



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 61 за 2018 г.



ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

**Москаленко А.В., Тетуев Р.К.,
Махортых С.А.**

История становления
математической физики
сердца в России

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. История становления математической физики сердца в России // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2018. № 61. 32 с. doi:[10.20948/prepr-2018-61](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-61)
URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2018-61>

**Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени М.В.Келдыша
Российской академии наук**

А. В. Москаленко, Р. К. Тетуев, С. А. Махортых

**История становления
математической физики сердца
в России**

Москва — 2018

УДК 51-76, 519.685, 577.3

Москаленко А. В., Тетуев Р. К., Махортых С. А.

История становления математической физики сердца в России

Отражены основные вехи становления российской физики сердца как подраздела математической физики биологических объектов. Обсуждается роль проекта «Российский Физиом» в перспективе развития кардиофизики.

Ключевые слова: математическое моделирование, математическая физика, физика биологических объектов, кардиофизика, автоволновая функция сердца, нелинейная динамика, Физиом

Moskalenko Andrey Vitalievich,

Tetuev Ruslan Kurmanbievich,

Makhortykh Sergey Aleksandrovich

Historical notices about mathematical physics of the heart in Russia

The main milestones of the development of Russian heart physics as a subsection of the mathematical physics of biological objects are reflected. The role of the Russian Physiome Project in the future development of cardiophysics is discussed.

Key words: mathematical modeling, mathematical physics, physics of biological objects, cardiophysics, autowave function of the heart, nonlinear dynamics, Physiome

Работа выполнена по теме Государственного задания № 0017-2016-0103 при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 16-01-00692.

Введение

В любой отрасли научных знаний существует система утверждений, которые сами ни из чего не следуют, но логически приводят к множеству различных выводов, совокупность которых и формирует данную науку и её язык. Такого рода утверждения создают основу данной науки — или, иными словами, являются для данной науки основополагающими (фундаментальными, базовыми). В такой строгой науке, как математика, базовые утверждения оформляются в виде системы аксиом. В физике — в виде постулатов. В науках менее точных базовые утверждения обычно оказываются оформленными менее аккуратно, однако они легко позволяют себя обнаружить тем, что исследователи на них ссылаются, когда пытаются высказывать какие-то иные утверждения. В этом обзоре мы постараемся продемонстрировать, как исторически происходило развитие языковых средств, используемых учёными для описания биологических систем вообще, а также конкретно для описания работы сердца.

Для обозначения современного междисциплинарного подхода к изучению работы сердца был предложен в англоязычной литературе термин *cardiophysics* не позднее 2004 г. польским учёным [Zbigniew R. Struzik](#) [1]; его русскоязычный аналог «кардиофизика» впервые в русскоязычной официальной научной литературе появился в 2016 г. [2], и, таким образом, на секции кардиофизики регулярной конференции [«Математическая биология и биоинформатика»](#) 20 октября 2016 года состоялось официально первое в России собрание специалистов в области кардиофизики. Сразу акцентируем внимание на том, что в основе подхода, предлагаемого в рамках российской кардиофизики, лежит концепция сердечной деятельности, направленной на обеспечение эффективности работы сердца как системообразующего фактора.

В качестве полного названия в английском и немецком языках используются, соответственно, термины «*cardiovascular physics*» и «*Kardiovaskuläre Physik*» [3] — и, таким образом, в русском языке им должны соответствовать такие названия, как «физика сердечно-сосудистой системы», «физика сердца».

Здесь в общих чертах показаны современное состояние науки о сердце — кардиологии, а также уже достаточно чётко наметившиеся перспективы её развития в XXI веке в рамках математической физики биологических объектов. Отражены основные вехи становления российской кардиофизики, как части математической физики биологических объектов; в том числе и в её взаимоотношениях с мировой наукой, показано актуальное состояние этой области научных исследований. Обсуждается роль проекта «Российский Физиом» [4] для развития математической физики биологических объектов вообще и кардиофизики, в частности.

1. Первые этапы становления современной биологии

Открытие при помощи микроскопического метода многоклеточного строения живых систем **Робертом Гуком** и открытие мира одноклеточных организмов бактерий и протистов (инфузорий) **Антони ван Левенгуком** ознаменовали в XVII веке начало современной биологии.

В течение XVIII и XIX веков в науке о живом преобладали представления об особой «живой субстанции» (виталистические взгляды, витализм). Так, **Юлиус Сакс** в 1895 г. предложил учение об энергиде как элементарной биологической единице и *«постоянно указывал на различие, которое существует между живой субстанцией с её особыми качествами и веществом, хотя бы и органическим»* [5, с. 159]. Эту живую субстанцию **Гегель** в «Феноменологии духа» характеризует как *«бытие, которое поистине есть субъект или, что то же самое, которое поистине есть действительное бытие лишь постольку, поскольку она есть движение самоутверждения, или поскольку она есть опосредование становления для себя иною»* [6, с 9]. Такие идеалистические представления оказались весьма живучими, и, как пример их живучести, можно привести слова **Эриха Фромма**, высказанные во второй половине XX века: *«В противоположность теории Фрейда об "инстинкте смерти", я разделяю точку зрения многих биологов и философов, что имманентное свойство любой живой субстанции — жить и сохраняться в жизни»* [7].

Вместе с тем, микроскопическое исследование утвердилось в качестве основного метода биологии XVIII и XIX веков, и связанное с ним дальнейшее развитие клеточной теории в XIX веке являлось по существу лишь детализацией положений, сформулированных **Теодором Шванном** («вне клеток нет жизни») и **Рудольфом Вирховым** («всякая клетка от клетки»). *«Поскольку эти представления являются характерными для механистической концепции, их дальнейшее развитие и должно было привести к ряду ошибочных взглядов»* [5, с. 161] (выделение текста полужирным шрифтом выполнены нами).

Таким образом, произошедшую в биологических науках к началу XX века победу механистической концепции над виталистическими взглядами следует рассматривать как прогрессивное явление в развитии науки того времени; тем не менее, сама механистическая концепция содержит в себе ряд существенных изъянов, обусловленных упрощённым (линейным) подходом к изучению сложных систем.

2. Физиологический подход к описанию работы сердца

Весьма важным этапом в понимании живой природы вообще и причин нарушений деятельности сердца, в частности, явилось открытие «животного электричества». Оно довольно скоро привело к развитию некоторого обобщенного описания таких свойств биологической материи, которые прежде

казались несопоставимыми. Действительно, что можно углядеть общего в деятельности мозга и мышц? Что общего, казалось бы, между мышечной силой и силой мысли? Регистрация «животного электричества» и в нервной ткани, и в мышечной ткани — процесса, которому дано название «возбуждение», — такую общность выявило. Развитие учения о возбудимых тканях, совершенно нового для того времени, явилось важным обобщением тех экспериментальных данных, которые удалось накопить к концу XIX века. Ещё в 1900 году [T. W. Engelmann](#), [K. F. Wenckebach](#) и [Bowditch](#) постулировали основные свойства сердечной мышцы [8], а именно: 1) автоматию; 2) рефрактерный период; 3) ответ на стимулы разной силы по принципу «все или ничего»; 4) феномен лестницы после стимуляции. Представления о существовании «животного электричества» явились основополагающими для физиологических исследований XX века, они вместе с заимствованной из классической механики концепцией «линейного мира» почти всецело предопределили развитие физиологии как науки.

Необходимость обобщенного описания всех тех новых экспериментальных данных привела к развитию нового языкового подмножества, которое можно обозначить как «физиологический язык». Здесь мы не станем подробно останавливаться на особенностях физиологического языка описания биологических объектов, так как об этом довольно много и подробно написано в учебниках по физиологии (смотрите, например, [9, 10]). Как было уже отмечено ранее [11, 12, 13], вытеснив прежние представления об особой «живой субстанции», в течение всего XX века физиологический язык всецело господствовал среди специалистов, чей труд был связан с исследованием биологических объектов, но, в сущности, господство это явилось лишь прямым следствием проникновения редукционизма (механистического подхода) в науки о живой материи, что себя проявило и в упрощённом моделировании сложных биологических систем.

Физиологический подход к описанию работы сердца в основном свёлся к электрофизиологическим исследованиям, а позже — к исследованию ионных каналов клеточных мембран, — но практически лишь исключительно для целей обоснования электрофизиологического редукционизма. В частности, электрокардиография на многие годы стала доминирующим способом диагностики нарушений работы сердца и сердечной деятельности. Всю сердечную деятельность физиологи свели в значительной степени к электрическим проявлениям сердечной деятельности, а эти её электрические проявления были сведены к работе ионных каналов клеточной мембраны, и такое восприятие долгое время оставалось доминирующим.

Поскольку кардиология развивалась как неотъемлемая часть физиологии, кардиологическая парадигма развивалась всецело в соответствии с общей физиологической парадигмой, т.е. в рамках редукционизма.

3. Биофизический этап изучения работы сердца

Ответвление биологии, которое в научной литературе принято обозначать как «биофизика сердца» (напр. в [14]), стало активно развиваться с середины XX века, и во многом оно было создано «1-й волной» пришедших в биологию выпускников различных физических (а чаще инженерных) факультетов, которые попытались биологические объекты рассматривать в качестве сравнительно простых систем [15, с. 131–132].

