхньої кінцівки людини (а); центральна проекція відрізка A_1D_1 на непаралельну пряму (б), геометричні параметри (в) і різні форми (г) яєць птахів; значення довжин сегментів кінцівок у комах (д) і відношення довжин суміжних сегментів (е).

Геометричні співвідношення тіл людей, тварин, рослин і відповідність пропорцій мають важливе значення в порівняльній біомеханіці, теоретичній біології, медицині, робототехніці, біоінженерії і ергономіці.

3. Елементи біологічної термодинаміки.

3.1. Основні поняття термодинаміки.

Термодинаміка (ТД) вивчає закономірності перетворення енергії при перенесенні її в формі кількості теплоти Q і роботи A .

Методи ТД застосовні до **макроскопічних систем**, тобто до систем, які містять достатню велику кількість частинок (молекул, клітин, особин в колективі, і т.д.) для застосування статистичних методів аналізу.

Стан БС характеризується її **макропараметрами** – тобто параметрами, які характеризують систему в цілому, а саме об'ємом V , тиском p , температурою T , масовими концентраціями $C_j = M_j / M$ різних компонент $j = 1, 2, \dots, N$, де – M_j їх маси, $M = \sum_{j=1}^n M_j$, та ін.

Якщо макропараметри системи постійні і в системі відсутні потоки (перенесення маси, імпульсу, тепла, заряду, ...), стан системи називається **рівноважним**.

Фізичний процес, в ході якого макропараметри системи залишаються постійними і відсутні потоки, називається **рівноважним процесом**. Рівноважні процеси – це зручна для теоретичних побудов модель, яка широко використовувалася в рамках т.зв. рівноважної ТД. Існує також поняття **квазірівноважних процесів**, протягом яких параметри системи залишаються постійними з задовільною точністю. Такі процеси можна здійснити при досить повільному впливі на систему зовнішніх факторів, щоб параметри системи встигали вирівнюватися за величиною по всьому об'єму.

Процес, в результаті якого система приходить в початковий стан (з тими ж макропараметрами), називається **круговим процесом** або **циклом**.

ТД системи можуть бути відкритими, закритими і ізольованими.

Ізольовані системи не обмінюються із зовнішнім середовищем ні речовиною ні енергією; **закриті** обмінюються тільки енергією, а **відкриті** – і енергією, і речовиною. Прикладами таких ТД систем є ідеальний термос, наповнений гарячою водою, термос з пошкодженим дьюаром, і термос з пошкодженим дьюаром і нещільно пригнаною пробкою, відповідно.

3.2. Засади термодинаміки і біомеханіка.

3.2.1. Нульовий закон ТД.

Важливу роль в ТД грає **аксіома/постулат про існування термодинамічної рівноваги** або т.зв. **нульовий закон (Zeroth law)**: якщо кожна з двох ТД систем знаходиться в термічній рівновазі з 3-ю системою (тобто теплообмін між ними відсутній), то вони також знаходяться в термічній рівновазі між собою.

Цей закон дає можливість ввести поняття температури системи і способу її вимірювання за допомогою 3-го тіла, яке називається **термометром**.

Результатом вимірювання температури є розширення газу або рідини в судині (газові і рідинні термометри), виникнення/зміна електричного опору/ємності/заряду (електричні термометри), викликані інфрачервоним (тепловим) випромінюванням фізичні процеси (ІК-термометри) та ін.

3.2.2. Перший закон ТД.

Має місце фундаментальний закон природи – *1-й закон/засада ТД*, який представляє собою закон збереження енергії при її перетворенні в інші види, математична формулювання якого має вигляд:

$$\delta Q = \delta U + \delta A, \quad (3.1)$$

де U – внутрішня енергія, d і δ – диференціали (прирошення), причому d – повний, а δ – неповний диференціал. Робота вважається позитивною, якщо вона виконується тілом над зовнішніми тілами, і від'ємною – якщо зовнішні тіла виконують роботу над даним тілом.

Таким чином, словесне формулювання співвідношення (3.1) має вигляд: кількість теплоти δQ , яка була передана тілу, йде на зміну внутрішньої енергії тіла δU і на виконання тілом роботи δA над зовнішніми тілами.

Перша засада термодинаміки часто формулюється як неможливість існування вічного двигуна першого роду, який здійснював би роботу, не отримуючи енергію ззовні (perpetuum mobile).

3.2.3. Історичні відомості.

Відкриттю закону збереження енергії в його загальній формі передували цілий ряд досліджень в галузі фізики, хімії та фізіології. З незапам'ятних часів людство використовувало вогонь для приготування їжі, обігрівання помешкань, обробки матеріалів. Ідеї використання вогню як двигуна (зовнішнього згорання) сходять до часів Римської імперії. У стародавній філософії вогонь розглядався як окремий елемент, що лежить в основі світобудови, і саме з ним пов'язувалися уявлення про теплоту і способи її передачі. У 1667 р. була сформульована наукова концепція флогістону – речовини (елемента), який міститься в горючих тілах і може виділятися і передаватися при горінні. Експериментальні дослідження флогістону в кінцевому рахунку привели до відкриття кисню і процесів окислення.

Наприкінці XVII – на початку XVIII ст. проводилися інтенсивні дослідження молекулярного складу, хімічних і фізичних властивостей газів. У 1662 р. англійський фізик і хімік **Р. Бойль** відкрив один з основних газових законів, який описує поведінку ідеального газу в ізотермічному процесі ($PV = \text{const}$ при $T = \text{const}$, де P – тиск, V – об'єм газу). У 1676 р. цей закон був перевідкритий французьким фізиком **Е. Маріоттом** і тепер носить назву *закону Бойля – Маріотта*.

У 1787 р. французький винахідник і вчений **Ж. Шарль**, відомий як винахідник повітряної кулі, яка наповнюється воднем і може літати, експериментальним шляхом встановив залежність тиску газу від температури при постійному об'ємі ($P/T = \text{const}$ при $V = \text{const}$, **закон Шарля**). У 1802 р. французький фізик і хімік **Ж. Гей-Люссак** підтвердив цю залежність і вперше опублікував свої експериментальні дані про залежність об'єму газу від абсолютної температури при постійному тиску ($V/T = \text{const}$ при $P = \text{const}$), який тепер називають законом **Гей-Люссака**. В англomовній літературі закони Гей-Люссака і Шарля часто називають першим і другим законами Гей-Люссака відповідно. У 1834 р. французький фізик і інженер **Б. Клапейрон** зібрав три газових закону в одному співвідношенні, яке в 1874 р. узагальнив російський хімік **Д.І. Менделєєв** (**рівняння Менделєєва – Клапейрона**), яке є рівнянням стану ідеального газу:

$$PV = nRT, \quad (3.2)$$

де n – число молей газу, R – універсальна газова стала.

Ідеальний газ являє собою теоретичну концепцію газу, який складається з великої кількості точкових частинок, які випадково рухаються в просторі і не взаємодіють між собою (не зіштовхуються). Подальші дослідження показали, що добре наближення для внутрішньої енергії ідеального газу дає залежність

$$U = U_0 + ncRT, \quad (3.3)$$

де $U_0 = \text{const}$, $c=1.5$ для одноатомних газів (He, Ar, ...) і $c=2.5$ – для двоатомних ($\text{H}_2, \text{O}_2, \dots$).

Через сто років після відкриття закону Бойля–Маріотта нідерландський фізик **Ван-дер-Ваальс** (1837–1923) запропонував для реального газу (частинки якого не можуть не взаємодіяти, принаймні при достатньо великому тиску, коли газ стискається і частинки знаходяться достатньо близько і можуть зіштовхуватися) рівняння стану у вигляді

$$(p + an^2/V^2)(V - bn) = nRT, \quad (3.4)$$

де V – об'єм газу, $a, b = \text{const}$, причому a характеризує сили при тяжіння молекул, а значення b пропорційне їх розміру; при $a, b = 0$ (3.4) переходить в рівняння стану ідеального газу (3.2).

В силу наявності у тіл теплового розширення маємо залежність

$$V(T) = V_0(1 + \alpha T), \quad (3.5)$$

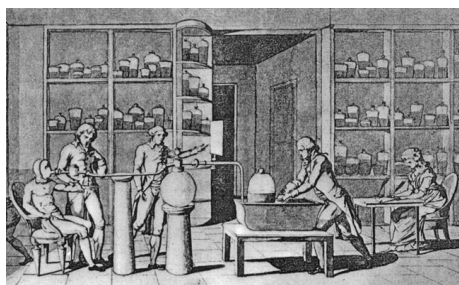
де $V_0 = V(0)$, α = коефіцієнт термічного розширення при $p = \text{const}$.

Тоді для внутрішньої енергії газу Ван-дер-Ваальса (VdW) замість (3.3) маємо

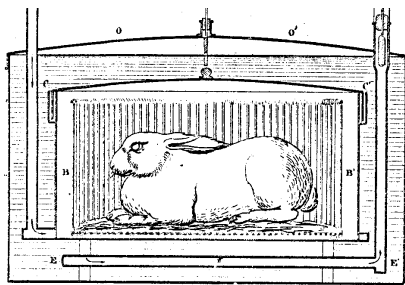
$$U_{vdw} = U_0 + ncRT - a \frac{n^2}{V}. \quad (3.6)$$

Французький натураліст і засновник сучасної хімії *А.Л. Лавуазьє* (1743–1794) відкрив кисень, пояснив процес горіння як хімічні реакції з'єднання з киснем (окислення) і передбачив, що дихання людини і тварин є повільне горіння, за допомогою якого організми отримують енергію. У 1777 р. він опублікував роботу «Експерименти з вивчення дихання тварин і зміни, які зазнає повітря при проходженні через легені», де були викладені результати його досліджень по диханню дрібних ссавців, які були розміщені в калориметрі (Рис.8 а,б). Хімічна лабораторія Лавуазьє була одним з головних наукових центрів Парижу того часу. У ній збиралися як дослідники з різних галузей знання, так і молоді початківці. Вони спостерігали або брали участь в дослідях Лавуазьє, обговорювали нові наукові теорії.

Лавуазьє і французький математик П.-С. Лаплас були першими, хто застосував **калориметр** – пристрій з термоізолюваною камерою, який використовується для визначення кількості тепла, виділеного або поглиненого в ході хімічної або біохімічної реакції, фізичного або біологічного процесу. В 1779–1784 рр. Лавуазьє і Лаплас спільно вивчали питання теорії теплоти, винайшли крижаний калориметр, запропонували назву «калориметр» (1780) і проводили з ним експерименти, у тому числі з невеликими теплостійкими тваринами. Сучасні калориметри працюють в діапазоні температур $T=0.1\text{--}3500\text{ K}$ і дозволяють вимірювати кількість теплоти з точністю до 0.01%.



а



б

Рис.8. Лавуазьє проводить в своїй лабораторії дослід по диханню людини (а); кролик в термостаті з датчиками (б).

Лавуазьє показав, що під ковпаком термостату після дихання кількість повітря зменшується на $\sim 20\%$, і що повітря, яке залишається після цього, не підтримує ні дихання, ні горіння. Було також розраховано, що споживання 1 літра O_2 і виділення 1 літра CO_2 супроводжується виділенням одного і того ж кількості теплоти 5,05 ккал теплоти як при диханні тварини (окислення в організмі), так і при окисненні $C + O_2 = CO_2$ в лабораторній хімічній реакції. Вимірювання були проведені на різних лабораторних тваринах.

У своїй статті¹³ 1783 р. Лавуазьє показав, що теорія флогістону несумісна з його експериментальними результатами, і запропонував в якості носія тепла концепцію «тонкої рідини», яку назвав калорійною. Згідно з його теорією, кількість цієї речовини у всесвіті постійна, і вона тече від більш теплих тіл до більш холодних.

В цей же час проходили інтенсивні дослідження можливості здійснення механічної роботи за рахунок розширення газу, якому передається деяка кількість теплоти. У 1824 р. французький інженер і фізик **Саді Карно** опублікував книгу «Роздуми про рушійну силу вогню», в якій запропонував теоретичну концепцію для збільшення ефективності теплових машин. Ця концепція (**цикл Карно**) представляє циклічний процес, що складається з чергування двох ізотермічних і двох адіабатичних процесів з поверненням системи в початковий стан. Теорія Карно ґрунтувалася на концепції калорійної рідини, запропонованої Лавуазьє. Пізніше концепцію двигуна Карно було переформульовано в термінах фізичних величин. У 1834 р. Б. Клапейрон запропонував графічне представлення процесів в циклі Карно у вигляді звичних нам діаграм в координатах P–V (або P–T і V–T). У 1850 р. Р. Клаузиус в своїй статті «Про рушійну силу тепла» запропонував сучасне формулювання циклу Карно. Цей цикл досліджень по суті послужив появі нової науки – **термодинаміки**, закони якої описують всі процеси від молекулярних до макроскопічних аж до масштабів всесвіту, як в неживих, так і в живих тілах.

У 1841 р. російський хімік **Г.І. Гесс** відкрив закон, який по суті є окремим випадком 1-го закону ТД стосовно до хімічних реакцій, і є основним законом термохімії. Формулювання закону Гесса: Тепловий ефект хімічної реакції не залежить від шляху її протікання, а залежить тільки від виду та стану вихідних речовин і продуктів реакції. Кількість виробленого тепла дорівнює різниці ентальпій (тепломісткостей) продуктів реакції і вихідних речовин.

Таким чином, кількість теплоти, що виділяється або поглинається при хімічній реакції $A + B \rightarrow C$, можна розрахувати як $\delta Q = H_C - H_A - H_B$, де $H_{A,B,C}$ – ентальпії речовин F, B, C (визначення див. нижче), незалежно від того, яким чином протікала реакція. Закон Гесса дозволяє розрахувати тепловий ефект реакції, не проводячи лабораторних експериментів, а тільки використовуючи табличні значення тепломісткостей речовин.

Закон Гесса пояснює результати дослідів Лавуазьє: тепловий ефект хімічної реакції окислення вуглецю не залежить від того, відбувається реакція в лабораторних умовах («в пробірці»), або ж проходить складний ланцюжок перетворень, пересуваючись із легенів тварини в тканини у

¹³ Lavoisier A.L. Réflexions sur le phlogistique, pour servir de développement à la théorie de la combustion & de la calcination. Paris, Académie des sciences, 1783.

вигляді сполук O_2 з гемоглобіном (Hb) крові, беручи участь в реакціях окислення на тканинному рівні, а потім проходячи зворотний шлях від тканин до легенів у вигляді сполук CO_2 з Hb і потрапляючи в навколишнє середовище у вигляді молекулярного CO_2 . Хоча якісь з проміжних реакцій в цьому довгому ланцюжку можуть бути ендотермічними, а якісь - екзотермічними, залежати від дії каталізаторів чи ні, – загальна кількість теплоти буде такою же, якщо б хімічна реакція відбувалася безпосередньо ($C + O_2 = CO_2$).

Закон Гесса лежить в основі роботи калориметра: оскільки енергія надходить в організм у вигляді їжі, яка, в кінцевому підсумку, окислюється (з'єднується з O_2), загальне тепловиділення можна оцінити шляхом вимірювання тепла, яке виділяється безпосередньо при окисненні (спалюванні) їжі в калориметрі.

Перша засада ТД була сформульована в середині XIX ст. в роботах німецького лікаря і натураліста **Ю.Р. Майєра** (1814–1878), який поширив закон збереження механічної енергії спочатку на термічні (1842), а потім (1845) – і на всі немеханічні процеси. У 1840 р. Майєр здійснив подорож на острів Ява в якості суднового лікаря. В процесі лікування матросів методом кровопускання, який широко практикувався в той час, він звернув увагу, що при просуванні судна від північних широт до екватора венозна кров, яка випускалася з вени, ставала все світліше і наближалася за яскравістю до артеріальної крові. Майєр припустив, що «температурна різниця між власним теплом організму і теплом навколишнього середовища повинна знаходитися в кількісному співвідношенні з різницею в кольорі артеріальної і венозної крові. Ця різниця є вираженням розміру споживання кисню або сили процесу згоряння, що відбувається в організмі ». Якщо в умовах холодного клімату тепловіддача тіла вище, то для підтримки постійної температури тіла потрібні більш інтенсивний основний обмін, ніж в умовах тропічних температур.

На жаль, перша робота Майєра «Про кількісне та якісне визначення сил»¹⁴, яка була спрямована в 1841 р. в журнал «Анналі фізики і хімії» (Annalen der Physik und Chemie), не була опублікована. Майєр не мав фізичної освіти, і присланий їм текст містив принципові неточності. Засновник і редактор журналу німецький фізик І.К. Поггендорф без пояснень відхилив статтю і не повернув її автору. Манускрипт 36 років пролежав у шухляді стола, де і був виявлений вже після смерті редактора. Підкоригований варіант цієї статті «Зауваження щодо сил неживої природи» був пізніше опублікований в хіміко-фармацевтичному журналі, який не

¹⁴ Mayer R. Remarks on the Forces of Nature (1841).

читали фізики¹⁵. Лише в 1862 р. вийшов доступний для наукової спільноти англійський переклад цієї статті¹⁶. Третя робота «Органічний рух в його зв'язку з обміном речовин» була також відхилена, і Майер опублікував її в 1845 р. на власні кошти у вигляді брошури¹⁷. У своїх роботах Майер вперше сформулював закон збереження енергії і теоретично розрахував механічний еквівалент теплоти. Він стверджував, що «тепло є сила, яка може трансформуватися в механічний ефект», а також «робота, що здійснюється машиною, нерозривно пов'язана зі спожитим теплом»¹⁸. Пізніше Майер поширив закон збереження енергії на небесні тіла і показав, що сонячна енергія не може бути результатом лише хімічних реакцій¹⁹. Звичайно, в той час не було відомо про існування термоядерних реакцій, і Майер припустив, що додатковим джерелом енергії може бути масивне бомбардування Сонця та інших зірок метеоритами. Роботи Майєра довго залишалися непоміченими, і тільки англійський переклад 1862 р. звернув на себе увагу німецького фізика Р. Клаузіуса, що викликало запеклу полеміку між Клаузиусом, Тіндалем, Джоулем і Дюрінгом в оцінці ідей Ю.Р. Майєра. Ім'я Майєра носить відоме співвідношення $c_p - c_v = R$ (формула Майєра) між питомими теплоємностями речовини при постійному тиску c_p і об'ємі c_v , де R – газова постійна.

У 1843–1850 рр. англійський фізик Дж.П. Джоуль в серії експериментів по дослідженню тепловиділення в провідниках експериментально обґрунтував 1-й закон ТД. Джоуль показав, що тепло, яке виділяється в провіднику зі струмом, не забирається з навколишнього середовища, а виробляється з електричної енергії, що безповоротно спростовувало існуючу тоді теорію специфічної субстанції – теплороду, – яка розглядалася як єдиний механізм теплопередачі. Не знаючи про роботи Майєра, Джоуль займався експериментальним визначенням механічного еквівалента тепла – залежності між зробленою роботою і переданою кількістю теплоти. У своїх різноманітних експериментах він підтверджував збереження енергії кількісними даними.

Математичне формулювання (3.1) 1-го закону ТД належить німецькому фізику Г. Гельмгольцу (1847), який, не знаючи про роботи Майєра,

¹⁵ Mayer J.R. Bemerkungen über die Kräfte der unbelebten Natur. Annalen der Chemie und Pharmacie. 1842;42(2):233–240.

¹⁶ Mayer J.R. Remarks on the Forces of Inorganic Nature. Philosophical Magazine. S.4. 1862; 24(162): 371–377.

¹⁷ Mayer J.R. Die Organische Bewegung in Ihrem Zusammenhange mit dem Stoffwechsel, Dreschler, Heilbronn, 1845.

¹⁸ Mayer J.R. The Motions of Organisms and Their Relation to Metabolism. In: Lindsay R.B. "Julius Robert Mayer. Prophet of Energy", Pergamon Press, 1973, pp.76-145.

¹⁹ Mayer J.R. Beiträge zur Dynamik des Himmels, Heilbronn, 1848.

обґрунтував закон збереження енергії для всіх її можливих видів.²⁰ Цій роботі передували скрупульозні експерименти Гельмгольца по м'язовому скороченню, в яких він вимірював генерацію тепла при скороченні м'язів жаби²¹ і метаболічну теплопродукцію у тварин.^{22,23}

У 1850 р. була опублікована робота Р.Клаузиуса «Про рушійну силу теплоти і про закони, які можна звідси отримати для теорії теплоти», в якій теорія циклічних процесів в теплових двигунах, яка була сформульована Карно в термінах теплороду, була переформульована відповідно до работ Джоуля про механічний еквівалент теплоти. Клаузіус також сформулював цей закон в іншій формі, пославшись на існування функції стану системи, яку висловив у термінах диференціального рівняння вигляду (3.1), а в 1882 р. Гельмгольц запропонував назвати цю функцію внутрішньою енергією U . Таким чином, починаючи зі спостережень за процесами перетворення теплоти в організмах теплокровних, базуючись на численних експериментах з тепловими машинами (цикл Карно) і теплопродукцією в електричних процесах, було отримане математичне формулювання 1-го закону ТД.

Як показали вимірювання параметрів газу в ході циклічних процесів, відношення кількості тепла δQ , переданого робочому тілу, до виконаної їм роботи δA в ході деякого циклічного процесу є константа: $\oint \delta Q / \oint \delta A = const$, причому в разі вимірювання Q і A в одних і тих же одиницях (в Дж або калоріях) ця постійна є одиниця, тобто $\oint \delta(Q - A) = 0$, Це може бути тоді і тільки тоді, якщо під знаком інтеграла стоїть повний диференціал деякої функції $dU = \delta(Q - A)$. Функції, представлені під час переходу системи зі стану 1 в стан 2 як повні диференціали (dF), можуть бути обчислені для конкретного стану системи: $\int_1^2 dF = F_2 - F_1$, тоді як функції, представлені неповними диференціалами ($\delta\phi$), залежать від шляху інтегрування, тобто від способу переходу зі стану 1 в стан 2 і, таким чином, є функціями процесу.

Таким чином, 1-й закон ТД вводить новий параметр стану системи, який не залежить від шляху інтегрування – внутрішню енергію системи U . Внутрішня енергія дорівнює сумі кінетичної енергії руху і потенційної енергії взаємодії частинок (молекул), що складають тіло. При переході системи зі стану 1 в стан 2 зміна внутрішньої енергії U .

²⁰ Helmholtz H. Über die Erhaltung der Kräfte. Eine Physikalische Abhandlung, G Reimer, Berlin, 1847.

²¹ Helmholtz H. Metabolism of muscular activity. Müller's Archive (1845)

²² Helmholtz H. Heat phenomena in physiology. Müller's Archive (1846)

²³ Helmholtz H. Heat production in animals. Müller's Archive (1847)

Якщо система характеризується одним макропараметром – об'ємом V , то з елементарного розгляду стиснення газу під поршнем виходить, що $\delta A = p\delta V$. При ізобаричних процесах ($\delta A = p\delta V$) з I закону ТД (3.1) випливає, що кількість теплоти набуває властивостей функції стану: $\delta Q = d(U + pV) = dH$ – повний диференціал, де $\delta Q = d(U + pV) = dH$ – **ентальпія** або **теплоємність** системи. При цьому $\delta Q = d(U + pV) = dH$. Як випливає з закону Гесса, ентальпію будь-якого тіла можна визначити шляхом спалювання і вимірювання загального теплового ефекту в спеціальному термостатованому пристрої (Рис.9а). Приклади ентальпій різних продуктів наведені на Рис.9б в розрахунку на 100г речовини.

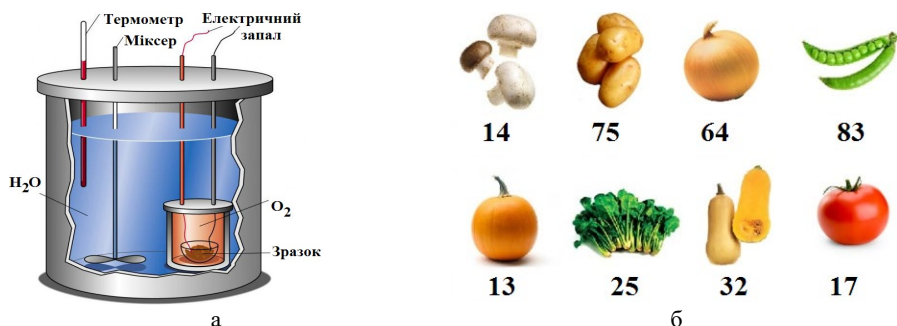


Рис.9. Камера для вимірювання ентальпії H (а) і значення H (ккал) для деяких продуктів харчування (б).

3.2.4. Другий закон ТД.

I закон ТД говорить про баланс енергії в різних її формах, але не вказує можливого напрямку її передачі (від більш нагрітого тіла до менш нагрітого або ж навпаки). Крім цього, I закон не дозволяє кількісно оцінити теплові ефекти сухого і в'язкого тертя і інших форм розсіювання енергії (дисипації). Грунтуючись на своїх дослідженнях циклу Карно і наявні відомості про направлення теплових процесів, в 1854 р.²⁴ Клаузиус сформулював твердження: «Теплота сама собою не може переходити від тіла холодного до тіла гарячого без будь-яких інших пов'язаних з ним змін, що відбуваються в той же час». Пізніше це твердження було названо теплової аксіомою (the axiom of Clausius) і переформульовано в термінах теплових машин в роботі²⁵ британського механіка, фізика, інженера У. Томсона (лорда Кельвіна, 1824–

²⁴ Clausius R. Ueber eine veränderte Form des zweiten Hauptsatzes der mechanischen Wärmetheoriein. Annalen der Physik und Chemie. 1854; 93(12): 481–506.

²⁵ Clausius R. Ueber eine veränderte Form des zweiten Hauptsatzes der mechanischen Wärmetheoriein. Annalen der Physik und Chemie. 1854; 93(12): 481–506.

1907). Таким чином, тепла аксіома Клаузіуса стала першим формулюванням другого закону ТД.

Сучасне формулювання II закону ТД пов'язане з введенням нової функції стану системи – **ентронії** S , абсолютної термодинамічної температури і шкали температур (У. Томсон, 1848). У 1865 р. з'явилася робота «Про різні зручні для використання форми другого начала математичної теорії теплоти», в якій Клаузіус ввів найважливіше для ТД поняття ентропії.