Такая логика истории развития биологической науки была объективно обусловлена тем обстоятельством, что к концу XX века накопилось довольно много результатов наблюдений и экспериментов, которые плохо укладывались в рамки ограничений, установленных физиологическим языком. Настало время для нового обобщения.

Сравнение математических описаний некоторых, казалось бы, совсем разных явлений (например, возбуждения миокарда и пожара в степи) показало, что за ними стоят сходные природные процессы. Через некоторое время за обнаруженным новым классом природных процессов устойчиво закрепилось название «автоволновые». Подчеркнём, что отдельные проявления автоволновых процессов были известны давно, но общность их не осознавалась. Нервный импульс, служащий типичным примером автоволны в активной среде с восстановлением, изучался ещё в 1850 г. Гельмгольцем. А в 1938 г. Я. Б. Зельдовичем и Д. А. Франк-Каменецким была решена задача о движении фронта горения (волны распространения пламени); тогда же ими было установлено, что в однородной по своим свойствам среде фронт горения движется с постоянной скоростью, однозначно определяемой параметрами самой среды и не зависящей от начальных условий; универсальна и форма профиля такой волны. В последние два десятилетия XX века удалось понять, что многие уже ранее известные явления имеют на самом деле автоволновую природу. Примерами таких явлений могут служить концентрационные волны в химической реакции Белоусова—Жаботинского [16], волны химической сигнализации в колониях некоторых микроорганизмов [17], волны в межзвёздном газе, приводящие к образованию спиральных галактик [18], и многие другие. Даже воспроизведение ДНК в живых клетках — самый основополагающий процесс жизни — имеет, похоже, автоволновую природу [19].

Биофизическое описание работы сердца также развивалось на основе учения об автоволнах. Из курса физиологии хорошо известно, что в 1952 году А. Л. Ходжкиным и А. Ф. Хаксли была предложена математическая модель нервной ткани в виде системы из 4-х уравнений [20]. Эта модель описывает процесс возбуждения мембраны аксона гигантского кальмара в терминах ионной проводимости мембранных каналов. Шестью годами ранее Н. Винер и А. Розенблют [21] предложили для описания волны возбуждения в сердечной ткани модель в виде клеточного автомата. Модель Винера—Розенблюта была весьма упрощённой; кардиомиоцит, элемент модели, описывается в ней набором дискретных состояний, которые по заданным правилам сменяют друг

друга через дискретные промежутки времени. «Клетка» может находиться в одном из трёх состояний: покой, возбуждение или рефрактерность. В результате внешнего воздействия или спонтанно (в зависимости от установленных экспериментатором правил) «клетка» переходит из состояния покоя в состояние возбуждения, которое длится заданное время. По правилам этого автомата состояние возбуждения может передаваться соседним покоящимся «клеткам». По прошествии заданного времени возбуждение сменяется состоянием рефрактерности, в котором «клетка» снова в состояние возбуждения переходить неспособна, а по окончании периода рефрактерности элемент снова возвращается в состояние покоя. Процесс распространения волны горения можно также описать на языке, близком модели Винера—Розенблюта. Например, в степи весной можно наблюдать движение фронта пламени по высохшей прошлогодней траве (возбуждение), затем в течение года на месте сгоревшей травы вырастает новая трава (рефрактерность), которая к следующей весне снова отмирает и высыхает, и снова готова к возгоранию (восстановление состояния покоя).

Несмотря на свою простоту, модель Винера—Розенблюта качественно воспроизводит некоторые феномены, наблюдаемые в реальном миокарде. Однако добиться количественного соответствия результатов, получаемых в этой модели, данным, получаемым в экспериментах на реальном миокарде, оказалось невозможно. Поэтому исследователи-теоретики пошли по пути экстенсивного усложнения математических моделей, привнося в них всё больше деталей, соответствующих тем или иным процессам в реальном миокарде. В результате появились модели Нобла [22], Билера—Рейтера [23], Лео—Руди [24], каждая из которых содержит уже около десятка переменных. В последующих всё более усложняющихся математических моделях кардиомиоцитов исследователи учитывали не только поведение ионных каналов клеточных мембран, но и ионных обменников («натриевый насос», Na-Ca-обменник, Ca-обменник саркоплазматического ретикулума), а также, в наиболее поздних моделях, и участие транспортёров, вовлеченных в контролирование внутриклеточного pH. Такое усложнение моделей оказалось весьма существенным при модельном исследовании некоторых болезней сердца, например, при исследовании ишемической болезни сердца [25]. К началу XXI века были разработаны модели всех типов кардиомиоцитов из всех областей сердца, и не только крысы, собаки и некоторых других млекопитающих, но также и человека — и теперь они встроены в анатомически точную модель целого органа, при помощи которой исследователи XXI века стремятся постичь тайны работы сердца и причины сердечных аритмий [25, 26]. Весьма успешно показал себя подход к моделированию миокарда, получивший название «**бидоменная модель**» [27], и именно при помощи этого подхода удалось понять некоторые особенности процесса дефибрилляции [28, 29]. А в результате объединения электрофизиологической модели Д. Нобла и модели механической активности миокарда, разработанной в Екатеринбурге

сотрудниками лаборатории В. С. Мархасина, была получена новая модель миокарда [30, 31], учитывающая обратную связь механо-электрического сопряжения и имеющая революционное значение для понимания механизмов регуляции сердечной деятельности и природы аритмий сердца.

Многие исследователи придерживались точки зрения, что развиваемая в биологии теория возбудимых сред является разновидностью феноменологического подхода, отражающего лишь специфику конкретных биологических систем. Сегодня мы знаем, что это не так: физикам и математикам удалось усмотреть, что процессы, которые происходят в «чисто физических» системах, по некоторым свойствам похожи на процессы, которые физиологи наблюдают в возбудимых биологических тканях. Постепенно развилось понимание того, что такие явления, как возбудимость, проводимость, ответ по типу «всё или ничего», рефрактерность и т.п. присущи не только исключительно биологическим объектам, но свойственны также и неживой природе. Обратим внимание, что речь в данном случае идёт вовсе не просто о каких-то аналогиях, а именно о новом обобщении накопленного научного знания. Это обобщение повлекло разработку нового, более универсального языка — языка биофизического. Новый язык позволил не только воспроизвести описание того, что уже было описано ранее в рамках физиологии, но он также позволил в единых терминах представить широкий круг экспериментального материала, с описанием которого язык физиологов уже плохо справлялся.

Вместе с тем, достаточно длительное время моделирование возбудимых биологических тканей развивалось параллельно с исследованиями, проводимыми в рамках математической физики, — в значительной мере изолированно и оторванно от них.

4. Нужна ли смена кардиологической парадигмы?

Несмотря на крупные научные, медицинские и технологические достижения последних десятилетий, успешность лечения сердечных аритмий остается невысокой. Напомним, что большинство желудочковых тахикардий (ЖТ), включая фибрилляцию желудочков, относятся к опасным для жизни аритмиям (жизнеугрожающие желудочковые аритмии, ЖЖА); и на сегодняшний день основным методом лечения пациентов с ЖЖА всё ещё остаётся фармакотерапия. Однако по данным с проведённых в 1980-х годах многоцентровых исследований (CAST, ESVEM, CASCADE и другие) лечение желудочковых тахикардий с использованием антиаритмических препаратов всех классов приводит к положительным результатам в 58,5% случаев [32, 33]. Другими словами, такая ситуация, по существу, указывает, что антиаритмическое фармацевтическое лечение обычно назначается почти случайным образом. В этом контексте исследование желудочковых аритмий следует интенсивно продолжать, нацеливая их на поиск новых диагностически ценных признаков в сигналах сердечно-сосудистой системы.

Более того, результат проведённого в 1986–1989 гг. многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CAST [34, 35] выявил более высокий уровень смертности от аритмии у пациентов, получавших антиаритмические средства, по сравнению с пациентами, употреблявшими плацебо. Один из известных российских кардиологов **С. П. Голицын**, проанализировав ряд многоцентровых испытаний, пришёл к выводу [32], что лечение антиаритмическими препаратами предписывается почти наугад; своё впечатление он выразил следующими словами: *«потенциально любой из известных антиаритмических препаратов может: а) обеспечить антиаритмический эффект; б) не обеспечить его; в) проявить аритмогенное действие. И все это индивидуально непредсказуемо. Поэтому для больных со злокачественными желудочковыми аритмиями выбор не только эффективной, но и безопасной терапии требует проведения фармакологических проб»*.

Как пишет американский профессор-кардиолог **В. Аронов** [36], несмотря на адекватное подавление ЖТ, при последующем 10-месячном наблюдении было выявлено, что антиаритмические препараты группы I увеличивали смертность от аритмии или остановки сердца в 3,6 раза и увеличивали общую смертность в 2,5 раза. Смертность была на 14% выше у пациентов, получавших антиаритмики группы I, чем у пациентов, не получавших антиаритмических препаратов. Ни одно из 59 исследований не показало, что применение антиаритмического препарата группы I уменьшало смертность у пациентов с постинфарктным заболеванием. На основе этих данных **Аронов** заключает, что применять антиаритмики группы I для лечения ЖЖА нельзя.

Ситуация выглядит достаточно странной: поиски средств эффективной борьбы с тахикардией продолжаются, несмотря на столь существенный прогресс медицины. Следует честно признать, что именно является истинной причиной этой неудачи при лечении тахикардии: история науки даёт много примеров, убеждающих в том, что фактическое положение вещей указывает на очевидную необходимость радикального изменения научной парадигмы, которая составляет основу современной кардиологии.

Ошибочность современной кардиологической парадигмы, которая выстроена на основе открытий, сделанных физиологами XIX и XX веков, обусловлена, по-видимому, именно тем излишне упрощённым пониманием принципов работы биологических систем, которое возникло из-за исторической специфики развития научных знаний [37]. В течение XVII–XIX веков развитие науки, как известно, в основном базировалось на принципе детерминизма, с большим успехом использовавшегося в классической механике. Это привело к тому, что концепция, которая сейчас называется механистическим подходом, глубоко проникла во многие отрасли науки. Медицина не избежала общей участи, поскольку вся современная физиология сама по себе является манифестацией механистического подхода в биологии, как это обсуждалось ранее [11]. В соответствии с научной традицией, явления, наблюдаемые в

физиологии, пытаются и ныне объяснять как результат различных механических движений. Подходящим примером такого подхода является использование движения ионов через мембрану биологической клетки для объяснения потенциала действия. Следствием этого является превентивный подход современных кардиологов к лечению сердечных заболеваний путём регулирования мембранных каналов с использованием того или иного «антиаритмического» препарата.

Однако редукция системных механизмов работы сердца до уровня элементарных движений ионов и мембранных каналов, очевидно, себя не оправдала [12].

Детальное обсуждение конкретных проблем, связанных с диагностикой и лечением аритмий сердца, не входит в цели нашего обзора. Сейчас же обсудим общие проблемы, связанные с доминированием механистического подхода в биологии.

5. Противостояние редукционизма и холизма

Термин «холизм» был введён в обиход в 1926 году как отражение слов из «Метафизики» Аристотеля *«целое больше, чем сумма его частей»* [37]. Позднее холизм стал базовым принципом системного подхода — направления методологии научного познания, в основе которого лежит рассмотрение объекта как целостного комплекса взаимосвязанных элементов, обладающего свойствами, которые не выводятся из свойств составляющих его элементов. В этом основополагающем утверждении и состоит принципиальное отличие холизма от редукционизма, ибо приверженцы последнего уверены, что любое сложное движение можно вывести как сумму более мелких движений.

Ф. Дайсон различия этих двух научных позиций описал [38] весьма образно следующими словами: *«Бывают учёные-птицы, а бывают и учёные-лягушки. Птицы парят в вышине и обозревают обширные пространства математики, сколько видит глаз. Наслаждение им доставляют понятия, которые сводят наши размышления воедино и совместно рассматривают задачи, возникающие в разнообразных элементах пейзажа. Лягушки же копошатся далеко внизу в грязи и видят только растущие поблизости цветы. Для них наслаждение — внимательно разглядывать конкретные объекты; задачи они решают последовательно, одну за другой».*

В научном мире крепнет уверенность [39, 37], что понимание поведения сложной системы путём простого расширения свойств отдельных его частей невозможно. Вместе с тем нарастает также и осознание недостатков редукционизма [37, 40, 41]. Постепенно складывается понимание, что механистический подход следует различать с постижением механизмов (англ.: *insight into mechanisms*) [25, 12]. Объективная необходимость укрепления системного подхода в биологии отразилась в появлении таких научных направлений, как медицинская и биологическая кибернетика, системная биология, вычислительная биология, интегративная физиология, синергетика...

Первые попытки применения теории систем к биологии относятся к 30-м годам XX века [39]. В 1943 г. американский математик **Норберт Винер**, которого принято считать отцом кибернетики, вместе с соавторами предположил, что отрицательные обратные связи могут играть центральную роль в поддержании стабильности живых систем, связав тем самым концепции контроля и оптимума с динамикой биологических систем. В 1961 г. увидела свет знаменитая книга **Винера** [42], в которой излагались основы кибернетики и системного подхода. В 1968 г. впервые была опубликована общая теория систем [43]. Параллельно с указанными иностранными публикациями работа по развитию системного подхода идёт и в СССР. В 1937 г. выходит первый вариант монографии академика **А. А. Андропова** и соавторов с изложением основ теории динамических систем [44], быстро ставшая классической.

Об активном развитии этой области биологии в XXI веке говорит следующий факт: количество статей, представленных PubMed и содержащих фразу «*systems biology*», увеличилось со 140 в 2003 г. до более 10 000 в 2013 г. [39]. Системная биология может пониматься как научная парадигма, противопоставляемая редукционизму при изучении сложных биологических систем [45, 46]. В настоящее время системная биология разрабатывается большим международным научным консорциумом [47]. В качестве основного положения в системной биологии принимается, что при взаимодействии нескольких агентов нижнего уровня (таких как белки в генной сети) могут возникать новые состояния системы (клетки). Таким образом, во главу угла поставлен предложенный **Аристотелем** и упомянутый ранее принцип «*целое больше, чем сумма его частей*» [39]. Согласно позиции одного из основателей системной биологии [48, 49], системным подходом в биологии называют интеграцию экспериментальных и вычислительных исследований, при этом вычислительная биология имеет два различных направления: 1) поиск знаний или интеллектуальную обработку данных, которая извлекает скрытые шаблоны из больших массивов экспериментальных данных, формируя в результате гипотезы; и 2) анализ, основанный на проверке гипотез в вычислительных экспериментах *in silico*, который формирует предсказания, чтобы их затем проверить в натуральных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Одной из основных целей проведения экспериментов *in silico* является постижение (англ.: insight) механизмов функционирования биологических объектов [25].

Вместе с тем, некоторые авторы указывают [50], что в рамках научного направления «системная биология» не удалось преодолеть редукционизм, поскольку являются ошибкой попытки рассматривать живые организмы как разновидность машины Тьюринга. «*Системные биологи продолжают пренебрегать структурными и организационными особенностями более высокого уровня. Проект Physiome, напротив, включая структурные и организационные особенности, тем самым обеспечивает математическую основу для учёта как генетического, так и экологического влияния на физиологическую функцию. В то время как сводить организмы к алгоритмам*

(в том смысле, что используется в тезисе Алонзо Чёрча и Алана Тьюринга) было бы ошибкой, важную роль играет математический анализ. Грубые вычислительные задачи — сколь бы впечатляющее они ни воспроизводили бы биологические функции, и сколько бы вычислительной мощности ни было бы использовано — сами по себе **не могут являться объяснением**» (здесь и далее: перевод указанных источников на русский язык и выделение в цитатах текста полужирным шрифтом выполнены нами).

Вследствие того, что исторически сложившиеся в рамках системной биологии коллективы оказались не вполне способными действовать в соответствии с системным подходом, в начале XXI века естественным образом возникло новое научное течение, обозначенное как интегративная физиология [51, 41], — которая, как ожидается, должна стать «очень количественной» (англ.: «*highly quantitative*») и, следовательно, одной из наиболее компьютеризованных дисциплин [26]. Термин «**интеграционизм**» (англ.: *integrationism*) был предложен [41] для обозначения интегративного подхода, сочетающего преимущества и редукционизма, и холизма.

Важным концептуальным прорывом науки стало и научное направление, которое сейчас называется [19] неравновесной термодинамикой, «*физикой становления*», или **синергетикой**, которая является, по сути, манифестацией холизма. Более известная теперь под названием теории сложных систем, синергетика прошла за пятнадцать лет бурное развитие от молодой перспективной отрасли к признанному разделу современной науки [52, с. 5]. Существенную часть предмета синергетики составляет изучение процессов **самоорганизации** материи [52, 53]. Наибольшее развитие данная область науки получила в России именно из-за объективно существующей в отечественной науке необходимости дистанцироваться от редукционизма. В таком же смысле **математическую физику биологических объектов** следует тоже рассматривать как стремление дистанцироваться от влияния «русского» биофизического редукционизма.

В настоящее время говорят о смене парадигмы [41, 39, 37] в биологических исследованиях с переходом к интегративному подходу. В этом же направлении, в рамках интегративной физиологии, развивается и международный проект «Физиом» [25]. Проникновение новых научных идей **интегративизма** в старую, выстроенную в рамках редукционизма, кардиологию можно проиллюстрировать на примере разработки концепции автоволновой функции сердца [11].

Необходимость смены научной парадигмы в кардиологии совпала по времени с необходимостью смены научной парадигмы в биологической науке в целом. Думаем, что осуществить такой переход к новой парадигме в биологической науке возможно только в рамках математической физики биологических объектов.

6. Проект «Физиом» как компромисс между редукционизмом и холизмом

Согласно [26], термин «физиом» (англ.: physiome) происходит от physio (жизнь) и ome (как целое). Он обозначает *«количественное описание физиологической динамики и функционального поведения интактного организма»* [26, 41].