У своєму циклі робіт Карно показав, що за допомогою теплової машини теплота може бути перетворена в роботу тільки при наявності різниці температур, тобто наявності у теплової машини як мінімум двох теплових резервуарів з різними температурами – нагрівача і холодильника, причому коефіцієнт корисної дії К.К.Д. (η) теплової машини не залежить від природи робочого тіла і термодинамічної циклу, а визначається виключно температурами нагрівача T_h і холодильника T_f (Теорема Карно):

$$\eta = 1 - \frac{Q_f}{Q_h} = 1 - \frac{T_f}{T_h}. \quad (3.7)$$

У циклі Карно кількість теплоти Q_h поглинається робочим тілом (газом) від нагрівача при температурі T_h і потім кількість теплоти Q_f віддається холодильнику при температурі T_f . Клаузіус показав, що $Q_f/T_h = Q_f/T_f$, тобто, незважаючи на відмінність температур і кількостей теплоти, їхнє відношення може бути функцією стану, яка зберігається протягом повного циклу Карно. Клаузіус назвав цю функцію стану ентропією. Таким чином, ентропія була відкрита як математична конструкція, яка не має чіткої фізичної аналогії і недоступна для безпосередніх експериментальних вимірювань. Ентропія, яка надходить до системи, завжди менше ентропії, яка залишає систему; таким чином, внутрішні незворотні процеси сприяють зростанню ентропії (за рахунок дисипації енергії), що не дозволяє теплової машині виробляти максимальну кількість роботи, тому $\eta < 1$ (приклади наведені в Табл.2).

Табл.2. К.К.Д. різних процесів і пристроїв.

	Назва	К.к.д. (%)
1	Фотосинтез	0.5–3 (6 макс.)
2	Парова машина Уатта	3–4
3	Паровоз	8
4	Сонячна батарея	6–40
5	Двигун внутрішнього згоряння	10–40
6	Світлодіод (LED)	8–55
7	М'язове скорочення	14–25
8	Дизельний двигун	40
9	Побутовий холодильник	20–50
10	Газова турбіна	35–46

11	Перетворення енергії АТФ в роботу	40–45
12	Гліколіз (енергетика клітин)	36
13	Реактивний двигун на рідкому паливі	47
14	Газова турбіна комбінованого циклу	60
15	Електроліз води	50–80
16	Літій-іонний акумулятор	80–90
17	Флуоресценція тропічних комах	96–98
18	Розряд електричних скатів	98
19	Електронагрівач	90–99

Дж. Гіббс, Дж. Максвелл і Л. Больцман створили **статистичну механіку**, яка пов'язує термодинамічні величини з мікроскопічною поведінкою великих ансамблів частинок і пояснює закони ТД як статистичні властивості таких ансамблів. При цьому результат дослідження властивостей і вимірювання макропараметрів ТД систем визначаються мікропараметрами частинок в ансамблі, які в силу наявності молекулярно-кінетичного (теплого) руху частинок осцилюють відносно деяких середніх значень. Американський фізик-теоретик **Дж. У. Гіббс** (1839–1903) в 1876–1878 рр. сформулював закон зростання ентропії у вигляді принципу максимуму ентропії (і мінімуму внутрішньої енергії) системи в стані термодинамічної рівноваги.

Принцип максимуму ентропії стверджує, що найбільш характерними розподілами ймовірностей станів деякого невизначеного середовища є такі розподіли, які максимізують обрану міру невизначеності при заданій інформації про «поведінку» середовища. Цей підхід Гіббс вперше використав для знаходження екстремальних функцій розподілів фізичних ансамблів частинок.

Австрійський фізик **Л. Больцман** (1844–1906) дав теоретичне обґрунтування II закону ТД і показав (1877) зв'язок між ентропією і ТД ймовірністю **макростану** фізичної системи, який характеризується не взаємним розташуванням частинок, а набором макропараметрів (M, V, p, T, \dots). Після цього II закон ТД отримав просту **статистичну інтерпретацію**: ТД система завжди мимоволі прагне до найбільш вірогідного стану, переходячи з менш ймовірного стану в більш ймовірне. Російсько-німецький фізик і хімік В. Оствальд (1853–1932) сформулював (1892) II закон ТД у вигляді твердження про неможливість створення вічного двигуна 2-го роду, тобто теплової машини, яка циклічно працює і перетворює в роботу всю енергію, видобуту з «нагрівача».

Таким чином, формулювання II закону ТД включає два твердження:

1) існує функція стану системи **ентропія**, яка визначається як сума поглинених системою **приведених теплот** $\delta Q/T$ в рівноважному

(equilibrium) процесі, так що приріст ентропії в рівноважному (equilibrium) процесі є $dS = \delta Q / T|_{eq}$;

2) Ентропія ізольованої системи не зменшується; вона строго зростає, якщо система здійснює нерівноважний процес, переходячи з початкового нерівноважного в кінцевий рівноважний стан.

Отже, відповідно до II законом ТД $dS \geq \delta Q / T$, причому рівність має місце в рівноважних процесах, а нерівність - в нерівноважних. Математично величина T^{-1} є інтегруючим множником, після множення на який неповний диференціал δQ стає повним, тобто функція процесу Q стає функцією стану S .

Розглянемо ізольовану систему, яка складається з нагрітого тіла, яке знаходиться в камері, заповненій повітрям з більш низькою температурою T_1 (чайник в кімнаті, Рис.10). Припустимо, деяка кількість теплоти δQ передається від чайника до повітря. Тоді, відповідно до визначення ентропії, приріст ентропії повітря складе $dS_1 = \delta Q / T_1$, а зменшення ентропії чайника – $dS_2 = -\delta Q / T_2$. Тоді повна зміна ентропії системи буде

$$dS = dS_1 + dS_2 = \frac{\delta Q}{T_1} - \frac{\delta Q}{T_2} = \frac{\delta Q}{T_1 T_2} (T_2 - T_1) .$$

Оскільки систему чайник + кімната

можна вважати замкнутою, то відповідно до II закону ТД загальний приріст ентропії $dS \geq 0$, що може бути тільки в тому випадку, якщо $T_2 \geq T_1$, тобто чайник має температуру вище від температури повітря. Таким чином, зворотний перенос тепла від холодного повітря до гарячого чайнику неможливий.

Більш глибокий сенс ентропії розкривається в статистичній фізиці, де показано, що ентропія системи в даному стані характеризує ймовірність реалізації даного макростану ТД системи, причому

$$S = k_B \cdot \ln W \text{ (Формула Больцмана),} \quad (3.8)$$

де W – термодинамічна ймовірність (число мікростанів, які реалізують даний макростан системи), $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$ Дж / К – постійна Больцмана.

На Рис.11а наведено приклад макростану системи – розподілу двох частинок з шести за двома відсіками в співвідношенні 2: 4, а на Рис.11б показано один з мікростанів, який відповідає такому макростану. У макростані важливі не конкретні частинки, які розподілилися по відсіках відповідним чином, а статистичне співвідношення між частинками у відсіках. Навпаки, в мікростані важливо, які саме частинки потрапили в лівий відсік, а які – в правий. Очевидно, що число макростанів, які реалізують даний макростан, можна знайти з комбінаторики як $W_{2,4} = C_6^2 = 15$. Проводячи

розрахунки ТД ймовірностей для різних можливих макростанів, отримаємо наступний розподіл (Табл.3, Рис.12). Із Рис.12 видно, що з навіть із незначним збільшенням числа частинок в системі ймовірність рівномірного розподілення ($W_{3:3}, W_{4:4}, W_{5:5}, \dots$) істотно зростає, тоді як ймовірність найбільш нерівномірного розподілення ($W_{0:(i+j)} = W_{(i+j):0} = 1$) не змінюється. Очевидно, що в макросистемах з числом молекул $>10^{20}$ вірогідність рівномірного розподілення на багато порядків перевищує ймовірності всіх інших нерівномірних розподілень.

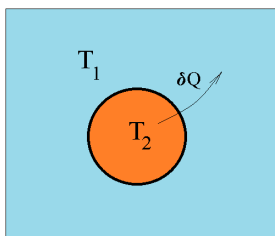


Рис.10. Приклад теплообміну с навколишнім середовищем.

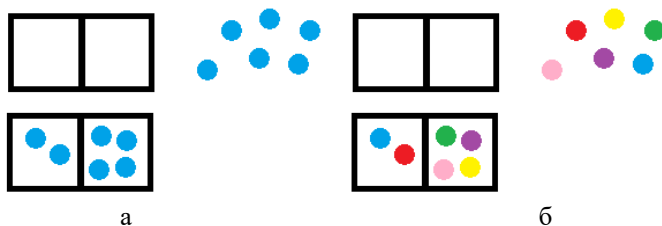


Рис.11. Приклади макро- (а) и мікро- (б) станів системи.

Таблиця 3. Розподілення $W_{i,j}$ для системи із 6 частнок в 2 відсіках (Рис. 9).

i:j	0:6	1:5	2:4	3:3	4:2	5:1	6:0
W	1	6	15	20	15	6	1

Таким чином, прагнення будь-якої ТД системи, яка ізольована від зовнішніх джерел маси і енергії, до стану з рівномірним розподіленням частинок за концентраціями, імпульсами, моментами імпульсів, енергіями і т.д., визначається імовірнісними законами, а 2-й закон ТД, який визначає напрямок еволюційних процесів в будь-якій системі, показує, що прагнення системи до рівноважного розподілення, так само як і неможливість передачі енергії від більш холодного тіла до більш гарячого, зумовлено співвідношеннями теорії ймовірностей, які легко обчислити.

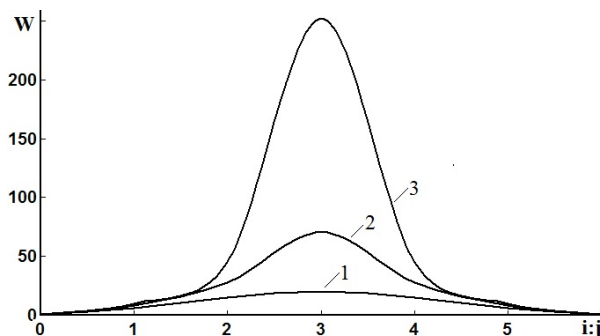


Рис.12. Розподілення $W_{i:j}$ для $i+j=6$ (1), 8 (2), 10 (3) частинок по 2 відсікам.

У стані, рівноваги макропараметри системи прагнуть до своїх екстремальних значень: $U \rightarrow \min(U)$, а $S \rightarrow \max(S) = \max(W)$. Тому умови рівноваги, наприклад, для простої системи з одним макропараметром можна отримати з умов екстремуму відповідних функцій, наприклад, для ентропії: $(dS)_{U,V=const} = 0$, $(d^2S)_{U,V=const} < 0$.

З урахуванням введеної функції стану 1-й закон ТД (3) набуває форми

$$dU = TdS - pdV, \quad (3.9)$$

звідки впливають термодинамічні визначення температури і тиску

$$T = \left. \frac{\partial U}{\partial S} \right|_{V=const}, \quad p = - \left. \frac{\partial U}{\partial V} \right|_{S=const}. \quad (3.10)$$

Записуючи вираження (11) для диференціала функції $S(U,V)$, який можна обчислити як $dS = \left. \frac{\partial S}{\partial U} \right|_{V=const} dU + \left. \frac{\partial S}{\partial V} \right|_{U=const} dV$, і порівнюючи його з

(3.10), переписаним у вигляді $dS = \frac{1}{T}dU + \frac{p}{T}dV$, отримаємо для тиску

$$p = T \left. \frac{\partial S}{\partial V} \right|_{U=const}. \quad \text{Порівнюючи цей вираз з (12), отримаємо зв'язок між}$$

$$\text{функціями стану і у вигляді } \left. \frac{\partial U}{\partial V} \right|_{S=const} = -T \left. \frac{\partial S}{\partial V} \right|_{U=const}.$$

Виписані співвідношення використовуються в термодинаміці для з'ясування зв'язків і залежностей між макропараметрами ТД системи, і для розробки нових методів їх зміни. Постулювання залежностей $U(S,V,...)$ або $S(U,V,...)$ лежить в основі розробки нових термодинамічних моделей

середовищ з ускладненими властивостями, що описуються наборами макропараметрів, від яких передбачається залежність функцій стану.

3.2.5. Третій закон ТД.

III закон ТД: при $T \rightarrow 0$ ентропія будь-якої рівноважної системи при ізотермічних процесах перестає залежати від параметрів стану і її межа $\lim_{T \rightarrow 0} S = \text{const}$, причому ця постійна однакова для будь-якої речовини і, отже,

її можна покласти рівною 0.

Отже, II закон дає можливість обчислити S з точністю до постійної, а III закон дає можливість обчислити точне значення ентропії.

3.3. Термодинамічні потенціали.

Зі змін U і S нічого не можна сказати про роботу, яку виконує система. Для цього вводяться термодинамічні потенціали:

1. Вільна енергія Гельмгольца визначається як $F(T, V) = U - TS$. Тоді диференціал енергії Гельмгольца є $dF = dU - TdS - SdT$. Підставляючи сюди вираз dU для з I-го закону ТД, отримаємо

$$dF = -SdT - pdV. \quad (3.11)$$

При ізотермічних процесах ($T = \text{const}$) звідси отримуємо $dF = -pdV = -\delta A$. Таким чином, система може виконати позитивну роботу $\delta A > 0$ тільки за рахунок зменшення її вільної енергії ($dF < 0$). Оскільки в організмах тепловровних фізико-хімічні процеси протікають при ізотермічних умовах, цей висновок має безпосереднє відношення до БС, в організмах яких енергія запасається у вигляді молекул АТФ та ряду ін. Якщо фізико-хімічні процеси протікають за умов $T, V = \text{const}$, вільна енергія має мінімальне значення ($dF = 0, d^2F >> 0$).

Записуючи диференціал вільної енергії як функції двох змінних $F(T, V)$ у вигляді $dF = \left. \frac{\partial F}{\partial T} \right|_{V=\text{const}} dT + \left. \frac{\partial F}{\partial V} \right|_{T=\text{const}} dV$ і порівнюючи з (3.11), отримаємо

термодинамічні визначення ентропії і тиску $S = -\left. \frac{\partial F}{\partial T} \right|_{V=\text{const}}$, $p = -\left. \frac{\partial F}{\partial V} \right|_{T=\text{const}}$.

Порівнюючи з виразами з попереднього розділу, отримаємо, що

$$\left. \frac{\partial F}{\partial V} \right|_{T=\text{const}} = \left. \frac{\partial U}{\partial V} \right|_{S=\text{const}} = -T \left. \frac{\partial S}{\partial V} \right|_{U=\text{const}}.$$

2. Вільна енергія Гіббса визначається як $G = U - TS + pV$. Записуючи її диференціал $dG = dU - TdS - SdT + pdV + Vdp$ і підставляючи вираз для dU з 1-го закону ТД, отримаємо

$$dG = -SdT + Vdp. \quad (3.12)$$

Якщо фізико-хімічні процеси протікають за умов $p, V = \text{const}$, енергія Гіббса приймає мінімальне значення ($dG = 0, d^2G \gg 0$).

Записуючи диференціал енергії Гіббса як функції двох змінних $G(T, p)$, у

вигляді $dG = \left. \frac{\partial G}{\partial T} \right|_{p=\text{const}} dT + \left. \frac{\partial G}{\partial p} \right|_{T=\text{const}} dp$ і порівнюючи з (3.12), отримаємо

$S = -\left. \frac{\partial G}{\partial T} \right|_{p=\text{const}}, V = \left. \frac{\partial G}{\partial p} \right|_{T=\text{const}}$. Порівнюючи з результатами попереднього

розділу, отримаємо зв'язок $\left. \frac{\partial G}{\partial T} \right|_{p=\text{const}} = \left. \frac{\partial F}{\partial T} \right|_{V=\text{const}}$.

У стані ТД рівноваги вільні енергії Гельмгольца і Гіббса приймають мінімальні значення, тому ці функції широко використовуються для дослідження рівноважних станів при різних фізичних процесах.

3.4. Системи зі змінним числом частинок.

Для систем, що містять різні частки (атоми, молекули), число яких (N_i , $i = 1..n$) змінюється за рахунок хімічних реакцій, вирази для F, G потрібно модифікувати з урахуванням кінетики хімічних процесів, вводячи більш загальну залежність. В цьому випадку I закон ТД набуде вигляду:

$$dU = TdS - pdV + \sum_{i=1}^N \mu_i dN_i, \quad (3.13)$$

де $\mu_i = \left(\frac{\partial U}{\partial N} \right)_{S, V = \text{const}}$ – **хімічний потенціал** частинок i -го сорту.

Поняття хімічного потенціалу було введене Дж.У. Гіббсом. Як видно з (3.13), хімічний потенціал частинок i -го сорту дорівнює зміні внутрішньої енергії системи про додаванні в неї однієї частки цього сорту. Градієнти коефіцієнтів, які стоять перед диференціалами в правій частині (3.13), представляють собою термодинамічні сили, що викликають відповідні термодинамічні потоки: ∇T – викликає потік тепла, ∇p – конвективний потік маси, а $\nabla \mu_i$ – дифузний перенос частинок i -го сорту. Це перенесення

відбуватиметься до тих пір, поки концентрації частинок різних сортів не будуть розподілені рівномірно і тоді $\nabla\mu_i = 0$.

Є залежність μ_i від молярної концентрації частинок C_i :

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln C_i, \quad (3.14)$$

де μ_i^0 – постійна для даного сорту частинок, R – газова постійна.

Для процесів в електричному полі замість хімічного потенціалу потрібно використовувати електрохімічний потенціал

$$\tilde{\mu}_i = \mu_i + z_i F \varphi, \quad (3.15)$$

де $z_i = q_i / e$ – зарядове число, q – заряд частинки, $e = 1.602 \cdot 10^{-19}$ Кл – заряд електрона; $F = eN_A = 9.65 \cdot 10^4$ кал/моль – постійна Фарадея, $N_A = 6.022 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹ – число Авогадро; φ – електричний потенціал, градієнт якого $\vec{E} = -\nabla\varphi$ – це напруженість електричного поля. Вирази (3.14), (3.15) широко використовуються при дослідженні процесів переносу на рівні клітин і тканин (див. розд. 5,6).

3.5. ТД відкритих систем.

БС – це відкриті ТД системи, які безперервно обмінюються з навколишнім середовищем речовиною (випаровування води і відтік молекул з поверхні, харчування, виділення, і т.д.) і енергією (теплообмін при прямому контакті, випромінювання в інфрачервоному (ИК) і ряді інших діапазонів). Для БС **стаціонарний стан** (всі макропараметри постійні і відсутні потоки) означає смерть, оскільки повільні зміни параметрів і потоки мають місце навіть в стані сплячки і анабіозу, і відсутні тільки при кріоконсервації при температурах, близьких до $T \sim 0^\circ\text{K}$. Таким чином, функціонування БС можна представити як безперервні переходи з одного рівноважного стану в інший, які характеризуються постійною ентропією (тобто $dS = 0$). Такі стани ТД систем називаються **стаціонарними**. У стаціонарному стані макропараметри ТД системи постійні, ентропія залишається незмінною, але при цьому є ненульові ТД потоки (маси, імпульсу, моменту імпульса, заряду, енергії, ентропії). Тому стаціонарні стани іноді називають станом проточної рівноваги. Повну зміну ентропії БС такому стані можна представити у вигляді:

$$dS = dS_i + dS_e, \quad (3.16)$$

де dS_i – приріст ентропії за рахунок необоротних внутрішніх процесів і за рахунок обміну ентропією з навколишнім середовищем dS_e .

Відповідно до II закону ТД $dS_i > 0$, тому БС може перебувати в стаціонарному стані ($dS = 0$) тільки за рахунок $dS_e < 0$, тобто ентропія продуктів, які входять до БС, менше ентропії продуктів, які виходять.

Для стаціонарного стану лінійної рівноважної системи має місце **теорема Пригожина** (1947): в стаціонарному стані швидкість виробництва ентропії dS_i / dt за рахунок незворотних внутрішніх процесів позитивна і приймає мінімальне значення з усіх можливих при даних зовнішніх умовах, які перешкоджають досягненню системою рівноважного стану, тобто $0 < dS_i / dt \rightarrow \min$.

Для реальних (нелінійних) систем теорема Пригожина справедлива лише приблизно, в деякій області поблизу рівноважного стану, коли коефіцієнти, що зв'язують відповідні ТД сили і потоки (коефіцієнти дифузії, теплопровідності, термодифузії, електропровідності та ін.), постійні. Таким чином, принцип мінімуму виробництва ентропії для стаціонарного стану не є настільки загальним принципом, як максимум ентропії в рівноважному стані.

З теореми випливає, що система не може вийти зі стаціонарного стану за рахунок внутрішніх процесів в ній самій. При зміні зовнішніх умов система може перейти в інший стаціонарний стан. На основі цього підходу в біофізиці розглядають процеси поширення нервового імпульсу (перехід зі стану (i) відносного спокою в збуджений стан (ii)), м'язового скорочення (перехід від скорочення (i) до розслаблення (ii)) та інші. Для систем, далеких від стану рівноваги, гіпотеза про стаціонарний стані невірна (наприклад, при переродженні і розмноженні ракових клітин, коли $dS > 0$).

Підходи ТД відкритих систем дозволяють пояснювати результати самих різних спостережень над БС, наприклад, чому живі клітини мають настільки малі розміри ($\sim 5\text{--}30$ мкм)? Чому одноклітинні організми після досягнення певного розміру діляться на дві дочірні клітини? Чи можливе існування життя без поділів,²⁶ наприклад, у вигляді великих за розмірами одноклітинних?

Розглянемо процес зростання і розвинення молоді клітини. При цьому її ентропія зростає внаслідок виробництва за рахунок величезного числа необоротних процесів (2 закон ТД) в обсязі клітини. Навіть не з'ясовуючи числа і природи цих процесів, можна стверджувати, що швидкість приросту ентропії пропорційна об'єму клітини, якщо в кожній точці цього об'єму всі процеси протікають однаково. Тоді для сферичної моделі клітини отримаємо:

$$dS_i = \alpha \frac{4}{3} \pi r^3, \quad (3.17)$$

²⁶ Leaver M., Domínguez-Cuevas P., Coxhead J.M., et al. Life without a wall or division machine in *Bacillus subtilis*. *Nature*. 2009;457(7231):849-853.

де r – радіус клітини, $\alpha = \text{const}$ – постійна, що відповідає всім ТД процесів, що протікають в кожній точці клітини.

Оскільки клітина – це відкрита ТД система, то вона обмінюється ентропією з навколишнім середовищем. Не знаючи точного числа і природи обмінних процесів, можна стверджувати, що сумарний (однорідний) потік пропорційний поверхні клітини, так що

$$dS_e = \beta 4\pi r^2, \quad (3.18)$$

де $\beta = \text{const}$.

Підставляючи (3.17), (3.18) в (3.16), отримаємо, що

$$dS = dS_i - dS_e = 4\pi r^2(\alpha r/3 - \beta). \quad (3.19)$$

Як впливає з (3.19), клітина, яка зростає, знаходиться в стаціонарному стані до тих пір, поки її радіус r не перевищує критичного значення $r < r^* = 3\beta/\alpha$. Якщо клітина буде зростати далі, то виробництво ентропії в її об'ємі не зможе бути далі збалансовано відтоком ентропії через поверхню, і ентропія (тобто ймовірність неупорядкованого стану внутрішньоклітинних структур і процесів) почне зростати аж до стану повної неупорядкованості, несумісної з життям. У разі якщо клітина, навіть маючи розмір, близький до критичного $r \sim r^*$, розділиться на дві, наприклад, рівні за об'ємом сферичні клітини з об'ємами $V^* = 4\pi(r^*)^3/6$, тобто з радіусами $\tilde{r} = r^*/\sqrt[3]{2}$, то приріст ентропії в кожній з дочірніх клітин відповідно до (3.17) – (3.19) буде

$$d\tilde{S} = 4\pi \frac{r^{*2}}{\sqrt[3]{4}} \left(\frac{\alpha r^*}{3\sqrt[3]{2}} - \beta \right) = 4\pi \frac{9\beta^3}{\sqrt[3]{4}\alpha^2} \left(\frac{1}{\sqrt[3]{2}} - 1 \right) < 0,$$

тобто після поділу в кожній з дочірніх клітин зростання ентропії буде компенсуватися її відтоком через поверхню і клітина зможе рости далі.

На Рис.13 зображені бактеріальні клітини в процесі ділення. Чітко видні звужені пояски, які відповідають майбутньому місцю поділу клітини на дві дочірні, щоб кожна з них змогла перейти в стан, який допускає подальшу можливість зростання і розвинення.

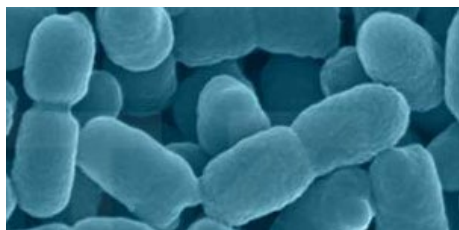


Рис.13. Ділення одноклітинних.

3.6. Ентропія.

Таким чином, вище для ентропії були введені різні визначення:

1) калориметричне: $dS = \sum_j \delta Q_j / T_j \Big|_{eq}$ або $S = \int \delta Q / T|_{eq}$;

2) термодинамічне: $S = -\partial F / \partial T|_{V=const}$,

3) статистичне: $S = k_B \cdot \ln W$ (формула Больцмана).

Підхід, представлений на Рис.11 для ілюстрації формули Больцмана, можна узагальнити на випадок важливих для БС молекул білків, які являють собою ланцюжки амінокислот (АК), які розташовані в певному порядку. У природі існують 20 різних АК, однак не всі з них можуть бути сусідами в ланцюжку, тобто число ймовірностей знаходження кожної з АК на певній ділянці ланцюжка, є різною. Представляючи молекулу як послідовність з k «відсіків», кожен з яких може бути заповнений однією з 20-ти АК (або <20 АК в залежності від тієї АК, що знаходиться в попередньому відсіку), отримаємо узагальнення (10) у вигляді

$$W_{N_1:N_2:\dots:N_k} = \frac{N!}{N_1! N_2! \dots N_k!} N_j, \quad (3.20)$$

де N_j – число можливих АК, які можна помістити в j -й відсік.

Крім вищенаведених визначень ентропії, існують і інші, які важливі для розрахунків цієї функції стану системи для різних прикладних задач.

3.6.1. Ентропія і інформація

Ентропія пов'язана з інформацією, що міститься в системі (повідомленні, подію, процес). Кількість інформації I можна розрахувати за формулою

$$I = \log_2 \frac{p_{after}}{p_{before}}, \quad (3.21)$$

де p_{before} і p_{after} – ймовірності настання події до і після отримання інформації про неї, відповідно; ймовірності розраховуються звичайним чином як $p = N_{favor} / N_{total}$, де N_{favor} і N_{total} – число сприятливих і загальне число можливих подій.

У разі отримання повідомлення про подію, яка вже відбулася, $p_{after} = 1$, і з (3.21) отримуємо, що величина інформації у повідомленні $I = -\log_2 p$, де p – математична ймовірність події. Наприклад, повідомлення «я підкинув монету і випала» решка »містить $I = \log_2 \frac{1}{1/2} = 1$ біт інформації.

Повідомлення «я кинув кубик і випало 6» містить $I = \log_2 6 \approx 2.59$ біт

інформації, а повідомлення «я взяв колоду в 52 карти і витягнув туз пік» містить $I = \log_2 52 \approx 5.7$ біт інформації. Таким чином, інформація зростає при збільшенні міри невизначеності події, і ентропія є характеристикою цієї міри невизначеності настання події в ряду рівноможливих подій.