Международный проект «Физиом» (англ.: the Physiome Project) был представлен Совету Международного союза физиологических наук (IUPS) на 32-м Всемирном конгрессе в 1993 году как призванный обеспечить количественное описание физиологической динамики и функционального поведения интактного организма [54]. Официально он стартовал на сателлитном симпозиуме Международного союза физиологических наук (IUPS) в Санкт-Петербурге в 1997 году [41]. И это выглядит глубоко символичным, что именно в России стартовал такой масштабный проект. Потому что именно в СССР (преимущественно в РСФСР и УССР) развивались науки о системной организации живой материи — медицинская и биологическая кибернетика, теория деятельности, теория функциональных систем.

Международный проект «Физиом» имеет целью объяснить, каким образом каждый компонент организма работает в качестве части интегрированного целого [54], *«чтобы помочь с пониманием сложных физиологических систем посредством использования основанных на биофизике математических моделей, выстраивающих связи от генов к целостным организмам»* [50]. В качестве основных конечных целей проекта «Физиом» были указаны следующие:

- количественный физиологический анализ с целью связать знания из физиологии с теориями онтогенеза и эволюции для получения всеобъемлющих теорий *«логики жизни»*;
- перенос биологических исследований из натуральных экспериментов *in vivo* и *in vitro* в вычислительные эксперименты *in silico* с той же степенью надёжности и достоверности получаемых научных результатов и с удешевлением работ по достижению таких результатов;
- обслуживание нужд персонализированной медицины.

Проект «Физиом» следует рассматривать [41] как состоящий из двух частей:

1. база данных биологической информации;
2. разработка описательных и, в конечном счете, аналитических моделей биологической функции.

Необходимость **«многоуровневого рассмотрения»** (англ. multiscale analysis) была декларирована в качестве одного из центральных принципов проекта «Физиом». Под ней понимают то, что сложные системы, такие как сердце, *«неизбежно состоят из элементов различной природы, пространственно выстроенных в иерархическую структуру»*, — что требует сочетания разных

типов моделирования, используемых на разных уровнях организации биосистемы, поскольку *«попытки моделировать на уровне органов и систем так же, как на молекулярном и клеточном уровнях, невозможны и не приводят к пониманию»* [50]. *«Анализ сверху донизу сам по себе недостаточен, и это, следовательно, является ещё одним оправданием для подхода среднего уровня»* (англ. middle-out approach) [50].

Второй важный принцип, декларированный в проекте «Физиом», — это **принцип модульности в биологических системах** (англ. modularity in biological systems). Принцип модульности подразумевает также и то, что модули также должны быть сменными, чтобы обеспечить соответствующий выбор для определенной цели. Например, при инфаркте и замещении нормального миокарда рубцом ткань теряет способность сжиматься и потому действует как пассивный эластичный материал. Кроме того, модули, стоящие на более высоких уровнях иерархии (орган, ткань), непременно представляют более сложные биологические функции, поэтому обычно их при вычислениях стараются упростить. Технически для взаимной совместимости модулей требуется некоторая стандартизация дизайна биологических систем.

Проблемы использования принципа модульности тесно связаны также и так называемой *«проблемой генетического дифференциального эффекта»* (англ. genetic differential effect problem). В действительности нет никакой гарантии, что природа организована в соответствии с нашим дизайном разделения общей задачи на блоки при вычислительном эксперименте. Например, у плодовой мушки один и тот же ген участвует и в циркадианном ритме, и в эмбриональном развитии, и в модуляции частот биения крыла, используемых насекомым при коммуникации. Многие гены — а возможно, и большинство — имеют такую множественную функциональность. Тем не менее, существует объективная необходимость понимания того, как низкоуровневые генетические и белковые сетевые процессы сопрягаются с высокоуровневыми функциями органов, а также необходимость обратной инженерии, требующей использования моделирования высокого уровня для оценки относительного вклада разных генов в общую функцию. Это также создает серьёзные вызовы, которые ещё предстоит решить в проекте «Физиом», поскольку математические подходы, требуемые на разных уровнях, обычно сильно различаются.

Принцип модульности порождает задачу автоматизации выбора подстановки в общую модель модуля, который обеспечит приемлемый уровень упрощения для актуальной задачи, и проблему использования искусственный интеллект для осуществления таких подстановок и для возврата к нередуцированной, полностью детализированной форме модели. Такая автоматизация имеет критическое значение при использовании моделей в ситуациях проведения диагностики или клинического мониторинга.

Весьма существенна также и декларированная в проекте «Физиом» смена концепции понимания причинности: *«В многоуровневых системах с петлями*

обратных и прямых связей между уровнями разного масштаба не может существовать привилегированного уровня причинности» [50]. Весьма важным в рамках международного проекта «Физиом» нам представляется понимание того, что высокоуровневые функции вовсе не «возникают» непосредственно из молекулярных событий, а развиваются как результат управляющего воздействия естественного отбора, определившего их значение для системы. При этом «системные свойства» выводятся из описания целостной системы, а не её компонент [50].

В [50] делается вывод о некорректности сведения организмов к набору алгоритмов (в том смысле, что используется в тезисе Черча—Тьюринга об универсальной машине Тьюринга), но важность использования математических приемов (математического анализа в широком смысле) к описанию подобных систем остается актуальной.

Во-первых, математический анализ важен потому, что центральным результатом для многих успешных работ проекта «Физиом» является визуализация данных, начиная с полных анатомических моделей сердца.

Во-вторых, медицинские данные, получаемые с использованием современных инструментальных методов исследования — к примеру, таких высокотехнологичных, как магниторезонансная томография (МРТ) — предоставляют дополнительные возможности для развития персонализированной медицины. Хотя по историческим причинам основное внимание уделялось изучению физиологических событий путём экспериментальных и клинических наблюдений, математическое моделирование и вычислительный эксперимент, которые позволяют проводить анализ в разнообразных временных и пространственных масштабах, являются удачным дополнением. Разработчики проекта «Физиом» пишут [26]: *«одна из интригующих возможностей, предоставляемых наличием изображений с высоким разрешением и анатомически-точными вычислительными моделями, — это моделирование, подстроенное под конкретного пациента. То есть общая модель сердца или лёгких может быть скорректирована так, чтобы соответствовать МРТ-изображениям сердца или лёгких. При комбинированном использовании (персонализированной модели) с результатами исследования генома и физиологических функций для конкретного человека становится более выполнимой реализация клинической диагностики, подстроенной под конкретного пациента».*

В-третьих, широкое использование математического анализа в проекте «Физиом» обусловлено необходимостью понимания механизмов, о чём уже упоминалось выше. Один из общепризнанных классиков математического моделирования сердца и один из основоположников проекта «Физиом» **Денис Нобл** написал [25] в 2002 году: *«Математическое моделирование широко принято как важный инструмент анализа в физике и технике, но многие по-прежнему скептически относятся к его роли в биологии. (...) Однако уже ясно, что включение моделей клеток в модели тканей и органов может привести к*

впечатляющим результатам. (...) Потенциал такого моделирования для обучения, дизайна лекарств, разработки устройств и, конечно, для понимания физиологических процессов только начинает осознаваться». Позже Д. Нобл и другой основоположник «Физиома» Питер Хантер прямо указывают [50], что вычисление должно дополняться математическим анализом, включающим упрощение допущений для того, чтобы упростить очень сложные модели до приемлемой формы, к которой уже можно применять математический анализ, — и если мы хотим разгадать «логику жизни», то важнейшую роль тут должны играть математические воззрения.

Для повышения эффективности поиска решений всех этих достаточно сложных задач необходимо использовать новейшие математические достижения, а также современные суперкомпьютеры [26].

Занимаясь решением задач многомасштабного моделирования биосистем в рамках вычислительной физиологии, участники проекта «Физиом» разрабатывают стандарты моделирования, модельные репозитории (хранилища) и инструменты моделирования.

К стандартам моделирования в проекте «Физиом» в первую очередь относят описательные языки SBML (www.sbml.org), CellML (www.cellml.org) и FieldML [50], направленные [48] на создание стандартной и открытой программной платформы для моделирования и анализа биологических систем. Существует и более общая версия — язык математической разметки MathML [55], созданный с целью формализации математических выражений в Интернете по общепринятым правилам, так же как стандарт HTML позволил это сделать для текста.

SBML был разработан для моделей генной регуляции, сигнальных путей белка и метаболических сетей. Этот язык получил широкое признание в сообществе системных биологов, и с его помощью было разработано множество инструментов для анализа биологических систем, которые совместимы с SBML. CellML — это язык разметки XML, разработанный для кодирования моделей, основанных на системах обыкновенных дифференциальных уравнений и дифференциально-алгебраических системах. CellML рассматривает структуру модели и её математическое выражение (используя стандарт MathML), а также содержит дополнительную информацию о модели в виде метаданных, таких как: 1) библиографическая информация о публикации, в которой описывается модель; 2) аннотация компонентов модели, их связи с биологическими терминами и понятиями, определяемыми био-онтологиями, такими как GO (проект онтологии генов); 3) метаданные моделирования для кодирования параметров при численном решении уравнений; 4) графические метаданные при визуализации процесса и результатов моделирования; 5) информация о статусе модели. После того как модель закодирована в CellML, математические уравнения могут автоматически отображаться в представлении MathML или могут быть преобразованы в компьютерный язык, такой как C, C++, Fortran, Java или

Matlab. Для запуска моделей CellML доступны несколько инструментов моделирования, например PCEnv (www.cellml.org/tools/pcenv/), COR (cor.physiol.ox.ac.uk), JSim (www.physiome.org/jsim/) и Virtual Cell (www.vcell.org). CellML имеет дело с биофизическими моделями, тогда как SBML ориентирован на биохимические сети. Разработчики CellML и SBML часто обмениваются идеями, и модели могут быть легко конвертированы между двумя форматами — с возможностью объединения этих языков в будущем [50].