Повідомлення, які пов'язані з повторними діями (кинув монету / кубик n раз, витягнув одночасно або одну за однією n карт і т.д.) можуть оцінюватися шляхом стандартних операцій з математичними можливостями, в т.ч.

умовними ймовірностями. Оскільки ТД ймовірність $W = N_{\text{favor}}$, формула

(3.8) може бути переписана для ентропії у вигляді

$$S = k \cdot I, \quad k = k_B \ln(2). \quad (3.22)$$

Вираз (3.22) являє собою ентропію як міру інформації про ТД системи. Використовуючи (3.22) і (3.20), можна оцінити ентропію, яка пов'язана з впорядкованістю біосистем. Наприклад, до складу тіла людини входить $\approx 10^{13}$ клітин. Припускаючи, що кожна клітина унікальна за варіаціями складу, положення в тканині і особливостям виконуваної функції, можна отримати оцінку максимальної інформації (ентропії) у вигляді:

$$\max(I) = \log_2(10^{13}!) \approx 10^{13} \log_2(10^{13}) \approx 4 \cdot 10^{14} \text{ біт.}$$

Аналогічно, в кожній клітині знаходиться $\approx 10^8$ макромолекул, так що пов'язана з їх упорядкованим розташуванням інформація може бути оцінена як $\max(I) = \log_2(10^8!) \approx 2,6 \cdot 10^9$ біт. Подібні оцінки показують, що ДНК людини містить $\max(I) \approx 6 \cdot 10^{23}$ біт інформації.

Важливе поняття *інформаційної ентропії* вводиться в теорії інформації як міра невизначеності системи, наприклад, непередбачуваність появи будь-якого символу в повідомленні (цифри або букви в тексті, коду в ланцюжку ДНК, макромолекули в клітині, клітини в організмі). За відсутності інформаційних втрат ентропія дорівнює кількості інформації в перерахунку на кожен символ в тексті. Кількість інформації в повідомленні визначається за формулою **Р. Хартлі** (1928)

$$I = K \log_2 N, \quad (3.23)$$

де N – кількість символів в використовуваному алфавіті (наприклад, число АК у білків або одиниць генетичного коду, кодонів в ДНК), K – кількість символів в повідомленні (довжина ланцюжка АК в білку, або число триплетів кодонів в ДНК). Наприклад, в ланцюжках ДНК / РНК число кодонів $N = 4$, а значить, інформацію, яка припадає на кожен кодон в ланцюжку, є $I_1 = 1 \cdot \log_2 4 = 2$ біт, а в ланцюжку з n кодонів міститься інформація в $I = 2n$ біт.

Якщо знаходження символів в певних місцях ланцюжка можна розглядати як незалежні випадкові події, які розподілені з вірогідностями p_j ,

то формулу Хартлі можна перетворити в відому формулу **К. Шеннона** для ентропії (1948)

$$S_{Sh} = -k_B \sum_{j=1}^n p_j \ln(p_j) = k_B I_{Sh}. \quad (3.24)$$

Відповідно до підходу Шеннона, збільшення інформації в повідомленні еквівалентно мірі зменшення невизначеності (інформаційної ентропії S_{Sh}). Залежно від числа рівноможливих одиниць алфавіту, у формулі (3.23) можуть використовуватися і логарифми з іншими основами. У двоїчному коді зберігається вид (3.235) і одиниця виміру інформації є біт, а в троїчному коді, який був введений за аналогією з триплетами кодонів ДНК/ РНК, використовується $\log_3 N$, а інформація вимірюється в тритах. Для інших способів кодування вводилися $\lg N$ (одиниця виміру інформації – Хардіт) і $\ln N$ (одиниця виміру – нат).²⁷ Остання з одиниць широко використовується в математичній лінгвістиці, термодинаміці і економетриці.

Аналогом інформаційної ентропії для дискретних систем і процесів є поняття диференціальної ентропії, які була введена для безперервно розподілених випадкових величин у вигляді:

$$S_{dif}(\chi) = - \int_{\chi} f(x) \log(f(x)) dx, \quad (3.25)$$

де $f(x)$ – щільність ймовірності розподілу випадкової величини χ в області $X \in R^n$, $n < \infty$; вибір основи логарифму залежить від розмірності інформації / інформаційної ентропії.

Обчислення інформаційної ентропії має важливе значення в медичній діагностиці, наприклад²⁸:

1. Ентропія характеризує ступінь пошкодження біологічної тканини;
2. Низька ентропія серцевих скорочень відповідає, наприклад, інфаркту міокарда;
3. Зменшення ентропії ритмограми серця є показником гіпоксії серцевого м'яза;
4. Низька ентропія міограми є показником м'язової слабкості;
5. Ентропія енцефалографічного сигналу – це важливий діагностичний і прогностичний індекс роботи мозку.

Розрахунок інформаційної ентропії вимагає великих обсягів даних вимірювань на експериментальних і контрольних групах, причому на

²⁷ Сена Л.А. Единицы физических величин и их размерности. - М., Наука, 1977. - с. 278.

²⁸ Goldberger A.L., Bhargava V., West B.J. Non-linear dynamics of the heart beat. Physica D. - 1985;17:207–214.

результат розрахунків сильно впливає точність реєстрації фізіологічних сигналів, тому були запропоновані інші підходи до розрахунку ентропії як показника регулярності і передбачуваності сигналу, наприклад, *ентропія динамічної системи, апроксимаційна ентропія, ентропія зразка* та ін.

3.6.2. Ентропія динамічної системи.

Будь-яка фізіологічна система (організм, орган, тканина, клітина) являє собою складну динамічну систему, що характеризується набором показників $\{X_1(t), X_2(t), \dots, X_m(t)\}$, які є зареєстрованими у вигляді часових рядів наслідками взаємопов'язаних фізико-хімічних процесів в системі. Шляхом аналізу цих показників можна провести оцінки їх взаємозв'язку (кореляцій), наявності регулярної, квазірегулярної або хаотичної динаміки та ін. властивостей системи. В математиці динамічна система може розглядатися в імовірнісному просторі \aleph із заданою мірою μ на ньому, з перетвореннями / відображеннями $\wp: \aleph \rightarrow \aleph$, що зберігають міру, і розбивками $Q: \{\aleph, \mu, \wp, Q\}$. При цьому ентропія конкретного розбиття (на класи, групи, типи) визначається подібно (3.24)²⁹

$$S_Q = - \sum_{Q \in \bar{Q}} \mu(Q) \log(\mu(Q)). \quad (3.26)$$

Теоретикомірною ентропією $\{\aleph, \mu, \wp, Q\}$ щодо розбиття $Q = \{Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_m(t)\}$ визначається як

$$S_{th}(A, Q) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{N} S_Q \left(\bigcup_{n=0}^N A^{-n} Q \right) \right). \quad (3.27)$$

Тоді теоретикомірною ентропією динамічної системи (*ентропія Колмогорова-Сіная, K-S*) обчислюється як

$$S_{K-S} = \sup_Q S_{th}(A, Q), \quad (3.28)$$

де \sup береться за всіма кінцевим вимірюваним розбиттям Q .

Теорема Сіная (1959 р.) показує, що \sup дійсно отримується на розбиттях Q , які є утворюючими. Так, наприклад, ентропія процесу Бернуллі дорівнює $\log 2$, так як майже кожне дійсне число має унікальне двійкове розширення, тобто одиничний інтервал можна розділити навпіл на інтервали $[0, 1/2)$ і $[1/2, 1]$, так що кожне дійсне число x потрапляє в один з двох ймовірнісних інтервалів, і т.д. Якщо топологічний простір X компактний або є метричним, то для нього можна ввести ще і *топологічну ентропію*, яка є мірою

²⁹ Kaplan D.T., Furman M.I., Pincus S.M., Ryan S.M., Lipsitz L.A., Goldberger A.L. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. Biophys. J. - 1991;59:945–949.

складності системи. Топологічна ентропія була вперше введена в 1965 р. Адлером, Конхеймом і МакЕндрю, і була узагальненням ентропії Колмогорова - Сіная. Пізніше Дінабург і Руфус Боуен дали інше, більш слабе визначення, яке нагадує розмірність Хаусдорфа фрактальної множини: для системи, яка задана функцією, що повторюється, топологічна ентропія є експоненціальною швидкістю зростання числа орбіт ітерацій, які можна розрізнити. В математиці існує також важливий варіаційний принцип, який пов'язує поняття топологічної і теоретичної ентропії.

3.6.3. Апроксимаційна ентропія (ApEn)

ApEn є мірою нерегулярності і непередбачуваності флуктуацій у часових рядах, що має безпосереднє відношення до обробки і аналізу фізіологічних сигналів. Так, можна уявити собі часовий ряд, що представляє собою періодичні повторення деякого набору значень $\{x_1, x_2, \dots, x_m, x_1, x_2, \dots, x_m, x_1, x_2, \dots, x_m, \dots\}$, а інший ряд представлений тим же набором значень x_1, x_2, \dots, x_m , які обираються шляхом генерації випадкового числа. В цьому випадку середні значення, дисперсії та інші інтегральні характеристики обох рядів будуть однаковими, тоді як ряди мають істотно різну природу: один ряд періодичний, а інший – стохастичний. При цьому поява в першому ряду значення x_j дозволяє з 100% точністю передбачити, що значення наступного елемента буде x_{j+1} , тоді як у другому ряду прогнозування не представляється можливим, оскільки ряд має випадкову природу.

Метод ApEn був запропонований **С.М. Пінкусом** для подолання обмежень, пов'язаних з розрахунком ентропії для рядів експериментальних даних, які нерегулярні і містять системний шум (перешкоди, точність вимірювань, випадкові впливи). Розрахунки з використанням формули Шеннона і інших, заснованих на регулярних статистиках, вимагають величезної кількості даних, і на результати таких розрахунків сильно впливає наявність системного шуму. Спочатку ApEn був використаний Пінкусом для аналізу медичної інформації у вигляді часових рядів³⁰, а потім застосовувався в економіці³¹, метеорології, кліматології³² і інших науках.

³⁰ Pincus S.M., Gladstone I.M., Ehrenkranz R.A. A regularity statistic for medical data analysis. // J. Clinical Monitoring&Computing. 1991;7(4):335–345. Pincus S.M., Goldberger A.L. (1994). Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? // Amer. J. Physiol. 1994;266(4):1643–1656.

³¹ Pincus S.M., Kalman E.K. Irregularity, volatility, risk, and financial market time series. // PNAS. 2004;101(38):13709–13714.

³² Delgado-Bonal A., Marshak A., Yang Y., Holdaway D. Analyzing changes in the complexity of climate in the last four decades using MERRA-2 radiation data. // Sci. Reports. 2020;10(1):922.

Алгоритм АрЕп³³.

- 1) заданий часовий ряд вхідних даних $A = \{a_1, a_2, \dots, a_n\}$, вимірюваних з однаковим кроком за часом (задана частота дискретизації вимірювального приладу);
- 2) задаємо значення $m < n$, $m \in N$ для довжини порівнюваних рядів даних і граничне значення $r \in R$ для фільтра;
- 3) формуємо послідовність m -мірних векторів даних $\{X_1, X_2, \dots, X_{n-m+1}\}$ у вигляді $X_j = \{a_j, a_{j+1}, \dots, a_{j+m-1}\}$;
- 4) в отриманій послідовності знаходимо для кожного $j \in [1; n-m+1]$ значення $C_j^m(r) = \kappa_j^m(r) / (n-m+1)$, де $\kappa_j^m(r)$ – це число таких X_j , для яких відстань між елементами $\text{dist}\{X_j, X_k\} \equiv \max_{\forall k} |a_j - a_k| \leq r$;
- 5) апроксимаційна ентропія обчислюється як $\text{АрЕп} = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)$, де $\Phi^m(r) = (n-m+1)^{-1} \sum_{j=1}^{n-m+1} \ln(C_j^m(r))$.

Такий підхід більш коректний для нерегулярних даних. Наприклад, при наявності у вихідному часовому ряду повторюваних паттернів робить його більш передбачуваним, ніж у часовому ряду, в якому такі паттерни відсутні. АрЕп відображає ймовірність того, що вихідні дані не містять самоподібні паттерни. В результаті роботи вищенаведеного алгоритму часовий ряд, що містить безліч повторюваних паттернів, має відносно невеликий АрЕп, тоді як менш передбачуваний процес має більш високу АрЕп.

Додаткова модифікація АрЕп для оцінки складності (*міри стохастичності*) фізіологічного сигналу, вимірюного як часового ряду, запропонована в понятті ентропії вибірки³⁴ (sample entropy, SampEn). При цьому з вихідного ряду даних $A = \{a_1, a_2, \dots, a_n\}$ при обраних значеннях m, r задається якийсь шаблонний вектор $X_m(j) = \{a_j, a_{j+1}, \dots, a_{j+m-1}\}$, для якого визначаються кількості пар p_a і p_b векторних шаблонів, для яких $\text{dist}\{X_m(j), X_m(k)\} < r$ і $\text{dist}\{X_{m+1}(j), X_{m+1}(k)\} < r$ відповідно. Тоді ентропія, яка визначається як $\text{SampEn} = -\log(p_a / p_b)$, дорівнює логарифму умовної ймовірності того, що два набори даних однакової довжини m ($X_m(j) = \{a_j, a_{j+1}, \dots, a_{j+m-1}\}$ і $X_m(k) = \{a_k, a_{k+1}, \dots, a_{k+m-1}\}$), відстань між якими

³³ Delgado-Bonal A., Marshak A. Approximate Entropy and Sample Entropy: A comprehensive Tutorial. // Entropy. 2019;21(6):541

³⁴ Richman J.S., Moorman J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. // Amer. J. Physiol. 2000;278(6):H2039–2049.

менше τ , будуть перебувати на тій же відстані, меншій τ , якщо до наборів додати точки a_{j+m} і a_{k+m} , відповідно. В результаті регулярні і квазірегулярні сигнали/процеси з високою передбачуваністю матимуть низькі значення SampEn, а некорельовані/стохастичні сигнали/процеси з низькою передбачуваністю – мають високі значення SampEn.

В якості метрики для обчислення відстані між векторами наборів значень може бути певна метрика Чебишева, так і Евклидова або інша. Крім цього, на відміну від ApEn, SampEn не залежить від вихідної довжини даних n і є простішим для програмної реалізації.

Є узагальнення SampEn для багатовимірного порівняння³⁵, в якому задається не один, а q шаблонів, де $X_{m,q}(j) = \{a_j, a_{j+q}, a_{j+2q}, \dots, a_{j+(m-1)q}\}$ – параметр пропуску, а значення ентропії визначається як багатомасштабна ентропія (multiscale entropy, MSE) $SampEn(q) = -\log(p_{a,q}/p_{b,q})$. Отже, представлений вище алгоритм для розрахунку SampEn, відповідає величині $SampEn(1)$.

Підхід MSE включає в себе грубу або знижувальну дискретизацію часових рядів, тобто перерахунок в ряди з більшою дискретизацією у часі

$$\{a_1, a_2, a_3, \dots, a_m\} \rightarrow \{(a_1 + a_2)/2, (a_3 + a_4)/2, \dots, (a_{m-1} + a_m)/2\} \equiv \{X_{1,2}, X_{2,2}, X_{3,2}, \dots, X_{m/2,2}\};$$

$$\{a_1, a_2, a_3, \dots, a_m\} \rightarrow \{(a_1 + a_2 + a_3)/3, (a_4 + a_5 + a_6)/3, \dots, (a_{m-2} + a_{m-1} + a_m)/3\} \equiv \{X_{1,3}, X_{2,3}, X_{3,3}, \dots, X_{m/3,3}\};$$

і т.д.

Якщо частота дискретизації вихідного сигналу відповідає періоду часу $\Delta t = 1$ мс, то після багаторазового перерахування до $q = 10$ можна отримати ряд з періодом $\Delta t = 10$ мс, і т.д. Оскільки фізіологічні сигнали часто містять часові компоненти із заздалегідь невідомими масштабами Δt , такий підхід дає можливість визначити значимість кожного можливого масштабу Δt в сигналі, який був зареєстрований з максимально доступною частотою дискретизації. Такий підхід був виявлений дуже плідним, наприклад, при аналізі ЕЕГ, розпізнаванні мови, визначенні контролю за рухами тіла та інших стохастичних сигналів.

3.7. Теплопродукція і теплоперенос в біосистемах

Температура тіла досить неоднорідна і визначається співвідношенням між **теплопродукцією** P (кількість теплоти, яка виробляється в одиниці об'єму тіла в одиницю часу, тобто основний обмін, §2.1), **тепловіддачею** (за

³⁵ Costa M., Goldberger A., Peng C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. // Phys. Rev. ser E. 2005;71(2):021906.

рахунок випромінювання, теплопередачі при контакті, конвективного теплопереносу при диханні і випаровуванні рідин). Джерелами теплопродукції є біохімічні реакції в клітинах і тканинах, виділення тепла при скороченні м'язів і інших фізіологічних процесів.

Біохімічні реакції окислення речовин, які надходять з продуктами харчування, вивільняють енергію, яку можна в середньому оцінювати, виходячи з значень ентальпії продуктів (розд.3.3). Крім цього, організми здатні накопичувати енергію у вигляді АТФ, глюкози, жирових з'єднань і ряду інших. Рослини і водорості використовують сонячну енергію (фотосинтез). Різні механізми фоторецепції є також у тварин і людини, наприклад, в механізмах зору, рецепції електромагнітного випромінювання шкірою і спеціальними органами (наприклад, розпізнавання інфрачервоного випромінювання зміями, комахами і т.д., розпізнавання оптичного випромінювання у комах і риб, які здатні світитися, і др.).

Теплове випромінювання з поверхні тіла людини відіграє велику роль в тепловіддачі. В природі існують такі загальні способи тепловіддачі: **теплопровідність (кондукція), конвекція, випромінювання, випаровування**. Залежно від умов, в яких знаходиться людина, кожен з цих способів може мати домінуюче значення. Наприклад, при дуже високих температурах середовища провідна роль належить випаровуванню, а в холодній воді – кондукції, причому температура води 15°C може бути смертельною для оголеної людини, і через 2–4 години настає непритомність і смерть внаслідок переохолодження мозку. Частка випромінювання в загальній тепловіддачі може становити від 75 до 25%. За нормальними умовами при фізіологічному спокої ця частка складає ~50%.

Теплове випромінювання живих організмів ділиться на короткохвильову ($\lambda = 0.3 - 3$ мкм) і довгохвильову ($\lambda = 5 - 100$ мкм). Джерелом короткохвильового випромінювання є Сонце і відкрите полум'я, а БС є виключно реципієнтами такого випромінювання. Довгохвильова радіація і випромінюється, і поглинається живими організмами.

Величина коефіцієнта поглинання залежить від співвідношення температур середовища і тіла, площі поверхні їх взаємодії, орієнтації цих поверхонь, а для короткохвильового випромінювання – від кольору поверхні.

У повсякденному житті, в медицині і біомеханіці температура тіла БС вимірюється за допомогою термометрів, які основані на контактному теплопереносі (ртутний), змін електричних властивостей (електричний) і ІЧ випромінювання (ІЧ) термометрів (Рис.14а).

Вся метаболічна енергія, яка генерується в організмі людини, витрачається на

- Випромінювання в інфрачервоному діапазоні ~ 43–55%;
- Теплопереніс через шкіру ~ 15–30%;

- Випаровування води шкірою ~ 20–25%;
- Теплопереніс при диханні (контакт повітря з тканинами легенів) ~ 1.5–5%;
- Випаровування вологи в легенях при диханні ~ 1.3–5%;
- Робота внутрішніх органів ~ 2–5%.

Теплове випромінювання (ТВ) – це електромагнітне випромінювання, яке виникає за рахунок енергії обертального і коливального руху атомів і молекул в складі речовини. Теплове випромінювання характерно для всіх тіл, які мають температуру, що перевищує температуру абсолютного нуля.

Нульове випромінювання має тільки так зване **абсолютно чорне тіло** (АЧТ) – це теоретичне (абстрактне, ідеальне) фізичне тіло, яке при будь-якій температурі поглинає все падаюче на нього електромагнітне випромінювання у всіх діапазонах. Таким чином, у абсолютно чорного тіла поглинальна здатність дорівнює 1, а здатність до відбиття – нулю, як у чорних дір. Нещодавно за допомогою сучасних нанотехнологій компанії Surrey NanoSystems вдалось зробити матеріал Vantablack (Vertically Aligned NanoTube Arrays) зі стовпчиків вуглецевих нанотрубок, який має найнижчий серед всіх відомих матеріалів коефіцієнт відбиття всього 0.036%. В 2016 р. фахівці тієї ж компанії представили нову версію Vantablack 2, коефіцієнт відбиття якого не вдалося вимірювати, тому що він є меншим за поріг чутливості існуючих спектрометрів. В природі аналоги таких поверхонь є в оперенні деяких птахів і павуків.

Теплове випромінювання тіла людини відноситься до інфрачервоного (ІЧ) діапазону електромагнітних хвиль. Вперше таке випромінювання було відкрито у 1800 р. англійським астрономом **Вільямом Гершелем**, який під час своїх спостережень Сонця експериментував з різноманітними світлофільтрами У 1865 р. видатний англійський фізик **Дж. Максвелл** довів, що ІК – випромінювання має електромагнітну природу і являє собою хвилі довжиною від $\lambda=760$ нм до 1–2мм (т.зв. близький і далекий діапазон ІЧ).

У 1879 р. австрійські вчені **Йозеф Стефан** (експериментально для довільного тіла) і **Людвіг Больцман** (теоретично для АЧТ) встановили, що загальна енергетична світність у всьому діапазоні довжин хвиль в вакуумі пропорційна четвертому ступеню абсолютної температури тіла:

$$E_{\text{ит}} = \sigma T^4, \quad (3.29)$$

де $E_{\text{ит}}$ – об'ємна щільність енергії випромінювання, $\sigma = 5.67 \cdot 10^{-8}$ Вт/(м²К⁴) – постійна Стефана–Больцмана.

Аналогічні (31) залежності мають місце і для різних довжин хвиль, тобто насправді $E_{\text{ит}}(T, \lambda) = \tilde{\sigma}(\lambda) T^4$, а закон Стефана–Больцмана отримуємо шляхом інтегрування $\tilde{\sigma}(\lambda)$ по всіх частотах. Розподілення енергії $E_{\text{ит}}$ по спектру випромінювання описується формулою Планка, відповідно до якої в спектрі є єдиний максимум. Положення цього максимуму визначається

законом, який в 1893 р. сформулював німецький фізик лауреат Нобелівської премії 1911 р. **Вільгельм Він** (1864–1928). Закон Віна визначає положення максимуму спектральної щільності $E_{\text{ит}}(T)$ енергетичної світності тіла в спектрі випромінювання АЧТ в залежності λ (Рис.14б). Відповідно до закону, довжина хвилі λ_{max} , на яку припадає максимум спектральної щільності енергетичної світності АЧТ, обернено пропорційна його температурі: $\lambda_{\text{max}} = b / T$, де $b = hc / \alpha k_B$, h – постійна Планка, c – швидкість світла в вакуумі, $\alpha \approx 4,965$ – постійна Віна.

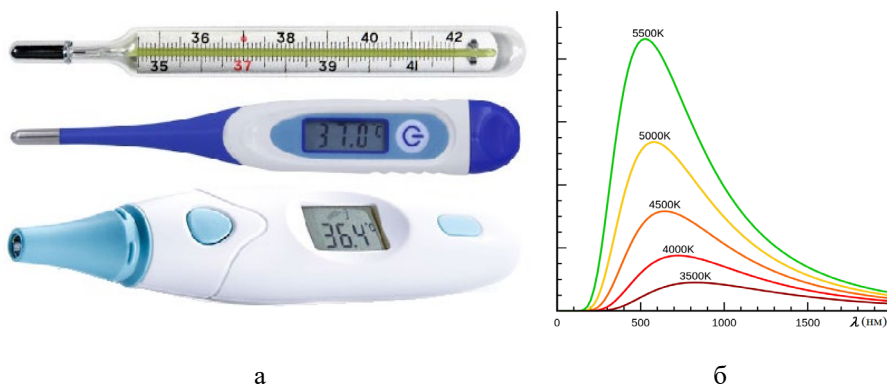


Рис.14. Побутові ртутний, електричний і ІЧ термометри (а) і залежності $E_{\text{ит}}(\lambda)$ для різних оптичних діапазонів (б).

Визначний французький математик і фізик Жан-Батист Фур'є проводив експериментальні дослідження розповсюдження тепла в матеріалах³⁶ і розробив першу аналітичну теорію³⁷, відповідно до якої потік тепла від частинки (молекули) до частинки пропорційний різниці температур ΔT .

У сучасній математичній формі закон теплопровідності Фур'є має вигляд

$$\vec{J}_T = -\lambda_T \nabla T, \quad (3.30)$$

де \vec{J}_T – вектор потоку тепла, λ_T – коефіцієнт теплопровідності матеріалу.

Фур'є зазначав аналогію цього закону із поясненнями Ньютона закономірностей охолодження нагрітих тіл, а саме що швидкість втрати тепла тілом прямо пропорційна різниці температур між тілом та навколишнім

³⁶ Fourier J.-B. On the Propagation of Heat in Solid Bodies. Paris Institute, 21.12.1807.

³⁷ Fourier J.-B. Théorie analytique de la chaleur. Paris: Firmin Didot Père et Fils. 1822.

середовищем³⁸. Прямá підстановка (3.30) в рівнянні балансу енергії (розд.3.3) дає відоме параболічне ДРЧП розповсюдження тепла в просторі

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = -\text{div}(\lambda_T \nabla T) + \sigma_T, \quad (3.31)$$

де ρ і c_p – густина і питома теплоємність матеріалу при постійному тиску, $T(t, \vec{r})$ – температура, σ_T – щільність розповсюджених джерел тепла (наприклад, продукція метаболічного тепла в живих клітинах).

Справедливість закону (3.30) і рівняння (3.31) була підтверджена на різних технічних і біологічних матеріалах, але пізніше Гельмгольц показав, що постійні скорочення м'язових клітин у різних тканинах теж утворюють джерела теплопродукції, які важливі для метаболізму і для виживання організму в цілому (розд.1.2). У 1948 р. американський лікар і клінічний дослідник Гаррі Пеннес (1918–1963) розробив математичну модель³⁹ швидкості виробництва і переносу тепла в біологічних тканинах з урахуванням локального кровотоку (Pennes bioheat equation) у вигляді :

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (\lambda_T \nabla T) + q_{met} - \rho_b c_b u_b (T - T_b), \quad (3.32)$$

де q_{met} – швидкість генерації метаболічного тепла, T_b – температура крові (тобто, внутрішня температура тіла), а ρ_b , c_b і u_b – густина, питома теплоємність і швидкість руху крові, відповідно. Таким чином, (3.32) відрізняється від (3.31) останнім складником, який відповідає за конвективний теплопереніс з потоком крові, а також визначає екзотермічні біохімічні реакції окислення як специфічне джерело теплопродукції ($\sigma_T = q_{met}$) в живих біоматеріалах. За наявності зовнішнього електромагнітного випромінювання або фотохімічних реакцій σ_T може включати не тільки q_{met} , але усі наявні джерела тепла [10].

Розрахунок теплообміну за рахунок випромінювання – це складна фізична задача. Для реальних тіл не можна використовувати закон Стефана–Больцмана, оскільки у них більш складна залежність енергетичної світності від T , а саме додаються ще залежності від природи, форми тіла і стану його поверхні. Зі зміною температури змінюється коефіцієнт σ і показник ступеня температури, тобто $E_{\text{ит}}(T, \lambda) = \tilde{\sigma}(\lambda, T) T^{\kappa(\lambda, T)}$. Поверхня тіла людини має

³⁸ Scala graduum caloris. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1701. 22 (270). pp. 824–829 (анонімна публікація).

³⁹ Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting forearm. J. Appl. Physiol. 1948. v.1. pp. 93–122.

складну конфігурацію, на процес впливає поза, в якій знаходиться людина, а крім того людина носить одяг, який змінює коефіцієнт випромінювання.

Для *сірого тіла* потужність випромінювання у всьому діапазоні визначається за формулою: $E_{\text{irr}} = \beta S \sigma T^4$, де S – площа поверхні тіла, β – поглинальна здатність одиниці поверхні. Вважаючи з певними наближеннями реальні тіла близькими до сірих тіл, можна знайти формулу для обчислення потужності випромінювання реальними тілами з урахуванням різного вкладу відкритої шкіри людини, різних типів одягу, взуття, волос і т.д. ($j=1,2,3,\dots$) в загальній формулі

$$E_{\text{irr}} = \sum_j \beta_j S_j \sigma_j (T_j^4 - T_0^4). \quad (3.33)$$

де T_0 – температура навколишнього середовища.

Так, мозок має питому масу ~2% від маси тіла і споживає ~20% від загальної енергії тіла, виробляючи роботу ~ 20–25 Вт. Без високоефективної системи охолодження швидкість нагріву мозку б складала ~0.26–0.3°C/хв. і температура мозку перевищила б поріг життєздатності (денатурація білків) $T^*=42^\circ\text{C}$ вже через 15 хв. роботи мозку.

Для вимірювання температури тіл використовують різні типи термометрів (Рис.14а) і рідкокристалічні плівки. Підвищена температура тіла є найважливішим неспецифічним показником захворювань, а низька – ознакою слабкості, занепаду сил, перенесеної хвороби та ін. Приклади графіків температури $T(t)$ представлені на Рис.15а,б. В лікарнях ІЧ діагностика захворювань проводиться шляхом оцінки локації, форми і розміру ділянок підвищеної або зниженої температури (Рис.16).

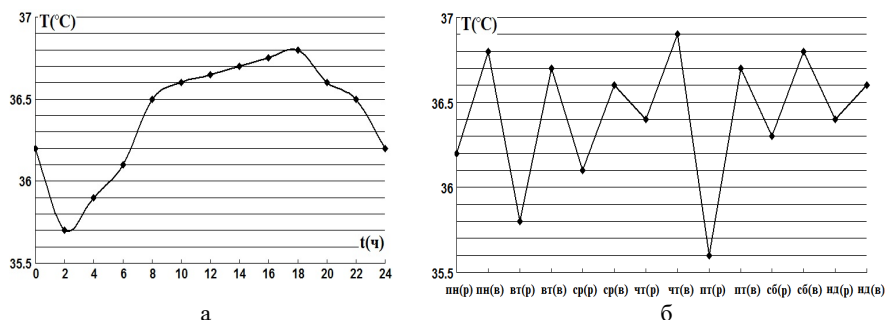


Рис. 15. Добова (а) і тижнева (б) динаміка температури $T(t)$ тіла здорової людини.

Терморегуляція в організмах теплокровних направлена на підтримку потрібної температури тіла і включає:

- 1) кондуктивний переніс (з кровообігом) і рівномірний розподіл тепла по тілу, постачання тепла до шкіри з віддаванням його до оточуючого середовища;
- 2) застосування волосяного покриву шкіри для збереження тепла в організмі;
- 3) за неможливістю утримати тепло використовується генерація тепла за рахунок скорочення скелетних м'язів с високими частотами і малими амплітудами (тремор).

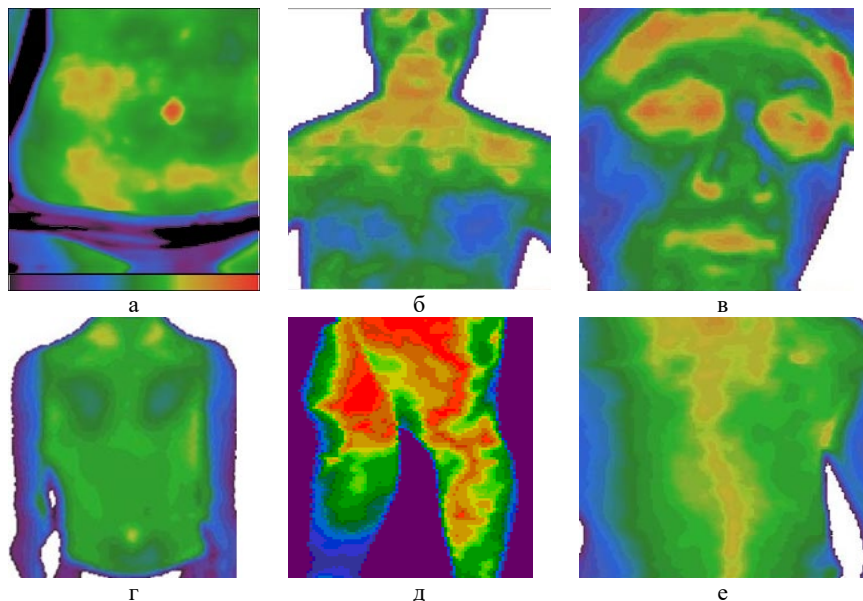


Рис.16. Зміни локальної поверхневої температури тіла при деяких хворобах: апендицит (а), бронхіт (б), гіпертонія (в), астма (г), варикоз вен, (д), сколіоз (е).

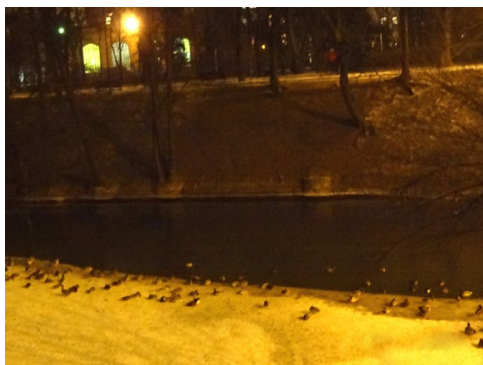
В якості прикладу характерні значення середньої температури тіла ряду тварин наведені в табл.3. Таким чином, середня температура тіла організму залежить від:

- 1) Швидкості кровотоку по артеріях і венах,
- 2) Швидкості мікроциркуляції в капілярах,
- 3) Інтенсивності метаболізму,
- 4) Теплопровідності і теплоємності тканин,
- 5) Геометрії тіла;
- 6) Ступеню розвинення жирової тканини з низьким коефіцієнтом теплопровідності, волосяного покриву або оперення;
- 7) Взаємодії поверхні тіла з навколишнім середовищем.

Таблиця 3. Нормальна температура тіла ($^{\circ}\text{C}$) ряду тварин і птахів

Тварина	Новонароджена	Доросла
кінь	39.0	37.5–38.5
корова	38.5–40.5	37.5–39.5
вівця	38.5–40.5	38.0–40.0
коза	38.5–41.0	38.5–40.5
свиня	39.0–40.5	39.0–40.0
низькорослі породи собак	38.6–39.3	38.5–39.0
середньорослі породи собак	38.3–39.1	38.0–38.6
крупні породи собак	38.2–39.0	37.4–38.3
кішка	38.5–39.5	38.0–39.5
лисиця	39.5–40.5	39.7–40.0
норка	39.7–40.8	
нутрія	36.8–38.1	
кролик	38.5–39.5	
морська свинка	37.8–39.5	
курка	40.5–42.0	
гусь	40.0–41.0	
індик	40.5–41.5	
качка	41.0–42.0	
голуб	41.0–42.0	

Слід сказати, що рослини і тварини мають багато унікальних систем та поведінки для підвищення ефективності продукції енергії, генерації і переносу тепла. Один з цікавих прикладів наведений на Рис.17а,б. В морозні дні птахи страждають від холодного повітря, але часто можна помітити, що вони не спішають ховатися. Так, водоплавні птахи намагаються розміститися на кромці льоду біля річки або ставку, і навіть засинають на ній (Рис.17а), або плавають (Рис.17б) незважаючи на температуру повітря близько -30°C . Для пояснення треба згадати, що навіть при таких низьких температурах повітря температура несолоної незамерзлої води не нижче 0°C . Крім того, при поступовому замерзанні води на кромці льоду виділяється теплота, яка поглинається при таненні (теплота плавлення/кристалізації). Птахи використовують це тепло для обігріву.



а



б

Рис.17. Фотографії качок взимку при температурі повітря -28°C .

На основі рівняння (3.32) розглядаються різні *прикладні задачі* біології і медицини, наприклад:

I) Теплопереніс и забезпечення оптимального розподілу температури при лікувальних процедурах охолодження/нагрівання в медицині. Так, під час операцій на мозку для зниження його фізіологічної активності використовують селективне охолодження тканин мозку (elective brain cooling problem) за допомогою наповнювачів з охолоджуючим гелем (Рис.18а) в спеціальних операційних шоломах (CoolCap). Треба розрахувати площину і температуру наповнювача, який є в прямому контакті зі шкірою голови, для забезпечення необхідного охолодження на заданій глибині. Під час операції загальний кровообіг мозку і системи терморегуляції намагатимуться підвищити температуру до нормальної.

II) З давніх часів відомо, що локальне охолодження частки тіла має знеболюючий ефект. Охолодження всього тіла (whole body cooling) теж використовується в клініках, наприклад, в лікуванні новонароджених, які страждають асфіксією.

III) Відомо, що нагрівання до $42-43^{\circ}\text{C}$ (локальна гіпертермія) вбиває клітини пухлин, тому в медицині використовують сфокусоване надвисокочастотне (НВЧ) опромінювання тіла людини складною системою генераторів НВЧ, які треба так розташувати в просторі навколо людини (Рис.18б), щоб в локації пухлини їх випромінювання складалося разом і посилювалося (когеренція), а в здорових тканинах, крізь які проходять випромінювання окремих генераторів, температура не підвищувалась до загрозливих значень (Рис.18в).

IV) Значно безпечнішим для здорових тканин є метод боротьби з пухлинами шляхом локального нагрівання за рахунок осциляцій магнітних частинок в високочастотному магнітному полі. Оскільки наночастинки золота, на відміну від мікрочастинок, мають магнітні властивості і поглинають енергію

різних частот ЕМП, в залежності від форми, їх вводять в організм, наприклад, під час хірургічної операції по видаленню пухлини, при ендоскопії або скерованим постачанням з використанням сучасних нанотехнологій. Наприклад, витягнуті частинки (Рис.18г) поглинають ЕМП ІЧ діапазону і при цьому нагріваються до $T \sim 70^\circ \text{C}$, що знищує пухлинні клітини, які знаходяться поряд з частинками. При цьому використовуються не небезпечні СВЧ або рентгенівське випромінювання, а магнітне поле (Рис.18д).

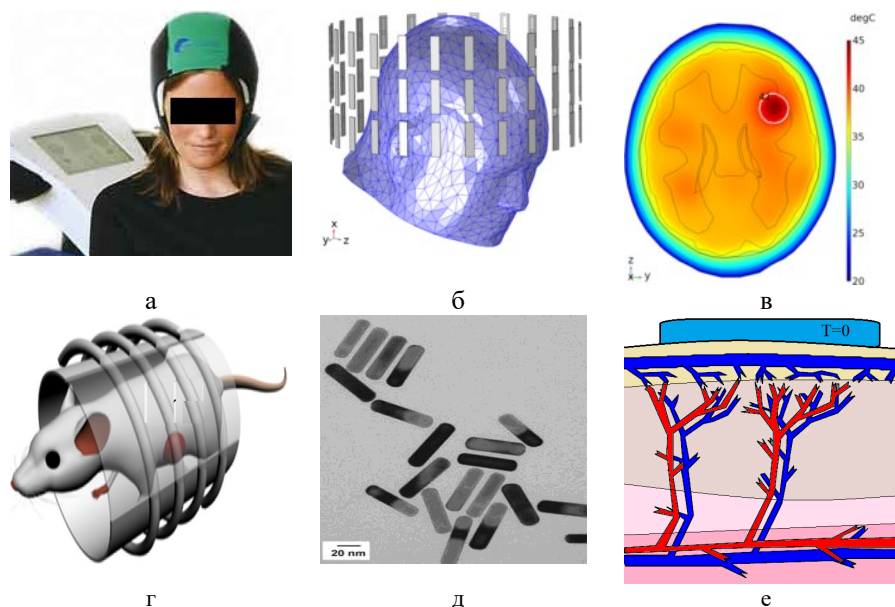


Рис. 18. Приклади нагрівання/охолодження в медицині: шоломи (а), СВЧ опромінювання (б), локальне нагрівання пухлини мозку (в), миша в МП (г), наночастки (д), модель шкіри з системою судин з охолоджуючим гелем (е).

V) Для тривалого зберігання життєздатних клітин і тканин широко використовується заморожування (кріоконсервація) у рідкому азоті з $T = -196^\circ \text{C}$ (або рідше при $T = -(130-180)^\circ \text{C}$). Найчастіше використовується кріоконсервація донорської крові, статевих і стовбурових клітин, різних спеціальних диференційованих клітин з метою подальшого використання для переливання крові, запліднювання, вирощування індивідуальних тканин в спеціальних біореакторіх (tissue engineering) для цілей трансплантації, відновлення органів і тканин і т.д. Це теж потребує детальних досліджень впливу режимів заморожування, зберігання і розморожування на життєздатність клітин і тканин.

Використання низьких температур забезпечує зупинку біохімічних процесів в клітинах, в тому числі зупиняється обмін речовин і енергією з зовнішнім середовищем, завдяки цьому живі об'єкти можуть зберігатися як завгодно довго. Надійні методи зворотної кріоконсервації органів поки не розроблені.

Для розв'язання цих важливих задач потрібні детальні **математичні моделі тепломасопереносу** в тканинах з складною геометрією тканин і системою артерій і вен (Рис.18е), які індивідуальні для пацієнта (patient-specific modeling) і можуть бути візуалізовані за допомогою комп'ютерної (КТ) або магніто-резонансної (МРТ) томографії. Найпростішими є багатошарові моделі полоси для шкіри (Рис.18е) або аналогічні моделі багатошарової сфери – для голови, з використанням рівнянь (33) з різними коефіцієнтами в кожному шарі, відповідно для шарів тканин – шкіри, кістки, м'язів, жирової клітковини та ін.

3.8. Термодинаміка і еволюція

ТД визначає не тільки можливості і умови існування однієї та багатоклітинних організмів (§3.5), але й можливості і напрямки подальшої еволюції⁴⁰. Так, численні вимірювання значень основного обміну P (Дж/кг·с) в калориметрах (§3.2.1) показали алометричну залежність від маси M з показником $b=3.41$ (§2.1). Результати вимірювань P на тваринах з різним еволюційним віком показали, що еволюційні зміни відбувалися в напрямку поступового зростання відношення P/M (Рис.19). Відповідні середні значення для окремих проміжків часу наведені в Табл. 4.

Таблиця 4. Середні значення P/M для тварин, які існували в різні епохи.

час (млн.р. до н.е)	400–350	350–270	230–195	195–135	110–70
P/M (мВт/г)	0.014	0.024	0.076	0.099	0.192

Таким чином, еволюція холоднокровних від мікроскопічних рачків, оболонки яких зараз залягають у вигляді осадових порід на дні океанів, морів, крейдових скель, від рептилій, які панували на Землі протягом 140–160 млн.р., призводила до поступового зростання ефективності фізіологічних систем, які генерували все більшу кількість енергії на масу тіла в секунду. З переходом до теплокровних значення P/M скакнули у зв'язку з підвищенням ефективності дихання та інших процесів при температурах тіла $\sim 30\text{--}38^\circ\text{C}$. Значення P/M у примітивної людини були на рівні ссавців і суттєво підвилися, коли *Homo sapiens* перейшов до термічно обробленої їжі, що значно підвищило її енергетичну цінність. Дуже високий показник мають

⁴⁰ Prigogine I., Nicolis A.G., Babloyantz A. Thermodynamics of evolution. Physics Today. 1972. v.25(11). pp.23-28.

птахи, які здатні виконувати багатотижневі перельоти (міграції), що потребує великих запасів енергії і високоефективних систем її використання.

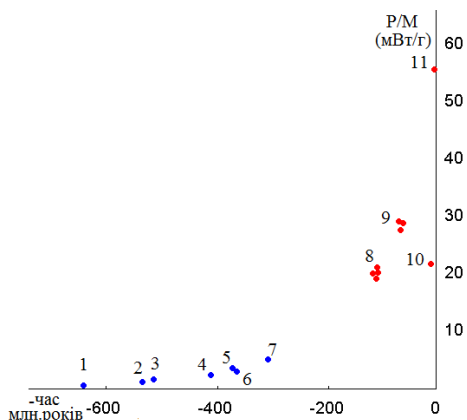


Рис.19. Зміни середніх значень P/M у БС протягом еволюції: 1 – ракоподібні, 2 – кишковопорожнинні, 3 – моллюски, 4 – риби, 5 – амфібії, 6 – комахи, 7 – рептилії, 8 – ссавці, 9 – птахи, 10 – примітивна людина, 11 – *Homo sapiens*; 1–7 – холоднокровні, 8–11 – теплокровні).

При цьому у теплокровних поступово зростала температура тіла від $T=36\text{--}39^\circ\text{C}$ у ссавців до $T=39\text{--}41^\circ\text{C}$ – у птахів (див. також Табл. 3). В діапазоні температур $T>42^\circ\text{C}$ починається руйнування білків. Таким чином, виникає важливе питання, чи можлива подальша еволюція життя з підвищенням енергетичної ефективності систем організму зі зростанням показника P/M без подальшого збільшення температури тіла?

3.9. Нерівноважна термодинаміка біологічних систем і процесів.

Таким чином, протягом сторіч фізичні процеси в системах/біосистемах розглядалися в рамках підходів рівноважної термодинаміки, коли всі макропараметри системи вважалися майже постійними в просторі і з часом, а відповідні термодинамічні потоки були відсутні (розд.3.1), що для біосистем означає смерть. Біосистеми не можуть існувати без потоків маси (кисню, живильних речовин, регуляторних молекул, гормонів), тепла (підтримання оптимальних для біохімічних реакцій локальних температур), електричних імпульсів між клітинами, скорочень м'язів, руху клітин, органів і організмів в цілому, що неможливо за умовами постійних макропараметрів. Певним розв'язком цієї проблеми вважалася гіпотеза локальної рівноваги процесів, коли на окремих малих відрізках часу процеси вважалися локально рівноважними, але зміни макропараметрів проходили настільки повільно за

часом, що в кожний момент часу t і в кожній точці простору з радіус-вектором \vec{r} параметри були майже постійними, а відповідні потоки – майже відсутніми. Потім з'ясувалося, що такий підхід не дозволяє розглядати швидкі процеси, процеси на мікро/нанорівнях та ряд інших феноменів, які були підтверджені експериментально.

Протягом останніх десятиріч розвивалася нерівноважна термодинаміка, яка враховує Нерівноважна термодинаміка вивчає процеси переносу, які пов'язані з непостійними розподіленнями макропараметрів, наявністю хімічних реакцій і фазових переходів, розповсюдженням малих збуджень параметрів у вигляді хвиль, наявністю потоків маси, заряду, тепла, імпульсу, енергії, інформації і ентропії, а також суттєвою дисипацією енергії за рахунок чисельних нерівноважних процесів. Таким чином, рівноважна термодинаміка ігнорує хід фізичних процесів у часі, тоді як нерівноважна термодинаміка націлена саме на зміни потоків з часом як безперервних функцій часу і координат.

Рівноважна термодинаміка може використовувати гіпотезу про локальну рівновагу щоб описати будь-який фізико-хімічний і біологічний процес як перехід із початкового стану рівноваги до кінцевого стану термодинамічної рівноваги; зміни процесів за часом свідомо ігноруються. Нерівноважна термодинаміка намагається описати безперервні часові зміни макропараметрів і потоків, але потребує, щоб її змінні параметри стану мали дуже тісний зв'язок зі змінними рівноважної термодинаміки. Протягом останніх десятиліть припущення про локальну рівновагу було перевірено та виявилось справедливим у різних екстремальних умовах, таких як фізичні переходи тверде тіло-рідина-газ, ударна хвиля сильних вибухів, хімічні процеси на реагуючих поверхнях та за умовами великих градієнтів тиску, швидкості і температури. Таким чином, нерівноважна термодинаміка забезпечує послідовну основу для моделювання не тільки початкового та кінцевого станів системи, але й еволюції системи в часі. Разом із концепцією виробництва ентропії вона є потужним інструментом для оптимізації фізичних, хімічних і біофізичних процесів і забезпечує теоретичну основу для детального термодинамічного аналізу біосистем будь-якого рівня від молекулярного до організмів, систем організмів, їх розвиненню, зростанню, комунікації у колективах і еволюції.

В межах рівноважної термодинаміки закон теплопровідності Фур'є має лінійну залежність (3.30) між потоком тепла \vec{J}_T і відповідною термодинамічною силою ∇T , яка викликає цей потік. Аналогічну лінійну форму мають і інші основні закони, а саме закон дифузії Фіка:

$$\vec{J}_D = -D \nabla C, \quad (3.34)$$

де \vec{J}_D – вектор дифузійного потоку маси, D – коефіцієнт дифузії, C – концентрація речовини, яка дифундує у розчиннику.

Закон Дарсі, який описує конвективний потік \vec{J}_m маси рідини, яка рухається у пористому середовищі завдяки градієнту тиска ∇p , має вигляд

$$\vec{J}_m = -\frac{K\rho}{\mu}\nabla p, \quad (3.35)$$

де ρ і μ – густина і в'язкість рідини, K – проникливість пористого матеріалу.

Аналогічну форму має закон Ома, який описує потік електричного заряду \vec{J}_e у електричному полі з електричним потенціалом φ_e

$$\vec{J}_e = -\rho_e \nabla \varphi_e, \quad (3.36)$$

де ρ_e – об'ємна густина електричного заряду.

Підстановка (3.34)–(3.36) до рівнянь дифузії, імпульсу і балансу електричного заряду дає, відповідно, рівняння дифузії Фіка

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\text{div}(D\nabla C) + \sigma_C, \quad (3.37)$$

де σ_C – можливі розповсюджені джерела маси (за рахунок хімічних реакцій) щільність розповсюджених джерел тепла;

рівняння для швидкості руху \vec{u}_m нестисливої рідини у пористому матеріалі

$$\vec{u}_m = -\frac{K}{\mu}\nabla p, \quad \nabla\left(\frac{K}{\mu}\nabla p\right) = 0, \quad (3.38)$$

а також рівняння для електричного заряду

$$\frac{\partial \rho_e}{\partial t} = -\text{div}(\rho_e \nabla \varphi_e). \quad (3.39)$$

Закон теплопереносу Груєра–Крумхансла (Guyer-Krumhansl law)

$$\tau_T \frac{\partial \vec{J}_T}{\partial t} + \vec{J}_T = -\lambda_T \nabla T + \kappa_T \Delta \vec{J}_T, \quad (3.40)$$

де τ_T – час релаксації потоку тепла, $\kappa_T \geq 0$ – характерний геометричний параметр передачі тепла на мікро/нанорівні (довжина вільного перебігу).

Узагальнений закон дифузії Фіка

$$\tau_D \frac{\partial \vec{J}_D}{\partial t} + \vec{J}_D = -D\nabla C + \kappa_D \Delta \vec{J}_D, \quad (3.41)$$

де τ_D – час релаксації дифузійного потоку маси, κ_D – аналогічний геометричний параметр, який пов'язаний з дифузією.

Нестаціонарний закон Дарсі з компонентою Брінкмана

$$\tau_m \frac{\partial \bar{J}_m}{\partial t} + \bar{J}_m = -\frac{K\rho}{\mu} \nabla p + \kappa_m \Delta \bar{J}_m, \quad (3.42)$$

де τ_m і κ_m – відповідні параметри для конвективного переносу у пористому середовищі.

Узагальнений закон теплопровідності

$$\tau_e \frac{\partial \bar{J}_e}{\partial t} + \bar{J}_e = -\rho_e \nabla \varphi_e + \kappa_e \Delta \bar{J}_e, \quad (3.43)$$

де τ_e і κ_e – відповідні параметри для переносу носіїв електричних зарядів (електронів, іонів) у провідному середовищі.

Підстановка узагальнених термодинамічних законів, наприклад, співвідношення (3.40) до закону балансу тепла, приводить до узагальненого рівняння (3.31) для температури у вигляді [11]

$$\tau_T \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \frac{\partial T}{\partial t} - \kappa_T \frac{\partial}{\partial t} \Delta T = \alpha \Delta T + \frac{1}{\rho c_p} \left(\sigma_T + \tau_T \frac{\partial \sigma_T}{\partial t} - \kappa_T \Delta \sigma_T \right), \quad (3.44)$$

де $\alpha = \lambda_T / \rho c_p$.

З урахуванням (3.40) рівняння Пеннеса балансу температури біологічних тканин (3.32) прийме вигляд

$$\tau_T \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \frac{\partial T}{\partial t} (1 + \tau_T \tilde{\rho} \tilde{c}_p w_b) = (\alpha - \kappa_T^2 \tilde{\rho} \tilde{c}_p w_b) \Delta T + \kappa_T^2 \left(\frac{\partial}{\partial t} \Delta T \right) -$$

$$- \tilde{\rho} \tilde{c}_p w_b (T - T_b) + \tilde{q}_{met} + \tau_T \frac{\partial \tilde{q}_{met}}{\partial t} - \kappa_T^2 \Delta \tilde{q}_{met}, \quad (3.45)$$

де $\tilde{\rho} = \rho / \rho_b$, $\tilde{c}_p = c_p / c_b$, $\tilde{q}_{met} = q_{met} / \rho c$.

Таким чином, з урахуванням узагальнених законів теплопереносу в рамках нерівноважної термодинаміки порядок рівняння теплопереносу Фур'є (3.31) підвищується за рахунок доданку з $\partial^2 / \partial t^2$ і рівняння (3.45) стає гіперболічним, на відміну від параболічного рівняння (3.31). Таким чином, (3.45) описує розповсюдження теплових хвиль зі скінченною швидкістю, тоді як (3.31) описую хвилі тільки з нескінченною швидкістю, що не є природнім. Крім того, в (3.45) присутній доданок зі змішаними похідними за часом і координатами, що робить складнішим (і цікавішим) дисперсійне рівняння.