FieldML разрабатывается для совместной работы с CellML с целью описания изменчивых в пространстве и времени полей в различных участках тех или иных органов или тканей. FieldML предназначен для обеспечения поддержки описания и совместного использования моделей биологических процессов путем включения информации о структуре модели (связи частей модели друг с другом), математических свойствах моделей и метаданных (дополнительной информации о модели). Языком FieldML удобно описывать пространственно изменяющиеся величины, такие как анатомические структуры биологического объекта, изменение в заданной анатомической области какого-либо переменного поля, такого как температура, концентрация или упругость. Созданная сравнительно недавно «Европейская сеть передового опыта» для «виртуального физиологического человека» (the Virtual Physiological Human, VPH; www.vph-noe.eu) оказывает содействие в разработке стандартов, репозиториях моделей и инструментов с перспективой их последующего клинического применения.

Подводя итог нашему беглому обзорному описанию средств стандартизации математических коммуникационных средств в рамках проекта «Физиом», отражённой в развитии SBML, CellML и FieldML, весьма полезно напомнить следующее [55, Глава 1]: *«Отличительной особенностью математики является использование сложной и высокоразвитой системы двумерных символических обозначений. Как пишет Дж. Р. Пирс в своей книге по теории коммуникации, математика и её обозначения не должны рассматриваться как одно и то же. Математические идеи могут существовать независимо от тех обозначений, которые их представляют. Однако связь между смыслом и обозначением является тонкой, а часть способности математики описывать и анализировать вытекает из её способности представлять и манипулировать идеями в символической форме»*. Необходимость и актуальность развития указанных здесь математических языков разметки объективно обусловлена уровнем сложности задач, которые сформулированы в проекте «Физиом».

Проект «Физиом» развивается во многих высокоразвитых странах. Соответствующая научно-исследовательская программа утверждена в США, где в 2003 году была создана Межведомственная группа моделирования и анализа (IMAG). Она начиналась с рабочей группы, состоявшей из девяти организаций Национального института здоровья (NIH) и трёх секций

Национального научного фонда (NSF). Также в развитии проекта «Физиом» участвуют Япония и страны Европейского Союза.

В России в начале XXI века был разработан [56, 58, 57] так называемый «графический язык» BioUML — Biological Universal Modeling Language. Он представлен разработчиками как *«открытая модульная информационная платформа анализа биомедицинских данных»* для автоматизации *«процесса решения фундаментальной научной проблемы поиска и валидации терапевтической мишени и лиганда, с которой в каждодневной практике сталкиваются абсолютно все фармацевтические компании»*. По утверждению разработчиков, в ходе реализации этого проекта была разработана метамодель для формального описания структуры биологических систем. Эта метамодель обеспечивает формализм для комплексного описания, графического представления и численного моделирования широкого круга биологических систем. Информация о каждом биологическом объекте представляется в виде Java-объекта, по технологии JavaBeans. На основе информации, представленной в терминах разработанной метамодели, затем, на этапе подготовки вычислительного эксперимента, автоматически генерируется код для численного моделирования динамики соответствующей биологической системы. С точки зрения пользователя, BioUML — это интегрированная, расширяемая, свободно доступная программа для формального описания, графического представления, анализа и моделирования сложных биологических систем. Предусмотрена возможность импорта и экспорта диаграмм, а также их конвертирования из SBML и CellML форматов в формат BioUML. По утверждению разработчиков, архитектура на основе плагинов обеспечивает BioUML расширяемость и возможность беспрепятственной интеграции с другими инструментами для системной биологии.

Международный проект «Физиом» призван способствовать развитию концептуальных основ биологии, поощряет привлечение физиологов, математиков, инженеров и компьютерных ученых для решения всех этих проблем [50]. Проект развивается как теория построения и исследования моделей в рамках интегративного подхода. Он стал фактически декларацией смены научной парадигмы в биологии — декларацией необходимости перехода к комплексному подходу, разумно сочетающему преимущества как холизма, так и редукционизма.

Отказ от механистической парадигмы фактически должен был бы означать решительный переход к новому научной дисциплине — к физике биологических объектов. Вместе с тем международный проект «Физиом» в настоящее время курируется Международным союзом физиологических наук (IUPS) и, таким образом, пока продолжает оставаться на идеологической платформе биологии (физиологии).

7. Сравнение физики биологических объектов и биофизики

Проблема, куда отнести науку, основанную на междисциплинарном подходе между биологией и физикой, обсуждается с давних времён; к примеру, дискуссии на эту тему [Г. Р. Иваницкий](#) посвятил одну из своих ранних работ [59], в которой можно найти и весьма интересные исторические сведения. В частности, там приводятся такие слова академика [П. П. Лазарева](#): *«Предметом биофизики является изучение физических и физико-химических явлений, протекающих в тканях и органах тела человека, животных и растений, и построение количественных физико-математических теорий в тех областях учения о жизни, где возможно сведение явлений на чисто физические причины»* (стилистика автора сохранена). Из этих слов видно, что [П. П. Лазарев](#) допускает существование таких естественнонаучных законов, которые невозможно свести *«на чисто физические причины»*.

[М. В. Волькенштейн](#) [60, с. 9–13] определял *«биологическую физику как физику явлений жизни, изучаемых на всех уровнях, начиная с молекул и клеток и кончая биосферой в целом»*.

Таким образом, и [М. В. Волькенштейн](#), и [П. П. Лазарев](#) сумели, по нашему мнению, весьма точно отразить фактическое место биофизики в системе наук — то, какое она в действительности заняла в соответствии с фактами истории развития науки. А именно, как это указал [Волькенштейн](#), предметом биофизики были избраны *«явления жизни»*, то есть феноменология, а вовсе не фундаментальные законы, лежащие в основе жизни. На этой ограниченности биофизики [Волькенштейн](#) акцентировал внимание и далее: *«Формулировка биофизической задачи возможна пока лишь в ограниченном числе случаев. (...) Биофизика — наука 20 века»*. И далее, останавливаясь на понимании соотношений физики и биологии, о котором писали [Н. Бор](#) и [Э. Шрёдингер](#), [Волькенштейн](#) указывал, что исследования живых организмов на атомно-молекулярном уровне и на уровне целостной системы являются по отношению друг к другу *«несовместимыми»* и *«дополнительными»*.

Основатель крупнейшей российской биофизической школы профессор [Л. А. Блюменфельд](#), возглавлявший кафедру биофизики Московского государственного университета, в известной монографии [61] пишет: *«Биофизика есть часть биологии, имеющая дело с физическими принципами построения и функционирования некоторых сравнительно простых биологических систем, но рассматривающая их как нечто данное и не занимающаяся непосредственно вопросами их возникновения и эволюции»*. А в аннотации к ней указано: *«В книге рассматриваются те проблемы теоретической биологии, которые можно пытаться изучать на основе методов и принципов физики»*, т.е., с точки зрения [Л. А. Блюменфельда](#), биофизика является частью теоретической биологии.

Аналогично и зарубежные исследователи указывают [50] на узкую ограниченность биофизики: *«Биофизика и электрофизиология представляют собой исторически определившуюся область моделирования, которая касается мембранно-связанных ионных каналов, транспортеров, теплообменников и самих мембран».*

Уместными являются и лингвистические замечания [2]. В русском языке существуют особые, отличающиеся от английского языка, правила грамматики, которые запрещают взаимно менять правые и левые определения имени существительного столь же легко, как это допускается в английском языке. Эти особенности русской грамматики были проигнорированы при заимствовании термина biological physics из английского языка.

Полезно напомнить, что к биологическим наукам отнесены такие специальности, как «Биофизика» (шифр 03.01.02) и «Математическая биология, биоинформатика» (шифр 03.01.09). Согласно определению из Классификатора ВАК [62], *«Биофизика — наука о фундаментальных физических взаимодействиях, лежащих в основе процессов жизнедеятельности. Она возникла на стыке биологии с физикой, химией и прикладными техническими и медицинскими науками. В биофизике широко используются современные физические методы и математический аппарат».* А *«Математическая биология, биоинформатика — научная специальность, которая изучает организацию, функционирование, развитие, патологические состояния живых систем различного уровня методами и средствами математики и информатики. Решение научных проблем данной специальности имеет как фундаментальное, так и прикладное значение».*

По мнению зарубежных авторов [50]: *«Математическая биология является более общим полем 1960-х годов, основанным главным образом на формализме дифференциальных уравнений (у авторов – ODE, DAE и PDE), в первую очередь реакционно-диффузионных систем. Области исследования включают моделирование рака, клеточный цикл и формирование картины в эмбриогенезе. Связь с экспериментами менее развита, чем в области электрофизиологии, и связь с биофизическими механизмами также не была приоритетной, возможно, потому что математики работают изолированно от физиологов, что в настоящее время начинает меняться».*

В то же время под специальностью «Математическая физика», имеющей шифр 01.01.03 и отнесенной к физико-математическим наукам, понимается *«область математики, посвященная исследованию математическими методами математических проблем, возникающих в механике, теоретической физике и др. естественных науках».* К таким «другим естественным наукам», очевидно, принадлежит и биология. И далее там же: *«Главные научные цели специальности: исследование математическими методами математических проблем, возникающих в указанных областях, приложение полученных результатов в математике, механике, теоретической физике и др. естественных науках, разработка соответствующего математического аппарата».*

Вместе с тем сама же *«теоретическая физика — область физики, занимающаяся математической формулировкой закономерностей физических явлений, наблюдаемых экспериментально»* (шифр 01.04.02).