Слід зауважити, що для розв'язання (3.44) і (3.45) потрібні початкові умови не тільки для температури $T(t_0) = T_0$, але і для її першої похідної за часом $\dot{T}(t_0) = \dot{T}_0$. Незважаючи на складність, такі задачі у деяких випадках мають аналітичні або напіваналітичні розв'язки [10,11].

4. Мікромеханіка

Мікромеханіка розглядає будову матеріалів на мікрорівні і їх механічні та інші властивості, які витікають з властивостей складових компонент матеріалів – молекул і молекулярних структур. Методи мікромеханіки дозволяють отримувати вирази для тензорів напружень для складного гетерогенного матеріалу в цілому (композитів, полікристалів, твердих пінок та ін.), в які входять механічні властивості окремих складових компонент як молекул (модулі пружності, в'язкості та ін.). Такий підхід до конструювання реологічних співвідношень називається *мікрореологічним*.

Аналітичні методи мікромеханіки базуються на законі сумішей для коефіцієнту жорсткості E_c гетерогенного матеріалу, сформульований Фойхтом в 1887 р. для зовнішніх сил, які прикладені вздовж волокон матеріалу

$$E_{||} = \sum_j E_j \varphi_j, \quad \sum_j \varphi_j = 1, \quad (4.1)$$

де φ_j – масова доля волокон j -го типу з модулем Юнга E_j . Тобто у (4.1) розглядається паралельне розташування волокон різних типів.

В 1929 р. Рейс узагальнив закон сумішей для випадку сил, прикладених в перпендикулярному до волокон напрямку

$$E_{\perp} = \sum_j \left(\varphi_j E_j^{-1} \right)^{-1}, \quad \sum_j \varphi_j = 1, \quad (4.2)$$

де вважається послідовне розташування волокон різних типів.

Аналогічні формули можна отримати для густини, коефіцієнтів теплоємності, теплопровідності, електропровідності і т.д.

4.1. Молекулярна біомеханіка

Біологічні матеріали складаються з неорганічних (наприклад, вода, солі Са в кістках) і органічних ММ (білки, жири, вуглеводи, ДНК, та ін.). Наприклад, білок *колаген* (Рис.20 а) має високу міцність; він становить 25–45% білків тіла людини, входить до складу шкіри, кістки, хряща, зв'язок, сухожиль, стінок кровоносних судин, дихальних шляхів, стінок внутрішніх органів, волосся. Молекула колагену – це левозакручена спіраль з трьох ланцюгів (тропоколаген). Тропоколагени спонтанно об'єднуються за рахунок прикріплення трохи зміщеними кінцями, утворюючи більші структури, – колагенові фібрили (КФ), які знаходяться у напівкристалічному стані. Пучки КФ утворюють колагенові волокна.

Білок *актин* (Рис.20 б) є високоеластичною струкутурою подібною до резини; він входить до складу стінок кровоносних судин, тканин легенів, зв'язок, хряща, стінок внутрішніх органів, шкіри). Актин полімеризується у волокна, які мимовільно скручуються спіралью по два волокна і утворюють

мікрофіламенти (МФМ) з $d \sim 7$ нм. Волокна актину формують клітинний цитоскелет, який забезпечує механічну підтримку і зберігає форму клітини. Активні деформації актину забезпечують зміни форми клітини і клітинний рух. У нем'язові клітинах актин бере участь в транспортуванні везикул і органел, розділенні клітин і цитокинезі.

Філаменти з інших білків (більшість з них у ссавців є кератини) утворюють *проміжні філаменти* (нанофіламенти) з $d \sim 8-12$ нм (Рис.20в).

Мікротрубочки (МкТ) з діверів білка *тубуліна* (α - і β -тубулін, Рис.20г) в перерізі мають кільце з 13 одиниць, внутрішній і зовнішній діаметри – 14 нм і 25 нм відповідно. МкТ мають високу міцність; вони є невід'ємною компонентою мікроструктури клітин, війок і джгутиків.

Білок *міозин* утворює актин-міозінові комплекси (Рис.20д), які забезпечують активне скорочення м'язів; становить 40–60% загальної кількості м'язових білків. Міозин може розщеплювати аденозинтрифосфору кислоту (АТФ) до аденозиндифосфату (АДФ) і аденозинмонофосфату (АМФ): $\text{АТФ} \rightarrow \text{АДФ} + \text{АМФ}$ зі звільненням хімічної енергії макроергічних зв'язків АТФ, яка перетворюється в механічну енергію м'язового скорочення.

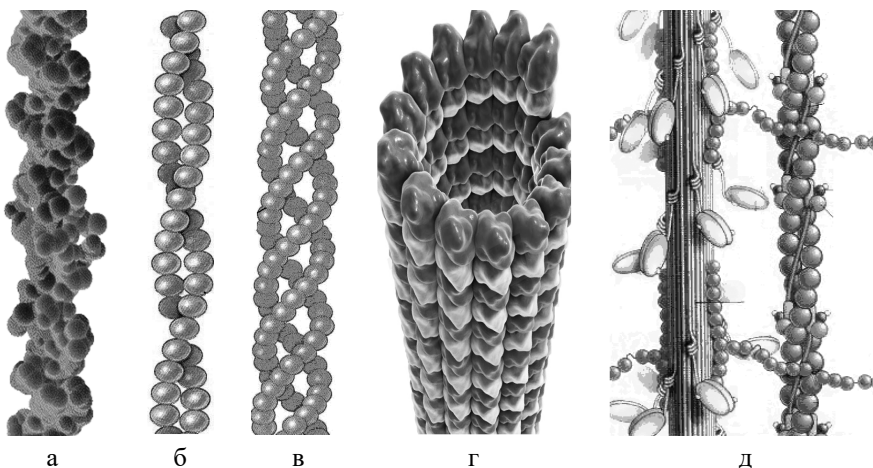


Рис.20. Волокна колагену (а), актину (б), проміжні філаменти (в), тубулінова мікротрубка (г) і актин-міозіновий комплекс (д).

Білки – це ланцюжки амінокислот (АК), яких існує всього 20. Послідовності АК заковані і зберігаються в ДНК. АК мають різні розміри, маси, електричні, гідрофільні/гідрофобні та ін. властивості. Завдяки цьому у водних середовищах білки змінюють свою форму. Наприклад, гідрофобні АК згуртовуються в центрі ММ, утворюючи її гідрофобне ядро. Процеси

згортання ланцюжка і утворення третинної і четвертинної структури ММ, розгортання-згортання ДНК і зчитування коду, внутрішнє тертя та ін. механічні процеси досліджуються методами мікромеханіки.

4.2. Метод динаміки частинок в біомеханіці.

Для розрахунків форми і розмірів ММ у розчині використовуються різні математичні моделі і чисельні методи. Найбільш відомий з підходів – це **метод динаміки частинок** (Particle dynamics method, PDM) або, за іншою назвою, – **метод молекулярної динаміки** (Molecular dynamics method), – дискретна математична модель, в якій окремі атоми, молекули, нано- або мікрочастинки розглядаються як тверді сфери, взаємодія яких визначається законами класичної механіки [12]. При цьому тимчасова еволюція системи взаємодіючих частинок визначається шляхом інтегрування рівнянь динаміки Ньютона з урахуванням всіх парних взаємодій на малих проміжках часу. Вперше метод був запропонований⁴¹ для твердих і рідких матеріалів. Сили взаємодії між частинками розглядаються у вигляді класичних потенціальних сил, але і непотенціальні сили, наприклад, тертя, мікродеформації та інші непружні взаємодії сфер, також можуть бути прийняті до уваги. Обчислення траєкторій руху системи на великих проміжках часу проводиться шляхом послідовних ітерацій процедури інтегрування траєкторій на малих часах з періодичним перерахунком всіх сил взаємодій для кожної з частинок. Шляхом таких розрахунків можна отримати набори конфігурацій частинок, які розподілені відповідно до деякої статистичної функції, наприклад, до канонічного розподілу.

Існує велика кількість різних видів софту для проведення розрахунків за допомогою PDM в рамках Lattice Boltzmann methods або інших, наприклад, XMD [22] для моделювання процесів в металах і кераміці, LAAMPS (Large-scale Atomic / Molecular Massively Parallel Simulator), та ін.

Перший крок у моделюванні пов'язаний з генерацією набору початкових координат $\{(x_j, y_j, z_j)\}_{j=1}^n$ центрів n сферичних частинок (Рис.21а), які рівномірно розподілені в заданому об'ємі V . Рух кожної частинки визначається рівнянням Ньютона

$$m_j \frac{d\vec{v}_j}{dt} = \sum_{i \neq j} \vec{f}_{ij} + \vec{g}_j, \quad (4.3)$$

⁴¹ Alder B. J., Wainwright T. E. Phase transition for a hard sphere system. J. Chem. Phys. 1957. v. 27. P.1208-1209.

де i, j - номери частинок, m_j - маса j -ї частинки, \vec{f}_{ij} - сили парних взаємодій, що діють на частинку $i = 1, 2, \dots, n$, $i \neq j$ з боку кожної з частинок i , \vec{f}_i^h - сили, що діють на частинку j з боку рідини і зовнішніх полів.

Серед сил \vec{f}_{ij} враховують сили Ван-дер-Ваальса; сили відштовхування, які виникають при зближенні частинок за рахунок взаємодії їх електронних хмар (відштовхування Паулі), електростатичне притягіння або відштовхування, магнітні взаємодії та ін. З боку несучої рідини на частинки діють сили тяжіння; Архімедові сили; сили Стокса опору в'язкої рідини; броунівські сили, які пов'язані з хаотичними дискретними зіткненнями; за наявності обертань частинок - сили Магнуса, та ін.

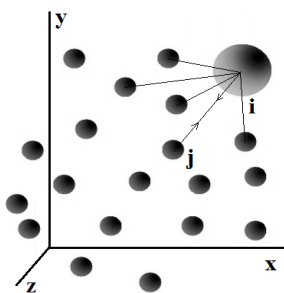
яіііі Найчастіше в правих частинах (36) використовуються потенціальні сили ($\vec{f} = -\nabla \phi$) з потенціалом $\phi = \phi_{LG} + \phi_e + \phi_c$, де $\phi_{LG} = \sum_{i \neq j} (\alpha_{ij} r_{ij}^{-12} - \beta_{ij} r_{ij}^{-6})$

- потенціал Ленарда-Джонса, який враховує сили Ван-дер-Ваальса і Паулі,

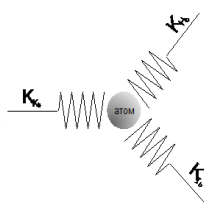
$\phi_c = \sum_{\text{bounds}} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{tors}} k_\varphi (\varphi - \varphi_0)^2$ - потенціал

ковалентних зв'язків (об'єднання електронних хмар), $\phi_e = \sum_{i \neq j} q_i q_j r_{ij}^{-1}$ -

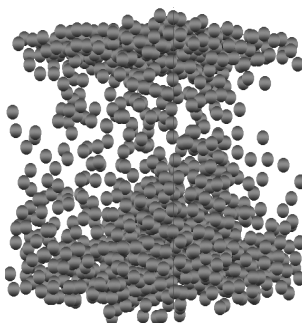
потенціал сил Кулона. Тут k_b , k_θ , k_φ - пружності «пружин», які моделюють опір наближенню частинок вздовж пружин, в площині локалізації пружин і закручуванню пружини навколо її осі, відповідно (Рис.21 б).



а



б



в

Рис.21. Початкова конфігурація частинок (а), модель ковалентного зв'язку (б).

Алгоритм PDM: Після визначення початкової конфігурації центрів і діаметрів сфер і сил, всіх властивостей частинок і рідини проводяться ітеративні розрахунки індивідуальних траєкторій частинок по (4.3) в наступному порядку [12]:

1) Для кожної частинки визначаються ті координати із загального набору, положення яких задовольняє умові $|\vec{r}_{ij}| \leq 2h$, а парні взаємодії більш віддалених частинок вважаються несуттєвими⁴² [12];

2) Для поточного становища кожної з частинок і її найближчого оточення проводяться обчислення всіх сил, що входять до правих частин (4.3) і потім рівняння інтегрується для швидкостей $v_j(t)$ і переміщень $r_j(t)$ кожної частини як

$$\begin{aligned} v_j(t + \Delta t / 2) &= v_j(t - \Delta t / 2) + \Delta t \cdot f_j / m_j, \\ r_j(t + \Delta t) &= r_j(t) + \Delta t \cdot v_j(t + \Delta t / 2). \end{aligned} \quad (4.4)$$

або, наприклад, з використанням алгоритму Верле (L. Verlet, 1967)

$$\vec{r}_j(t + \Delta t) = 2\vec{r}_j(t) - \vec{r}_j(t - \Delta t) + (\Delta t)^2 \vec{f}_j(t) / m_j, \quad (4.5)$$

де Δt – крок за часом.

3) Для розрахованих нових положень центрів частинок $\{r_j(t)\}_{j=1}^n$ для кожної пари перевіряються умови $|\vec{r}_{ij}(t + \Delta t)| \geq (d_i + d_j) / 2$; якщо умова не виконується і має місце перекриття об'ємів частинок, чого фізично не може бути, проводиться корекція положень їх центрів з урахуванням відштовхування Паулі або пружного. Аналогічна перевірка відстаней проводиться, якщо наявні тверді стінки (судини, трубки, контейнер, інші тканини).

4) В результаті виконання ітерацій за (4.3), а потім (4.4) або (4.5) можна розрахувати результуючу рівноважне конфігурацію частинок (Рис.21 в). Альтернативною методу Ньютона є метод мінімізації потенціальної енергії системи частинок.

PDM можна також використати для заданого ланцюга АК, який відповідає первинній структурі білка. Тоді в результаті ітерацій можна отримати 3D структури ММ у розчині (Рис.22), розрахувати їх розміри, об'єми, площину поверхні (повну, активну, доступну для води (та ін.).

Приклади білків, які вивчає біомеханіка, – це **гемоглобін** (Hb, Рис.22а), від властивостей якого залежать транспортні характеристики крові, **міоглобін**

⁴² Ravi R., Guruprasad V. Lennard-Jones fluid and diffusivity: validity of the hard-sphere model for diffusion in simple fluids and application to CO₂. Ind. Eng. Chem. Res. 2008. v.47,N4. P. 1297–1303.

(mHb) – гемоглобін м'язів, **фібрин**, який приймає участь в згортанні крові і формуванні тромбів. Істотну роль грають **регуляторні білки** – тропоміозин, тропонін, кальмодулін, та інші актин-зв'язуючі білки. Вони сприяють утворенню поперечних зшивок між актиновими філаментами і, тим самим, формуванню складних 3-D молекулярних структур.

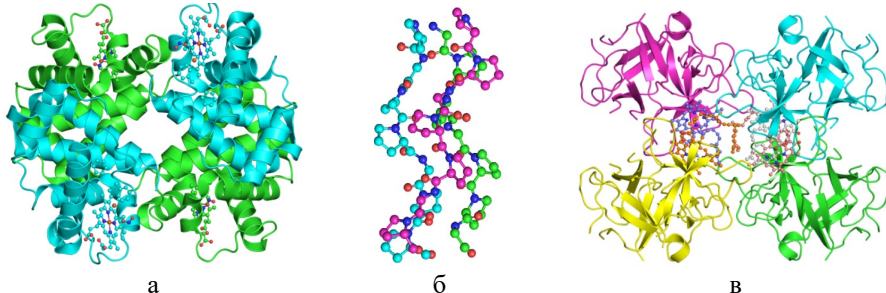


Рис.22. Результати моделювання PDM молекул гемоглобіну (а), колагену (б), хлорофілу (в) в сервісі PDBe (Protein Data Bank www.ebi.ac.uk/pdbe).

Важливе місце займає вивчення механічних властивостей полісахаридів. Так, найпоширенішою в живій природі сполукою є **целюлоза** – головна складова рослин. На другому місці після неї йде **хітін** – основний компонент екзоскелету членистоногих і ряду інших безхребетних тварин. В останні роки хітін викликає значний інтерес у зв'язку високоміцними штучними матеріалами, які можна з нього виробити з використанням сучасних нанотехнологій.

Водні розчини ММ, їх густина, в'язкість, термічні і електричні властивості також вивчаються біомеханікою. В концентрованих розчинах за деяких умов можливі фазові переходи рідина–тверде тіло. Наприклад, біологічні мастила, такі як синовіальна рідина в суглобах, яка є розчином гіалуронової кислоти, можуть змінювати свою в'язкість відповідно до рівня навантаження, яке прикладене до суглобу.

4.3. Молекули і молекулярні структури

Органічні і неорганічні молекули утворюють різноманітні внутріклітинні і позаклітинні структури. Пружні властивості ММ вимірюються в експериментах, а відповідні математичні моделі базуються на спрощених уявленнях про молекулу як еластичну структуру (пружину, Рис.23а). Тоді молекулярні структури можна моделювати як сукупності пружин з різними розмірами і кружностями, які утворюють задану геометрію (Рис.23б). Деформація ММ і структур ММ може проходити не тільки за рахунок розтягання-стискання окремих частин як пружин (Рис.23б), але і шляхом

«випрямління» скручених структур і зміни їх взаємного розташування (конформації).

4.3.1. Внутрішньоклітинні структури. Мікроструктура кліток складається зі складної мережі білкових волокон, яка легко візуалізується за допомогою додавання флуоресцентних барвників, специфічних до різних білків. Мікроструктура забезпечує механічну міцність клітини, внутрішньоклітинний і міжклітинний транспорт і комунікації. На Рис.24а наведений результат флуоресцентної візуалізації мережі актинових волокон в цитоплазмі клітини, а на Рис.24б – схема будови внутрішньоклітинної структури з актинових нитей і тубулінових трубочок.

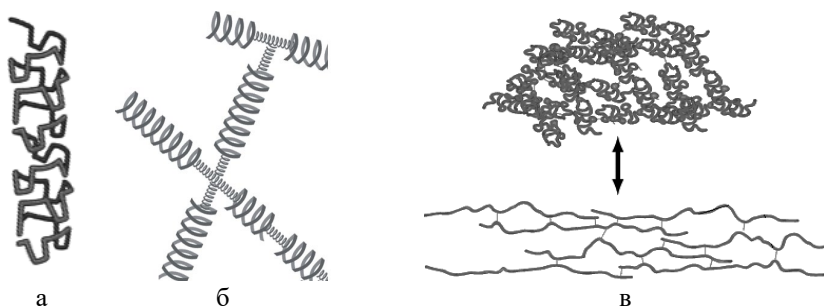


Рис.23. Схема ММ (а), структури з ММ (б) і механізму зворотної деформації (в).

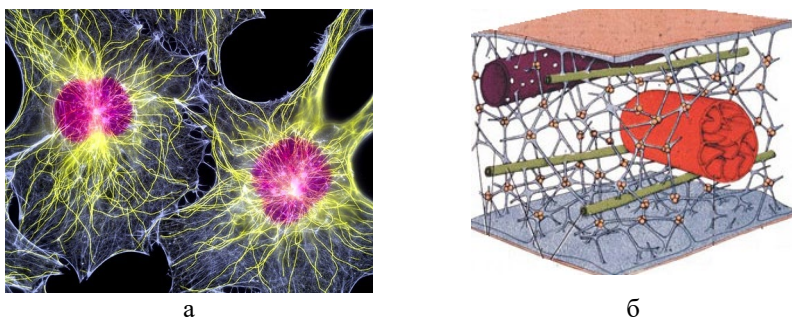


Рис.24. Флуоресцентна візуалізація мікроструктури волокон (а) і схема її будови (б).

4.3.2. Позаклітинні структури, або позаклітинний матрикс (Extracellular matrix, ECM) - це багатокомпонентна субстанція, в яку занурені всі клітини нашого організму. Інтерес до вивчення ECM значно зріс в останні десятиріччя, оскільки виявилась його важлива роль в диференціюванні клітин, в старінні організму, в лікуванні деяких спадкових і онкологічних захворювань. ECM – це основа сполучних тканин, яка складається з

гіалуронової кислоти і крупних білків (колагену, еластину, фібрину, фібронектину, ламініну та ін.) і полісахаридів, які секретуються клітинами організму і діють як сполучний матеріал, утримуючи клітини в певному просторі.

У сполучної тканини синтез елементів ЕМС йде в фібробластах, в хрящах і кістках – відповідно в хондроцитах і остеобластах. Компоненти матриксу можуть синтезувати і клітини прилеглих органів: наприклад, клітини епітелію судин виробляють компоненти пухкої сполучної тканини. Низка білків займається руйнуванням ЕМС, перебудовою, видаленням старих і зламаних компонентів матриксу. Найбільш важливі з «руйнівників» - металопротеїнази, - розчищають шлях клітинам, які рухаються в ЕМС. В кістках синтезом таких речовин займаються кісткові клітини остеокласти.

В сполучених тканинах масова доля живих клітин значно менше долі ЕСМ, який забезпечує механічну підтримку клітин і транспорт хімічних речовин між ними. Клітини сполучної тканини утворюють з речовинами матриксу міжклітинні контакти (адгезивні контакти, гемідесмосоми), які беруть участь в локомоціях клітин, виконують сигнальні функції і т.д. Протягом ембріогенезу клітини можуть переміщуватися по позаклітинного матриксу, причому шляхи міграції різних клітин позначені різними молекулярними мітками. Наприклад, в тканині печінки клітини (гепатоцити) зважені в павутині позаклітинного матриксу. Позаклітинний матрикс кісткової тканини утворений колагеном і кристалами солей Са, такі як гідроксилапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Колаген та інші білки синтезуються в клітинах кісток, доля яких в масі кістки складає всього ~4%. У рослин клітинні стінки утворені з полісахариду целюлози і пектинів.

4.4. Експериментальні методи молекулярної біомеханіки.

Візуалізація молекулярних об'єктів проводиться методами *мікроскопії*: оптичної, флуоресцентної, поляризаційної, інтерференційної, електронної, лазерної, рентгенівської. Ці види відрізняються за складністю, ціною, попередньою підготовкою препарату, роздільною здатністю в зображення. Так, звичайні *оптичні мікроскопи* дозволяють отримати стереоскопічне зображення з $v=0.2\mu\text{м}$, а їх модифікації (флуоресцентний наноскоп) з використанням новітніх нанотехнологій – до $v=15\text{ нм}$. Сучасні мікроскопи отримують цифрові зображення високої роздільності за допомогою CDD камер і дозволяють вивчати структуру ММ, мембран, органел, клітин і тканин.

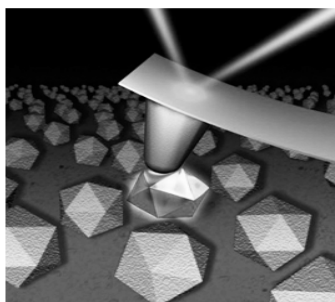
В *електронних мікроскопах* замість світла використовується пучок електронів з набагато меншою довжиною хвилі. В просвічуючих електронних мікроскопах (ПЕМ) електронний промінь прямує через дуже тонкий зріз зразка і дозволяє отримати зображення з $v\sim 0.05\text{ нм}$. Скануюча

електронна мікроскопія (СЕМ) візуалізує деталі на поверхні зразків і дає детальне 3D зображення з $v=0.4\text{нм}$.

Електронні мікроскопи, які обладнані для рентгенівської спектроскопії, забезпечують також якісний і кількісний елементний аналіз об'єкту (аналітичний електронний мікроскоп).

Скануюча зондова мікроскопія (СЗМ) основана на фізичному контакті твердого наконечника зонда з поверхнею об'єкта з використанням різних фізичних полів і ефектів. Так, в **атомно-силових мікроскопах (АСМ)** вимірюється сила взаємодії загостреного кінця зонду (Рис.25а) і елементу поверхні об'єкта в залежності від дістані між ними. АСМ дозволяє отримувати деталі геометрії (Рис.25б). Через зонд також можна прикладати силу, вимірювати механічний відклик поверхні і, таким чином, розраховувати локальні модулі пружності. Також за допомогою зонду можна змінювати властивості або проводити локальну біостимуляцію органел, клітин, тканин і вимірювати активний відклик у вигляді змін механічних властивостей.

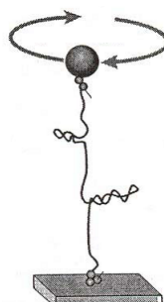
СЗМ також проводиться з використанням тунельного мікроскопу, фотонного силового мікроскопу і повторного трекового мікроскопу. Всі такі методи використовують фізичний контакт твердого наконечника зонда для сканування поверхні об'єкта, яка повинна мати малу кривизну. Для вимірювання модулів пружності ММ на скручування використовуються метод приєднання магнітної частинки, яка може обертатися в зовнішньому магнітному полі та «закручувати» ММ, опір якої до деформацій скручування реєструється а допомогою СЗМ, ЯМР та інших методів.



а



б



в

Рис.25. Схема активної частини АСМ , візуалізація геометрії поверхні клітини (б) і вимірювання скручування ММ за допомогою магнітної частинки (в).

5. Біомеханіка клітини.

В 1665 р. був опублікований фундаментальний труд Р. Гука «Мікрографія» (див.3.2.3), де він описав клітини рослин і припустив, що саме клітина є найменшою одиницею будови живої матерії. Левенгук прочитав труд Гука і провів детальні дослідження різних біологічних об'єктів з використанням своїх мікроскопів, в тому числі відкрив еритроцити, бактерії, дріжджі та інші клітини. Подальший погляд на клітину як складний об'єкт мінявся з часом в залежності від здатності мікроскопів, а саме:

1) в перших мікроскопах вдавалося розглядати тільки зовнішню оболонку (*мембрану*) і рідкий внутрішній вміст (*протоплазму*);

2) далі в протоплазмі вдалося побачити органели, які знаходилися в рідкому середовищі (*цитоплазмі*);

3) сучасні електронні мікроскопи дозволили уточнити, що цитоплазма – це не водний розчин компонент, а в'язкопружний гель, який містить складну внутріклітинну сітку з мікрофіламентів і мікротрубок (Рис.26а).

5.1. Типи клітин і їх компоненти

Серед БС існують *одноклітинні* - амеби, бактерії, водорості, які можуть активно рухатися, змінювати розмір і форму, протистояти зовнішнім механічним і тепловим навантаженням. *Багатоклітинні* організми складаються з клітин і позаклітинної речовини, яка теж синтезується клітинами. В тілі дорослої людини міститься $\sim (50-75) \cdot 10^9$ клітин біля 230 різних типів. Розрізняють тваринні (Рис.26 а) і рослинні (Рис.26 б) клітини.

Серед тваринних клітин біомеханіка вивчає:

Міоцити – це клітини м'язових тканин, які можуть бути поперечно-смугастими (скелетні м'язи), гладкими (м'язи стінок судин, шлунково-кишкового тракту, залоз) і *кардіоміоцитами* (клітини серця).

Нейрони – електрично збудливі клітини нервових тканин, які призначені для прийому, обробки, зберігання, і передачі інформації за допомогою електричних і хімічних сигналів.

Клітини кісткової тканини – *остеобласти* (молоді клітини, які синтезують міжклітинні речовини – матрикс) і *остеокласти* (гігантські багатоядерні клітини, які руйнують і видаляють кісткову тканину). Зрілі остеобласти по мірі зростання кісток зменшують свою активність, приймають зірчасту форму і перетворюються на *остеоцити*.

Хондроцити – основна клітина хрящової тканини, функція яких – синтез і виділення компонентів міжклітинної речовини хряща.

Епітеліальні клітини, які складають шкіру і поверхні всіх внутрішніх органів, значно відрізняються між собою. Так, $\sim 90\%$ всіх клітин епідермісу шкіри людини складають *кератиноцити*. Покривні тканини стінок судин, камер серця тощо називають епітелієм, клітини якого – *епітеліоцити*.

Тканини, в яких незначна доля клітин і значна доля позаклітинних речовин (матриксу), які синтезують ці клітини для потреб організму в цілому, називаються **сполучними**. Приклади таких тканин – кров, кістки, сухожилля, зв'язки, жирова і ареоларна тканини. Остатня сприяє закріпленню шкіри до розташованих під нею м'язів, а також утворює зв'язок між різними органами тіла, що дозволяє організму як цілому здійснювати різні рухи. Клітини крові – **еритроцити, лейкоцити, тромбоцити**, причому існують різні типи лейкоцитів, які також є компонентами систему імунітету. Клітини жирової тканини – **адіпоцити. Гепатоцити** складають від 60% до 80% маси печінки. **Фібробласти** – найпоширеніші клітини сполучної тканини у тварин, які синтезують компоненти позаклітинного матриксу (колаген, еластин, муко полісахариди) – це один із самих популярних (після еритроцитів) об'єктів експериментальних досліджень біомеханіки. Крім того, відрізняють клітини органів почуттів, клітини-рецептори, секреторні клітини екзокринних залоз, пігментні і статеві клітини, різні типи пухлинних клітин. Існують також різні типи тканин рослин

Клітини різних тканин значно відрізняються за формою, розмірами, функціями і механічними властивостями, здатністю до локомоцій і довжиною «життя» (Табл.5).

Таблиця 5. Розміри і довжина «життя» деяких клітин і вірусів.

Назва	Розмір (мкм)	Назва	Час життя
Віруси	0.05–0.1	Лейкоцити	від 3–4 год. до 6–7 років
Бактерії	0.5–1.5	Яйцеклітина	12–48 год.
Еритроцити	5–8	Епітелій кишечника	4–5 діб
Лейкоцити	5–20	Тромбоцити	5–12 діб
Тіло нейрона	10	Еритроцити	100–125 діб
Сперматозоїд	60	Епітеліоцити	3–4 міс.
Яйцеклітина	200	Мязові клітини	>100 років
Нейрон	$(1–1.5) \cdot 10^6$	Нервові клітини	>100 років

На відміну від тваринних клітин (Рис.26а), рослинні мають тверду зовнішню структуру – клітинну стінку, а всередині – вакуоль (Рис.26б). Біомеханіка досліджує механічні властивості клітин, внутрішньоклітинні рухи і фазові переходи в цитоплазмі і тканинній рідині, тепло- і масоперенос через мембрани клітин, рухи клітин як цілого, механічні аспекти розділення і зростання клітин, а також **молекулярні мотори**. Останні – це біологічні молекулярні машини (Рис.27а), робота яких забезпечує рух молекулярних

об'єктів в живих організмах. При цьому вони перероблюють хімічну енергію в механічну роботу.

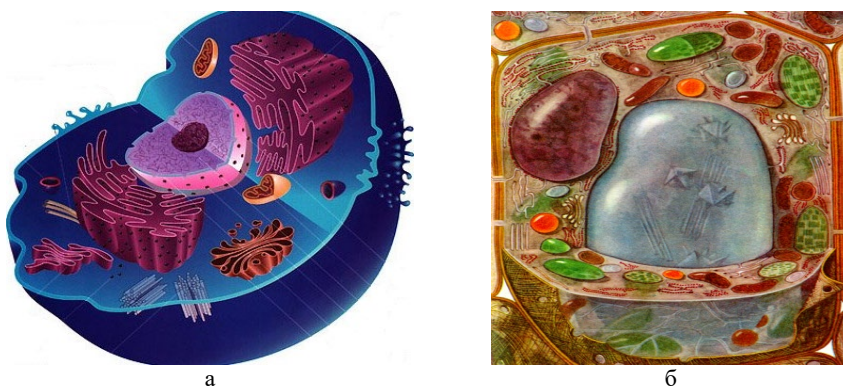


Рис.26. Будова тваринної (а) і рослинної (б) клітин.

Цитоплазма клітин, як і тканинна рідина, – це складні колоїдні системи. **Колоїдні (дисперсні) системи** – це суспензії/розчини/розплави, які містять несучу рідину (дисперсійну фазу) і частинки з розмірами $d \sim 1\text{--}100\text{ нм}$.

Гель (гідрогель) – це дисперсна система, що складається з ланцюжків /волокон частинок твердої фази з оточуючими їх частками несучої рідини; він проявляє властивості в'язкопружного твердого тіла (здатність зберігати форму, пружність, міцність, пластичність).

Золь – це дисперсна система, що складається з зерен/агрегатів частинок твердої фази, які плавають в несучій рідині; він проявляє властивості в'язкопружної рідини (нездатність зберігати форму, рідкість, в'язкість).

Фазові переходи гель \leftrightarrow золь відбуваються під дією механічних, хімічних, теплових та ін. впливів.

Головні органи клітин – це **ядро**, яке є сховищем генетичної інформації у вигляді ДНК, оточеної ядерною мембраною. В ході розділення клітин відбувається подвоєння набору хромосом і їх розходження в різні частини клітини, що ділиться. При цьому важливу роль грають спеціальні структури, які забезпечують розходження кожної пари хромосом.

Мітохондрії – це енергетичні станції клітини, які займаються окислюванням органічних сполук і використанням енергії, яка звільняється при їх розпаді, для генерації електричного потенціалу, синтезу АТФ і термогенезу. Мітохондрії приймають важливу участь в клітинному диханні.

Лізосоми – органи, в порожнині яких підтримується кисле середовище і знаходяться гідролітичних ферментів. Вони відповідають за внутрішньоклітинне перетравлювання ММ.

Ендо- і екзоцитозні бульбашки (везикули) – це малі сферичні оболонки мембрани (Рис.27 б), з якими до клітини, відповідно, поступають живильні речовини і виводяться продукти метаболізму, особливо гідрофобні речовини (жири). Мембрана може «відпочковувати» свою частину у вигляді бульбашки. Коли така везикула підходить до мембрани клітини або органели, вони зливаються і об'єднують свій внутрішній склад.

Ендоплазматична сітка (ретикулум, ЕПР) – це розгалужена система сплосчених порожнин, бульбашок і каналців, які оточені внутрішньою мембраною. Її функції – трансляція і транспорт білків, синтез і транспорт ліпідів, накопичення продуктів синтезу. В м'язових клітинах ендоплазматичний ретикулум містить внутрішньоклітинний запас Са – медіатора скорочення м'язової клітини.

Рибосоми відповідають за трансляцію – біосинтез білків з амінокислот по заданій матриці на основі генетичної інформації, яка надається матричною РНК. Вони знаходяться на мембранах шорсткого ЕПР.

Апарат (комплекс) Гольджі – це сукупність дископодібних мембранных мішечків (цистерн) і пов'язаної з ними системи бульбашок, які призначені для виведення речовин, що були синтезовані в ЕПР. Білки, синтезовані в ЕПР, за допомогою везикул переміщуються до цистерн Гольджі, де потім «визрівають». Під час переміщення не повністю або неправильно згорнуті білки (тобто з неправильною третинною структурою) «відбраковуються» і залишаються в ЕПР. Готові (дозрілі) білки знов за допомогою везикул переміщуються від цистерн до органел клітини, відповідно до типу білку і потреб клітини. Існують три «транспортні потоки»: мембранных білків – до мембрани (I), ферментів – до лізосом (II), а секретів залоз – із клітини назовні (III). Механізми транспорту не до кінця зрозумілі. Вважається, що в апараті Гольджі білки сортуються, розміщуються у везикулі, яка отримує деяку хімічну «мітку» і рухається в потрібному напрямку. Специфічні рецептори мембрани, лізосом або інших органел розпізнають цю мітку і «приймають вантаж» (Рис.27б).

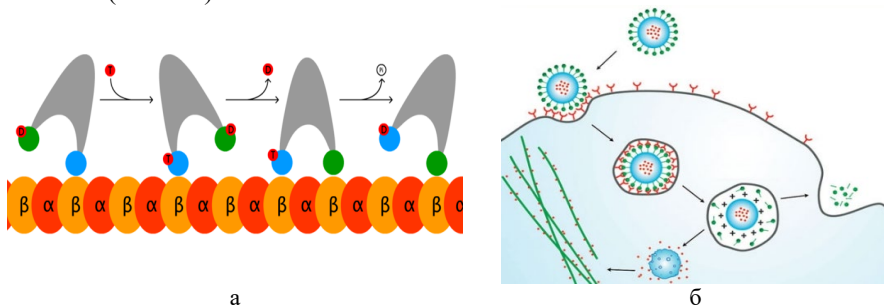


Рис.27. Схема руху молекулярних моторів (а) і везикул (б).

Таким чином, на молекулярному рівні протікають різні механічні процеси, керовані хімічними або електричними сигналами, які вивчаються біомеханікою. Цікаві також геометричний дизайн, розроблений природою для підвищення ефективності синтезу і транспорту. Мітохондрії (Рис. 28а), ЕПР (Рис. 28б), апарат Гольджі (Рис. 28в) і деякі інші органели використовують досить великі мембранні 2D структури, які компактно упаковані в 3D структури, що дозволяє розмістити активну поверхню достатньо великої площини в малому об'ємі зі зберіганням легкого доступу до будь-якого елементу поверхні крізь систему мікроканалів. Фізичні закони, тепломасопереніс та пов'язані процеси в таких системах описуються законами нерівноважної термодинаміки поверхонь⁴³.

Окрім мембрани (Рис.29а), біомеханіка вивчає таку важливу механічну структуру клітини як **цитоскелет**, або клітинний скелет (каркас) із актинових філаментів, тубулінових трубочок, спектрину і ряду інших білків (Рис.29б), який розташований в цитоплазмі клітини, прикріплений до білків мембрани і знаходиться в динамічному стані, тобто постійно перебудовується відповідно до потреб або руху клітини. Функції цитоскелету – підтримка і адаптація форми клітини до зовнішніх впливів, забезпечення переміщення клітини як цілого, активний внутрішньоклітинний транспорт, екзо- і ендоцитоз, і участь в розділенні клітини.

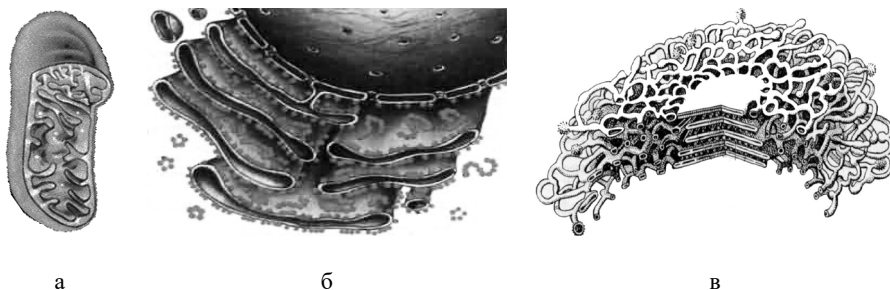


Рис.28. Схема будови мітохондрії(а), ЕПР (б) і комплексу Гольджі (в).

Оскільки цитоплазма як колоїдна система може знаходитися в стані золю або гелю з високою в'язкістю, звичайна дифузія не може задовольняти вимогам швидкого транспорту речовин і органел. Елементи мікроструктури (Рис.24а,б) забезпечують транспорт з «молекулярними моторами», які можуть тримати «вантаж» у вигляді речовини або органели і переміщувати його вздовж мікротрубочок в різні частини клітини, згідно з хімічними і

⁴³ Kjelstrup S., Bedeaux D. Non-equilibrium Thermodynamics of Heterogeneous Systems. World Scientific. 2008.

електричними сигналами. Крім того, актинові філаменти, які входять до цих мікроструктур, можуть скорочуватися і викликати активне перемішування цитоплазми, забезпечуючи додатковий масо- і теплообмін.

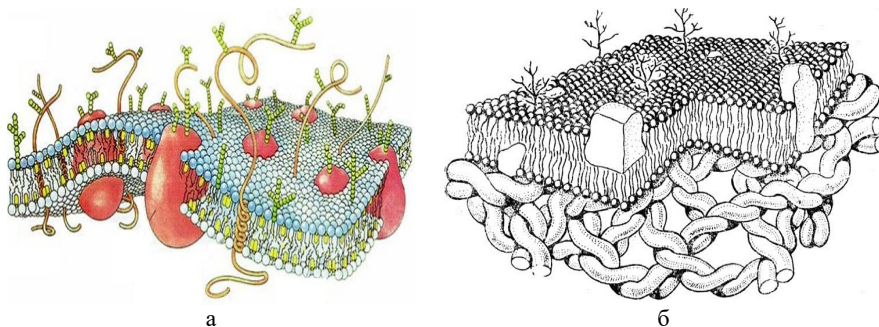


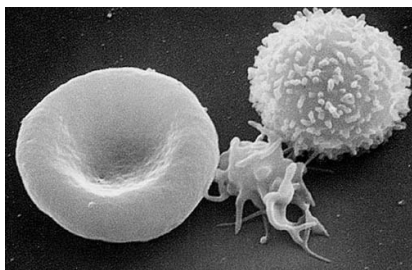
Рис.29. Схема будови мембрани (а) і цитоскелету (б) клітин.

Таким чином, в клітинах спостерігаються різні типи мікротечій і мікрODEформацій: течії цитоплазми, рух органел, викид вмісту везикул, міграція ембріональних клітин, плавання одноклітинних, зміни форми клітин, перебудова їх поверхні, наприклад, формування протуберанців. Регуляція механічних процесів відбувається за рахунок електричних і хімічних сигналів, тому такі системи називаються *механохімічними*.

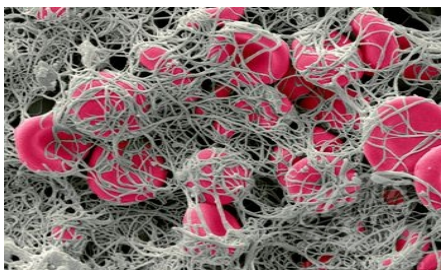
5.2. Експериментальні методи біомеханіки клітин.

Сучасні методи дослідження клітин використовують методи 2D і 3D візуалізації (Рис.30) за допомогою мікроскопії високих роздільностей (див. розд. 4.4). Дослідження механічних властивостей клітин проводять в експериментах шляхом:

- 1) Наноіндентації;
- 2) Деформації оптичним пінцетом;
- 3) Втягування в мікропіпетку;
- 4) Руху у зсувній течії рідини;
- 5) Адгезії до поверхні і вимірюванні сили відриву;
- 6) Руху феромагнітної частинки в клітці;
- 7) Стиснення між пластинами;
- 8) Руху радіоізотопної мітки;
- 9) Руху між пластинами конденсатора, інші сучасні методи.



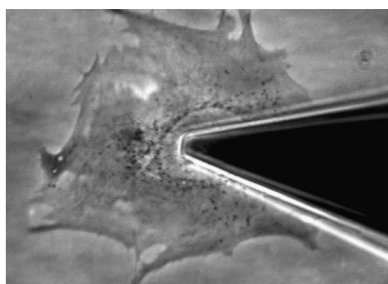
а



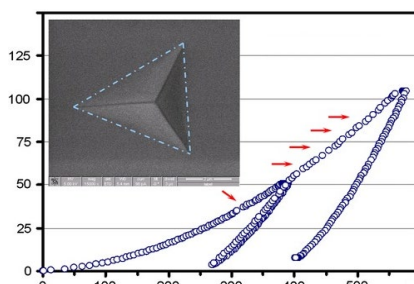
б

Рис.30. Електронномікроскопічні зображення еритроциту, лейкоциту і тромбоциту (а) і тромбу (клітини крові в фібриновій сітці) (б).

1) Наноіндентація (nanoindentation) – це випробування матеріалу на твердість, яке застосовується до малих об'ємів. При цьому кінчик нанозонду, який виготовлений із супертвердого матеріалу, (наприклад, нанодіаманту), притискається до об'єкту з заданою силою. Вимірюються глибина проникнення зонду в матеріал (Рис.31а), а також параметри сліду (тригранник на Рис.31б), зменшення його глибини і площини перетину протягом релаксації. В результаті будують експериментальні криві сила-глибина, у тому числі релаксацію в процесах навантаження-розвантаження (криві на Рис.31б). Ці криві дозволяють обчислювати пружні і в'язкі параметри матеріалу, проводити верифікацію (verification) реологічних моделей матеріалів [14].



а



б

Рис.31. Тригранний зонд наноіндентометра в клітині (а) і виміряні криві сила-деформація з релаксацією (б).

2) Метод оптичного пінцету (optical tweezers) використовує в якості «пінцету» сильно сфокусований лазерний промінь для утримання і переміщення мікроскопічних і субмікроскопічних об'єктів (атоми, наночастинки, краплі, клітини). Метод був розроблений американським

вченим А. Ashkin в 1986 р., який ще з 1960-х років досліджував силову дію оптичного випромінювання на мікрооб'єкти. За цю розробку винахідник був удостоєний Нобелівської премії з фізики 2018 р.

Якщо об'єкт утримується в повітрі або вакуумі без додаткової опори за рахунок балансу сили світла і сили тяжіння, цей стан називається оптичною левітацією. Сила тиску, яка генерується в градієнті сили оптичного випромінювання (Рис.32а), забезпечується високофокусованим випромінюванням лазера для утримання та переміщення мікроскопічних діелектричних частинок, які прикріплюються к клітинам або іншим об'єктам шляхом адгезії (Рис.32б). Переміщення променів, наприклад, в напрямку від об'єкту, приводить до переміщення сіліконових частинок і, як наслідок, розтягуванню клітини (Рис.33в). Силова дія світу на малі і легкі об'єкти була вперше показана в опитах П.М. Лебедева в 1899 р. Теорію тиску світла сформулював Дж. Максвелл в рамках своєї теорії класичної електродинаміки ще в 1873 р.

Виміряні залежності сила–деформація $\varepsilon(F)$ клітини використовуються для обчислення статичного модулю пружності $E = F / (S\varepsilon)$ або динамічного модулю пружності $E_{\text{dyn}} = dF / d\varepsilon / S$ (див. розд.6.1).

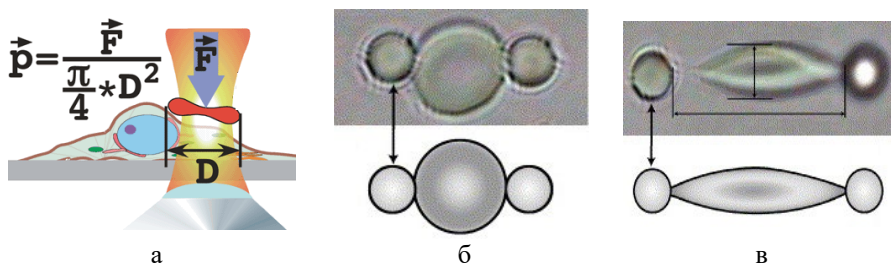


Рис.32. Схема (а) і візуалізація (б,в) експериментів з адгезією (б) і розтягуванням (в) клітини за допомогою оптичного пінцету.

3) Втягування в мікропіпетку – це аспірація частини клітини до кінчика мікропіпетки за рахунок низького тиску P_p з боку піпетки (Рис.33а). При цьому вимірюється довжина L_p стовпчика в мікропіпетці в залежності від радіуса кінчика піпетки R_p і значення P_p . Вимірюються також радіус зовнішньої частини клітини R_c , сила f адсорбції протилежної частини мембрани і довжина кінчика δ . При цьому виконуються експерименти з постійним тиском $P_p = \text{const}$ (деформації повзучості), змінним

навантаженням ($P_p \uparrow$) – розвантаженням ($P_p \downarrow$), або осцилюючим $P_p(t)$ (навантаження–розвантаження за гармонічним законом). Результуючі деформації фіксуються на знімках або плівках (анімації) з високою роздільністю (Рис.33б), на яких потім вимірюються деформації і обчислюються E і E_{dyn} .

Для розрахунків пружних властивостей після аспірації піпетка відокремлюється, і проводиться спостереження за динамікою поступового зменшення виступу клітини до повного зникнення (релаксація). Відповідні реологічні моделі (розд.6.2) дають можливість обчислити модуль(лі) в'язкості з релаксаційних кривих $L_p(t)$, які згасають за експонентою.

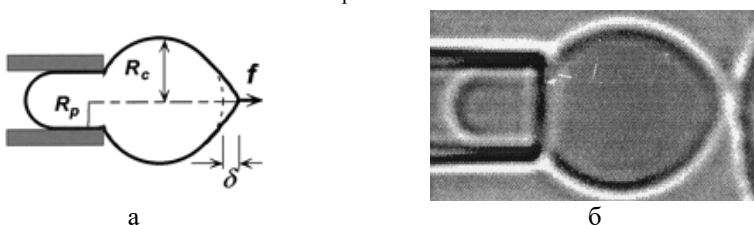


Рис.33. Схема експерименту з мікропіпеткою (а) і фрагмент запису (б).

4) Рух і деформація кліток в зсувній течії рідини – це метод деформацій клітин потоком (постійним або періодичним) в'язкої рідини (фізрозчину або іншої) з вимірюванням залежностей $\varepsilon(F)$ у випадку, коли сили генеруються потоком рідини, тобто градієнтом тиску на кінцях робочої камери (Рис.34а) $F \sim P^+ - P^-$. Для фіксації кліток поперек камери натягнений дріт, за які клітини чіпляються і фіксуються (Рис.34б). Теж проводяться експерименти з $F = \text{const}$, навантаженням–розвантаженням ($P_p \uparrow - P_p \downarrow$), або гармонічним осцилюючим навантаженням $F(t)$. На камеру фіксуються деформації кожної з клітин і обчислюються модулі пружності і в'язкості.

5) Адгезія до поверхні і вимірювання сили відриву – метод використовує здатність клітин приєднуватися до поверхонь (сіліконизоване скло) за рахунок сил адгезії і розпластуватися на ній. Потім вимірюються площа і висота клітини і сила, яку треба прикласти (наприклад, за допомогою мікропіпетки), щоб відірвати клітину від поверхні. Для обчислення модулів пружності і в'язкості необхідні відповідні математичні моделі [14].

6) Рух феромагнітної частинки в клітці – при цьому в клітину вводиться мікрочастинка магнетиту, яка може рухатися в полі сили $\vec{F} \sim (\vec{H}\nabla)\vec{H}$ неоднорідного магнітного поля $\vec{H}(\vec{r})$, так що частинка може «втягнути»

протуберанець вигляду (Рис.33а), довжина якого $L(t)$ та залежність L від сили F можуть бути записані на відео. В результаті вимірювань на кадрах відео можуть бути обчислені статичний і динамічний модулі пружності і коефіцієнти в'язкості за наявності відповідних реологічних моделей клітини [14].

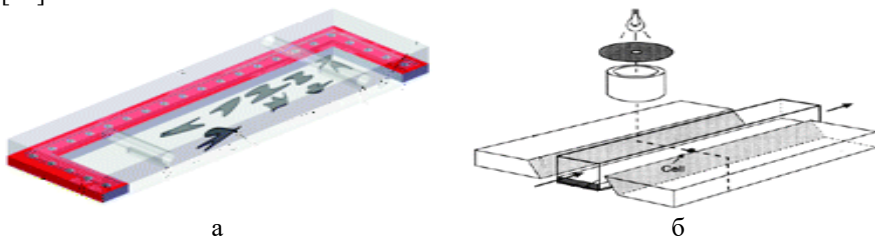


Рис.34. Проточна камера (а) і система фіксації клітин (б) в потоці.

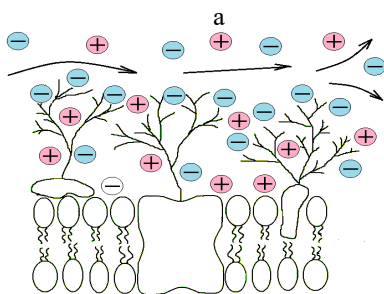
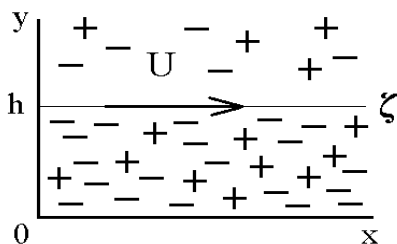
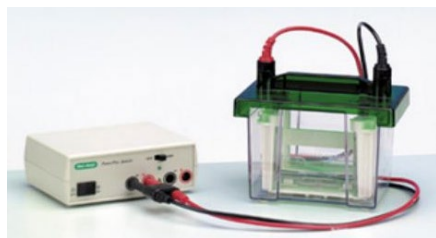
6) Стискання між пластинами – клітина розміщується між скляними пластинками і розплющується нормальною силою $\vec{F} = \text{const}$ або $\vec{F}(t)$. На кадрах відео вимірюються площина контакту клітини з поверхнями і висота між ними. В результаті обчислюються реологічні коефіцієнти, знов за умовами як постійною, змінною, так і гармонійно осцилюючою силою.

7) Рух радіоізотопної мітки – в мембрану клітини інjektуються радіоізотопні мітки, рух яких в результаті впливу різних сил на клітину фіксується відповідними сенсорами. Далі проводиться обробка кадрів мікроскопічних відеозаписів.

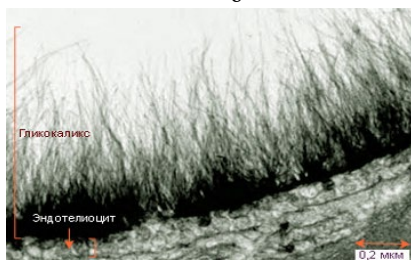
8) Рух між пластинами конденсатора – клітина розміщується в камері в водному середовищі в зовнішньому електричному полі конденсатора (Рис.35а) і, за рахунок власного електричного заряду, рухається і деформується (поляризація) в електричному полі. Цей метод використовується не тільки для обчислення в'язкопружних параметрів клітини, але й її електричних властивостей (*електрофорез*), що називається вимірюванням *електрофоретичної рухомості* (ЕФР), тобто швидкості руху мікрооб'єкту в електричному полі одиничної сили: $\text{ЕФР} = v / F$.