Из приведённых определений очевидно, что такие научные специальности как «биофизика» и «математическая биология, биоинформатика» используют уже готовые методы физики и математики.

С другой стороны, среди целей специальности «математическая физика» указаны задачи разработки нового математического аппарата, т.е. задачи фундаментальные.

В целом физику биологических объектов (кратко: физика биообъектов) следует рассматривать как часть нелинейной физики, но не биологии. В этом ее существенное отличие от биофизики.

Биофизика обычно ставит задачу описать при помощи математических моделей накопленный эмпирический материал; и по мере накопления нового эмпирического материала в прежние модели вносятся какие-то поправки (индуктивный подход). В этом биофизика близка к теоретической физике, где также ставится целью описание накопленного экспериментального материала, как это было процитировано выше.

Математическая физика, напротив, сначала выстраивает модели объекта, исходя из общих законов физики, и затем из этих моделей получают предсказания результатов, ещё прежде не полученных в эксперименте (дедуктивный подход). Например, такой подход можно увидеть в работах [В. Д. Лахно](#) и соавторов [63, 64, 65]: сначала строятся модели биологического объекта (ДНК), исходя из общих законов физики — и затем из этих моделей получают предсказания результатов, ещё прежде не полученных в эксперименте, но ожидаемых.

Физика биообъектов не сосредотачивается на особенностях конкретной материальной реализации исследуемой системы, но интересуется свойствами системы как таковой. К примеру, то, из каких атомов состоит конкретный мембранный ионный канал биологической клетки, и то, как движутся его части, является предметом скорее биофизики и биохимии — но с позиций кардиофизики как части физики биологических объектов интерес представляет поведение системы в целом, описываемое как интегральное многообразие решений этой системы.

Исследователи, работающие в биофизике, похоже, отчасти осознают наличие некоторых проблем в их научной позиции и пытаются искать какую-то свою смену основополагающих принципов. Так, ещё в 2010 году [Г. Р. Иваницкий](#) указал [66], что, по его мнению, *«за последние 65 лет в биофизике произошла смена парадигмы»*, хотя он и не детализировал с достаточной точностью, в чём же эта, по его мнению, самая смена парадигмы в биофизике состоит, так как из им изложенного в указанном обзоре совершенно чётко явствует, что биофизика продолжает оставаться в пределах парадигмы редукционизма. В результате у него появляется радикальный вывод

о том, что «*в живых системах не обнаруживается никаких свойств, которыми не обладали бы разные неживые объекты*» — вывод, который весьма красочно иллюстрирует научную позицию биофизика.

В своей последней работе [67] Л. А. Блюменфельд признаёт, вслед за П. П. Лазаревым, существование биологических проблем, которые не могут быть решены в рамках современной физики. Таким образом, на исходную ограниченность биофизики и по объекту исследований и по области решаемых задач (т.е. по предмету исследований) указывали известные учёные ещё в прошлом веке. Если бы биофизика была способна решать задачи биологии на уровне целостной системы, то не возникла бы необходимость создавать впоследствии такую науку, как системная биология. В реальности же статьи со словами «*системная биология*» с середины 1940-х до 1990-х годов появлялись в единичных количествах, и лишь с самого конца XX века наблюдается экспоненциальный рост числа таких статей [39, 68] — и этот факт, по нашему мнению, отражает кризис биофизики в части решения задач на уровне целостной системы.

С нашей точки зрения, указанная «*нерешаемость*» биологических проблем связана с тем обстоятельством, что в рамках биофизики эти проблемы традиционно пытаются решать на основе редукционизма, т.е. на основе сведения биологических задач к рассмотрению «*сравнительно простых биологических систем*» [61]. Однако нам представляется, что необходимо использовать преимущества каждого из двух научных подходов — и редукционизма, и холизма. Как верно указывал Н. Бор, эти два подхода являются несовместимыми и дополнительными по отношению друг к другу. Как уже указывалось выше, такой объединённый интегративный подход был назван интегративизмом. Именно в парадигме интегративизма и должна, по нашему мнению, развиваться физика биологических объектов.

Таким образом, сферы интересов между биофизикой и физикой биообъектов вполне чётко разделены.

Для биофизики:

- исторически объектом исследования стали явления жизни;
- для анализа биосистем заимствуется математический аппарат;
- модели конструируются на основе индуктивного метода,
- живые организмы изучаются в рамках парадигмы редукционизма, причинность ищется на атомно-молекулярном уровне.

Для физики биообъектов:

- в качестве объекта исследования избираются законы жизни;
- разрабатываются новые методы, в том числе и новый математический аппарат;
- конструируются модели на основе дедуктивного метода,
- проводятся исследования в парадигме интегративного подхода, в том числе и на уровне целостной системы.

Из приведённых выше рассуждений выглядит очевидным вывод о целесообразности и актуальности развития таких научных направлений, как физика биообъектов вообще и математическая физика биообъектов как некая её часть. И если **М. В. Волькенштейн** утверждал, что биофизика является наукой XX века, мы берёмся утверждать, что физика биологических объектов является наукой XXI века.

Вполне ожидаемо появление в ближайшие десятилетия таких предметных подразделов физики биообъектов, как, например, физика саркоплазмы или же популяционная физика, а также таких её подразделов, которые будут специализироваться на изучении отдельных органов и систем высших организмов, включая человека — к примеру, гепатофизика (физика печени), пульмонофизика (физика органов дыхания), нейрофизика (физика нервной системы), психофизика (физика высшей нервной деятельности) и др.

Одна из основных задач физики биообъектов — содействовать развитию научного языка для наиболее адекватного описания биообъектов; и это, видимо, должна быть некоторая разновидность языка математического.

8. Математическая физика биообъектов

Путаница нередко обнаруживает себя даже в энциклопедических изданиях, на что, в частности, указал **В. И. Арнольд** [69]. Области, в которых в настоящее время применяется математическое моделирование в биологии, весьма обширны. В порядке исторического развития и с использованием общепринятой терминологии основные области применения математического моделирования для биологии можно указать следующие [50]: эволюционная биология и генетика, биофизика и электрофизиология, математическая биология, вычислительная физиология, вычислительная химия, биологические сети, системная физиология. Поэтому мы попытаемся здесь вкратце изложить наши концепции.

Будем придерживаться следующих определений.

Определение 1. *«Математическая физика — теория математических моделей физических явлений. Она относится к математическим наукам; критерий истины в ней — математическое доказательство. Однако, в отличие от чисто математических наук, в МФ исследуются физические задачи на математическом уровне, а результаты представляются в виде теорем, графиков, таблиц и т.д. и получают физическую интерпретацию»* [70].

Определение 2. *«Математическая модель — это приближённое описание какого-либо класса явлений внешнего мира, выраженное математическими символами»* [71].

Особенностью современной математической физики, в отличие от классической математической физики, является, в частности, следующее

обстоятельство: «Её модели не всегда сводятся к краевым задачам для дифференциальных уравнений, они часто формулируются в виде системы аксиом. В математике, особенно в геометрии и теории множеств, аксиоматический метод давно был известен. Как всякая система аксиом, она должна удовлетворять требованиям непротиворечивости, независимости, реализуемости и полноты» [70].

Поскольку в биологических объектах (в том числе и на уровне целостных организмов, а также на уровне биологических и социальных сообществ) протекают те или иные физические процессы, сопровождающиеся физическими явлениями, то описание этих физических процессов и явлений в биологических системах при помощи средств математической физики выглядит логичным. По мнению авторов этого обзора, математическую физику биологических объектов, вне всякого сомнения, следует рассматривать как неотъемлемую часть современной математической физики.

Таким образом, приходим к следующему определению.

Определение 3. Математическая физика биологических объектов — это теория математических моделей физических явлений, наблюдаемых в биологических системах. Она относится к математическим наукам; критерий истины в ней — математическое доказательство. В рамках неё биологические задачи исследуются на математическом уровне, а результаты представляются в виде теорем, графиков, таблиц и т.д. и получают физическую интерпретацию. В качестве своего объекта исследования избирает законы жизни; её предметом является изучение физических и физико-химических процессов, протекающих в живых системах, включая системообразующие факторы; методом исследования является математика.