Теорія електрофорезу базується на уявленні про неоднорідний розподіл електричних зарядів в деякому шарі поверхні клітини ($y \in [0, h]$, Рис.35б)), який відповідає вуглеводним «хвостам» мембранних рецепторів (Рис.35в), які утворюють *глікокалікс* клітини – а саме, «заякорені» молекули олігосахаридів, моносахаридів, глікопротеїнів і гліколіпідів, які виконують функції рецепторів і функціональних маркерів, а також беруть участь в забезпеченні вибіркового транспорту речовин і пристінному (примембранному) травленні клітин. Глікокалікс виглядає як «шуба з вуглеводних хвостів», яка має надзвичайно важливі функції. Будь-яке

«пошкодження» структури глікокаліксу сприймається як пошкодження. Так, після «відмивання» клітин крові у фізрозчині в центрифугі, клітини стають «причесаними», тобто хвости глікокаліксу лежать зруйновані центробіжними силами. Такі клітини сприймаються в живому організмі як пошкоджені і вививаються із параметрів кровообігу.



в



г

Рис.35. Электрофоретичный прибор (а), при поверхностный шар зарядов у поверхности клетки (ю), схема мембраны и гликокаликса (в) и изображения «шубы» гликокаликса (г).

Виміряні значення $E\Phi P=U$ дозволяють обчислити значення електричного потенціалу поверхні клітини, точніше поверхні розділу між іонами, які тісно зв'язані з глікокаліксом і рухаються разом з клітиною, та вільними іонами, які рухаються разом з розчинником (поверхня $y=h$ на Рис. 35б). Потенціал такої поверхні називається дзета-потенціалом (ζ). В наближенні плоскої поверхні клітини одновимірні рівняння Нав'є–Стокса для руху нестисливої рідини зі швидкістю $\vec{v} = (v(y), 0, 0)$ вздовж поверхні клітини мають вигляд

$$\rho \frac{d\vec{v}}{dt} = -\nabla p + \mu \Delta \vec{v} + \vec{f}, \quad (4.6)$$

де μ – в'язкість розчинника, $\vec{f} = \rho_e \vec{E}$ – сила Кулона.

При стаціонарному русі $\bar{v} = \text{const}$ і постійному тиску $p = \text{const}$ з (4.6) маємо рівняння $\mu \frac{d^2 v}{dy^2} = \rho_e E$, а з рівняння Максвела маємо

$$\rho_e = \frac{\varepsilon}{4\pi} \frac{d^2 \varphi_e}{dy^2}, \text{ де } \varphi_e(y) - \text{електричний потенціал поверхні клітини, } \varepsilon -$$

діелектрична проникність розчинника. Остаточно замість (4.6) отримуємо

$$\mu \frac{d^2 v}{dy^2} = \frac{\varepsilon E}{4\pi} \frac{d^2 \varphi_e}{dy^2}. \quad (4.7)$$

Двічі інтегруємо (4.7) з граничними умовами (Рис.33б) $v(0) = \varphi_e(0) = 0$, $v'(0) = \varphi_e'(0) = 0$, $v(h) = U$, $\varphi_e(h) - \varphi_e(0) = \zeta$ і отримуємо

$$E\Phi P \equiv \frac{U}{E} = \frac{\varepsilon \zeta}{4\pi \mu}. \quad (4.8)$$

Формула (4.8) дозволяє обчислити значення ζ – потенціалу клітини з виміряних значень U при відомих μ, ε , і заданому полі E . Більшість клітин у фізіологічному розчині мають електронегативні властивості поверхні в цілому при неоднорідному розподілі іонів обох знаків в глікокаліксі (Рис.35в). Значення ζ – потенціалу використовуються в цілях медичної діагностики, для характеристики життєздатності кліток і т.д. Так, при різних захворюваннях зменшується ζ – потенціал еритроцитів крові; в більшості випадків вони стають менш електронегативними за рахунок наявності в крові токсинів, продуктів метаболізму бактерій, продуктів розпаду тканин тощо.

5.3. Біомеханіка клітинної мембрани

Зовнішні оболонка клітин – мембрана – це унікальний двовимірний об'єкт досліджень біомеханіки. В поперечному напрямку мембрана утворена лише двома ММ фосфоліпідів (Рис.29а,б), які мають *гідрофільну* (тобто, схильну до контакту з водою) «головку» і *гідрофобний* (відштовхується від води) «хвіст» з жирних кислот (Рис.36а). За рахунок такої властивості у водному розчині фосфоліпіди шляхом самоорганізації утворюють тонкі шари (Рис.37а) мікросфери (Рис.37б) або везикули (Рис.37в), в яких «хвости» заховані від контактів з водою, а гідрофільні «головки» – контактують з нею. Ці структури відповідають стану з мінімальною потенціальною енергією міжмолекулярних взаємодій в системі, до якого, згідно з законами термодинаміки (розд.3), прямують всі фізичні системи.

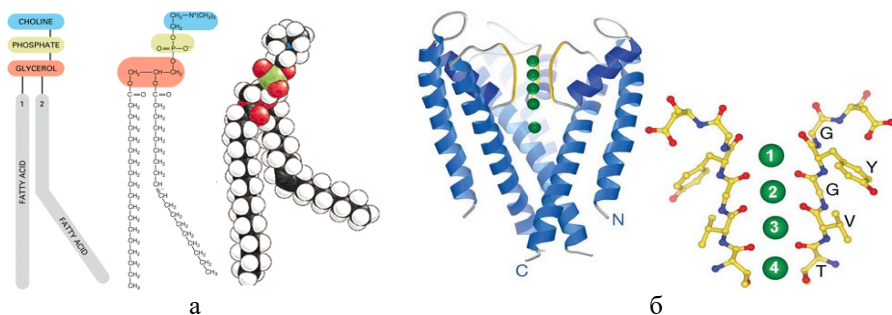


Рис.36. Схема будови ММ фосфоліпиду (а) і білка – K⁺ каналу (б).

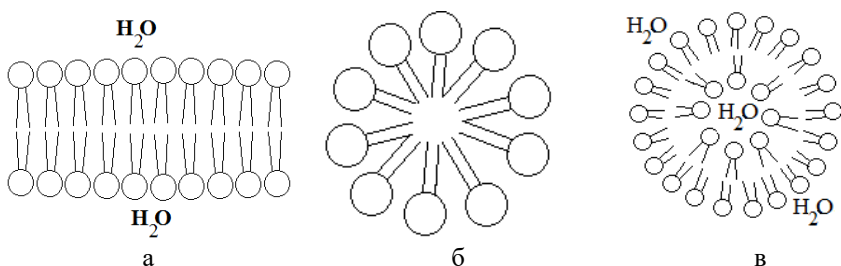


Рис.37. Схема самоорганізації фосфоліпідів у подвійний шар (а), мікросферу (б), везикулу (в).

Таким чином, мембрана утворена двома шарами фосфоліпідів з товщиною $\sim 7.5\text{--}10$ нм і являє собою тонку плівку з властивостями рідини. Додавання радіонуклідних або флуоресцентних міток до «головок» показує, що вони здатні вільно переміщатися вздовж мембрани як молекули рідини. Якщо на одному кінці мембрани додавати молекули фосфоліпідів, а на деякому віддаленні – відбирати їх за допомогою мікропіпеток, то можна спостерігати направлений рух «головок» від однієї піпетки до іншої. Таким чином, існує рідинномозаїчна модель мембрани, яка складається з рідких плівок і вбудованих в них білків, які своїми молекулярними силами роблять ці плівки більш стабільними. Без білків структури, які наведені на Рис.37а–в, можуть бути зруйновані простим перемішуванням розчину. Білки бувають інтегральні (вбудовані в обидві плівки) і поверхневі (внутрішні або зовнішні) (Рис. 29 а,б, Рис.35 в). Білки виконують функції каналів для обміну клітини з зовнішнім середовищем, беруть участь в реакціях імунітету, є ділянками кріплення до мембрани цитоскелету та ін. Приклад інтегрального білка, який виконує функції калієвого каналу, наведений на Рис.36 б. Іон попадає до каналу і рухається вздовж нього (згори донизу, позначено цифрами 1–4 на Рис.36б) за рахунок взаємодії зі «стінками» каналу.

Всі складові мембран знаходяться в постійному русі, змінах форми і локації, основні з яких – це

- 1) Зміни відносного розташування «голів» і «хвостів» фосфоліпідних ММ, що називається **зміною конформації** (зовнішньої форми і властивостей);
- 2) **Латеральна дифузія** – переміщення компонент в площині мембрани (Рис.36 а);
- 3) Швидкі коливання ланцюгів в жирних кислотах «хвостів» (в гідрофобній частині ММ) (Рис.38 а);
- 4) Спонтанні вигинання суміжних ланцюгів в «хвості» з утворенням порожнечі (кінк, kink), який переміщується вздовж ланцюгів і може переносити різні частинки (Рис.38 б);
- 5) Обертання ММ навколо прокольних осей (Рис.38 а);
- 6) Фліп-флоп перескоки фосфоліпідів між шарами (Рис.38 а);
- 7) Хаотичний тепловий рух, який властивий всім молекулярним об'єктам.

Всі типи рухів посилюються з підвищенням температури. Крім того, мембрани можуть бути в різному фізичному стані за рахунок **фазових переходів** з вязкопружного рідкого до вязкопружного квазітвердого стану:

- 1) по типу золь-гель при змінах температури (розд. 4);
- 2) при зміні локальних концентрацій ММ;
- 3) при зміні **кислотності** ($\text{pH} = \lg[\text{H}^+]$) середовища, яка відповідає термодинамічній активності іонів H_3O^+ (у воді $\text{pH}=7$, у кислотних розчинів $\text{pH}<7$, у лужних розчинів $\text{pH}>7$, у крові $\text{pH}=7.35-7.34$, у шлункового соку $\text{pH}=1-2$; різні клітини надають перевагу слабо кислотним або слабо лужним розчинам);
- 4) При зміні електричного потенціалу мембрани φ_c за рахунок активних реакцій клітини, переданих мембраною.

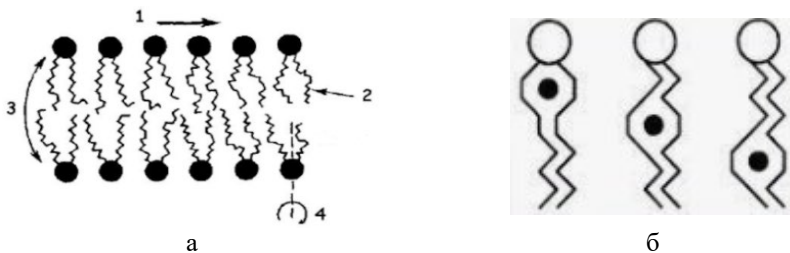


Рис.38. Види мікрорухів в мембранах (а): латеральна дифузія (2), коливання ланцюгів (2), фліп-флоп перескоки (3), обертання (4), утворення кінків і переніс частинок (б).

Таким чином, мембрана виконує такі **функції**:

1. Підтримання цілісності внутрішнього вмісту клітини, поверхня розділу клітини і зовнішнього середовища;
2. Підтримання форми клітини;
3. Двосторонній транспорт і селективний бар'єр для мікрочастинок ;
4. Матрикс для вбудованих рецепторів і ферментативних систем;
5. Динамічна структура (в механічному сенсі), яка сприймає механічні напруження і деформації поверхні і передає відповідну інформацію у вигляді «сигнальних» іонів, для яких відкриваються відповідні мембранні канали;
6. Приймає участь в активних переміщеннях клітини, утворенні на ній додаткових структур у вигляді виростів (протуберанців), заглиблень і т.д. (клітинні локомоції);
7. Внутрішньоклітинні мембрани поділяють клітину на спеціалізовані замкнуті відсіки – компартменти або органели, в яких підтримуються певні біохімічні умови;
8. Ендоплазматичний ретикулум утворений як складне з точки зору геометрії випинання клітинної мембрани всередину клітини, яке забезпечує гігантську двовимірну обмінну поверхню, яка компактно «упакована» всередині тривимірного об'єкту – клітини;
9. Органели клітин теж оточені своїми мембранами які виконують специфічні для кожної органели функції.

5.3.1. Механічні властивості мембран.

1) Клітинна мембрана практично *нерозтяжна* і її пружні властивості ближче до пружності кристалічної решітки, ніж до гуми, з якою мембрана схожа за характером деформацій вигину. В механіці мембрана визначається як 2d об'єкт (поверхня, оболонка), який має нульовий опір до деформацій вигину. Мембрани клітин і органел задовольняють такому визначенню. Границя міцності мембрани на розрив $\delta\S \sim 2\%$, де Σ – площа поверхні. В організмі поверхневі деформації мембран у фізіологічних умовах не перевищують $\sim 0,01\%$. У процесі життєдіяльності клітини її можуть значно змінюватися її об'єм (наприклад, за рахунок накачування-викачування рідини) і форма (наприклад, під час локомоцій), а площа поверхні Σ змінюється мало.

2) Товщина мембрани не залежить від механічного навантаження, а залежить тільки від її молекулярного складу і фазового стану ліпідів (більш чи менш рідкий, гель-золь).

3) При синхронних конформаційних змінах ММ в мембрані може змінюватися співвідношення ефективних площин і об'ємів «головок» і «хвостів», що приводить до змін балансу гідрофільних і гідрофобних взаємодій, відповідних площин зовнішнього і внутрішнього шарів мембрани і, як наслідок, локальні зміни форми поверхні за рахунок деформацій вигину.

4) Спостереження за радіоактивними мітками, вбудованими в мембрану, при русі в потоці рідини у еритроцитів виявлено феномен "гусениці танку", тобто обертання мембрани навколо внутрішнього вмісту клітини. Це означає, що мембрана легко піддається деформаціям зсуву. Здатність до такого руху залежить від фізіологічного стану клітини (Здорової або хворої людини), що надає нові можливості клінічної діагностики.

5) Вивчення клітин різними експериментальними методами (розд. 5.2) показало, що розрахунок, наприклад, модуля пружності (Юнга) для цілої клітини дає значення, які в залежності від методу можуть відрізнятися на порядки. Отже, механічні параметри – густина, в'язкість, модулі пружності (розд.6) для клітини в цілому можуть розглядатися лише як ефективні величини, які залежать як від об'єкта, так і використаного методу. Скоріше можна стверджувати о наявності більш-менш сталих значень механічних параметрів для мембрани, внутрішнього вмісту клітини, нативного або «причесаного» глікокаліксу, але й ці величини залежать від фізіологічних параметрів живої клітини. Проблема складається в тому, що окремі компоненти, коли вони стають відокремленими від клітини тими чи іншими методами, змінюють свої механічні властивості. Так, цитоплазма всередині клітини може знаходитися у стані гелю з високою в'язкістю і пружними коефіцієнтами, тоді як цитоплазма, виділена з клітин, змінює свою структуру і набуває властивості в'язкої рідини. Тому при вивченні механічних властивостей мембрани і клітини в цілому потрібні відповідні математичні і реологічні моделі [14], у тому числі різні складові моделі для кожного шару мембрани і цитоплазми, а ідентифікація параметрів цих складових проводиться методом найменших квадратів з використанням даних для клітини в цілому.

5.3.2. Масоперенос через мембрану.

Мембранний транспорт може бути пасивним, який протікає за рахунок звичайних фізичних законів, і активним, який потребує витрат енергії клітиною за рахунок енергії АТФ. З термодинаміки відомо (розд.3), що процеси переносу описуються відповідними потоками J_i (маси, імпульсу, заряду, енергії), які спрямовані на зменшення неоднорідностей в системі, тобто на зменшення градієнтів величин, які називають термодинамічними силами ∇X_i . Це означає, що потоки спрямовані проти відповідних градієнтів (напрямок найбільшого зростання): тиску ∇p , концентрацій ∇C_i і т.д. Як було показано, дифузія, яка пов'язана с наявністю концентрацій розчинених речовин, більш детально описується наявністю градієнтів $\nabla \mu_i$ хімічних потенціалів цих речовин. Дифузія (simple diffusion, Рис.30а), як і інші пасивні процеси переносу, ідуть спонтанно і ведуть до зменшення вільної енергії

(Гельмгольца і Гіббса) ТД системи. Активний перенос (fascinated diffusion), навпаки, приводить до зростання вільної енергії і, таким чином, можливий тільки з витратами клітинами енергії, яка запасена в мітохондріях у вигляді макроергічних зв'язків молекул АТФ.

Пасивний транспорт через мембрану можливий через

- 1) Випадкові пори, які утворюються в ній за рахунок комбінацій різних випадкових мікрорухів, інтенсивність яких зростає з температурою;
- 2) Відкриті білкові канали (Рис.39а);
- 3) Закріплення до «головки» ММ, яка потім робить спонтанний фліп-флоп перескок між зовнішнім і внутрішнім шарами мембрани і переносить прикріплену частинку;
- 4) Кінки ліпідних «хвостів» (Рис.38б).

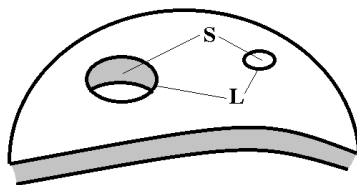
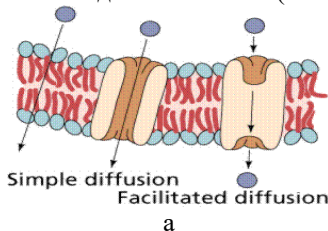


Рис.39. Схеми пасивного і активного транспорту (а) і спонтанні пори в мембрані (б).

Якщо в мембрані спонтанно утворюється мікропора площиною S і периметром L (Рис.39 б), внутрішня енергія U_m мембрани зменшується пропорційно S , але з'являється також поверхневий натяг, який пропорційний L , так що загальна зміна внутрішньої енергії буде

$$dU_m = -\alpha S + \beta S^{1/2} = \beta S^{1/2} \left(1 - \frac{\alpha}{\beta} S^{1/2}\right).$$

Як відомо з ТД, ті термодинамічні процеси, які спрямовані на зменшення внутрішньої енергії, не підтримуються. Оскільки $dU_m > 0$ якщо $S < (\beta / \alpha)^2$, то утворення малих пор є не вигідним і вони будуть «затягуватися» за рахунок мікрорухів. Однак достатньо великі пори вигідні, і тому утворення дужої пори може привести до «стягуванню» мембрани, якому протидіє міцність цитоскелету та внутрішньої мікроструктури цитоплазми. Ця властивість використовується в з'єднанні двох і більш клітин в імпульсному електричному полі (electroporation) з утворенням гібридних клітин.

Пасивний трансмембранний транспорт нейтральних (незаряджених) частинок описується загальним потоком Φ . Молекулярні рухи в рідинах відповідають уявленням про броунівські блукання частинок, які скочують з місця на місце з характерною довжиною пробігу (free path length) δ

(Рис.40а). Таким чином, за одиницю часу Δt через мембрану площиною S можуть перескочити ті частинки з об'єму $V=SL$, що знаходиться на відстані δ від мембрани, які в той час рухались в ортогональному напрямку до неї. Оскільки в просторі будь-яка частинка має 6 ступенів свободи (degrees of freedom, DOF), то маємо

$$\Phi = \frac{SL n_1}{6} \frac{m_0}{\Delta t} - \frac{SL n_2}{6} \frac{m_0}{\Delta t} = \frac{SL}{6} \frac{m_0}{\Delta t} (n_1 - n_2) = \frac{SL m_0}{6 \Delta t} \frac{dn}{dx} 2\delta, \quad (4.9)$$

де n_1 і n_2 – концентрації частинок з масами m_0 по лівій і правій сторонах мембрани. Тоді при $\Delta t \rightarrow 0$ для густини потоку маси маємо

$$J = \frac{\Phi}{S} = \frac{L m \delta}{3 \Delta t} \frac{dn}{dx} = \frac{L \delta}{3 \Delta t} \frac{dC}{dx} = D \frac{dC}{dx}, \quad (4.10)$$

що у векторному вигляді відповідає закону Фіка для дифузії $\vec{J} = -D \nabla C$ де $D = L \delta / 3 \Delta t$ – коефіцієнт дифузії речовини. Осереднення виразу на стохастичних переміщеннях частинок речовини, дає визначення $D = \langle \delta^2 \rangle / \Delta t$, тобто середньоквадратичне переміщення частинки за один цю часу. Це дозволяє шляхом спостережень за частинками оцінити величину коефіцієнту дифузії не тільки для пасивних частинок, але й для клітин, і для індивідів в популяції одноклітинних організмів, тварин і людей.

Важлива корисна формула для коефіцієнту дифузії $D = u k_B T$, де $u = V / f$ – рухливість частинки, була незалежно отримана У. Сазерлендом в 1904 р., Альбертом Ейнштейном в 1905 р. і М. Смолюховським в 1906 р. Для повільного руху незаряджених сферичних частинок радіуса a у в'язкій рідині використовується сила Стокса, а формула має назву Ейнштейна–Стокса

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta a}, \quad (4.11)$$

а для заряджених частинок

$$D = \frac{u_e k_B T}{q}, \quad (4.12)$$

де u_e і q – електрична рухомість частинок і їх електричний заряд.

Оскільки мембрана має малу, але скінченну товщину (h на Рис.40б), то $\frac{dC}{dx} = \frac{C_m^{(int)} - C_m^{(ext)}}{h} = k \frac{C^{(int)} - C^{(ext)}}{h}$, де індекс m відноситься до мембрани, а k – коефіцієнт пропорційності між концентраціями речовини в розчині і в мембрані, а рівняння Фіка (41) має вигляд

$$J = -D \frac{dC}{dx} = P (C^{(ext)} - C^{(int)}), \quad (4.13)$$

де $P = Dk / h$ – проникність мембрани до речовини.

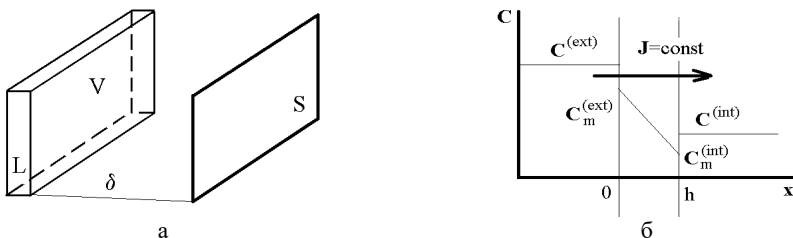


Рис.40. Схема переносу частинок через мембрану (а) і всередині мембрани (б).

Закон Фіка має більш загальний термодинамічний зміст, якщо використати рівняння (3.14) для хімічного потенціалу. Тоді замість (4.10) отримаємо закон дифузії (пасивного переносу) у вигляді

$$\bar{J} = -\frac{DC}{RT} \nabla \mu. \quad (4.14)$$

Переніс заряджених частинок (іонів) через мембрану не відповідає формулам (4.10), (4.11), (4.13), тому що на нього впливає електричний потенціал φ_e мембрани. Для модифікованого закону переносу можна використати в (4.14) визначення (3.15) для електрохімічного потенціалу заряджених частинок. Підстановка (3.15) в (4.14) ($\tilde{\mu}$ замість μ) дає

$$\bar{J} = -D \nabla C + \frac{DC}{RT} z \nabla \varphi_e, \quad (4.15)$$

де z – зарядове число, ∇ – постійна Фарадея.

Обчислимо на основі (4.15) величину стаціонарного ($J=\text{const}$) потоку заряджених і незаряджених частинок через мембрану (Рис.40б). Означимо еквівалент (4.15) має вигляд

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} + \frac{Cz}{RT} \frac{\varphi^{(i)} - \varphi^{(e)}}{h} \right), \quad (4.16)$$

де $\varphi^{(i)}, \varphi^{(e)}$ – електричні потенціали внутрішньої (interior) і зовнішньої (exterior) поверхонь мембрани.

Оскільки співвідношення $\varphi^* \equiv RT / z \nabla$ має розмірність електричного потенціалу, можна ввести безрозмірну величину $\psi = \varphi_{tm} / \varphi^*$, де $\varphi_{tm} \equiv \varphi^{(i)} - \varphi^{(e)}$ – трансмембранний потенціал. Тоді для постійного потоку через мембрану замість (4.15) маємо

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} + \frac{C\psi}{h} \right) = \text{const.} \quad (4.17)$$

Розділюємо в (4.17) змінні, інтегруємо по товщині мембрани

$$dx = \frac{-dC}{J/D + C\psi/h} \Rightarrow h = \frac{h}{\psi} \cdot \ln \left| \frac{J}{D} + \frac{\psi h}{C} \right| \Bigg|_{C_m^{(int)}}^{C_m^{(ext)}}$$

і отримуємо для стаціонарного трансмембранного переносу заряджених і незаряджених частинок формулу

$$J = \frac{D\psi}{h} \cdot \frac{C_m^{(ext)} - e^{\psi} C_m^{(int)}}{e^{\psi} - 1} = P\psi \frac{C^{(ext)} - e^{\psi} C^{(int)}}{e^{\psi} - 1}. \quad (4.18)$$

При переході до $\psi \rightarrow 0$ (4.18) дає формулу (4.13) для переносу незаряджених частинок, а при $C^{(ext)} = C^{(int)} = C$ (4.18) переходить у формулу електропровідності в електролітах $J = -P\psi C$.

Трансмембранний потенціал φ_{tm} мембрани визначається різницею електричних потенціалів φ_1 і φ_e , які зв'язані з дисоціацією іоногенних груп обох поверхонь і з адсорбцією іонів із розчинів.

Активний транспорт за рахунок електрохімічного потенціалу $\tilde{\mu}$, індукованого транспортом одновалентних іонів, частіше Na^+ , може викликати вторинне перенесення через мембрану великих частинок.

5.4. Локомоції і рух клітин.

Під **локомоціями** розуміють будь-які види активності, які призводять до переміщень біосистеми, або для підтримки сталого стану у середовищі, яке переміщується (вода, повітря). Анатомічні структури, які біосистеми використовують для руху, включаючи вії, джгутики, ноги, руки, крила, плавники, хвости, – називають локомоторними органами.

Організми мають три типи рухливості: амьобіодну, джгутикову і м'язову. **Амьоби** – це одноклітинні організми, які можуть цілеспрямовано рухатися у потрібному напрямку. Їх форма весь час змінюється через тимчасові цитоплазматичні вирости, які називають ложноножками (псевдоподіями), що служать для пересування і захоплення їжі. Рух амьоб викликаний скороченням білків цитоскелету – актину, тубуліну та інших. Мікрофіламенти актину грають роль «м'язів» амьоб; понад 30% маси амьоб складає білок актин. При динамічному скороченні мікрофіламенти розвивають силу, яка виштовхує внутрішній вміст клітини в потрібному напрямку. При цьому в клітині синхронно відбуваються локальні гель-золь фазові переходи, так що відповідна область цитоплазми стає рідкою і легко

переміщуються, формуючи ложноножку. Пересування амьоби виглядає як поступове «сканування» локальної області, прийняття рішення для наступного кроку і після того – фазові переходи в цитоплазмі, мембрані клітини, скорочення «актинових м'язів», які викликані хімічними і електричними сигналами. В результаті череди пересувань, які можуть виглядати випадковими, амьоба пересувається у потрібному напрямку (Рис.41а). Відповідне мікрофотографічне 3d зображення наведене на Рис.41б. Під час активного пересування клітини утворюють адгезивні контакти з підкладкою за рахунок мікроскопічних контактів (протуберанці мембрани) в «голові» клітини, що рухається, і розриві цих контактів у «хвості» клітини (Рис.41в), які супроводжуються перебудовами філаментів цитоскелету (Рис.41г).

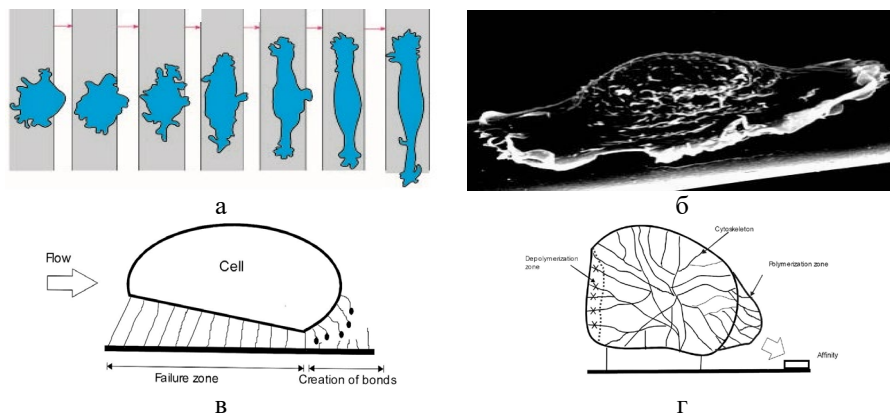


Рис. 41. Послідовні стадії пересування амьоби вздовж скляної палички на почасовій схемі (а) і мікрофотографії (б), схема механізму пересувань (в) і відповідні перебудови цитоскелету в клітині (г).

Математичне моделювання активної адгезії клітини (утворення контактів з поверхнею і їх відрив, Рис.41в) базується на рівняннях балансу числа

контактів n_b на одиницю площини за рахунок позитивних (утворення) і негативних (розрив) джерел Γ^+ , Γ^-

$$\frac{dn_b}{dt} = \Gamma^+(E_a, \chi_i, C_i) - \Gamma^-(\dot{\gamma}),$$

де E_a – енергетична активність клітини, χ_i – форм-фактори, C_i – концентрації хімічних агентів, які керують переміщенням, $\dot{\gamma}$ – зсувні деформації в течії рідини. Функції Γ^+ , Γ^- задаються на основі експериментальних спостережень рухів кліток на мікровідеозаписах.

Джгутикові організми використовують спеціальні складні органи – джгутики, яких може бути один або кілька, але деякі з джгутикових можуть також використовувати ложноніжки. В своїй більшості це одноклітинні організми, але деякі з них можуть жити в колоніях (як вольвокс). Джгутики (Рис.42 а) утворені з нанотрубок тубуліну (розд.4). 13 димерів тубуліну по периметру утворюють нанотрубку. Ще 10 димерів приєднані так, що 3 димери є спільними для обох трубок. 9 таких подвійних нанотрубок розташовані у колі і скріплені між собою поперечними зв'язками, з'єднані з двома нанотрубками у центрі джгутика і оточені плазматичною мембраною (Рис.42 б). Уявлення про механізми руху джгутиків засновані на теорії нитей, що прослизують. Оскільки нанотрубки стійкі до розтягнення і стискання, вони можуть лише прослизати відносно друг друга, але цьому заважають поперечні зв'язки (Рис.42 в). В результаті джгутик вигинається зі сторони дублету трубок, який прослизає. Діаметр джгутиків 0.2мкм (Рис.42 а), а довжина $L \sim 100 - 200$ мкм.

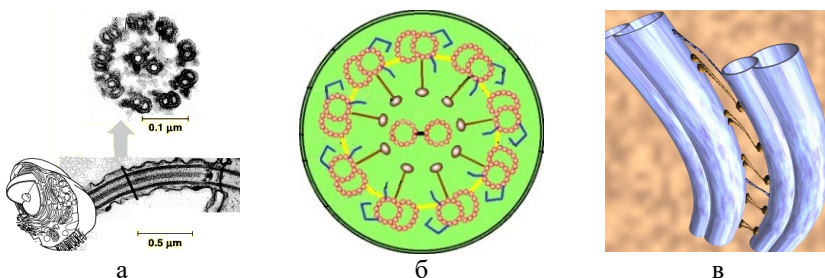


Рис.42. Мікрофотографія (а), схема будови (б) і прослизання (в) джгутиків.

Рух джгутикових організмів забезпечується вигинанням джгутика в місті закріплення до базального тіла всередині клітини і генерації хвилі деформації, яка розповсюджується вздовж джгутика в напрямку від клітини (Рис.43а). Енергія АТФ, потрібна для деформації нанотрубок, забезпечується

мітохондріями клітини. Таким чином, вздовж джгутика протікає конвективний масоперенос різних речовин від клітини з потоками цитоплазми. У деяких видів джгутикових хвиля розповсюджується від кінчиків джгутиків в напрямку до клітини (Рис.43б). У інших згинання відбувається лише на обмеженій ділянці у кінця джгутика, а решта залишається нерухомою.

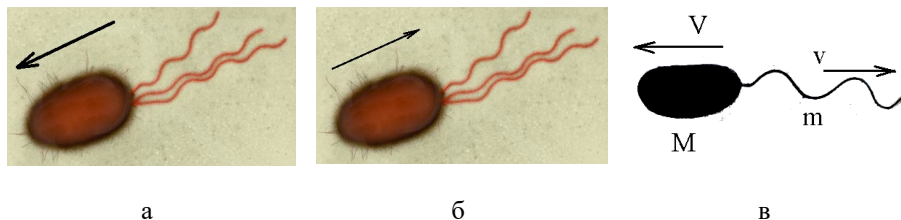


Рис.43. Рух джгутикових «головою» (а) і «хвостом» (б) вперед, і механізм руху (в).

Принцип руху заснований на законі збереження імпульсу: якщо джгутик масою m рухається зі швидкістю v , то клітина масою $M+m$ починає рухатися в протилежному напрямку зі швидкістю V (Рис.43в), так що загальний імпульс зберігається: $mv - (M+m)V = 0$, звідки для швидкості руху клітини маємо $V = \mu v / (1 + \mu)$, де $\mu = m/M$, що підтверджується даними вимірювань та мікровідеозаписам. Джгутики, які відокремлені від клітини і розміщені в розчині, де є речовини для живлення, Ca^{++} і АТФ, здатні самостійно рухатися, тобто, рух генерується не в клітці, а в самому джгутику.

В деяких клітинах (*E.coli*, археї) джгутики також здатні обертатися навколо своєї осі (Рис.44а). При цьому вздовж джгутика не тільки розповсюджується хвиля деформації, але й він обертається навколо своєї осі незалежно від клітини. Це «молекулярне колесо» або «молекулярний кулькопідшипник» (Рис.44б) забезпечує обертання за рахунок енергії трансмембранного градієнта H^+ або Na^+ . Швидкість обертання складає $\sim 300 \text{ s}^{-1}$, а витрати енергії складають $\sim 0.1\%$ від вільної енергії клітини.

Механізм руху пов'язаний з законом збереження моменту імпульсу $I_M \Omega = I_m \omega$, де $I_{M,m}$ – моменти інерції бактерії і джгутика. Оскільки I_m залежить від деформації джгутика, то навіть при $\omega = \text{const}$ обертання бактерії буде змінним $\Omega(t)$. У багатоджгутикових частота обертання Ω сильно залежить також від взаємного розташування джгутиків (Рис.44в). Обертання значно прискорюється якщо джгутики зведені разом за рахунок істотного зменшення моменту інерції (як у фігуриста, який обертається навколо осі з розведеними, а потім – зведеними руками).

В результаті руху за рахунок деформацій і обертань джгутиків клітина рухається по складним траєкторіям (Рис.44 г) відповідно до цілей руху. Різні одноклітинні здатні до **хемотаксису** (спрямований рух відповідно до градієнта концентрації речовини), **термотаксису** (відповідно до градієнта температури), **магнетотаксису** (відповідно до напрямку магнітного поля, наприклад, геомагнітного поля). Рух контролюється рецепторами на поверхні клітки. Так, *E.coli* – має ~ 25000 рецепторів 20 типів. Цікаво, що послідовні локації тіла бактерії *E.coli* протягом руху нагадують переміщення весла при веслування на байдарці (Рис.44д).

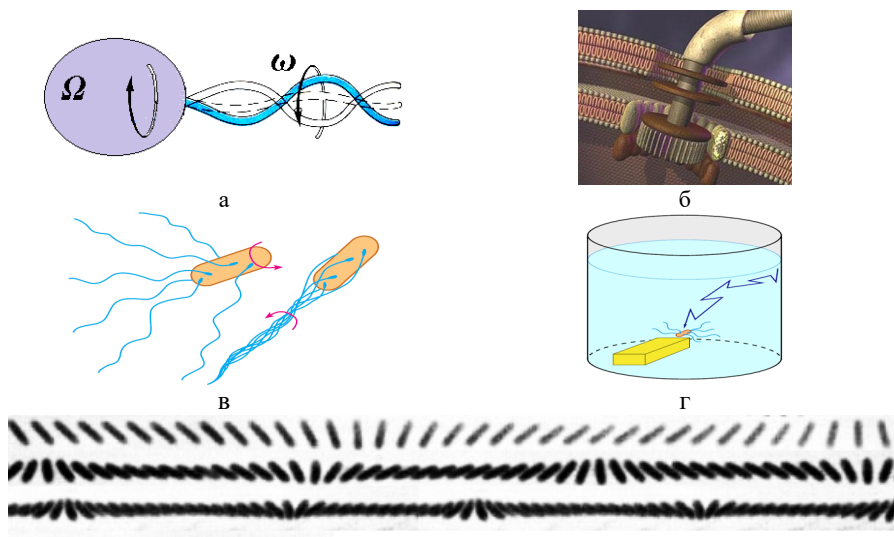


Рис.44. Схема руху з обертанням (а) і молекулярна будова двигуна (б).

Найпростіші одноклітинні (**інфузорії**) рухаються за допомогою війок, будова яких подібна до будови джгутиків, але довжина менша $L \sim 15$ мкм, а кількість – значно більша (Рис.45а,б). Биття кожної з війок складається до маху практично прямою війкою з наступним згинанням (фази 1–2–3–4 на Рис.45в,г) і повороту до початкового стану (фази 4–5–6–7–8–1), подібно до руху рук під час плавання брасом, що добре видно на послідовних мікрофотографіях процесу (Рис.45д).

Математичне моделювання руху війки засновано на теорії кінематичних ланцюгів. Окрема війка розглядається як n -ланковий ланцюг (Рис.46а), стан якого однозначно описується сукупністю n узагальнених координат – кутів нахилу кожної ланки $i=1,2,\dots,n$ до осі (наприклад, ортогоналі до стінки на

Рис.44а). Тоді динаміка руху ланцюга описується рівняннями Лагранжа 2-го роду

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial T}{\partial \dot{\theta}_i} - \frac{\partial T}{\partial \theta_i} + \frac{\partial \Pi}{\partial \theta_i} = Q, \quad (4.19)$$

де $T = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (m_i v_i^2 + I_i \omega_i^2 + 2m_i (v_i \times \omega_i) r_i)$ – кінетична, а $\Pi = \sum_{i=1}^n m_i g h_i$ – потенціальна енергія ланцюга, m_i і I_i – маса і момент інерції, v_i – швидкість руху центру мас, ω_i – частота обертання і-ї ланки навколо центру мас, Q – узагальнені сили.

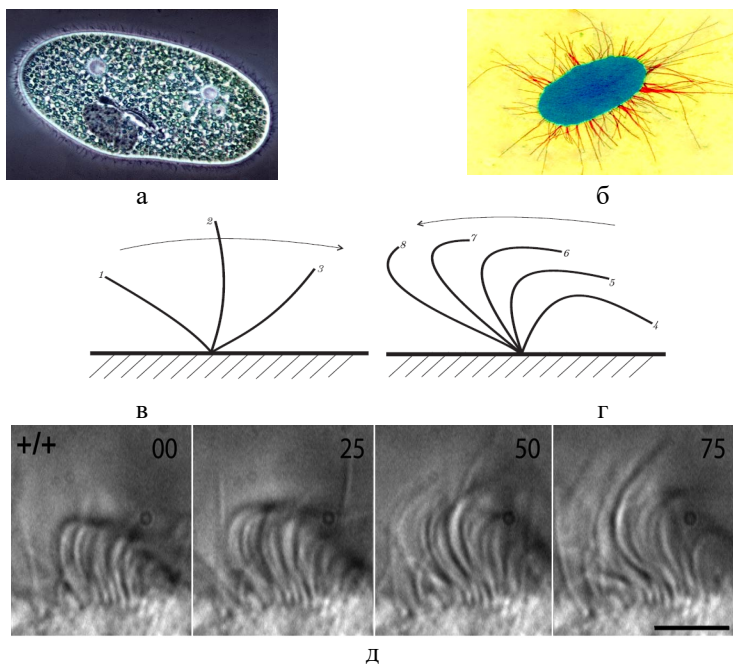


Рис.45. Інфузорія з війками (а) і синтетичні форми одноклітинних (б), згинання (в) і розгинання (г) війки на схемі і на мікрофотографіях (д).

Як відомо, в результаті (4.19) можна привести до виду

$$[A] \frac{d^2 \theta}{dt^2} + [C] \left(\frac{d\theta}{dt} \right)^2 + [B] \frac{d\theta}{dt} + [D(\theta)] = R_Q, \quad (4.20)$$

де $\theta = \{\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n\}$ – вектор кутів, $[A]$, $[C]$, $[B]$, $[D(\theta)]$ – матриці мас-інерційних, коріолісових, в'язкопружних і гравітаційних коефіцієнтів, R_Q – непотерціальні сили (тертя в вузлах ланцюга).

Розв'язок (4.20) із заданими початковими даними дозволяє моделювати рух ланцюга у відповідь на періодичні коливання, наприклад, першої з ланок за заданим законом. Порівняння розв'язку (4.20) з мікрокадрами (Рис.45д) дозволяє провести ідентифікацію параметрів моделі. Зміни мас-інерційних характеристик дозволяють порівнювати рухи війок нормальної і пригніченої або пошкодженої клітини.

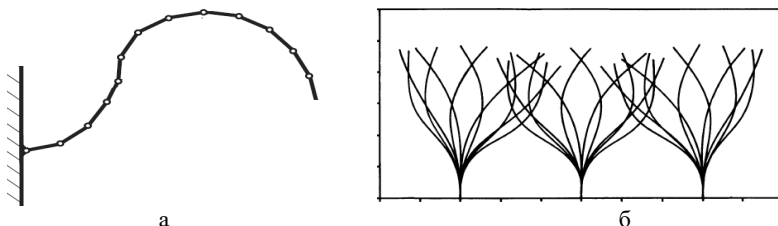


Рис.46. Модель війки як кінематичного ланцюга (а) і результати моделювання динаміки трьох суміжних війок (б).

Модель (4.20) дозволяє вивчати механізми синхронізації рухів суміжних війок (Рис.46б) за рахунок в'язкості розчину (коефіцієнтів в $[B]$). Експерименти показали, що активне скорочення війок клітини можна стимулювати пасивним згинанням за допомогою мікрomanipуляторів або потоком рідини. Також показано, що якщо активну інфузорію, війки якої скорочуються, розмістити поруч з пригніченою малорухомою клітиною, то друга теж починає активніше працювати війками під впливом першої.

Інший тип клітин із війками властивий багатоклітинним організмам. Ці клітини втратили рухомість, але використовують нерозтягненість нанотрубок для генерації тягових зусиль і транспорту речовин по поверхні шару таких клітин, які ще називають волосковими клітинами. Такі клітини вистилають епітелій дихальних шляхів і кишечника, спинномозковий канал, шлуночки мозку і яйцепроводу, виконують роль рецепторів слухової системи і вестибулярного апарату, та ін. (Рис.47а,б). У дихальному епітелії коливання джгутиків спрямовані назовні, а самі вони покриті шаром дихальної слизі, до якої прилипають частинки забруднень, які попадають разом з повітрям під час дихання. Завдяки роботі джгутиків забруднення виводяться із організму. За рахунок коливань війок яйцепроводів яйцеклітина переміщується в яєшнику носить без пошкоджень, дуже делікатно. Коливання війок в мозку забезпечують постійний рух ліквору і рівномірне переміщення кисню,

живильних речовин, ферментів і гормонів. Коливання війок у спинномозковому каналі прискорюють конвективний транспорт вздовж хребта. Волоски механорецепторів пасивно згинаються потоком рідини (судинний епітелій, вестибулярний апарат) або повітря (внутрішнє вухо) і викликають відповідну реакцію клітини, тканини і організму на сигнал.

Таким чином, **волоскові клітини** виконують такі **функції**:

- 1) Захисна – затримують і вивольють забруднення;
- 2) Рецепторна – перетворюють механічні сигнали в біохімічні і електричні;
- 3) Динамічна – підтримують повільний рух рідини і конвективний транспорт в ній;
- 4) Транспортна – переміщують яйцеклітини в репродуктивних органах.

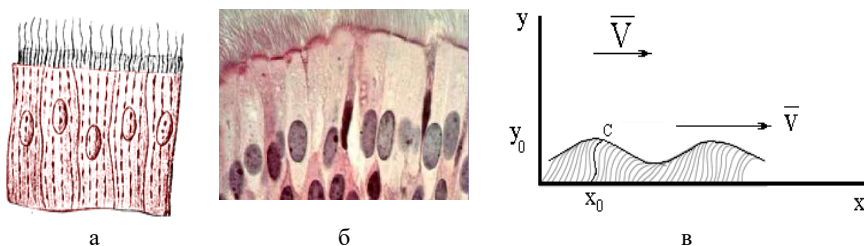


Рис.47. Волоскові клітини тканин: будова (а), мікрофотографія (б), схема роботи (в).

Математичне моделювання таких процесів використовує багатоповову модель активної тканини (Рис.47в). Перший шар утворений волосками, кожне з яких закріплене в своїй точці $(x_0, 0)$, а кінці яких (точка С на Рис.47в) рухаються синхронно, наприклад, в режимі гармонічних коливань

$$x_C = x_0 + \alpha \cos(\lambda + \phi), \quad y_C = y_0 + \beta \sin(\lambda), \quad (4.21)$$

де $\lambda = \omega(t - x_0 / v)$ – довжина хвилі обвідної шару війок, ω і v – частота і швидкість коливань війок, ϕ – фазовий зсув.

Початкові умови:

$$t = 0: \quad x_C = x_0 + \alpha \cos(\omega x_0 / v + \phi), \quad y_C = y_0 - \beta \sin(\omega x_0 / v). \quad (4.22)$$

Поверх війок є шар в'язкої рідини, рух якої забезпечується коливаннями війок і описується рівняннями Нав'є–Стокса

$$\text{div}(\vec{V}) = 0, \quad -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{V} = 0. \quad (4.23)$$

Для двохвимірних течій нев'язкої нестисливої рідини можна ввести функцію току, $V_x = \partial \psi / \partial y$, $V_y = -\partial \psi / \partial x$, і тоді (4.23) переходить у бігармонічне рівняння $\nabla^2(\nabla^2 \psi) = 0$.

Розв'язок системи рівнянь (4.21)–(4.24) з умовами безперервності на границі розділу війки-рідина $\vec{V}(x_C, y_C) = \left(\frac{\partial x_C}{\partial t}, \frac{\partial y_C}{\partial t} \right)$ і умовами для швидкості рідини $\vec{V}|_{y \rightarrow \infty} = (V_\infty, 0)$ описує взаємодію руху рідини з активним шаром війок. При V_∞ можна дослідити рух ліквору в мозку. Якщо додати ще один шар між війками і рідиною за рівняннями руху типу (54), можна дослідити рух слизу в дихальних шляхах.

Від війок і джгутиків слід відрізнити ниткоподібні білкові структури, які теж оточені плазматичною мембраною, – *піли* – діаметрами 2–11 нм і довжиною >20 мкм (Рис.48а). Вони беруть участь в комунікаціях між клітинами, об'єднання їх генетичного матеріалу (кон'югація), переносу сигнальних молекул і живильних речовин (Рис.48б), прикріпленні бактерій до поверхні або інших клітин з утворенням колонії для виживання в несприятливих умовах, а також відповідають за адаптацію організму.

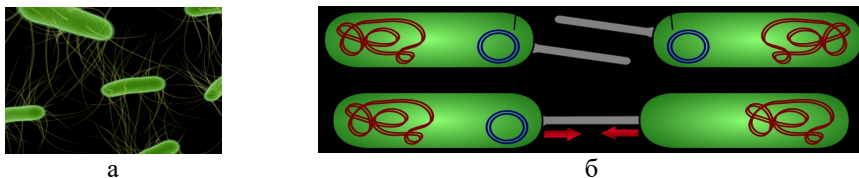
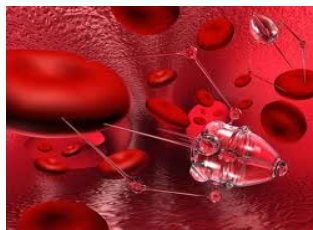


Рис. 48. Піли в колонії клітин (а), процес контакту з перенесенням речовин між клітинами (б).

Механізми взаємодії клітин і їх рух вивчаються в біомеханіці в тому числі у зв'язку з новітніми нанотехнологіями мікророботів для введення в судинну систему людини і безперервному моніторингу стану клітин крові та інших тканин. Механізми пересування таких роботів можуть бути як за допомогою штучних війок і джгутиків (Рис.49 а), так і інших систем пересування (Рис.49 б). Джгутикоподібний рух одноклітинних організмів виявився настільки ефективним, що протягом еволюції він був перенесений на деякі багатоклітинні організми (Табл.6), які використовують для цих цілей свій тулуб або хвіст замість джгутика, причому ефективність передачі імпульсу хвильового руху у багатоклітинних організмів вище, ніж у одноклітинних.



а



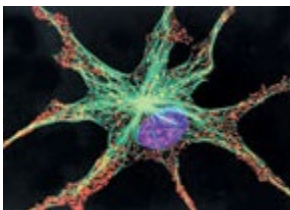
б

Рис. 49. Мікророботи для інспекції стану організму з джгутиковим типом пересування (а), або іншими (б).

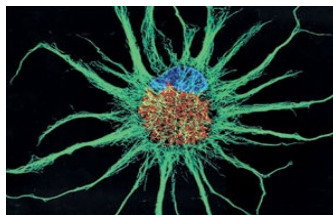
Табл. 6. Параметри джгутикоподібного руху в природі.

	L (м)	V (м/с)	Re	ν (мм/с)	
Джгутикові	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	1	$V \sim 0.2v$
Плоскі черві, нематоди	10^{-2}	10^{-3}	0.1-1	1-10	$V \sim 0.4v$
Кольчаті черві, пійавки, водні змії	0.1-1	$10^{-2} - 10^{-1}$	$10^2 - 10^4$	30	$V \sim 0.3v$

Спеціальний тип клітини – це **хроматофори** в шкірі хамелеона, деяких риб та ряду інших тварин. Ці клітини мають у своєму складі молекули хроматину (Рис.50 а). У спокійному стані хроматин розподілений по цитоплазмі клітини і не створює забарвлення. При механічних, оптичних, хімічних або інших впливах на клітини хроматин швидко переміщується в тіло клітини, в результаті чого змінюється її колір (Рис.50 б). Результати забарвлення клітини флуоресцентними барвниками показують різницю між спокійним (Рис.50 а) і збудженим станом (Рис.50 б).



а



б

Рис. 50. Хроматин в тілі спокійної клітини (а) і після її стимуляції (б). Волокна цитоскелету – зелені, ДНК – сині, хроматину – червоні.

Література

1. Hall S.J. Basic Biomechanics. Boston: McGraw-Hill Companies, Inc. 1999.
2. Peterson D.R., Bronzino J.D. Biomechanics: Principles and Applications. 1999.
3. Fung, Y.-C. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. New York: Springer–Verlag. 1993.
4. Kizilova N. Review of emerging methods and techniques for arterial pressure and flow waves acquisition and analyses. *Int. J. Biosen. Bioelectron.* 2018. V.4, N4. pp.189–197.
5. Кізілова Н.М., Соловійова О.М. Комп'ютерне моделювання в біомеханіці кровообігу. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія «Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління». 2019. N41. С.39–45. <https://periodicals.karazin.ua/mia/article/view/14263>
6. Кізілова Н.М. Реологія середовищ. Методичні рекомендації з курсу «Основи реології» для студентів спеціальності «Прикладна математика». Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна. – 2016. – 52 с.
7. Kleiber M. Body size and metabolic rate. *Physiological Reviews.* 1947. 27(4). pp. 511–541. doi:10.1152/physrev.1947.27.4.511
8. Schmidt-Nielsen K. *Scaling: Why is animal size so important?*. NY: Cambridge University Press. 1984.
9. Glaser R. *Crundriß der Biomechanik.* Academie–Verlag. Berlin. 1983. <https://doi.org/10.1515/9783112524824>
10. Kizilova N., Korobov A. Bioheat Equation with Fourier and Non-Fourier Heat Transport Laws: Applicability to Heat Transfer in Human Tissues. *J. Thermal Eng.* 2019. v.5, N6. pp. 149–161. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/869593>
11. Kizilova N. Generalized Constitutive Equations and Coupled Phenomena at the Nanoscale: Applications to Nanofluidics. In: Fesenko, O., Yatsenko, L. (eds) *Nanomaterials and Nanocomposites, Nanostructure Surfaces, and Their Applications.* Springer Proceedings in Physics, 2023. vol 279. Springer, Cham. pp. 43–58. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-18096-5_5
12. Кізілова, Наталія Миколаївна. Метод динаміки частинок в математичному моделюванні динамічних систем : навчально-методичний посібник для студентів другого курсу другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності «Прикладна математика» [Електронне видання]. – Харків : Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, 2023. <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/18428>
13. Баранець В.О., Дацюк О.М., Кізілова Н.М. Система автоматичної реєстрації, зберігання та аналізу седиментаційних кривих для біомедичних та технічних застосувань. // Системи обробки інформації. Зб. наук. праць. - 2019. - N4(159). - С.82-86. <http://www.hups.mil.gov.ua/periodic-app/article/19589>
14. Батюк Л.В., Кізілова Н.М. Реологічні моделі біологічних клітин. Вісник КНУ імені Т.Г.Шевченко. Серія «Фізико-математичні науки». – 2022. – N2. – С.37–41. <https://bphm.knu.ua/index.php/bphm/issue/view/73>