Более того, в качестве базовой гипотезы математической физики биологических объектов можно выдвинуть следующее утверждение:

Гипотеза 0. Любой процесс в биологических объектах возможно описать в терминах и при помощи средств математической физики.

Основной целью математического моделирования в биологии является проверка гипотез об особенностях регуляции биологических процессов и генерация новых гипотез, а также решение практических задач в биологии и медицине [41, 39, 72]. Как уже выше упоминалось, по аналогии с экспериментами *in vivo* (в живом организме) и *in vitro* (в пробирке) биологические эксперименты, осуществленные на компьютере, в настоящее время стали называть *in silico* (компьютерный эксперимент) [41, 39]. Такой эксперимент *in silico*, как правило, имитирует реальные изменения, происходящие в живых объектах, а результатом исследования являются оценка устойчивости системы, динамика изменения значений переменных, а также области варьирования параметров, при которых исследуемая система способна или не способна функционировать. Интерпретация результатов этих расчётов является важной частью эксперимента *in silico* [72, 25, 39]. В некоторых

экспериментах *in silico* также используют более сложные методы анализа математических моделей, такие как метод продолжения по параметру или бифуркационный анализ модели [39]. На последних двух этапах эксперимента *in silico* результаты численных экспериментов необходимо сравнить с имеющимися экспериментальными данными.

Определение 4. Интегративный подход (интегративизм) в математической физике биологических объектов — это разумное сочетание преимуществ редукционизма и холизма в решении задач биологии методами математической физики.

Таким образом, указанный в Классификаторе РФФИ [73] раздел «Математические модели в науках о живом» (код 01-206) можно рассматривать в качестве прикладного направления в математическом моделировании биологических объектов, а «Математическая физика» (код 01-113) — в качестве теоретического направления того же самого.

Математическая физика биологических объектов является, в первую очередь, теорией построения моделей биологических объектов в рамках интегративного подхода и проводит теоретические исследования таких моделей.

9. Кардиофизика как раздел математической физики биообъектов

Аналогично термину «*биофизика*» в русском языке существуют лингвистические проблемы также со словосочетанием «*биофизика сердца*». На это было указано ранее [2]. С точки зрения грамматики русского языка, верным термином следует признать термин «физика сердца» (или же, в более широком смысле, «физика сердечно-сосудистой системы»; сокращенно «кардиофизика»). Небесполезно отметить здесь же, что даже в английском и немецком языках в настоящее время используются термины, соответственно, *cardiovascular physics* и *Kardiovaskuläre Physik*— однако вовсе никак не *cardiovascular biophysics* (ибо такое оказалось бы тавтологией).

Зададимся вопросом: следует ли ожидать появления «экспериментальной физики сердечно-сосудистой системы», «экспериментальной физики сердца»? Следует ли ожидать в рамках такой гипотетической «экспериментальной физики сердца» каких-то принципиально иных научных подходов, чем в уже существующей и продолжающей стремительно развиваться экспериментальной кардиологии? Авторам этого обзора представляется ответ на этот вопрос как минимум преждевременным.

И потому мы склонны считать, что кардиофизика является частью именно математической физики сердца в современной науке. Надеемся, что наши коллеги сочтут предложенную здесь терминологию удобной и уместной.

Таким образом, между «биофизикой сердца» прошлого века и кардиофизикой существуют различия, обусловленные тремя независимыми факторами:

- лингвистическими проблемами;
- административным отношением к разным отраслям науки (ведомства физико-математических наук и биологических наук);
- принципиальными идеологическими разногласиями (интегративизм против редуционизма).

Важно подчеркнуть, что математическая физика сердца (кардиофизика) формируется вовсе не как некое обобщение «биофизики сердца»; а как междисциплинарное направление, соединяющее математическую физику и кардиологию.

За биофизикой сердца как исторически сложившимся в российской науке направлением остаются задачи экспериментальной верификации результатов, полученных в рамках кардиофизики, а также поставка новых сведений из натуральных экспериментов, требующих теоретического изучения. Правда, в этой области научной деятельности биофизике сердца неизбежно приходится встречать серьёзную конкуренцию со стороны экспериментальной и клинической кардиологии.

В свою очередь, кардиофизика обязана тщательно пересмотреть все результаты, полученные 1-й волной пришедших в биологию физиков и инженеров, которые развили «биофизику сердца» в том виде, в каком она исторически ныне представлена.

Проект «Российский Физиом» был анонсирован в конце 2017 года [4]. Авторы данного обзора убеждены, что, в отличие от международного проекта «Физиом», который позиционируется его создателями как часть современной физиологии, проект «Российский Физиом» следует развивать как математическую физику биообъектов. Задачи российской кардиофизики следует рассматривать как одну из актуальных частей проекта «Российский Физиом». В нём планируется использовать сочетание преимуществ «графического языка» BioUML и стандартов международного Физиома, развиваемых на основе языка разметки MathML.

Список литературы

1. Struzik Zb. R. Econophysics vs Cardiophysics: the Dual Face of Multifractality // The Application of Econophysics / Ed. Hideki Takayasu. Japan: Springer, 2004. P. 210–215. ISBN 978-4-431-67961-5.
2. Москаленко А. В. Кардиофизика как ревизия биофизики сердца // Математическая биология и биоинформатика: доклады VI международной конференции / Под ред. В. Д. Лахно. — М.: ООО «МАКС Пресс», 2016. — С. 45–46.

3. Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I, Institut für Physik, AG Nichtlineare Dynamik (S) / Kardiovaskuläre Physik, Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin. URL: www.physik.hu-berlin.de/de/cvp (дата обращения: 20.10.2017).
4. Проект «Российский Физиом». URL: physiome.ru (дата обращения: 12.11.2017).
5. Вермель Е. М. История учения о клетке. М.: Наука, 1970. 260 с.
6. Гегель Г. В. Ф. Сочинения. Т. IV. Система наук. М.: Соцэкгиз, 1959.
7. Фромм Э. Душа человека. М.: АСТ, 2009. 256 с.
8. Аритмии сердца. В 3 томах. / под ред. В. Дж. Мандела. / перевод с англ. М.: Медицина, 1996.
9. Физиология человека, в 3-х томах, изд. 2-е, дополненное и переработанное. / под ред. Шмидта Р. и Тевса Г. / перевод с англ. под ред. Костюка П. Г. М.: Мир, 1996.
10. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. / под ред. Б. И. Ткаченко. Л.: Наука, 1986.
11. Елькин Ю. Е., Москаленко А. В. Базовые механизмы аритмий сердца // Клиническая аритмология. М.: ИД Медпрактика-М, 2009. С. 45–74. ISBN 978-5-98803-198-7.
12. Moskalenko A. Basic mechanisms of cardiac arrhythmias // Cardiac Arrhythmias — Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment / Ed. Wilbert S. Aronow. — Croatia: InTech, 2014. — P. 1–44. doi: [DOI: 10.5772/57557](https://doi.org/10.5772/57557)
13. Moskalenko A. Tachycardia as “Shadow Play” // Tachycardia / Ed. Takumi Yamada. Croatia: InTech, 2012. P. 97–122. DOI: [10.5772/25411](https://doi.org/10.5772/25411).
14. Титомир Л. И., Кнеппо П. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца. М.: Наука, Физматлит, 1999. 448 с.
15. Мищенко Е. Ф., Колесов Ю. С., Колесов А. Ю., Розов Н. Х. Периодические движения и бифуркационные процессы в сингулярно возмущенных системах. М.: Физматлит, 1995. 336 с. ISBN 5-02-015129-7.
16. Zaikin A. N., Zhabotinsky A. M. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system // Nature. 1970. V. 225. P. 535–537. DOI: [10.1038/225535b0](https://doi.org/10.1038/225535b0)
17. Alcantara F., Monk M. Signal propagation during aggregation in the slime mould *Dictyostelium discoideum* // J. Gen. Microbiol. 1974. V. 85. № 2. P. 321–334. DOI: [10.1099/00221287-85-2-321](https://doi.org/10.1099/00221287-85-2-321)
18. Madore B. F., Freedman W. L. Self-organizing structures // Am. Sci. 1987. V. 75. P. 252–259.

19. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках / Пер. с англ. / под ред. Ю. Л. Климентовича. М.: Едиториал УРСС, 2015. 304 с.
20. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *J. Physiol.* 1952. V. 117. № 4. P. 500–544.
21. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // *Arch. Inst. Cardiologia de Mexico* 1946. V. 16. P. 205–265. Русский перевод: Винер Н., Розенблют А., Проведение импульсов в сердечной мышце. Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности, в сердечной мышце. Кибернетический сборник, 1961; 3. М.: ИЛ. С. 3–56.
22. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials // *J. Physiol.* 1962. V. 160. №. 2. P. 317–352. DOI: [10.1113/jphysiol.1962.sp006849](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006849)
23. Beeler G. W., Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres // *J. Physiol. (London)*. 1977. V. 268. №. 1. P. 177–210.
24. Lue C. H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential: Depolarization, repolarization, and their interaction // *Circ. Res.* 1991. V. 68. №. 6. P. 1501–1526. DOI: [10.1161/01.RES.68.6.1501](https://doi.org/10.1161/01.RES.68.6.1501)
25. Noble D. Modelling the heart: insights, failures and progress. *BioEssays*. 2002. №. 24. P. 1155–1163.
26. Crampin E. J., Halstead M., Hunter P., Nielsen P., Noble D., Smith N., Tawhai M. Computational physiology and the physiome project // *Exp Physiol.* 2004. V. 89. № 1. P. 1–26. DOI: [10.1113/expphysiol.2003.026740](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2003.026740)
27. Ефимов И. Р., Самбелашвили А. Т., Никольский В. Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 1) // *Вестник аритмологии*. 2002. № 26. С. 91–96.
28. Ефимов И. Р., Ченг Ю., Самбелашвили А. Т., Никольский В. Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 2) // *Вестник аритмологии*. 2002. № 28. С. 79–83.
29. Ефимов И. Р., Ченг Ю., Самбелашвили А. Т., Никольский В. Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции (Часть 3) // *Вестник аритмологии*. 2002. № 29. С. 75–80.
30. Solovyova O. E., Markhasin V. S., Katsnelson L. B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models // *Prog Biophys Mol Biol.* 2003. V. 82 № 1–3. P. 207–220.

31. Кацнельсон Л. Б., Соловьева О. Э., Сульман Т. Б., Коновалов П. В., Мархасин В. С. Моделирование механоэлектрического сопряжения в кардиоцитах в норме и при патологии // *Биофизика*. 2006. Т. 51. № 6. С. 1044–1054.
32. Голицын С. П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца // *Международный журнал медицинской практики*, 2000. № 10. С. 56–64.
33. Нестеренко Л. Ю., Мазыгула Е. П., Голицын С. П. Принципы лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. 2001. Т. 2. № 5. С. 236–239.
34. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) // *Investigators. New England Journal of Medicine*. 1989. V. 321. № 6. P. 406–412.
DOI: 10.1056/NEJM198908103210629
35. Brooks M. M., Gorkin L., Schron E. B., Wiklund I., Champion J., Ledingham R. B. Moricizine and quality of life in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST II) // *Controlled clinical trials*. 1994. V. 15. № 6. P. 437–449.
DOI: 10.1016/0197-2456(94)90002-7
36. Aronow W. S. Treatment of Ventricular Arrhythmias // *Cardiac Arrhythmias — Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment / Ed. Wilbert S. Aronow. — Croatia: InTech, 2014. P. 111–139. DOI: 10.5772/57545*
37. Trewavas A. A Brief History of Systems Biology // *The Plant Cell*. 2006. V. 18. P. 2420–2430. DOI: 10.1105/tpc.106.042267
38. Дайсон Ф. Птицы и лягушки в математике и физике // *УФН*. 2010. Т. 180. № 8. С. 859–870. DOI: 10.3367/UFNr.0180.201008f.0859
39. Афонников Д. А., Миронова В. В. Системная биология // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014. Т. 18. № 1. С. 175–192.
40. Rothman S. S. *Lessons from the living cell: the culture of science and the limits of reductionism*. New York: McGraw-Hill, 2002. ISBN 0-07-137820-0.
41. Kohl P., Noble D., Winslow R.L. & Hunter P.J. Computational modelling of biological systems: tools and visions // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*. 2000. V. 358. № 1766. P. 579–610. DOI: 10.1098/rsta.2000.0547
42. Wiener N. *Cybernetics or control and communication in the animal and the machine*. New York - London, 1961.
43. Ludwig von Bertalanffy. *General system theory: Foundations, development, applications*. New York: George Braziller, 1968.

44. Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э. Теория колебаний / 2-е изд., перераб. и испр. М.: Наука, 1981. 918 с.
45. Noble, Denis. The Music of Life: Biology beyond the genome. Oxford University Press, 2006. ISBN 978-0199295739. P. 21.
46. Sauer U., Heinemann M., Zamboni N. Getting closer to the whole picture // Science. 2007. V. 316. № 5824. P. 550–1. DOI: [10.1126/science.1142502](https://doi.org/10.1126/science.1142502)
47. A portal site for systems biology. URL: systems-biology.org (дата обращения: 10.12.2017).
48. Kitano H. Computational systems biology // Nature, 2002. V. 420. № 6912. P. 206–210. DOI: [10.1038/nature01254](https://doi.org/10.1038/nature01254).
49. Kitano H. Systems biology: a brief overview // Science. 2002. V. 295. № 5560. P. 1662–1664. DOI: [10.1126/science.1069492](https://doi.org/10.1126/science.1069492).
50. Bassingthwaighte J., Hunter P., Noble D. The Cardiac Physiome: perspectives for the future // Exp Physiol. 2009. V. 94. № 5. P. 597–605. DOI: [10.1113/expphysiol.2008.044099](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.044099)
51. Семенова Л. М. Интегративная физиология / учеб. пособие / под ред. Л. М. Семенова, С. В. Куприянов. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2015. 334 с. ISBN 978-5-7677-2064-4
52. Лоскутов А. Ю., Михайлов А. С. Основы теории сложных систем. М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2007. 620 с.
53. Лоскутов А. Ю., Михайлов А. С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.
54. IUPS Physiome Project // International union of physiological sciences. URL: www.iups.org/physiome-project/ (дата обращения: 10.12.2017).
55. Mathematical Markup Language (MathML) Version 3.0 2nd Edition // W3C Recommendation 10 April 2014. URL: w3.org/TR/MathML (дата обращения: 10.12.2017).
56. Колпаков Ф. А. Формальное описание и визуальное моделирование биологических систем // дис. ... канд. биол. наук: 03.01.09. Москва, 2011. 150 с.
57. Киселев И. Н., Семисалов Б. В., Бибердорф Э. А., Шарипов Р. Н., Блохин А. М., Колпаков Ф. А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека // Матем. биология и биоинформ. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
58. Колпаков Ф. А. Компьютерное моделирование системы // Система кровообращения и артериальная гипертензия: биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / под ред. А. Л. Маркель, А. М. Блохин, Л. Н. Иванова. М.: Litres, 2017. С. 135–204. ISBN 978-5-7692-1021-1

59. Иваницкий Г.Р. Мир глазами биофизика. М.: Педагогика, 1985. 128 с.
60. Волькенштейн М. В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 592 с.
61. Блюменфельд Л. А. Проблемы биологической физики / изд. 2-е, испр. и доп., М.: Наука, 1977. 336 с.
62. Высшая аттестационная комиссия (ВАК). Паспорта научных специальностей. URL: vak.ed.gov.ru/316 (дата обращения: 12.12.2017).
63. Лахно В. Д., Султанов В. Б. О возможности сверхбыстрого переноса заряда в ДНК. Матем. биология и биоинформ. 2009. Т. 4. № 2. С. 46–51.
64. Каширина Н. И., Лахно В. Д. Континуальная модель одномерного биполярона Холстейна в ДНК // Матем. биология и биоинформ. 2014. Т. 9. № 2 С. 430–437. URL: www.matbio.org/article.php?id=202
65. Фиалко Н. С., Пятков М. И., Лахно В. Д. Динамика заряда в однородной цепочке с дефектом // Препринты ИПМ им. М. В. Келдыша. 2018. № 16, 12 с. URL: library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2018-16
66. Иваницкий Г.Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // УФН. 2010. Т. 180. № 4. С. 337–369. DOI: [10.3367/UFNr.0180.201004a.0337](https://doi.org/10.3367/UFNr.0180.201004a.0337)
67. Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Едиториал УРСС, 2002. 160 с. ISBN 5-354-00121-8
68. Серебрянский И. Системная биология: перспективы и проблемы // Fox Chase Cancer Center, 29 июля 2014 г.
URL: bioinformaticsinstitute.ru/sites/default/files/07-29-1-serebriiski.pdf (дата обращения: 29.10.2017).
69. Арнольд В. И. Что такое математическая физика? УФН. 2004. Т. 174. № 12. С. 1381–1382. DOI: [10.3367/UFNr.0174.200412i.1381](https://doi.org/10.3367/UFNr.0174.200412i.1381)
70. Владимиров В. С. Что такое математическая физика? // Препринт Математического института им. В.А. Стеклова РАН. М.: МИАН, 2006. 20 с.
71. Математический энциклопедический словарь. / Гл. ред. Прохоров Ю. В. М.: Сов. энциклопедия, 1988. 847 с.
72. Noble D. Modelling the heart – from Genes to Cells to the Whole Organ. Science. 2002. V. 295. №. 5560. P. 1678–1682. DOI: [10.1126/science.1069881](https://doi.org/10.1126/science.1069881)
73. Классификатор РФФИ для конкурсов 2018 года.
URL: www.rfbr.ru/rffi/ru/reference_materials (дата обращения: 12.10.2017).

Оглавление

Введение	3
1. Первые этапы становления современной биологии	4
2. Физиологический подход к описанию работы сердца	4
3. Биофизический этап изучения работы сердца	6
4. Нужна ли смена кардиологической парадигмы?	8
5. Противостояние редукционизма и холизма	10
6. Проект «Физиом» как компромисс между редукционизмом и холизмом ...	13
7. Сравнение физики биологических объектов и биофизики	19
8. Математическая физика биообъектов	23
9. Кардиофизика как раздел математической физики биообъектов	25
Список литературы.....	26